

УДК 616.36-006.6-092.6-071

DOI: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131091

Кириєнко В.Т.¹, Зайцев І.А.¹, Грушкевич В.В.², Потій В.В.³

¹ Київський національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

² Національний військово-медичний клінічний центр, Головний військовий клінічний госпіталь, г. Київ, Україна

³ Донецький національний медичний університет, г. Лиман, Україна

Скрининг и ранняя диагностика гепатоцеллюлярной карциномы

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2018;6(2):70-76. doi: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131091

Резюме. Представлены современные положения о возможностях скрининга и ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы с использованием лучевых методов визуализации, неинвазивных серологических и иммуногистохимических маркеров, а также показания и возможности морфологического исследования очаговых образований печени у пациентов из группы риска.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак; первичный рак печени; скрининг; ранняя диагностика; альфа-фетопротейн; биопсия

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является самой частой первичной опухолью печени с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. В случае поздней диагностики и несвоевременного лечения пятилетняя выживаемость не превышает 15 % [1]. ГЦК занимает 5-е место среди наиболее распространенных злокачественных опухолей и второе — по смертности от онкологических заболеваний [2–4].

Большая часть случаев ГЦК приходится на азиатские и африканские страны. Наиболее высокая заболеваемость ГЦК регистрируется в странах Ближнего Востока и Восточного Средиземноморья (120 случаев на 100 000 населения), хотя в Иране, Ливане, Турции и Йемене этот показатель является одним из самых низких в мире. В Северной Америке и Европе распространенность ГЦК относительно низкая — не более 5 случаев на 100 тыс. населения в год [4], однако последние десятилетия отмечены ростом заболеваемости. К примеру, в США за последние 30 лет частота ГЦК почти

утроилась и данная опухоль является наиболее частой причиной смерти от рака [5].

В Украине в 2014 г. рак печени диагностирован у 1344 пациентов [6]. Согласно данным Национального канцер-регистра, в 2015 г. выявлен 1301 случай заболевания раком печени, что составляет 3,6 на 100 000 населения. Смертность от ГЦК составила 2,8 на 100 000 населения в год (1014 случаев). По данным базы GLOBOCAN 2012 г., которая поддерживается Международной организацией по исследованию рака, Украина имеет самые низкие показатели по заболеваемости и смертности от ГЦК (2,1 и 2,2 соответственно) среди 29 стран, включенных в упомянутый регистр [7–10]. С учетом того, что частота ГЦК напрямую коррелирует с распространенностью вирусных гепатитов в популяции (см. ниже), а Украина по этому показателю превосходит европейские страны в 2,8–45 раз, складывается впечатление, что заявленная частота ГЦК в Украине намного меньше реальной.

© «Актуальна інфектологія» / «Актуальная инфектология» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ Infektologiâ»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Зайцев Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, кафедра терапии, инфекционных болезней и дерматовенерологии последипломного образования, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольця, бульв. Т. Шевченко, 13, г. Киев, 02000, Украина; e-mail: igor.a.zaytsev@gmail.com

For correspondence: I.A. Zaytsev, MD, PhD, Professor, Department of therapy, infectious diseases and dermatovenerology of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: igor.a.zaytsev@gmail.com

Факторы риска развития ГЦК

Основным фактором риска развития ГЦК является цирроз печени (ЦП), который диагностируют у 80 %, а по некоторым данным — у 90 % пациентов с ГЦК [11–13]. Поскольку главными этиологическими факторами развития цирроза являются вирусные гепатиты и жировая болезнь печени (алкогольная и неалкогольная), существует тесная связь между распространенностью этих заболеваний и частотой ГЦК в популяции (табл. 1) [14].

Факторами, увеличивающими риск развития ГЦК у больных гепатитом, являются мужской пол, коинфекция другими гепатотропными вирусами и ВИЧ. Например, при хроническом гепатите сочетанной этиологии HBV + HCV кумулятивный риск развития ГЦК повышается примерно на 35 % [15]. Немаловажное значение имеет возраст, в котором происходит инфицирование гепатитом. Так, в Японии, где заражение гепатитом С происходит в зрелые годы, средний возраст больных с ГЦК составляет 70–80 лет. В странах Азии и Африки, где преобладают вирус гепатита В и вертикальный путь передачи, возраст больных составляет 40–50 лет, а по некоторым данным — от 19 до 35 лет [16, 17]. Среди популяции, средний возраст которой составляет 70 лет, заболеваемость ГЦК увеличивается на 1 % ежегодно [18].

Главным этиологическим фактором ГЦК является HBV-инфекция: примерно 55 % случаев ГЦК в мире и до 80 % — в эндемичных по HBV-инфекции регионах (Восточная Азия, Африка) обусловлено вирусом гепатита В [19]. Это связано с большей численностью популяции больных гепатитом В, чем гепатитом С, и, в меньшей степени, с возможностью развития ГЦК у HBV-инфицированных пациентов без цирроза. Риск развития ГЦК выше у HBeAg-положительных пациентов, с высокой вирусной нагрузкой, зависит от генотипа вируса и расовой принадлежности (выше у азиатов и африканцев) [20, 21]. Ежегодная заболеваемость ГЦК у носителей вируса без цирроза печени составляет 0,5 %, с циррозом — 2,5 % [22, 23].

Напротив, в Европе и Северной Америке основной причиной ГЦК является хронический гепатит С [24, 25]. В США примерно в половине случаев трансплантации печени, связанной с ГЦК, причиной опухоли был гепатит С и только в 15 % — гепатит В. У 5 % пациентов выявлены маркеры обоих вирусных гепатитов. При этом заболевании частота ГЦК возрастает по мере прогрессирования фиброза — от 0,5 % при стадии F0/F1 до 7,9 % при F4 (циррозе печени) [26–28]. 31,5 % больных с ГЦК умирает в первый год после установления диагноза [32].

Дополнительным доводом в пользу значимости вирусных гепатитов как этиологического фактора ГЦК является тот факт, что успешная противовирусная терапия существенным образом влияет на возможность развития опухоли: пятилетний кумулятивный риск ГЦК у больных, получивших лечение, снижается на 7,8 и 7,1 % при HCV- и HBV-инфекции соответственно [29, 30]. Однако даже у излечившихся от гепатита С пациентов, имевших изначально тяжелый фиброз или цирроз печени, опухоль может развиваться, в связи с чем такие больные должны проходить регулярные скрининговые обследования на ГЦК [31–33].

Следующим по значимости фактором риска развития цирроза и ГЦК является алкогольная болезнь печени. В США последняя является причиной около 15 % всех случаев ГЦК в стране [34]. У лиц, длительно и регулярно злоупотребляющих алкоголем, вероятность развития ГЦК увеличивается в 2–4 раза [35]. Повышенный риск развития цирроза отмечается при систематическом употреблении алкоголя женщинами в дозе более 10–20 г в сутки (в пересчете на этанол) и более 20–40 г — мужчинами. Постоянное ежедневное потребление алкоголя, по сравнению с эпизодами пьянства, является более вредным.

Частоту ГЦК у больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) оценивают на уровне 2,6 % в год. [36–38]. То есть неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) гораздо реже приводит к развитию цирроза, а прогрессирование заболевания занимает намного

Таблица 1. Географическое распределение частоты и факторов риска ГЦК [18]

| Территория | Частота ГЦК | Факторы риска (%) | | | |
|------------------|-------------|-------------------|-------|----------|-----------------|
| | | HCV | HBV | Алкоголь | Другие |
| Европа | 6,7/2,3 | 60–70 | 10–15 | 20 | 10 |
| Южная | 10,5/3,3 | | | | |
| Северная Америка | 6,8/2,3 | 50–60 | 20 | 20 | 10 (NASH) |
| Азия и Африка | | 20 | 70 | 10 | 10 (афлатоксин) |
| Азия | 21,6/8,2 | | | | |
| Китай | 23/9,6 | | | | |
| Япония | 20,5/7,8 | 70 | 10–20 | 10 | 10 |
| Африка | 1,6/5,3 | | | | |
| В мире | 16/6 | 31 | 54 | 15 | |

больше времени, чем у больных вирусным гепатитом. Тем не менее, с учетом значительного превалирования НЖБП над вирусными гепатитами, НЖБП в настоящее время и в ближайшей перспективе будет ведущей причиной цирроза и ГЦК в США и некоторых азиатских странах. Риск ГЦК возрастает у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [39–41]. Есть данные, что курение может быть дополнительным фактором риска [42]. Как и при вирусных гепатитах, ГЦК диагностируют в основном у больных с циррозом печени, однако развитие опухоли возможно и у пациентов с тяжелым фиброзом.

Развитие ГЦК возможно и в исходе относительно редко встречающихся заболеваний печени, связанных с врожденными нарушениями метаболизма (наследственный гемохроматоз, хроническая гематопорфирия, дефицит α_1 -антитрипсина и болезнь Вильсона — Коновалова), аутоиммунном гепатите и первичном билиарном циррозе [43–46].

Скрининг на ГЦК

Своевременной можно признать исключительно доклиническую диагностику ГЦК, которая возможна только при целенаправленном скрининге на это заболевание. Категории пациентов и методика скрининга обсуждаются во многих публикациях, главными из которых, на наш взгляд, являются совместное руководство Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) и рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) [47–49].

При определении категорий пациентов, подлежащих скринингу, исходят из наличия у них факторов риска развития ГЦК, главным из которых является цирроз печени. Скрининг рекомендован пациентам:

- с циррозом печени, класс А и В по Чайлду — Пью;
- циррозом печени, класс С по Чайлду — Пью, ожидающим трансплантацию печени;
- активным гепатитом В без цирроза или с ГЦК в семейном анамнезе;
- хроническим гепатитом С и выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR);
- излеченным хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом или ЦП [50, 64].

Главным методом скрининга на ГЦК является ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, несмотря на

то, что чувствительность метода варьирует, по данным разных авторов, от 33 до 96 % (табл. 2).

При диагностике ГЦК методом УЗИ исходят из того, что любое очаговое образование печени, выявленное на фоне цирроза, необходимо априори трактовать как злокачественное и проводить дополнительное обследование с помощью лучевых методов. Низкая чувствительность метода у некоторых больных связана с тем, что выявить очаговые образования на фоне цирротически измененной ткани печени довольно сложно, особенно при наличии выраженной узловой регенерации и небольшого размера опухоли [52]. Помимо этого, очаги ГЦК могут иметь разную экоструктуру (гипо-, гиперэхогенные или мишеневидные образования), иногда напоминающая регенеративные узлы при циррозе или гемангиомы. Чаще всего при УЗИ печени ГЦК размером менее 3 см представлена хорошо ограниченным гипоехогенным образованием; очаги более 3 см отличаются наличием стеатоза, кальцификации, некротических изменений и кровоизлияний и лоцируются как гиперэхогенные.

Использование ультразвукового контрастного вещества (CEUS-contrast-enhancedultrasound) позволило повысить диагностическую точность УЗИ и снизило частоту последующего использования других методов визуализации и биопсии печени с целью окончательной верификации диагноза ГЦК. Однако чувствительность метода при обнаружении узлов малого размера такая же, как и у обычного УЗИ, в связи с чем CEUS не рассматривается в качестве метода скрининга на ГЦК в большинстве стран Евросоюза и США [53–56].

Пациентам, подлежащим скринингу на ГЦК, следует рекомендовать проведение УЗИ каждые 6 месяцев. Данные рекомендации основываются на том, что для увеличения размера опухоли в 2 раза требуется от 80 до 117 дней [57]. Более частое УЗИ (каждые 3 месяца) не дает преимуществ в выявлении очагов ГЦК малого размера [58], а увеличение интервалов между обследованиями до 9–12 месяцев, наоборот, снижает чувствительность метода с 70 до 50 % [59]. Кроме того, обследование каждые 6 месяцев обеспечивает наибольшую экономическую эффективность [60].

Хотя большинство исследователей сходятся во мнении, что УЗИ уступает по диагностической значимости лучевым методам — КТ и МРТ [61, 62], последние не используются для скрининга на ГЦК, что объясняется большей стоимостью метода, риском негативного кумулятивного влияния рентгеновского

Таблица 2. Сравнительная характеристика различных методов визуализации для раннего выявления ГЦК [51]

| Метод | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|-------------------------|---------------------|------------------|
| УЗИ | 63–94 | 70–90 |
| УЗИ с контрастированием | 50–86 | 79–100 |
| КТ с контрастированием | 44–87 | 95–100 |
| МРТ с контрастированием | 44–94 | 95–100 |

облучения (в случае использования КТ) и возможностью нарушения функции почек у больных с гепатorenальным синдромом при применении йодсодержащих контрастов [63].

Серологические маркеры

Серологические и генетические маркеры для диагностики ГЦК условно можно разделить на несколько групп: онкофетопротеины и гликопротеины (включая наиболее известный из них — альфа-фетопроtein (АФП), а также его L3-фракцию), дез-γ-карбоксипротромбин (DCP), глипикан-3 (GPC3); ростовые факторы и рецепторы к ним (например, трансформирующий фактор роста β — ТФР-β, опухоль-специфический фактор роста, фактор роста эндотелия, фактор роста гепатоцитов, или рассеивающий фактор и др.); молекулярные маркеры (микро-РНК и пр.) [64].

Альфа-фетопроtein и его изоформы

Чаще всего для серологической диагностики ГЦК используют альфа-фетопроtein (АФП). Необходимо иметь в виду, что частота так называемых АФП-позитивных ГЦК не превышает 80 % (в среднем 70 %), и только небольшая доля опухолей (10–20 %) может быть выявлена по изменению уровня АФП на ранних стадиях развития.

В том случае, когда за верхнюю границу нормы АФП принимают 20 нг/мл, чувствительность и специфичность показателя в диагностике ГЦК составляет 41–65 и 80–94 % соответственно. При использовании более высоких уровней верхней границы нормы (200 нг/мл) чувствительность падает до 22 % при возрастании специфичности. Ложноположительные результаты мо-

гут быть получены при активном течении основного заболевания печени (например, вирусного гепатита), при беременности, наличии отдельных эмбриогенных опухолей и злокачественных образованиях органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ложноотрицательные результаты, как было отмечено выше, могут быть получены при малых размерах опухоли, которая экспрессирует АФП в количестве, не превышающем нижнюю границу чувствительности метода. Примерно у 50 % больных уровень АФП не превышает 20 нг/мл, а у трети — 400 нг/мл даже при значительном объеме опухолевой ткани. И только у 1/5 больных уровень АФП коррелирует со стадией заболевания [65–67].

В связи с вышеизложенным АФП может рассматриваться только как дополнительный скрининговый маркер ГЦК. Чаще всего его используют в комбинации с УЗИ, что позволяет повысить частоту выявления ГЦК [68]. Стандартный интервал между обследованиями, как и при использовании только УЗИ, составляет 6 месяцев [50, 68, 69].

Дополнительное изучение строения и состава молекул сывороточного АФП позволило выявить гетерогенность данного маркера и выделить 3 его гликоформы (L1, L2 и L3) в зависимости от способности каждой из изоформ реагировать с агглютинином чечевицы (LCA-лектином). Экспрессия изоформы АФП-L1 наиболее характерна для доброкачественных заболеваний печени. Напротив, АФП-L3 обнаруживается лишь у больных с ГЦК. Так как уровень АФП-L3 и АФП не коррелирует, первый показатель может быть с успехом использован в диагностике ГЦК небольшого размера (до 2 см): чувствительность и специфичность его составляют 42,5 и 46,0 % соответственно [71].

Таблица 3. Сравнение чувствительности отдельного и комбинированного использования АФП и УЗИ при скрининге на ГЦК [70]

| Показатель | Метод исследования | | |
|---|--------------------|------|-----------|
| | АФП | УЗИ | УЗИ + АФП |
| Частота выявления опухоли, % | 69 | 84 | 92 |
| Ложноположительные результаты, % | 5 | 2,9 | 7,5 |
| ППЗ, % | 3,3 | 6,6 | 3 |
| Стоимость диагностики одного случая, \$ | 3029 | 1482 | 3639 |

Таблица 4. Чувствительность метода при использовании комбинации серологических маркеров ГЦК

| Маркер | Чувствительность (%)* | Код СИНЭВО |
|---------------------|-----------------------|------------|
| AFP-L3% | 61,6 | |
| DCP | 72,7 | |
| AFP | 67,7 | 1023 |
| AFP-L3% + DCP | 84,8 | |
| AFP-L3% + AFP | 73,7 | |
| DCP + AFP | 84,8 | |
| AFP-L3% + DCP + AFP | 85,9 | 9360 |

Примечание: * — неоперабельная ГЦК.

Дез-γ-карбоксипротромбин (DCP, PIVKAII)

Данный маркер представляет собой измененный неактивный белок протромбин, индуцируемый отсутствием витамина К типа II (известный как PIVKA II). В случае злокачественной трансформации в гепатоцитах происходит нарушение витамин-К-зависимого пути карбоксилирования γ-глутаминовой кислоты, что ведет к образованию дез-γ-карбоксипротромбина (DCP). При наличии ГЦК уровень данного белка значительно превышает таковой у больных с хроническим гепатитом или ЦП. Ранее утверждалось, что чувствительность DCP зависит от размеров опухоли: так, в случае размеров новообразования более 5 см она сопоставима с чувствительностью АФП [72]. В последних исследованиях было установлено, что диагностическая точность определения уровня DCP выше, чем АФП, независимо от размеров опухоли (< 3 или 5 см), что делает DCP ценным биомаркером ГЦК [73].

Использование комбинации двух сывороточных маркеров (AFP + DCP) позволяет повысить диагностическую точность метода, в частности для оценки риска рецидива ГЦК в течение 6 месяцев после хирургического лечения. Концентрация DCP прямо пропорциональна размерам опухоли, степени сосудистой инвазии и в настоящее время рассматривается в качестве одного из перспективных показателей в ранней диагностике ГЦК наряду с АФП и его L3-изоформой [74].

Еще одним методом, увеличивающим чувствительность сывороточных биомаркеров в диагностике ГЦК, является их комбинированное использование. Одновременное использование AFP, AFP-L3 и DCP повышает чувствительность до 94 % и специфичность до 86 %. Использование только DCP и AFP дает худшие результаты (61 и 83 % соответственно). Данные, приведенные в табл. 4, дают основание считать, что комбинация нескольких сывороточных маркеров повышает как специфичность, так (в особенности) и чувствительность диагностического теста на ГЦК. Однако остается неясным, имеет ли преимущество комбинация маркеров перед их отдельным определением в диагностике опухолей малого размера и прогнозе дальнейшего развития ГЦК.

Таким образом, ГЦК является одной из форм конечной стадии любого хронического прогрессирующего заболевания печени. Главным фактором, связанным с развитием ГЦК, является цирроз печени. Наличие одновременно нескольких заболеваний печени увеличивает риск развития ГЦК, однако точные механизмы, ведущие к канцерогенезу у конкретного пациента, неизвестны. Своевременная диагностика ГЦК предполагает выявление опухоли на доклинической стадии. Единственно возможным способом реализации этого положения является скрининг. Все национальные и континентальные руководства рассматривают периодическое ультразвуковое исследование печени как метод выбора для скрининга на ГЦК. Однако недостатком этого метода исследования является невысокая чувствительность в выявлении опухолей малого размера у больных с узловой цирротической трансформа-

цией печени. Комбинированное использование УЗИ и альфа-фетопротеина повышает точность диагностики, однако незначительно увеличивает чувствительность метода в выявлении опухолей малого размера. Выходом может быть использование комбинированных сывороточных маркеров, в частности AFP-L3% + DCP + AFP. Одновременное исследование комбинации сывороточных маркеров и УЗИ печени, по всей видимости, является оптимальным подходом для раннего выявления ГЦК, однако требуются специальные исследования для уточнения чувствительности и специфичности данного метода диагностики.

Конфликт интересов. Не заявлен.

References

1. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442.
2. Alavian SM, Haghbin H. Relative Importance of Hepatitis B and C Viruses in Hepatocellular Carcinoma in EMRO Countries and the Middle East. *Hepat Mon.* 2016 Mar 6;16(3):e35106. doi: 10.5812/hepatmon.35106.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.
4. Tejada-Maldonado J, García-Juárez I, Aguirre-Valadez J. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: An update. *World J Hepatol.* 2015 Mar 27;7(3):362-76. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.362.
5. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology.* 2014 Nov;60(5):1767-75. doi: 10.1002/hep.27222.
6. Fedorenko ZP, Michailovich YYo, Goulak LO, et al, authors; Kolesnik OO, editor. *Cancer in Ukraine 2014 - 2015: Bulletin of national cancer registry of Ukraine.* Kyiv; 2016. 144 p.
7. Sunkara V, Hebert JR. The application of the mortality-to-incidence ratio for the evaluation of cancer care disparities globally. *Cancer.* 2016 Feb 1;122(3):487-8. doi: 10.1002/cncr.29746.
8. Sunkara V, Hebert JR. The colorectal cancer mortality-to-incidence ratio as an indicator of global cancer screening and care. *Cancer.* 2015 May 15;121(10):1563-9. doi: 10.1002/cncr.29228.
9. Chen SL, Wang SC, Ho CJ, et al. Prostate cancer mortality-to-incidence ratios are associated with cancer care disparities in 35 countries. *Sci Rep.* 2017 Jan 4;7:40003. doi: 10.1038/srep40003.
10. Wang SC, Sung WW, Kao YL, et al. The gender difference and mortality-to-incidence ratio relate to health care disparities in bladder cancer: national estimates from 33 countries. *Sci Rep.* 2017 Jun 28;7(1):4360. doi: 10.1038/s41598-017-04083-z.
11. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet.* 1981 Nov 21;2(8256):1129-33.
12. Singal AG, Pillai A, Tiro A. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med.* 2014 Apr 1;11(4):e1001624. doi: 10.1371/journal.pmed.1001624.
13. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013 Jan;63(1):11-30. doi: 10.3322/caac.21166.
14. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. *EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.* *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):908-43. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
15. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006

Oct;45(4):529-38. doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.013.

16. Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006 Jun 15;118(12):3030-44. doi: 10.1002/ijc.21731.

17. Tejada-Maldonado J, García-Juárez I, Aguirre-Valadez J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: an update. *World J Hepatol*. 2015 Mar 27;7(3):362-76. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.362.

18. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS*. 2003 Aug 15;17(12):1803-9. doi: 10.1097/01.aids.0000072671.21517.44.

19. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006 Oct;45(4):529-38. doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.013.

20. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1521-31. DOI: 10.1056/NEJMoa033364.

21. Stewart CJ, Coldewey J, Stewart IS. Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions. *J Clin Pathol*. 2002 Feb;55(2):93-7.

22. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol*. 2003 Mar;98(3):679-90.

23. El-Serag HB. Epidemiology of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Medscape Gastroenterology*. 2007. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/560012>.

24. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):271-85. doi: 10.1055/s-2007-1007117.

25. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-2. doi: 10.1002/hep.24199.

26. Wörns MA, Weinmann A, Pflingst K, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2009 May-Jun;43(5):489-95. doi: 10.1097/MCG.0b013e31818ddfc6.

27. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med*. 1999 Aug 3;131(3):174-81.

28. CDC/National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>. Accessed: February 19, 2009.

29. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):329-37. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005.

30. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg*. 2001 Aug;234(2):206-9.

31. Gurusamy KS, Wilson R, Koretz RL, et al. Is Sustained Virological Response a Marker of Treatment Efficacy in Patients with Chronic Hepatitis C Viral Infection with No Response or Relapse to Previous Antiviral Intervention? *PLoS One*. 2013 Dec 12;8(12):e83313. doi: 10.1371/journal.pone.0083313.

32. Volk ML, Marrero JA. Early detection of liver cancer: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 Feb;10(1):60-6.

33. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S35-50.

34. Shen YC, Hsu C, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. A critical evaluation of the preventive effect of antiviral therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C or B: a novel approach by using meta-regression. *Oncology*. 2012;82(5):275-89. doi: 10.1159/000337293.

35. Shen YC, Hsu C, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. A critical evaluation of the preventive effect of antiviral therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C or B: a novel approach by using meta-regression. *Oncology*. 2012;82(5):275-89. doi: 10.1159/000337293.

36. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jul;47 Suppl:S2-6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182872f29.

37. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2012 Feb;32(1):30-8. doi: 10.1055/s-0032-1306424.

38. Wong R, Corley DA. Racial and ethnic variations in hepatocellular carcinoma incidence within the United States. *Am J Med*. 2008 Jun;121(6):525-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.03.005.

39. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin Liver Dis*. 2011 May;15(2):223-43, vii-x. doi: 10.1016/j.cld.2011.03.006.

40. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208-36. doi: 10.1002/hep.20933.

41. Takamatsu S, Noguchi N, Kudoh A, et al. Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology*. 2008 Mar-Apr;55(82-83):609-14.

42. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010 Aug 7;16(29):3603-15.

43. Fatovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S35-50.

44. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2193-213. doi: 10.1002/hep.23584.

45. Beaton MD, Adams PC. Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis. *Can J Gastroenterol*. 2006 Apr;20(4):257-60.

46. Bartlett DL, Di Bisceglie AM, Dawson LA. Cancer of the liver. In: Vincent T, DeVita Jr., Theodore S, Lawrence, Steven A. Rosenberg, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology*. 8th ed. United States, Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 2 v. (lxxii, 1485, 1-112 p.) : ill., port.

47. Song DS, Bae SH. Changes of guidelines diagnosing hepatocellular carcinoma during the last ten-year period. *Clin Mol Hepatol*. 2012 Sep;18(3):258-67. doi: 10.3350/cmh.2012.18.3.258.

48. Davenport MS, Khalatbari S, Liu PS, et al. Repeatability of diagnostic features and scoring systems for hepatocellular carcinoma by using MR imaging. *Radiology*. 2014 Jul;272(1):132-42. doi: 10.1148/radiol.14131963.

49. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-2. doi: 10.1002/hep.24199.

50. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. *EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908-43. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.

51. Arif-Tiwari H, Kalb B, Chundru S, et al. MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices. *Diagn Interv Radiol*. 2014 May-Jun;20(3):209-21. doi: 10.5152/dir.2014.13370.

52. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 May;21(5):793-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1005.

53. Digumarthy SR, Sahani DV, Saini S. MRI in detection of hepatocellular carcinoma (HCC). *Cancer Imaging.* 2005 Apr 13;5:20-4. doi: 10.1102/1470-7330.2005.0005.

54. Sporea I, Badea R, Popescu A, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the evaluation of focal liver lesions — a prospective multicenter study of its usefulness in clinical practice. *Ultraschall Med.* 2014 Jun;35(3):259-66. doi: 10.1055/s-0033-1355728.

55. Sporea I, Martie A, Bota S, Sirlu R, Popescu A, Dănila M. Characterization of focal liver lesions using contrast enhanced ultrasound as a first line method: a large monocentric experience. *J Gastrointest Liver Dis.* 2014 Mar;23(1):57-63.

56. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):908-43. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.

57. Kubota K, Ina H, Okada Y, Irie T. Growth rate of primary single hepatocellular carcinoma: determining optimal screening interval with contrast enhanced computed tomography. *Dig Dis Sci.* 2003 Mar;48(3):581-6.

58. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al; Grouped'Etude de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GRETCH). Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* 2011 Dec;54(6):1987-97. doi: 10.1002/hep.24545.

59. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jul;30(1):37-47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x.

60. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Dec;6(12):1418-24. doi: 10.1016/j.cgh.2008.08.005.

61. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Feb;9(2):161-7. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.017.

62. Lee KH, O'Malley ME, Haider MA, Hanbidge A. Triple-phase MDCT of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Mar;182(3):643-9. doi: 10.2214/ajr.182.3.1820643.

63. Solomon R. Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Sep;3(5):1242-3. doi: 10.2215/CJN.03470708.

64. Zhao YJ, Ju Q, Li GC. Tumor markers for hepatocellular carcinoma (Review). *Mol Clin Oncol.* 2013 Jul;1(4):593-598. doi:

10.3892/mco.2013.119.

65. Yamashita T, Forgues M, Wang W, et al. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2008 Mar 1;68(5):1451-61. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6013.

66. Villanueva A, Minguez B, Forner A, Reig M, Llovet JM. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy. *Annu Rev Med.* 2010;61:317-28. doi: 10.1146/annurev.med.080608.100623.

67. Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2009 Sep 15;69(18):7385-92. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1089.

68. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2010 Feb;138(2):493-502. doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.031.

69. Debruyne EN, Delanghe JR. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: new aspects and applications. *Clin Chim Acta.* 2008 Sep;395(1-2):19-26. doi: 10.1016/j.cca.2008.05.010.

70. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004 Jul;130(7):417-22.

71. Singhal A, Jayaraman M, Dhanasekaran DN, Kohli V. Molecular and serum markers in hepatocellular carcinoma: predictive tools for prognosis and recurrence. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 May;82(2):116-40. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.05.005.

72. Nakamura S, Nouse K, Sakaguchi K, et al. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am J Gastroenterol.* 2006 Sep;101(9):2038-43.

73. Baek YH, Lee JH, Jang JS, et al. Diagnostic role and correlation with staging systems of PIVKA-II compared with AFP. *Hepato-gastroenterology.* 2009 May-Jun;56(91-92):763-7.

74. Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. AFP, AFP-L3, DCP and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC. *J Gastroenterol.* 2010 Dec;45(12):1272-82. doi: 10.1007/s00535-010-0278-5.

Получено 30.03.2018 ■

Кириєнко В.Т.¹, Зайцев І.А.¹, Грушкевич В.В.², Потій В.В.³

¹ Київський національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Національний військово-медичний клінічний центр, Головний військовий клінічний госпіталь, м. Київ, Україна

³ Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Скринінг і рання діагностика гепатоцелюлярної карциноми

Резюме. Подані сучасні положення про можливості скринінгу і ранньої діагностики гепатоцелюлярної карциноми з використанням променевих методів візуалізації, неінвазивних серологічних і імуногістохімічних маркерів, а також показання і можливості морфологічного дослідження вогнищевих утворень печінки в пацієнтів із групи ризику.

Ключові слова: гепатоцелюлярний рак; первинний рак печінки; скринінг; рання діагностика; альфа-фетопротейн; біопсія

V.T. Kirienko¹, I.A. Zaitsev¹, V.V. Hrushkevych², V.V. Potii³

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² National Military Medical Clinical Center, Main Military Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

³ Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Screening and early diagnosis of hepatocellular carcinoma

Abstract. The article presents the current possibilities for screening and early diagnosis of hepatocellular carcinoma with imaging techniques, non-invasive serological and immunohistochemical markers, as well as indications and accuracy for morphological study of focal lesions of the liver in patients of risk group.

Keywords: hepatocellular carcinoma; primary liver cancer; screening; early diagnosis; alfa-fetoprotein; biopsy