

УДК: 616.36 – 006.6 – 006.6 – 07 – 036

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО- МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

В.М. Цьркунов¹, Н.В. Матиевская¹, Н.И. Прокопчик¹,
Е.И. Хильченко², И.В. Ребеко², Т.П. Цьрус²

¹ – УО «Гродненский государственный медицинский университет»

² – ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии МЗ РБ им. Н.Н. Александрова»

Целью настоящего исследования было: проанализировать эпидемиологические и клинико-морфологические особенности ГЦР в Республике Беларусь за период с 2000 по 2004 годы.

В последние годы отмечен рост частоты ГЦР в Республике Беларусь. В большинстве случаев ГЦР диагностировался на поздних стадиях развития, что свидетельствует о недостаточном качестве клинической и дифференциальной диагностики рака печени на догоспитальном и госпитальном этапах. Указанные особенности ГЦР требуют поиска и внедрения современных, более точных скрининговых методов лабораторной диагностики, позволяющих выявлять опухоль на ранних стадиях развития у больных с хронической патологией печени и очаговыми образованиями в печени неясного генеза.

Ключевые слова: *печень, гепатоцеллюлярный рак, цирроз, эпидемиология, морфология, диагностика.*

The study aims to evaluate epidemiologic and clinical and morphologic findings of cases of HCC in Belarus from 2000 through 2004.

Increase in the HCC sickness rate has been registered in Belarus within the recent five years. High rate of diagnosis of HCC at later stages of the disease requires application of more advanced techniques in screening diagnosis that would enable to diagnose HCC at early stages of the diseases in patients with chronic liver pathology and local liver formations of unclear genesis.

Key words: *liver, hepatocellular carcinoma, cirrhosis, epidemiology, morphology, diagnosis.*

Введение

Рак печени в настоящее время составляет около 4% от всех случаев злокачественных новообразований в мировой популяции. В 2002 году в мире было зарегистрировано 626 162 случаев данного заболевания (442 119 у мужчин и 184 043 у женщин) [1], причем, более 80% всех случаев заболеваний приходится на страны Юго-Восточной Азии и Африки [2]. Мужчины болеют почти в три раза чаще, чем женщины, и в структуре мировой онкопатологии у мужчин рак печени занимает пятое, а у женщин – девятое место. Заболеваемость раком печени в соседних с Беларусью странах (Россия, Украина, Польша) у мужчин находится в пределах 4,6-3,6‰, у женщин – 2,6-2,0‰. В Республике Беларусь рак печени составляет не более 1% от числа всей онкопатологии, в последние пять лет заболеваемость среди мужчин злокачественными опухолями этой локализации находилась в пределах от 2,6 до 3,5‰, среди женщин – от 1,2 до 1,5‰.

До 80% первичной онкологической патологии печени приходится на гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Остальные типы злокачественных новооб-

разований печени, включая холангиокарциному внутреннего желчного протока, ангиосаркому и другие встречаются значительно реже [3]. В России ГЦР составляет 1,7–2,2% всех злокачественных новообразований [4]. Серьезность проблемы ГЦР заключается также в том, что болезнь имеет быстро прогрессирующий характер с крайне неблагоприятным прогнозом: в среднем, без лечения больные живут 2-6 месяцев с момента установления диагноза, и даже после хирургического лечения лишь единицы переживают 5-летний рубеж [5].

Целью проведенного исследования был анализ эпидемиологических и клинико-морфологических особенностей ГЦР в Беларуси за пятилетний период (2000-2004 годы), так как именно в последние годы достаточно широко были внедрены методы диагностики, позволяющие более качественно выделить эту группу опухолей из всех злокачественных поражений печени (КТ, МРТ, чрескожная пункция печени под контролем УЗИ, другие).

Материалы и методы

Нами использованы сведения о заболеваемости ГЦР (код по МКБ-10 и МКБ-О второго издания С-22.0 и морфологией М-8170/3, М-8171/3, М8180/

Таблица 1. Структура заболеваемости раком печени в Республике в 2000 – 2004 г. (абс./%)

Диагноз и код по МКБ – 10	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	Итого
Печеночноклеточный рак C22.0	54 (15,3)	63 (19,1)	64 (20,8)	74 (24,2)	98 (30,2)	353 (21,8)
Холангио-карцинома C22.1	31(8,8)	19 (5,8)	31 (10,0)	33 (10,8)	42 (12,9)	159 (9,8)
Гепатобластома C22.2	3 (0,9)	2 (0,6)	1 (0,3)	4 (1,3)	3 (0,9)	13 (0,8)
Ангиосаркома печени C22.3		1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,9)	7 (0,4)
Др. саркомы печени C22.4	1 (0,3)		1 (0,3)		2 (0,6)	4 (0,2)
Др. уточненные раки печени C22.7	5 (1,4)	5 (1,5)	3 (1,0)	2 (0,6)	15 (4,7)	30 (1,8)
Печень БДУ C22.9	258 (73,3)	239 (72,6)	205(66,2)	192(62,7)	162(49,8)	1056(65,2)
Итого	352(100)	329(100)	310(100)	306(100)	325(100)	1662(100)

3) из канцеррегистра Республики Беларусь. Также был проведен анализ 20 наблюдений ГЦР, выявленных при аутопсиях, произведенных в 2002-2005 гг. в УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро». В исследование вошли больные в возрастном интервале от 53 до 87 лет (средний возраст – 70 лет). В группе было 15 мужчин и 5 женщин. Изучены гистологические препараты печени, а также произведен ретроспективный анализ клинических данных больных (истории болезни, государственный канцеррегистр). Статистический анализ проводился с использованием пакета Статистика v.5,0.

Результаты исследований

Анализ заболеваемости раком печени (C22) в Беларуси за период с 2000 по 2004 гг. показал, что при незначительных колебаниях ежегодно регистрируемых больных раком этой локализации (от 306 до 352 человек в год), как число, так и удельный вес больных гепатоцеллюлярным раком (C22.0) постоянно увеличивались – с 54 (15,3%) в 2000 г. до 98 (30,2%) в 2004 г. Возможно, это увеличение обусловлено не только ростом числа заболевших, но и улучшением качества диагностики опухолей этой группы, так как за этот же период наблюдалось четкое снижение числа и удельного веса зарегистрированных в каждом году неуточненных злокачественных опухолей печени (C22.9) с 258 (73,3%) в 2000 г. до 162 (49,8%) в 2004 г. (табл. 1).

Как видно из табл. 1, за пятилетний период число ежегодно регистрируемых больных ГЦР увеличилось в 1,8 раза, как в общем по Беларуси, так и среди отдельных групп населения (мужчин, женщин, городских и сельских жителей). С 2000 по 2004 годы в целом по республике ежегодно среди мужчин регистрировалось в 1,5-1,6 раза больше случаев гепатоцеллюлярного рака, чем среди женщин, лишь в 2003 году эта разница увеличилась до 2,9. В течение 5 анализируемых лет ГЦР регистрировался практически в 2 раза больше заболевших среди жителей города, чем среди жителей села (табл. 2).

Таблица 2. Динамика чисел заболевших ГЦР в Республике в 2000-2004 годах

Группы	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.
Все население	54	63	64	74	98
Мужчины	32	39	39	55	59
Женщины	22	24	25	19	39
Городские жители	36	42	48	58	65
Сельские жители	18	21	16	16	33

Меньше всего случаев ГЦР за пятилетний период отмечалось в Минской (27) и Могилевской (36) областях, значительно больше пациентов наблюдалось в Гомельской (47), Гродненской (48), Брестской (55),

Витебской (57) областях. Максимальное число заболевших ГЦР в течение 5 лет зарегистрировано в г. Минске – 83 больных.

При учете возрастной структуры оказалось, что до 40-летнего возраста наблюдались лишь спорадические случаи заболевания ГЦР как у мужчин, так и у женщин, наиболее часто болели лица старше 60 лет. Так, в течение 5 лет ежегодно наибольшее число заболевших регистрировалось в возрасте от 65 до 74 лет. Пик заболеваемости ГЦР у мужчин в 2000-2002 гг. зарегистрирован в возрастной группе 65-69 лет (3,8*, 7,3*, 5,6* соответственно), в 2003 г. – в группе старше 80 лет (6,7-6,9*), в 2004 г. – в возрасте 70-74 г. (9,2*), что свидетельствовало о смещении частоты ГЦР среди мужчин в более старшие возрастные группы. У женщин максимальная частота рака этой локализации в течение пятилетнего периода приходилась на возраст 80-84 года (от 2,4* до 4,8 в разные годы) (табл. 3).

Таблица 3. Динамика по возрасту показателей заболеваемости ГЦР в РБ

	Мужчины					Женщины				
	2000	2001	2002	2003	2004	2000	2001	2002	2003	2004
0-14		0,06							0,07	
15-19						0,3			0,2	
20-24										
25-29	0,6						0,3		0,3	
30-34	0,6	0,3								
35-39		0,3		0,6	0,3				0,3	
40-44		0,2	0,7	0,5	0,3	0,2		0,2	0,2	0,7
45-49	0,9	0,3	1,7	1,4	0,5	0,6	0,5	0,8	0,3	1,0
50-54	0,8	1,4	1,7	3,0	1,0			0,9		0,3
55-59	2,1	1,7	1,8	2,8	4,0		1,4		0,5	0,4
60-64	2,9	1,7	1,3	2,9	4,5	0,6	0,9	1,0	0,7	1,2
65-69	3,8	7,3	5,6	6,1	7,6	1,4	1,8	1,4	1,1	2,7
70-74	2,1	5,8	3,2	5,3	9,2	2,2	0,7	1,5	0,7	2,7
75-79	3,0	1,4	3,9	4,9	7,8	1,1	2,6	1,9	2,4	2,7
80-85			3,8	6,7	6,1	4,1	2,6	2,5		4,8
85 +				6,9				1,5		1,7

При анализе уровня динамики заболеваемости ГЦР в Республике нами использованы стандартизованные показатели (WORLD стандарт) заболеваемости ГЦР для всего населения Республики в 2000–2002 гг. составил 0,4*, в 2003 г. – 0,5*, в 2004 г. – 0,6*. В течение 5 лет заболеваемость городских жителей была несколько выше, чем жителей села, показатели заболеваемости среди городского населения постепенно увеличивались с 0,4 до 0,7, сельского – с 0,3 до 0,6*.

На протяжении анализируемого периода заболеваемость ГЦР печени была достоверно выше среди мужского населения Республики по сравне-

нию с женским. В 2000 г. показатель заболеваемости у мужчин был равен 0,6 на 100 000 населения, в последующие годы он увеличивался и достиг 1,0* в 2004 году. У женщин стандартизованный показатель заболеваемости в 2000 году равнялся 0,2*, в 2004 году – 0,4* (рис. 1, табл. 4).

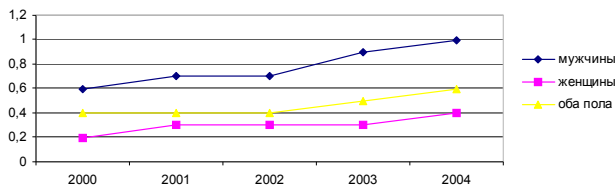


Рис. 1. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости ГЦР в Беларуси

Таблица 4. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости гепатоцеллюлярным раком в РБ

Группы	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.
Все население	0,4	0,4	0,4	0,5	0,6
Мужчины	0,6	0,7	0,7	0,9	1,0
Женщины	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4
Жители города	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7
Жители села	0,3	0,4	0,3	0,4	0,6

Ввиду небольших чисел ежегодно регистрируемых случаев заболевания ГЦР в административных районах республики, в настоящей работе мы приводим лишь данные о заболеваемости в отдельных областях Беларуси. В течение анализируемого периода наиболее низкий уровень заболеваемости наблюдался в Минской области – стандартизованные показатели были равны 0,1* в 2000 и 2001 гг. и 0,4* в последующие 3 года (табл. 5).

Таблица 5. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости ГЦР по областям РБ

Области	2000	2001	2002	2003	2004
Брестская	0,3	0,5	0,5	0,4	0,6
Витебская	0,8	0,3	0,5	0,2	0,6
Гомельская	0,4	0,3	0,3	0,6	0,6
Гродненская	0,4	0,8	0,2	0,4	0,9
Минская	0,1	0,1	0,4	0,4	0,4
Могилевская	0,3	0,5	0,3	0,7	0,3
г. Минск	0,4	0,6	0,9	1,0	0,9

Как видно из табл. 5, наиболее высокие показатели заболеваемости в начале пятилетки отмечались в 2000 г. в Витебской (0,8) и 2001 г. в Гродненской (0,8) областях. В последующие 3 года стабильно самой высокой была заболеваемость в г. Минске (0,9-1,0).

При анализе клинико-морфологических данных 20 случаев ГЦР было установлено, что возраст умерших больных, среди которых было 15 (75,0%) мужчин и только 5 (25,0%) женщин, колебался от 50 до 84 лет. При этом большинство умерших (75%) было в возрасте 60-79 лет. Смерть 5 больных, страдавших ГЦР, наступила на дому, а 15 – в стационаре. При этом расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов были отмечены в 5 (33,3%) случаях. В качестве ошибочных заключительных клинических диагнозов выставлялись: цирроз печени (2), метастазы в печень рака желудка или неустановленной первичной локализации (2), лейкозная гепатомегалия (1).

У подавляющего большинства больных опухоль была выявлена на поздних стадиях развития. Так, ГЦК на стадии Т3 была диагностирована у 9 больных, на стадии Т4 – у 10 больных, и только у 1 больного опухоль была на стадии Т2. В 9 случаях раковая опухоль локализовалась в одной из долей печени (чаще в правой – 6, реже в левой – 3). У 11 больных опухоль была обнаружена в обеих долях печени.

Среди макроскопических форм ГЦР преобладала узловатая форма, выявленная у 10 больных. Массивный рак печени имел место в 6 наблюдениях, в 4 случаях встречалась диффузная форма ГЦР. Во всех случаях опухоль занимала большую часть печени и сопровождалась экспансивно-инвазивным ростом.

Степень гистологической дифференцировки (G) ГЦР была различной: у 7 больных – высокодифференцированной (G1), у 9 умереннодифференцированной (G2), и у 4 низкодифференцированной (G3). При сопоставлении макроскопической формы ГЦР и степени гистологической дифференцировки оказалось, что при узловатой форме рака значительно чаще встречалась высокодифференцированная (G1) опухоль – у 5 из 10 больных (рис. 2), в 4 случаях – умереннодифференцированная (рис.3) и только у 1 больного низкодифференцированная.

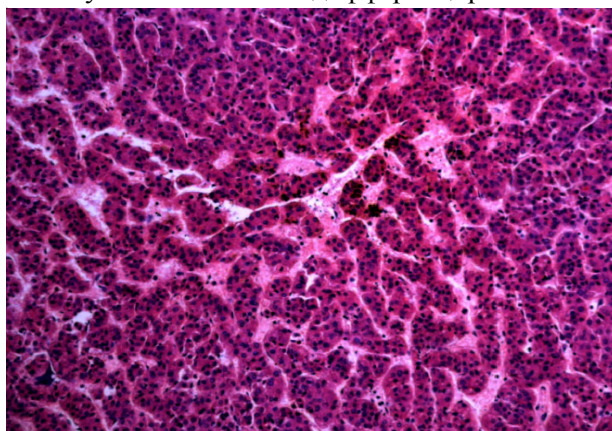


Рис. 2. Высокодифференцированный ГЦР (больной Ш., 76 лет – массивная форма)

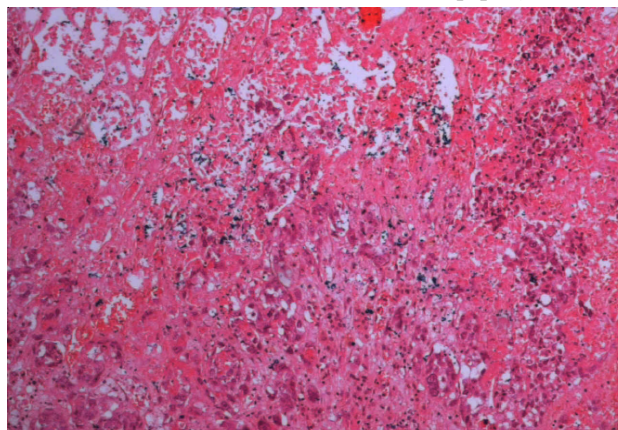


Рис. 3. Умереннодифференцированный ГЦР (больной О., 73 г. – мелкоузловая форма)

В то время как при диффузной форме в 50% случаев (2 из 4) определялся низкокодифференцированный ГЦР (G3). При массивной форме – у 4 из 6 больных опухоль была умереннокодифференцированной. При высококодифференцированной (G1) форме ГЦР клетки опухоли напоминали нормальные гепатоциты. При умереннокодифференцированном (G2) ГЦР – ядра опухолевых клеток были более крупными и гиперхромными по сравнению с нормальными гепатоцитами, цитоплазма часто содержала гликоген и желчные пигменты. Клетки опухоли часто формировали трубочки и ацинусы (рис. 3). У больных с высококодифференцированными опухолевыми клетками прогноз заболевания, как правило, был лучше, однако некоторые авторы считают, что степень дифференцировки не оказывает влияния на продолжительность жизни больных ГЦР [6].

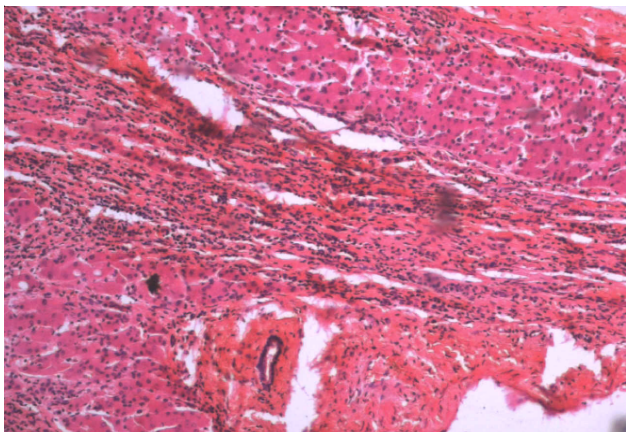


Рис.4. Гепатит с исходом в цирроз. Высокодифференцированный ГЦР (больной Ф., 84 г. – узловая форма)

В 60,0% изученных наблюдений печеночно-клеточный рак характеризовался мономорфным гистологическим типом строения (трабекулярным, тубулярным, солидным или капиллярным), а в 40,0% – опухоль была полиморфной (трабекулярно-солидной, трабекулярно-ацинарной, трабекулярно-солидно-светлоклеточной, трабекулярно-скиррозной).

Анализ секционного материала показал, что в 70% наблюдений ГЦР был сформирован на фоне цирроза, преимущественно мелкоузлового или хронического гепатита. Симптомы портальной гипертензии были обнаружены у 10 больных, асцит имел место в 10 случаях, спленомегалия в 11 случаях. На рис.4. четко просматривается нарушение нормальной архитектоники печени в результате сформированного цирроза печени, на фоне которого возник ГЦР.

У больной Ф. опухоль имела экспансивный рост, что привело к сдавливанию воротной вены, формированию тромбоза и развитию портальной гипертензии у данной больной (рис. 5).

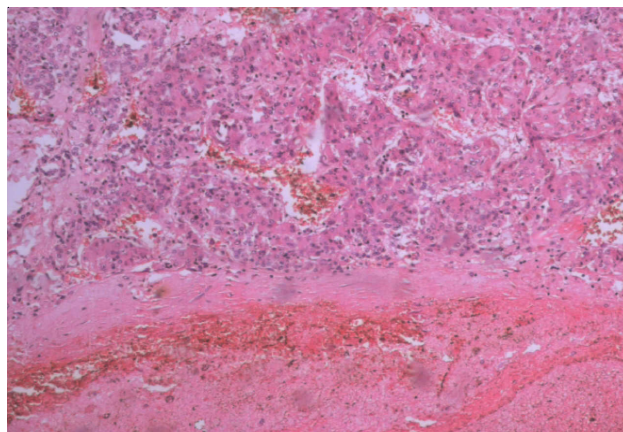


Рис. 5. Тромбоз воротной вены, сдавленной опухолью (больной Ф., 84 г. – узловая форма)

Одним из неблагоприятных гистологических критериев ГЦР является инвазия опухоли в сосуд (рис. 6).

Метастазы при ГЦР были выявлены в 12 (60%) случаях. При этом в 4 наблюдениях они локализовались только в лимфатических узлах ворот печени, в 8 – были отдаленными – в брюшине – 4, в легких и плевре – 3, селезенке – 2, костях скелета – 2, надпочечниках – 2, поджелудочной железе – 1, мезентериальных и средостенных лимфоузлах – 1 (рис. 7). Частота возникновения метастазов не

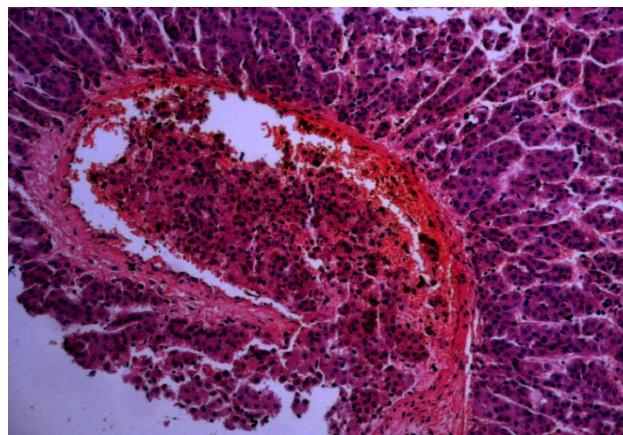


Рис. 6. Инвазия ГЦР в сосуд печени (больной Ш., 76 лет – массивная форма)

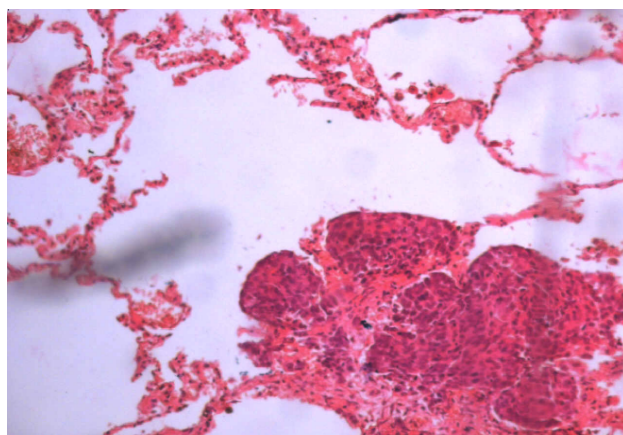


Рис. 7. Метастазы рака в легкое (больной О., 61 г. – диффузная форма ГЦР)

зависела от макроскопической формы роста ГЦР. Так, при узловой форме частота метастазирования составила 60% (6 из 10); при диффузной форме роста – 50% (2 из 4), а при массивном росте – 67% (4 из 6 случаев) ($p > 0,05$). При анализе частоты метастазов ГЦР в зависимости от степени гистологической дифференцировки опухоли было выявлено, что наиболее часто метастазы встречались при умереннодифференцированном ГЦР – 77,8% (7 из 9 случаев), несколько реже – при высокодифференцированном – 57% (4 из 7) и реже всего – при низкодифференцированной опухоли – 25% (1 из 4).

Непосредственными причинами смерти 18 больных, страдавших ГЦР, явилась прогрессирующая раковая интоксикация, обусловленная вторичными изменениями в опухоли, метастазами, печеночно-почечная недостаточность и портальная гипертензия. Один из больных ГЦР умер вследствие ишемического инфаркта головного мозга, еще один больной, страдавший, наряду с ГЦР, хроническим лимфолейкозом, погиб вследствие бластного криза и генерализации лейкомиического процесса.

Продолжительность жизни больных в группе ГЦР была меньше одного года после установления диагноза. Никто из данных больных не получил радикального лечения.

Заключение

Республику Беларусь можно отнести к регионам с низким уровнем заболеваемости раком печени в целом, и ГЦК, в частности. В республике на долю ГЦР приходится около 30% от всей злокачественной онкопатологии печени, что существенно ниже, чем приводимые в литературе данные для других стран и регионов. Заболеваемость ГЦР несколько увеличилась в последние годы, более заметен рост патологии среди мужского на-

селения в последние 5 лет. Наиболее часто болеют ГЦК лица в возрасте 65-74 года среди мужчин и 80-84 – среди женщин. В большинстве случаев ГЦР возникал на фоне хронической патологии печени (гепатит, цирроз), характеризовался быстро прогрессирующим течением, диагностировался чаще всего на поздних стадиях развития, что свидетельствует о недостаточном качестве клинической и дифференциальной диагностики рака печени на догоспитальном и госпитальном этапах. Указанные особенности ГЦР требуют поиска и внедрения современных, более точных скрининговых методов лабораторной диагностики, позволяющих выявлять опухоль на ранних стадиях развития у больных с хронической патологией печени и очаговыми образованиями в печени неясного генеза.

Работа поддержана грантом Белорусского Фонда фундаментальных исследований №Б05-336.

Литература

1. Аксель, Е.М. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции / Е.М.Аксель, М.И.Давыдов, Т.И.Ушакова // Современная онкология. – 2001. – Т.3 №4. – www.consilium-medicum.com/media/oncology/index.shtml.
2. Colombo, M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma / Colombo, M. // Liver disease. – 1999. – Vol.19, N. 3. – P. 263-269.
3. Ryder, S. D. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults / S. D.Ryder // Gut. – 2003. – N52 (Suppl III). – P.1111 – 1118.
4. Хазанов, А.И. Первичный рак и цирроз печени / А.И. Хазанов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 1. – С. 83-88.
5. Bruix, J. Management of Hepatocellular Carcinoma / J. Bruix, M. Sherman // Hepatology. – 2005. – Vol. 42, No. 5. – P. 1208 – 1236.
6. Комов, А.В. Рошин Е.В., Гуртовая М.Б. Естественное течение первичного и метастатического рака печени / А.В. Комов, Е.В. Рошин, М.Б. Гуртовая – М.: «Триада-Х», 2002. – 160 с.

Поступила 05.02.07