

УДК 616.36-006

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ**Туманова У.Н., Щеголев А.И.***ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru*

Гепатоцеллюлярная карцинома характеризуется большой частотой развития рецидивов и высокими показателями летальности. Приведены данные литературы, посвященные анализу клинико-морфологических показателей, используемых для прогноза течения гепатоцеллюлярной карциномы. В качестве основных прогностических показателей следует использовать размеры и тип опухоли, степень дифференцировки, характеристики края резекции и сосудистой инвазии, а также показатели васкуляризации новообразования. Основными макроскопическими показателями агрессивного поведения карциномы считаются диаметр опухоли более 2 см, наличие сателлитных поражений и инвазия в крупные сосуды. Отмечена перспективность молекулярных и масс-спектрометрических методов для выявления элементов опухоли в краях резекции операционного материала. Сделан вывод о необходимости предоперационной компьютерно-томографической оценки васкуляризации новообразования печени для дифференциальной его диагностики, определения тактики лечения и прогноза заболевания.

Ключевые слова: печень, гепатоцеллюлярная карцинома, факторы прогноза**PROGNOSTIC FACTORS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA****Tumanova U.N., Schegolev A.I.***Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru*

Hepatocellular carcinoma is characterized by a high incidence of relapse and high mortality rates. Presented the literature data on the analysis of clinical and morphological parameters which are used for prognosis of hepatocellular carcinoma. As the main prognostic indicators should be used the size and type of tumor, the degree of differentiation, the characteristics of the resection edge and vascular invasion, as well as the index of the tumor vascularization. The main macroscopic indicators of the aggressive development of carcinoma are the tumor diameter of more than 2 cm, the presence of satellite lesions and invasion of large vessels. It was noted the promising of molecular and mass-spectrometric methods to identify elements of the tumor at the edges of resection of the surgical material. It was concluded about the necessity of preoperative computed tomography assessment of the liver's tumors vascularization for differential diagnostics and determination of the treatment tactics and disease prognosis.

Keywords: liver, hepatocellular carcinoma, prognostic factors

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) относится к агрессивным новообразованиям с высокими показателями заболеваемости и летальности. При этом отмечается неуклонный рост ее распространенности во всех странах и регионах. Примерно у 70% больных, перенесших операцию по поводу ГЦК, отмечается развитие рецидива [8]. В Российской Федерации в 2016 г. показатели летальности больных в течение года с момента установления диагноза составили 67,3% [1]. В этой связи актуальной задачей является поиск факторов прогноза развития ГЦК и выживаемости больных.

Цель работы: анализ данных литературы о морфологических факторах прогноза течения заболевания и выживаемости больных с ГЦК.

Наиболее значимым фактором прогноза больных с ГЦК считается стадия заболевания [20]. При этом практически во всех системах стадирования стадия ГЦК определяется в первую очередь размерами первичной опухоли [7]. В целом, малые и ранние формы ГЦК характеризуются лучшим прогнозом течения заболевания по сравнению с опухолями больших размеров [12]. ГЦК

больших размеров, диаметром 10 см и более, обычно характеризуется развитием рецидива после резекции. Хотя в некоторых исследованиях общая выживаемость больных с такими ГЦК не отличалась от пациентов с резецированными новообразованиями меньших размеров.

По мнению большинства исследователей [12, 13], основными макроскопическими показателями агрессивного поведения ГЦК считаются диаметр опухоли более 2 см, наличие сателлитных поражений и инвазия в крупные сосуды. Наряду с размерами новообразования большое значение придается макроскопическому типу ГЦР. Хорошо известно, что массивный и диффузный типы ГЦР характеризуются плохим прогнозом и, как правило, не подлежат оперативному лечению в виде резекции печени или гепатэктомии. Последние выполняются в основном по поводу узловых форм ГЦР. Однако, согласно данным [16], выделяют три узловых типа ГЦР: солитарный узел, солитарный узел с экстранодальным ростом и многоузловой сливающийся. В этой связи М. Shimada с соавт. [22] провели сравнительный анализ влияния вышеприведенных

типов ГЦР на послеоперационный прогноз. Авторы установили, что узловый тип с экстранодальным ростом сочетался с более низкой степенью гистологической дифференцировки и большей частотой развития инвазии в воротную вену и внутривенных метастазов. В данной группе также были самые низкие показатели выживаемости. При этом выживаемость пациентов в группах солитарного узлового типа и многоузлового сливающегося не имела значимых различий.

При анализе 240 аутопсий пациентов с ГЦК было также показано, что частота внутривенных метастазов зависит от макроскопического типа ГЦК. При солитарном узлом типе они выявлялись в 29%, при узлом с экстранодальным ростом – в 93% и при многоузлом сливающимся – во всех 100% наблюдений. Более хорошим прогнозом отличались опухолевые узлы, имеющие выраженную капсулу (так называемые инкапсулированные), по сравнению с таковыми без капсулы. Именно поэтому наличие капсулы, выявляемой при помощи методов лучевой диагностики, считается независимым фактором прогноза более длительной выживаемости пациентов [5, 14]. Следует добавить, что наличие перипухолевой капсулы характерно также и для метастазов колоректального рака.

Ответственным моментом морфологического исследования операционного материала считается анализ края резекции. По мнению большинства исследователей, негативный край резекции, т.е. отсутствие опухолевой ткани, является благоприятным прогностическим признаком, а позитивный край – неблагоприятным фактором [26]. Считается также, что выявление элементов опухоли на расстоянии менее 10 мм от края резекции следует расценивать в качестве неблагоприятного фактора прогноза. В то же время S. Matsutani и др. [17] не удалось установить значимость выявления опухоли в крае резекции в наблюдениях большой ГЦК. То есть до настоящего времени, к сожалению, так и не решен вопрос оптимального запаса перипухолевой ткани при резекции печени по поводу ГЦК. Тем не менее, считается, что отсутствие опухоли на расстоянии менее 2 см от края резекции сочетается с уменьшением частоты развития рецидива и улучшением результатов выживаемости. Большие ГЦК с наличием микросателлитов и множественных узелков характеризуются повышенным риском выявления положительного края резекции. А поскольку такие маленькие поражения достаточно часто определяются в нескольких миллиметрах

от опухолевого узла, то резекция на расстоянии менее 5 мм от опухоли считается неэффективной.

Следует также добавить, что соблюдение определенной ширины перипухолевой ткани во время резекции сопряжено с большими трудностями, связанными, прежде всего, с наличием опухолевых микросателлитов и сосудистой инвазии. В этой связи перспективными методами являются так называемая резекция при помощи «системы карты», резекция под контролем средств лучевой диагностики, а также предоперационное виртуальное планирование хода операции.

С другой стороны, важной проблемой является выявление небольших кластеров опухолевых клеток в крае резекции (так называемого минимального остаточного рака). Традиционным методом оценки края резекции является микроскопическое изучение гистологических препаратов. Однако приготовление интраоперационных криостатных препаратов сопровождается деформацией структур клеток, затрудняющей визуальную верификацию признаков клеточного атипизма. Разработанные методики молекулярного и наносистемного исследования, несомненно, способствуют объективации и повышению эффективности диагностики.

В основе молекулярных методов лежит выявление опухоль-ассоциированных белков при помощи технологии тканевых матриц (tissue microarray) и определения процессов метилирования ДНК на микрочипах. Так, при изучении 20 образцов гистологически негативных краев резекции печени при ГЦК в 7 (35%) из них было выявлено метилирование CDKN2A гена [25], что свидетельствует о более высокой чувствительности молекулярных методов по сравнению с морфологическими. Перспективным методом выявления элементов опухолевой ткани в краях резекции может служить, на наш взгляд, использование масс-спектрометрии для анализа пространственного распределения опухолевых клеток, как это было показано в образцах глиомы [10].

Существенным образом прогноз течения заболевания зависит и от наличия сопутствующего цирроза печени. Именно у больных циррозом печени чаще развиваются рецидивы в послеоперационном периоде. Соответственно послеоперационная выживаемость больных ГЦР после резекции печени без признаков цирроза выше таковой при наличии цирроза печени [11]. Наличие в перипухолевой ткани групп и участков матовостекловидных гепатоцитов, т.е. содержащих HBsAg, сопровождается существенным сокращением времени безреци-

дивной послеоперационной выживаемости. Следовательно, течение послеоперационного периода зависит, несомненно, от предоперационного состояния функции печени, характеристики края резекции и гистологической формы ГЦК.

Гистологическая форма ГЦК, а также степень ее гистологической дифференцировки, несомненно, определяют течение заболевания. Поэтому степень дифференцировки считается важным фактором прогноза и основным прогностическим показателем после проведенного лечения. У больных с выраженными стадиями ГЦК отмечают в основном низкодифференцированные формы, определяющие более плохой прогноз после резекции печени. По мнению К. Sasaki с соавт. [21], выявление любого объема низкодифференцированного компонента в структуре ГЦК указывает на плохой прогноз после гепатэктомии.

Вместе с тем, с целью получения более четкого прогностического показателя проводят комбинацию степени дифференцировки с другими признаками. Так, по данным G.Y. Lauwers с соавт. [15], атипизм ядер 1 степени с наличием или без микрососудистой инвазии, а также атипизм ядер 2 степени без микрососудистой инвазии свидетельствуют об относительно благоприятном прогнозе ГЦК. В то же время атипизм ядер 2 степени с микрососудистой инвазией и атипизм ядер 3 степени с наличием или без инвазии микрососудов указывает на плохой прогноз заболевания.

Инвазивный рост опухоли лежит в основе развития метастазов и соответственно расценивается в качестве неблагоприятного фактора прогноза для всех новообразований, в том числе и печени. Показано, что наиболее низкие показатели выживаемости больных с ГЦК отмечаются при макроскопически выявляемой инвазии в воротную вену с развитием тромбоза. Микроскопически определяемые признаки инвазии в воротную вену сочетаются с низко дифференцированными формами ГЦК, с большими размерами опухоли и наличием внутривенных метастазов. В настоящее время считается доказанным, что микрососудистая инвазия, в том числе в ветви воротной вены, является наиболее важным фактором, определяющим развитие рецидива и показатель выживаемости больных с ГЦК.

Вместе с тем, увеличение опухоли в размерах и развитие инвазии закономерно связано с процессами опухолевого ангиогенеза и васкуляризации. Соответственно изменения васкуляризации ГЦК взаимосвязаны со степенью его злокачественности. В участках высокодифференцирован-

ного ГЦК встречаются как обычные синусоиды, так и микрососуды капиллярного типа, а при низкодифференцированной форме – только капилляроподобные сосуды [9]. Параллельно процессам капилляризации синусоидов происходит и артериализация опухолевой ткани, в том числе путем формирования непарных артерий. В качестве показателя выраженности процессов ангиогенеза чаще всего используется плотность микрососудов (ПМС), определяемая на иммуногистохимических препаратах с использованием маркеров эндотелиоцитов [6].

Полученные показатели ПМС рекомендуется использовать и для оценки прогноза течения ГЦК. Так, более низкие значения ПМС в ткани ГЦК сочетались с более коротким периодом безрецидивного течения заболевания и низкими показателями выживаемости. При этом в качестве порогового значения авторы использовали ПМС, равную 178/мм² [18]. Большие значения количества микрососудов отмечаются в ГЦК, развившемся на фоне цирроза печени, в опухолях больших размеров и при низкой степени дифференцировки. Высокие значения ПМС также сочетались с развитием рецидива ГЦК. Однако при сравнительном анализе ПМС на иммуногистохимических препаратах с CD34 и фактором Виллебранда лишь последний показатель коррелировал с полным излечением больных после резекции ГЦК [24]. В аналогичном исследовании плотности CD34 положительных сосудов в ткани ГЦК у пациентов, перенесших резекцию печени, отсутствовали корреляции между ПМС и клиническими характеристиками опухолевой прогрессии (стадией новообразования и инвазией в воротную вену). Высокие значения ПМС, выявленные при помощи антител к фактору Виллебранда, сочетались с ранним развитием рецидивов после резекции ГЦК. Большие значения плотности CD34 положительных микрососудов сочетались с меньшим периодом безрецидивного течения больных, перенесших резекцию печени по поводу ГЦК размером не более 5 см. Трехлетняя выживаемость больных с ГЦК размером менее 5 см также зависела от степени васкуляризации: при низких значениях ПМС выжило 74% пациентов, при больших – лишь 13% [19].

Имеются также указания, что гиповаскулярные формы ГЦК характеризуются меньшей биологической агрессивностью и становятся более агрессивными в процессе дальнейшего роста опухоли и повышения ее васкуляризации. При этом наличие различных фенотипов мелких сосудов в ткани ГЦК также оказывает влияние на биологическое поведение опухоли. В структуре ГЦК различают

два основных вида микрососудов: капилляроподобные и синусоидоподобные сосуды. У больных с преобладанием капилляроподобных сосудов в ткани ГЦК отмечались более длительный безрецидивный период и общая выживаемость по сравнению с пациентами, имеющими синусоидоподобные сосуды в опухоли. Наряду с этим было показано: гипervasкулярные формы ГЦК характеризуются хорошим эффектом в результате применения химиотерапии и соответственно сочетаются с лучшей выживаемостью, при гиповаскулярных же формах ГЦК химиотерапия была неэффективна [18]. Другие исследователи [23] вообще не выявили взаимосвязей между ПМС в ткани ГЦК и клинико-морфологическими показателями прогноза заболевания.

То есть до настоящего времени отсутствует однозначный ответ в отношении прогностического значения ПМС. На наш взгляд, данное обстоятельство связано с различными методическими приемами оценки степени васкуляризации и достаточно разнородным строением ГЦК, обусловленным, прежде всего, разной степенью дифференцировки. Так, одни авторы выраженность васкуляризации оценивают по количеству микрососудов, другие – по удельной площади их просвета в поле зрения микроскопа. При этом отсутствует единое мнение в отношении используемого маркера эндотелиоцитов [6]. С другой стороны, на основании проведенных нами иммуногистохимических исследований установлено, что снижение степени гистологической дифференцировки (соответственно повышение степени злокачественности) ГЦК сопровождалось уменьшением количества сосудов (особенно новообразованных) и суммарной площади их просветов [8]. Одновременно с этим при помощи компьютерно-томографического исследования с контрастным усилением выявлено снижение притока крови по системе воротной вены и увеличение артериального кровоснабжения узла ГЦК [2, 4]. В этой связи в предоперационном периоде крайне необходима, по нашему мнению, компьютерно-томографическая оценка васкуляризации очагового образования для дифференциальной его диагностики и прогноза [3].

Таким образом, прогноз течения заболевания, рецидив развития ГЦК, а также выживаемость больных зависят от ряда морфологических особенностей новообразования. В качестве основных прогностических показателей следует использовать размеры и тип опухоли, а также степень дифференцировки, наличие сосудистой инвазии и показатели васкуляризации.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 236 с.
2. Туманова У.Н., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерная томография в оценке кровоснабжения гепатоцеллюлярного рака // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2013. – № 4. – С. 53–60.
3. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Сравнительный анализ степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени по данным компьютерно-томографического и морфологического исследований // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2013. – № 12. – С. 9–15.
4. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерно-томографические характеристики степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака // *Медицинская визуализация*. – 2013. – № 1. – С. 52–58.
5. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Система LI-RADS при компьютерно-томографической диагностике гепатоцеллюлярного рака // *Медицинская визуализация*. – 2014. – № 6. – С. 44–50.
6. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Васкуляризация гепатоцеллюлярного рака // *Архив патологии*. – 2015. – № 2. – С. 50–55.
7. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Системы стадирования гепатоцеллюлярного рака // *Экспер. и клин. гастроэнтерология*. – 2016. – № 7. – С. 121–128.
8. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Туманова У.Н. Васкуляризация ткани гепатоцеллюлярного рака зависит от степени его дифференцировки // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* – 2012. – № 4. – С. 480–484.
9. Щеголев А.И., Мишнев О.Д. *Онкоморфология печени*. – М.: Издательство РГМУ, 2006.
10. Gholami B., Agar N.Y., Jolesz F.A. et al. A compressive sensing approach for glioma margin delineation using mass spectrometry // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc* – 2011. – P. 5682–5685.
11. Grazi G.L., Cescon M., Ravaioli M. et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long-term survival and tumour recurrence in a single centre // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – V. 17. P. 119–129.
12. Hu R.H., Lee P.H., Chang Y.C. et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm in diameter // *Hepato-gastroenterology*. – 2003. – V. 50. – P. 2043–2048.
13. Kim S.J., Lee K.K., Kim D.G. Tumor size predicts the biological behavior and influence of operative modalities in hepatocellular carcinoma // *Hepatogastroenterology*. – 2010. – V. 57. – P. 121–126.
14. Lai E.C., Ng I.O., Ng M.M. et al. Long-term results of resection for large hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of clinicopathologic features // *Hepatology*. – 1990. – V. 11. – P. 815–818.
15. Lauwers G.Y., Terris B., Balis U.J. et al. Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2002. – V. 26. – P. 25–34.
16. Liver Cancer Study Group of Japan. *Classification of primary liver Cancer*. 1st English ed. Tokyo: Kanehara, 1997.
17. Matsutani S., Sasaki Y., Imaoka S. et al. The prognostic significance of surgical margin in liver resection of patients with hepatocellular carcinoma // *Arch. Surg.* – 1994. – V. 129. – P. 1025–1030.
18. Nanashima A., Nakayama T., Sumida Y. et al. Relationship between microvessel count and post-hepatectomy survival in patients with hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – V. 14. – P. 4915–4922.

19. Poon R.T., Ng I.O., Lau C. et al. Tumor microvessel density as a predictor of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – V. 20. – P. 1775–1785.
20. Qin L.X., Tang Z.Y. The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* – 2002. – V. 8. – P. 193–199.
21. Sasaki K., Matsuda M., Ohkura Y. et al. Factors associated with early cancer-related death after curative hepatectomy for solitary small hepatocellular carcinoma without macroscopic vascular invasion // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2014. – V. 21. – P. 142–147.
22. Shimada M., Rikimaru T., Hamatsu T. et al. The role of macroscopic classification in nodular-type hepatocellular carcinoma // *Am. J. Surg.* – 2001. – V. 182. – P. 177–182.
23. Sun H.C., Tang Z.Y., Li X.M. et al. Microvessel density of hepatocellular carcinoma: its relationship with prognosis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 1999. – V. 125. – P. 419–426.
24. Yamamoto T., Hirohashi K., Kaneda K., Ikebe T., Mikami S., Uenishi T. et al. Relationship of the microvascular type to the tumor size, arterialization and dedifferentiation of human hepatocellular carcinoma // *Jpn. J. Cancer Res.* – 2001. – V. 92. – P. 1207–1213.
25. Yang B., Gao Y.T., Du Z. et al. Methylation-based molecular margin analysis in hepatocellular carcinoma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – V. 338. – P. 1353–1358.
26. Young A.L., Malik H.Z., Abu-Hilal M. et al. Large hepatocellular carcinoma: time to stop preoperative biopsy // *J. Am. Coll. Surg.* – 2007. – V. 205. – P. 453–462.