

Гепатоцеллюлярный рак. Современные аспекты канцерогенеза

А.В. Шапошников, О.И. Кит, Е.М. Непомнящая, Е.А. Юрьева

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Современная концепция общего канцерогенеза базируется на фундаментальных знаниях об экзо- и эндогенных факторах, изменяющих гомеостатическую и тканевую основу организма–органа–клетки и ведущих к молекулярно-генетическим альтерациям с последующим патологическим неконтролируемым клеточным ростом. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – частный вариант общей концепции канцерогенеза, определяющей злокачественный рост любой локализации. В работе описаны главные молекулярно-генетические нарушения, ведущие к ГЦК, а также их связь с состоянием иммуномикроокружения, во многом определяющего возникновение и дальнейшее развитие опухолевого процесса. Эти морфологические и молекулярно-генетические факторы легли в основу новой классификации ГЦК, в которой выделены два класса опухолевого поражения печени: пролиферирующего и непролиферирующего, что определяет будущие перспективы диагностики и терапии данной патологии.

Ключевые слова: экзо- и эндогенные факторы риска, молекулярно-генетические и структурные альтерации печени, классификация гепатоцеллюлярной карциномы

Для корреспонденции: Александр Васильевич Шапошников. E-mail: alexshap@donpac.ru

Для цитирования: Шапошников А.В., Кит О.И., Непомнящая Е.М., Юрьева Е.А. Гепатоцеллюлярный рак. Современные аспекты канцерогенеза. Клин. эксп. морфология. 2022;11(4):5–15. DOI: 10.31088/CEM2022.11.4.5-15.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 09.03.2022. Получена после рецензирования 20.04.2022. Принята в печать 25.04.2022.

Hepatocellular cancer. Current aspects of carcinogenesis

A.V. Shaposhnikov, O.I. Kit, E.M. Nepomnyaschaya, E.A. Yurieva

National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. The modern concept of general carcinogenesis is built on the basic knowledge of exogenous and endogenous factors. They change the body–organ–cell homeostatic and tissue basis and lead to genetic and molecular alterations followed by uncontrolled abnormal cell growth. We studied hepatocellular carcinoma (HCC) as an example of malignant neoplasm carcinogenesis. The article presents some major molecular and genetic alterations resulting in HCC as well as their association with immune microenvironment that mostly determines the onset and further tumor development. These are morphological, molecular, and genetic factors on which the HCC classification we propose is based. It involves 2 tumor classes (proliferating and nonproliferating) and will enable for determining the upcoming prospects for diagnosis of and treatment for this condition.

Keywords: exogenous and endogenous risk factors, molecular and genetic and structural liver alterations, classification of hepatocellular carcinoma

Corresponding author: Alexander V. Shaposhnikov. E-mail: alexshap@donpac.ru

For citation: Shaposhnikov A.V., Kit O.I., Nepomnyaschaya E.M., Yurieva E.A. Hepatocellular cancer. Current aspects of carcinogenesis. Clin. exp. morphology. 2022;11(4):5–15 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.4.5-15.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 09.03.2022. Received in revised form 20.04.2022. Accepted 25.04.2022.

Введение

Современная концепция общего канцерогенеза базируется на фундаментальных знаниях об экзо- и эндогенных факторах, изменяющих гомеостатическую и тканевую основу организма–органа–клетки и ведущих к молекулярно-генетическим альтерациям с последующим патологическим неконтролируемым клеточным ростом. Литература по этой проблеме огромна и исчисляется многими монографиями и статьями [1–5].

Общая картина возникновения злокачественного роста любой локализации представлена на рисунке 1.

Гепатоканцерогенез следует рассматривать как частный вариант, репрезентативное доказательство верности общей концепции. Вместе с тем возникновение и развитие рака печени, несомненно, имеет ряд специфических особенностей как на уровне промотирующих факторов, так и вследствие уникальных структурно-функциональных и молекулярно-генетических характеристик органа-мишени. Предлагаемый обзор литературы содержит более детальный, поэтапный анализ этих процессов.

Несколько условно картина возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) может быть представлена в виде ряда концентрических колец, несущих в себе определенные факторы влияния, обладающие дисрегулирующими канцерогенными потенциальностями (рис. 2).

А. Первое кольцо – экзогенные факторы

Группа экзогенных влияний, ведущих к возникновению ГЦК, известна давно (рис. 3, табл. 1) [6–11]. Тем не менее их вклад в гепатоканцерогенез неоднозначен как по интенсивности, так и по механизму воздействий на организм в целом и печень в частности. Необходимо учитывать наличие прямых и опосредованных и/или сочетанных влияний различных компонентов группы, а также их последовательность и продолжительность действия.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) создает почву для возникновения других патогенетических факторов – цирроза, иммуносупрессии, увеличивая риск развития ГЦК в 4 раза [12], тогда как токсиканты типа нитрозамина, винилхлорида, пестициды от-



Рис. 1. Концепция общего канцерогенеза
Fig. 1. The concept of general carcinogenesis



Рис. 2. Патогенетические кольца гепатоканцерогенеза
Fig. 2. Pathways of liver carcinogenesis

личаются прямыми генотоксическими эффектами на гепатоциты [13, 14].

Наиболее мощными туморогенными эффектами обладают хронические вирусные гепатиты В и С. Тем не менее механизмы их влияния неидентичны.

Достаточно четко прослеживаются два пути гепатоканцерогенеза, индуцированного вирусной инфекцией, – прямой и непрямой [15]. Первый обусловлен интегра-

Таблица 1 | Table 1

**Экзогенные индукторы гепатоцеллюлярного рака (ГЦК) |
Exogenous inducers of hepatocellular cancer (HCC)**

Фактор Factor	Относительный риск (ОР), частота возникновения ГЦК Relative risk (RR), HCC incidence
Вирусный гепатит В (HBV) Hepatitis B virus (HBV)	3–50%
Вирусный гепатит С (HCV) Hepatitis C virus (HCV)	5–20%
Вирус иммунодефицита (HIV-1) Human immunodeficiency virus (HIV-1)	ОР – 18–20% – через 60 месяцев после инфицирования – 7,7% RR – 18–20% – 60 months after contamination – 7,7%
Алкоголь (>3 доз/день) Alcohol (>3 doses/day)	ОР – 1,87–13,0% RR – 1,87–13,0%
Табакочурение Tobacco smoking	ОР – 1,86–9,0% RR – 1,86–9,0%
Химические агенты (винилхлорид, трихлорэтилен, тетрафторэтилен, пестициды) Chemical agents (vinyl chloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, pesticides)	ОР – 1,3–3,18% RR – 1,3–3,18%

цией онкогенных белков (в основном HBx белок) в ДНК гепатоцитов с последующими мутациями генов *TERT*, *MLL4*, *CCNE1*, *TP53* и хромосомной нестабильностью. Второй путь (непрямой) реализуется преимущественно через хроническое воспаление, ведущее к циррозу печени. Белки гепатита С дестабилизируют гены молекулярных путей, что в конечном счете ведет к пролиферации клеток, митохондриальной дисфункции, оксидативному стрессу, нарушению липидного метаболизма [16]. Влияния других экзогенных факторов, представленных в таблице 1, существенны, но в гепатоканцерогенезе не доминируют.

Наиболее важным, но дозозависимым фактором является алкоголь. Доказано его влияние на оксидативный стресс, активацию цитокинов, метаболизм липидов и генные мутации, ведущие к нарушению функции печеночных энзимов [17, 18].

**Б. Второе кольцо –
общие системные эндогенные факторы
гепатоканцерогенеза**

Представляет собой неоднородную группу, включающую в себя множество факторов: хронические эндокринно-обменные патологические процессы и заболевания отдельных систем организма (сахарный диабет 2-го типа, избыточное питание, метаболический синдром); заболевания других органов и тканей; состояния, обусловленные естественным убыванием системных функций (старение, иммуносупрессия); болезни с наследственным компонентом (рис. 4). Большую часть группы составляют сопутствующие, предшествующие ГЦК болезни, объединенные терминами «коморбидность» и «полиморбидность».

Вклад отдельных составляющих этой группы в патогенез ГЦК неоднозначен, но главным компонентом является их полипозиционное общее воздействие на весь организм и косвенно на печень. При этом они

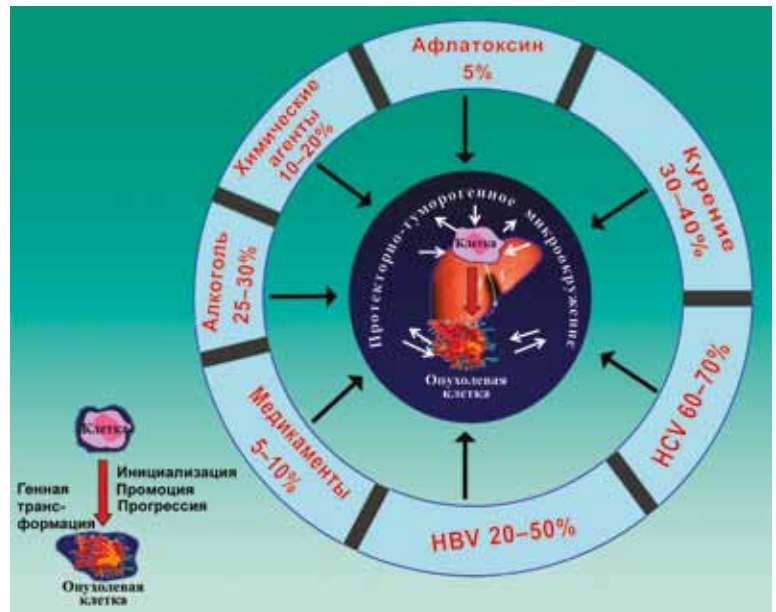


Рис. 3. Экзогенные факторы риска гепатоцеллюлярного рака
Fig. 3. HCC exogenous risk factors

оказывают канцериндукторные и промотирующие эффекты.

Несомненно, что наиболее выраженные каузальные влияния продуцируют иммунологические альтерации. Они проявляются преимущественно на локальном тканевом уровне в микроокружении опухоли. Однако иммунная система в целом (ее гуморальные и клеточные компоненты) в свою очередь становится объектом воздействия эндокринно-обменных нарушений, в частности сахарного диабета 2-го типа, избыточного питания, метаболического синдрома и других состояний. Гипергликемия с последующими молекулярными альтерациями является мощным канцерстимулирующим фактором риска. Сахарный диабет 2-го типа при ГЦК выявляется, по разным оценкам, в 13–27%, а относительный риск возникновения ГЦК составляет 1,7–2,5 [19].

Близкие показатели частоты и риска ГЦК наблюдаются у пациентов с гипералиментацией и ожирением (18–23%). Ожирение (индекс массы тела, ИМТ, >30) удваивает риск ГЦК, а при ИМТ >35 он возрастает в 4 раза [20].

Избыточное питание, сахарный диабет 2-го типа и нарушения в сердечно-сосудистой системе ведут к формированию метаболического синдрома, играющего важную роль в развитии ГЦК и создающего предпосылки для комплекса биохимических, морфологических и молекулярных альтераций в печени.

К важнейшим из них следует отнести инсулинорезистентность, ведущую к активации фактора IGF-1, промотирующего рост и пролиферацию гепатоцитов, увеличению количества свободных жирных кислот с продукцией провоспалительных цитокинов, оксидативному стрессу, прямому и/или непрямому повреждению ДНК [21, 22].

Суммарные данные о молекулярных механизмах инклюзивности метаболического синдрома в гепатоканцерогенез представлены в [23]. Мультифакторность этого процесса очевидна. Она базируется на вовлеченности основных системных и локальных участников возникновения рака печени.

К эндогенным системным изменениям следует отнести половозрастные и гормональные сдвиги в организме, требующие отдельного рассмотрения.

Наследственный компонент также играет роль в развитии ГЦК. По данным [24], герминативные (наследственные) гены выявлены у 11–14% пациентов с ГЦК. При этом 1,8–5,5% генов обладало высокой пенетрантностью. К ним относятся гены *BRCA-1,2*, *MSH6*, *PMS2*, *APC*.

Обнаружено, что у родственников первой линии пациентов с ГЦК риск развития опухоли возрастает в 3,9 раза [25]. По-видимому, необходимо различать прямые и опосредованные герминативные риски. К последним следует отнести наследственный гемохроматоз, α 1-трипсин-недостаточность, болезнь Вильсона и другие, обладающие высоким онкогенным потенциалом [26]. Так, у пациентов с наследственным гемохроматозом риск развития ГЦК возрастает в 20 раз [27].

В. Печень как онкогенный матрикс

Все перечисленные экзо- и эндогенные факторы риска играют важную роль в гепатоканцерогенезе. Однако наиболее значимой составляющей этого процесса является морфологическое состояние самой печени – матрикса ГЦК.

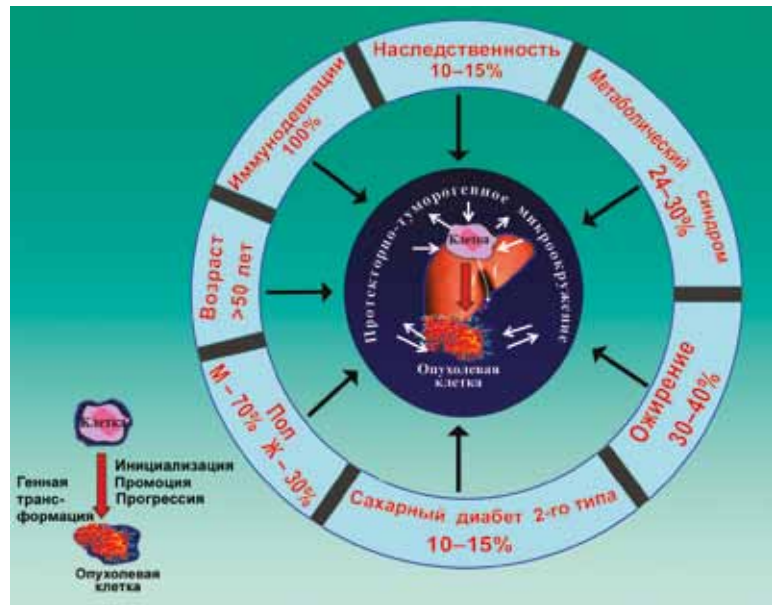


Рис. 4. Общие эндогенные предикторы гепатоцеллюлярного рака
Fig. 4. HCC common endogenous predictors

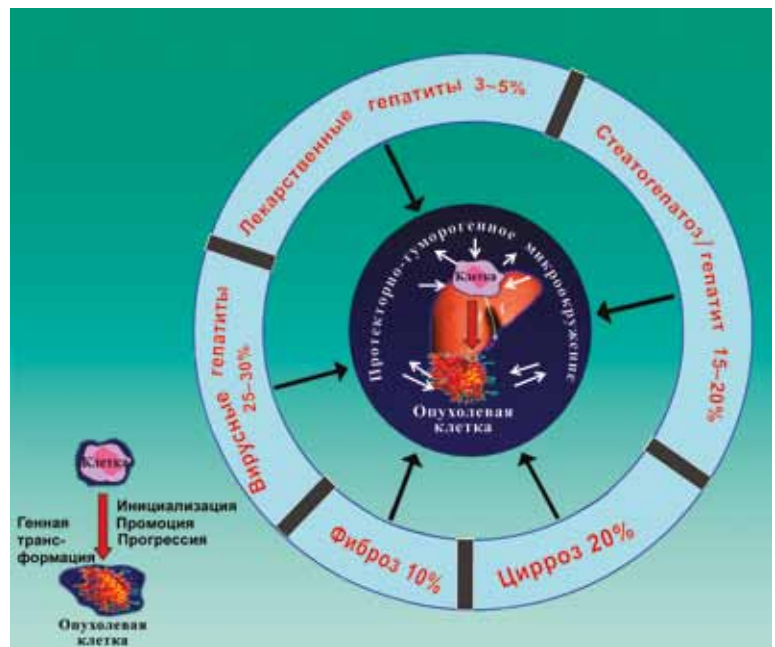


Рис. 5. Неопухолевые заболевания печени – индукторы гепатоцеллюлярного рака
Fig. 5. Nonneoplastic liver diseases as HCC inducers

На рисунке 5 представлены основные неопухолевые патологические процессы, индуцирующие и промотирующие злокачественный рост в печени [28]. Механизмы воздействия этих факторов хорошо известны. В последние годы особое внимание привлекает к себе неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), как правило сопряженная с метаболическим синдромом и/или его составляющими. Литература, посвященная этой проблеме, обширна [29–32].

Таблица 2 | Table 2

**Соматические мутационные профили ГЦК, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) и циррозом печени (ЦП) |
Somatic mutation profiles of HCC associated with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and liver cirrhosis (LC)**

Мутировавшие гены Mutated genes	Ассоциация с НЖБП, % Associated with NAFLD, %	Ассоциация с ЦП, % Associated with LC, %
<i>TERT</i> – промотор <i>TERT</i> – promoter	56	40–60
<i>CTNB1</i>	28	10–35
<i>TP53</i>	18	15–45
<i>ACVR 2A</i>	10	5
<i>MutSig-NASH</i>	16	–
<i>Wnt/TGFβ</i>	42	–
<i>WEGFA</i>	–	5
<i>FGF-19</i>	–	5–10
<i>ARID 1A</i>	–	5–17

По разным оценкам, НЖБП обнаружена у 10–36% пациентов с ГЦК и находится в глобальном тренде гипералIMENTации и ожирения населения мира и роста риска заболеваемости раком любой локализации.

Накопление жировых клеток в печени сопровождается оксидативным стрессом и дисфункцией митохондрий. Однако наиболее существенными считаются изменения в сигнальных путях инсулиноподобного ростового фактора (IGF), ведущего через пути Ras/Raf, JNK, mTOR к пролиферативному росту и угнетению апоптоза.

Логичное завершение воспалительного процесса независимо от его начала (вирусы, алкоголь, токсины, стеатогепатоз и т.д.) – развитие фиброзно-цирротических изменений в печени. Они имеют место у 70–80% пациентов с ГЦК и являются предрасполагающим состоянием для злокачественного роста.

В формировании фиброза/цирроза печени (ЦП) принимает участие множество клеток: гепатоциты, звездчатые клетки, миофибробласты, резидентные фиброциты, мышечные клетки сосудов, иммунные клетки и клетки желчных протоков.

Ведущую роль в фиброгенезе играют провоспалительные цитокины [33], а также возникновение локальной иммуносупрессии – промотора гепатокарциногенеза [34].

Недавно изученные молекулярные механизмы индукции ГЦК в связи с НЖБП [35], а также характер генетических (соматических) мутаций при циррозе обнаружили их однонаправленность и сопряженность с генетическим ландшафтом гепатокарциномы [36].

Генетические и эпигенетические детерминанты неалкогольной жировой болезни (GCKR, MBOAT77 и т.д.) фактически идентичны циррозу печени [23]. Они вкупе с гиперинсулинемией поддерживают хроническое воспаление, воспроизведение продуктов перекисного окисления (ROS) и угнетение окислации свободных жирных кислот с активацией сигнальных

путей mTOR и MAPK. Обязательные участники этих изменений – клетки иммунной системы (CD 8, Treg) и интерлейкины (IL-6, IL-10).

Генный ландшафт изменяется, число мутаций растет (*TERT* промоторы, *TP53*, *CTNNB1* и т.д.). Клеточная пролиферация становится неизбежной.

В таблице 2 [36–38] представлена сопоставительная частота доминирующих мутационных профилей при ассоциации стеатогепатоза, цирроза с ГЦК. Их однотипность очевидна.

Г. Молекулярно-генетические альтерации и микроокружение – основа гепатоканцерогенеза

В наших размышлениях, вероятно, чувствуется определенная искусственность выделения колец гепатоканцерогенеза и предопухолевая «скомпрометированность» печени. Очевидно, что они неразрывно патогенетически связаны, взаимозависимы, сопряжены, но вместе с тем обладают «наборами» каузальных факторов с различными канцерогенными потенциальными и собственными механизмами влияния на формирование онкопроцесса.

В течение последних десяти лет происходило постепенное накопление знаний о генетической сущности канцерогенеза в целом и гепатоканцерогенеза в частности. Это стало возможно с появлением новых технологий (флуоресцентная гибридизация *in situ* – FISH, ДНК микрочипирование, секвенирование следующего поколения – NGS и т.д.) [39], идентифицирующих генетические альтерации и мутации разной степени выраженности и частоты. Стала доступна оценка степени значимости каждого гена и его влияния на предопухолевую гистоструктуру тканей печени и собственно опухоли. В итоге сегодня известно о множестве генов, участвующих в гепатоканцерогенезе, их точной привязке к отдельным этапам развития рака.

Базовые положения о генетическом ландшафте ГЦК (рис. 6) изложены в работах S. Caruso et al., H. Takeda et al., Y. Midorikawa et al., M. Vij et al., S.Rebouisou [40–44].

Выявлены 49 главных, «элитных» соматических генов, которые в процессе канцерогенеза подвергаются разного рода альтерациям – делеции, транслокации, копированию, в том числе мутированию.

Различают шесть групп генов, подвергающихся альтерациям и ответственных за разные этапы гепатоканцерогенеза.

1. Гены теломераз (*TERT*).
2. Гены, контролирующие клеточный цикл (*ATM*, *CCND1*, *RBI* и др.).
3. Гены, участвующие в оксидативном стрессе (*KEAP1*, *NFE 2L2* и др.).
4. Гены, регулирующие эпигенетические процессы – ремоделирование хроматина, модификация гистонов (*ARID1A*, *MLL-2*, -3, -4 и др.).
5. Гены сигнальных путей Wnt/ β – катенин (*APC*, *Axin1*).
6. Гены группы АКТ/mTOR и MAPK (*RAS-RAF*, *MEK*) и др.

Обнаруживается 50–70 мутаций генов на опухоль. Большинство из них выявляется в генах-спутниках и проходит без функциональных последствий для клетки, однако от двух до шести мутировавших генов становятся драйверными, определяющими раковую эволюцию клетки. Такими генами-драйверами являются *TERT*-промоутеры (60%), *TP53* (23–31%) и онкогены WNT сигнального пути – *CTNNB1* (23–36%) [27]. Особая роль придается альтерациям генов *TERT*, регулирующих длину теломер. Укорочение последних имеет место вследствие разных онкогенных причин (старение, интоксикации, фиброз) [45].

Одним из управляющих молекулярных компонентов ГЦК являются также микроРНК (miRNA, miRs) – некодируемые РНК 21–30 нуклеотидов в длину. В настоящее время их насчитывается более 2600. Из них порядка 300 дерегулирует соматические гены, ответственные за пролиферацию, апоптоз, ангиогенез при ГЦК и ее предшественниках (воспаление, вирусы, фиброз, гепатостеатоз) [46]. «Судьба» возникших вследствие генных альтераций (мутаций) раковых клеток, их последующая трансформация, рост или гибель находятся в зависимости от опухолевого микроокружения.

Опухолевое микроокружение при ГЦК представляет собой конгломерат клеток, разных по происхождению и функциональным «обязанностям» [47–50]. В его состав входят нормальные гепатоциты и другие клетки печени, опухолевые клетки (в том числе произошедшие из стволовых), экстрацеллюлярные матричные белки, иммунные клетки. Клетки не только инфильтрируют паратуморальное пространство, но и встроены, включены в опухолевую ткань, оказывая влияние непосредственно на опухолевые клетки.

Не менее важную роль играет и экстрацеллюлярный матрикс, представляющий собой сложную сеть белков, протеогликанов, гликопротеинов, образующих супрамолекулярные агрегаты, активно взаимодействующие между собой и с опухолевыми клетками. Строма, окружающая опухоль, не является «тихим пространством».

Из общей массы клеток, находящихся в паринтратуморальном пространстве, ведущую роль, несомненно, играет иммунокружение [47, 49, 51, 52]. Оно представлено рядом иммунных клеток – более 25, разных по происхождению и обладающих как про-, так и антитуморогенными функциями.



Рис. 6. Генетические альтерации в развитии гепатоцеллюлярного рака

Fig. 6. Genetic alterations in HCC development

В работе D. Briukhovetska et al. [53] приводится список из 48 интерлейкинов, участвующих в общем канцерогенезе и проявляющих свои свойства в интра- и паратуморальном «поле». Так, макрофаги секретируют цитокины, обладающие пролиферативно-стимулирующими свойствами (IL-1 β , IL-6). Туморассоциированные макрофаги экспрессируют IL-10 и TGF β , также промотирующие опухолевый рост. Натуральные киллеры являются цитотоксическими, продуцируя перфорины, гранзимы, интерферон [54–56].

Особую роль во взаимоотношениях микроокружение–опухоль играет группа Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты кластера CD8⁺ имеют на поверхности рецепторы программированной смерти PD-1. Их экспрессия, индуцированная антигенпрезентирующими дендритными клетками, направлена на подавление опухолевого роста. Однако на мембранах опухолевых клеток присутствуют лиганды – PDL-1 и PDL-2, обладающие способностью подавлять экспрессию PD-1 и тем самым снижать цитотоксическую антитуморозную активность Т-лимфоцитов.

Немаловажное значение имеют и Т-хелперы (CD4⁺), обеспечивающие иммунологическую память лимфоцитов CD8⁺ [52].

Важно отметить, что все клеточные компоненты микроокружения, в первую очередь иммунного, функционируют в связке, кооперации друг с другом и с экстрацеллюлярным матриксом, влияя на генетический ландшафт опухоли и определяя ее рост и развитие.

Подводя итоги этой части обзора, следует подчеркнуть, что пути возникновения ГЦК лежат через главные, базовые этиопатогенетические и патоморфологические механизмы общего канцерогенеза:

- экзогенные токсические – генотоксические агенты антропогенного и природного характера, ведущие к генетическим альтерациям/мутациям;

- инфекционные агенты, реализующие себя по схеме воспаление–предопухолевые изменения–рак;
- эндогенные факторы хозяина (общие – ко- или полиморбидность и собственно печень, измененная различными локальными предопухолевыми онкогенными процессами).

В итоге, сумма этих взаимовлияний приводит к возникновению нового своеобразного «злокачественного органа» со своими специфическими метаболическими особенностями, кровоснабжением, гетерогенной структурой, автономной и одновременно органо- и организменно зависимой. Очевидно, что злокачественная опухоль в целом и гепатокарцинома в частности возникает и живет, пока живет организм.

Д. Классификация ГЦК.

Новые базовые положения

Изложенные современные представления о механизмах инициации, промоции и прогрессии ГЦК привели к необходимости пересмотра некоторых устоявшихся классификационных подходов к данной патологии. Эти инновации нашли отражение в нескольких фундаментальных статьях, опубликованных в последние годы [40, 57–59]. Квинтэссенция предлагаемых (и принятых теперь) изменений сводится к итоговой интегральной классификации ГЦК. Выделены два главных подкласса ГЦК – пролиферирующий (ПК) и непролиферирующий (НПК) (рис. 7).

Рассматриваются следующие характеристики опухолевого роста: этиологические факторы, молекулярные подклассы, патоморфологические типы, особенности сигнальных путей, эпигенетические механизмы, локальные иммунные девиации, степень васкуляризации, степень агрессивности опухоли, серологические маркеры ГЦК. Суммарные различия сведены нами в таблице 3.



Рис. 7. Интегральные характеристики пролиферирующего и непролиферирующего типов гепатоцеллюлярного рака

Fig. 7. Integral characteristics of proliferating and nonproliferating HCC subclasses.

HBV – хронический вирусный гепатит В HBV – chronic viral hepatitis B

HCV – хронический вирусный гепатит С HCV – chronic viral hepatitis C

Важно отметить, что изменения гистоструктуры опухолей также тесно связаны с дисрегуляцией молекулярных путей, мутацией генов [59]. Так, выделяют макротрабекулярный вариант ГЦК, обусловленный высокой экспрессией и мутациями гена *TP53*, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) с амплификацией фибробластного фактора роста (FGF-19) [43].

Стеатогепатитный подтип (20% опухолей) характеризуется выраженными стеатотическими изменениями в опухолевых клетках, аккумуляцией жира, баллонной дегенерацией, присутствием телец Мэллори–Денка, перицеллюлярным фиброзом с активацией сигнальных путей IL6/JAK/STAT.

Фиброламеллярная гепатокарцинома возникает как результат делеций в хромосоме 19-DNAJB1-PRKACA. При этом мутаций *TP53* Wnt/ β -catenin не отмечается.

Для скirrosной формы ГЦК более характерны мутации *TGF- β* , *TSC1/TSC2* генов.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, WHO) в 2019 году имплементировала полученные данные в новую клиническую классификацию ГЦК. Сохраняя традиционно устоявшееся деление по стандартам TNM, сделан акцент на факторы риска, гистотипы опухолей печени и их молекулярно-генетическую подоплеку [60].

Важно отметить, что представленные новые данные о поэтапном возникновении и развитии гепатокарциномы не носят отвлеченный, сугубо теоретический, спекулятивный характер. Уже сегодня они находят отражение в клинической практике, структурированных программах мультифокальной терапии, что положительно сказывается на ее результатах.

Используется значительный набор молекулярно-таргетных агентов – сорафениб, ленватиниб, регорафениб и другие, воздействующих на рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR), эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGFR), фактор роста

Таблица 3 | Table 3

Дифференциальная характеристика пролиферирующего и непролиферирующего подклассов ГЦК | Differential characteristics of proliferating and nonproliferating subclasses of HCC

Признак Characteristic	Проллиферирующий подкласс (ПК) ГЦК Proliferating subclass (PS) of HCC	Непролиферирующий подкласс (НПК) ГЦК Nonproliferating subclass (NPS) of HCC
Этиология Etiology	Хронический вирусный гепатит С, неалкогольная жировая болезнь печени, алкоголь Chronic viral hepatitis C, nonalcoholic fatty liver disease, alcohol	Хронический вирусный гепатит В, афлатоксины Chronic viral hepatitis B, aflatoxins
Соматические мутации генов Somatic gene mutations	Драйверные мутации генов <i>TP53</i> , <i>TERT</i> и <i>AXIN1</i> . Хромосомная нестабильность более типична Driver mutations of <i>TP53</i> , <i>TERT</i> , and <i>AXIN1</i> genes. Chromosomal instability is more typical	<i>CTNBI</i>
Сигнальные пути Signaling pathways	mTOR, RAS-MAPK, MET	WNT β - катенин WNT β -catenin
Иммунный пейзаж Immune landscape	Высокая степень пара- и интратуморальной инфильтрации High degree of para- and intratumoral infiltration	Инфильтрация Т-лимфоцитами. Общая низкая плотность инфильтрации Infiltration by T lymphocytes. Overall low density of infiltration
Гистологические характеристики Histological features	Полинуклеарные, плеоморфные клетки, ядерная полиплоидия, низкая дифференциация, неоангиогенез, инвазия в вены, скirrosные формы Polynuclear, pleomorphic cells, nuclear polyploidy, low differentiation, neoangiogenesis, invasion into venules, scirrhus forms	Высокая дифференциация, микротрабекулярные и псевдоглангулярные паттерны, холестаз, инкапсулирование опухоли, низкие уровни ангиогенеза, венозная инвазия High differentiation, microtrabecular and pseudoglandular patterns, cholestasis, tumor encapsulation, low levels of angiogenesis, venular invasion
Клинические показатели Clinical indicators	Выявление маркеров CA19-9, EpCAM, высокие уровни АФП* Detection of CA19-9 markers, EpCAM, high AFP levels	Низкие уровни АФП, CA19-9 Low levels of AFP, CA19-9
Течение Progression	Опухоли более агрессивные, прогноз хуже Tumors are more aggressive, the prognosis is worse	Прогноз лучше The prognosis is better

* АФП – альфа-фетопропротеин, CA 19-9 – раковый антиген 19-9 | AFP – alpha-fetoprotein, CA 19-9 – cancer antigen 19-9

гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), внутриклеточные сигнальные пути (RAS–RAF–MEK–MAPK, PI3K–AKT–mTOR) опухолевых клеток. Их действие направлено на подавление ангиогенеза и роста опухолей [61].

Особое значение приобретает применение иммунотаргетных препаратов (авелюмаб, атезолизумаб, дурвалюмаб, ниволюмаб), препятствующих подавляющему эффекту клеток опухоли на Т-лимфоциты в системе белков клеточной смерти и их рецепторов (PD-1/PD-L1) [62].

Наибольший терапевтический эффект был достигнут при комбинированной терапии – антиангиогенной и иммуностимулирующей. Совместное использование бевацизумаба и атезолимуаба увеличило среднюю продолжительность жизни среди пациентов с распространенной ГЦК вдвое [63].

Заключение

В обзоре приведены изменения, произошедшие в научных подходах к гепатоканцерогенезу за последнее десятилетие. Они явились плодом усилий многих исследователей как в сферах генетики, иммунологии, так и клинической медицины. В результате выявлены новые молекулярно-генетические механизмы гепатоканцерогенеза, находящиеся в тесной зависимости и взаимосвязи с состоянием организма в целом и органа-мишени (печени) в частности.

Детально рассмотрена детерминирующая многофакторная роль экзо- и эндогенных агентов, оказывающих опухолеобразующее влияние на иммуномикроокружение, структуру клеток, субклеточный аппарат и их генетическую композицию.

Выделены новые подклассы злокачественного поражения печени (пролиферирующий и непролиферирующий), даны их морфологические характеристики.

Эти данные в значительной мере дополняют, а в определенной части и изменяют наши представления о сущности возникновения и развития рака одного из важнейших органов человека и создают благоприятные перспективы для последующего усовершенствования методов диагностики и терапии данной патологии.

Литература/References

- Mendelson J, Howley PM, Israel MA, Gray JM, Thompson CB. The Molecular Basis of Cancer. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2008. 757 p.
- Weinberg RA. The Biology of Cancer. 2nd ed. New York: Garland Science, 2014. 962 p.
- MJ Thun, MS Linet, JR Cerhan, CA Haiman, D Schottenfeld (eds.). Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2017. 1308 p. DOI: 10.1093/oso/9780190238667.001.0001.
- Luo G, Liu N. An integrative theory for cancer (Review). Int J Mol Med. 2019;43(2):647–56. DOI: 10.3892/ijmm.2018.4004.
- Kum O.I., Шапошников А.В. Общий канцерогенез. Теории–модели: Пособие для врачей. Ростов-на-Дону: Меркурий, 2021. 128 с.
Kit OI, Shaposhnikov AV. General carcinogenesis. Theories–models. Guidelines for doctors. Rostov-on-Don: Mercuriy, 2021. 128 p. (In Russ.).
- Liu Z, Jiang Y, Yuan H, Fang Q, Cai N, Suo C et al. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: Results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention. J Hepatol. 2019;70(4):674–83. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.001.
- Ibrahim NE, Aboulthana WM, Sahu RK. Hepatocellular carcinoma: Causes and prevention. Pharmaceutical and Biosciences Journal. 2018;6(5):48–55. DOI: 10.20510/ukjpb/6/i5/177354.
- D'souza S, Lau CK, Coffin CS, Patel TR. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced by hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2020;26(38):5759–83. DOI: 10.3748/wjg.v26.i38.5759
- Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, Thistle JE, Andreotti G, Beane-Freeman LE et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project Br J Cancer. 2018;118(7):1005–12. DOI: 10.1038/s41416-018-0007-z.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guideline: Occupational liver diseases. J Hepatol. 2019;71(5):1022–37. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.008.
- Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V et al. Alcohol and liver cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol. 2014;25(8):1526–35. DOI: 10.1093/annonc/mdu020.
- Sahasrabudhe VV, Shiels MS, McGlynn KA, Engels EA. The risk of hepatocellular carcinoma among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. Cancer. 2012;118(24):6226–33. DOI: 10.1002/cncr.27694.
- Barsouk A, Thaudra KC, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Chemical risk factors of primary liver cancer: An update. Hepat Med. 2021;12:179–88. DOI: 10.2147/HMER.S278070.
- Mungamuri SK, Mavuduru VA. Role of epigenetic alteration in aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma. Liver Cancer International. 2020;1(2):41–50. DOI: 10.1002/Ici2.20.
- Péneau C, Zucman-Rossi J, Nault JC. Genomics of viral hepatitis-associated liver tumors. J Clin Med. 2021;10(9):1827. DOI: 10.3390/jcm10091827.
- Dash S, Aydin Y, Widmer KE, Nayak L. Hepatocellular carcinoma mechanisms associated with chronic HCV infection and the impact of direct-acting antiviral treatment. J Hepatocell Carcinoma. 2020;7:45–76. DOI: 10.2147/JHC.S221187.
- Liu K, Verset G, Trepo E, Seth D. Genetics of alcohol-related hepatocellular carcinoma – its role in risk prediction. Hepatoma Res. 2020;6:42. DOI: 10.20517/2394-5079.2020.25
- Tanaiaqi M. Alcohol and hepatocarcinogenesis. Clin Mol Hepatol. 2020;26(4):736–41. DOI: 10.3350/cmh.2020.0203.
- Yoo JJ, Cho EJ, Han K, Heo SS, Kim BY, Shin DW et al. Glucose variability and risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes: A nationwide population-based study. Cancer Epidemiol

- Biomarkers Prev. 2021;30(5):974–81. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1654.
20. *Younossi ZM, Henry L.* Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep.* 2021;3(4):100305. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100305.
 21. *Singh MK, Das BK, Choudhary S, Gupta D, Patil UK.* Diabetes and hepatocellular carcinoma: A pathophysiological link and pharmacological management. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:991–1002. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.095.
 22. *Ramteke P, Deb A, Shepal V, Bhat MK.* Hyperglycemia associated metabolic and molecular alterations in cancer risk. Progression, treatment, and mortality. *Cancers (Basel).* 2019;11(9):1402. DOI: 10.3390/cancers11091402.
 23. *Campani C, Nault JC.* Molecular mechanisms of liver carcinogenesis related to metabolic syndrome. *Hepatoma Res.* 2022;8:3. DOI: 10.20517/2394-5079.2021.126.
 24. *Mezina A, Philips N, Bogus Z, Erez N, Xiao R, Fan R et al.* Multigene panel testing in individuals with hepatocellular carcinoma identifies pathogenic germline variants. *JCO Precis Oncol.* 2021;5:PO.21.00079. DOI: 10.1200/PO.21.00079.
 25. *Volk ML, Lok AS.* Is family history of liver cancer a risk factor for hepatocellular carcinoma? *J Hepatol.* 2009;50(2):247–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.11.009.
 26. *Habeeb M, Sugumaran A.* Strategies of cell signaling and critical focus on etiology of hepatocellular carcinoma. *Biointerface Res Appl Chem.* 2022;12(4):5187–98. DOI: 10.33263/BRIAC124.51875198.
 27. *Fenton SE, Burns MC, Kalyan A.* Epidemiology, mutational landscape and staging of hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2021;10(1):2. DOI: 10.21037/cco-20-162.
 28. *Шапошников А.В.* Гепатоонкопревенция. Концепция и принципы реализации: Пособие для врачей. Москва: Форте Принт, 2013. 80 с.
Shaposhnikov AV. Hepatooncoprevention. The concepts and principles of realization: Guidelines for doctors. Moscow: Forte Print, 2013. 80 p. (In Russ.).
 29. *Mitra S, De A, Chowdhury A.* Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:16. DOI: 10.21037/tgh.2019.09.08.
 30. *Myer S, Neyroud-Caspar I, Spahr L, Gkouvatso K, Fournier E, Giostra E et al.* NAFLD and MAFLD as emerging causes of HCC: A populational study. *JHEP Rep.* 2021;3(2):100231. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100231.
 31. *Simon TG, Roelstraete B, Sharma R, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF.* Cancer risk in patients with biopsy confirmed nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Hepatology.* 2021;74(5):2410–23. DOI: 10.1002/hep.31845.
 32. *Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, Sapena V, Colucci N, Torres F et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(2):283–92.e10. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.002.
 33. *Acharya P, Chouhan K, Weiskirchen S, Weiskirchen R.* Cellular mechanisms of liver fibrosis. *Front Pharmacol.* 2021;12:671640. DOI: 10.3389/fphar.2021.671640.
 34. *Paternostro R, Sieghart W, Trauner M, Pinter M.* Cancer and hepatic steatosis. *ESMO Open.* 2021;6(4):100185. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100185.
 35. *Wegermann K, Hyun J, Diehl AM.* Molecular mechanisms linking nonalcoholic steatohepatitis to cancer. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021;17(1):6–10. DOI: 10.1002/cld.1006.
 36. *Müller M, Bird TG, Nault JC.* The landscape of gene mutations in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2020;72(5):990–1002. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.019.
 37. *Pinyol R, Torrecilla S, Wang H, Montironi C, Piqué-Gili M, Torres-Martin M et al.* Molecular characterisation of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2021;75(4):865–78. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.049.
 38. *Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM.* Evolving concepts of liver fibrogenesis provide new diagnostic and therapeutic options. *Comp Hepatol.* 2007;6:7. DOI: 10.1186/1476-5926-6-7.
 39. R Govindan, S Devarakonda (eds.). *Cancer Genomes for Clinician.* Demos Medical, Springer, 2019. 184 p. DOI: 10.1891/9780826168689.
 40. *Caruso S, O'Brien DR, Cleary SP, Roberts LR, Zucman-Rossi J.* Genetics of hepatocellular carcinoma: Approaches to explore molecular diversity. *Hepatology.* 2021;73 (Suppl 1):14–26. DOI: 10.1002/hep.31394.
 41. *Takeda H, Takai A, Eso Y, Takahashi K, Marusawa H, Seno H.* Genetic landscape of multistep hepatocarcinogenesis. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):568. DOI: 10.3390/cancers14030568.
 42. *Midorikawa Y, Yamamoto S, Tatsuno K, Renard-Guillet C, Tsuji S, Hayashi A et al.* Accumulation of molecular aberrations distinctive to hepatocellular carcinoma progression. *Cancer Res.* 2020;80(18):3810–19. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0225.
 43. *Vij M, Calderaro J.* Pathologic and molecular features of hepatocellular carcinoma: An update. *World J Hepatol.* 2021;13(4):393–410. DOI: 10.4254/wjh.v13.i4.393.
 44. *Rebouissou S, Nault JC.* Advances in molecular classification and precision oncology in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2020;72(2):215–29. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.017.
 45. *Ningarhari M, Caruso S, Hirsch TZ, Bayard Q, Franconi A, Védie AL et al.* Telomere length is key to hepatocellular carcinoma diversity and telomerase addiction is an actionable therapeutic target. *J Hepatol.* 2021;74(5):1155–66. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.052.
 46. *Morishita A, Oura K, Tadokoro T, Fujita K, Tani J, Masaki T.* MicroRNAs in pathogenesis of hepatocellular carcinoma: A review. *Cancers (Basel).* 2021;13(3):514. DOI: 10.3390/cancers13030514.
 47. *Zhou J, Wang W, Li Q.* Potential therapeutic targets in tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma: Reversing the protumor effect of tumor-associated macrophages. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):73. DOI: 10.1186/s13046-021-01873-2.
 48. *Santhakumar C, Gane EJ, Liu K, McCaughan GW.* Current perspectives on the tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int.* 2020;14 (6):947–57. DOI: 10.1007/s12072-020-10104-3.
 49. *Polidoro MA, Mikulak J, Cazzetta V, Lleo A, Mavilio D, Torzilli G et al.* Tumor microenvironment in primary liver tumors: A challenging role of natural killer cells. *World J Gastroenterol.* 2020;26(33):4900–18. DOI: 10.3748/wjg.v26.i33.4900.

50. Petrizzo A, Mauriello A, Tornesello ML, Buonaguro FM, Tagliamonte M, Buonaguro L. Cellular prognostic markers in hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *Infect Agent Cancer*. 2018;13:10. DOI: 10.1186/s13027-018-0183-8.
51. Eble JA, Niland S. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2019;36(3):171–98. DOI: 10.1007/s10585-019-09966-1.
52. Qin W, Cao ZY, Liu SY, Xu XD. Recent advances regarding tumor microenvironment and Immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res*. 2020;6:24. DOI:10.20517/2394-5079.2020.04.
53. Briukhovetska D, Dörr J, Endres S, Libby P, Dinarello CA, Kobold S. Interleukins in cancer: From biology to therapy. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(8):481–99. DOI: 10.1038/s41568-021-00363-z.
54. Sachdeva M, Chawla YK, Arora SK. Immunology of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015;7(17):2080–90. DOI: 10.4254/wjh.v7.i17.2080.
55. Giraud J, Chalopin D, Blanc JF, Saleh M. Hepatocellular carcinoma immune landscape and the potential of immunotherapies. *Front Immunol*. 2021;12:655697. DOI: 10.3389/fimmu.2021.655697.
56. Zhang Q, Lou Y, Bai XL, Liang TB. Immunometabolism: A novel perspective of liver cancer microenvironment and its influence on tumor progression. *World J Gastroenterol*. 2018;24(31):3500–12. DOI: 10.3748/wjg.v24.i31.3500.
57. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6. DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3.
58. Gallage S, Garcia-Beccaria M, Szydłowska M, Rahbari M, Mohr R, Tacke F et al. The therapeutic landscape of hepatocellular carcinoma. *Med (NY)*. 2021;2(5):505–52. DOI: 10.1016/j.medj.2021.03.002.
59. Rastogi A. Pathomolecular characterization of HCC in non-cirrhotic livers. *Hepatoma Res*. 2020;6:47. DOI: 10.20517/2394-5079.2020.35.
60. The WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.). WHO classification of tumours. Digestive system tumours. V. 1. 5th ed. Lyon: IARC, 2019. 635 p.
61. Niu M, Yi M, Li N, Wu K, Wu K. Advances of targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:719896. DOI: 10.3389/fonc.2021.719896.
62. Zhang H, Zhang W, Jiang L, Chen Y. Recent advances in systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Biomark Res*. 2022;10(1):3. DOI: 10.1186/s40364-021-00350-4.
63. Liu ZL, Liu JH, Staiculescu D, Chen J. Combination of molecularly targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in the new era of unresectable hepatocellular carcinoma treatment. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:17588359211018026. DOI: 10.1177/17588359211018026.

Информация об авторах

Александр Васильевич Шапошников – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2 Национального медицинского исследовательского центра онкологии.

Олег Иванович Кит – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Национального медицинского исследовательского центра онкологии.

Евгения Марковна Непомнящая – доктор медицинских наук, профессор, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Национального медицинского исследовательского центра онкологии.

Екатерина Анатольевна Юрьева – ординатор отделения абдоминальной онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии.

Author information

Alexander V. Shaposhnikov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Department of Abdominal Oncology No. 2, National Medical Research Center of Oncology.

<https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>

Oleg I. Kit – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the National Medical Research Center of Oncology.

<https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Eugenia M. Nepomnyaschaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathologist, Department of Pathology, National Medical Research Center of Oncology.

<https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>

Ekaterina A. Yuryeva – Resident, Department of Abdominal Oncology No. 2, National Medical Research Center of Oncology.

<https://orcid.org/0000-0003-2983-6541>