

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЛЯРНОМ РАКЕ

Чл.-корр. НАМН Украины Ю. В. ДУМАНСКИЙ, проф. В. Х. БАШЕЕВ,  
д-р мед. наук Р. В. ИЩЕНКО, П. С. ЛАСАЧКО

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,  
ККАПУ «Донецкий областной противоопухолевый центр»*

**Паранеопластический синдром, являясь важной составляющей опухолевого процесса, может оказывать влияние на диагностику, лечение и прогноз основного заболевания. Рассмотрены и систематизированы данные об особенностях паранеопластического синдрома при гепатоцеллюлярном раке.**

*Ключевые слова:* гепатоцеллюлярный рак, первичный рак печени, паранеоплазия, паранеопластический синдром.

В 1890 г. французский врач М. Auché впервые описал связь между расстройствами периферической нервной системы и злокачественными новообразованиями. Термин «паранеопластический синдром» (ПС), дословно означающий «синдром, сопутствующий опухоли», ввел Guichard в 1956 г., однако до настоящего времени нет единого общепринятого определения [1]. Большинство авторов к паранеопластическим заболеваниям и синдромам относят неонкологические заболевания, возникшие при злокачественном процессе, но не вследствие прямого действия опухоли на ткани и органы (метастазирование, прорастание), а в результате ее возможного влияния на обменные или иные реакции, происходящие в организме [2].

Другое определение ПС — это группа синдромов, обусловленных опосредованным действием опухолевых клеток на метаболизм, иммунитет и регуляторные системы организма и проявившихся в отдалении от опухоли и ее метастазов [3]. ПС наблюдаются у 10–15% всех онкологических больных, однако эти данные, вероятнее всего, занижены, что связано с неоднозначностью термина, трудностями диагностики многих из этих состояний [3]. Однако, по мнению Lee Goldman, если исключить пациентов с кахексией, этот показатель составит лишь несколько процентов [4].

ПС был и остается актуальной проблемой и представляет интерес как для клиницистов, так и для исследователей. Синдром может возникать в различные периоды времени относительно появления самой опухоли: предшествовать, развиваться параллельно новообразованию или же на поздних стадиях, причем в 2/3 всех случаев он появляется до установления диагноза [4]. В 20–35% случаев кожные симптомы становятся первыми и иногда единственными признаками злокачественной опухоли [5]. Описаны случаи возникновения вторичного дерматомиозита, опережающего диагностику опухоли на несколько лет.

С одной стороны, ПС в некоторых случаях позволяет диагностировать злокачественное новообразование на ранних этапах, с другой — маскирует опухолевый процесс более яркими своими проявлениями, что приводит к позднему установлению истинной причины заболевания, а, следовательно, откладывает специальное лечение, создавая значительные клинические проблемы, приводящие в отдельных случаях к летальному исходу; может имитировать метастазы, мешая выбору правильной тактики лечения [6–8].

### СПЕЦИФИЧНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Большинство ПС не специфичны и могут возникать как сами по себе, так и при неопухолевых заболеваниях, однако некоторые из них гораздо чаще указывают на злокачественную патологию. Ряд авторов выделяют облигатные, факультативные и вероятные ПС кожи в зависимости от частоты возникновения по причине злокачественного новообразования [5].

Облигатными паранеопластическими дерматозами, которые наиболее часто (в 45–85% случаев) сочетаются с раком внутренних органов, являются: черный акантоз (злокачественная форма), круговидная эритема Гаммела, акрокератоз Базекса, приобретенный гипертрихоз пушковых волос, мигрирующая эритема, карциноидный синдром и др. [9].

К факультативным паранеоплазиям, которые отличаются меньшей частотой их сочетания со злокачественными опухолями, относятся: дерматомиозит (среди всех больных дерматомиозитом в 10–30% наблюдений он возникает как паранеопластический процесс; в группе пациентов старше 40 лет этот показатель возрастает до 50% [1]), генерализованный кожный зуд, буллезные дерматозы, мигрирующий тромбофлебит, первичный системный амилоидоз кожи, панникулит

Вебера — Крисчена, синдром Пейтца — Турена — Егерса и др.

К вероятным паранеоплазиям, при которых рак внутренних органов и систем возможен, относят: острые и подострые фигурные эритемы, приобретенный ихтиоз, эритродермию, кольцевую эритему Дарье, опоясывающий лишай, ладонно-подошвенную кератодермию, синдромы Коудена и Гарднера, гангренозную пиодермию, множественные кератоакантомы и др. [8].

Существуют и так называемые нозоспецифические паранеоплазии, которые с довольно высокой частотой могут указывать на локализацию онкопатологии. Черный акантоз в 60–100 % случаев свидетельствует о раке внутренних органов, прежде всего желудочно-кишечного тракта (желудка, поджелудочной железы, толстой кишки), реже — на рак легких, матки, молочной железы. Акрокератоз Базекса почти в 100 % случаев связан с плоскоклеточным раком гортани, глотки, пищевода и легких. Кольцевидная (ползучая) эритема Гаммела почти в 100 % случаев сочетается с раком внутренних органов. Приобретенный пушковый гипертрихоз в 75 % случаев указывает на рак органов пищеварения, легких и мочевого пузыря [5].

Большинство авторов [3, 6] выделяют следующие признаки ПС: патогенетические механизмы; развитие только при злокачественных опухолях; относительная неспецифичность клинико-лабораторных проявлений; отсутствие параллелизма с местными симптомами опухоли; возможность возникновения до развития локальной симптоматики опухоли; резистентность к проводимой терапии; исчезновение после радикального лечения опухоли и повторное появление после рецидива.

Особый интерес представляет последний пункт. В литературе описано множество случаев купирования ПС после успешного радикального лечения. Не редки сообщения о частичном регрессе или же временном полном регрессе паранеоплазий на фоне специального лечения (химио- или лучевой терапии, а в особенности оперативного лечения). Наиболее редкий вариант — уменьшение или полное исчезновение паранеопластических проявлений при прогрессии основного онкологического заболевания. Описан случай успешного лечения паранеопластического васкулита, тромбоза бедренной вены при помощи интерлейкина-2 у пациента с диссеминированным почечно-клеточным раком. При этом эффекта влияния непосредственно на опухолевый процесс получено не было (происходило увеличение первичного очага и метастазов, появление новых очагов метастазирования) [10].

Наиболее часто используется классификация ПС по системному признаку: эндокринные; нейромышечные или мышечно-скелетные; сердечно-сосудистые; дерматологические; гематологические; гастроэнтерологические; нефрологические; неспецифические; смешанные [11].

Существует патогенетическая классификация [1], согласно которой выделяют антителопозитивные и антителонегативные.

#### ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Проявления ПС разнообразны и могут затрагивать любые органы и системы. В одних случаях они обусловлены глубокими биохимическими нарушениями, которые характерны для распространенного опухолевого процесса, в других — являются результатом аутоиммунных и гормональных сдвигов, которые возникают на самых ранних этапах развития опухоли.

Существует несколько теорий патогенеза ПС: формирование аутоантител, иммунных комплексов и иммунных реакций в ответ на опухоль. Так, одним из наиболее изученных является паранеопластический неврологический синдром, который включает поражение центральной и периферической нервной системы, нарушение нервно-мышечной передачи, поражение скелетных мышц. Об обнаружении паранеопластических антинейронных антител впервые сообщалось в 1965 г. На данный момент в литературе описано более 20 антикортикостероидных антител, которые обуславливают возникновение данного синдрома при различных злокачественных неоплазиях [12]. Ведутся клинические исследования по лечению данного синдрома с помощью иммуносупрессоров, используемых при трансплантации органов;

синтез опухолью ряда биологически активных веществ (активные формы гормонов, их предшественники, ферменты, факторы роста, фетальные протеины, цитокины, фактор некроза опухоли и т. д.). Одни из первых публикаций по эндокринным проявлениям ПС относятся к 1966 г. [13]. Ряд опухолей производят белки, которые физиологически вырабатываются внутриутробно в эмбриональных и фетальных клетках, но не в организме взрослого человека. Эти вещества могут служить в качестве опухолевых маркеров (например, раково-эмбриональный антиген (РЭА), альфа-фетопротеин (AFP), углеводный антиген 19–9 (СА 19–9)) [14];

«запрещенный контакт», при котором освобождаются энзимы или другие продукты, в норме отсутствующие в кровяном русле, но циркулирующие в условиях патологической васкуляризации опухоли или при разрушении базальных мембран, что ведет к развитию антигенных реакций, не соответствующих нормальным физиологическим функциям [15];

более редкие механизмы, такие как образование эктопических рецепторов или конкурентное блокирование действия нормальных гормонов веществами, продуцируемыми опухолью; истощение запасов веществ, в норме присутствующих в организме [16].

### ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЛЯРНОМ РАКЕ

У большинства пациентов гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) протекает бессимптомно, за исключением симптомов хронического заболевания печени. Следует помнить, что в 80–90% случаев гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) возникает на фоне цирроза, а важнейшим фактором риска является наличие хронического вирусного гепатита. Замещение опухолевой тканью функционирующей ткани печени клинически может приводить к постепенной декомпенсации цирроза. Дебют заболевания может проявляться в виде боли в животе, пальпируемой опухоли, что часто свидетельствует о запущенной стадии заболевания. Особый интерес представляет ряд паранеоплазий, которые встречаются при ГЦР.

В литературе описаны случаи манифестации заболевания в виде полимиозита, демиелинизирующей полинейропатии, неврологического синдрома, черного акантоза, дерматомиозита, миастении, порфирии, синдрома Рейно, почесухи, ретинопатии, гломерулонефрита и т. д.

**Эпидемиология.** Частота встречаемости ПС при ГЦР по данным различных авторов составляет от 20,0 до 43,6% случаев. Так, J. C. Luo сообщает, что из 903 пациентов с ГЦК у 179 (20,0%) был выявлен ПС при постановке диагноза или в последующем [17]. Huh U. Y. отмечает, что в ретроспективном исследовании историй болезни 165 пациентов на том или ином этапе всей ПС развивался в 43,6% случаев. Гиперхолестеринемия была самостоятельно отмечена в 14,5% наблюдений, гипогликемия — в 12,7% и гиперкальциемия — в 7,8%. Доля пациентов, которые имели более двух синдромов одновременно, составила 8,5% [18]. Крайне редко встречаются одновременно до 3–4 ПС.

Частота встречаемости наиболее распространенных ПС при ГЦР показана в таблице.

**Гиперхолестеринемия.** Клинически данный синдром проявляется мало и чаще становится лабораторной находкой. В патогенезе паранеопластической гиперхолестеринемии ключевую роль играет мутация гена экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). При

помощи иммуногистохимических методов были изучены 11 парафиновых блоков пациентов с ГЦК и сопутствующей гиперхолестеринемией и 7 пациентов без гиперхолестеринемии. В опухолевых клетках отмечалось значительное снижение экспрессии количества рецепторов ЛПНП у всех 11 пациентов с гиперхолестеринемией, в то время как в здоровых гепатоцитах и опухолевых клетках 7 пациентов без гиперхолестеринемии экспрессия сохранялась на нормальном уровне [19].

**Эритроцитоз** при ГЦК развивается вследствие продукции опухолью эритропоэтина. В исследовании, в котором принимали участие 792 пациентов с ГЦК, уровень гемоглобина выше 16,7 мг/дл был выявлен у 20 (2,5%) больных. У 19 из них имелось массивное либо двухдолевое поражение печени, со средним объемом опухоли около 50% паренхимы. При сравнении с пациентами без эритроцитоза установлено значительное увеличение сывороточного альфа-фетопротеина и эритропоэтина ( $356,3 \pm 145,8$  по сравнению с  $16,8 \pm 10,4$  ng/mL,  $135 \pm 45$  по сравнению с  $25 \pm 4$  mU/mL соответственно,  $p < 0,01$ ) [20].

Прямое доказательство продукции эритропоэтина в гепатоцеллюлярных опухолевых клетках было продемонстрировано с помощью электронной микроскопии и иммуногистохимических методов на опухолевой ткани больных ГЦК с паранеопластическим эритроцитозом [21].

Matsuyama описал клинический случай эритроцитоза, вызванного массивной ГЦК, продуцирующей эритропоэтин, у 64-летнего пациента. Выполнена правосторонняя гемигепатэктомия. Гистологическое заключение — умереннодифференцированная ГЦК. Иммуногистохимически наличие эритропоэтина было подтверждено только в опухолевых клетках. После операции уровни опухолевых маркеров, эритропоэтина и гемоглобина нормализовались, однако через 2 мес возник рецидив опухоли [22].

**Гиперкальциемия.** Различают два основных механизма гиперкальциемии: 1) остеолитический вследствие прямого действия опухоли или ее метастазов (остеолитический); 2) выделение опухолью веществ, повышающих уровень кальция в крови

Частота встречаемости гиперхолестеринемии, эритроцитоза, гиперкальциемии и гипогликемии

Показатель	Автор, страна				
	Ayoola (1980), Нигерия	Teniola (1994), Нигерия	Ndububa (1999), Нигерия	Luo (2002), Тайвань	Huh (2005), Корея
Количество пациентов	50	70	100	903	165
↑Холестеринемия	33,0%	20,0%	24,6%	—	14,5%
↑Эритроцитоз	—	15,6%	1,0%	—	3,3%
↑Са	4,0%	7,0%	10,0%	—	7,8%
↓Глюкоза	9,0%	8,6%	27,7%	—	12,7%
Общий показатель	—	—	—	20,0%	43,6%

(гуморальный). Первый не является ПС, поэтому у пациентов с ГЦК должны быть исключены костные метастазы. Гиперкальциемия — один из наиболее распространенных ПС, встречающихся при раке груди, легкого, почек, яичника. Как и при других локализациях, при ГЦР основной причиной является продукция веществ, похожих по своей структуре и биологическому действию на паратгормон (так называемые ПТГ-пептиды). ПТГ-пептиды связываются с рецептором паратгормона, что приводит к повышению уровня кальция в крови. Данный факт подтверждается значительным повышением ПТГ-пептидов в плазме у пациентов с паранеопластической гиперкальциемией, обнаруженный при помощи иммуноферментных, радиоиммунных методов [23–25], а также снижением их концентрации при эффективном лечении.

**Гипогликемия.** Выделяют гипогликемию, вызванную опухолями островковых клеток поджелудочной железы, и гипогликемию, продуцируемую другими опухолями. Наиболее частая причина последней — гиперпродукция опухолью предшественника инсулиноподобного фактора роста II (big IGF-II), которая ведет к стимуляции инсулиновых рецепторов и усиленной утилизации глюкозы. Аналогичный механизм характерен и для ГЦК. Уровень сывороточного общего IGF-II обычно незначительно повышен или находится на уровне нормальных значений, однако соотношение смещается в сторону про-фактора (big IGF-II). Уровень IGF-I в то же время значительно снижается, а уровень инсулина может оставаться в пределах нормы. У пациентов отмечается тощачковая гипогликемия, особенно в ночное и утреннее время [26]. Обычно данный синдром выявляется на поздних стадиях у пациентов с негативным прогнозом, в связи с чем описано мало случаев успешного лечения [27]. Нормогликемия достигается назначением высококалорийного питания, преднизолона, дексаметазона, внутривенным введением глюкозы.

**Тромбоцитоз,** по данным S. J. Hwang, встречается в 2,7% случаев. В исследовании, в которое вошли 1154 пациента с ГЦК, уровень тромбоцитов превышал нормальные значения у 31 больного. Пациенты с тромбоцитозом были значительно моложе, имели более высокий сывороточный альфа-фетопротейн, большую частоту тромбоза воротной вены, больший объем опухоли, меньшую продолжительность жизни, реже получали специальное лечение, чем пациенты без тромбоцитоза. Объем опухоли  $\geq 30\%$  и уровень сывороточного альфа-фетопротейна  $\geq 140\,000$  нг/мл может часто предсказывать тромбоцитоз. Большинство пациентов с тромбоцитозом имели значительно превышающий средний уровень тромбопоэтина [28].

**Артериальная гипертензия (АГ),** которая редко осложняет течение ГЦК, может быть вызвана аутоплическим синтезом чрезмерного количества ангиотензиногена и/или ренина [29]. Описан случай с впервые выявленной АГ до 250/150 мм рт.

ст. у 66-летнего пациента, которому на основании массивного поражения правой доли печени при компьютерной томографии и уровня альфа-фетопротейна 1 364 000 нг/мл поставлен диагноз ГЦР. Активность ренина плазмы была нормальной (2,3 нг/мл/ч), однако концентрация ангиотензина I ( $> 2500$  пг/мл) значительно повышена ( $N < 250$  пг/мл). Заборы крови из полой вены проксимальнее и дистальнее места впадения печеночных вен показали, что гипертензия была спровоцирована секрецией ангиотензина I ГЦК [30].

**Прогноз.** В исследовании, которое включало 165 пациентов, в 80% случаев эритроцитоз и в 51,6% — гиперхолестеринемия представлены на момент постановки диагноза ГЦР, в то время как гипогликемия и гиперкальциемия в основном диагностируются как терминальные события. Пациенты с ПС были моложе, преимущественно отмечались тромбоз воротной вены, билобарное поражение и размер опухоли более 10 см. Наличие ПС, кроме эритроцитоза, было связано с меньшей выживаемостью пациентов [18].

В другом исследовании, в котором участвовали 903 больных ГЦР, у 179 (20,0%) развился ПС на этапе первичного диагноза либо контрольного осмотра. Для контрольной группы выбраны 179 пациентов, соответствующих по возрасту, полу и размерам опухоли. Оценивались биохимические показатели, уровень альфа-фетопротейна, степень цирроза по Чайлд — Пью, размеры и распространенность опухоли, гистологические особенности, возможность получения лечения и выживаемость. Регрессионный анализ показал, что класс С цирроза по Чайлд — Пью, отсутствие возможности получить лечение, сывороточный альфа-фетопротейн  $> 10\,000$  нг/мл, опухолевый тромбоз основного ствола воротной вены и наличие ПС являлись независимыми друг от друга неблагоприятными прогностическими факторами выживания. Медиана выживаемости от возникновения ПС до смерти пациента составила всего лишь 36 дн. Эритроцитоз и гиперхолестеринемия обычно возникают на более ранних этапах в клиническом течении, в то время как гипогликемия и гиперкальциемия, как правило, являются терминальными проявлениями. Пациенты с эритроцитозом чаще всего имеют большую продолжительность жизни, чем с другими ПС [17].

В результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы. ПС у больных ГЦК встречается чаще при большой опухолевой массе, высоких уровнях альфа-фетопротейна, диссеминированном процессе и на поздних стадиях. Пациенты с ПС, кроме эритроцитоза, имеют меньшую выживаемость и худший прогноз, чем пациенты без ПС [35, 36]. Лечение ПС заключается в лечении основного заболевания. Случаи успешного [17, 18] лечения ПС достаточно редки, однако они отражают эффективность лечения основного заболевания, в связи с чем ПС может быть использован как своеобразный опухолевый маркер.

## Список литературы

1. Шакирова И. Н. Паранеопластические синдромы / И. Н. Шакирова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1999. — Т. 99, № 10. — С. 55–62.
2. Радионов В. Г. Паранеопластический дерматомиозит при злокачественной лимфоме кожи / В. Г. Радионов, Т. И. Шварева, Л. Н. Провизион // Укр. журн. клін. та лаборат. медицини. 2007. — Т. 2, № 1. — С. 95–98.
3. Онкология. Национальное руководство; под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.
4. Goldman L. Goldman's Cecil Medicine / L. Goldman, A. Schaber. — Ed. 24. — Elsevier, 2012. — 2672 p.
5. Жвиташвили Ю. Б. Паранеопластические поражения кожи / Ю. Б. Жвиташвили // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. — 2008. — № 2. — С. 46–51.
6. Сложность распознавания паранеопластических синдромов / Е. Е. Гогин, С. П. Нешитов, М. В. Чуванов, О. И. Скалозуб // Тер. архив. — 2008. — № 4. — С. 74–76.
7. Шеварова В. Н. Паранеопластический дерматоз у больной с онкозаболеванием / В. Н. Шеварова, Д. В. Рюмин, О. Р. Бабаев // Вестн. последипломного медицинского образования. — 2008. — № 1. — С. 77–78.
8. К вопросу о патогенезе и ранней диагностике паранеопластических процессов в дерматологии / А. С. Дворников, В. А. Рыбко, О. В. Ковалева [и др.] // Вестн. РГМУ. — 2007. — № 6 (59). — С. 50–54.
9. Кутасевич Я. Ф. Черный акантоз как паранеопластический синдром при раке желудка / Я. Ф. Кутасевич, И. А. Маштакова, К. Г. Олейник // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. — 2008. — № 3–4. — С. 210–213.
10. Демидов Л. В. Паранеопластический васкулит. Случай эффективности ИЛ-2 иммунотерапии / Л. В. Демидов, Г. Ю. Харкевич, И. В. Тимофеев // Рос. биотерапевт. журн. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 68–71.
11. Паранеопластичні синдроми: сучасний погляд на проблему / Г. І. Лисенко, С. В. Данилюк, О. Б. Яценко, Л. В. Хімюн // Сімейна медицина. — 2007. — № 1. — С. 105–109.
12. Хурані І. Ф. Паранеопластичний синдром як ранній прояв злоякісної пухлини / І. Ф. Хурані, А. П. Ковальчук // Шпитальна хірургія. — 2009. — № 1. — С. 80–83.
13. Hobbs C. B. Review of endocrine syndromes associated with tumours of non-endocrine origin / C. B. Hobbs, A. L. Miller // J. Clin. Pathol. Mar. — 1966. — № 19 (2). — P. 119–127.
14. Santacrose L. Paraneoplastic Syndromes / L. Santacrose, J. E. Harris // Medscape Updated. — 2010. — № 21. — P. 2.
15. Череватская Е. Ю. Паранеопластические синдромы в гастроэнтерологии / Е. Ю. Череватская, Н. Б. Гурбергриц // Doctor. — 2004. — № 3. — С. 39–43.
16. Свінціцький А. С. Ревматичні паранеопластичні синдроми / А. С. Свінціцький // Внутр. медицина. — 2007. — № 1. — С. 28–34.
17. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes / J. C. Luo, S. J. Hwang, J. C. Wu [et al.] // Hepatogastroenterology. — 2002. — Vol. 49 (47). — P. 1315–1319.
18. The incidence and clinical significance of paraneoplastic syndromes in patients with hepatocellular carcinoma / U. Y. Huh, J. H. Kim, B. H. Kim [et al.] // Korean J. Hepatol. — 2005. — Vol. 11. — P. 275–283.
19. Reduced expression of low-density lipoprotein receptor in hepatocellular carcinoma with paraneoplastic hypercholesterolemia / T. Sohda, K. Iwata, Y. Kitamura [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — № 23. — P. 153–156.
20. Clinical evaluation of erythrocytosis in patients with hepatocellular carcinoma / S. J. Hwang, S. D. Lee, J. C. Wu [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). — 1994. — № 53 (5). — P. 262–269.
21. Erythropoietin production in hepatocellular carcinoma cells associated with polycythemia: immunohistochemical evidence / S. Sakisaka, M. Watanabe, H. Tateishi [et al.] // Hepatology. — 1993. — № 18 (6). — P. 1357–1362.
22. Erythrocytosis caused by an erythropoietin-producing hepatocellular carcinoma / M. Matsuyama, O. Yamazaki, K. Horii [et al.] // J. Surg. Oncol. — 2000. — Vol. 75 (3). — P. 197–202.
23. Levels of parathyroid hormone-related protein in hypercalcemia of malignancy: comparison of midregional radioimmunoassay and two-site immunoradiometric assay / E. Blind, F. Raue, T. Meinel [et al.] // Clin. Investig. — 1993. — Vol. 71 (1). — P. 31–36.
24. Pun K. K. Humoral hypercalcemia of hepatocellular carcinoma associated with elevated levels of parathyroid-hormone-related-peptide / K. K. Pun, S. M. Tam // Endocr. Pract. — 1995. — Vol. 1 (3). — P. 166–169.
25. Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in hepatocellular carcinoma / T. C. Yen, S. J. Hwang, C. C. Wang [et al.] // Liver. — 1993. — Vol. 13 (6). — P. 311–315.
26. Big insulin-like growth factor II-producing hepatocellular carcinoma associated with hypoglycemia / S. Ishida, M. Noda, N. Kuzuya [et al.] // Intern. Med. — 1995. — № 34 (12). — P. 1201–1206.
27. Nikeghbalian S. Hypoglycemia, the first presenting sign of hepatocellular carcinoma / S. Nikeghbalian, A. Bananzadeh, H. Yarmohammadi // Saudi Med. J. — 2006. — № 27 (3). — P. 387–388.
28. Thrombocytosis: a paraneoplastic syndrome in patients with hepatocellular carcinoma / S. J. Hwang, J. C. Luo, C. P. Li [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 10 (17). — P. 2472–2477.
29. Kew M. C. Arterial hypertension as a paraneoplastic phenomenon in hepatocellular carcinoma / M. C. Kew, B. J. Leckie, M. C. Greeff // Arch. Intern. Med. — 1989. — Vol. 149 (9). — P. 2111–2113.
30. Review: Hypertension as a paraneoplastic syndrome in hepatocellular carcinoma / H. Arai, S. Saitoh, T. Matsumoto [et al.] // Gastroenterol. — 1999. — Vol. 34 (4). — P. 530–534.

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИЙ СИНДРОМ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОМУ РАКУ

Ю. В. ДУМАНСЬКИЙ, В. Х. БАШЕЄВ, Р. В. ІЩЕНКО, П. С. ЛАСАЧКО

**Паранеопластичний синдром, який є важливою складовою пухлинного процесу, може впливати на діагностику, лікування та прогноз основного захворювання. Розглянуто і систематизовано дані про особливості паранеопластичного синдрому при гепатоцелюлярному раку.**

*Ключові слова: гепатоцелюлярний рак, первинний рак печінки, паранеоплазія, паранеопластичний синдром.*

## PARANEOPLASTIC SYNDROME IN HEPATOCELLULAR CANCER

Yu. V. DUMANSKIY, V. H. BASHEEV, R. V. ISHENKO, P. S. LASACHKO

**Paraneoplastic syndrome, an important component of neoplastic process, may affect the diagnosis, treatment and prognosis of the disease. The data on the features of paraneoplastic syndrome in hepatocellular cancer were discussed and systematized.**

*Key words: hepatocellular cancer, primary liver cancer, paraneoplasia, paraneoplastic syndrome.*

Поступила 25.10.2013