Мазалова Зекие Сейдалиевна[1], Кривенцов Максим Андреевич [2]
[1] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь)
[2] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь),зав.кафедрой патологической анатомии с секционным курсом, доцент, д.м.н.
Эл. почта: zekie.mazalova@mail.ru

Гепатоцеллюлярная карцинома

Аннотация. Гепатоцеллюлярная карцинома в наше время является актуальной медицинской проблемой так как ее относят к наиболее часто встречающимся опухолям печени. Она составляет 85% всех первичных злокачественных новообразований этого органа и вносит значительный вклад в смертность от онкологических заболеваний в мире (пятое место). В данной статье описываются факторы риска развития рака, его макро- и микроскопические формы, а также методы диагностики.
Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, факторы риска, формы рака, диагностика.

Первичный рак печени является одной из самых распространенных форм рака в мире с высокой смертностью. Ежегодно в мире от гепатоцеллюлярного рака умирает 1,2 млн. человек. Существенная роль в патогенезе карциномы отводится хроническим печеночным заболеваниям. В 75-80% случаев она развивается на фоне цирроза печени, причиной которого могут быть вирусы гепатитов В и С. Значение алкогольного цирроза в развитие рака по сравнению с циррозом вирусной этиологии значительно ниже. В меньшей степени к развитию данного новообразования приводят метаболические нарушения (болезнь Вильсона-Коновалова, наследственный гемохроматоз, тирозинемия), первичный билиарный цирроз, отравление афлотоксином. К факторами риска развития карциномы также относят мужской пол, возраст, курение, избыточную масса тела, инсулинорезистентность и др. [1].

Клинические проявления первичного рака варьируют от бессимптомного течения до выраженной картины печеночной недостаточности. Развитие карциномы чаще всего диагностируют у пациентов с циррозом при резко сниженной функции печени. Это сопровождается ухудшением общего состояния, слабостью и истощением организма. К ранним симптомам относят ощущение тяжести и давления в надчревной области, болезненность в правом подреберье. Болевой синдром усиливается вследствие растяжения капсулы печени, прорастания опухолью серозной оболочки, окружающих тканей и органов. Отмечаются гепатомегалия, диспепсические явления и постоянный субфебрилитет. К более поздним симптомам относят анемию, желтуху, асцит и расширение поверхностных вен живота [3].

В клинической практике стандартной считается Барселонская классификация ГЦК, в которой выделяют 5 стадий:

I. 0 - самая ранняя(рак in situ);
II. А стадия - ранняя(1-3 очага менее 3см);
III. В стадия - промежуточная(более 3 очагов);

IV. C стадия - поздняя(опухоль распространяется за пределы печени);
V. D стадия - терминальная[2].

Среди макроскопических форм принято выделять массивную, узловую и диффузную. Узловая форма является наиболее часто встречающейся формой, которая представляет собой белесоватые или желтоватые плотные по консистенции опухолевые узлы, равномерно распределенные по всей паренхиме органа. Размеры образований сравнительно одинаковые. В их центре отмечаются очаги некроза с кровоизлияниями. Сливаясь, узлы могут образовывать крупные конгломераты. Массивную форму классифицируют на массивную в виде одиночного узла, полостную форму и массивную форму с сателлитами. Первый вариант представлен одиночным узлом крупного размера с бугристой поверхностью. Может локализоваться в пределах сегмента, доли или занимать половину паренхимы печени. Образование плотное, с четкими границами, на разрезе серо-желтого цвета. Узел может быть окружен многочисленными более мелкими образованиями. Так выглядит массивная форма с сателлитами. Полостная форма представлена в виде большой опухоли с обширной полостью, окруженной толстыми стенками и наполненной распадающимися опухолевыми массами. При диффузной форме в большей части паренхимы распространены опухолевые узлы разных размеров, которые могут сливаться друг с другом [3, 4].

Гистологически ГЦК представлена несколькими вариантами. Наиболее часто встречается трабекулярный, он напоминает неопухолевую паренхиму печени. Опухолевые клетки при этом представляют собой мономорфные многоугольной формы клетки с овальными или круглыми ядрами, цитоплазма эозинофильная, зернистая, клетки разделены между собой сетью сосудов.

Согласно классификации ВОЗ, выделяют**:**

- псевдожелезистый вариант - здесь отмечается наличие железистоподобных структур разнообразной формы, просветы которых заполнены желчью и фибринозным экссудатом. Цитоплазма эозинофильная, зернистая, ядра овальной или круглой формы;
- компактный вариант – представлен опухолью в виде солидного пласта. Синусоиды не различимы вследствие тесного прилегания трабекул друг к другу. Клетки мономорфные, цитоплазма их эозинофильная с круглыми ядрами;
- скиррозный вариант – фиброзная строма хорошо развита(на препарате хорошо видны зоны фиброза) и разделяет тяжи опухолевых клеток, в цитоплазме которых отсутствует зернистость. Имеет сходство с трабекулярным вариантом.

В некоторых случаях может встречаться фиброламеллярный вариант. Макроскопически опухоль выглядит в виде желто-коричневого узла с четкими границами. Отмечаются обширные участки фиброза, обусловленные хорошо развитой коллагеновой стромой, разделяющей тяжи опухолевых клеток и наличие капсулы. Микроскопически отмечают мономорфные клетки полигональной формы с отчетливыми ядрами и зернистой, эозинофильной цитоплазмой, содержащей желчный пигмент и гиалиновые тельца [5, 6].

Учитывая цитологические особенности различных вариантов первичного рака, отмечают следующие варианты строения:

- печеночноподобный - клетки опухоли напоминают клетки неопухолевой паренхимы печени, причем их сходство зависит от степени дифференцировки клеток;
- светлоклеточный – цитоплазма опухолевых клеток содержит большое количество гликогена и липидов;
- плеоморфный - характеризуется выраженным полиморфизмом клеток и внутриклеточных структур, что обуславливает наличие различных форм многоядерных клеток;
- веретеноклеточный[6].

Для раннего диагностирования данной патологии у пациентов с высоким риском развития первичного рака печени рекомендуется измерение сывороточного уровня альфа-фетопротеина (серологический скрининг) с применением ультразвукового исследования брюшной полости не менее 2 раз в год. По результатам исследования выделяют группы больных с малыми (менее 1 см) и большими (1-2 см) образованиями. Выяснение размера образования необходимо для применения тех или иных диагностических методов. Больные, у которых были выявлены узловые образования диаметром менее 1 см, подлежат постоянном наблюдению с проведением контрольного исследования не менее 1 раза в несколько месяцев; больным, с образованием более 1 см в диаметре требуется дальнейшее обследование: КТ или МРТ органов брюшной полости [8, 10].

Более специфическим методом для морфологической идентификации карциномы является иммуногистохимический анализ. Он позволяет определить морфологический тип первичного рака и степень его злокачественности на клеточном уровне. В паренхиме печени наряду с ГЦК также могут определяться макрорегенераторные узлы, гепатоцеллюлярная аденома, другие варианты первичного рака печени (холангиоцеллюлярный рак), гепатобластома. С помощью ИГХ анализа возможно дифференцирование карциномы с этими патологическими процессами. В большинстве случаев (при наличии достаточного количества материала) анализ проводят, применяя расширенную панель маркеров. Это связано с тем, что единственно точного маркера для выявления ГЦК не существует. К маркерам для выявления карциномы относят глютамин-синтетазу, цитокератины 7,18,19, раковый эмбриональный антиген, CD10 и альфа-фетопротеин. Важное значение имеет дифференциальная диагностика ГЦК с некоторыми метастатическими опухолями, так они здесь встречаются гораздо чаще. К ним относят светлоклеточный рак почки (ИГХ маркер - Pax2), адренокортикальный рак (melan A, inhibin, calretinin), меланому (HMB45, S100), GIST, эпителиоидноклеточный вариант (CD117) [7,9].

Профилактика гепатоцеллюлярной карциномы заключается в регулярном медицинском осмотре, включающим в себя раннее выявление и лечение вирусных гепатитов/циррозов и других фоновых заболеваний печени; своевременное лечение нарушений углеводного обмена; уменьшение воздействия канцерогенных химических и физических факторов ; ведение ЗОЖ, снижение веса при его избытке и ожирении, отказ от табакокурения и избыточного потребления алкоголя.

Заключение. Исследователи утверждают, что гепатоцеллюлярная карцинома хуже всех других злокачественных опухолей печени поддается лечению всеми применяющимися в настоящее время препаратами. Прогностически нет ни одного подвида карциномы, при котором прогноз был бы столь же благоприятен, как при других злокачественных новообразованиях печени. Средняя продолжительность жизни при этом не превышает 6 месяцев. Увеличение показателя выживаемости для пациентов с таким диагнозом возможно только при своевременной диагностике и проведении радикального вмешательства.

Ссылки на источники

1. Геттуева А.А., Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Эттингер О.А., Косю-ра С.Д. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы. Лечебное дело. 2012; 2: 15-19.
2. Beasley R., Hwang L., Lin C. et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet. 1981; 221: 1129-1133.
3. Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. М., 2011; 759-766.
4. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С.Опухоли печени, предраковые заболевания и состояния. Гепатоцеллюлярная карцинома // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. – М.: Литтерра, 2003. С. 459–464.
5. Болезни печени и желчевыводяих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. – С. 405–410.
6. Bergsland E.K. Molecular mechanisms underlying the development of hepatocellular carcinoma // Semin. Oncol. - 2001. - N 28. - P. 521-531.
7. Van Nieuwkerk C.M., Rauws E.A., Tytgat G.N., et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: new approaches. New Tijdschr Geneeskd. 1996; 140(17): 922-926.
8. Yoshima H. et al. Structure of the asparagine-linked sugar chains of alpha-fetoprotein purified from human ascites fluid. Cancer Res. 1980; 40(11): 4276-4281.
9. Gorog D., Regoly-Merei J., Paku S. et al. Alphafetoprotein expression is a potential prognostic marker in hepatocellular carcinoma. World J. Gastroenterol. 2005; 11: 5015-5018.
10. Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2004; 130: 417-422.