

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 19, №2*

2020



**АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ РАКЕ ПЕЧЕНИ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ****© Конопляник О.В.<sup>1</sup>, Гусакова Н.В.<sup>1</sup>, Гомоляко А.В.<sup>2</sup>, Кульчик Э.О.<sup>1</sup>,  
Мартемьянова Л.А.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ланге, 5<sup>2</sup>Управление Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Гомельской области, Республика Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ландышева, 19*Резюме***Цель.** Оценка заболеваемости и выживаемости при первичных злокачественных эпителиальных новообразованиях печени у мужчин и женщин в Гомельской области за период 2011-2013 гг.**Методика.** Ретроспективный анализ заболеваемости и выживаемости 217 пациентов (возраст от 33 до 89 лет, 116 мужчин и 101 женщина) с первичными злокачественными эпителиальными новообразованиями печени за период 2011-2013 гг. Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов, результаты выражали в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% – нижний квартиль, 75% – верхний квартиль. Общую выживаемость определяли по методу Каплана-Мейера с оценкой межгрупповых различий по лог-ранговому критерию.**Результаты.** За выбранный период времени было зарегистрировано 217 случаев первичного рака печени: мужчины составили 53,5%, женщины – 46,5% от общего числа заболевших, при этом возраст заболеваемости у мужчин оказался значимо выше. Преобладающим морфологическим вариантом первичного рака печени является гепатоцеллюлярная карцинома. Медиана выживаемости пациентов с первичным раком печени составляет 5,4 мес.; в группе пациентов с гепатоцеллюлярным раком – 3,4 мес., при холангиоцеллюлярной карциноме значимо больше – 10,4 мес. У пациентов с холангиоцеллюлярным раком выявлена значимая взаимосвязь между местом проживания (город/село) и выживаемостью.**Заключение.** Изучены особенности заболеваемости и выживаемости пациентов с первичным раком печени в Гомельской области за период 2011-2013 гг.*Ключевые слова:* гепатоцеллюлярный, холангиоцеллюлярный, рак печени, заболеваемость, выживаемость

## INCIDENCE AND SURVIVAL ANALYSIS OF LIVER CANCER IN THE GOMEL REGION

Konoplianiuk O.V.<sup>1</sup>, Gusakova N.V.<sup>1</sup>, Gomoliako A.V.<sup>2</sup>, Kulchik E.O.<sup>1</sup>, Martemyanova L.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, 5, Lange St., 246000, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Gomel Region Directorate of the State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus, 19, Landysheva St., 246000, Gomel, Republic of Belarus*Abstract***Objective.** Incidence and survival analysis of patients with with primary malignant epithelial neoplasms of the liver in the Gomel region during 2011-2013.**Methods.** Retrospective analysis of incidence and survival of 217 patients (age from 33 to 89 years, 116 men and 101 women) with primary malignant epithelial neoplasms of the liver during 2011-2013. Statistical analysis was performed by non-parametric methods, the results were represented as Me (25%; 75%), where Me is the median, 25% is the lower quartile, 75% is the upper quartile. Overall survival determined by the Kaplan-Meier method with the assessment of intergroup differences by the log-rank test.**Results.** 217 cases of primary liver cancer were registered in the Gomel region, during 2011-2013: men made up 53.5%, women - 46.5%, and the age of the incidence in men was significantly higher. The predominant morphological variant of primary liver cancer was hepatocellular carcinoma. The median

survival time of patients with primary liver cancer generally was 5.4 months; in the group of patients with hepatocellular carcinoma – 3.4 months, whereas with cholangiocellular carcinoma survival time was significantly higher – 10.4 months. A significant relationship between the place of residence (urban/countryside) and survival time was revealed in patients with cholangiocellular carcinoma.

**Conclusion.** The features of morbidity and survival of patients with primary liver cancer in the Gomel region for the period 2011-2013 are presented.

*Keywords:* hepatocellular carcinoma, cholangiocellular carcinoma, cancer incidence, cancer survival

## Введение

Первичный рак печени представляет одну из наиболее агрессивных форм онкопатологии, продолжительность жизни при которой не превышает 8 мес. Коэффициент отношения смертности к заболеваемости в среднем составляет 0,93, что говорит об актуальности проблемы ранней диагностики и эффективной терапии. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости первичными злокачественными опухолями печени в мире, при этом смертность по-прежнему остается высокой [1, 2].

Обобщенные данные о распространенности рака в различных странах позволяют поставить карциному печени на пятое место по распространенности у мужчин и седьмое – у женщин среди других форм онкопатологии [8, 11, 12]. Первичный рак печени занимает второе место по числу смертей от злокачественных опухолей в мире. На его долю по данным ВОЗ в 2012 г. пришлось 9,1% всех смертей от злокачественных новообразований, а в 2015 г. умерло 788 тыс. человек. Во многих странах уровень смертности превышает заболеваемость, что говорит о несвоевременности выявления первичного рака печени и высоком уровне посмертной регистрации заболевания [2, 3].

В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости и смертности пациентов с первичным раком печени в Республике Беларусь. Так, прирост заболеваемости с 2006 по 2015 годы составил 44,8%, среди пациентов преобладали люди мужского пола, пожилого и старческого возраста [3, 5]. Сохраняется высокий уровень соотношения заболеваемости и смертности, который в 2012 г. в нашей стране по данным системы GLOBOCAN составил 77,8%.

В Гомельской области на протяжении 2011-2013 гг. было зарегистрировано 223 случая первичного рака печени, включая три случая гепатобластомы у детей первого года жизни. Несмотря на относительную редкость первичного рака печени по сравнению с другими локализациями злокачественных новообразований в Республике Беларусь, патология требует пристального внимания по причине быстрой прогрессии, высокой смертности и малой продолжительности жизни с момента установления диагноза.

Целью исследования явилась оценка заболеваемости и выживаемости при первичных злокачественных эпителиальных новообразованиях печени у мужчин и женщин в Гомельской области за период 2011-2013 гг.

## Методика

Материалом для ретроспективной оценки заболеваемости первичными эпителиальными злокачественными новообразованиями печени послужили данные Белорусского канцер-регистра за период с 2011 по 2013 г., предоставленные Гомельским областным клиническим онкологическим диспансером. Всего было отобрано 217 пациентов в возрасте от 33 до 89 лет, из них 116 мужчин и 101 женщина. Критерии включения: взрослые пациенты с установленным диагнозом первичного рака печени. Критерии исключения: дети с диагнозом «гепатобластома», пациенты с синхронными и метастатическими злокачественными опухолями, где одной из форм рака был первичный рак печени.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов, результаты выражали в виде  $Me$  (25%; 75%), где  $Me$  – медиана, 25% – нижний квартиль, 75% – верхний квартиль. Для оценки различий в двух независимых группах использовали ранговый  $U$ -критерий Манна-Уитни. Анализ значимости различий по частоте встречаемости признаков проводился в таблицах сопряженности  $2 \times 2$  с помощью точного критерия Фишера ( $F$ ). Оценку линейных связей между переменными и их направленность проводили с применением рангового корреляционного анализа ( $r_s$ -критерий Спирмена). Общую выживаемость определяли по методу Каплана-Мейера с

оценкой межгрупповых различий по лог-ранговому критерию. Оценка взаимосвязей между предикторными переменными и выживаемостью проводилась с использованием регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Нулевую гипотезу при равенстве выборок отвергали при  $p < 0,050$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Как известно, частота распространения первичных злокачественных эпителиальных новообразований печени имеет возрастные и гендерные отличия [6, 7, 9, 13]. Распределение пациентов по возрасту в нашем исследовании показано на рис. 1.

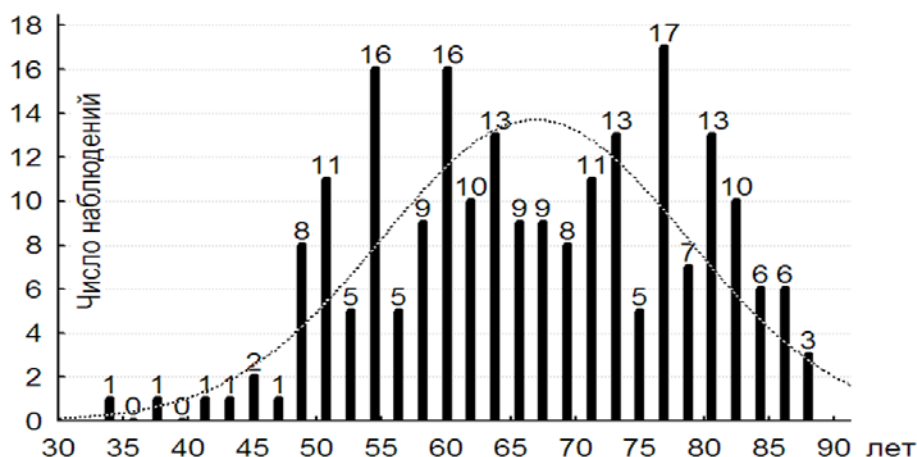


Рис. 1. Распределение пациентов с раком печени по возрасту

Как видно из диаграммы, максимум случаев первичного рака печени приходится на возрастные группы пожилого ( $n=89$ ) и старческого возраста ( $n=67$ ), согласно возрастной классификации ВОЗ. Следует отметить, что мужчинам диагноз «рак печени» выставлялся в более раннем возрасте (63,5 лет (56; 74), чем женщинам (70 лет (61; 79),  $p=0,004$ ) (рис. 2). Выявлена взаимосвязь между полом пациента и возрастом выставления диагноза ( $p=0,037$ ).

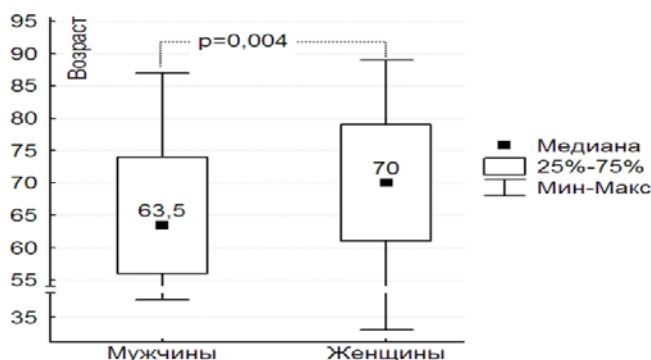


Рис. 2. Возраст постановки диагноза рака печени

Полученные нами результаты соотносятся с данными других исследователей. Так, средний возраст пациентов с первичным раком печени Европейского региона составляет 63-65 лет, а пик заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой приходится на 75 и более лет, в то время как среди людей до 40 лет отмечаются лишь спорадические случаи заболевания [3, 8]. Механизм более ранней манифестации первичного рака печени у мужчин до конца не выяснен, однако ряд авторов указывают на возможную роль андрогенов в прогрессировании воспалительных изменений, особенно, на фоне инфицирования вирусом гепатита В, тогда как эстрогены, напротив, играют протективную роль [6, 9, 12]. Вероятно, именно поэтому среди пациентов женского пола с гепатоцеллюлярным раком преобладают женщины в постменопаузе, а пик заболеваемости первичным раком печени у женщин в Республике Беларусь приходится на 80-84 года [6, 13].

Анализ частоты встречаемости первичного рака печени в зависимости от пола пациентов показал отсутствие значимых различий: мужчины составили 53,5% (116/217), женщины – 46,5% (101/217). По-видимому, отсутствие гендерных различий связано с включением в группу исследования не только лиц с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), но и со злокачественными новообразованиями желчных протоков (холангиоцеллюлярным раком (ХЦР)). Так, имеются сообщения, указывающие на отсутствие у пациентов с ХЦР различий по полу [10], а по некоторым данным число женщин даже преобладает [7]. Кроме того, гендерные различия во многом обусловлены географическими особенностями распространения вируса гепатита В, как одного из главных факторов риска ГЦР, и касаются, в основном, этой гистологической формы опухоли. В частности, в странах Азии и Африки большинство пациентов с первичным раком печени – мужчины, инфицированные вирусом гепатита В и имеющие гепатоцеллюлярную карциному [8, 9, 13].

На сегодняшний день, среди первичных злокачественных новообразований печени на долю ГЦР приходится до 80-90% случаев, остальные – ХЦР и смешанные формы эпителиальных неоплазий печени [5, 7, 11]. Как показали наши исследования, ГЦР среди жителей Гомельской области встречается значимо чаще (60,8% (132/217)) в сравнении с ХЦР (39,2% (85/217),  $F < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), что сопоставимо с данными других авторов [3, 5].

Одним из важных параметров, позволяющих составить объективное представление о заболеваемости первичным раком печени, а также определить меры по оптимизации диагностики и лечения, является оценка выживаемости. Сложности диагностики первичного рака печени и зачастую ее запоздалый характер обуславливают высокий уровень посмертной регистрации заболевания [1, 2, 4, 7]. В нашем следовании из 217 пациентов с раком печени в 47 случаях диагноз был выставлен посмертно (10 пациентов с ХЦР (5 мужчин и 5 женщин) и 37 с ГЦР (24 мужчины и 13 женщин)). При этом, в отличие от общей группы обследованных, среди лиц, которым диагноз рака печени был выставлен посмертно, преобладали мужчины (61,7% (29/47),  $F = 0,038$ ,  $p = 0,023$ ). После исключения пациентов с посмертно установленным диагнозом из общего числа обследованных лиц, мы провели анализ общей выживаемости при первичном раке печени. В изучаемую группу вошли пациенты, которые умерли от основного заболевания ( $n = 136$ , т. н. завершенные наблюдения), а также оставались живы ( $n = 22$ ) либо умерли вследствие причин, не относящихся к изучаемой патологии ( $n = 12$ ), т. н. цензурированные наблюдения. Время выживаемости оценивали с момента постановки диагноза. Так, по группе в целом медиана выживаемости составила 3,4 мес. (1,3; 10,4). Сравнение групп пациентов в зависимости от пола, возраста, места проживания (город/сельская местность) не выявило значимых различий (данные не приведены). При оценке общей выживаемости в зависимости от формы рака (ГЦР ( $n = 95$ ) и ХЦР ( $n = 75$ )) установлены значимые межгрупповые различия. Полученные результаты представлены на рис. 3.

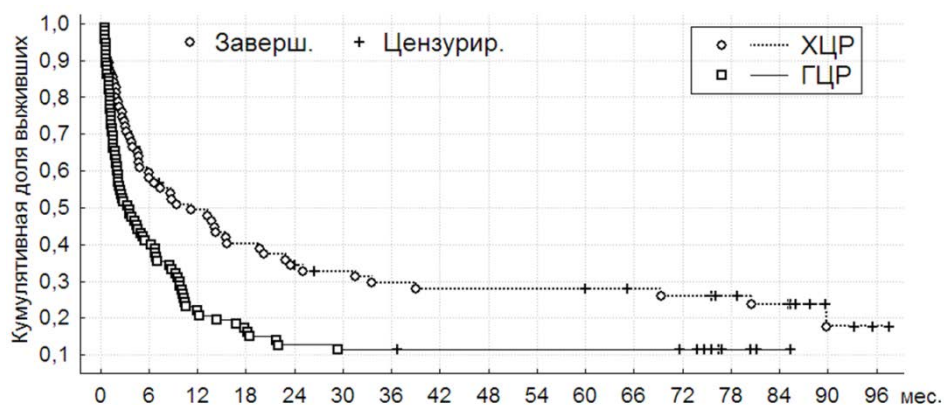


Рис. 3. Общая выживаемость при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) и холангиоцеллюлярном раке (ХЦР)

Как видно из рисунка, общая выживаемость пациентов в выделенных группах была низкой, начиная с первых мес. наблюдения, при этом в группе пациентов с ГЦР медиана выживаемости составила 3,4 мес. (1,3; 10,4), в то время как при ХЦР она оказалась значимо больше – 10,4 мес. (2,7; 67,9;  $p < 0,001$ ). Выживаемость за первый год наблюдения в группах пациентов с ГЦР и ХЦР составила соответственно 20% и 50%, а 5-летняя выживаемость – 10,5% и 28,4% соответственно. С одной стороны, ГЦР представляет собой одну из наиболее агрессивных разновидностей эпителиальных опухолей человека с весьма неблагоприятным прогнозом: выживаемость даже при адекватном лечении не превышает 15% [5]. Установлено, что ранняя стадия ГЦР при размере

опухолевого узла не более 5 см дает шанс выжить 50-75% заболевших, тогда как при размере опухоли больше 5 см, средняя продолжительность жизни падает до 16 мес., а при наличии метастазов не превышает полугодика [1, 5]. С другой стороны, согласно литературным данным, низкая выживаемость пациентов с ХЦР связана с недостаточной эффективностью известных способов лечения и запоздалой диагностикой бессимптомно протекающего рака [2, 11].

Учитывая более высокие показатели общей выживаемости у пациентов с ХЦР, мы сочли целесообразным проанализировать с помощью регрессионной модели Кокса взаимосвязь между возможными предикторами и выживаемостью. Объектом анализа стали 75 пациентов с ХЦР (возраст 68 лет (55; 75), 38 женщин и 37 мужчин). Распределение пациентов по стадии опухолевого поражения в соответствии с классификацией AJCC/UICC представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение пациентов с холангиоцеллюлярным раком в зависимости от стадии опухолевого поражения (AJCC/UICC)

Группировка по стадиям	Количество пациентов	
	абсолютное, n	относительное, %
I стадия	4	5,3
II стадия	19	25,3
III стадия	42	56,0
IV стадия	10	13,3

Как видно из табл. 1, более половины пациентов (56%) имели на момент установки диагноза третью стадию ХЦР, тогда как начальная стадия рака была диагностирована лишь у четверых обследованных, составивших 5,3% от общего числа лиц с ХЦР. Пациентам, которые на момент установки диагноза холангиоцеллюлярного рака были признаны операбельными (n=39), было проведено радикальное хирургическое лечение, причем, пятерым из них была назначена еще и химиотерапия, а у троих, помимо операции, применялось облучение. В оставшихся 36 случаях хирургическое лечение не проводилось – выполнялась химиотерапия (n=3) либо симптоматическая терапия (n=33). Таким образом, в число потенциальных предикторов для построения регрессионной модели Кокса вошли: пол, возраст, стадия опухолевого процесса, характер проведенного лечения и место проживания (табл. 2).

Таблица 2. Взаимосвязь предикторных переменных и выживаемости у пациентов с холангиоцеллюлярным раком

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	Статистика Вальда $\chi^2$	Критерий значимости
пол	-0,071	0,292	0,006	0,807
возраст	0,004	0,011	0,135	0,712
стадия	0,06	0,188	0,121	0,728
характер лечения	-0,264	0,309	0,731	0,392
место проживания	0,664	0,320	4,311	0,037

Как видно из табл. 2, наибольшее влияние на выживаемость пациентов с ХЦР вносит переменная «место проживания». Для определения числа пациентов с ХЦР, остающихся в живых на различных временных этапах от начала исследования в зависимости от места проживания (город/село), а также сравнения их с пациентами с ГЦР, была построена кривая Каплана-Мейера (рис. 4).

Графики демонстрируют, что кумулятивная доля выживших пациентов с ГЦР не зависела от их места проживания. В то же время, выживаемость, как за 1-й, так и за 5-й год наблюдения в группе пациентов с ХЦР, проживающих в сельской местности (58,7% и 50,0% соответственно), была выше относительно пациентов с ХЦР, проживающих в городе (42,4% и 16,6% соответственно). Следует отметить, что, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению первичных злокачественных эпителиальных новообразований печени, при анализе литературы мы не встретили исследований, реализующих комплексный подход в оценке взаимосвязи между предикторными переменными и выживаемостью. Вероятно, более низкие показатели выживаемости у пациентов с ХЦР, проживающих в городах Гомельской области, связаны как с более высокой заболеваемостью первичным раком печени в городе, обусловленной



увеличивающейся продолжительностью жизни городских жителей, так и с большим влиянием факторов риска по сравнению с сельским населением, на что указывают некоторые авторы [3].

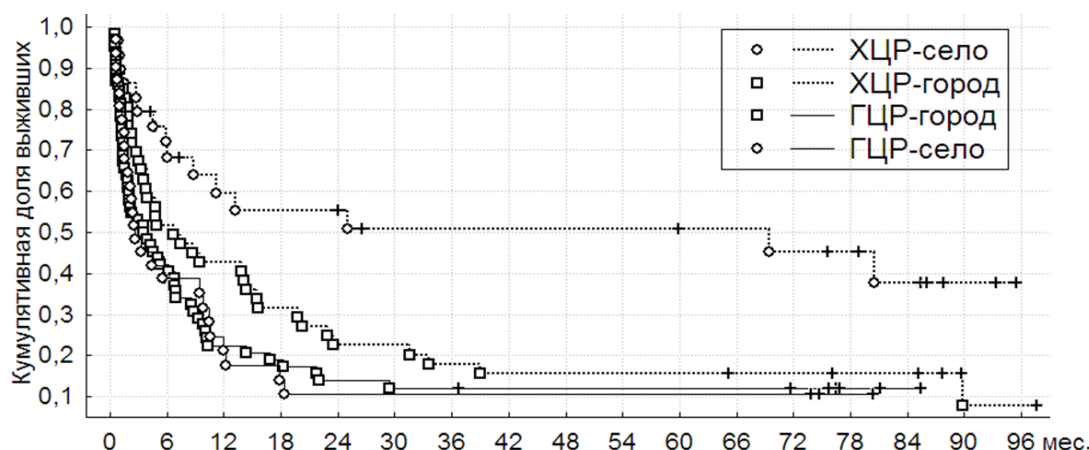


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) и холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) в зависимости от места проживания (город/село)

## Выводы

1. За 2011-2013 гг. в Гомельской области было зарегистрировано 217 случаев первичного рака печени у взрослого населения: мужчины составили 53,5% (116/217), женщины 46,5% (101/217), при этом возраст заболеваемости раком печени у мужчин значительно выше относительно женщин (63,5 лет (56; 74) и 70 лет (61; 79) соответственно,  $p=0,004$ ). Преобладающим морфологическим вариантом первичного рака печени является гепатоцеллюлярная карцинома (60,8%,  $F<0,001$ ,  $p<0,001$ ).
2. Медиана выживаемости пациентов с первичным раком печени составляет 5,4 мес. (1,5; 20,0); в группе пациентов с ГЦР медиана выживаемости составляет 3,4 мес. (1,3; 10,4), при ХЦР значительно больше – 10,4 мес. (2,7; 67,9;  $p<0,001$ ). У пациентов с ХЦР выявлена значимая взаимосвязь между местом проживания (город/село) и выживаемостью ( $p=0,037$ ).

## Литература (references)

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т.16, №3. – С. 5-11. [Aksel E.M. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal. Siberian Journal of Oncology.* – 2017. – V.16, N3. – P. 5-11. (in Russian)]
2. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – №2. – С. 5-14. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N., Chepik O.F. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal. Siberian Journal of Oncology.* – 2015. – N2. – P. 5-14. (in Russian)]
3. Цыркунов В.М., Матиевская Н.В., Прокопчик Н.И. и др. Эпидемиологические и клиноморфологические особенности гепатоцеллюлярного рака в Республике Беларусь // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – Т.17, №1. – С.148-152. [Tsyrkunov V.M., Matievskaya N.V., Prokopchik N.I. i dr. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. Journal of Grodno State Medical University.* – 2007. – V.17, N1. – P. 148-152. (in Russian)]
4. Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д. Гепатоцеллюлярный рак. Современные достижения в диагностике и лечении // Архив внутренней медицины. – 2016. – Т.6, №1. – С. 63-69. [Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D. *Arkhiv vnutrennei meditsiny. Archive of Internal Medicine.* – 2016. – V.6, N1. – P. 63-69. (in Russian)]
5. Шмак А.И., Ерзинкян Ф.В., Мартынов Е.П. и др. Эпидемиологические особенности злокачественных новообразований гепатопанкреатобилиарной зоны в мире и в Республике Беларусь // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т.3, №17. – С. 67-75. [Shmak A.I., Erzinkyan F.V., Martynov E.P. i dr. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* – 2018. – T.3, №17. – S. 67-75.]

- Martynov E.P. i dr. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. Bulletin of Vitebsk State Medical University. – 2018. – V.3, N17. – P. 67-75. (in Russian)]
6. Greten T.F. Gender disparity in HCC: Is it the fat and not the sex? // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2019. – V.216, N5. – P. 1014-1015.
  7. Jarnagin W.R., Weber S., Tickoo S.K. et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical and prognostic factors // *Cancer*. – 2002. – V.94, N7. – P. 2040-2046.
  8. Kew M.C. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in sub-Saharan Africa // *Annals of Hepatology*. – 2013. – V.12, N2. – P. 173-182.
  9. Montella M., D'Arena G., Crispo A. et al. Role of sex hormones in the development and progression of hepatitis b virus-associated hepatocellular carcinoma // *International Journal of Endocrinology*. – 2015. – V. 2015. – P. 1-9.
  10. Patel N., Benipal B. Incidence of cholangiocarcinoma in the USA from 2001 to 2015: A US Cancer Statistics Analysis of 50 States // *Cureus*. – 2019. – V.11, N1. – P. 1-10.
  11. Schlageter M. Histopathology of hepatocellular carcinoma // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – V.20, N43. – P. 15955-15964.
  12. Streba L.A., Vere C.C., Rogoveanu I., Streba C.T. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: An open question // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – V.21, N14. – P. 4103-4110.
  13. Zheng B., Zhu Y.J., Wang H.Y., Chen L. Gender disparity in hepatocellular carcinoma (HCC): multiple underlying mechanisms // *Science China Life Sciences*. – 2017. – V.60, N6. – P. 575-584.

### Информация об авторах

*Конопляник Ольга Владимировна* – ассистент кафедры патологической анатомии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь. E-mail: rzik82@mail.ru

*Гусакова Наталья Викторовна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь. E-mail: gusanata@gmail.com

*Гомоляко Андрей Викторович* – кандидат медицинских наук, судебно-медицинский эксперт-биолог Управления Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Гомельской области, Гомель, Республика Беларусь. E-mail: hamaliaka@gmail.com

*Кульчик Эдуард Орестович* – ассистент кафедры патологической анатомии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь. E-mail: 5635515ed@gmail.ru

*Мартемьянова Людмила Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь. E-mail: pat\_anatomy@gsmu.by