

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-61-65

# Первичные злокачественные новообразования печени: результаты наблюдения за пациентами, поставленными на учет в Свердловской области в 2016 году

В. В. Петкау<sup>1,2</sup>, Л. А. Шабунина<sup>1</sup>, Е. Н. Бессонова<sup>2,3</sup><sup>1</sup> ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия<sup>3</sup> Свердловский областной гепатологический центр ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия

**Резюме:** В 2016 г. в Свердловской области на учет было поставлено 305 пациентов с диагнозом ЗН печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков (код С22 по МКБ10). При этом в единственное в области специализированное онкологическое учреждение были направлены только 123 пациента (40,3%). Из 273 умерших пациентов 251 (91,9%) было проведено патологоанатомическое исследование. Существует превышение смертности над заболеваемостью, что говорит о недоучете больных. Вместе с тем необходимо отметить, что среди поставленных на учет были пациенты с метастазами других солидных опухолей (4,3%). Гепатоцеллюлярная карцинома составляет большинство ЗН печени (81,6%) и диагностируется чаще в возрасте старше 60 лет (78,2%) и в IV стадии (47,9%). Специализированное противоопухолевое лечение назначается недостаточно (лишь у 18,4%), при этом оно позволяет увеличить медиану общей выживаемости до 18 месяцев и более в сравнении с 1,5 месяцами при проведении только симптоматической терапии.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, злокачественные новообразования печени, классификации TNM, BCLC, таргетная терапия (сорафениб, регорафениб)

## Введение

По экспертной оценке ВОЗ, в 2015 г. в мире выявлено 854 000 новых случаев злокачественных новообразований (ЗН) печени [1]. Заболеваемость при этом продолжает расти. Так, согласно самому полному на сегодняшний день справочнику с мировой онкологической статистикой «Рак на пяти континентах», в 2007 г. гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимал седьмое место в структуре онкологической заболеваемости и третье – в структуре онкологической летальности, в то время как в 2014 г. – шестое и второе места соответственно [2, 3]. Однако стандартизованные показатели заболеваемости ЗН печени имеют разнонаправленную динамику. С 1990 по 2015 г. рост более чем на 100% отмечен в США, Канаде, странах Европы, Австралии, Новой Зеландии, Филиппинах, Гватемале. При этом показатели Китая и стран Африки снизились на 20% [1].

Рак печени относится к заболеваниям с крайне высокой летальностью. В 2015 г. зарегистрировано 810 000 смертей от данной патологии (9,1% от общего количества причин смерти в связи со злокачественными новообразованиями). Стандартизованные показатели летальности удвоились на Филиппинах, в Молдове и Гватемале и снизились в странах восточной Азии и Африки [1].

Российская Федерация относится к странам со средней заболеваемостью раком печени. В 2015 г. заболеваемость ЗН печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков составила 5,52 на 100 тыс. населения, смертность – 6,77.

Удельный вес заболеваемости ЗН печени практически не изменился за 10 лет: в 2005 г. – 1,38% от всех ЗН, в 2015 г. – 1,37%. Удельный вес смертности от ЗН печени вырос: в 2005 г. – 2,94%, в 2015 г. – 3,34% [4]. Обращает на себя внимание превышение смертности над заболеваемостью, низкий процент морфологической верификации (58,1%), большая доля случаев, выявленных посмертно (24,8%), и высокая летальность на первом году (70,1%) [5].

Абсолютное число случаев ЗН печени и грубые показатели неоднозначно отражают реальные тенденции. По данным Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга (включенного в справочник «Рак на пяти континентах»), с 1980 по 2012 г. стандартизованный показатель заболеваемости ЗН печени у мужчин снизился на 8,5%, а у женщин вырос на 5%. С 1999 по 2012 г. смертность от ЗН печени снизилась как у мужчин, так и у женщин, – на 17,2 и 16% соответственно. При этом медиана кумулятивной выживаемости больных раком печени не превышала 3,3 месяца в течение последних 15 лет. За это время в регистре улучшилась информация о гистологических формах: уменьшилось число случаев без указания конкретного гистологического типа [6].

Если в отечественной литературе говорится о недоучете больных с ЗН печени, то медицинские статистики США указывают на избыточный учет. При анализе базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), которая охватывает около 26% граждан США, отмечено, что группу С22 по Международной классификации болезней, помимо первичных опухолей печени (гепатоцеллюлярная

карцинома, холангиокарцинома), составляют вторичные опухоли (метастазы солидных опухолей). Особенно это касается случаев, выявленных посмертно, и случаев без морфологической верификации. Также авторы исследования указывают, что разделение первичного рака печени на типы в зависимости от гистологии выявило рост смертности только от гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), но не от холангиоцеллюлярного (ХЦР) [7].

В настоящее время в РФ отсутствует единый учет заболеваемости различными гистологическими вариантами ЗН печени. Согласно данным мировой статистики, 85–90% первичных опухолей печени приходится на ГЦР [8, 9]. Российский онкологический регистр учитывает только TNM классификацию ЗН печени. Однако получившие широкое распространение в клинической практике системы стадирования ГЦР (BCLC, CLIP, CUP1 и другие) учитывают функциональное состояние печени и выраженность цирроза, а также отражают прогноз. Классификация TNM обладает прогностической значимостью только при I и II стадиях заболевания [10], на которые приходится не более 8–10% всех случаев ЗН печени [4, 5].

Согласно клиническим исследованиям и анализу результатов лечения пациентов в специализированных онкологических учреждениях, пятилетняя общая выживаемость при I–II стадиях составляет 60–80% [11, 12, 13]. При распространенном ГЦР комплексный подход, включающий таргетную терапию такими препаратами, как сорафениб, ленватиниб, регорафениб, позволяет добиться медианы общей выживаемости более 12 месяцев [13, 14, 15]. На фоне прогресса в лечении, полученном в клинических исследованиях, широкого внедрения методов радиочастотной/микроволновой абляции (РЧА) и трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), таргетной терапии (сорафениб) продолжительность жизни больных с ГЦР, по данным национальных популяционных регистров, постепенно увеличивается и в ряде стран превышает 30 месяцев [16, 17].

## Цель исследования

Цель данного исследования состоит в следующем: выявить, существует ли избыточная постановка пациентов с ЗН печени на учет; оценить удельный вес различных гистологических форм; изучить общую выживаемость у пациентов с ЗН печени, получающих консультации и медицинскую помощь в специализированных онкологических учреждениях Свердловской области.

## Материалы и методы

Ретроспективно изучены: данные Канцер-регистра Свердловской области; амбулаторные карты и истории болезни всех пациентов, поставленных на учет с ЗН печени

в 2016 г.; записи районных онкологов в областной медицинской информационной системе ОНКОР; записи о регистрации летальных исходов в областной информационной системе «Танатос».

## Результаты и их обсуждение

У практикующего онколога часто складывается впечатление о первичных опухолях печени, как о редком заболевании. Это в первую очередь связано с тем, что не все пациенты доходят до специализированных онкологических учреждений, а во-вторую – с тем, что решение об отказе в специализированном лечении принимается одним специалистом. Лишь небольшое число пациентов получает лечение и находится под наблюдением онкологов длительное время.

Согласно приказу Министерства здравоохранения Свердловской области №91-п от 28 января 2016 г. «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «онкология» все пациенты (жители Екатеринбурга и Свердловской области) с диагнозом «злокачественное новообразование печени» должны направляться в Свердловский областной онкологический диспансер (СООД) для формирования плана лечения. Однако не все пациенты получают консультации в СООД. Так, в 2016 г. на учет было поставлено 305 пациентов с диагнозом ЗН печени и внутривенных желчных протоков (код С22 по МКБ10). При этом в СООД были направлены только 123 пациента (40,3%), 56 больным районный онколог самостоятельно рекомендовал симптоматическую терапию. В 120 случаях диагноз был установлен посмертно на основании вскрытия. Аутопсия при данной патологии выполняется достаточно часто: из 273 умерших пациентов патологоанатомическое исследование было выполнено в 251 (91,9%) случае.

Существует мнение, что под кодом С22 часто значатся больные с метастазами в печень других солидных опухолей. В нашем исследовании при изучении медицинской документации всех пациентов, поставленных на учет с первичными опухолями печени, смена диагноза на другой код МКБ произошла в 13 случаях (4,3%). Распределение больных с ЗН печени по гистологическим вариантам было следующим: гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – 261 случай (89,4%), холангиокарцинома (ХК) – 31 (10,6%). Прижизненная морфологическая верификация (цитология или гистология) была получена у 52 больных: ГЦК – 39 случаев (75%), ХК – 13 (25%). В остальных случаях результат получен после аутопсии.

Демографические данные ГЦК: мужчины – 153 (58,6%) случая, женщины – 108 (41,4%). Возраст: от 16 до 92 лет. Пик заболеваемости у мужчин пришелся на возраст от 65 до 70 лет, у женщин – от 75 до 80 лет. Больные старше 60 лет составили 78,2%. Распределение ГЦК по стадиям:

I – 1, II – 11, III – 24, IV – 125, неизвестно – 100 случаев. Большинство пациентов обратились с распространенными формами и с наличием отдаленных метастазов.

Причинами того обстоятельства, что только два из пяти пациентов с ГЦК доходят до специализированного учреждения, являются, во-первых, запущенность опухолевого процесса на момент первого обращения, а во-вторых, выраженность сопутствующей патологии, которая часто является причиной онкологического процесса. Это цирроз различной этиологии: вирусной, алкогольной и все более распространяющейся алиментарной. Получить данные о наличии гепатита или цирроза удалось у 91 больного с ГЦК, у которых диагноз был установлен при жизни. Вирусный гепатит В был у выявлен 7 пациентов (7,7%), вирусный гепатит С – у 18 (19,8%), цирроз – у 33 (36,3%).

Диагноз ГЦК при жизни был установлен у 141 больного. На симптоматическое лечение были направлены 115 пациентов (81,6%); из них на лечение районным онкологом – 50 человек, онкологами диспансера – 65. Медиана общей выживаемости при направлении на симптоматическую терапию (независимо от того, кто направил) составила 1,5 месяца. Одногодичная общая выживаемость – 11,3%.

Несмотря на то что в СООД применяются как хирургические методы лечения, так и РЧА и ТАХЭ, специализированное противоопухолевое лечение получили только 26 (18,4%) пациентов, из них 6 – хирургическое лечение, 3 – РЧА, 10 – ТАХЭ, 5 – химиотерапию (ХТ), 4 – сорафениб (в двух случаях после ТАХЭ). При медиане наблюдения 18 месяцев живы 14 из 26 пациентов. Все больные, получавшие ХТ (стадия BCLC B), умерли в течение 8 месяцев с момента постановки диагноза. Обращает на себя внимание низкая доступность сорафениба. Даже только в группе больных, которым проводилось специализированное лечение, исходя из стадии заболевания сорафениб можно было назначить 19 пациентам.

## Информация об авторах

**Владислав В. Петкау**, к. м. н., зав. поликлиникой, ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, e-mail: vpetkau@yandex.ru

**Любовь А. Шабунина**, зав. организационно-методическим отделом, ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»

**Елена Н. Бессонова**, д. м. н., руководитель Свердловского областного гепатологического центра ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»; доцент кафедры терапии Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области

В сравнении с данными, полученными в ходе исследования BRIDGE из 42 центров 14-ти стран Америки, Европы и Азии, где назначение симптоматической терапии даже в стадии BCLC D не превышало 40%, а медиана общей выживаемости составила от 23 до 60 месяцев, наши результаты говорят о недостаточно активной тактике в отношении больных с ГЦК.

Демографические данные ХК: мужчины – 15 (48,4%), женщины – 16 (51,6%) случаев. Возраст: от 41 до 90 лет. Больные старше 60 лет составили 67,7%. Распределение ХК по стадиям: I – 0, II – 6, III – 6, IV – 13, неизвестно – 6 случаев.

Диагноз ХК при жизни был установлен у 25 человек. Специализированное лечение получили 11 больных: шестью проведена операция и ХТ, двум – лучевая терапия и ХТ, трем – только ХТ. Шесть из 11 пациентов живы более 12 месяцев. В случае проведения только симптоматической терапии (14 больных) медиана общей выживаемости составила 6,3 месяца.

## Выводы

Заболеваемость ЗН печени и внутривенных желчных протоков в Свердловской области находится на уровне показателей по Российской Федерации в целом. Существует превышение смертности над заболеваемостью, что говорит о недоучете больных. Вместе с тем среди поставленных на учет были пациенты с метастазами других солидных опухолей (4,3%). ГЦК составляет большинство ЗН печени (81,6%) и диагностируется чаще в возрасте старше 60 лет (78,2%) и в IV стадии (47,9%). Специализированное противоопухолевое лечение назначается недостаточно (лишь в 18,4% случаев), при этом оно позволяет увеличить медиану общей выживаемости на 18 месяцев и более в сравнении с 1,5 месяцами при проведении только симптоматической терапии.

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-61-65

**For citation:** Petkau V. V., Shabunina L. A., Bessonova E. N. Primary malignant tumors of liver: the results of observation of patients been registered in Sverdlovsk Region in 2016. *Malignant Tumours* 2018; 1: 61–65 (In Russ.)

## Primary malignant tumors of liver: the results of observation of patients been registered in Sverdlovsk Region in 2016

V. V. Petkau<sup>1,2</sup>, L. A. Shabunina<sup>1</sup>, E. N. Bessonova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Institution of Healthcare of Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary", Ekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia

<sup>3</sup> Sverdlovsk Regional Hepatological Center on the base of State Budgetary Health Care Institution "Sverdlovsk Regional Hospital №1", Ekaterinburg, Russia

**Abstract:** 305 patients with primary malignant tumors of liver and bile-ducts (C22 according to ICD) were registered in Sverdlovsk Region in 2016. Only 123 of them (40.3%) got consultation in Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary. Autopsy was performed in 251 cases (91.9% of deceased patients). On the one hand the exceeding of mortality over morbidity point out the failure of cases registration, on the other hand patients with another type of tumors were identified among the registered ones (4.3%). The majority of liver primary tumors are presented by hepatocellular carcinoma (81.6%). It is usually diagnosed at the age of 60 and older (78.2%) and stage IV (47.9%). Specialized anticancer treatment is not enough provided (just in 18.4% cases). It gives an opportunity to increase the median survival up to 18 months comparing with 1.5 months on best supportive care.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, malignant tumors of liver, TNM, BCLC classifications, target therapy (sorafenib, regorafenib)

### Information about the authors

**Vladislav V. Petkau**, MD, PhD Med, Head of the Outpatient Department, State Budgetary Institution of Healthcare of Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary"; Associate professor of the Department of Oncology and Medical Radiology, Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: vpetkau@yandex.ru

**Lubov A. Shabunina**, Head of the Organizational and Methodical Department, State Budgetary Institution of Healthcare of Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary"

**Elena N. Bessonova**, MD, DSc Med, Head of the Sverdlovsk Regional Hepatological Center on the base of State Budgetary Health Care Institution "Sverdlovsk Regional Hospital №1"; Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Advanced Training and Retraining Faculty, Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

### Литература • References

1. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017. Vol. 3 (12). P. 1683–1691.
2. Forman D., Bray F., Brewster D. H. et al. Cancer incidence in five continents. Volume X. International Agency for Research on Cancer. Sci. Publ. №164. Lyon, France, 2014. 1365 p.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015. Vol. 136. P. E359–E386.
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIIOI im. P. A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTs" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
5. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V.,

- Petrova G. V. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu. Moscow: MNIOL im. P. A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTs” Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.).
6. Мерабишвили М. Н., Мерабишвили Э. Н., Чепик О. Ф. Эпидемиология рака печени. Эпидемиология, смертность, динамика гистологической структуры // Сибирский онкологический журнал. 2015. №2. С. 5–14. [Merabishvili M. N., Merabishvili E. N., Chepik O. F. Epidemiologiya raka pecheni. Epidemiologiya, smertnost', dinamika gistologicheskoy struktury. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2015. No. 2. P. 5-14. (In Russ.).]
  7. Polednak A. P. Using cancer registries to assess the accuracy of primary liver or intrahepatic bile duct cancer as the underlying cause of death, 1999-2010. J. Registry Manag. 2013. Vol. 40 (4). P. 168–175.
  8. Siegel R. et al. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J. Clin. 2016. Vol. 66. P. 7-30.
  9. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L. et al. Global cancer statistics, 2012. CA. Cancer J. Clin. 2015. Vol. 65. P. 87-108.
  10. Бредер В. В., Патютко Ю. И., Перегудова М. В. и др. Сравнительный анализ современных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака – TNM/AJCC, CUPI, CLIP и BCLC в Российской онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина // Злокачественные опухоли. 2016. №2. С. 28–36. [Breder V. V., Patyutko Yu. I., Peregudova M. V. et al. Sravnitel'nyy analiz sovremennykh sistem stadirovaniya gepatotsellyulyarnogo raka – TNM/AJCC, CUPI, CLIP i BCLC v Rossiyskoy onkologicheskoy praktike. Opyt Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra im. N. N. Blokhina. Zlokachestvennye opukholi. 2016. No. 2. P. 28-36. (In Russ.).]
  11. Патютко Ю. И., Пылев А. Л., Сагайдак И. В. и др. Десятилетняя выживаемость больных злокачественными опухолями печени после хирургического лечения // Анналы хирургической гепатологии. 2010. Т. 15. №3. С. 39–47. [Patyutko Yu. I., Pylev A. L., Sagaydak I. V. et al. Desyatiletnyaya vyzhivaemost' bol'nykh zlokachestvennymi opukholyami pecheni posle khirurgicheskogo lecheniya. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2010. Vol. 15. No. 3. P. 39-47. (In Russ.).]
  12. Вишневский В. А., Ефанов М. Г., Икрамов Р. З. и др. Опухоли печени: диагностика и хирургическое лечение // Доказательная гастроэнтерология. 2013. №2. С. 38–47. [Vishnevskiy V. A., Efanov M. G., Ikramov R. Z. et al. Opukholi pecheni: diagnostika i khirurgicheskoe lechenie. Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2013. No. 2. P. 38-47. (In Russ.).]
  13. Bruix J., Gores G. J., Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. Gut. 2014. Vol. 63. P. 844-855.
  14. Knox J. J., Cleary S. P., Dawson L. A. Localized and Systemic Approaches to Treating Hepatocellular Carcinoma. J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. P. 1835–1844.
  15. Бредер В. В., Лактионов К. К., Давыдов М. М. Лекарственное лечение гепатоцеллюлярного рака: практические вопросы и решения // Медицинский совет. 2017. №14. С. 11–23. [Breder V. V., Laktionov K. K., Davydov M. M. Lekarstvennoe lechenie gepatotsellyulyarnogo raka: prakticheskie voprosy i resheniya. Meditsinskiy sovet. 2017. No. 14. P. 11-23. (In Russ.).]
  16. Wang S., Sun H., Xie Z. et al. Improved survival of patients with hepatocellular carcinoma and disparities by age, race, and socioeconomic status by decade, 1983–2012. Oncotarget. 2016. Vol. 7. No. 37. P. 59820-59833.
  17. 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.