

КЛИНИЧЕСКАЯ
ГЕПАТОЛОГИЯ



И.В. Маев, Д.Н. Андреев,
Ю.А. Кучерявый, Д.Т. Дичева

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ
КАРЦИНОМА
С ПОЗИЦИЙ
СОВРЕМЕННОЙ
МЕДИЦИНЫ

Пособие для врачей

Москва
2022

И.В. Маев, Д.Н. Андреев,
Ю.А. Кучерявый, Д.Т. Дичева

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Пособие для врачей

Москва
2022

УДК 616.36-006-07-085(07)
ББК 55.694.13-4-5я7
ГЗ6

Гепатоцеллюлярная карцинома с позиций современной медицины: пособие для врачей / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, Д.Т. Дичева. – М.: Прима Принт, 2022. – 40 с.: ил. – ISBN 978-5-6046641-4-8.
I. Маев И.В.

В настоящем пособии освещены современные данные о гепатоцеллюлярной карциноме, включая вопросы ее дефиниции, эпидемиологии, этиопатогенеза и особенностей клинической картины. Особое внимание уделено скринингу, диагностике и лечению гепатоцеллюлярной карциномы с позиций доказательной медицины и современных рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2018 г.), а также Ассоциации онкологов России, Российского общества клинической онкологии и Российского общества рентгенологов и радиологов (AOP-RUSSCO-POPP, 2020 г.)

Пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, онкологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

Андреев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница».

Дичева Диана Тодоровна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

УДК 616.36-006-07-085(07)
ББК 55.694.13-4-5я7

ISBN 978-5-6046641-4-8

© Коллектив авторов, 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Дефиниция	5
Эпидемиология	5
Этиология и патогенез	9
Клиническая картина	16
Скрининг.....	17
Диагностика	20
Стадирование.....	23
Лечение.....	25
Превенция	28
Литература	33

Список сокращений

АФП	– альфа-фетопротейн
ДИ	– доверительный интервал
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
ПГАИ	– полногеномные ассоциативные исследования
УДХК	– урсодезоксихолевая кислота
УЗИ	– ультразвуковое исследование
BSLC	– классификация рака печени Барселонской клиники
EASL	– Европейская ассоциация по изучению печени
ESOG	– Восточная кооперативная онкологическая группа
HBV	– вирус гепатита В
HCV	– вирус гепатита С

Дефиниция

Рак печени является глобальной проблемой здравоохранения, что отражается его ведущими местами в структуре заболеваемости и смертности от онкологической патологии. По некоторым оценкам к 2025 году ежегодная глобальная заболеваемость раком печени будет превышать 1 миллион человек в год.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью печени, исходящей из гепатоцитов, и характеризуется быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом. На сегодняшний день в структуре злокачественных опухолей печени на ГЦК приходится около 90%.

В системе международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) рассматриваемая патология относится к рубрике «Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков» и кодируется С22.0 «Печеночно-клеточный рак. Гепатоцеллюлярный рак». Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11 включает в себя диагноз «Печеночно-клеточный рак печени» под кодом 2С12.02.

Эпидемиология

По состоянию на 2020 год ГЦК занимает 6 место во всем мире по частоте развития среди всех злокачественных опухолевых заболеваний. При этом данная опухоль стойко удерживает 3-е место по показателю летальности среди онкологических заболеваний, уступая лишь раку легких и колоректальному раку (рис. 1).

Показатель заболеваемости ГЦК варьирует в зависимости от географического региона (рис. 2). Самая высокая заболеваемость ГЦК наблюдается в Восточной Азии, при этом Монголия является аб-

Рисунок 1.
Заболеваемость и смертность в структуре злокачественных онкологических заболеваний (GLOBOCAN, 2020 г.)

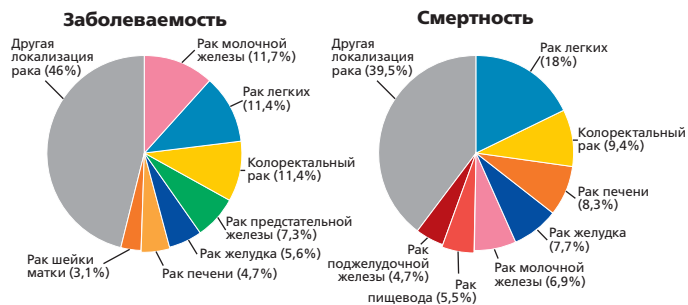
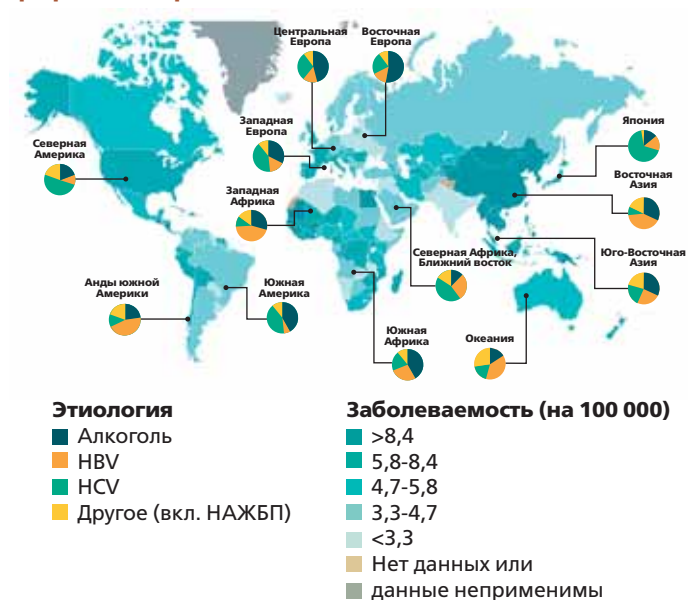


Рисунок 2.
Общемировая заболеваемость ГЦК в зависимости от географического региона и этиологии (Llovet J.M. et al., 2021 г.)



солютным лидером по этому показателю в мире. Вирус гепатита В (HBV) является основным этиологическим фактором ГЦК в большинстве регионов Азии (за исключением Японии), Южной Америки и Афри-

ки. В свою очередь, вирус гепатита С (HCV) является преобладающим казуативным фактором ГЦК в Западной Европе, Северной Америке и Японии. В Центральной и Восточной Европе употребление алкоголя выходит на первый план в этиоструктуре рака ГЦК. На настоящий момент неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым быстро растущим популяционным фактором риска ГЦК, который, как ожидается, станет преобладающей причиной этого злокачественного заболевания в развитых странах в ближайшем будущем.

В развивающихся странах основной причиной широкой распространенности ГЦК является недостаточная доступность квалифицированной медицинской помощи и отсутствие программ скрининга, вследствие чего редко проводится эффективная противовирусная терапия, предотвращающая прогрессирование хронического заболевания печени до стадии ГЦК. Помимо этого, более скромные возможности диагностики в этих регионах приводят к распознаванию ГЦК на далеко зашедших стадиях, что отражается на показателях летальности. В тоже время в развитых азиатских странах с высоким уровнем медицинского обслуживания главной причиной широкой распространенности ГЦК является высокая инфицированность населения гепатотропными вирусами, прежде всего В и С. Так, в Японии основной причиной ГЦК является инфицированность вирусом гепатита С, а в Китае – вирусом гепатита В. В настоящий момент в большинстве регионов мира отмечается снижение заболеваемости вирусным гепатитом В, что связано с успехами вакцинации, однако количество новых случаев ГЦК в Китае до сих пор велико.

В Российской Федерации в 2020 году заболеваемость ГЦК насчитывает 4,2 случая в год, а показатель смертности равен 4,0 на 100 000 населения. При этом в генезе ГЦК в нашей стране большую роль играют как вирусные, так и токсические поражения печени.

Пристальный интерес к изучению естественного течения заболевания и его ранней диагностике обусловлен тем, что смертность в этой когорте пациентов

достигает 95%, а 5-летняя выживаемость – лишь 6,9%. С учетом того, что лишь у малого процента пациентов ГЦК диагностируется на ранних стадиях, медиана выживаемости составляет всего 11 месяцев. Установлено, что из 782 000 новых случаев ГЦК в год примерно 600 000 заканчивается летально уже в течение первого года. При этом исследователи полагают, что распространенность ГЦК продолжит повышаться в ближайшие десятилетия. С 1993 по 2002 годы в мире был отмечен почти двукратный рост заболеваемости ГЦК, а за последние 30 лет этот показатель увеличился более чем в 3 раза. В свою очередь, согласно недавнему систематическому обзору, смертность от ГЦК в период с 2002 по 2012 год выросла на 35%. Причиной вышеотмеченных тенденций в первую очередь является увеличение числа больных, страдающих циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов В и С, а также оптимизация лечения пациентов на стадии цирроза печени, продлевающая их срок жизни и уменьшающая смертность вследствие таких причин как печеночная кома и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода или эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка на фоне портальной гипертензии.

У мужчин ГЦК встречается в 2,4-3,7 раз чаще, нежели чем у женщин. Причины гендерных отличий продолжают активно изучаться, хотя у мужчин предполагается более частое наличие таких факторов риска ГЦК, как инфицирование гепатотропными вирусами, злоупотребление алкоголем, табакокурение и избыточная масса тела. Кроме того, отмечена корреляционная связь между уровнем тестостерона и частотой ГЦК, что предполагает роль половых гормонов в канцерогенезе этой опухоли. Помимо этого, исследователи обращают внимание на протективную роль эстрогенов, защищающих гепатоциты от злокачественной трансформации за счет снижения продукции IL-6 Купферовскими клетками. Отдельно стоит отметить, что и смертность от ГЦК в когорте пациентов мужского пола, как правило, в 3-5 раз выше, чем у женщин.

Частота ГЦК прогрессивно возрастает с возрастом во всех популяциях. Отмечено, что ГЦК редко встречается в возрасте до 40 лет и достигает пика в возрастной группе старше 65 лет. При этом в Японии пик заболеваемости приходится на 70-80 лет. В свою очередь распространенность ГЦК среди педиатрической популяции очень мала.

Этиология и патогенез

ГЦК характеризуется мультифакториальным генезом, обусловленным различными каузативными факторами (табл. 1). Патофизиология ГЦК представляет собой сложный многоэтапный процесс. Взаимодействие различных факторов лежит в основе ранних стадий злокачественной трансформации гепатоцитов и развития ГЦК. Эти факторы включают в себя генетическую предрасположенность, характер взаимодействия между вирусными и невирусными факторами риска, клеточное микроокружение, особенности иммунного ответа организма, а также тяжесть основного хронического заболевания печени (рис. 3).

Более 80-90% случаев ГЦК развивается на фоне цирроза печени различной этиологии и прежде всего вирусной (HBV, HCV). Частота трансформации цирроза печени в ГЦК может достигать около 5% за трех-четырёхлетний период. На риск ГЦК у больных циррозом печени влияет тяжесть поражения печени (выраженная тромбозитопения, варикозное расширение вен пищевода, значительное повышение жесткости паренхимы печени по данным ультразвуковой эластографии), пожилой возраст, а также мужской пол. Помимо этого, значимыми факторами риска развития этого заболевания являются злоупотребление алкоголем, прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также употребление пищи, содержащей высокие концентрации канцерогена афлатоксина В1.

Таблица 1.

Факторы риска развития ГЦК

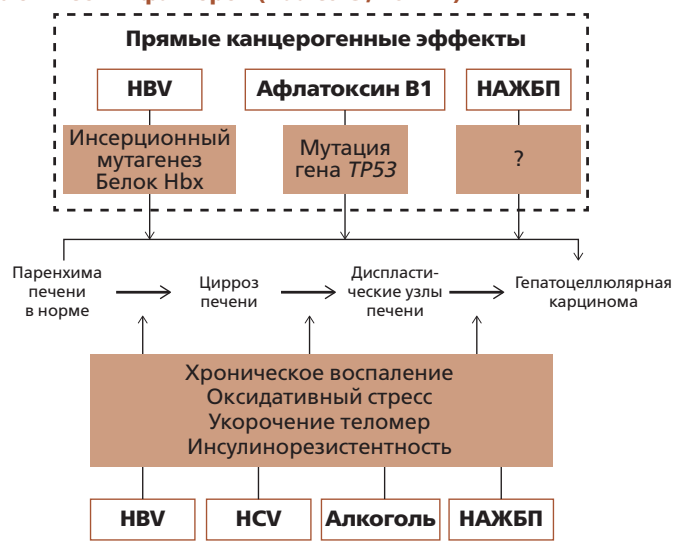
Основные факторы риска
Цирроз печени вне зависимости от этиологии
Хроническая HBV-инфекция
Хроническая HCV-инфекция
Употребление пищи, контаминированной афлатоксином В1
Другие заболевания печени
Неалкогольная жировая болезнь печени
Гемохроматоз
Болезнь Вильсона – Коновалова
Дефицит α -1-антитрипсина
Синдром Бадда – Киари
1-й тип наследственной тирозинемии
Болезнь накопления гликогена (1-го и 2-го типа)
Наследственные заболевания, не ассоциированные с патологией печени
Атаксия – телеангиоэктазия
Гиперцирулинемия
Другие факторы
Табакокурение
Сахарный диабет
Прием оральных контрацептивов

В настоящее время значимую роль в генезе ГЦК отводят генетической предрасположенности. Полногеномные ассоциативные исследования (ПГАИ; от англ. genome-wide association study, GWAS) позволили идентифицировать несколько локусов в большей или меньшей степени определяющих predisпозицию к ГЦК, особенно в исходе гепатитов вирусного генеза. Систематический обзор 2017 года, объединивший результаты четырех крупных ПГАИ, продемонстрировал, что факторами риска ГЦК являются следующие однонуклеотидные полиморфизмы: KIF1B (rs17401966), HLA-DQAQ/DRB1 (rs9272105), HLA-DQ (rs9275319), GRIK1 (rs455804), STAT4 (rs7574865), MICA (rs2596542).

Высокопроизводительные методики секвенирования нового поколения позволили идентифицировать паттерны генетических изменений в генах-онкосупрессорах и онкогенах при ГЦК. Активация теломеразы в результате мутаций промотора гена

Рисунок 3.

Многоэтапный процесс канцерогенеза печени и роль этиологических факторов (Nault J.C., 2014 г.)



TERT, вирусные вставки, транслокация хромосом и амплификация генов являются наиболее частыми молекулярно-генетическими альтерациями, ассоциированными с развитием ГЦК. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что активация сигнального пути Wnt- β -катенин, участвующего в развитии злокачественных опухолей, в 30-50% случаев ГЦК ассоциировано с мутациями генов *CTNNB1*, *AXIN1* и *APC*. Другие частые мутации и генетические альтерации при ГЦК ответственные за регуляцию клеточного цикла (*TP53*, *RB1*, *CCNA2*, *CCNE1*, *PTEN*, *ARID1A*, *ARID2*, *RPS6KA3* и *NFE2L2*).

Хронический гепатит В. Около 378 млн человек инфицировано вирусом гепатита В, при этом у 25% из них впоследствии отмечается исход в ГЦК. В 1994 году в Лионе (Франция) международное агентство по изучению рака официально зарегистрировало HBV как канцерогенный фактор для людей. Согласно наблюдением за естественным течением инфекции, ГЦК развивается в период от нескольких лет до несколь-

ких десятков лет. Риск развития ГЦК в течение жизни у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, составляет 10-25%. Темпы прогрессирования хронической HBV-инфекции до стадии распространенного фиброза/цирроза печени/ГЦК зависят от множества факторов:

- мужской пол,
- пожилой возраст пациента,
- длительность течения инфекции,
- принадлежность пациента к азиатской или африканской расе,
- семейный анамнез по ГЦК,
- злоупотребление алкоголем,
- наличие HBeAg,
- вирусная нагрузка HBV ДНК более 100 000 копий на мл,
- коинфекция (с гепатитами С и дельта),
- контакт с афлатоксином В1.

У HBV-инфицированных пациентов на стадии цирроза печени риск формирования ГЦК возрастает в 100 раз по сравнению со здоровыми лицами. Эти данные иллюстрируют чрезвычайную актуальность вакцинации, своевременного выявления и адекватного лечения уже сформировавшихся случаев хронического гепатита В.

Механизм канцерогенного действия HBV по отношению к гепатоцитам до конца не расшифрован. На сегодня представляется, что вирус может оказывать как прямое канцерогенное действие, так и опосредованное. В частности, доказано, что HBV интегрируется в геном гепатоцитов примерно в 90% случаев HBV-ассоциированного ГЦК. Именно интеграции вируса в определенных областях генома клетки-хозяина могут индуцировать развитие рака путем генерации инсерционного мутагенеза в ключевых генах; индукции хромосомной нестабильности; транскрипции нижестоящих раковых клеточных генов и/или образования постоянного источника экспрессии вирусных белков (особенно белка HBx). При этом опосредованные канцерогенные эффекты вируса состоят

в каскаде некровоспалительных изменений, приводящих к нарастаю фиброза вплоть до цирроза печени и опухолевой трансформации.

Хронический гепатит С. По разным оценкам от 71 до 158 млн человек во всем мире являются хроническими носителями HCV инфекции. При этом около 3-4 миллионов человек инфицируется HCV каждый год. В развитых странах хронический гепатит С является основной этиологической причиной ГЦК. Отмечено, что частота трансформации HCV-ассоциированного цирроза печени в ГЦК составляет около 2-6% в год. При этом исследователи обращают внимание на то, что развитие ГЦК возможно в 1-3% случаях на протяжении 30 лет хронической HCV инфекции. Это подтверждают статистические данные, согласно которым риск развития ГЦК у HCV-инфицированных в 15-20 раз выше, чем у здоровых лиц. Важно отметить, что ГЦК у HCV-инфицированных развивается в более старшем возрасте чем у HBV-инфицированных пациентов. Значимыми факторами риска развития ГЦК у HCV-инфицированных лиц являются:

- цирроз печени,
- мостовидный фиброз печени,
- пожилой возраст,
- длительность течения инфекции,
- принадлежность пациента к африканской расе,
- ожирение,
- коинфекция с гепатитом В или ВИЧ.

HCV в отличие от HBV не встраивается в геном гепатоцита, поэтому канцерогенный эффект вируса опосредован такими механизмами, как хроническое воспаление, индукция гибели клеток с последующей пролиферацией. Успехи современной противовирусной терапии позволяют достичь устойчивого вирусологического ответа у большинства пролеченных пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, что приводит к полному излечению заболевания, а значит, к прекращению процесса трансформации в фиброз/цирроз печени.

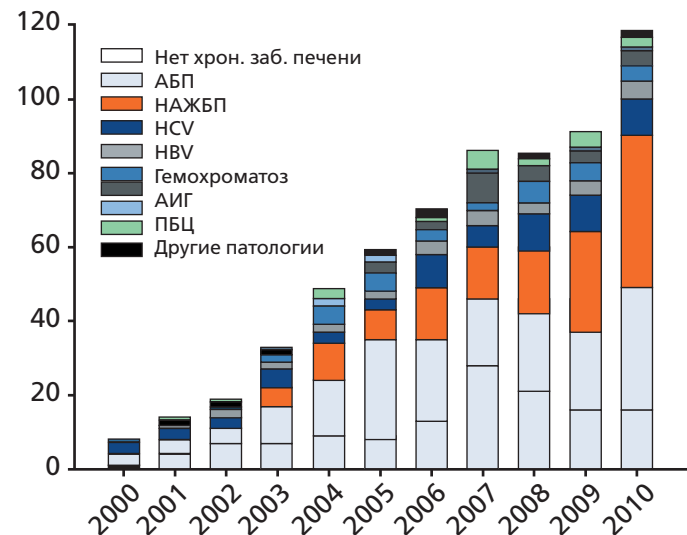
Алкогольная болезнь печени. В развитых странах среди причин развития ГЦК важную роль занимает злоупотребление алкоголем. Достоверно доказано, что употребление алкоголя в дозе более 50-70 г в сутки в течение нескольких лет является фактором риска ГЦК. У пациентов с циррозом печени токсического (алкогольного) генеза классов А и В по Чайлд – Пью частота развития ГЦК составляет около 2,5% в год. При этом прекращение употребления алкоголя снижает риск развития ГЦК на 6-7% в год. Вирусы гепатита В и С выступают в качестве синергистов при алкогольном (токсическом) поражении печени в рамках развития ГЦК.

Неалкогольная жировая болезнь печени. В настоящий момент в развитых странах НАЖБП начинает занимать лидирующие позиции в этиологической структуре ГЦК (рис. 4). Достаточно в большом проценте случаев определить генез ГЦК не представляется возможным, однако среди пациентов с криптогенным циррозом печени существенную долю занимают именно пациенты в исходе НАЖБП, не получавшие адекватного динамического наблюдения и, как следствие, коррекционных мероприятий. Этот феномен объясняется тем, что на стадии цирроза печени крайне трудно выделить морфологические стигмы НАЖБП и таким образом подтвердить значимость этого заболевания в генезе цирроза печени и ГЦК.

Прогрессирующий паттерн поражения печени при МАЖБП детерминирует повышенный риск развития цирроза печени и ГЦК. Согласно метаанализу Stine J.G. и соавт. (2018 г.) риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с МАЖБП на доцирротической стадии существенно выше, чем при других этиологических вариантах поражения печени на этой же стадии (ОШ 2,61; 95% ДИ: 1,27-5,35). Недавний метаанализ Orci L.A. и соавт. (2022 г.), обобщивший результаты 18 исследований (n=470 404), показал, что у пациентов с МАЖБП на доцирротической стадии обобщенная частота развития ГЦК составляет 0,03 на 100 человеко-лет (95% ДИ: 0,01-0,07), а у больных циррозом – 3,78 на 100 человеко-лет (95% ДИ: 2,47-5,78).

У пациентов с циррозом печени в исходе НАЖБП отмечается высокий риск развития ГЦК с частотой 2,6% в год. В исходе НАЖБП возраст пациента на момент диагностики ГЦК больше, чем при других хронических заболеваниях печени (71,3 лет против 67,1 лет; $p < 0,001$). При этом выживаемость пациентов с ГЦК в исходе НАЖБП составляет 11,4 месяца. Сахарный диабет как фактор риска НАЖБП также рассматривается исследователями в качестве фактора риска ГЦК. Инсулинорезистентность, стеатоз, оксидативный стресс и нарушения в продукции адипокинов и цитокинов являются наиболее значимыми факторами патогенеза НАЖБП и по всей видимости играют роль в канцерогенезе. Ожирение является независимым фактором риска развития НАЖБП, а также ассоциировано с развитием ГЦК. В одном из метаанализов было показано, что риск развития ГЦК у пациентов с ожирением почти в два раза выше, чем у лиц с нормальной массой тела (ОР 1,89; 95% ДИ: 1,51-2,36).

Рисунок 4.
Этиологическая структура ГЦК в Великобритании (Dyson J. et al., 2014 г.)



Афлатоксин В1. В развивающихся странах Африки и Азии потребление канцерогена афлатоксина В1 занимает важную роль в генезе ГЦК. Афлатоксин В1 продуцируется грибами рода *Aspergillus*, хорошо воспроизводимыми в климатических условиях жарких стран, где пищевые продукты обильно контаминируются афлатоксином. Активный метаболит афлатоксина В1 – экзо-8,9-эпоксид связывается с ДНК, оказывая мутагенный эффект, приводя к инактивации гена-онкосупрессора р53. В эндемичных районах этот механизм канцерогенеза наблюдается в 30-60% случаев ГЦК.

Наследственные заболевания печени. ГЦК развивается примерно у 45% пациентов с наследственным гемохроматозом. У этих пациентов злокачественная трансформация может наблюдаться и на стадиях, предшествующих циррозу печени. Накопление свободного железа в тканях является фактором канцерогенеза в силу генерации реактивных форм кислорода, повреждающих ДНК. При вторичном гемохроматозе риск развития ГЦК также выше, чем в популяции. В свою очередь формирование ГЦК у пациентов, страдающих болезнью Вильсона – Коновалова, отмечается лишь на стадии цирроза печени.

Клиническая картина

Спектр клинических признаков ГЦК варьирует между двумя крайними клиническими формами болезни – от бессимптомного течения заболевания до развернутой картины печеночной недостаточности. Характерными клиническими проявлениями ГЦК считаются: абдоминальная боль, потеря массы тела, слабость, нарастание асцита, лихорадка, а в ряде случаев – желтуха (табл. 2). Однако при диагностике заболевания на ранних стадиях данные симптомы могут отсутствовать, что более характерно для опухолей малого размера. Среди физикальных находок достаточно часто наблюдается гепатоспленомегалия.

При опухолях большого размера нередко пальпируется значительно увеличенная в размерах, каменистой плотности, бугристая болезненная печень.

Важно отметить, что ГЦК часто развивается на фоне уже имеющего место цирроза печени, последний и определяет клиническую картину заболевания. Появление у пациента с циррозом печени абдоминальной боли, ухудшения ответа на эффективную ранее терапию диуретическими средствами должно настораживать лечащего врача для исключения ГЦК.

Таблица 2.

Клинические и физикальные признаки ГЦК

Признак	Частота (%)
Абдоминальная боль	59-95
Потеря массы тела	34-71
Слабость	22-53
Неспецифические желудочно-кишечные симптомы	25-28
Желтуха	5-26
Гепатомегалия	54-98
Асцит	35-91
Лихорадка	11-54
Спленомегалия	27-42
Истощение	25-41

Скрининг

Чрезвычайно важным является скрининговое обследование пациента с циррозом печени (вне зависимости от этиологии заболевания), ставящее своей целью раннее выявление ГЦК. В программы скринингового обследования (1 раз в 3-6 мес.) необходимо включать пациентов с высоким риском развития гепатоцеллюлярного рака. Так, проведение скрининга рекомендуется в следующих группах пациентов:

- пациенты с циррозом печени, классы А и В по Чайлду – Пью;
- пациенты с циррозом печени, класс С по Чайлду – Пью, ожидающие трансплантации печени;

- пациенты с активным гепатитом В без цирроза или с ГЦК в семейном анамнезе;
- пациенты с хроническим гепатитом С и выраженным фиброзом печени F3.

Кроме того, необходимость скринингового обследования доказана для следующих категорий пациентов: азиатского происхождения, мужского пола – старше 40 и женского – старше 50 лет; с алкогольной болезнью печени; с болезнями накопления (болезнь Вильсона – Коновалова, наследственный гемохроматоз); с неалкогольным стеатогепатитом, ассоциированным с сахарным диабетом и ожирением; с первичным билиарным холангитом. Ряд исследователей настойчиво рекомендует включение в группу скрининга ГЦК и пациентов с длительным анамнезом хронического вирусного гепатита В и С (табл. 3).

Таблица 3.

Группы пациентов, подлежащих скринингу ГЦК

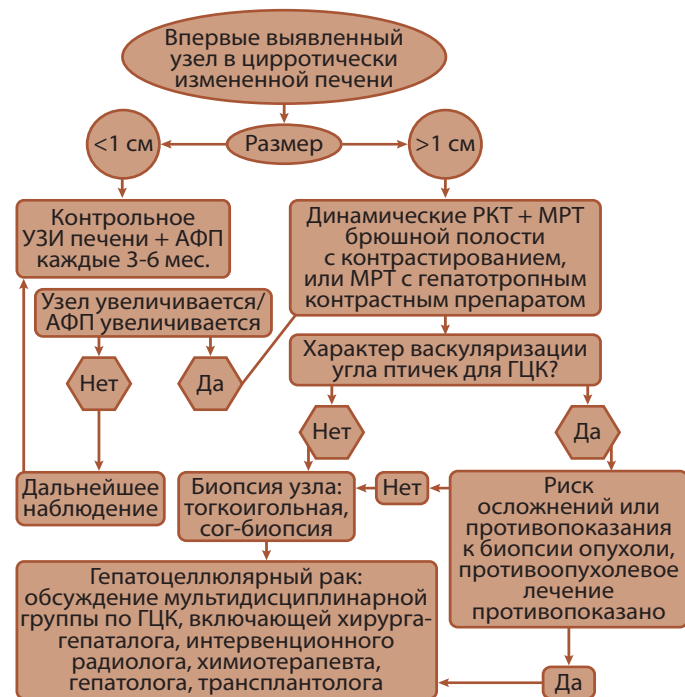
Группы пациентов	Частота выявления ГЦК (%)
HBV-инфицированные пациенты с циррозом печени	3-8
HCV-инфицированные пациенты с циррозом печени	3-5
Пациенты с первичным билиарным холангитом на стадии цирроза печени	3-5
Пациенты с гемохроматозом на стадии цирроза печени	Неизвестна, вероятно, более 1,5%
Пациенты с дефицитом α -1-антитрипсина на стадии цирроза печени	Неизвестна, вероятно, более 1,5%
HBV-инфицированные азиаты, мужчины старше 40 лет	0,4-0,6
HBV-инфицированные азиаты, женщины старше 50 лет	0,3-0,6
HBV-инфицированные пациенты с отягощенным семейным анамнезом по ГЦК	Неизвестна, вероятно, выше чем у пациентов без отягощенного семейного анамнеза
HCV-инфицированные пациенты со стадией фиброза F3	Менее 1,5
HCV-инфицированные пациенты (мужчины младше 40 лет и женщины младше 50 лет)	Менее 0,2
Пациенты с циррозом печени в исходе не перечисленных выше заболеваний	Неизвестна

В клинической практике для скрининга ГЦК применяют ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и серологический анализ с определением уровня альфа-фетопротеина (АФП).

УЗИ характеризуется достаточно высокой для скрининговой методики диагностической точностью (чувствительность 58-89%, специфичность более 90%). Метод не несет лучевой нагрузки, что позволяет проводить повторные исследования в необходимые сроки. При выявлении образования более 1 см в печени для подтверждения диагноза проводят компьютерную томографию (КТ) с контрастированием или магнитно-резонансную томографию (МРТ) (рис. 5).

Рисунок 5.

Диагностический алгоритм при выявлении узловых образований в цирротической печени у пациентов группы риска развития гепатоцеллюлярного рака (AOP-RUSSCO-POPP, 2020)



АФП – наиболее широко определяемый биомаркер ГЦК. Стабильно высокий уровень АФП рассматривается в качестве фактора риска ГЦК. Примечательно, что ранее (до 2005 г.) АФП в основном использовался в диагностических целях, а не для скрининга. Уровень АФП >1000 МЕ/мл рассматривается в качестве неблагоприятного прогностического фактора.

Диагностика

Хотя диагноз ГЦК требует гистологической верификации, ключевую роль в диагностике и стадировании процесса на сегодняшний день имеют лучевые методы исследования. Постановка диагноза по результатам биопсии считалась «золотым» стандартом до 2000-х годов, однако этот подход был пересмотрен в силу целого ряда недостатков: часто сложным доступом к очаговому поражению, а также риском осложнений, таких как кровотечение и диссеминация опухоли по пути прохождения иглы. Кроме того, даже морфологу экспертного уровня было нелегко точно дифференцировать диспластические очаги высокой степени и раннюю стадию ГЦК.

В настоящий момент, согласно современным рекомендациям, диагноз ГЦК устанавливается на основании наличия характерной радиологической картины – поглощение контраста в артериальную фазу и вымывание в венозную и отсроченную фазы. Для неинвазивной диагностики считается достаточным выявление этого критерия с помощью одного визуализирующего метода при узлах более 2 см и двумя методами при узлах 1-2 см в диаметре (КТ, МРТ и УЗИ с контрастированием).

С учетом того, что радиологическим критерием ГЦК служит сосудистая динамика контрастирования опухоли, возможности УЗИ с контрастированием, где в качестве контраста применяются микропузырьки нетоксичного газа гексофторида серы, ограниче-

ны внутрисосудистым пространством в отличие от йодного контраста при КТ или гадолиния при МРТ, быстро проникающих из крови во внеклеточное пространство. Поэтому с целью неинвазивной диагностики ГЦК рекомендуется применение КТ и МРТ последнего поколения (рис. 6, 7). Средняя чувствительность КТ при диагностике ГЦК составляет 67,5% (95% ДИ: 55-80%), а специфичность – 92,5% (95% ДИ: 89-96%). При этом в случае образования более чем 2 см в диаметре специфичность КТ может достигать 100%, а при узлах от 1 до 2 см данный показатель составляет около 95%. КТ также является высокоинформативным методом для оценки распространенности, а значит, стадирования опухолевого процесса. Средняя чувствительность МРТ с гадолинием при диагностике ГЦК составляет 80,6% (95% ДИ: 70-91%), а специфичность – 84,8% (95% ДИ: 77-93%).

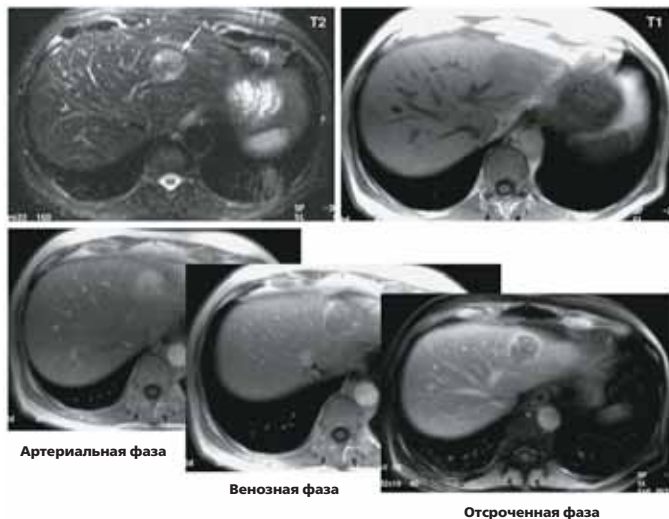
Рисунок 6.

Радиологические признаки ГЦК при использовании четырехфазной КТ с йодсодержащим контрастным усилением



Рисунок 7.

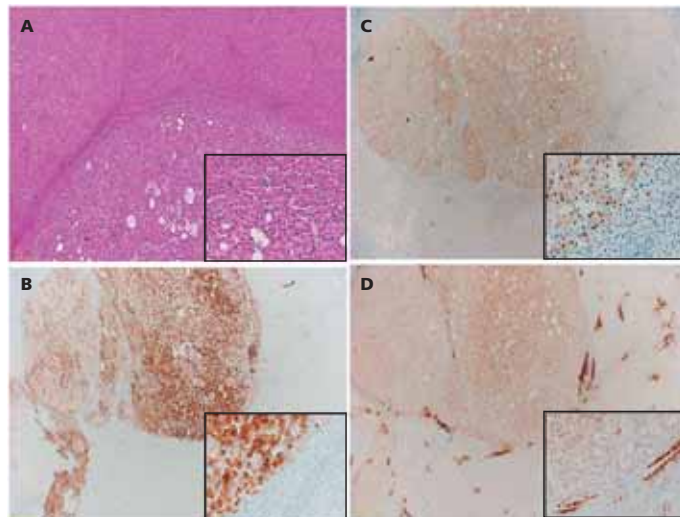
Радиологические признаки ГЦК при использовании мультифазной динамической МРТ с контрастным усилением



На настоящий момент верификация диагноза с помощью гистологического исследования биоптата требуется в среднем 35% пациентов, у которых не было получено характерной радиологической картины, а также в тех случаях, когда образование в печени наблюдается на фоне нормальной, неизменной паренхимы органа. Патоморфологический диагноз ГЦК основан на рекомендациях Международной консенсусной группы. Для дифференцирования диспластических очагов высокой степени от ранней стадии ГЦК рекомендуется иммунное окрашивание на глипикан 3 (GPC3), белки теплового шока 70 (HSP70) и глутаминсинтетазу (рис. 8) и/или определение профиля экспрессии генов (GPC3, LYVE1 и сурвивина). Дополнительное окрашивание может применяться для выявления признаков клеток-предшественниц (K19 и EpCAM) или оценки неоваскуляризации (CD34).

Рисунок 8.

Патоморфологические и иммуногистохимические признаки ГЦК: А – окраска гематоксилин и эозин; В – окрашивание на глипикан 3; С – окрашивание к белкам теплового шока 70; D – окрашивание на глутаминсинтетазу



Стадирование

Точное стадирование ГЦК необходимо для определения прогноза и выбора соответствующей тактики лечения у конкретного пациента. Помимо стандартной классификации TNM (табл. 4) наиболее часто в клинической практике для стадирования ГЦК используется классификация рака печени Барселонской клиники (BCLC), рекомендуемая EASL (2018 г.). Данная система позволяет выделить пять стадий ГЦК (0, A, B, C и D), определяющих прогностические факторы и тактику лечения. Прогноз определяется характеристиками опухоли (размер, число очагов, сосудистая инвазия, N1, M1), состоянием функции печени и общим состоянием здоровья пациента (по шкале ECOG, табл. 5). По классификации BCLC выделяют 5 стадий:

- очень ранняя стадия (BCLC 0) – солитарная опухоль печени <2 см в диаметре;
- ранняя стадия (BCLC A) – солитарная опухоль печени любого размера или не более 3 узлов размером до 3 см, не распространяющиеся на магистральные сосуды печени, соседние анатомические структуры, у пациента без опухолеспецифических жалоб в удовлетворительном объективном состоянии (ECOG 0) при сохранной функции печени;
- промежуточная стадия (BCLC B) – случаи изолированного бессимптомного множественного опухолевого поражения печени без макрососудистой инвазии у пациентов в удовлетворительном состоянии (ECOG 0) при сохранной функции печени;
- распространенная стадия (BCLC C) – симптомная опухоль, ухудшающая объективное состояние пациента (ECOG 0-2), любого размера с инвазией или без инвазии в магистральные печеночные сосуды и/или с внепеченочным распространением при сохранной функции печени;
- терминальная стадия (BCLC D) – случаи заболевания со значимым ухудшением объективного состояния (опухоль/цирроз), декомпенсацией цирроза (класс C по Чайлд – Пью). Но при выявлении малой опухоли (солитарной размером <5 см или не более 3 узлов размером <3 см) при соответствии так называемым «Миланским критериям» возможна ортотопическая трансплантация печени.

Таблица 4.

Классификация ГЦК в системе TNM

Стадия	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T4	N0	M0
IVA	Любая T	N0	M0
IVB	Любая T	Любая N	M1

Таблица 5.

Оценка функционального статуса онкологического больного по шкале ECOG

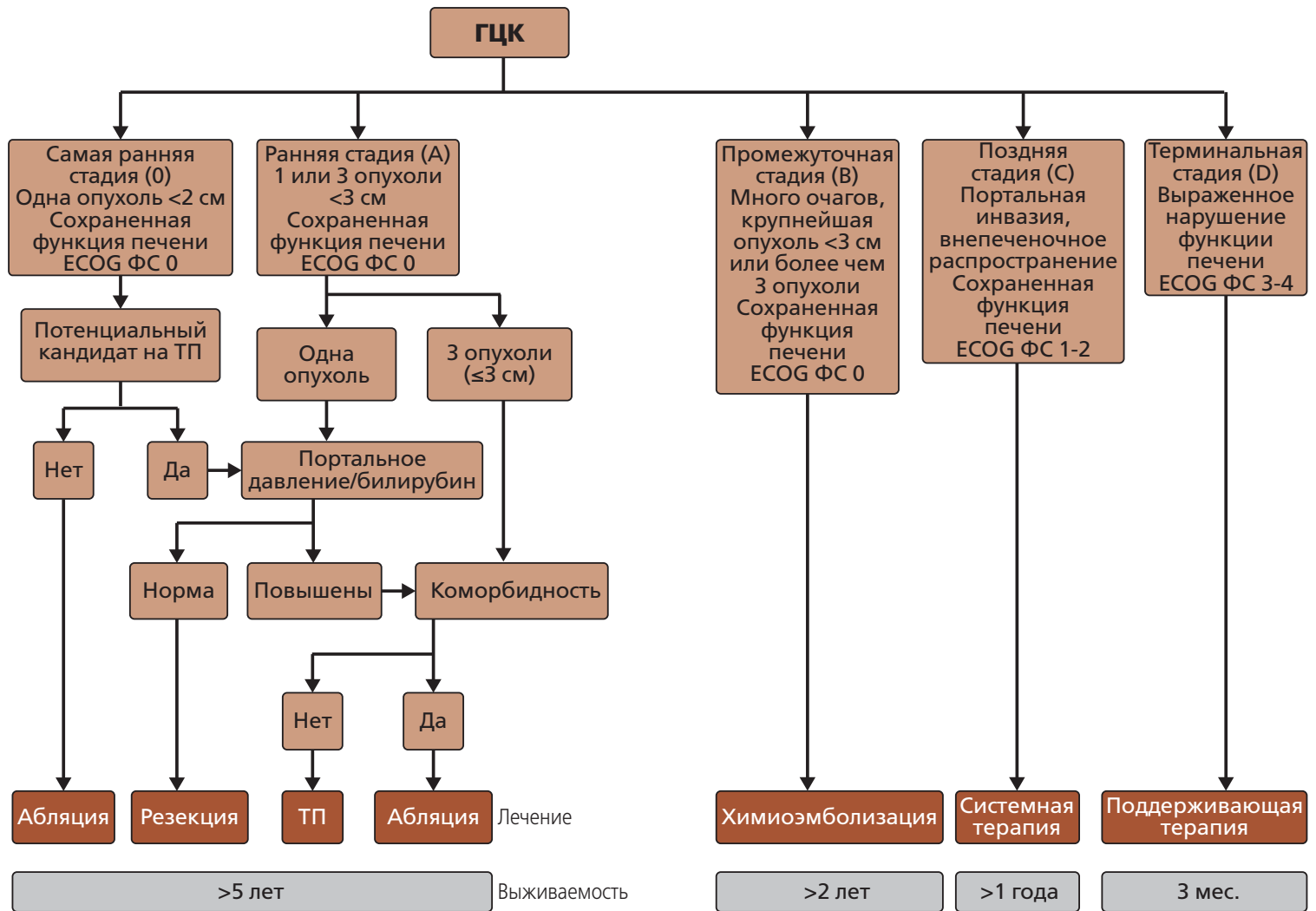
Значение	Описание
0	Пациент полностью активен, способен осуществлять физическую деятельность без ограничений
1	Пациент не способен выполнять тяжелую физическую деятельность, но может осуществлять легкую или сидячую работу
2	Пациент способен к самообслуживанию, но не может осуществлять какую бы то ни было трудовую деятельность. Более 50% времени бодрствования больной проводит активно (в вертикальном положении)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию. Более 50% времени бодрствования больной проводит в кресле или постели
4	Полная недееспособность, больной прикован к креслу или постели

Лечение

Согласно современным рекомендациям, выбор метода лечения ГЦК основывается на стадировании патологического процесса по системе BCLC (рис. 9). В целом больные с очень ранней стадией ГЦК (BCLC 0) являются оптимальными кандидатами на хирургическую резекцию опухоли. Пациентам с ранней стадией (BCLC A) ГЦК приоритетным образом рекомендуется проведение радикального лечения (резекция, трансплантация печени, локальная абляция с помощью чрескожной инъекции этанола или радиочастотная абляция). Промежуточная стадия (BCLC B) является показанием для химиоэмболизации. В случае распространенного процесса (BCLC C) терапией выбора является лекарственное лечение с применением сорафениба или ленвантаниба в качестве терапии первой линии и регорафениба или ниволумаба в качестве терапии второй линии. Пациенты с терминальной стадией заболевания (BCLC D) должны получать симптоматическое лечение. Стоит отметить, что стратегия лечения будет переходить от одной стадии к другой, в случае если определенные методы лечения неэффективны или противопоказаны.

Рисунок 9.

Выбор метода лечения ГЦК согласно модифицированной классификации BCLC (EASL, 2018 г.)



ТП – трансплантация печени
ФС – функциональный статус по ECOG

Превенция

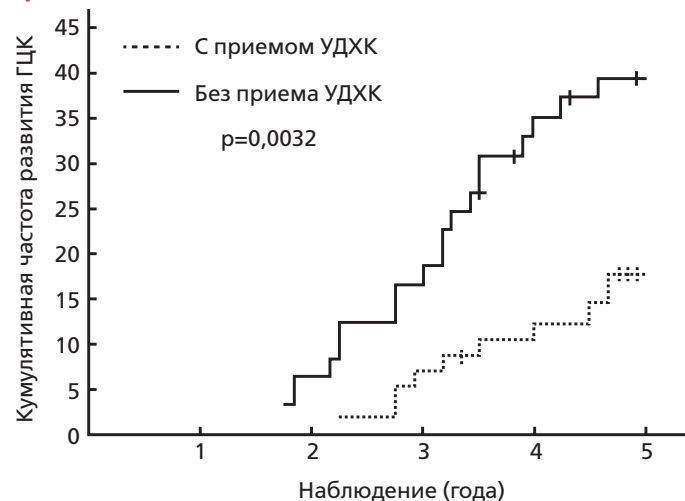
На сегодняшний день наибольший прогресс в области превенции ГЦК связан с интеграцией широкой стратегии вакцинации от HBV. Вакцина для профилактики вирусного гепатита В в мировой клинической практике применяется более 30 лет. Данный подход позволил существенно снизить частоту ГЦК в исходе хронического гепатита В во многих регионах мира. В России интенсификация этого процесса началась с момента включения в национальный календарь профилактических прививок вакцинации против HBV (приказ Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229). В свою очередь вакцины от гепатита С в настоящее время не существует из-за выраженной изменчивости генома HCV.

Основная цель лечения хронических вирусных гепатитов – улучшить выживаемость больных путем профилактики цирроза печени и ГЦК. Данная цель достигается при стойком подавлении репликации HBV и эрадикации HCV-инфекции. В нескольких ретроспективных и проспективных работах было продемонстрировано, что эффективная противовирусная терапия у пациентов с хроническими гепатитами В и С позволяет снизить риск ГЦК. Помимо этого, важной задачей в рамках профилактики ГЦК является улучшение функциональной активности печени у пациентов с хроническими заболеваниями этого органа различной этиологии. В клинической практике для реализации этой цели широко используется урсодезоксихолевая кислота (УДХК).

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о различных механизмах действия УДХК при лечении заболеваний гепатобилиарной системы, включая защиту клеток от цитотоксического влияния гидрофобных желчных кислот, иммуномодулирующее, противовоспалительное и антиапоптотическое действие. Достаточно показательным является клиническое исследование Kuiper E.M. и соавт. (2010 г.), в котором было показано, что значительным фактором риска развития ГЦК у пациентов с первичным билиарным циррозом являлось отсутствие биохимического ответа на терапию УДХК в течение 1 года лечения ($p < 0,001$). Помимо этого, внимания заслуживают результаты работы Tago K. и соавт. (2005 г.) с длительным периодом наблюдения за когортой пациентов с циррозом печени (класс А по Чайлд – Пью) в исходе хронического гепатита С, где было продемонстрировано, что у лиц, принимавших УДХК, частота развития ГЦК была значительно ниже (17,9% против 39,1%, $p = 0,025$). Рассчитанная модель логистической регрессии показала, что использование УДХК значительно снижает гепатоканцерогенез ($p = 0,032$) (рис. 10). Антагонистическое влияние УДХК на клетки ГЦК было продемонстрировано в ряде экспериментальных исследований как *in vitro*, так и *in vivo*. Так, в работах Oyama K. и соавт. (2002 г.), Liu H. и соавт. (2007 г.), Zhu L. и соавт. (2014 г.) показано, что УДХК ингибирует пролифера-

Рисунок 10.

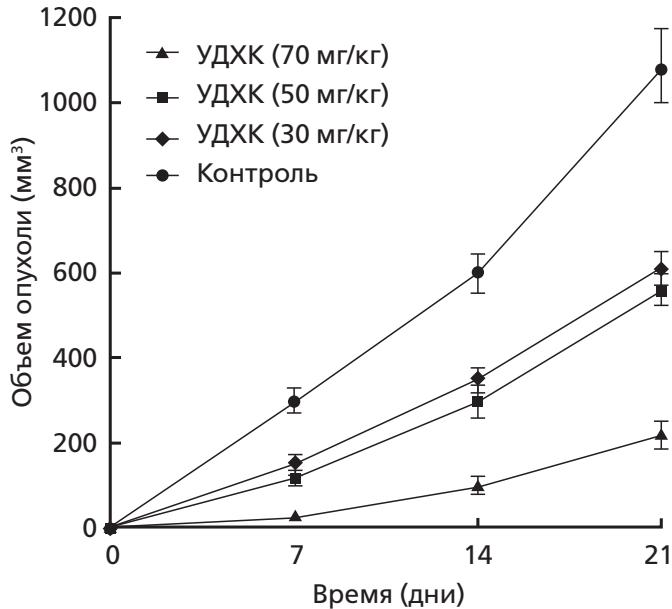
Влияние терапии УДХК на частоту развития ГЦК у пациентов с циррозом печени (класс А по Чайлд – Пью) в исходе хронического гепатита С (К. Tago и соавт., 2005 г.)



цию и индуцирует апоптоз клеток ГЦК. В одной из последних экспериментальных работ Liu H. и соавт. (2015 г.) на модели *in vivo* было продемонстрировано, что УДХК ингибирует рост ГЦК в дозозависимом паттерне (рис. 11).

Рисунок 11.

Дозозависимый эффект УДХК на рост ГЦК в экспериментальной модели *in vivo* (H. Liu и соавт., 2015 г.)



Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и Российской Федерации препарат Урсофальк® (Германия). По данным исследований, применение данного препарата обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии (рис. 12). Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта. Достаточно показательными

в этой связи являются результаты ретроспективного исследования, проведенного в Екатеринбурге, где было показано, что у больных с первичным билиарным циррозом биохимический ответ на терапию Урсофальком отмечается чаще, чем при лечении другими препаратами УДХК (рис. 13). Подтверждением более высокой терапевтической эффективности референтного препарата в сравнении с генерическими препаратами УДХК других производителей являются данные недавнего метаанализа Кучерявого Ю.А. и соавт. (2022 г.), показавшего что Урсофальк® оказался эффективнее других препаратов УДХК в растворении билиарного сладжа как при оценке через 3 месяца терапии (ОШ 3,183; 95% ДИ: 1,495-6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ 4,614; 95% ДИ: 2,881-7,388) (рис. 14). Стоит отметить, что в отдельных работах (Буторова Л.И. и соавт., 2020 г., Исанбаева А.Р. и соавт., 2021 г.) отмечено преимущество Урсофалька над другими препаратами УДХК не только в скорости растворения билиарного сладжа, но и купировании клинических признаков заболеваний билиарной системы (боль билиарного типа, билиарная диспепсия).

Рисунок 12.

Концентрация УДХК в желчи при использовании биоэквивалентных препаратов различных производителей в дозе 15 мг/кг/сут (Лоранская И.Д., 2013 г.)

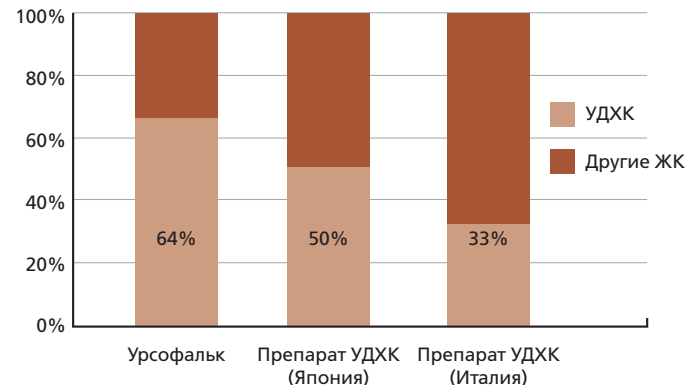


Рисунок 13.

Количество больных с биохимическим ответом на лечение УДХК при первичном билиарном циррозе в зависимости от препарата (Хлынов И.Б., Чикунова М.В., 2015 г.)

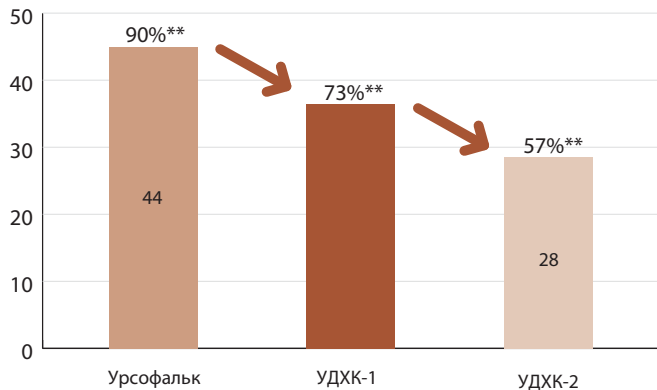
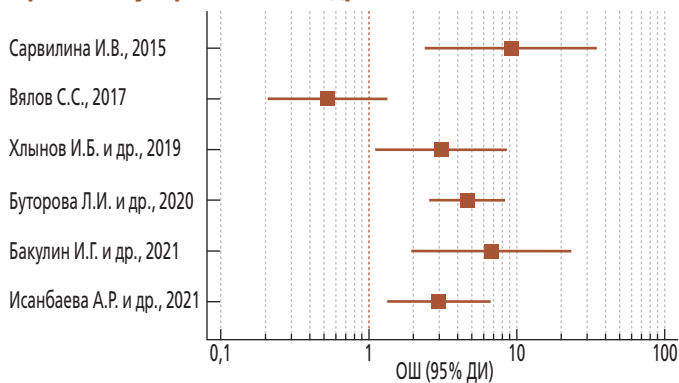


Рисунок 14.

Эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в растворении билиарного сладжа (3 мес. терапии) (Кучерявый Ю.А. и др., 2022 г.)



Литература

1. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор европейских рекомендаций 2016 года. *Consilium Medicum*. 2017; 8: 8-13.
2. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии и Российское общество рентгенологов и радиологов. Рак печени (гепатоцеллюлярный). Клинические рекомендации. М., 2020.
3. Баева Т.А., Андреев Д.Н., Миронова Е.М., Дичева Д.Т. Асцит: дифференциальная диагностика и лечение. *Справочник поликлинического врача*. 2016; 2: 28-30.
4. Бакулин И.Г., Абацьева М.П. Неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2017; 20(2): 107-112.
5. Бацких С.Н. Перенесенный гепатит В: разрешившаяся проблема или мнимое благополучие? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31(1): 7-19.
6. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020; 92(8): 60-65.
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29(5): 53-74.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д. и др. Учебно-методические рекомендации для врачей первичного звена здравоохранения по раннему выявлению онкологических заболеваний органов пищеварения. Москва, 2019.
9. Исанбаева А.Р., Сахаутдинова Г.М. Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2021; 93(12): 1477-1481.
10. Коньков А.В., Зубрицкий В.Ф., Пенкина Т.В., Привалова М.Я. Диагностика, лечение и экспертиза сотрудников органов внутренних дел с хроническими вирусными гепатитами. М, 2013.
11. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Н. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одной цепи. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012; 5: 3-11.
12. Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В. и др. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. 2022. В печати.

13. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М.: Форте принт, 2013.
14. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д. Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. Тер. архив. 2014; 4: 108-116.
15. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2012; 2: 36-39.
16. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гепатоцеллюлярная карцинома. М., 2018.
17. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Первичный билиарный холангит. М.: Прима Принт, 2017.
18. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Синдром желтухи в клинической практике. М., 2017.
19. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Алкогольная болезнь печени с позиций современной медицины. М., 2017.
20. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. М.: Прима Принт, 2017.
21. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения. М., 2019.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М., 2020.
23. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Умярова Р.М. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. М., 2021.
24. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Вариант течения холангиокарциномы: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение. Современная онкология. 2012; 3: 69-76.
25. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Диагностическая точность предиктивных индексов оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С. Терапевтический архив. 2020; 92(2): 24-28.
26. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 20-27.
27. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М., 2016.
28. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме. М., 2020.
29. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015.
30. Стукова Н.Ю., Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А., Маев И.В. Оценка риска развития осложнений цирроза печени различной этиологии при использовании ультразвуковой эластографии печени. Терапевтический архив. 2017; 89(2): 38-44.
31. Тактика врача-гастроэнтеролога. Практическое руководство / Под редакцией И.В. Маева. М., 2021.
32. Хлынов И.Б., Чикунова М.В. Первичный билиарный цирроз: критерии диагностики и собственный опыт терапии. Врач. 2015; 1: 44-46.
33. Чекмазов И.А., Иваников И.О., Сапронов Г.В. и др. Рак печени: этиология, патогенез, итоги длительного клинико-эпидемиологического наблюдения. Доказательная гастроэнтерология. 2019; 8(1): 5-15.
34. Шапошников А.В., Кит О.И., Кутилин Д.С., Юрьева Е.А. Генетические и эпигенетические особенности и маркеры гепатоцеллюлярных карцином. Современные проблемы науки и образования. 2021; 5: 119-122.
35. Юшук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
36. Arbutnot P., Kew M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. Int J Exp Pathol. 2001; 82: 77-100.
37. Ascha M.S., Hanouneh I.A., Lopez R. et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2010; 51(6): 1972-1978.
38. Austin M., Leys C., Feurer I. et al. Liver transplantation for childhood hepatic malignancy: A review of the United Network for Organ Sharing (UNOS) database. J Pediatr Surg. 2006; 41: 182-186.
39. Belghiti J., Hiramatsu K., Benoist S. et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. J Am Coll Surg. 2000; 191: 38-46.
40. Bertuccio P., Turati F., Carioli G. et al. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality. J Hepatol. 2017; 67(2): 302-309.
41. Blum H., Moradpour D. Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2002; 17: S413-S420.
42. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. J Hepatol. 2003; 39: 1076-1084.
43. Bosch F., Ribes J., Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. Semin Liver Dis. 1999; 19: 271-285.
44. Bosetti C., Levi F., Lucchini F. et al. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. J Hepatol. 2007; 46: 827-839.
45. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005; 42: 1208-1236.
46. Cabibbo G., Enea M., Attanasio M. et al. A metaanalysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2010; 51: 1274-1283.
47. Colli A., Fraquelli M., Casazza G. et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: A systematic review. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 513-523.
48. Dhanasekaran R., Limaye A., Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. Hepat Med. 2012; 4: 19-37.
49. Di Bisceglie A.M., Befeler A.S. Hepatic Tumors and Cysts. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 11th ed. 2020.
50. Dore G.J., Hatzakis A., Negro F., Waked I. Estimating HCV disease burden-volume 4 (editorial). J Viral Hepat. 2017; 24 Suppl 2: 4-7.

51. Dyson J., Jaques B., Chattopadhyay D. et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* 2014; 60(1): 110-117.
52. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012 Apr; 56(4): 908-943.
53. Edge S.B., Compton C.C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(6): 1471-1474.
54. El-Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 2557-2576.
55. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69(1): 182-236.
56. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2010. <http://globocan.iarc.fr>
57. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017; 390(10100): 1211-1259.
58. Granata O.M., Carruba G., Montalto G. et al. Altered androgen metabolism eventually leads hepatocellular carcinoma to an impaired hormone responsiveness. *Mol Cell Endocrinol.* 2002 Jul 31; 193(1-2): 51-58.
59. Greten T.F., Papendorf F., Bleck J.S., Kirchoff T., Wohlbered T., Kubicka S. et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer.* 2005; 92(10): 1862-1868.
60. Heckley G.A., Jarl J., Asamoah B.O., Gerdtham G. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer.* 2011; 11: 446.
61. Hsu C.H., Shen Y.C., Shao Y.Y., Hsu C., Cheng A.L. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *J Hepatocell Carcinoma.* 2014; 1: 85-99.
62. Hsu I., Metcalf R., Sun T. et al. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature.* 1991; 350: 427-428.
63. Iavarone M., Cabibbo G., Piscaglia F. et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology.* 2011 Dec; 54(6): 2055-2063.
64. International Agency for Research on Cancer. Hepatitis Viruses. Vol. 59. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1994. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; p. 45.
65. Ioannou G., Perkins J., Carithers R.L.J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1342-1351.
66. Ioannou G., Splan M., Weiss N. et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 938-945.
67. Jung K.S., Kim S.U., Ahn S.H., Park Y.N., Kim do Y., Park J.Y. et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology.* 2011; 53: 885-894.
68. Kew M. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hereditary hemochromatosis: Occurrence in non-cirrhotic patients. *Hepatology.* 1990; 11: 1806-1807.
69. Kim C.K., Lim J.H., Lee W.J. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med.* 2001; 20: 99-104.
70. Kuiper E.M., Hansen B.E., Adang R.P. et al. Relatively high risk for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22(12): 1495-1502.
71. Lang H., Sotiropoulos G.C., Domland M., Fruhauf N.R., Paul A., Husing J. et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg.* 2005; 92: 198-202.
72. Larsson S., Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer.* 2007; 97(7): 1005-1008.
73. Lencioni R., Cioni D., Della Pina C., Crocetti L., Bartolozzi C. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis.* 2005; 25: 162-170.
74. Levy I., Greig P., Gallinger S. et al. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg.* 2001; 234: 206-209.
75. Liaw Y.F., Sung J.J., Chow W.C. et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1521-1531.
76. Liu H., Qin C.Y., Han G.Q. et al. Mechanism of apoptotic effects induced selectively by ursodeoxycholic acid on human hepatoma cell lines. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(11): 1652-1658.
77. Liu H., Xu H.W., Zhang Y.Z. et al. Ursodeoxycholic acid induces apoptosis in hepatocellular carcinoma xenografts in mice. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(36): 10367-10374.
78. Liver Cancer Fact Sheet. Lyon: IARC; International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012.
79. Llovet J.M., Bru C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999; 19: 329-338.
80. Llovet J.M., Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008; 48: 1312-1327.
81. Llovet J.M., Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003; 37: 429-442.
82. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A. et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7(1): 6.
83. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359: 378-390.
84. Loeb L., James E., Waltersdorff A. et al. Mutagenesis by the autoxidation of iron with isolated DNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988; 85: 3918-3922.

85. Lok A.S., Seeff L.B., Morgan T.R., Di Bisceglie A.M., Sterling R.K., Curto T.M. et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009; 136: 138-148.
86. Luca A., Milazzo M., Caruso S. et al. Hepatic nodules detected in cirrhotic patients using high-performance multidetector computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI): A radiological-pathological correlation on explanted livers. *J Hepatol*. 2007; 46: S37.
87. Mahale P., Torres H.A., Kramer J.R., Hwang L.Y., Li R., Brown E.L., Engels E.A. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: a registry-based case-control study. *Cancer*. 2017; 123(7): 1202-1211.
88. Mallet V., Gilgenkrantz H., Serpaggi J. et al. Brief communication: The relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 399-403.
89. Mancebo A., González-Diéguez M.L., Cadahía V., Varela M., Pérez R., Navascués C.A. et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(1): 95-101.
90. Mandishona E., MacPhail A., Gordeuk V. et al. Dietary iron overload as a risk factor for hepatocellular carcinoma in black Africans. *Hepatology*. 1998; 27: 1563-1566.
91. Masuzaki R., Tateishi R., Yoshida H., Goto E., Sato T., Ohki T. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology*. 2009; 49: 1954-1961.
92. Mazzanti R., Gramantieri L., Bolondi L. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and clinical aspects. *Mol Aspects Med*. 2008; 29: 130-143.
93. Nault J.C. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma according to aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014; 28(5): 937-947.
94. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis*. 2014 Dec 15; 46 Suppl 5: S158-164.
95. Ng K., Vauthey J., Pawlik T. et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12: 364-373.
96. Orci L.A., Sanduzzi-Zamparelli M., Caballol B. et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20(2): 283-292. e10.
97. Oyama K., Shiota G., Ito H. et al. Reduction of hepatocarcinogenesis by ursodeoxycholic acid in rats. *Carcinogenesis*. 2002; 23(5): 885-892.
98. Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Cancer*. 2017 Jun 19. doi: 10.1007/s12029-017-9959-0.
99. Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006; 118: 3030-3044.
100. Petta S., Craxi A. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease: from a clinical to a molecular association. *Curr Pharm des*. 2010; 16(6): 741-752.
101. Pham T., Iqbal C., Grams J. et al. Outcomes of primary liver cancer in children: An appraisal of experience. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 834-839.
102. Philips C.A., Rajesh S., Nair D.C. et al. Hepatocellular Carcinoma in 2021: An Exhaustive Update. *Cureus*. 2021; 13(11): e19274.
103. Polio J., Enriquez R., Chow A. et al. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol*. 1989; 11: 220-224.
104. Raza S., Clifford G., Franceschi S. Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Br J Cancer*. 2007; 96: 1127-1134.
105. Roskams T., Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 17-25.
106. Schlageter M., Terracciano L.M., D'Angelo S., Sorrentino P. Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(43): 15955-15964.
107. Sersté T., Barrau V., Ozenne V. et al. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: Role of biopsy. *Hepatology*. 2012; 55: 800-806.
108. Shiina S., Teratani T., Obi S. et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005; 129: 122-130.
109. Soini Y., Chiq S., Bennett W. et al. An aflatoxin-associated, mutational hotspot at codon 249 in the p53 tumor suppressor gene occurs in hepatocellular carcinomas from Mexico. *Carcinogenesis*. 1996; 17: 1007-1012.
110. Stigliano R., Marelli L., Yu D. et al. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev*. 2007; 33: 437-447.
111. Stine J.G., Wentworth B.J., Zimmet A. et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48(7): 696-703.
112. Tanaka H., Imai Y., Hiramatsu N. et al. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 820-826.
113. Tanaka K., Sakai H., Hashizume M., Hirohata T. Serum testosterone: estradiol ratio and the development of hepatocellular carcinoma among male cirrhotic patients. *Cancer Res*. 2000 Sep. 15; 60(18): 5106-5110.
114. Tarao K., Fujiyama S., Ohkawa S. et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(1): 164-169.
115. Tsukuma H., Hiayama T., Tanaka S., Nakao M., Yabuuchi T., Kitamura T. et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1797-1801.

116. Veldt B.J., Heathcote E.J., Wedemeyer H. et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 677-684.
117. Wogan G. Aflatoxin exposure as a risk factor in the etiology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K., Tabor E. eds. *Liver cancer.* New York: Churchill Livingstone. 1997: 51-58.
118. Yeh S.H., Chen P. Gender disparity of hepatocellular carcinoma: the roles of sex hormones. *J Oncology.* 2010; 78(Suppl 1): 172-179.
119. Zatonski W.A., Sulkowska U., Manczuk M., Rehm J., Boffetta P., Lowenfels A.B. et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res.* 2010; 16: 193-201.
120. Zhu H., Wu J., Shen X. Genome-wide association study: new genetic insights into HBV/HCV-related hepatocellular carcinoma genomes. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 52(2): 209-215.
121. Zhu L., Shan L.J., Liu Y.J. et al. Ursodeoxycholic acid induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells *in vitro*. *J Dig Dis.* 2014; 15(12): 684-693.

Сдано в набор 10.02.2022

Подписано в печать 04.03.2022

Формат 60x90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г

Гарнитура FreeSet. Печать офсетная

Тираж 5000 экз. Заказ ДФ441

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

