УДК 616.36-006.6.021.3:313.13

**И.Н. Гордейчук[1], Р.Н. Чирков[2], К.В. Бабаян[2]**

# ВОПРОСЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

*[1] Кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии,*
*[2] кафедра факультетской хирургии с курсом онкологии ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздравсоцразвития России*

**Представлен обзор литературы за период с 2005-го по 2010 г., подготовленный с использованием базы научных публикаций MEDLINE.**

**Среди онкологических заболеваний гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) занимает пятое место в мире по распространенности и третье по количеству вызываемых летальных исходов. ГЦК, как правило, развивается у пациентов с хроническими заболеваниями печени, при этом цирроз, в особенности вирусной этиологии, является сильнейшим предрасполагающим фактором. В настоящее время диагностика ГЦК представляет собой многоступенчатый процесс, включающий клинико-лабораторное обследование и микроскопию биоптатов печени с патоморфологической характеристикой. Прогноз ГЦК в целом неблагоприятный, поскольку в большинстве случаев она диагностируется на поздней стадии, когда резекция представляется невозможной. Хирургическая резекция потенциально способна привести к излечению, но ограничена случаями, когда размеры ГЦК еще малы. По этой причине необходимо применение более эффективных стратегий мониторинга в группах риска с целью выявления ГЦК на ранней стадии. В настоящее время основным общепринятым серологическим маркером является альфа-фетопротеин. Его диагностическая точность неудовлетворительна по причине низкой чувствительности, что обуславливает потребность в новых биомаркерах, специфичных для ГЦК. В данном обзоре рассматриваются другие биомаркеры, которые, вероятно, позволят улучшить диагностику ГЦК: AFP-L3, дез-гамма-карбоксипротромбин, альфа-l-фукозидаза, гамма-глутамил трансфераза, глипикан-3, антиген плоскоклеточной карциномы и весьма многообещающее исследование профиля экспрессии генов.**

***Ключевые слова:*** *гепатоцеллюлярная карцинома, биомаркеры, ранняя диагностика.*

# QUESTIONS OF EARLY DIAGNOSTICS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

**I.N. Gordeichuk, R.N. Chirkov, K.V. Babayan**
*Tver State Medical Academy*

**This is a review of literature on the topic for years 2005 to 2010 prepared using MEDLINE scientific publications database. Publication by Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. in World Journal Gastroenterology, 2010 was taken as a base.**

**Hepatocellular carcinoma (HCC) represents the fifth most common cancer in the world, and the third most frequent oncological cause of death. The incidence of HCC is on the increase. HCC typically develops in patients with chronic liver diseases, and cirrhosis, usually with viral etiology, is the strongest predisposing factor. Nowadays HCC diagnosis is a multistage process including clinical, laboratory, imaging and pathological examinations. The prognosis of HCC is mostly poor, because of detection at an advanced, non-resectable stage. Potentially curative treatment (surgery) is limited and really possible only for cases with small HCC malignancies. For this reason, more effective surveillance strategies should be used to screen for early occurrence of HCC targeted to the population at risk. So far, the generally accepted serological marker is alpha-fetoprotein (AFP). Its diagnostic accuracy is unsatisfactory and questionable because of low sensitivity, therefore there is a strong demand by clinicians for new HCC-specific biomarkers. In this review, we will focus on other biomarkers that seem to improve HCC diagnosis, such as AFP-L3, des-gamma-carboxyprothrombin, alpha-l-fucosidase, gamma-glutamyl transferase, glypican-3, squamous cell carcinoma antigen, and very promising gene-expression profiling.**

***Key words:*** *hepatocellular carcinoma, biomarkers, early diagnostics.*

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является важнейшей проблемой здравоохранения. В настоящее время ГЦК – пятый по распространенности рак в мире и третий по частоте летальных исходов [1]. Она является причиной смерти более 500 000 человек в год, при этом ежегодно регистрируется более 600 000 новых случаев [2]. Наиболее высокие показатели заболеваемости характерны для стран Юго-Восточной Азии и Африки (около 120 на 100 000 населения), наиболее низкие регистрируются в США (1,8/100 000) и Западной Европе (3–5/100 000) [1,2].

Более 95% пациентов с ГЦК имеют сопутствующую патологию печени, в частности – вирусной этиологии (табл. 1) [3].

Предполагается, что около 53% всех случаев ГЦК ассоциированы с инфекцией, вызываемой вирусом гепатита В. Было показано, что по сравнению со здоровыми лицами носители HBsAg имеют в 25–37 раз более высокий риск формирования ГЦК [4]. Другим важным этиологическим агентом ГЦК является вирус гепатита С. В большинстве случаев (>85%) у пациентов с ГЦК присутствует цирроз печени, скры-

**Таблица 1**

**Факторы риска формирования ГЦК [3]**

| Фактор | Европа | Северная Америка | Азия и Африка | Япония |
|---|---|---|---|---|
| ВГС | 60–70 | 50–60 | 20 | 70 |
| ВГВ | 10–15 | 20 | 70 | 10–20 |
| Алкоголь | 20 | 20 | 10 | 10 |
| Другие | 10 | 10 | 0 | 0 |

*Примечание.* ВГС – вирус гепатита С; ВГВ – вирус гепатита В.

вающий симптомы развития и прогрессирования рака. Клинически на ранних стадиях ГЦК обычно протекает бессимптомно. Подозрительные очаги в ткани печени, обычно обнаруживаемые в ходе ультразвукового исследования брюшной полости по поводу других заболеваний, как правило, уже слишком велики для проведения эффективной радикальной терапии.

В 1999 г. в журнале «Hepatology» Llovet и соавт. [6] были опубликованы результаты анализа клинических данных 102 пациентов с нерезецируемой ГЦК. Было обнаружено, что 80% пациентов с асимптоматической нерезецируемой ГЦК переживали 1 год, 65% – 2 года, 50% – 3 года. При этом лишь 29% пациентов с клиническими симптомами, не получавших радикальной терапии, пережили 1 год, 16% – 2 года и 8% – 3 года. Несмотря на значительные достижения в медицине, произошедшие со времени публикации статьи Llovet, прогноз для пациентов, имеющих ГЦК, остается тем же. Поскольку хирургическое лечение имеет значительные ограничения, особую важность приобретает ранняя диагностика изменений в ткани печени, предпочтительно до того времени, как их размер достигает 2 см [7]. В связи с этим рекомендуется обследование пациентов с циррозом печени и лиц из других групп риска (табл. 2) с применением ультразвукового исследования, а также определением альфа-фетопротеина каждые 6 мес.

Несмотря на то что к настоящему моменту установлены основные этиологические агенты и факторы риска ГЦК, а также исследованы некоторые этапы гепатоканцерогенеза, за последние 3 десятилетия выживаемость пациентов выросла незначительно. Причиной этому является высокий уровень выраженности патологического процесса ко времени формирования клинических проявлений, что ограничивает возможности терапевтического вмешательства [8].

Методики лечения ГЦК делятся на 3 основные категории: хирургическое вмешательство, включая резекцию опухоли и трансплантацию печени; чрескожное воздействие, включая инъекции этанола и радиочастотную термокоагуляцию; трансартериальное воздействие, включая эмболизацию и хемоэмболизацию, а также радиотерапия и иммунотерапия.

## Лучевые методы диагностики ГЦК

УЗИ является наиболее распространенным методом скрининга ГЦК. Чувствительность метода зависит от нескольких факторов, важнейшими из которых являются размер и свойства очаговых изменений в ткани печени, а также наличие опыта у специалиста по ультразвуковой диагностике и технические характеристики устройства. Согласно данным литературы [9, 10], при помощи УЗИ обнаруживается 70% опухолей диаметром около 1 см и 90% – если размер опухоли превышает 5 см. Специфичность диагноза варьирует между 48 и 94% [9, 10]. ГЦК не имеет характерных особенностей, выявляемых при УЗИ. Образования размером менее 3 см гомогенны и гипоэхогенны. По мере увеличения размеров опухоли и формирования фокального некроза и микрогематом, образования становятся все более гетерогенными и гиперэхогенными. Эти свойства, в сочетании с обильной артериальной васкуляризацией, сопутствуют злокачественному течению и плохому прогнозу. Поскольку УЗИ субъективно и невоспроизводимо, обнаружение всех очаговых новообразований, выявленных с применением данной методики, должно подтверждаться с использованием компьютерной томографии (КТ) или ядерно-магнитно-резонансной томографии (МРТ). Использование упомянутых методик приводит к значительному улучшению диагностики ГЦК: чувствительность возрастает до 89%, специфичность – до 99% [10]. К сожалению, диагноз может быть неточным, если размер новообразований не превышает 1 см. В таких случаях чувствительность снижается до 34% [11].

В нескольких эмидемиологических исследованиях было показано, что лишь 50% злокачественных опухолей диаметром менее 1 см обнаруживаются в ходе УЗИ. Когда опухоль достигает в диаметре 1 см и

**Таблица 2**

**Группы риска развития ГЦК (практическое руководство AASLD 2005) [5]**

| HBsAg-позитивные | HBsAg-негативные |
|---|---|
| Цирроз печени (заболеваемость ГЦК – 3–5% в год) | Гепатит С (заболеваемость ГЦК – 2–8% в год) |
| Пациенты без цирроза печени, но с высоким уровнем ДНК ВГВ в сыворотке крови и с высокой активностью гепатита | Алкогольный цирроз печени |
| Семейный анамнез отягощен по ГЦК | Наследственный гемохроматоз |
| Азиатские мужчины старше 40 лет (заболеваемость ГЦК – 0,4–0,6% в год) | Первичный билиарный цирроз или аутоиммунный гепатит |
| Азиатские женщины старше 50 лет (заболеваемость ГЦК – 0,2% в год) | Недостаточность альфа-1-антитрипсина |
| Африканцы старше 20 лет (заболеваемость ГЦК – 0,2% в год) | Неалкогольный стеатогепатит |

*Примечание.* HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатит В.

становится видимой на УЗИ, необходимо подтверждение результатов с использованием КТ и/или МРТ. Рекомендуется гистопатологическое исследование ткани из очагов при их размере от 1 до 2 см. В то же время показано, то в 40% случаев нацеленная биопсия печени и гистологическое исследование дают ложноотрицательный результат, что ставит под сомнение целесообразность использования данных методов для верификации ГЦК [12]. Согласно Барселонским рекомендациям, диагноз ГЦК ставится при обнаружении опухоли диаметром более 2 см с патогномоничной артериальной гиперваскуляризацией, подтвержденной с применением другой радиологической методики в сочетании с повышением уровня альфа-фетопротеина в сыворотке (>400 нг/мл) [13, 5].

В настоящее время высказываются серьезные сомнения относительно надежности альфа-фетопротеина в качестве маркера ГЦК. По этой причине американские гепатопатологи рассматривают каждую опухоль размером более 1 см в цирротической ткани печени как ГЦК, игнорируя показатели АФП [14].

Пациенты с компенсированным циррозом печени в отсутствие операбельной ГЦК не нуждаются в трансплантации. Таким образом, присутствие ГЦК должно быть с точностью установлено до проведения трансплантации печени данной группе пациентов. Современные технологии визуализации позволяют детектировать узлы размером менее 1 см, однако не все узлы размером от 1 до 2 см представляют собой ГЦК. Согласно общепринятой практике, у пациентов с признаками цирроза дифференциальный диагноз ГЦК проводится без гистологического исследования ткани печени. При исследовании образований размером от 1 до 2 см необходимо использовать взаимоподтверждающие высокочувствительные методы – трехфазную КТ и МРТ [15].

Несмотря на то что специфичность анализа биоптата печени близка к 100%, высок риск ложноотрицательного результата. Отрицательный результат биопсии не исключает присутствия ГЦК. Пациенты с отрицательным результатом биопсии должны либо подвергаться повторной биопсии, либо обследоваться с применением расширенного диагностического протокола [16].

## Биомаркеры ГЦК

Альфа-фетопротеин (АФП) был открыт в 1956 г. Bergstrand и Czar [17], использовавшими бумагу для электрофоретического разделения человеческого сывороточного фетопротеина. Первые сведения о пригодности АФП в качестве диагностического маркера ГЦК были получены в 1961 г. Г.И. Абелевым [18].

АФП представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 70 кDa, синтезируемый в эндодермальных клетках желточного мешка в ходе раннего развития плода, а затем – в эмбриональных гепатоцитах [19]. Его концентрация достигает своего максимума (3 г/л) к 12–16-й неделе развития плода с последующим снижением до нормального уровня в течение 18 мес. [20]. Синтез АФП у взрослых людей подавлен. Патологическое повышение уровня данного маркера наблюдается во время регенерации печени или при гепатоканцерогенезе. Обширные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня сывороточного АФП сопутствует различным заболеваниям печени (вирусным гепатитам, циррозу печени, опухолям печени, а также метастазам), другим новообразованиям (в основном раку органов пищеварения: поджелудочной железы – 24%, желудка – 15%, толстого кишечника – 3%, желчного пузыря). Интересно, что positive predictive value АФП для ГЦК вирусной этиологии значительно ниже, чем для невирусной (PPV: 70% *vs* 94%, $P < 0,05$) [21]. Было многократно показано, что сывороточная концентрация АФП повышается по мере увеличения размера ГЦК. По этой причине АФП считается «золотым стандартом» среди сывороточных маркеров ГЦК. Тем не менее его ценность для скрининга групп риска остается под вопросом. Специфичность АФП в качестве диагностического маркера ГЦК составляет 76–96% и повышается при смещении в большую сторону критических показателей. В то же время чувствительность снижается на 25% для потенциально резецируемых опухолей (размером менее 3 см) и на 50% для опухолей размером более 3 см [22, 23].

Таким образом, в 70–80% случаев применение «золотого стандарта» диагностики ГЦК может приводить к получению ложноотрицательного результата.

В настоящее время считается, что ранняя диагностика ГЦК в развитых странах возможна в 30–60% случаев. Согласно статистике выявления ГЦК в Европе в 1990 г., опухоли размером менее 2 см составляли <5%, тогда как в Японии – 30% [7]. Применение в Японии значительно более эффективной стратегии ранней диагностики ГЦК с последующим радикальным хирургическим вмешательством привели к повышению постоперационной выживаемости [24]. В соответствии с этим предполагается, что внедрение ранней диагностики позволит выявлять к 2020 г. ГЦК и применять потенциально эффективную терапию в 40–60% случаев. Ограничения, имеющиеся у современных методов терапии, определяют необходимость применения новых методов ранней диагностики, как правило, основанных на современных методах визуализации и определении специфических биомаркеров ГЦК.

Идентифицированы три формы АФП: АФП-L1, АФП-L2 и АФП-L3. АФП-L1 является основной формой АФП в сыворотке крови пациентов с доброкачественной гепатопатией (хроническим гепатитом, циррозом). Концентрация АФП-L2 в сыворотке крови повышается при беременности, а также в присутствие опухолей желточного мешка. АФП-L3 – фракция представляет собой основную фракцию АФП, присутствующую в сыворотке крови пациентов с ГЦК [25, 26, 27]. АФП-L3 обнаруживается у 35% пациентов с ГЦК размером менее 3 см. В нескольких клинических исследованиях было показано, что АФП-L3 может быть обнаружен в сыворотке крови пациентов за 9–12 мес. до того, как опухоль выяв-

ляется при помощи методов визуализации [28, 29]. Чувствительность АФП-L3 в детекции ГЦК варьирует от 45% для опухолей размером менее 2 см до 90% для опухолей размером более 5 см [22]. При этом специфичность составляет более 95% [27, 30]. Индекс фукозилирования (АФП-L3/общий АФП) может использоваться в клинической практике. Было показано, что его значения, превышающие 10%, тесно ассоциированы с ухудшением функции печени и гистологической картины в печени: большей массой опухоли, инвазивным характером поражения и ранней тенденцией к метастазированию [28, 29]. Таким образом, АФП-L3 может использоваться как ранний биомаркер ГЦК, а также индикатор плохого прогноза. Особенно точные результаты скрининга ГЦК могут быть получены с использованием АФП-L3 в сочетании с одной из трех вновь выявленных гликоформ АФП, также пригодных для использования в качестве индивидуальных маркеров: АФП-P4, АФП-P5 и моносиалированный АФП [21].

**Дез-гамма-карбоксипротромбин (ДКП),** также известный как PIVKA-II (prorein induced by vitamin K absence or antagonist-II) представляет собой измененный неактивный протромбин.

ДКП был обнаружен в сыворотке крови пациентов в ходе антикоагуляционной терапии антагонистами витамина К. Был показан более высокий уровень ДКП в сыворотках крови пациентов с ГЦК, а также в случае рецидива ГЦК после резекции печени, что свидетельствует в пользу ДКП как ценного биомаркера ГЦК. Было доказано, что в сыворотке крови 50–60% пациентов с ГЦК в значительной концентрации присутствует ДКП, однако этот показатель снижался до 15–30% при ранней ГЦК [28, 31]. Согласно анализу, проведенному Nakagawa и соавт., чувствительность данного теста составляет 48–62% при специфичности 81–98%. Диагностическая значимость ДКП сравнима с таковой для АФП. Grazi и соавт. было показано, что показатели АФП и ДКП не коррелируют. Таким образом, комбинированное использование этих двух маркеров приводит к значительному повышению чувствительности (74,3%) и специфичности (87,2%) [32]. На настоящее время лучшим способом диагностики ГЦК считается одновременное определение АФП-L3 в сочетании с ДКП с использованием высокочувствительных иммуноферментных методик [32, 33].

**Альфа-l-фукозидаза (АФУ)** представляет собой нормальный лизосомальный фермент, гидролизирующий сахара, содержащие L-фукозу. В 1984 г. Deugnier и соавт. впервые показали, что уровень АФУ повышен у пациентов с ГЦК [34]. Было доказано, что уровень АФУ не зависит от размера опухоли и часто повышен при ранней ГЦК [35]. Также было показано, что чувствительность и специфичность АФУ при диагностике ГЦК составляют соответственно 80 и 70% [36]. АФУ может являться полезным маркером ГЦК при исследовании в сочетании с АФП и другим распространенным сывороточным ферментом – гамма-глутамил трансферазой.

**Гамма-глутамил трансфераза (ГГТ)** представляет собой гликолизированный мембранный белок, активность которого изменяется в различных физиологических и патологических условиях, включая клеточную дифференцировку и канцерогенез [37]. В основном данный фермент экскретируется Купферовскими клетками и эндотелием желчного протока. ГГТ (как и АФП) также в избытке продуцируется зародышевыми гепатобластами и клетками ГЦК [35]. Общая сывороточная ГГТ является общепризнанным маркером холестаза и не является специфическим маркером ГЦК сама по себе в отсутствие АФП и других более специфических по отношению к ГЦК биомаркеров. В нескольких исследованиях было показано, что использование различных методов электрофоретического разделения позволяет выделить до 11 фракций ГГТ, среди которых фракция ГГТ-II встречалась во всех случаях гепатомы. При этом показатели не коррелировали с АФП и ДКП [38]. Результаты десятилетних исследований показали, что ГГТ-II обнаруживается в 90% случаев ГЦК и отсутствует при остром или хроническом вирусном гепатите, внепеченочных опухолях, а также у беременных женщин и здоровых лиц [39].

**Глипикан-3 (ГПК-3)** представляет собой онкофетопротеин, являющийся гепаран-сульфатом, протеогликаном, связанным с мембраной клетки посредством гликозилфосфатидинозитола [40]. В норме ГПК-3 вовлечен в регуляцию пролиферации и выживания клетки в ходе эмбрионального развития и выступает в роли супрессора опухолей. Было описано снижение уровня данного фермента при раке молочной железы, яичников и аденокарциноме легкого и его повышение при ГЦК [41]. ГПК-3 отсутствуют в гепатоцитах здоровых лиц и пациентов с доброкачественными заболеваниями печени и могут быть обнаружены примерно у 50% пациентов с ГЦК и 33% пациентов с ГЦК, негативных по АФП и ДКП. Специфичность ГПК-3 в диагностике ГЦК составляет 100% [42]. В нескольких исследованиях было показано, что одновременное определение ГПК-3 и АФП может в значительной мере увеличивать чувствительность детекции ГЦК без снижения специфичности [43].

**Антиген плоскоклеточной карциномы (SCCA)** представляет семейство сериновых протеаз с высоким молекулярным весом, также известных как серпины. Два гомологичных гена кодируют две изоформы SCCA. Повышение уровня SCCA регистрировалось при раке тканей шеи и головы, а также при других эпителиальных раках, включая рак шейки матки и легкого. Обнаружение SCCA в ткани ГЦК было неожиданным, т. к. печень не содержит клеток плоского эпителия. В то же время гепатоциты имеют общее эмбриональное происхождение. Чувствительность и специфичность SCCA в диагностике ГЦК составляет 84 и 46% соответственно. Сочетание с исследованием АФП приводит к повышению точности диагноза до 90% [44].

## Заключение

Дифференцировка ранней ГЦК и диспластических узлов у пациентов с циррозом печени является крайне сложной задачей даже для опытного эксперта. Исследование сывороточных биомаркеров (АФП, АФП-L3, ДКП, АФУ, ГГТ, а также иммунных комплексов упомянутых маркеров с иммуноглобулинами класса М) имеет значительные диагностические ограничения. Одновременное исследование нескольких маркеров в различных комбинациях может привести к повышению точности дифференцировки ГЦК и доброкачественных заболеваний печени, однако проблема неуточненного диагноза в некоторых случаях сохраняется. Возможность анализа профиля экспрессии генов может стать полезным инструментом в диагностике злокачественных новообразований в ткани печени. Известно, что формирование и прогрессирование ГЦК связано с накоплением мутаций в геноме клеток, приводящих к экспрессиии онкоассоциированных генов: онкогенов, генов-супрессоров опухолей, генов, вовлеченных в регулирование таких сигнальных каскадов, как апоптоз и ангиогенез. Современные технологии позволяют исследователям одновременно наблюдать экспрессию тысяч РНК, что может представлять достаточно полную информацию для диагностики и лечения ГЦК. В формирование ГЦК вовлечено множество белков: обратная транскриптаза теломеразы, топоизомераза II, HSP-70, сериновая/треониновая киназа 15, фосфолипаза А2, инсулиноподобный фактор роста 2, коннексин 26, альфа-3-макроглобулин, плазминоген, тромбоспондин 2, рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа и т. д. В то же время значительными ограничениями широкого введения молекулярных технологий в клиническую практику является их высокая стоимость и малая доступность. Тем не менее со временем более широкое внедрение и автоматизация процессов приведут к снижению цены и более широкому распространению упомянутых технологий.

## Литература


1. *Bosch F.X. et al.* Epidemiology of hepatocellular carcinoma // Clin. Liver Dis. – 2005. – V. 9. – 2. – P. 191–211.
2. *Parkin D.M. et al.* Global cancer statistics, 2002 // CA Cancer. J. Clin. – 2005. V. 55. – 2. – P. 74–108.
3. *Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J.* Hepatocellular carcinoma // Lancet. – 2003. – V. 362. – 9399. – P. 1907–1917.
4. *Lupberger J., Hildt E.* Hepatitis B virus-induced oncogenesis // World J. Gastroenterol. – 2007. – V. 13, № 1. P. 74–81.
5. *Bruix J. et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver // J. Hepatol. – 2001. – V. 35. – 3. – P. 421–430.
6. *Llovet J.M. et al.* Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials // Hepatology. – 1999. – V. 29. – 1. – P. 62–67.
7. *Llovet J.M., Bruix J.* Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008 // J. Hepatol. – 2008. – V. 48. – Suppl 1. – P. S20–37.
8. *Blum H.E.* Hepatocellular carcinoma: therapy and prevention // World J. Gastroenterol. – 2005. V. 11. – 47. – P. 7391–7400.
9. *Colli A. et al.* Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review // Am. J. Gastroenterol. – 2006. V. 101. – 3. – P. 513–523.
10. *Lim J.H. et al.* Detection of hepatocellular carcinoma: value of adding delayed phase imaging to dual-phase helical CT // Am. J. Roentgenol. – 2002. V. 179. – 1. – P. 67–73.
11. *Burrel M. et al.* MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation // Hepatol. – 2003. – V. 38. – 4. – P. 1034–1042.
12. *Durand F. et al.* Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma // J. Hepatol. – 2001. – V. 35. – 2. – P. 254–258.
13. *Llovet J.M., Brú C., Bruix J.* Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification // Semin. Liver Dis. – 1999. – V. 19. – 3. – P. 329–338.
14. *Portolani N. et al.* Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications // Ann. Surg. – 2006. – V. 243. – 2. – P. 229–235.
15. *Stefaniuk P., Cianciara J., Wiercinska-Drapalo A.* Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. – 2010. – V. 16. – 4. – P. 418–424.
16. *Durand F., Belghiti J., Paradis V.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: role of biopsy // Liver Transpl. – 2007. – V. 13. – 11. – Suppl. 2. – P. S17–23.
17. *Bergstrand C.G., Czar B.* Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1956. – V. 8. – 2. – P. 174.
18. *Abelev G.I.* Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: review of experimental and clinical data // Cancer Res. – 1968. – V. 28. – 7. – P. 1344–1350.
19. *Yoshima H. et al.* Structure of the asparagine-linked sugar chains of alpha-fetoprotein purified from human ascites fluid // Cancer Res. – 1980. – V. 40. – 11. – P. 4276–4281.
20. *Debruyne E.N., Delanghe J.R.* Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: new aspects and applications // Clin. Chim. Acta. – 2008. – V. 395. – 1–2. – P. 19–26.
21. *Soresi M. et al.* Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma // Anticancer Res. – 2003. – V. 23. – 2 C. – P. 1747–1753.
22. *Trevisani F. et al.* Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status // J. Hepatol. – 2001. – V. 34. – 4. – P. 570–575.
23. *Gambarin-Gelwan M. et al.* Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – V. 95. – 6. – P. 1535–1538.
24. *Kokudo N., Makuuchi M.* Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma in Japan: the J-HCC guidelines // J. Gastroenterol. – 2009. – V. 44 Suppl 19. – P. 119–121.
25. *Taketa K.* Alpha-fetoprotein: reevaluation in hepatology // Hepatology. – 1990. – V. 12. – 6. – P. 1420–1432.
26. *Breborowicz J., Mackiewicz A., Breborowicz D.* Microheterogeneity of alpha-fetoprotein in patient serum as demonstrated by lectin affino-electrophoresis // Scand. J. Immunol. – 1981. – V. 14. – 1. – P. 15–20.
27. *Aoyagi Y. et al.* Fucosylation of serum alpha-fetoprotein in patients with primary hepatocellular carcinoma // Biochim. Biophys. Acta. – 1985. – V. 830. – 3. – P. 217–223.
28. *Yamashiki N. et al.* Usefulness of Lens culinaris agglutinin A-reactive fraction of alpha-fetoprotein (AFP-L3) as a marker of distant metastasis from hepatocellular carcinoma // Oncol. Rep. – 1999. – V. 6. – 6. – P. 1229–1232.
29. *Kumada T. et al.* Clinical utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinoma: special reference to imaging diagnosis // J. Hepatol. – 1999. – V. 30. – 1. – P. 125–130.
30. *Taketa K. et al.* Lectin-reactive profiles of alpha-fetoprotein characterizing hepatocellular carcinoma and related conditions // Gastroenterology. – 1990. – V. 99. – 2. – P. 508–518.
31. *Weitz I.C., Liebman H.A.* Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: a critical review // Hepatol. – 1993. – V. 18. – 4. – P. 990–997.

32. *Grazi G.L. et al.* The role of tumor markers in the diagnosis of hepatocellular carcinoma, with special reference to the des-gamma-carboxy prothrombin // Liver Transpl. Surg. – 1995. – V. 1. – 4. – P. 249–255.

33. *Sassa T. et al.* Clinical utility of simultaneous measurement of serum high-sensitivity des-gamma-carboxy prothrombin and Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – V. 11. – 12. – P. 1387–1392.

34. *Deugnier Y. et al.* Serum alpha-L-fucosidase: a new marker for the diagnosis of primary hepatic carcinoma? // Hepatol. – 1984. – V. 4. – 5. – P. 889–892.

35. *Zhou L., Liu J., Luo F.* Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. – 2006. – V. 12. – 8. – P. 1175–1181.

36. *Tangkijvanich P. et al.* Alpha-L-fucosidase as a serum marker of hepatocellular carcinoma in Thailand // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. – 1999. – V. 30. – 1. – P. 110–114.

37. *Daubeuf S. et al.* Differential regulation of gamma-glutamyltransferase mRNAs in four human tumour cell lines // Biochim. Biophys. Acta. – 2001. – V. 1568. – 1. – P. 67–73.

38. *Xu K.C. et al.* The diagnostic value of a hepatoma-specific band of serum gamma-glutamyl transferase // Int. J. Cancer. – 1985. – V. 36. – 6. – P. 667–669.

39. *Xu K. et al.* Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transferase isoenzyme for hepatocellular carcinoma: a 10-year study // Am. J. Gastroenterol. – 1992. – V. 87. – 8. – P. 991–995.

40. *Filmus J., Selleck S.B.* Glypicans: proteoglycans with a surprise // J. Clin. Invest. – 2001. – V. 108. – 4. – P. 497–501.

41. *Sung Y.K. et al.* Glypican-3 is overexpressed in human hepatocellular carcinoma // Cancer Sci. – 2003. – V. 94. – 3. – P. 259–262.

42. *Nakatsura T. et al.* Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – V. 306. – 1. – P. 16–25.

43. *Capurro M. et al.* Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. – 2003. – V. 125. – 1. – P. 89–97.

44. *Giannelli G., Antonaci S.* New frontiers in biomarkers for hepatocellular carcinoma // Dig. Liver Dis. – 2006. – V. 38. – 11. – P. 854–859.

*Гордейчук И.Н. (контактное лицо) – к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Тверской ГМА. 170000, г. Тверь, ул. Советская, 4. E-mail: gordeichuk.in@mail.ru. Тел. +7 (910) 648-61-79.*