

А.А. Дьяченко

А.Г. Дьяченко

118 КДП Сибирского ВО, Россия

Сумской госуниверситет, Сумы,  
Украина**Ключевые слова:**гепатоцеллюлярная карцинома,  
вирус гепатита С, факторы риска.**ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ  
КАРЦИНОМА И ВИРУС ГЕПАТИТА С**

**Резюме.** Проанализированы данные о связи первичного рака печени (гепатоцеллюлярной карциномы) с инфицированием вирусом гепатита С (ВГС). Выявлено, что канцерогенный риск инфекции ВГС повышен при развитии цирроза печени, инфицировании субтипом вируса 1b, у пациентов в возрасте старше 50 лет, при высоком уровне альфафетопротеина в сыворотке крови. Адекватная антивирусная терапия существенно снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Разработанные в конце 80-х годов тест-системы позволили идентифицировать основной возбудитель гепатита ни-А/ни-В, который получил название «вирус гепатита С (ВГС)». Он сразу же привлек внимание исследователей в качестве еще одной возможной причины развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Антитела к ВГС были обнаружены у 6–75% больных ГЦК [8, 12, 14], однако споры о значении этого феномена продолжают до сих пор. Патогенез заболевания до конца не изучен. Целью настоящего обзора является анализ имеющихся данных о возможной роли ВГС в возникновении ГЦК и механизмах гепатоканцерогенеза.

В литературе опубликованы результаты нескольких крупных проспективных исследований, в которых оценивалась степень риска развития ГЦК при ВГС. Так, анализ 385 случаев инфицирования ВГС при переливаниях крови больным гемофилией показал, что этот риск составлял всего 0,4% и коррелировал с клиническими проявлениями цирроза печени (ЦП), повышенным сывороточным уровнем альфафетопротеина (АФП) и возрастом свыше 45 лет, но не с генотипом вируса [43]. Трехлетние наблюдения японских исследователей за большой когортой пациентов с гистологически доказанным хроническим гепатитом (ХГ) подтвердили выявленную связь: кумулятивная опасность развития ГЦК при ЦП составляла 12,5% и только 3,8% при ХГ без признаков ЦП [44]. В течение длительного времени в Японии осуществляли мониторинг 424 больных ЦП, входивших в регистр [23]. У 107 из них цирроз был ассоциирован с вирусом гепатита В (ВГВ) и у 252 — с ВГС. Из 70 умерших за время наблюдения больных 1-й группы 56 (80%) скончались от ГЦК. Смертность от карциномы печени во 2-й группе составляла 90% (151 из 161 умершего).

ЦП является важнейшим фактором риска развития ГЦК. В двух консенсусных исследованиях, проведенных на Аляске [29] и в Милане [11], было обнаружено, что только пациенты с ВГС-ассоциированным ЦП, хронические носители HBs-антигена ВГВ и пациенты с редкими метаболическими заболеваниями печени составляют группу риска возникновения ГЦК. С другой стороны, прогрессирующее хроническое воспаление печени вплоть до цирроза ассоциируется чаще всего с субтипом 1b вируса, что и определяет бесспорную связь этого генотипа ВГС с развитием ГЦК [42]. Сам

по себе ВГС при отсутствии ЦП не является основанием для включения пациента в группу риска. Согласно полученным данным, ежегодно примерно у 2,5% всех больных с ВГС-ассоциированным циррозом диагностируют ГЦК [5, 9, 39] по сравнению с 0,4% асимптомных ВГС-носителей и пациентов с аномальными значениями АЛТ (острый гепатит) [43]. Поражение печени, обусловленное циррозом и развитием карциномы, вызывает значительное по сравнению с контролем и даже с ХГ повышение содержания в сыворотке крови цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-6 и TNF $\alpha$  [22].

С выводом о ведущей роли ЦП в патогенезе ГЦК не согласны другие исследователи. Веские доказательства важной роли собственно ВГС в гепатоканцерогенезе представили Ikeda и соавторы [18]. Обследовали 1191 больного ХГС, которые получали интерферонотерапию, и 452 больных контрольной группы. Частота гепатоцеллюлярного канцерогенеза в группе больных, получавших лечение, и в контрольной составляла соответственно 2,1 и 4,8% к концу 5-го года и 7,6 и 12,4% — к концу 10-го года. Многофакторный анализ показал, что интерферон значительно снижал уровень канцерогенеза при ХГС. Сходные данные получены и в работе [6].

В ходе многочисленных исследований установлено, что дополнительными и часто независимыми факторами риска являются возраст, пол, длительность инфекции, сывороточная концентрация АФП, потребление алкоголя, коинфекция (особенно ВГВ), вирусемия, величина вирусной нагрузки и др. [5, 9, 39, 43, 44]. Bonis и соавторы [29], анализируя исход инфекции ВГС у 256 пациентов, пришли к выводу, что у больных с декомпенсацией функции печени и уровнем сывороточного альбумина выше 4,1 г/л шанс развития ГЦК в течение 5 лет составлял 3,2% против 40% в случае концентрации альбумина ниже 4,1 г/л. Важность такого фактора риска, как низкий уровень альбумина, подтверждена и в работе [24].

В ряде работ подчеркивается значение определения концентрации АФП для ранней диагностики ГЦК [39, 43, 44]. Детальное исследование, выполненное Pong и соавторами [34] с участием большой группы больных ГЦК (205 человек), подтвердило факт связи сывороточного уровня АФП с развитием ГЦК, но с существенной оговоркой: концентрация АФП в сыворотке крови должна превышать 200 нг/мл. Воз-

можно, еще большей диагностической ценностью обладает тест на сывороточный белок 90К/МАС-2ВР [13], который входит в состав рецептора-«мусорщика» и относится к суперсемейству богатых цистеином белков. Высокая концентрация белка 90К обнаружена у 78% пациентов с ГЦК. Связь АФП с ГЦК выражена в меньшей степени. Диагностическая ценность других известных опухолевых маркеров (СА-19-9, СА-125, лактоферрин) является незначительной [1].

Исследования с использованием компьютерной томографии показали значительное превалирование при ГЦК многофокусных опухолей по сравнению с монодулярными [4]. Установлена четкая ассоциация между полинодулярной ГЦК и полифакториальным риском. Достаточно часто множественные узлы являются вторичными опухолями, причем риск возникновения вторичных опухолей прямо коррелирует с размером первичного опухолевого узла. Действительно, микроскопическая инвазия печеночных сосудов опухолевыми клетками происходит гораздо чаще при размере карциномы 2–5 см в диаметре по сравнению с опухолью диаметром менее 2 см (80 против 30%) независимо от того, имеет ли опухоль фиброзную капсулу или нет [16]. Размер и скорость роста опухоли являются достаточно вариabельными. У большинства пациентов с ГЦК в Европе и Северной Америке обнаруживаются небольшие инкапсулированные опухоли с умеренно экспансивным ростом. Время удвоения объема опухоли варьирует от 1 до 20 мес с медианой 6 мес [3, 17, 31]. Это послужило основанием для установления периодичности скрининговых исследований больных ЦП в США 1 раз в 6 мес. ВГС-ассоциированные опухоли менее агрессивны по сравнению с ВГВ-ассоциированными, среди которых превалируют полинодулярные опухоли с инфильтративным ростом [32].

Хотя в основе возникновения ГЦК лежит длительная пролиферация гепатоцитов, свойственная ХГ, молекулярные основы печеночного канцерогенеза изучены пока еще недостаточно. В опухолевых клетках происходит репликация ВГС, однако роль вируса в трансформации гепатоцитов остается неясной. В отличие от таких потенциально онкогенных вирусов, как HTLV-1, HPV или EBV, ВГС не способен интегрировать в клеточную ДНК, так как не обладает ревертазной активностью, в составе его генома не обнаружены гены с выраженной трансформирующей активностью или иные онкогены. ВГС, по-видимому, не способен также активировать другие онковирусы: в опухолевых клетках обратнотранскриптазная активность, указывающая на такую активацию, не обнаружена [2, 26]. Однако косвенные данные позволяют предполагать активное участие вируса в гепатоканцерогенезе. Как уже упоминалось, ГЦК возникает у части больных ХГС без каких-либо признаков цирроза [15]. Интерферонотерапия значительно снижает вероятность возникновения ЦП и ГЦК у отвечающих на лечение больных при сохранении высокого уровня заболеваемости ЦП и ГЦК у интерферонорезистентных лиц [41].

В последние годы несколько групп исследователей обнаружили, что белок кора ВГС накапливается в клеточных ядрах [27, 35, 40], и установили участие этого белка в процессах, происходящих в ядре. По-видимому, коровый белок ВГС обладает трансрегуляторными потенциями, позволяющими ему ингибировать или активировать клеточные и вирусные промоторы [25, 38, 40]. В сочетании с онкогеном *Ha-ras* он трансформирует первичные крысиные фибробласты [36]. Показано, что экспрессия белка кора ВГС ингибирует индуцированный разными агентами апоптоз клеток различного происхождения [37]. При вирусном гепатите вследствие инфильтрации мононуклеарами печеночной ткани в последней накапливается Fas-антиген, индуцирующий апоптоз гепатоцитов после связывания их Fas-рецепторов [20]. Белок кора ВГС, супрессирующий, как указано выше, апоптотическую гибель клеток, по-видимому, принимает таким образом активное участие в становлении ХГ и далее в возникновении ГЦК посредством элиминации инфицированных вирусом печеночных клеток путем иммуноопосредованного апоптоза, который является важным защитным механизмом против инфекции.

Имеются данные, что трансформирующей активностью обладает не только белок кора. Трансфекция клеток NIH3T3 рекомбинантным вектором показала, что кооперативная экспрессия NS4B ВГС и *Ha-ras* приводит к формированию трансформированного фенотипа (наблюдаются утрата контактного торможения, морфологические изменения, независимый от подложки рост и т.д.) [33]. Резонно предположение о вовлечении в ВГС-опосредованный канцерогенез ряда регуляторных генов, прежде всего *p53* и *bcl-2*. Что касается *p53*, то данные о его участии в патогенезе ГЦК весьма противоречивы. Ray и соавторы установили, что коровый белок ВГС репрессирует транскрипцию *p53*, что приводит к стимуляции клеточного роста в результате ослабления супрессорной функции [35]. Напротив, Lu и соавторы установили активирующее влияние белка кора на экспрессию *p53* через прямое физическое взаимодействие и даже идентифицировали последовательность в пределах последнего, с которой связывается вирусный белок [28]. Сверхэкспрессия *p53* была выявлена в 29 (15%) из 193 исследованных образцов ГЦК [10], однако она была характерна в основном для ВГС-негативных пациентов (36 против 13%). Повышенная экспрессия дикого *p53* или его мутантного по 249 кодону деривата коррелировала с высоким сывороточным содержанием АФП. Другие исследователи также не выявили связь экспрессии *p53* с ВГС, как впрочем, и связь между сверхэкспрессией *p53* и возникновением ГЦК [21].

Интересные данные получены в отношении генов семейства *bcl-2*. Гены этого семейства (*bcl-2*, *bcl-X* и *bar*) функционируют взаимосвязано, образуя гомо- и гетеродимеры и регулируя апоптоз. Bcl-2 подавляет апоптоз, а также обладает антиоксидантными свойствами. У ВГС-инфицированных пациентов Bcl-2 экспрессируется в клетках желчных ходов и в моно-

нуклеарах, а у 90% больных ЦП экспрессия Bcl-2 обнаружена и в гепатоцитах [19]. Возможно, при ЦП происходит селекция клеток, экспрессирующих ген *bcl-2*. Эта селекция является следствием устойчивости определенных клеток к токсическому действию побочных продуктов воспалительного процесса и особенно — к высокореактивным кислородным радикалам [21]. Дальнейшая клональная экспансия клеток этого фенотипа приводит к возникновению и прогрессии ГЦК. Впрочем, не все исследователи считают доказанным участие генов *bcl-2* в канцерогенезе [30].

Существуют немногочисленные данные об участии других онкогенов в индукции ГЦК. Так, Zekri и соавторы [45] выявили повышенную экспрессию онкобелка *neu* у больных с хроническим активным гепатитом С и ГЦК, но не с острым гепатитом.

Обобщая изложенный материал, можно констатировать, что гепатоканцерогенез с участием ВГС инициируется сочетанным воздействием ряда факторов, часть из которых установлена, а другую еще предстоит установить. Опухоли возникают у людей в возрасте старше 50 лет и почти инвариантно ассоциированы с ЦП. Клинически эти опухоли менее агрессивны по сравнению с ГЦК иного происхождения. Активная противовирусная терапия больных с ХГ с использованием интерферона и рибавирина может существенно снизить риск возникновения ГЦК.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Прилуцкий АС, Горбачев АА, Понежа СВ и др. Уровни отдельных опухолевых маркеров при различных заболеваниях человека. Иммунология та алергология 1998; (3): 3–15.
2. Ballardini G, Groff P, Giostra F, et al. Hepatocellular codistribution of c100, c33, c22, and NS5 hepatitis C virus antigens detected by using immunopurified polyclonal spontaneous human antibodies. Hepatology 1995; 21: 730–4.
3. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Hepatology 1992; 16: 132–7.
4. Benvenuto L, Chemello L, Bernardinello E, et al. Evidence for an association between etiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development. It J Gastroenterol Hepatol 1998; 30 (Suppl 1): A66.
5. Benvenuto L, Fattovich G, Noventa V, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. Cancer 1994; 74: 2442–8.
6. Blendis L, Wong F, Sherman M. Interferon therapy prevents hepatocellular carcinoma in some patients with chronic HCV: the role of fibrosis. Gastroenterology 2000; 118: 446–8.
7. Bonis PA, Tong MJ, Blatt LM, et al. A predictive model for the development of hepatocellular carcinoma, liver failure, or liver transplantation for patients presenting to clinic with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1605–12.
8. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. Lancet 1989; 333: 1004–6.
9. Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. Hepatology 1997; 25: 754–8.
10. Caruso ML, Valentini AM. Overexpression of p53 in a large series of patients with hepatocellular carcinoma: a clinicopathological correlation. Anticancer Res 1999; 19: 3853–6.
11. Colombo M. Early diagnosis of hepatocellular carcinoma in Italy. J Hepatol 1992; 14: 401–3.
12. Colombo M, Kuo G, Choo QL, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. Lancet 1989; 333: 1006–8.
13. Correale M, Giannuzzi V, Iacovazzi PA, et al. Serum 90K/MAC-2BP glycoprotein levels in hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Anticancer Res 1999; 19: 3469–72.
14. Dazza MC, Meneses LV, Girard PM, et al. Hepatitis C antibody and hepatocellular carcinoma. Lancet 1990; 336: 1216.
15. De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. Lancet 1995; 345: 413–5.
16. Ebara M, Ohto M, Kondo F. Strategy for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. Ann Acad Med Singapore 1989; 18: 83–9.
17. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. Gastroenterology 1986; 90: 289–98.
18. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C. Hepatology 1999; 29: 1124–30.
19. Frommel TO, Yong SR, Zarling EJ. Immunohistochemical evaluation of bcl-2 gene family expression in liver of hepatitis C and cirrhotic patients. Am J Gastroenterol 1999; 94: 178–82.
20. Hiramatsu H, Hayashi N, Katayama K, et al. Immunohistochemical detection of Fas antigen in liver tissue of patient with chronic hepatitis C. Hepatology 1994; 19: 1354–9.
21. Hoque A, Patt YZ, Yoffe B, et al. Does aflatoxin B1 play role in the etiology of hepatocellular carcinoma in the United States? Nutr Cancer 1999; 35: 27–33.
22. Huang YS, Hwang SJ, Chan CY, et al. Serum levels of cytokines in hepatitis C-related liver disease: a longitudinal study. Chang Hua Hsueh Tsa Chin Taipei 1999; 62(6): 327–33.
23. Kato Y, Hamasaki K, Aritomi T, et al. Most of patients with cirrhosis in Japan die from hepatocellular carcinoma. Oncol Rep 1999; 6: 1273–6.
24. Khan MH, Farrell GC, Byth K, et al. Which patients with hepatitis C develop liver complications? Hepatology 2000; 31: 513–20.
25. Kim DW, Suzuki R, Harada T, et al. Transsuppression of gene expression by hepatitis C virus core protein. Jpn J Med Sci Biol 1994; 47: 211–20.
26. Lau GKK, Davis GL, Wu SPS, et al. Hepatic expression of hepatitis C virus RNA in chronic hepatitis C. Hepatology 1996; 23: 1318–23.
27. Lo SY, Selby MJ, Ou JH. Interaction between hepatitis C virus core protein and E1 envelope protein. J Virol 1999; 70: 5177–82.
28. Lu W, Lo SY, Chen M, et al. Activation of p53 tumor suppressor by hepatitis C virus core protein. Virology 1999; 264: 134–41.
29. McMahon BJ, London T. Workshop on screening for hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 916–9.
30. Nakopoulou L, Stefanaki K, Vourlakou C, et al. Bcl-2 protein expression in acute and chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Pathol Res Pract 1999; 195: 19–24.
31. Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T, et al. Evaluation of the prognosis for small hepatocellular carcinoma based on tumor volume doubling time. Cancer 1989; 63: 2203–10.
32. Okuda H, Obata H, Motoike Y, Hisamitsu T. Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterol 1984; 31: 64–8.
33. Park JS, Yang JM, Min MK. Hepatitis C virus nonstructural protein NS4B transforms NIH3T3 cells in cooperation with the H-ras oncogene. Biochem Biophys Res Comm 2000; 267: 581–7.
34. Peng YC, Chan CS, Chen GH. The effectiveness of serum alpha-fetoprotein level in anti-HCV positive patients for screening hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 1999; 46: 3208–11.
35. Ravaggi A, Natoli G, Primi D, et al. Intracellular localization of full-length and truncated hepatitis C virus core protein expressed in mammalian cells. J Hepatol 1994; 20: 833–6.
36. Ray RB, Lagging LM, Meyer K, Ray R. Hepatitis C virus core protein cooperates with ras and transforms primary rat embryo fibroblasts to tumorigenic phenotype. J Virol 1996; 70: 4438–43.

37. Ray RB, Meyer K, Ray R. Suppression of apoptotic cell death by hepatitis C virus core protein. *Virology* 1996; **226**: 178–82.
38. Ray RB, Steel R, Meyer K, Ray R. Transcriptional repression of p53 promoter by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem* 1997; **272**: 10983–6.
39. Romeo R, Rumi MG, Del Ninno E, *et al.* Hepatitis C virus genotype 1b and risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; **26**: 1077.
40. Shih CM, Lo SJ, Miyamura T, *et al.* Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HUH-7 cells. *J Hepatol* 1993; **67**: 5823–32.
41. Shindo M, Ken A, Okuno T. Varying incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C responding differently to interferon therapy. *Cancer* 1999; **85**: 1943–50.
42. Tanaka H, Tsukuma H, Yamano H, *et al.* Hepatitis C virus 1b (II) infection and development of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a case control study in Japan. *J Epidemiol* 1998; **8**: 244–9.
43. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, *et al.* A prospective multicenter study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C. *Blood* 1998; **91**: 1173–7.
44. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1797–801.

45. Zekri AR, Bahnassy AA, Shaarawy SM, *et al.* Hepatitis C virus genotyping in relation to neu-oncoprotein. *J Med Microbiol* 2000; **49**: 89–95.

## HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND HEPATITIS C VIRUS

*A.A. Diachenko, A.G. Diachenko*

**Summary.** *The review analyses the association between primarily hepatic carcinoma (hepatocellular carcinoma) and hepatitis C virus (HCV) infection. The carcinogenic risk of HCV infection is higher in the presence of hepatocirrhosis, 1b subtype infection, in patients of 50 + years of age, and in the presence of high levels of alfaaeto-proteine in the blood serum. An adequate anti-virus treatment decreases the risk of hepatocellular carcinoma considerably.*

**Key Words:** hepatocellular carcinoma, hepatitis C virus, risk factors.