

6. Rusch V., Tsuchiya R., Tsuboi M. et al. Surgery for bronchioloalveolar carcinoma and «very early» adenocarcinoma: an evolving standard of care? // J. Thorac. Oncol. – 2006; 1: 27–31.

7. Shepherd F., Crowley J., Van Houtte P. et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer // J. Thorac. Oncol. – 2007; 2: 1067–1077.

8. Travis W., Brambilla E., Noguchi M. et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma // J. Thoracic Oncology. – 2011; 6: 244–285.

9. Travis W., Muller-Hermelink H., Harris C. et al. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Geneva: IARC Press, 2004.

10. Travis W. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, International Association for the Study of Lung Cancer, International Academy of Pathology (Eds), IARC Press, Oxford University Press, Lyon Oxford. – 2004.

CURRENT APPROACHES TO CLASSIFICATION OF LUNG CANCER

Professor A. Akopov, MD

Research Institute of Pulmonology, Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

There have recently been substantial changes in the classification of lung cancer. The paper gives the current types of its classification and shows the important role of defining correctly the clinicoanatomic, pathomorphologic form of lung cancer and knowing exactly the extent of a tumor in order to determine prognosis and to choose treatment.

Key words: lung cancer, classification.

Журнал «Фармация»

предлагает



руководителям фарминдустрии, сотрудникам аптек, преподавателям и студентам уникальную информацию о проектах фармакопейных статей, научных исследованиях в области контроля качества лекарственных средств. С журналом «Фармация» вы всегда будете в курсе самых новейших достижений фармацевтической науки

Подписаться можно с любого месяца

Подписной индекс по каталогу «Роспечать» –

71477

по каталогу «Пресса России» – 44772

по каталогу «Почта России» – 73175

Подписка на электронную версию журнала на сайте www.rusvrach.ru



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ

Э. Бурневич, кандидат медицинских наук,
Т. Лопаткина, кандидат медицинских наук, **Е. Никулкина**
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: eduard.z.burnevich@mtu-net.ru

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – 5-я по частоте опухоль у мужчин и 8-я – у женщин [1]. ГЦК преимущественно встречается в регионах с высоким распространением хронических гепатотропных вирусных инфекций (до 80% всех больных ГЦК сосредоточены в Азии и Африке, где частота этой опухоли достигает 15 случаев на 100 тыс. населения) [2]. Ежегодно в мире регистрируется от 500 тыс. до 1 млн новых случаев ГЦК, причем первичный рак печени является 3-й по частоте причиной смерти в структуре смертности от всех опухолевых заболеваний [3].

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, факторы риска, прогноз.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

За последние несколько десятилетий произошли изменения в географии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Так, в Азии – высокоэндемичном по НВВ-инфекции регионе – после введения во многих странах вакцинации против гепатита В отмечено резкое снижение частоты первичного рака печени. В то же время в странах Западной Европы и США за последние 2 десятилетия частота ГЦК увеличилась в 1,5–2 раза, составляя в настоящее время 5 случаев на 100 тыс. населения, и по прогнозам скоро опередит рак легкого как причину смерти от всех опухолевых заболеваний и выйдет на 2-е место [4]. Рост частоты ГЦК в этих регионах обусловлен широким и быстрым распространением НСВ-инфекции [5], поскольку известно, что ГЦК – наиболее частое осложнение и причина смерти больных компенсированным циррозом печени (ЦП) в исходе хронического гепатита С (ХГС) [6]. В Японии, где распространение НСВ-инфекции началось значительно раньше (после окончания Второй мировой войны), заболеваемость ГЦК еще 10 лет назад вышла на уровень, превышающий таковой во всех регионах мира. Причиной значительного роста частоты ГЦК является также увеличение продолжительности жизни населения, что приводит к большей частоте развития ЦП в исходе ХГС и, следовательно, ГЦК. Кроме того, в значительной степени улучшились современные возможности диагностики ГЦК в связи с разработкой высокочувствительных визуализирующих методов исследования.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ

Лидирующими этиологическими факторами ГЦК являются гепатотропные вирусные инфекции: 75–80% всех ГЦК носят вирусный характер, причем на долю НВВ-инфекции приходится 50–55%, НСВ-инфекции – 25–30% [7].

НВВ-инфекция по-прежнему является ведущим причинно-значимым фактором развития ГЦК суммарно

по всему миру. Доказано, что при инфицировании HBV риск формирования рака печени в 100 раз выше, чем в общей популяции [8]. Важным аспектом проблемы ГЦК при HBV-инфекции является возраст, в котором произошло инфицирование. Риск развития ГЦК наиболее высок при инфицировании в перинатальном периоде, при развитии HBV-инфекции в зрелом возрасте он значительно меньше [9].

При HBV-инфекции риск развития ГЦК возрастает с возрастом, он более высок у мужчин, коррелирует с тяжестью заболевания печени, а также напрямую связан с такими кофакторами канцерогенеза, как экспозиция афлатоксина и коинфекция с HCV. Факторами риска развития первичного рака печени при инфицировании HBV являются наличие HBeAg и значительная вирусная нагрузка (уровень HBV DNA >10000 копий/мл) [10]. Безусловно, риск формирования рака печени возрастает на стадии ЦП. Так, ежегодный риск развития ГЦК у неактивных носителей HBsAg составляет 0,26–0,6%, возрастая до 2–3% на стадии ЦП [8, 9]. Важно, что при HBV-инфекции возможно развитие ГЦК без ЦП [11].

Вторым по частоте во всем мире и первым в странах Западной Европы, США и Японии этиологическим фактором ГЦК является HCV-инфекция. Естественная эволюция заболевания при отсутствии или мягком фиброзе подразумевает формирование ЦП у 1/3 больных в течение 10–20 лет, в то время как развитие ЦП при наличии выраженного фиброза печени наблюдается у большинства больных в течение 5–10 лет [12]. ГЦК при HCV-инфекции в подавляющем большинстве наблюдений формируется на фоне ЦП с частотой 1–4% в год, а за 5 лет наблюдения 13% больных с ЦП Child–Pugh A демонстрируют формирование первичного рака печени [13]. В группе больных ЦП в исходе ХГС с развитием ГЦК ежегодная смертность достигает 31,5% [14].

Третья по частоте причина ГЦК – алкогольная болезнь печени. Так, в США 15% всех ГЦК развиваются у лиц, регу-

лярно и длительно злоупотребляющих алкоголем, однако хорошо известно, что в высоком проценте случаев эти лица также инфицированы HCV [15]. Риск развития ГЦК в значительной степени возрастает при употреблении алкоголя >80 г/день на протяжении 10 лет [15].

Ряд хронических заболеваний печени относятся к предраковым состояниям. Так, частота развития ГЦК у больных с нелеченым наследственным гемохроматозом – 15–20%, а в целом риск смерти от первичного рака печени достигает 45% [16]. Высокий риск развития рака печени и при наследственном дефиците α₁-антитрипсина.

Риск развития ГЦК высок при ЦП любой этиологии, особенно значимо отличаясь от популяционной частоты при первичном билиарном циррозе и аутоиммунном гепатите [9].

Схема 1. Факторы патогенеза ГЦК

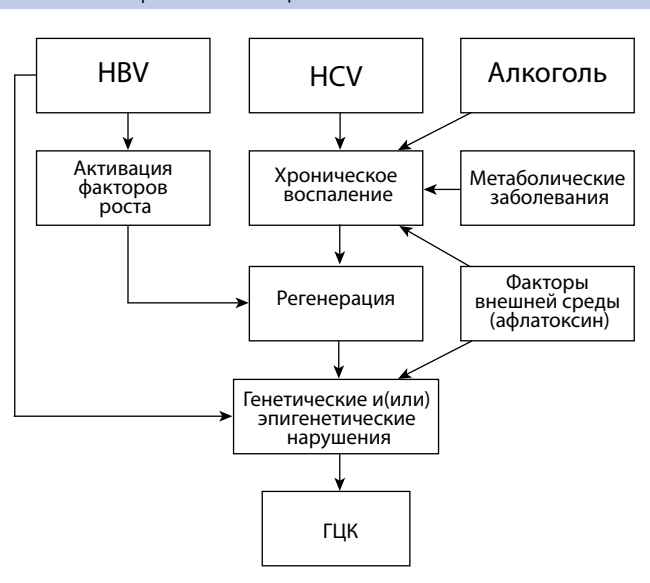
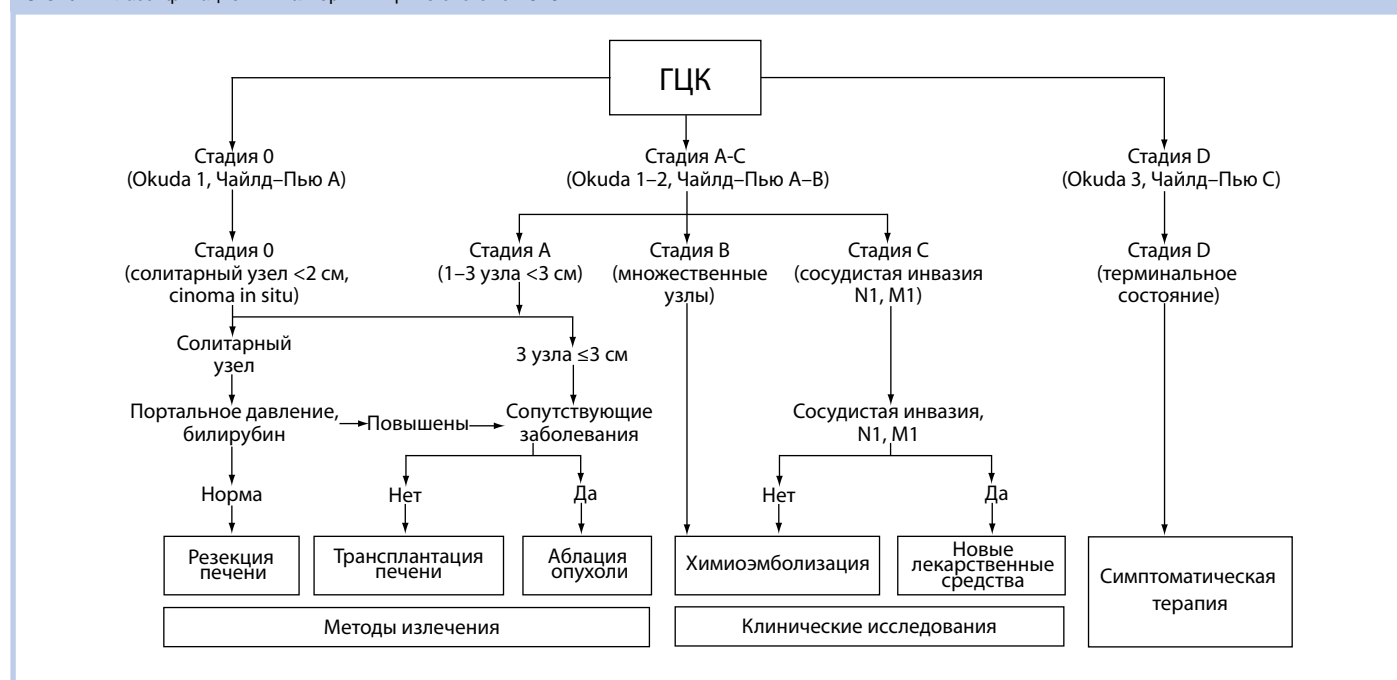


Схема 2. Классификационный алгоритм ГЦК по системе BCLC



В настоящее время не вызывает сомнения, что сахарный диабет и ожирение, особенно если они сочетаются с HBV-либо HCV-инфекциями или алкогольной болезнью печени, относятся к факторам риска формирования ГЦК [17].

Ряд факторов внешней среды выступают как в качестве основных, так и кофакторов развития ГЦК. К такому относится экспозиция афлатоксина — микотоксина, контаминирующего пищевые продукты в странах с влажным климатом и низким социально-экономическим уровнем (Центральная Африка). Послеживается также четкая эпидемиологическая связь между приемом оральных контрацептивов и анаболических стероидов и риском развития ГЦК в популяции [9].

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Активное воспаление с оксидантным повреждением является ключевым звеном генетических изменений, лежащих в основе формирования ГЦК даже в случае развития опухоли без фонового ЦП [18]. Морфологическое исследование печени при ГЦК в отсутствие ЦП нередко выявляет перипортальное воспаление и лобулярные некрозы, стеатоз, сидероз печени [11]. Это свидетельствует о том, что в генезе ГЦК важна не только степень фиброза (собственно ЦП), но и выраженность воспаления, хотя ведущим механизмом являются хромосомные повреждения в рамках вирусной инфекции, тем более что интеграция HBV в геном хозяина обеспечивает прямой канцерогенез [19]. Единственный вариант развития ГЦК на фоне абсолютно интактной паренхимы печени — экспозиция афлатоксина, вызывающего мутацию кодона 249 (G→T) гена p53, разнообразные мутации которого выявляются при различных опухолях человеческого организма [20]. В то же время мутации указанного гена встречаются в рамках различных заболеваний печени, и прежде всего вирусного характера [7]. Так, при HBV-инфекции экспрессия гена p53 регулируется вирусным X-геном, что является одним из механизмов канцерогенеза при вирусных инфекциях [18].

Формирование ГЦК представляет собой результат кумуляции генетических дефектов различного происхождения как в зрелых гепатоцитах, так и в стволовых клетках (схема 1). Исходно формируются очаги слабывы-

раженной дисплазии, постепенно трансформирующиеся в дисплазию высокой степени, 30% которых, в свою очередь, в течение 5 лет эволюционируют в ГЦК. Как очаги дисплазии, так и ранние стадии ГЦК (до 2 см в диаметре) характеризуются высокой степенью дифференцированности опухолевых гепатоцитов. Далее с ростом опухолевого очага начинаются активные процессы неоангиогенеза, что сопровождается снижением уровня дифференцированности опухолевых клеток и приобретением опухолью классических черт злокачественности — сосудистой инвазии и способности к метастазированию; при этом ГЦК может быть представлена солитарным образованием или множественными узлами разного размера, реже встречается инфильтративный вариант опухоли. Среднее время удвоения массы ГЦК — 93,5 дня, что отражает медленный опухолевый рост [21], в связи с чем от момента возникновения ГЦК до момента ее диагностики в среднем проходит 3 года [22].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ГЦК чаще развивается в возрасте 50–70 лет, преимущественно болеют мужчины (мужчины: женщины — 4:1), однако в последнее десятилетие отмечается значительное «омоложение» ГЦК, что обусловлено в первую очередь распространением HCV-инфекции среди молодой популяции людей и формированием у них ЦП [23].

ГЦК может иметь различные варианты клинического дебюта. Более редкий вариант клинической манифестации, встречающийся в основном на Африканском континенте, — пальпируемое образование каменной плотности в области правого подреберья на фоне бессимптомного течения или реже — на фоне неспецифических симптомов (слабость, тошнота, похудание), что типично для ГЦК, возникающей на фоне неизменной ткани печени, в результате чего опухоль достигает гигантских размеров, прежде чем появится клиническая симптоматика. В отсутствие лечения механизм танатогенеза непосредственно связан с прогрессированием опухолевого процесса (раковая кахексия, формирование отдаленных метастазов).

Второй вариант, доминирующий в странах Западной Европы, США и в Японии, характеризуется формированием ГЦК на фоне ЦП, что, в свою очередь, приводит



Рис. 1. Ультразвуковая картина ГЦК (небольшой гипозоногенный очаг)



Рис. 2. Ультразвуковая картина ГЦК (обширный гиперэхогенный очаг)

к явлениям декомпенсации последнего (печеночная энцефалопатия, отечно-асцитический и геморрагический синдромы, желтуха, портальная гипертензия с кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода). Нередким осложнением в такой ситуации становится тромбоз портальной вены, выступающий в качестве отрицательного прогностического признака. При естественном течении заболевания основная масса таких больных погибает от прогрессирующей декомпенсации ЦП еще до достижения опухолью значительных размеров.

В обоих случаях могут развиваться осложнения, непосредственно связанные с опухолью экспансией [23]. Так, возможны боли в области правого подреберья, которые, как правило, обусловлены опухолью инвазией капсулы печени, внутриопухольным кровоизлиянием или некротическим изменением. Иногда возникает опухолью компрессия желчевыводящих путей с механической желтухой и бактериальным холангитом. Проявления портальной гипертензии могут усугубляться инвазией опухоли в портальную или печеночные вены. Редко при поверхностном расположении ГЦК возможен разрыв опухолевого узла с развитием внутрибрюшного кровотечения. Наконец, ГЦК, метастазируя гематогенным и лимфогенным путями, может проявляться отдаленными метастазами, наиболее часто – в легкие, кости, а также на париетальную брюшину [24].

Клиническая картина ГЦК подчас характеризуется паранеопластическими проявлениями – гиперкальциемией, гипогликемией, гиперхолестеринемией, феминизацией облика, полицитемией, тромбофлебитами, диареей, кожной сыпью, дерматомиозитом [25]. Паранеопластические проявления гораздо чаще наблюдаются у больных ГЦК с фоновым ЦП.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Рутинные лабораторные тесты не имеют типичных изменений, указывающих на ГЦК, за исключением значительного роста уровня глутамилтранспептидазы (γ -ГТ), нередко – в сочетании с ростом содержания щелочной фосфатазы. Важнейший диагностический признак ГЦК – повышение сывороточной концентрации α -фетопротеина – белка, продуцируемого в больших количествах в фетальной печени с последующим быстрым и резким снижением после рождения. Однако у 50% больных ГЦК не отмечается повышения уровня α -фетопротеина (норма <20 нг/мл) даже при значительном объеме опухолевой массы, у 1/3 больных его уровень не превышает 400 нг/мл и только у 1/5 больных достигает высокодиагности-

Таблица 1

Классификация стадий ГЦК по [26]

Критерий	Признаки	
	отрицательные	положительные
Размер опухоли	<50% паренхимы печени	>50% паренхимы печени
Асцит	Отсутствует	Присутствует
Альбумин, г/дл	<3	>3
Билирубин, мг/дл	<3	>3
Стадия I	Нет положительных признаков	
Стадия II	1–2 положительных признака	
Стадия III	3–4 положительных признака	

Таблица 2

Классификация стадий ГЦК по системе TNM, разработанная AJCC (в модификации UICC)

T (tumour)	Tx	Невозможна оценка опухоли
	T0	Нет опухоли
	T1	Единичный узел без сосудистой инвазии
	T2	Единичный узел с сосудистой инвазией Множественные узлы диаметром <5 см
	T3	Множественные узлы диаметром <5 см Инвазия в крупные ветви портальной или печеночной вен
N (node)	Nx	Невозможна оценка регионарных метастазов
	N0	Метастазов в регионарные лимфатические узлы нет
	N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
M (metastasis)	Mx	Невозможна оценка отдаленных метастазов
	M0	Отдаленных метастазов нет
	M1	Наличие отдаленных метастазов
Стадия I	T1 N0 M0	
Стадия II	T2 N0 M0	
Стадия IIIA	T3 N0 M0	
Стадия IIIB	T4 N0 M0 или T1 N1 M0	
Стадия IIIC	T1-4 N0 M1	
Стадия IV	T1-4 N0-1 M1	
G (grade)	Gx	Оценка невозможна
	G1	Высокая степень дифференцированности
	G2	Значительная степень дифференцированности
	G3	Низкая степень дифференцированности
	G4	Недифференцированная
F (fibrosis)	F0	Стадия фиброза по K. Ishak и соавт. – 0–4 балла (от отсутствия фиброза до умеренного фиброза)
	F1	Стадия фиброза по K. Ishak и соавт. – 5–6 баллов (выраженный фиброз, ЦП)

ческих значений (>400 нг/мл). Уровень α -фетопротейна >400 нг/мл является также отрицательным прогностическим признаком, коррелируя со стадией заболевания [25].

К другим сывороточным маркерам ГЦК относятся β -катенин, des- γ -карбоксипротромбин (PIVKA II), α L-фукозидаза, остеопонтин [18]. В последние годы активно изучаются генетические маркеры ГЦК – mRNA α -фетопротейна, mRNA γ -ГТ, mRNA обратной транскриптазы человеческой теломеразы, продукты экспрессии ряда генов (GPC3, LYVE1, сурвивин), а также цитокины (эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β 1, опухольспецифический фактор роста, интерлейкин-8 – ИЛ8) [18]. Разработка новых направлений лабораторной диагностики ГЦК связана с низкой чувствительностью α -фетопротейна и необходимостью максимально ранней диагностики данного заболевания с целью оказания своевременной медицинской помощи.

ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – наиболее доступный визуализирующий метод обследования, позволяющий выявить очаговое поражение печени. Наиболее часто, по данным УЗИ, ГЦК размером ≤ 3 см представлена хорошо ограниченным гипоехогенным очаговым образованием (рис. 1). УЗИ-признаки ГЦК больших размеров определяются наличием стеатоза опухоли, ее кальцификации, некротических изменений, кровоизлияний. Наличие некротических изменений придает опухоли гипоехогенность, тогда как обширные кровоизлияния, стеатоз, фиброз с кальцификацией лоцируются как гиперэхогенные изменения (рис. 2). УЗИ, помимо локализации и числа опухолевых узлов, благодаря использованию доплеровской методики позволяет определить сосудистую инвазию в печеночную артерию, портальную и (или) печеночные вены, а также типичную для продвинутых стадий ГЦК гиперваскуляриность и наличие артериовенозных шунтов. Ценность УЗИ заключается также в возможности оценки инвазии в желчевыводящие пути при выявлении локальной желчной гипертензии, а также в обеспечении контроля при выполнении прицельной биопсии очагов в печени.

Методами подтверждения наличия и уточнения характера очагового поражения печени являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

СКРИНИНГ

В настоящее время для максимально ранней диагностики ГЦК у больных ЦП любой этиологии, а также

при инфицировании HBV на любой стадии течения инфекционного процесса рекомендуется выполнять УЗИ печени и определять уровень α -фетопротейна каждые 6–12 мес. В случае выявления очагового поражения печени и (или) повышения уровня α -фетопротейна производятся КТ или МРТ с контрастированием. При обнаружении в печени очага диаметром >2 см с характерными ультразвуковыми признаками диагноз ГЦК, как правило, не вызывает сомнения. При очаговых изменениях в печени диаметром ≤ 2 см в верификации диагноза помогает прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия печени.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРОГНОЗ

Классификационные системы ГЦК претерпели значительные эволюционные изменения. Поскольку чаще всего ГЦК формируется на фоне ЦП, который наряду с опухолевым процессом является прогностически значимым, классификация ГЦК должна учитывать 2 главных прогностических фактора – характеристику опухолевого процесса и функциональное состояние печени. Первая прогностическая система была разработана К. Okuda и соавт. [26] – табл. 1. Согласно данной системе, факторами риска развития ГЦК являются:

- хронические гепатотропные вирусные инфекции: HBV-инфекция; HDV-инфекция; HCV-инфекция;
- врожденные заболевания печени: наследственный гемохроматоз; дефицит α_1 -антитрипсина; T-ириозинемия; внешние факторы: оральные контрацептивы; анаболические стероиды; афлатоксин; курение;
- ЦП любой этиологии;
- ожирение, сахарный диабет.

Эта система отражала прогноз (средняя выживаемость больных ГЦК без лечения – 8,3; 2,0 и 0,7 мес соответственно при стадиях I, II и III), однако не помогала определить тактику ведения больных.

С введением системы TNM была разработана классификация ГЦК American Joint Committee on Cancer (AJCC) в модификации Unionationale Contre le Cancer (UICC) (табл. 2), однако она не имела прогностической значимости, поскольку давала только подробнейшую характеристику опухолевого процесса без учета функционального состояния печени [27].

Впоследствии было разработано множество классификаций ГЦК с учетом характеристики опухоли и функционального состояния печени, из которых наиболее полными явились системы Cancer of the Liver Italian

Таблица 3

Классификация ГЦК по системе CLIP

Параметры	Число баллов		
	0	1	2
Класс по системе Чайлд–Пью	A	B	C
Особенности опухоли	Единичный узел+поражение $\leq 50\%$ паренхимы печени	Множественные узлы+поражение $\leq 50\%$ паренхимы печени	Поражение $>50\%$ паренхимы печени
Тромбоз портальной вены	Нет	Да	
α -Фетопротейн, нг/дл	<400	≥ 400	

Примечание. Ранняя стадия – 0 баллов, средняя – 1–3 балла, продвинутая – 4–6 баллов.

Program – CLIP (табл. 3) и Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC (схема 2) [28]. Система BCLC сегодня признается наиболее адекватной в связи с возможностью выбора метода лечения в зависимости от стадии процесса. Она рекомендована для широкого клинического использования как в терапевтической, так и в хирургической гепатологии с необходимостью указания стадии опухолевого процесса в клиническом диагнозе.

Таким образом, ГЦК является серьезной проблемой клинической гепатологии ввиду прогрессивного увеличения ее частоты и трудностей ранней диагностики. В то же время она считается излечимым заболеванием в случае своевременной диагностики и использования широкого спектра лечебных мероприятий.

Литература

1. El-Serag H. Epidemiology of hepatocellular carcinoma // *Clin. Liver Dis.* – 2001; 87–107.
2. Bosch F., Ribes J., Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer // *Semin. Liver Dis.* – 1999; 19: 271–285.
3. Lai E., Lau W. The continuing challenge of hepatic cancer in Asia // *Surgeon.* – 2005; 3: 210–215.
4. El-Serag H., Mason A. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 1999; 340: 745–750.
5. Tanaka Y., Kurbanov F., Mano S. et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality // *Gastroenterology.* – 2006; 130: 703–714.
6. Sangiovanni A., Prati G., Fasani P. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients // *Hepatology.* – 2006; 43: 1303–1310.
7. Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L. et al. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2002; 963: 13–20.
8. Beasley R., Hwang L., Lin C. et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22707 men in Taiwan // *Lancet.* – 1981; 221: 1129–1133.
9. Beasley R. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma // *Cancer.* – 1988; 61: 1942–1956.
10. Chen C., Yang H., Su J. et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level // *JAMA.* – 2006; 295: 65–73.
11. Bralet M., Regimbeau J., Pineau P. et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases // *Hepatology.* – 2000; 32: 200–204.
12. Yano M., Kumada H., Kage M. et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 1996; 23: 1334–1340.
13. Degos F., Christidis C., Ganne-Carrie N. et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death // *Gut.* – 2000; 47: 131–136.
14. Sangiovanni A., Prati G., Fasani P. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients // *Hepatology.* – 2006; 43: 1303–1310.
15. Nalpas B., Feitelson M., Brechot C. et al. Alcohol, hepatotropic viruses and hepatocellular carcinoma // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1995; 19: 89–95.
16. Fargion S., Mandelli C., Piperno A. et al. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis // *Hepatology.* – 1992; 15: 655–659.
17. Lai M., Hsieh M., Chiu Y. et al. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection // *Hepatology.* – 2006; 43: 1295–1302.
18. Bruix J., Llovet J. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 2003; 39 (1): 59–63.
19. Shafritz D., Shouval D., Sherman H. et al. Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Studies in percutaneous liver biopsies and post-mortem tissue specimens // *N. Engl. J. Med.* – 1981; 305: 1067–1073.
20. Lasky T., Magder L. Hepatocellular carcinoma p53 G → T transversions at codon 249: the fingerprint of aflatoxin exposure? *Environ Health Perspect.* – 1997; 105: 392–397.
21. Kubota K., Ina H., Okada Y. et al. Growth rate of primary single hepatocellular carcinoma: determining optimal screening interval with contrast enhanced computed tomography // *Dig. Dis. Sci.* – 2003; 48: 581–586.
22. Sheu J., Sung J., Chen D. et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications // *Gastroenterology.* – 1985; 89: 259–266.
23. Trevisani F., D'Intino P., Caraceni P. et al. Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients // *Cancer.* – 1995; 75: 2220–2232.
24. Luo J., Hwang S., Wu J. et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes // *Hepatogastroenterology.* – 2002; 49: 1315–1319.
25. Gorog D., Regoly-Merei J., Paku S. et al. Alpha-fetoprotein expression is a potential prognostic marker in hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* – 2005; 11: 5015–5018.
26. Okuda K., Ohtsuki T., Obata H. et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients // *Cancer.* – 1985; 56: 918–928.
27. American Joint Committee on Cancer: Liver (including intrahepatic bile ducts). In: *AJCC cancer staging manual* // New York, Springer. – 2002; 131–138.
28. Marrero J., Fontana R., Barrat A. et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma; comparison of 7 staging systems in a American cohort // *Hepatology.* – 2005; 41: 706–716.

CURRENT VIEWS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

E. Burnevich, Candidate of Medical Sciences; T. Lopatkina, Candidate of Medical Sciences; E. Nikulkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common tumor in men and the eighth most common tumor in women [1]. HCC is predominantly encountered in the regions with a high prevalence of chronic hepatotropic virus infections (as many as 80% of all HCC patients are concentrated in Asia and Africa where the incidence of this tumor is as high as 15 cases per 100000 population) [2]. 500 thousand to 1 million new HCC cases are annually notified worldwide; primary liver carcinoma is the third most common cause of all cancer deaths [3].

Key words: hepatocellular carcinoma, risk factors, prognosis