

В.В. Петкай^{1,2}, В.В. Бредер³, Е.Н. Бессонова^{1,2}, А.А. Тарханов⁴

Онкологическая помощь больным гепатоцеллюлярным раком в Свердловской области

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург,
²ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург,
³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва,
⁴ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург

В статье представлены эпидемиологические данные по пациентам с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) в Свердловской области. С 2015 г. по 2019 г. выявлено 1293 новых случая ГЦР. Грубый показатель заболеваемости в 2019 г. был 6,53 на 100000 населения, стандартизованный 3,48. Мужчины болели чаще (соотношение по полу 1,36:1). Максимальный уровень заболеваемости приходился на возраст старше 70 лет. В 70,2% случаев ГЦР развивался на фоне цирроза. Основными факторами риска были вирусные гепатиты (49,6%), регулярный прием алкоголя (23%) и ожирение (9,9%). Уровень посмертной диагностики превышал 40%. Летальность на первом году после прижизненной установки диагноза составила 72-73%. Число пациентов с ГЦР, направляемых в онкологический диспансер за 5 лет выросло в 5 раз и составило 124 человека в 2019 г. Большая часть больных была со стадией BCLC D (56,5%). Специализированное лечение получили 16,7% всех больных. Внедрение междисциплинарных консилиумов позволило удвоить число таких пациентов.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, рак печени, эпидемиология, факторы риска, мультидисциплинарный консилиум

Введение

Согласно самому полному на сегодняшний день справочнику с мировой онкологической статистикой «Рак на пяти континентах» в 2014 году в мире выявлено 554400 новых случаев рака печени среди мужчин и 228100 — среди женщин [1]. По данным GLOBOCAN (онкологическая база данных Международного агентства исследований рака) на опухоли печени и желчевыводящих путей приходится 4,7% всех впервые выявленных злокачественных новообразований (ЗН) — шестое место и 8,2% — четвертое место всех летальных исходов от ЗН [2]. Заболеваемость раком печени неуклонно растёт. С 1995 по 2015 год этот показатель увеличился на 75%, при этом максимальный прирост в ближайшей

перспективе ожидается в Норвегии (на 2,9% в год), Канаде (на 2,4% в год) и Российской Федерации (на 2,2% в год) [3].

Заболеваемость раком печени имеет возрастные, половые и национальные особенности. Мужчины болеют чаще женщин: 19,4 vs 5,2 случаев на 100000 населения. Риск заболеть повышается с возрастом. На пациентов старше 65 лет приходится почти 80% случаев. Заболеваемость варьирует от 3 случаев на 100000 населения в странах Европы и Северной Америки до 100 случаев и более в отдельных странах Азии, Африки и Латинской Америки. Несмотря на разницу в заболеваемости в развитых и развивающихся странах соотношение заболеваемости и смертности практически одинаково во всем мире и приближается к единице [1, 2]. Летальность на первом году с момента установления диагноза в Российской Федерации в 2018 г. составила 65,6% [4].

В США отмечается прирост заболеваемости у латиноамериканцев и афроамериканцев, снижение у пациентов азиатского происхождения. Вероятность заболеть ГЦР увеличивается с возрастом, удваиваясь практически каждые дополнительные 10 лет жизни. К 2030 году в США прогнозируется рост числа случаев ГЦР у пациентов 65-84 лет и снижение у пациентов 50-64 лет [5].

Россия относится к странам со средней заболеваемостью раком печени. В 2018 г. в Российской Федерации выявлено 8810 новых случаев ЗН печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков и 10018 летальных исходов от данной причины. Стандартизованный показатель заболеваемости составил 3,31 на 100000 населения, смертности — 3,66 [6]. Обращает на себя внимание тот факт, что смертность превышает заболеваемость, что свидетельствует о большом количестве случаев, учитываемых посмертно.

В настоящее время официальная статистика располагает данными о первичных опухолях печени с кодом С22 в соответствии с Международной классификацией болезней и не учитывает гистологические варианты. В данную группу входят как гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), так и холангиоцеллюлярный рак и другие более редкие варианты [7].

Национальный онкологический регистр учитывает стадии ЗН печени в соответствии с классификацией TNM, которая обладает недостаточной прогностической значимостью [8]. Современные клинические рекомендации, в том числе отечественные, для определения прогноза и выбора тактики лечения применяют различные классификации, которые помимо непосредственно опухолевого поражения учитывают и функцию печени. Самой распространенной в Европе и рекомендованной к применению в Российской Федерации является Барселонская классификация (BCLC) [9, 10].

Публикации, посвященные распространенности ГЦР и распределению по стадиям, чаще отражают опыт отдельных учреждений или ведомств [11, 12]. Так самый большой российский опыт накоплен в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина. Распределение 380 пациентов с ГЦР, обратившихся в учреждение с 2006 по 2015 г., по Барселонской системе стадирования было следующим: 0 и А — 23,7%, В — 30,8%, С — 42,3%, D — 2,9% [12]. При этом мировые данные указывают на преобладание стадии А (от 26% в Европе до 55% на Тайване) и стадии С (от 12% в Японии до 55% в Китае) [13]. На распределение по стадиям влияют диагностические возможности и наличие национальных программ скрининга [14].

С учетом вышесказанного интерес представляет изучение места ГЦР в структуре онкологической заболеваемости в реальной клинической практике на основе популяционных регистров с добавлением данных из госпитальных регистров на примере одного из крупных субъектов Российской Федерации — Свердловской области. С этой целью была изучена распространенность

известных факторов риска ГЦР, оценена действующая модель оказания специализированной медицинской помощи и первые результаты применения мультидисциплинарного подхода.

Материалы и методы

Ретроспективно изучены данные свердловского областного онкологического регистра, информационной базы Региональной онкологической системы (ОНКОР), амбулаторные карты и истории болезни пациентов, поставленных на учет с кодом диагноза по МКБ-10 С22 в 2015-2019 гг., протоколы аутопсий и записи о регистрации летальных исходов в областной информационной системе «Танатос». Численность населения для расчета стандартизованных показателей взята из данных Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области.

Первичных пациентов с подозрением на ГЦР можно разделить на 2 группы: с фоновой патологией печени и без. Последние чаще обращаются в онкологический диспансер после случайных находок на УЗИ. Пациенты с фоновой патологией печени из общей лечебной сети направляются в гепатологический центр на базе Свердловской областной клинической больницы №1. При выявлении объемного образования решается вопрос о целесообразности лечения фоновой патологии и о наличии показаний для включения больного в лист ожидания трансплантации. Далее пациент, только после консультации в первичном онкологическом кабинете, направляется в онкологический диспансер. Для сокращения маршрута с 2016 г. в Свердловской области врачам гепатологам (гастроэнтерологам) разрешено направлять пациентов с подозрением на ГЦР напрямую в диспансер, минуя районного онколога.

С 2018 г. в СООД внедрены междисциплинарные консилиумы по выработке тактики обследования и лечения пациентов с ГЦР. Все пациенты, в том числе направленные на симптоматическую терапию, осматривались минимум тремя специалистами: онколог хирург, онколог химиотерапевт, интервенционный онколог, радиолог. При необходимости (наличие вирусного гепатита, цирроза печени, признаков печеночной недостаточности) дополнительно привлекался гастроэнтеролог (гепатолог) через дистанционные консультации. В сложных диагностических случаях в консилиумах принимали участие патоморфолог и рентгенолог.



Рис. 1. Грубые и стандартизованные показатели заболеваемости ГЦР в Свердловской области, 2015-2019 гг. (на 100000 населения)

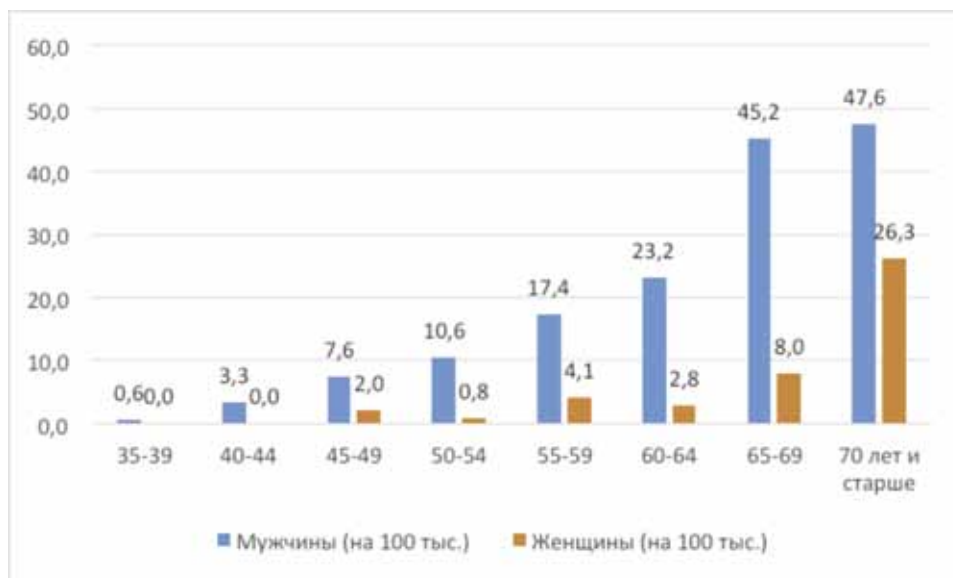


Рис. 2. Заболеваемость ГЦР в зависимости от пола и возраста, Свердловская область, 2019 г.

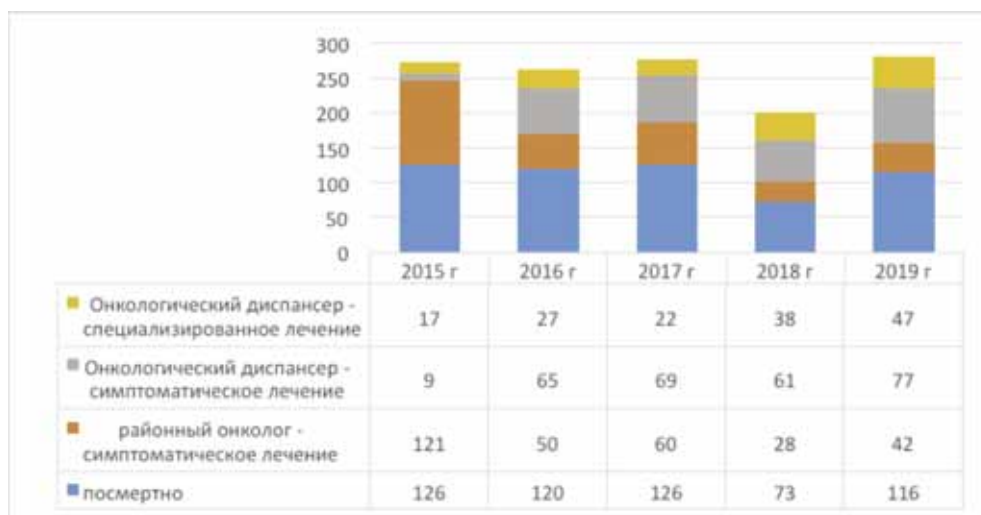


Рис. 3. Распределение пациентов с ГЦР по выявлению (по смертно — прижизненное) и по видам лечения (специализированное — симптоматическое)



Рис. 4. Распределение по стадиям (Барселонская классификация) пациентов с ГЦР, обратившихся в Свердловский областной онкологический диспансер

Таблица. Распространенность известных ведущих факторов риска ГЦР и клинически значимой сопутствующей патологии

Факторы риска	Число пациентов	Доля в группе, %
HBS	31	11,0
HCV	98	34,8
HBS+HCV	9	3,2
HBS+HDV	2	0,7
Всего вирусные гепатиты	140	49,6
Цирроз на фоне вирусного гепатита	120	42,6
Цирроз без вирусного гепатита	78	27,7
Алкоголь	65	23,0
Ожирение	28	9,9
Сахарный диабет	23	8,2
Артериальная гипертензия	104	36,9
ХИБС, атеросклероз	36	12,8

Результаты

В течение 5 лет в Свердловской области в областной канцер-регистр поставлено на учет 1531 пациент с диагнозом: злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков. Из них 1293 (ежегодно от 200 до 282) больных были с ГЦР, что составило 84,5% (от 81,3 до 86,7% в разные годы) от всех больных с диагнозом С22 по МКБ-10.

Грубые и стандартизованные показатели мало менялись в течение 5 лет. Исключением был 2018 год, когда было выявлено наименьшее количество случаев ГЦР. Грубые показатели заболеваемости колебались от 4,62 до 6,53 случаев на 100000 населения, стандартизованные (мировой стандарт) — от 2,64 до 3,48 случаев на 100000 населения (рис. 1).

Мужчины болеют чаще женщин: за 5 лет на 854 мужчин с ГЦР пришлось 626 женщин (соотношение 1,36:1). Заболеваемость у мужчин в 2019 году составила 17,1 случаев на 100000 мужского населения, а у женщин — 7,4 (соотношение 2,32:1). Стандартизованный по полу и возрасту показатель заболеваемости резко увеличивается после 60 лет и является максимальным после 70 лет. В 2019 году он составил для женщин старше 70 лет 26,3 случая на 100 000, для мужчин — 47,6 случаев (рис. 2).

Как и в РФ в целом имеется высокий удельный вес посмертной диагностики (43,35%). Вторая большая группа пациентов — больные с ГЦР, направленные на симптоматическую терапию районным онкологом без маршрутизации пациента в онкологический диспансер. Такие пациенты составили 23,26%. Свердловский областной онкологический диспансер (СООД) является единственной в Свердловской области

медицинской организацией, куда направляются пациенты с подозрением на ГЦР для верификации диагноза и решения вопроса о возможности проведения специализированного противоопухолевого лечения. В течение 5 лет в СООД диагноз ГЦР был установлен у 432 больных. На специализированное лечение был принят 151 пациент, что составило 35% от направленных или 11,7% от всех больных с ГЦР в области (рис. 3).

Распределение по стадиям по Барселонской классификации среди пациентов, направленных в СООД, представлено на рис. 4. Суммарно за 5 лет на стадию А пришлось 6,9%, на В — 13,9%, С — 18,3%, D — 60,9%.

Оценить факторы риска удалось у 282 пациентов. Полученные данные по распространенности известных ведущих факторов риска ГЦР и клинически значимой сопутствующей патологии в анализируемой популяции представлены в таблице. У 198 из 282 больных (70,2%) ГЦР развился на фоне цирроза печени. Самой частой причиной развития ГЦР были вирусные гепатиты (49,6% случаев), при этом вирус гепатита С встречался в 3 раза чаще гепатита В. Регулярный прием алкоголя как единственный фактор риска был у 58 пациентов (20,6%), а метаболический синдром — у 21 (7,4%). Из редких причин стоит указать гемохроматоз (1 случай), и первичный билиарный цирроз (3 случая).

Обсуждение

Заболеваемость ГЦР, соотношение по полу и возрасту в Саратовской области соответствуют аналогичным показателям в странах с низкой и средней заболеваемостью [1, 2]. Мужчины болеют чаще. Абсолютное количество больных перестает отличаться по полу после 70 лет. Однако разница в относительных показателях заболеваемости между мужчинами и женщинами сохраняется в любом возрасте. Начиная с 55 лет число новых случаев ГЦР резко возрастает, что при наличии известных факторов риска может служить ориентиром для поиска целевых групп для скрининга. 70% ГЦР развилось на фоне цирроза печени вирусной или алкогольной этиологии. В настоящее время ведется федеральный реестр пациентов с вирусными гепатитами и циррозами вирусной этиологии. Однако более подходящая для скрининга группа больных с циррозом печени вне зависимости от этиологии не регистрируется, что осложняет планирование мероприятий по раннему выявлению ГЦР.

Имеется явная недооценка алкогольной этиологии как в качестве единственной причины, так и в качестве дополнительного фактора риска к вирусному гепатиту или метаболическому синдрому. Недостаточное отражение злоупотре-

блением алкоголя в медицинской документации связано с нежеланием пациентов говорить о своих вредных привычках, со страхом негативного отношения и осуждения со стороны медицинского персонала.

Посмертная диагностика имеет тенденцию к снижению с 46,2% в 2015 г. до 41,1% в 2019 г., но остается на очень высоком уровне. Активная просветительская работа с терапевтической службой и районными онкологами в 2015 г. привела к росту числа пациентов, направленных в СООД. Так, если в 2015 г. только 26 больных были на приеме в диспансере, то в 2019 г. уже 124 (почти в 5 раз больше). Однако прирост в 2016 и 2017 гг. происходил исключительно за счет пациентов, которым можно было назначить только симптоматическую терапию с учетом общего состояния больного и функционального состояния печени. В 2018 и 2019 г. стало увеличиваться число пациентов на специализированном противоопухолевом лечении. За 5 лет таких больных стало в 3 раза больше, вместо 17–47 в год.

Низкий процент взятых на лечение пациентов связан с тяжелым общим состоянием больных и с большим удельным весом запущенных стадий. После 2016 года абсолютное число больных ГЦР ежегодно обращающихся в СООД превышает 90, при этом максимальное количество из них приходится на стадию BCLC D. Удельный вес этой стадии снизился с 67,4% в 2016 г. до 56,5% в 2019 г. Обращает на себя внимание рост числа пациентов в стадии BCLC C, практически в 4 раза.

Внедрение междисциплинарных консилиумов на базе регионального онкологического диспансера было возможным с учетом концентрации пациентов с ГЦР в одной медицинской организации, наличия в штате врачей необходимых специальностей и обладающих опытом диагностики и лечения больных ГЦР. Недостаточных в диспансере врачей гастроэнтерологов и трансплантологов привлекали из Свердловской областной клинической больницы №1, где располагается гепатологический центр, откуда приходило большинство пациентов с очной консультацией. При необходимости данные врачи участвовали в консилиумах дистанционно.

Практика междисциплинарных консилиумов с 2018 г. привела к удвоению числа больных, получивших специализированное противоопухолевое лечение: операцию, трансартериальную химиоэмболизацию или системное лечение, в т.ч. терапию препаратами сорафениб и ленаватиниб. Увеличилось число пациентов, получивших более одной линии лекарственного лечения.

Несмотря на предпринимаемые усилия и положительные тенденции, сохраняются неудовлет-

ворительные показатели летальности на первом году после установления диагноза. Вероятность пережить год для пациентов, которым диагноз ГЦР был прижизненно установлен в 2015 г., составила 27,1%, а в 2018 г. — 27,6%. Наибольшее негативное влияние на данный показатель оказывает распределение по стадиям, которое напрямую зависит от работы первичного звена: терапевтов, гастроэнтерологов, районных онкологов. Без разработки и внедрения программы скрининга не приходится ожидать прорыва в решении вопроса своевременной диагностики ГЦР.

Ранняя диагностика и направление на своевременное лечение возможно только при активном взаимодействии с гастроэнтерологами, инфекционистами и терапевтами в общей лечебной сети. Важно полноценно вести регистры больных с хроническими гепатитами, сформировать реестр больных с циррозом печени. Целесообразно продвигать активное наблюдение за больными из групп риска. При этом грамотность в этом направлении стоит повышать как среди врачей, так и среди больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F., Colombet M., Mery L. et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version). — Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J Clin. — 2018. — Vol. 68(6). — P. 394-424. — doi: 10.3322/caac.21492.
3. Singal A.G., Lampertico P., Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends // J. Hepatol. — 2020. — Vol. 72(2). — P. 250-261. — doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.025.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — илл. — 236 с.
5. Petrick J.L., Kelly S.P., Altekruse S.F. et al. Future of Hepatocellular Carcinoma Incidence in the United States Forecast Through 2030 // J Clin Oncol. — Vol. 34. — P. 1787-1794. — doi: 10.1200/JCO.2015.64.7412.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 250 с.
7. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры // Сибир-

- ский онкологический журнал. — 2015. — № 2. — С. 5–14.
8. Breder V.V., Patutko Y.I., Peregudova M.V. et al. Comparative analysis of the modern staging systems of hepatocellular carcinoma — TNM/AJCC, CUPI, CLIP and BCLC from everyday clinical practice in Russia. The experience of Russian Oncological Scientific Center n. a. NN Blokhin // *Malignant Tumours*. — 2016. — Vol. 2. — P. 28–36. — doi: 10.18027/2224-5057-2016-2-28-36.
 9. Бредер В.В., Балахин П.В., Виршке Э.Р. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. — 2019. — Т. 9. — С. 420–438. — doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-420-438.
 10. Llovet J.M., Br C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification // *Semin Liver Dis*. — 1999. — Vol. 19. — P. 329–338. — doi: 10.1055/s-2007-1007122.
 11. Чекмазов И.А., Иваников И.О., Сапронов Г.В. и др. Рак печени: этиология, патогенез, итоги длительного клинико-эпидемиологического наблюдения // *Доказательная гастроэнтерология*. — 2019. — Vol. 8(1). — P. 5–15. — doi: 10.17116/dokgastro201980115.
 12. Бредер В.В., Виршке Э.Р., Кудашкин Н.Е. и др. Факторы прогноза выживаемости больных гепатоцеллюлярным раком в российской популяции пациентов. Опыт Российского онкологического научного центра имени Н.Н.Блохина // *Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»*. — 2016. — Т. 27. — № 2. — С.72–85.
 13. Park J.W., Chen M., Colombo M. et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE study // *Liver International*. — 2015. — Vol. 35(9). — P. 2155–2166.
 14. Johnson P., Berhane S., Kagebayashi C. et al. Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance // *British Journal of Cancer*. — 2017. — Vol. 116. — P. 441–447. — doi: 10.1038/bjc.2016.422.

Поступила в редакцию 15.04.2020 г.

V.V. Petkau^{1,2}, V.V. Breder³, E.N. Bessonova^{1,2},
A.A. Tarkhanov⁴

Oncological care for the patients with hepatocellular carcinoma in Sverdlovsk Region

¹Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University», Ekaterinburg

²State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «Sverdlovsk Regional Clinical Hospital», Ekaterinburg

³Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

⁴State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary», Ekaterinburg

HCC epidemiologic data in Sverdlovsk region are presented in current issue. 1293 of new cases of HCC were diagnosed since 2015 till 2019. The incidence rate of HCC in 2019 was 6,53 cases per 100000 people and standardized incidence ratio was 3,48 per 100000 people. The maximum of new cases was among the people older than 70 years. HCC developed in cirrhotic liver in 70,2% of cases. The main risk factors were virus hepatitis (49,6%), regular alcohol consumption (23%) and obesity (9,9%). The post-mortem diagnosis exceeds 40% of cases. The one-year mortality was 72-73%. The number of patients with HCC sent to the regional oncology dispensary increased in the last 5 years in 5 times. There were 124 of such patients in 2019. The majority has HCC at BCLC D stage (56,5%). Only 16,7% of patients received specialized treatment. The introduction of multidisciplinary team led to a doubling of annual number of treated patients with HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma (HCC), liver cancer, epidemiology, risk factors, multidisciplinary team