

# Скрининг и ранняя диагностика гепатоцеллюлярной карциномы

В.Т. Кириенко<sup>1</sup>, И.А. Зайцев<sup>1</sup>, В.В. Грушкевич<sup>2</sup>, В.В. Потий<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Киевский национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

<sup>2</sup>Национальный военно-медицинский клинический центр, Главный военный клинический госпиталь, г. Киев

<sup>3</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Лиман

В статье представлены факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), современные положения о возможностях скрининга и ранней диагностики ГЦК с использованием лучевых методов визуализации, неинвазивных серологических маркеров. Определены категории пациентов, подлежащие скринингу ГЦК, и алгоритм обследования.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, первичный рак печени, скрининг, ранняя диагностика.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является самой часто диагностируемой первичной опухолью печени с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. В случае поздней диагностики и несвоевременного лечения пятилетняя выживаемость не превышает 15% [1]. ГЦК занимает пятое место среди наиболее распространенных злокачественных опухолей и второе – по смертности от онкологических заболеваний [2, 3].

Большая часть случаев ГЦК приходится на азиатские и африканские страны. Наиболее высокая заболеваемость ГЦК регистрируется в странах Ближнего Востока и Восточного Средиземноморья (до 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 [3], однако в последние десятилетия отмечен рост заболеваемости. К примеру, в США за последние 30 лет частота ГЦК почти утроилась, а данная опухоль является наиболее частой причиной смерти от рака [4].

В Украине в 2014 г. рак печени диагностирован у 1344 пациентов [5]. Согласно данным Национального канцер-регистра, в 2015 г. выявлено 1301 случай заболевания раком печени, что составляет 3,6 на 100 тыс. населения. Смертность от ГЦК составила 2,8 на 100 тыс. населения в год (1014 случаев). По данным базы GLOBOCAN 2012 г., которая поддерживается Международной организацией по исследованию рака, в Украине самые низкие показатели по заболеваемости и смертности от ГЦК (2,1 и 2,2 соответственно) среди 29 стран,

включенных в упомянутый регистр [6–9]. С учетом того, что частота ГЦК напрямую коррелирует с распространенностью вирусных гепатитов в популяции, а Украина по этому показателю превосходит европейские страны в 2,8–4,5 раз, складывается впечатление, что заявленная частота ГЦК в Украине намного меньше реальной.

## Факторы риска развития ГЦК

Основным фактором риска развития ГЦК является цирроз печени, который диагностируют у 80%, а по некоторым данным – у 90% пациентов с ГЦК [10–12]. 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) [13].

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% [14]. Немаловажное значение имеет возраст, в котором происходит инфицирование вирусом гепатита. Так, в Японии, где заражение вирусом гепатита 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 [3, 15]. Среди популяции, средний возраст которой составляет 70 лет, заболеваемость ГЦК увеличивается на 1% ежегодно [16].

Главным этиологическим фактором возникновения 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 [17]. Это связано с превалированием численности популяции больных гепатитом В над гепатитом С и, в меньшей степени, с возмож-

Таблица 1

Географическое распределение частоты и факторов риска возникновения ГЦК [19]

Географическая зона	Возрастной коэффициент заболеваемости (мужчины/женщины)	Факторы риска, %			
		НСV	НВV	Алкоголь	Другие
Европа	6.7/2.3	60-70	10-15	20	10
Южная	10.5/3.3				
Северная	4.1/1.8				
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	

Сравнительная характеристика различных методов визуализации для раннего выявления ГЦК [48]

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

ностью 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) [18, 19]. Ежегодная заболеваемость ГЦК у носителей вируса без цирроза печени составляет 0,5%, с циррозом – 2,5% [20, 21].

Напротив, в Европе и Северной Америке основной причиной ГЦК является хронический гепатит С [22, 23]. 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) 31,5% больных с ГЦК умирает в первый год после установления диагноза [24, 25].

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 развития ГЦК у больных, получивших лечение, снижается на 7,8 и 7,1% при HCV- и HBV-инфекции соответственно [26, 27]. 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 [28–30].

Следующий по значимости фактор риска развития цирроза и ГЦК – алкогольная болезнь печени. В США последняя является причиной около 15% всех случаев ГЦК в стране [31]. У лиц, длительно и регулярно злоупотребляющих алкоголем, вероятность развития ГЦК увеличивается в 2–4 раза [32]. 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 НАСГ оценивают на уровне 2,6% в год [33–35]. То есть неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) гораздо реже приводит к развитию цирроза, а прогресс заболевания занимает намного больше времени чем у больных вирусным гепатитом. Тем не менее, с учетом значительного превалирования НЖБП над вирусными гепатитами, данное заболевание в настоящее время и в ближайшей перспективе будет ведущей причиной цирроза и ГЦК в США и некоторых азиатских странах. Риск развития ГЦК возрастает у больных с метаболическим синдромом и страдающих сахарным диабетом [36–38]. Есть данные, что курение может быть дополнительным фактором риска [39]. 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 гематопопорфирия, дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина и болезнь Вильсона–Коновалова), аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза [40–43].

### 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), Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) [44–46].

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 Чайлд–Пью;
- циррозом печени, класс С по Чайлд–Пью, ожидающих 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 [47, 65].

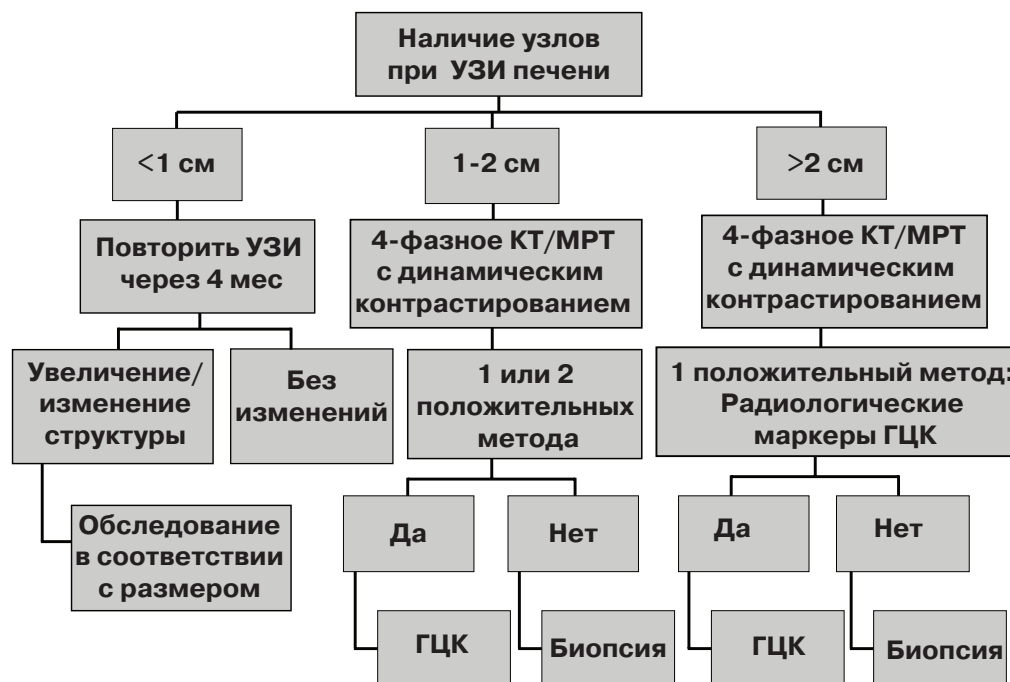
### Ультразвуковое исследование

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 [49]. Помимо этого, очаги ГЦК могут иметь разную эхо-структуру (гипо-, гиперэхогенные или мишеневидные образования), иногда напоминая регенеративные узлы при циррозе или гемангиомы. Чаще всего при УЗИ печени ГЦК размером менее 3 см представлена хорошо ограниченным гипоэхогенным образованием; очаги более 3 см отличаются наличием стеатоза, кальцификации, некротических изменений и кровоизлияний и лоцируются как гиперэхогенные.

Использование ультразвукового контрастного вещества (CEUS – contrast-enhanced ultrasound) позволило повысить диагностическую точность УЗИ и снизило частоту дальнейшего 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 [50–53].

Пациентам, подлежащим скринингу на ГЦК, следует рекомендовать проведение УЗИ каждые 6 мес (рисунк).



**Диагностический алгоритм и наблюдение пациентов в динамике при выявлении образований в печени методом УЗИ**

Данные рекомендации основываются на том, что для увеличения размера опухоли в 2 раза требуется от 80 до 117 дней [54]. Более частое применение УЗИ (каждые 3 мес) не дает преимуществ в выявлении очагов ГЦК малого размера [55], а увеличение интервалов между обследованиями до 9–12 мес, наоборот, снижает чувствительность метода с 70% до 50% [56]. Кроме того, обследование каждые 6 мес обеспечивает наибольшую эффективность экономических затрат [57].

Хотя большинство исследователей сходятся во мнении, что УЗИ уступает по диагностической значимости лучевым методам – КТ и МРТ [58, 59], последние не используются для скрининга ГЦК, что объясняется большей стоимостью метода, риском негативного кумулятивного влияния рентгеновского облучения (в случае использования КТ) и возможностью нарушения функции почек у больных с гепаторенальным синдромом при применении йодсодержащих контрастов [60].

**Компьютерная томография (КТ)**

Для выявления очагов в печени проводят мультиспиральную КТ (МСКТ) с использованием 3–4-фазного метода контрастирования с последующей оценкой накопления контрастного вещества тканью очагового образования. Для первичного рака печени характерна гиперваскуляризация в артериальную фазу исследования и так называемое вымывание контрастного вещества в венозную фазу. Особенность данного феномена обусловлена васкуляризацией опухоли – наличие новообразованных артериальных сосудов с атипичной стенкой, которая лишена мышечного слоя, в результате чего происходит артериовенозное внутриопухолевое шунтирование крови и раннее исчезновение контраста из ткани образования по сравнению с неизменной паренхимой печени [61]. Опухоль захватывает контрастное вещество, и казалось бы – это является универсальным критерием в пользу верификации диагноза ГЦК.

Однако метод имеет ряд ограничений: например, по данным ряда авторов из Франции, у пациентов с циррозом печени очаги имели гиперваскулярный характер в 84% случаев

при их размере 2,0–3,0 см и 44% – при размере 1,0–2,0 см, что приводило к ложноотрицательным результатам лучевых методов исследования в 38% случаев. В то же время гиперваскуляризация отсутствует в узлах регенерации или на ранней стадии ГЦК, что может быть объяснено особенностями кровоснабжения опухоли (чаще из ветвей воротной вены, чем печеночной артерии) [62].

Диагностическая точность КТ-исследования в выявлении диспластических изменений в ткани печени, а также опухолевых узлов малых размеров (менее 1 см) и инфильтративной формы ГЦК в целом меньше по сравнению с МРТ. При достаточно больших размерах опухоли (до 3 см) также существует риск ложноположительных результатов КТ (до 17%), в том числе в случае использования результатов КТ и исследования уровня АФП. При малых размерах очага менее 1,0 см существует большая вероятность (до 50%) ложноотрицательных результатов [63].

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)**

МРТ по-прежнему является лучшим исследованием для выявления различных очаговых образований в печени, в том числе новообразований размерами до 2 см и уточнении их характеристик, которые в большинстве случаев развиваются при циррозе печени [64, 65]. МРТ значительно превосходит КТ в своей чувствительности – 84% и 47% соответственно [66]. По данным литературы, чувствительность МРТ в выявлении ГЦК достигает 97%, специфичность – 100% [67]. Частота диагностики ГЦК малых размеров (менее 2,0 см) значительно повысилась благодаря улучшению технических характеристик томографов и введению гепатоспецифических радиофармпрепаратов [68].

Однако рутинное использование данных препаратов является дискуссионным, так как до 15% очагов ГЦК характеризуются накоплением контрастного препарата и в отсроченную фазу исследования, сохраняя изо- или гиперинтенсивные свойства, что характерно для диспластических очагов или доброкачественных образований. Также накопление контрастного вещества интактной паренхимой печени может быть нару-

Сравнение чувствительности отдельного и комбинированного использования АФП и УЗИ при скрининге на ГЦК [77]

Показатель	Метод исследования		
	АФП	УЗИ	УЗИ+АФП
Частота выявления опухоли	69%	84%	92%
Ложноположительные результаты	5,0%	2,9%	7,5%
ППЗ	3,3%	6,6%	3,0%
Стоимость диагностики одного случая	\$3029	\$1482	\$3639

шено при разных хронических диффузных заболеваниях печени, что, наверное, искажает истинную картину распределения контраста в самой опухоли [69] и интерпретацию результатов исследования. Поэтому необходимо четкое соблюдение временных интервалов и определения границ артериальной фазы, что помогает повысить специфичность МРТ.

Важными преимуществами МРТ по сравнению с КТ являются:

- большая диагностическая точность в отношении ГЦК малых размеров или ее инфильтративной формы, а также в оценке сосудистой инвазии и наличия опухолевых тромбов;
- лучший профиль безопасности метода;
- отсутствие необходимости применения йодсодержащих контрастов, а значит, и риска повреждения почек [70].

Тем не менее, несмотря на все преимущества МРТ, данный метод, как и КТ, не рекомендуется в качестве скринингового.

В некоторых случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику выявленных очагов и при отсутствии типичных характеристик ГЦК при выполнении КТ и/или МРТ рекомендовано провести биопсию печени.

### Серологические маркеры

Серологические и генетические маркеры для диагностики ГЦК условно можно разделить на несколько групп:

- онкофетопротеины и гликопротеины (включая наиболее известный из них альфа-фетопротин (АФП), а также его L3-фракцию), дез-г-карбоксипротромбин (ДСР), глипикан 3 (GPC3);
- ростовые факторы и рецепторы к ним (например, трансформирующий фактор роста b – ТФР-b, опухольспецифический фактор роста, фактор роста эндотелия, фактор роста гепатоцитов или рассеивающий фактор и др.);
- молекулярные маркеры (микро-РНК и пр.) [71].

### Альфа-фетопротин (АФП) и его изоформы

Чаще всего для серологической диагностики ГЦК используют 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 могут быть получены при активном течении основного заболевания печени (например вирусном гепатите), при беременности, наличии отдельных эмбриогенных опухолей и злокачественных образованиях органов пищеварительного тракта.

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.

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 [72–74].

В связи с изложенным АФП может рассматриваться только как дополнительный скрининговый маркер ГЦК. Чаще всего его используют в комбинации с УЗИ, что позволяет увеличить частоту выявления ГЦК [75]. Стандартный интервал между обследованиями, как и при использовании только УЗИ, составляет 6 мес (табл. 3) [76].

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 уровни АФП-L3 и АФП не коррелируют, 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 [78].

### Дез-г-карбоксипротромбин (ДСР, PIVKA II)

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 g-глутаминовой кислоты, что ведет к образованию дез-г-карбоксипротромбина (ДСР). При наличии ГЦК уровень данного белка значительно превышает таковой у больных с

**Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво**

хроническим гепатитом или ЦП. Ранее утверждалось, что чувствительность ДСР зависит от размеров опухоли: так, в случае размеров новообразования более 5 см она сопоставима с чувствительностью АФП [79]. В последних исследованиях было установлено, что диагностическая точность определения уровня ДСР выше, чем АФП, независимо от размеров опухоли (<3 или 5 см), что делает ДСР ценным биомаркером ГЦК [80].

Использование комбинации двух сывороточных маркеров (AFP + DCP) позволяет повысить диагностическую точность метода, в частности, для оценки риска рецидива ГЦК в течение 6 мес после хирургического лечения. Концентрация ДСР 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 [81].

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 ДСР и АФП дает худшие результаты (61% и 83% соответственно). Данные, приведенные в табл. 4, дают основание считать, что комбинация нескольких сывороточных маркеров повышает как специфичность, так, особенно, 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.

### Скрининг і рання діагностика гепатоцелюлярної карциноми

**В.Т. Кірієнко, І.А. Зайцев, В.В. Грушкевич, В.В. Потій**

У статті представлені фактори ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), сучасні положення про можливість скринінгу і ранньої діагностики ГЦК з використанням променевих методів візуалізації, неінвазивних серологічних маркерів. Визначено категорії пацієнтів, що підлягають скринінгу ГЦК, і алгоритм обстеження.

**Ключові слова:** гепатоцелюлярна карцинома, первинний рак печінки, скринінг, рання діагностика.

### ВЫВОДЫ

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, не известны. 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 трансформацией 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.

### Screening and early diagnosis of hepatocellular carcinoma

**V. T. Kirienko, I. A. Zaytsev, V. V. Grushkevich, V. V. Potii**

Presents the risk factors for the development of hepatocellular carcinoma, the current possibilities for screening and early diagnosis of HCC with imaging techniques, non-invasive serological markers. The categories of patients subject to HCC screening and the examination algorithm are determined.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, primary liver cancer, screening, early diagnosis.

### Сведения об авторах

**Кириєнко Валентина Теодоровна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01133, г. Киев, ул. Госпитальная, 18; тел.: (050) 137-81-93

**Зайцев Игорь Анатольевич** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01133, г. Киев, ул. Госпитальная, 18; тел.: (050) 534-92-38

**Грушкевич Валентина Владимировна** – Национальный военно-медицинский клинический центр, Главный военный клинический госпиталь, 01133, г. Киев, ул. Госпитальная, 18

**Потий Виктория Витальевна** – Донецкий национальный медицинский университет, 84404, Донецкая область, г. Лиман, ул. Привокзальная, 27

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel R. et al. 2014. Cancer statistics. CA. Cancer J. Clin. 64(1): 9–29.
2. Ferlay J. et al. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN2012. Int.J. Cancer. 136(5): E359–E386.
3. Tejada-Maldonado J., García-Juárez I. et al. 2015. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. World J. Hepatol. №7: 362–376.
4. El-Serag H. B., Kanwal F. 2014. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? Hepatology. 60: 1767–1775.
5. Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. та ін. (2016) Рак в Україні, 2014–2015. Бюл. Нац. канцер-реєстру України. № 17: 144.
6. Sunkara V, Hebert JR. 2016. The application of the mortality-to-incidence ratio for the evaluation of cancer care disparities globally. Cancer. 122:487–488.
7. Sunkara V, Hebert JR. 2015. The colorectal cancer mortality-to-incidence ratio as an indicator of global cancer screening and care. Cancer. 121:1563–1569.
8. Chen SL, Wang SC et al. 2017. Prostate cancer mortality-to-incidence ratios are associated with cancer care disparities in 35 countries. Sci Rep. 7:40003
9. Wang SC, Sung WW et al. 2017. The gender difference and mortality-to-incidence ratio relate to health care disparities in bladder cancer: national estimates from 33 countries. Scientific reports. 7:4360.
10. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. 1981. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet. 2 (8256): 1129–33.
11. Amit G. Singal, Pillai A, Tiro A. 2014. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. PLOS One. 11 (4): e1001624.
12. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. 2013. Cancer statistics 2013. CA Cancer J Clin. 63 (1): 11–30
13. EASL–EORTC. 2012. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology vol. 56: 908–943
14. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA et al. 2006. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol. 45(4):529–38.
15. Parkin DM. 2006. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer. 118(12):3030–44.
16. Rosenthal E., Poiree M., Pradier C. et al. 2003. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). AIDS. 17:1803–1809.

# 2017

10 років в Україні

## 200

Відкрито двохсотий кабінет для прийому клієнтів

**10**  
**РОКІВ**  
здоров'я в цифрах

## 2012

### 100

У медичній лабораторії «СІНЕВО» відкрито сотий кабінет для прийому клієнтів

### 1000

Мережа лабораторій «СІНЕВО» приймає на роботу свого тисячного співробітника

## 2013

**2013 рік**

Відкрито навчальний центр «Школа медсестер» у Києві

Запущено онлайн-сервіс «Особистий кабінет зберігання результатів аналізів»

Відкрито сьому лабораторію «СІНЕВО» в Україні (м. Чернівці)

## 2014



[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

Розпочато оформлення онлайн-замовлення на аналізи

## 2015–2016

### 10 + 50 мільйонів

Виконано 17 відсотків мільйонів тестів для більше ніж десяти мільйонів клієнтів

## 2009

«СІНЕВО» стає лідером в Україні за кількістю виконаних тестів

### 1 млн

«СІНЕВО» відвідав мільйонний клієнт

## 2010

1

Лабораторію «СІНЕВО» відкрито у місті Дніпро

## 2011

Відкрито наступну лабораторію «СІНЕВО», у Львові

### 10 млн

В мережі «СІНЕВО» виконано десяти-мільйонний тест



**2009 рік**

В Україні відкриваються ще три лабораторії «СІНЕВО»: у Вінниці, Одесі та Харкові

# 2007

## КИЇВ

Відкрито першу лабораторію «СІНЕВО»

17. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA et al. 2006. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 45(4):529–38.
18. Liaw Y.F., Sung J.J., Chow W.C. et al. 2004. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N. Engl. J. Med.* 351:1521–1531.
19. Stewart CJR, Coldewey J, Stewart IS. 2002. Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions. *J Clin Pathol.* 55:93–97.
20. Arguedas M.R., Chen V.K. et al. 2003. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 98: 679–690.
21. Hashem B., El-Serag H.B. 2007. Epidemiology of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Medscape Gastroenterology.* <http://www.medscape.com/viewarticle/560012>
22. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. 1999. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis.* 19:271–285
23. Bruix J, Sherman M. 2005. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 42:1208–1236
24. Wörms MA, Weinmann A. et al. 2009. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 43(5): 489–95.
25. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M et al. 1999. 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.* 131(3): 174–81.
26. Morgan RL, Baack B, Smith BD et al. 2013. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 158 (5P1): 329–37.
27. Levy I., Greig P.D., Gallinger S. et al. 2001. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy // *Ann. Surg.* 234: 206–209.
28. Gurusamy KS, Wilson R, Koretz RL et al. 2013. 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.* 8(12): e83313.
29. Volk ML, Marrero JA. 2008. Early detection of liver cancer: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 10:60–66
30. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. 2004. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 127 (5 Suppl. 1): S35–S50.
31. Shen YC, Hsu C, Cheng CC et al. 2012. 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.* 82(5): 275–89.
32. Shen YC, Hsu C, Cheng CC et al. 2012. 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.* 82(5): 275–89.
33. Mittal S, El-Serag HB. 2013. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol.* 47(1): S2–S6.
34. Torres DM, Harrison SA. 2012. Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 32(1): 30–38.
35. Wong R, Corley DA. 2008. Racial and ethnic variations in hepatocellular carcinoma incidence within the United States. *Am J Med.* 121(6): 525–31.
36. McGlynn KA, London WT. 2011. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin Liver Dis.* 15(2):223–43. doi: 10.1016/j.cld.2011.03.006.
37. Bruix J, Sherman M. 2005. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 42:1208–1236.
38. Takamatsu S, Noguchi N. et al. 2008. Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 55:609–614.
39. Blonski W., Kotlyar D. S., Forde K. A. 2010. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 16: 3603–3615.
40. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. 2004. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 127(5 Suppl 1): S35–S50.
41. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. 2010. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 51:2193–213.
42. Beaton MD, Adams PC. 2006. Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis. *Can J Gastroenterol.* 20:257–260.
43. Bartlett DL, Di Bisceglie AM, Dawson LA. 2008. Cancer of the liver. In: DeVita J, V.T., Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 8th ed: Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins. 11291156.
44. Song do S, Bae SH. 2012. Changes of guidelines diagnosing hepatocellular carcinoma during the last ten-year period. *Clin Mol Hepatol.* 18:258–267
45. Davenport MS, Khalatbari S, Liu PS, et al. 2014. Repeatability of diagnostic features and scoring systems for hepatocellular carcinoma by using MR imaging. *Radiology.* 272:132–142
46. Bruix J, Sherman M. 2011. American Association for the Study of Liver Disease. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53:1020–1022
47. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2012. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 56: 908–43.
48. Hina Arif-Tiwari, Bobby Kalb, Surya Chundru et al. 2014. MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices *Diagn Interv Radiol.* 20: 209–21.
49. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML et al. 2012. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 21: 793–9.
50. Digumarthy SR, Sahani DV, Saini S. 2005. MRI in detection of hepatocellular carcinoma (HCC). *Cancer Imaging.* 5: 20–4.
51. Sporea I, Badea R, Popescu A et al. 2014. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the evaluation of focal liver lesions – a prospective multicenter study of its usefulness in clinical practice. *Ultraschall Med.*
52. Sporea I, Martie A, Bota S et al. 2014. Characterization of focal liver lesions using contrast enhanced ultrasound as a first line method: a large monocentric experience. *J Gastrointest Liver Dis.* 23: 57–63.
53. J.M. Llovet, M. 2012. DucreuxEASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma *J Hepatol.* 56: 908–943
54. Kubota K, Ina H, Okada Y, Irie T. 2003. Growth rate of primary single hepatocellular carcinoma: determining optimal screening interval with contrast enhanced computed tomography. *Dig Dis Sci.* 48:581–586.
55. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V et al. 2011. Groupe d'Etude de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GRETC). Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* 54:1987–97.
56. Sigal A, Volk ML, Waljee A et al. 2009. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 30:37–47.
57. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. 2008. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 6:1418–24.
58. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS et al. 2011. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 9: 161–7.
59. Lee KH, O'Malley ME, Haider MA, Handberg A. 2004. Triple-phase MDCT of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 182: 643–9.
60. Solomon R. 2008. Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast? *Clin J Am Soc Nephrol.* 3: 1242–3.
61. Yu MH, Kim JH, Yoon JH et al. 2014. Radiology. Small ( $\leq 1$  cm) Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Performance and Imaging Features at Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging. *271(3): 748–60.*
62. Bolondi L, Gaiani S, Celli N et al. 2005. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 42(1): 27–34.
63. Levy I, Greig PD, Gallinger S et al. 2001. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg.* 234 (2): 206–9.
64. Purysko AS, Remer EM, Coppa CP et al. 2012. LI-RADS: a case-based review of the new categorization of liver findings in patients with end-stage liver disease. *Radiographics.* 32:1977–95.
65. Khalili K, Kim TK, Jang HJ et al. 2011. Optimization of imaging diagnosis of 1–2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol.* 54:723–8.
66. Ayuso C, Rimola J, Garcia-Criado A. 2012. Imaging of HCC. *Abdom Imaging.* 37: 215–30.
67. Hina Arif-Tiwari, Bobby Kalb, Surya Chundru et al. 2014. MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices *Diagn Interv Radiol.* 20: 209–21.
68. Becker-Weidman DJ, Kalb B, Sharma P et al. 2011. Hepatocellular carcinoma lesion characterization: single-institution clinical performance review of multiphase gadolinium-enhanced MR imaging-comparison to prior same-center results after MR systems improvements. *Radiology.* 261: 824–33.
69. Seale MK, Catalano OA, Saini S et al. 2009. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics.* 29: 1725–48.
70. Catalano OA, Choy G, Zhu A et al. 2010. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: application of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 254: 154–62.
71. Yan-Jie Zhao, Qiang JU, Guan-Cheng LI. 2013. Tumor markers for hepatocellular carcinoma (Review) *Molecular and clinical oncology.* 1: 593–8.
72. Yamashita T, Fargues M, Wang W et al. 2008. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subclasses of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 68: 1451–61.
73. Villanueva A, Minguez B, Forner A et al. 2010. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy. *Annu Rev Med.* 61: 317–28.
74. Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M et al. 2009. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 69: 7385–92.
75. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. 2010. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 138:493–502.
76. Debryne EN, Delanghe JR. 2008. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: new aspects and applications. *Clin Chim Acta.* 385: 19–26.
77. Zhang B.H., et al. 2004. *J Cancer Res Clin Oncol.* 130: 417–422.
78. Singhal A, Jayaraman M, Dhanasekaran DN, Kohli V. 2012. Molecular and serum markers in hepatocellular carcinoma: predictive tools for prognosis and recurrence. *Crit Rev Oncol Hematol.* 82: 116–40.
79. Nakamura S, Nouse K et al. 2006. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am J Gastroenterol.* 101: 2038–43.
80. Baek YH, Lee JH, Jang JS et al. 2009. Diagnostic role and correlation with staging systems of PIVKA-II compared with AFP. *Hepatogastroenterology.* 56: 763–67.
81. Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y et al. 2010. 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.* 45: 1272–82.

Статья поступила в редакцию 24.04.2018