

<sup>1</sup>Национальный институт  
рака, Киев, Украина;  
<sup>2</sup>Национальный  
медицинский  
университет имени  
А.А.Богомольца,  
кафедра онкологии  
Киев, Украина

## ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

О.Т.Энгел<sup>2</sup>, Е.А. Колесник<sup>1</sup>, О.В.Васильев<sup>1</sup>, И.Б. Щепотин<sup>1</sup>

*Основными факторами риска развития ГЦК являются хронические вирусные гепатиты В и С, цирроз печени любой этиологии и контакт с афлатоксином В1. Алкогольная болезнь печени, аутоиммунный гепатит, первичный гемохроматоз, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, первичный билиарный цирроз также ассоциируются с высоким риском возникновения печеночно-клеточного рака. Первичная профилактика направлена на устранение факторов риска, связанных с влиянием окружающей среды и образа жизни*

### Вступление

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одной из основных причин смерти среди онкологических заболеваний в мире с существенными регионарными отличиями в эпидемиологии и этиологии. Наиболее важными факторами риска принято считать вирусные гепатиты В и С (ВГВ, ВГС). Заболеваемость ГЦК выше в развивающихся странах с умеренной тенденцией к снижению. Объяснением последнего обстоятельства могут быть успешная программа вакцинации против ВГВ, улучшение гигиены питания и миграция населения. Существует ряд клинических и патогенетических отличий между раком печени, связанным с ВГВ и с ВГС. Механизм канцерогенеза при инфицировании вирусным гепатитом В может быть как прямым, так и непрямым, поскольку вирусный геном способен интегрироваться в геном хозяина с нарушением контроля роста и передачи клеточных сигналов. ВГС ведет к развитию ГЦК непрямым путем вследствие хронического воспаления, гибели клеток и пролиферации. Поэтому, ГЦК диагностируется преимущественно у ВГС инфицированных пациентов на фоне цирроза печени, в то время как у больных ВГВ цирроз зачастую отсутствует. В зависимости от выраженности цирроза и стадии ГЦК разработаны различные лечебные мероприятия, включая резекции и трансплантацию печени. Сочетание показателей функциональных резервов печени и общего состояния пациента позволяют определить прогноз заболевания и выбрать оптимальный вариант лечения [1].

### История

Гепатоцеллюлярная карцинома считалась редким заболеванием в начале XX столетия. В Германии, Eggele, изучая данные мировой литературы, обнаружил лишь 163 случая ГЦК при проведении аутопсий. Им было предложена анатомическая классификация ГЦК на нодулярную, массивную и диффузную формы. Было установлено, что это заболевание чаще встречается за пределами Европы. В 1911 году, Yamagawa предложил классификацию первичного рака печени в зависимости от происхождения на гепатоцеллюлярную карциному и холангиоцеллюлярную карциному. Интерес к проблеме ГЦК возрос после доклада Verman о высокой заболеваемости раком печени среди молодого мужского населения Мозамбика в 1951 г. Были показаны существенные регионарные отличия в этиологии и эпидемиологии ГЦК.

Уже в 1970 году была отмечена связь между хроническим вирусным гепатитом В и развитием ГЦК. Последующие исследования 70-80-х гг. выявили, что более 80% больных раком печени в регионах с высокой заболеваемостью, таких как Восточная Азия и Африка, имеют поверхностный антиген ВГВ (HBsAg). В то же время в остальной популяции HBsAg встречался лишь в 10-15% случаев. Более того, в 90% случаев печеночно-клеточного рака в сыворотке крови больных определялись антитела к «core» антигену ВГВ (HBcAg), что свидетельствовало об активной или перенесенной инфекции [2].

В 1981 году Beasley et al. опубликовал результаты проспективного исследования, включившего более 22 тыс. представителей мужского населения Тайвани. Было показано, что заболеваемость раком печени среди HBsAg-положительных обследованных существенно выше, чем в неинфицированной группе. Относительный

риск развития ГЦК при хронической ВГВ-инфекции составил 63 в сравнении со здоровыми участниками исследования [24].

### Эпидемиология

Печеночно-клеточный рак занимает третье место в структуре онкологической смертности. В мире ежегодно регистрируется до 598 000 смертей, обусловленных ГЦК. Из-за неудовлетворительного прогноза, количество смертей практически соответствует ежегодному количеству заболевших (626 000) [5]. Заболеваемость ГЦК широко варьирует от 52,1 на 100 000 в Китае до 5,1 на 100 000 в Северной Европе. Развивающиеся страны насчитывают до 80% всех случаев рака печени, причем 55% регистрируется в Китае. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет 2,4:1. С точки зрения глобальной перспективы, наиболее важными факторами риска развития ГЦК являются хронические вирусные гепатиты В и С [8]. Географические закономерности распределения рака печени и ВГВ совпадают. В Африке и Восточной Азии количество больных раком печени, ассоциированным с ВГВ, составляет 60%, тогда как в развитых западных странах лишь 20% ГЦК развивается на фоне хронического гепатита В [6].

По оценкам специалистов, в 2000 году в мире количество смертей, связанных с ВГВ составило 620 тыс.: 580 000 (94%) вызванных хронической ВГВ инфекцией, 40 000 (6%) вследствие острого гепатита В [4]. Хронический гепатит В зачастую остается не выявленным до появления клинически значимых симптомов цирроза печени или развития ГЦК. И хотя ежегодное количество смертей при хронических заболеваниях печени существенно, патология печени и ее этиология часто остаются нераспознанными, особенно в мало развитых странах [7].

### Факторы риска

Основными факторами риска развития ГЦК являются хронические вирусные гепатиты В и С, цирроз печени любой этиологии и контакт с афлатоксином В1. Алкогольная болезнь печени, аутоиммунный гепатит, первичный гемохроматоз, дефицит альфа1-антитрипсина, первичный билиарный цирроз также ассоциируются с высоким риском возникновения печеночно-клеточного рака. Первичная профилактика направлена на устранение факторов риска, связанных с влиянием окружающей среды и образа жизни (табл.1).

### Карциногенез при ВГВ инфекции

Механизм вирусного канцерогенеза ГЦК до конца не ясен. Развитие рака может быть следствием прямого действия вируса, либо опосредованного действия через процесс воспаления, регенерации, фиброза и цирроза. Показана способность ДНК ВГВ к интеграции в хромосомы инфицированных гепатоцитов, интеграции вирусного генетического материала в критические области клеточного генома. Хотя в большинстве случаев участки ДНК ВГВ не встраиваются в критические области, и этот процесс кажется случайным. Это позволяет предположить, что не сама интеграция приводит к опухолевой трансформации клетки. Продукт гена «Х» гепатита В (НВХ) является транскрипционным активатором различных клеточных генов, связанных с контролем роста и, вероятно, вызывает развитие ГЦК [9]. Экспрессия НВХ гена также связана с активацией Ras-Raf-митоген-активированного протеинкиназного пути. Кроме того, было установлено, взаимодействие НВХ и гена супрессора опухолей р53, с нарушением функции последнего.

### Вакцинация против ВГВ

В 1981 году была разработана безопасная и эффективная вакцина против ВГВ. В 1992 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала включение неонатальной вакцинации против ВГВ в программы иммунизации всех стран. Через 10 лет, в 2003 г., 151 (79%) из 192 стран приняли универсальную программу вакцинации детей против гепатита В. Однако, много стран с высокой распространенностью ВГВ не ввели вакцинацию против этой инфекции в свои национальные программы. К тому же, во многих странах, где такая программа была принята, охват детей вакцинацией был неполный.

Эффективность полной серии вакцинации против гепатита В (т.е. >3 доз вакцины) в предупреждении перинатальной ВГВ инфекции (пост-экспозиционной иммунизации), в раннем детстве и позже (пре-экспозиционной иммунизации), составляет 95%. Полная серия вакцинации позволяет обеспечить пожизненную защиту от острого гепатита В и хронических ВГВ инфекций. Для предупреждения перинатального инфицирования, первая доза вакцины должна быть введена в течение первых 24 ч после рождения. Дети, получившие полную серию вакцинации, но первую дозу вакцины позже 24 ч после рождения, восприимчивы к перинатальной инфекции,

Таблица 1.

#### Мероприятия по первичной профилактике ГЦК

- Неонатальная вакцинация против гепатита В. Лечение детей, рожденных от НВеАg-положительных женщин
- Вакцинация против гепатита В людей, входящих в группу риска инфицирования
- Лечение пациентов с гепатитом В и С
- Санитарно-просветительская работа о путях передачи ВГВ и ВГС
- Санитарно-просветительская работа относительно злоупотребления алкоголем
- Правильное хранение продуктов питания, избегание заражения афлатоксином

однако защищены от инфицирования в раннем детстве и в последующем. Влияние неполной серии вакцинации определяется на основании 30% эффективности одной дозы вакцины и 70% эффективности двух доз (рис.1).

Вакцинацию рекомендуется проводить среди групп высокого риска населения: работники здравоохранения, пациенты с ослабленным иммунитетом или с хроническими заболеваниями печени, при необходимости регулярного переливания продуктов крови или гемодиализа.

Вертикальный и горизонтальный механизмы остаются основными путями передачи гепатита В в регионах с высокой заболеваемостью. У детей, рожденных от HBsAg, HBeAg-положительных женщин, риск перинатального инфицирования составляет 90%, у новорожденных от HBsAg – положительных матерей – лишь 10%. Вакцинация против ВГВ в первые 24 часа жизни и применение ВГВ иммуноглобулина у новорожденных от HBsAg, HBeAg-положительных матерей позволяет снизить уровень инфицирования до 10-15% [10-16]. Тотальная вакцинация всех новорожденных уменьшает вероятность заражения другими путями в раннем детстве и, таким образом, предотвращает развитие длительной фазы иммунотолерантности этой уникальной инфекции. При снижении распространенности хронического гепатита В в популяции, заболеваемость раком печени должна существенно снизиться.

В 1984 году в Тайване была введена универсальная программа вакцинации против гепатита В. Исследование показало, что заболеваемость ГЦК среди детей уменьшилась с момента введения программы вакцинации [17]. Ежегодная заболеваемость детским раком печени снизилась с 0,70 на 100 000 до 0,36 на 100 000 среди детей, рожденных в период с 1981 по 1986 и с 1990 по 1994 гг. соответственно. Следовательно, аналогичное уменьшение заболеваемости ГЦК среди взрослых ожидается в будущем. Кроме того, программы вакцинации в высоко эндемичных регионах - Гамбия, промежуточных эндемичных регионах - Италия, показали значительное снижение распространенности ВГВ инфекции среди населения. Возможно, это приведет к сокращению заболеваемости ГЦК аналогичному результатам исследования в Тайване.

### Хронический вирусный гепатит В

У HBsAg-положительных пациентов с циррозом печени статистически значимыми факторами риска канцерогенеза являются уровень аланиновой аминотрансферазы >100 Ед/л, лактатдегидрогеназы >480 Ед/л, титр ВГВ ДНК в сыворотке крови >3,7 LGE/mL. Относительный риск развития ГЦК составляет 2,04, 2,00 и 2,84 для вышеуказанных факторов соответственно [18].

В многофакторном анализе установлено, что уровень АЛТ и ВГВ ДНК являются независимыми факторами риска ГЦК [3]. Риск развития рака печени при АЛТ≥100 Ед./л относительно пациентов с АЛТ<100 Ед./л составил 4,53. Для больных с уровнем ВГВ ДНК≥3,7 LGE/mL относительно пациентов с ВГВ ДНК <3,7 LGE/mL – 7,71. Фактически, временной интервал от установления цирроза до развития рака короче у больных с высокими титрами ВГВ ДНК. Ikeda с соавт. [19] сообщает об эффективности применения интерферона у избранных больных гепатитом В, для профилактики развития ГЦК, даже при наличии цирроза печени. Кроме того, многочисленные исследования показали, что продолжительное лечение ламивудином приостанавливает клиническое прогрессирование хронического гепатита В и цирроза, существенно снижая риск печеночной недостаточности и развития рака. Таким образом, эрадикация вируса или снижение вирусной нагрузки уменьшает риск развития ГЦК при заболеваниях печени, вызванных как ВГВ, так и ВГС.

### Скрининг ГЦК

Благодаря улучшению осведомленности о природе заболевания и учреждению скрининговых программ в некоторых странах, ГЦК может быть диагностирована на ранней стадии, что позволяет своевременно проводить лечебные мероприятия. В исследовании, проведенном в Гонконге, были проанализированы клинические особенности и исходы заболевания у 306 пациентов с печеночно-клеточным раком. Сравнивались группы пациентов с наличием симптомов заболевания и бессимптомных больных, выявленных при скрининге. У 142 бессимптомных пациентов уровень альфа-фетопротеина (АФП) был значимо ниже, размеры опухолевого узла

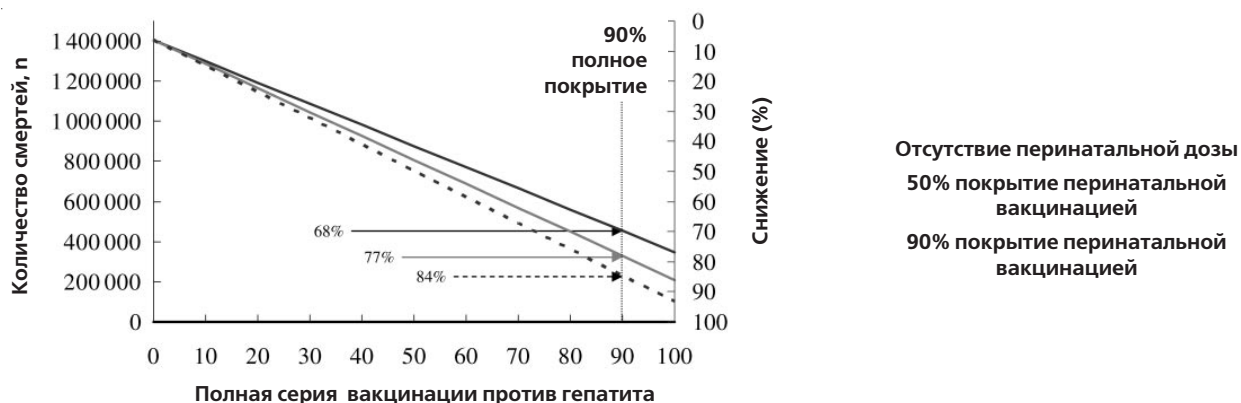


Рис.1. Эффективность полной и частичной вакцинации против ВГВ [4].

меньше, реже выявлялось билобарное поражение печени и инвазия воротной вены, а также частота отдаленных метастазов была ниже в сравнении с группой пациентов, имеющих симптомы. В результате большему числу больных была выполнена радикальная операция (26,8% против 7,9%).

Согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN) пациентам группы риска развития ГЦК показано ежегодное проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и определение уровня АФП сыворотки крови.

### Противовирусная терапия у пациентов с ГЦК

Kubo с соавт. [20] выявил, что прогноз после резекции печени по поводу ГЦК был хуже у HBeAg-положительных пациентов в сравнении с HBeAg-отрицательными больными. Среди пациентов, которым была проведена трансартериальная хемолиподолизация, высокая вирусная нагрузка ВГВ была наиболее важным фактором риска возникновения рецидива заболевания в случае полного некроза опухоли. Длительное лечение ламивудином, ингибирующим обратную транскриптазу, угнетает репликацию вируса гепатита В, снижает выраженность воспалительных изменений и улучшает гистологическую картину ткани печени. Эффективность ламивудина при лечении рака печени, связанного с ВГВ, не доказана в рандомизированных клинических исследованиях.

Имеются данные о способности терапии ламивудином улучшать безрецидивную выживаемость после резекции печени у пациентов с ГЦК ВГВ этиологии с высокими сывороточными титрами ВГВ ДНК. Kuzuya с соавт. [21] сообщает об отсутствии значимой разницы риска развития рецидива рака печени в группе ламивудина и контрольной группе. Однако средняя оценка степени выраженности цирроза по классификации Child-Pugh на мо-

мент возникновения рецидива ГЦК существенно отличалась, составляя 5 (5-6) в группе ламивудина и 7 (5-12) в контрольной группе.

Применение ламивудина может иметь преимущества у пациентов с ГЦК ВГВ этиологии, после первичного лечения, улучшая функцию остатка печени. Поэтому, терапия ламивудином может снизить риск развития печеночной недостаточности и расширить возможности лечения рецидива рака. Интересно отметить, что Roayaie с соавт. [22] показал достоверно более высокую безрецидивную выживаемость после резекций печени у больных ГЦК, связанной с ВГВ в сравнении с ГЦК ВГС этиологии (49% против 7%).

Поскольку уровень ВГВ ДНК является фактором риска рецидивирования после внутриартериальной химиоэмболизации у больных ВГВ ГЦК, лечение интерфероном может предотвратить развитие рецидива и улучшить выживаемость. Считается, что интерферон способен подавить рецидивирование после лечения ГЦК с ВГВ-циррозом, особенно в подгруппе пациентов с высоким уровнем АСТ.

Похоже интерферон может подавить появление рецидивов путем снижения вирусной нагрузки или прямого противоопухолевого воздействия при связанных с ВГВ и ВГС ГЦК. В последнее время появились сообщения об улучшении общей выживаемости пациентов с ВГВ ГЦК после радикальной операции при лечении интерфероном, что, вероятно, объясняется задержкой рецидивирования.

Необходимо пересмотреть значение противовирусной терапии в будущем, уделяя особое внимание таким препаратам, как ламивудин, энтекавир и интерферон, что может способствовать увеличению выживаемости и повышению эффективности лечения у больных раком печени, связанном с хроническим вирусным гепатитом В [23].

### Литература

1. David Yiu-Kuen But, Ching-Lung Lai, Man-Fung Yuen. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. – 2008, March 21. – Vol.14(11). – P.1652-1656.
2. Adrian M. Di Bisceglie. Hepatitis B and Hepatocellular Carcinoma // HEPATOLOGY. – 2009. – Vol.49. – P.56-60.
3. Toru Ishikawa. Clinical features of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. – 2010. – May 28. – Vol.16(20). – P.2463-2467.
4. Susan T. Goldstein, Fangjun Zhou, Stephen C. Hadler, Beth P. Bell, Eric E. Mast band Harold S Margolis. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact // International Journal of Epidemiology. – 2005. – Vol.34. – P.1329-1339.
5. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics 2002 // CA. Cancer J. Clin. – 2005. – Vol.55. – P.74-108.
6. Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002 // Int. J. Cancer. – 2006. – Vol.118. – P.3030-3044.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Cause-specific adultmortality: evidence from community-based surveillance—selectedsites, Tanzania, 1992–1998 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2000. – Vol.49. – P.416-419.
8. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol.19. – P.3-23.
9. Muroyama R., Kato N., Yoshida H., Otsuka M., Moriyama M., Wang Y. et al. Nucleotide change of codon 38 in the X gene of hepatitis B virus genotype Cis associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma // J. Hepatol. – 2006. – Vol.45. – P.805-812.



10. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. E antigen and anti-E in the serum of asymptomatic carrier mother as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – Vol.294. – P.746-749.
11. Beasley R.P., Trepo C., Stevens C.E., Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen // *Am. J. Epidemiol.* – 1977. – Vol.105. – P.94-98.
12. Stevens C.E., Neurath R.A., Beasley R.P., Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan // *J. Med. Virol.* – 1979. – Vol.3. – P.237-241.
13. Beasley R.P., Hwang L.Y., Stevens C.E. et al. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial // *Hepatology.* – 1983. – P.135-141.
14. Xu Z.Y., Liu C.B., Francis D.P. et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized double-blind placebo-controlled and comparative trial // *Pediatrics.* – 1985. – Vol.76. – P.713-718.
15. Farmer K., Gunn T., Woodfield D.G. Passive immunoprophylaxis of hepatitis B virus infection in newborn infants // *N. Z. Med. J.* – 1985. – Vol.98. – P.851-853.
16. Stevens C.E., Beasley P., Tsui J., Lee W.C. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan // *N. Engl. J. Med.* – 1975. – Vol.292. – P.771-774.
17. Chang M.H., Chen C.J., Lai M.S., Hsu H.M., Wu T.C., Kong M.S., Liang D.C., Shau W.Y., Chen D.S. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol.336. – P.1855-1859.
18. Ishikawa T., Ichida T., Yamagiwa S., Sugahara S., Uehara K., Okoshi S., Asakura H. High viral loads, serum alanine aminotransferase and gender are predictive factors for the development of hepatocellular carcinoma from viral compensated liver cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol.16. – P.1274-1281.
19. Ikeda K., Saitoh S., Suzuki Y., Kobayashi M., Tsubota A., Fukuda M., Koida I., Arase Y., Chayama K., Murashima N., Kumada H. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study // *Cancer.* – 1998. – Vol.82. – P.827-835.
20. Kubo S., Hirobasbi K., Yamazaki O., Matsuyama M., Tanaka H., Horii K., Shuto T., Yamamoto T., Kawai S., Wakasa K., Nishiguchi S., Kinoshita H. Effect of the presence of hepatitis B e antigen on prognosis after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B // *World J. Surg.* – 2002. – Vol.26. – P.555-560.
21. Kuzuya T., Katano Y., Kumada T., Toyoda H., Nakano I., Hirooka Y., Itob A., Ibigami M., Hayashi K., Honda T., Goto H. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol.22. – P.1929-1935.
22. Roayaie S., Haim M.B., Emre S., Fishbein T.M., Sheiner P.A., Miller C.M., Schwartz M.E. Comparison of surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: a western experience // *Ann. Surg. Oncol.* – 2000. – Vol.7. – P.764-770.
23. Mutimer D., Naoumov N., Honkoop P., Marinos G., Ahmed M., de Man R., McPhillips P., Johnson M., Williams R., Elias E., Schalm S. Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: Results of a pilot study // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol.28. – P.923-929.
24. Beasley R.P., Hwang L.-Y., Lin C.-C., Chien C.-S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,707 men in Taiwan // *Lancet.* – 1981. – Vol.2. – P.1129-1133.