

- tuberculosis // Cell. – 2014. – No 159 (7). – P. 1497-1509.
9. Domingo-Gonzales Racquel, Oliver Prince, Andrea Cooper, Shabaana A. Khader. Cytokines and chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection // Microbiology Spectrum. – 2016. – No 4 (5). – P. 1-37.
10. Grace S. Patricia, Sepideh Dolatshahi, Lenette L. Lu, Adam Cain, Fabrizio Palmieri, Linda Petrone. Antibody subclass and glycosylation shift following effective TB treatment // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 1-12.
11. Khan N., Vidyarthi A., Pahari S., Agrewala J. Distinct strategies employed by dendritic cells and macrophages in restricting Mycobacterium tuberculosis infection: different philosophies but same desire // International Reviews of Immunology. – 2016. – No 35 (5). – P. 386-398.
12. Lu L. Lenette, Amy W. Chung, Tracy R. Rosebrock. A functional role for antibodies in tuberculosis // Cell. – 2016. – No 167 (2). – P. 433-443.

ОНКОЛОГИЯ

УДК: 616.36 -002: 332.14: 614.88 - 083.98

ОНКОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Бригида К.С.¹, Хикматуллаева А.С.¹, Байжанов А.К.¹, Рахимова В.Ш.², Мирзаев Х.М.³, Файзуллаев Х.Н.¹, Абдукадырова М.А.¹

¹Научно-исследовательский институт вирусологии республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент,

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,

³Ташкентский областной онкологический диспансер

ХУЛОСА

Ушбу мақолада гепатоцеллюляр карцинома (ГЦК)ни эрта таъхислашнинг долзарб муаммоси ва мавжуд ҳамда истиқболли онкомаркерларнинг комплекс таҳлили кўриб чиқилган. Ҳар бир маркернинг чекловлари ва уларни биргаликда қўллаш имкониятларига алоҳида эътибор қаратилади. Таъкидланишича, бу соҳадаги сезиларли ютуқларга қарамай, мавжуд биомаркерларнинг ҳеч бири клиник амалиётда мустақил равишда қўллаш учун идеал хусусиятларга эга эмас. Турли биомаркерларни ультратовуш каби визуализация усуллари билан бирлаштириш энг истиқболли ёндашув эканлиги ҳақида хулосага келинди.

Калим сўзлар: ГЦК, онкомаркерлар, альфа-фетопропротеин, AFP-L3, дес-гамма-карбокситротромбин, остеопонтин, мидкин, глипикан-3, альфа-1 фукозидаза, Голжи-73 оқсилли, ясси ҳужайрали карцинома антигени.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире, занимая седьмое место по

SUMMARY

This article discusses the current problem of early diagnostics of HCC and a comprehensive analysis of existing and promising tumor markers. Particular attention is paid to the limitations of each marker and the potential for their combined use. It is emphasized that, despite significant progress in this area, none of the existing biomarkers has ideal characteristics for independent use in clinical practice. It is concluded that the most promising approach is a combination of various biomarkers with visualization methods, such as ultrasound.

Keywords: HCC, tumor markers, alpha-fetoprotein, AFP-L3, des-gamma-carboxyprothrombin, osteopontin, midkine, glypican-3, alpha-1 fucosidase, Golgi protein-73, squamous cell carcinoma antigen.

частоте диагностирования и характеризуется высокой смертностью [4]. Уникальность ГЦК заключается в том, что она обычно развивается на фоне хро-

нических заболеваний печени, особенно цирроза, что усложняет лечение и прогноз. Пятилетняя выживаемость при ГЦК составляет всего 18-20% из-за конкурирующих рисков печеночной недостаточности [15].

Более половины смертей от ГЦК приходится на страны Азии, что связано с высокой распространенностью вируса гепатита В (HBV). В западных странах наблюдается рост заболеваемости ГЦК, обусловленный увеличением случаев неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), алкогольной болезни печени и осложнений, связанных с гепатитом С (HCV), несмотря на доступность современной противовирусной терапии [20,41,49]. По данным CDA Foundation, распространенность вирусных гепатитов В и С в Узбекистане остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. В Узбекистане в 2019 году была запущена пилотная программа по ликвидации гепатита в Ташкенте, направленная на массовое тестирование и лечение населения. Первые результаты программы показали, что среди протестированных 4,4% имели положительный результат на HBsAg, а 4,3% - на антитела к HCV, что подтверждает высокую распространенность этих инфекций, которые, в свою очередь, являются ключевыми факторами риска развития ГЦК. Это подчеркивает критическую необходимость внедрения эффективных стратегий для ранней диагностики и лечения ГЦК в нашей стране [55].

Стадия, на которой диагностируется ГЦК, имеет решающее значение для прогноза. Пациенты с ранней стадией заболевания имеют доступ к потенциально излечивающим методам терапии, включая резекцию, абляцию и трансплантацию печени. У таких пациентов 5-летняя выживаемость может превышать 70%. Напротив, пациенты с поздней стадией ГЦК обычно могут рассчитывать только на паллиативную системную терапию с низкой эффективностью, и их 5-летняя выживаемость составляет менее 5% [12,16]. К сожалению, большинству пациентов диагноз ставится на поздних стадиях из-за недостаточного использования методов наблюдения и отсутствия стратегий, основанных на оценке риска [9].

По данным GLOBOCAN 2020, распространенность гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в Узбекистане свидетельствует о значительном бремени заболевания. В 2020 году в стране было зарегистрировано примерно 5,6 случаев ГЦК на 100 000 населения. Уровень смертности от данного заболевания составил около 4,2 случаев на 100 000 населения, что указывает на серьезные последствия и высокую летальность. Общее количество новых случаев ГЦК в Узбекистане в 2020 году составило приблизительно 1 600. Эти показатели подчеркивают необходимость активных мер по диагностике и лечению гепатоцеллюлярной карциномы, а также разработку программ по профилактике и раннему выявлению заболевания [56].

Эти данные подчеркивают необходимость ак-

тивных мер по диагностике и лечению гепатоцеллюлярной карциномы, а также разработку программ по профилактике и раннему выявлению заболевания. Рекомендуется проводить наблюдение за пациентами из группы риска, включая людей с циррозом любой этиологии и определенные группы с хронической инфекцией HBV [29]. Согласно руководствам, наблюдение должно включать ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости каждые 6 месяцев, с измерением уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови или без него [39].

Однако недавний метаанализ показал, что чувствительность УЗИ для раннего выявления ГЦК составляет всего 45%, с значительной вариабельностью (от 21% до 89%) в разных исследованиях [44]. Это подчеркивает ограничения методов наблюдения, основанных на визуализации. Другие исследования также указывают на потенциальный вред от УЗИ-наблюдения из-за недостаточной специфичности, что может приводить к ненужным дополнительным тестам и связанным с ними рискам [1,23]. Кроме того, наличие цирроза и ожирения, более распространенных у западных пациентов по сравнению с азиатскими, снижает чувствительность УЗИ брюшной полости [38].

Таким образом, существует острая необходимость в разработке и валидации биомаркеров на основе анализа крови, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью для раннего выявления ГЦК. Несколько потенциальных биомаркеров находятся на стадии изучения, и их внедрение может значительно улучшить раннюю диагностику ГЦК, что критически важно для повышения выживаемости пациентов с этим агрессивным заболеванием.

Альфа-фетопротеин (АФП) является наиболее распространенным биомаркером для раннего выявления ГЦК и единственным клинически проверенным биомаркером. Однако в настоящее время АФП не рекомендуется использовать самостоятельно для наблюдения за ГЦК из-за проблем с его специфичностью и ограниченной чувствительностью на ранних стадиях заболевания [5]. Недавний метаанализ показал, что комбинация АФП с УЗИ брюшной полости повышает чувствительность раннего выявления ГЦК до 63%, по сравнению с 45% при использовании только УЗИ [44]. Однако следует учитывать, что ложноположительные результаты АФП могут возникать при повышении уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), что часто наблюдается при хронических гепатитах В и С [49]. Важно отметить, что у 40-50% пациентов с ГЦК не наблюдается повышения уровня АФП, что ограничивает чувствительность этого маркера при использовании его в качестве единственного метода диагностики. Согласно опубликованным когортным исследованиям, чувствительность АФП для выявления ранней ГЦК варьируется от 39% до 64%, а специфичность - от 76% до 97% [7,8,27,31,37]. Пороговые значения АФП в сыворотке крови разли-

чаются в разных исследованиях, но значение 20 нг/мл обычно считается приемлемым для ранней диагностики ГЦК. Для пациентов, находящихся под наблюдением, динамика изменения уровня АФП во времени оказалась более информативной, чем отдельные измерения при выявлении ГЦК на ранней стадии (площадь под ROC-кривой 0,81 против 0,76) [24,42]. Несмотря на ограничения, АФП остается важным инструментом в комплексной диагностике ГЦК, особенно в сочетании с методами визуализации. Однако его использование должно быть тщательно интерпретировано в контексте клинической картины и результатов других диагностических методов.

AFP-L3, также известный как реактивный к агглютинуину *lens culinaris* AFP, представляет собой фукозилированную гликоформу AFP, которая была исследована для выявления ранней стадии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [40]. В отличие от традиционного анализа AFP-L3, требующего уровня AFP выше 10 нг/мл, использование высокочувствительного анализа (hs-AFP-L3) позволяет проводить измерения у пациентов с уровнем AFP всего 2 нг/мл [21]. Несмотря на то, что AFP-L3 демонстрирует лучшую специфичность для раннего выявления ГЦК по сравнению с AFP (около 90%), его чувствительность остается ниже и составляет 49-60% [25,29,34]. Исследование по проверке биомаркеров, проведенное в Корее на 42 пациентах с ГЦК, показало, что AFP-L3 имеет площадь под ROC кривой 0,73 на момент постановки диагноза ГЦК, в то время как для AFP этот показатель составил 0,77. Для 38 пациентов с ранней стадией ГЦК площадь под ROC кривой AFP составил 0,76, что улучшилось до 0,81 при сочетании с AFP-L3. Важно отметить, что уровень AFP-L3 был значительно выше у пациентов с ГЦК за 6 месяцев до клинической диагностики по сравнению с контрольной группой [10]. В ходе исследования, включавшего 131 пациента с ранней стадией ГЦК, площадь под ROC кривой AFP-L3 составил 0,66 по сравнению с 0,80 для одного AFP [29]. Однако одним из основных ограничений AFP-L3 является то, что сам AFP имеет низкую чувствительность, и исследование любой его изоформы не улучшает этот показатель. AFP-L3 показывает перспективные результаты в ранней диагностике ГЦК, особенно в комбинации с AFP. Однако его ограниченная чувствительность остается проблемой. Дальнейшие исследования могут быть направлены на поиск комбинаций биомаркеров или новых методов анализа для повышения эффективности ранней диагностики ГЦК.

Дез-гамма-карбокситротромбин (ДКП) представляет собой аномальную форму протромбина, образующуюся в результате недостаточности витамина К. Эта недостаточность возникает из-за нарушений внутриклеточного транспорта, дефектов фермента гамма-карбоксилазы и изменений цитоскелета, которые препятствуют усвоению витамина К в процессе

злокачественной трансформации гепатоцитов [2]. Чувствительность и специфичность ДКП при выявлении ранней стадии ГЦК варьируются в пределах 34–62% и 81–98% соответственно [43]. В исследовании, включавшем 131 пациента с ранней ГЦК, показатель площади под ROC-кривой для ДКП составил 0,72 [29]. Комбинирование уровней ДКП и АФП может повысить чувствительность диагностики до 80% для крупных опухолей (>3 см) и до 70% для небольших опухолей (2–3 см) [10]. ДКП используется во многих странах мира для раннего выявления ГЦК и может иметь ценность как часть панели биомаркеров. ДКП является перспективным биомаркером для диагностики ГЦК, особенно в комбинации с другими маркерами. Использование ДКП в составе панели биомаркеров может повысить эффективность ранней диагностики ГЦК, что особенно важно для улучшения прогноза и выбора оптимальной тактики лечения пациентов.

Остеопонтин представляет собой фосфопротеин, связывающий интегрин, который играет важную роль в клеточной сигнализации и регуляции прогрессирования опухоли [11,36,52]. Этот биомаркер привлек внимание исследователей как потенциальный инструмент для раннего выявления ГЦК. Метаанализ 4 исследований, оценивающих эффективность остеопонтина для выявления ГЦК на ранних стадиях, показал чувствительность 49% (95% ДИ: 42–56) и специфичность 72% (95% ДИ: 68–76). Интересно отметить, что комбинация остеопонтина и АФП значительно улучшила диагностические характеристики. При их совместном использовании чувствительность возросла до 73% (95% ДИ: 67–79), при этом специфичность незначительно снизилась до 68% (95% ДИ: 64–72). Одно из исследований с участием 78 пациентов с ранней стадией ГЦК и 76 пациентов с циррозом. В этом исследовании остеопонтин показал лучшие результаты по сравнению с АФП для раннего выявления ГЦК (площадь под ROC-кривой: 0,73 [95% ДИ: 0,62–0,85] против 0,68 [95% ДИ: 0,54–0,82]) [36]. Более того, эффективность диагностики значительно улучшилась при комбинировании остеопонтина с АФП, достигнув \bar{Y} 0,81 (95% ДИ: 0,70–0,91) для ранней стадии ГЦК. Остеопонтин представляется перспективным биомаркером для ранней диагностики ГЦК, особенно в комбинации с АФП. Его способность улучшать диагностическую точность, особенно на ранних стадиях заболевания, делает его ценным дополнением к существующим методам скрининга. Однако для окончательного подтверждения его клинической значимости и определения оптимальных алгоритмов использования в сочетании с другими маркерами необходимы дальнейшие исследования.

Мидкин (MDK) представляет собой фактор роста, связывающий гепарин, который играет важную роль в росте клеток, инвазии и ангиогенезе во время прогрессирования рака [22]. Исследования показали,

что уровни MDK повышаются у пациентов с очень ранней стадией ГЦК и снижаются после успешного хирургического лечения. При неполном излечении или рецидиве ГЦК уровни MDK остаются повышенными или продолжают расти [45]. Исследование, включавшее 119 пациентов с ГЦК на ранней стадии, продемонстрировало высокую диагностическую эффективность MDK. Чувствительность MDK составила 87%, а специфичность - 90%, что значительно превосходит показатели AFP, чувствительность и специфичность которого составили 52% и 35% соответственно. Площадь под ROC-кривой для MDK в этом исследовании достигла 0,92 при сравнении пациентов с ГЦК на ранней стадии и пациентов с циррозом. Комбинированное использование MDK и AFP позволило повысить частоту раннего выявления ГЦК до впечатляющих 96% [54]. Однако в небольшом исследовании, проведенном среди пациентов с циррозом, связанным с неалкогольным стеатогепатитом, MDK не показал превосходства над AFP для раннего выявления ГЦК. Тем не менее, MDK был повышен примерно у половины пациентов, у которых не наблюдалось повышения AFP [45]. MDK представляется перспективным биомаркером для ранней диагностики ГЦК, демонстрируя высокую чувствительность и специфичность, особенно на ранних стадиях заболевания. Его способность выявлять ГЦК у пациентов с нормальным уровнем AFP делает его ценным дополнением к существующим диагностическим методам. Комбинация MDK с AFP может значительно улучшить раннее выявление ГЦК. Однако для окончательного подтверждения клинической значимости MDK и определения оптимальных алгоритмов его использования необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования, особенно у пациентов с различными этиологиями заболеваний печени.

Глипикан-3 (GPC-3) представляет собой гепарансульфатный протеогликан, расположенный на поверхности клеток, который играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации и подавлении опухолевого роста [6,50,51]. Этот биомаркер привлек внимание исследователей как потенциальный инструмент для ранней диагностики ГЦК. Метаанализ, охвативший 19 исследований биомаркеров, выявил, что чувствительность GPC-3 для раннего обнаружения ГЦК при изолированном использовании составляет около 55%, что считается недостаточно оптимальным [19]. Однако при комбинировании GPC-3 с АФП чувствительность возрастает до 76%, что указывает на потенциальную эффективность их совместного применения. Одной из сильных сторон GPC-3 является его высокая специфичность, превышающая 95% [19,33,35]. Это свойство делает GPC-3 перспективным дополнительным биомаркером, способным повысить чувствительность АФП или других сывороточных биомаркеров при диагностике ГЦК. GPC-3 демонстрирует потенциал в качестве дополнительного биомаркера для ранней диагностики

ГЦК, особенно в комбинации с АФП. Его высокая специфичность может компенсировать недостаточную чувствительность при изолированном использовании. Однако следует отметить, что имеющиеся данные о применении GPC-3 для раннего выявления ГЦК ограничены, что указывает на необходимость дальнейших исследований для полной оценки его диагностической ценности и определения оптимальных алгоритмов использования в клинической практике.

Альфа-1 фукозидаза (AFU) представляет собой лизосомальный фермент, уровень которого повышается у пациентов с ГЦК. Исследование биомаркеров, включавшее 57 пациентов с ранней стадией ГЦК, показало, что чувствительность и специфичность AFU при раннем выявлении ГЦК составили 56% и 69% соответственно [47]. Однако комбинирование AFU с AFP не привело к значительному улучшению чувствительности или площади под ROC-кривой. Одним из ограничений использования AFU является его низкая специфичность. Повышенная экспрессия AFU наблюдается не только при ГЦК, но и при других состояниях, таких как сахарный диабет, панкреатит и гипотиреоз. Кроме того, уровень AFU может варьироваться в зависимости от расовой и этнической принадлежности пациента [14]. Несмотря на эти ограничения, небольшое исследование с участием 27 пациентов продемонстрировало потенциальную ценность AFU для раннего выявления ГЦК. Результаты показали, что активность AFU была повышена у 85% пациентов по крайней мере за 6 месяцев до клинического выявления ГЦК [17]. Это указывает на возможность использования AFU в качестве раннего маркера развития ГЦК. AFU демонстрирует определенный потенциал в качестве биомаркера для ранней диагностики ГЦК. Однако ее ограниченная специфичность и вариабельность в зависимости от различных факторов требуют дальнейших исследований. Результаты небольшого исследования, показывающие повышение активности AFU задолго до клинического выявления ГЦК, подчеркивают необходимость проведения более масштабных исследований для оценки эффективности AFU в ранней диагностике ГЦК и определения его роли в комбинации с другими биомаркерами.

Белок Гольджи-73 (GP-73) является перспективным биомаркером для диагностики ГЦК и оценки прогрессирования фиброза печени. Этот трансмембранный белок экспрессируется в эпителиальных клетках и демонстрирует повышенные уровни у пациентов с ГЦК и прогрессирующим фиброзом, особенно при инфекциях вирусами гепатита В и С [3,18]. Исследование показало, что GP-73 обладает чувствительностью 69% и специфичностью 86% при дифференциации ГЦК от цирроза. Для выявления ранней стадии ГЦК эти показатели составили 62% и 88% соответственно. Комбинация GP-73 с АФП значительно улучшила диагностические характеристики, повысив чувствительность до 98% и специфичность

до 85% при различении всех стадий ГЦК от цирроза [28]. Метаанализ продемонстрировал, что чувствительность GP-73 составляет 79%, а специфичность - 62%, что сопоставимо с эффективностью АФП [52]. Однако существует ряд технических проблем, связанных с измерением GP-73. Наиболее точное определение изоформы GP-73, ассоциированной с ГЦК, требует использования метода вестерн-блоттинга. Разработка анализов на основе ELISA, более подходящих для клинического применения, оказалась сложной задачей из-за трудностей в выявлении специфических изоформ GP-73, связанных с ГЦК. GP-73 представляет собой многообещающий биомаркер для диагностики ГЦК и оценки прогрессирования заболеваний печени. Его диагностическая эффективность сопоставима или превосходит традиционные маркеры, особенно в комбинации с АФП. Однако для широкого клинического применения GP-73 необходимо преодолеть технические трудности, связанные с его измерением, и разработать более удобные методы анализа. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию методов определения GP-73 и уточнение его роли в алгоритмах ранней диагностики ГЦК.

Антиген плоскоклеточной карциномы (SCCA) является ингибитором сериновой протеазы, обнаруживаемым в плоском эпителии. Этот белок экспрессируется неопластическими эпителиальными клетками и гепатоцитами, где он способствует росту опухоли путем подавления апоптоза. SCCA привлек внимание исследователей как потенциальный биомаркер ГЦК. Исследования показали, что SCCA обладает высокой чувствительностью к ГЦК, достигающей 89%. Однако его специфичность при дифференциации ГЦК от цирроза печени оказалась низкой, составляя всего 50% [13,32]. Это ограничивает его самостоятельное использование в диагностике ГЦК. Помимо свободного SCCA, исследователи изучали диагностический потенциал иммунного комплекса SCCA-IgM. Метаанализ 11 исследований показал, что SCCA имеет площадь под ROC-кривой 0,80, в то время как для SCCA-IgM этот показатель составил 0,77 [26,46]. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной ценности обоих маркеров в диагностике ГЦК. К сожалению, эффективность SCCA и SCCA-IgM в выявлении ранней стадии ГЦК не была отдельно оценена в этих исследованиях. Это оставляет открытым вопрос о их применимости для раннего обнаружения ГЦК, что особенно важно для улучшения прогноза заболевания. SCCA и его иммунный комплекс SCCA-IgM демонстрируют потенциал в качестве биомаркеров для диагностики ГЦК. Однако их низкая специфичность и отсутствие данных об эффективности при ранней диагностике ограничивают их самостоятельное применение. Дальнейшие исследования необходимы для оценки их роли в комбинации с другими маркерами и определения их ценности в ранней диагностике ГЦК.

ВЫВОДЫ

Следует отметить, что несмотря на значительный прогресс в изучении биомаркеров для ранней диагностики ГЦК, ни один из существующих маркеров не обладает идеальным сочетанием чувствительности и специфичности для самостоятельного применения. Альфа-фетопротейн (АФП), хотя и широко используется, имеет ограниченную чувствительность и специфичность. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения и разработки новых онкомаркеров для повышения точности диагностики ГЦК.

Комбинированный подход, включающий использование нескольких биомаркеров в сочетании с современными методами визуализации, представляется наиболее перспективным для улучшения ранней диагностики ГЦК. Учитывая высокую распространенность вирусных гепатитов в Узбекистане и связанный с этим риск развития ГЦК, крайне важно адаптировать мировой опыт к местным условиям и разработать комплексную стратегию диагностики и мониторинга. Это должно включать регулярный скрининг пациентов с факторами риска, использование комбинированных диагностических подходов и внедрение современных методов визуализации.

Таким образом, дальнейшее изучение и внедрение новых онкомаркеров в сочетании с усовершенствованными методами визуализации имеет решающее значение для повышения эффективности ранней диагностики ГЦК. Это, в свою очередь, может существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с данным заболеванием, особенно в регионах с высокой распространенностью факторов риска, таких как Узбекистан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atiq O, Tiro J, Yopp AC, Muffler A, Marrero JA, Parikh ND, et al An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017;65:1196–205.
2. Bertino G, Ardori AM, Calvagno GS, Bertino N, Boemi PM. Prognostic and diagnostic value of des- γ -carboxy prothrombin in liver cancer. *Drug News Perspect* 2010;23:498–508.
3. Block TM, Comunale MA, Lowman M, Steel LF, Romano PR, Fimmel C, et al Use of targeted glycoproteomics to identify serum glycoproteins that correlate with liver cancer in woodchucks and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:779–84.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
5. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Disease. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–2.
6. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al Glypican-3: a novel serum

- and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:89–97.
7. Chalasani N, Horlander JC Sr, Said A, Hoen H, Kopecky KK, Stockberger SM Jr, et al Screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2988–93.
 8. Chang TS, Wu YC, Tung SY, Wei KL, Hsieh YY, Huang HC, et al Alpha-fetoprotein measurement benefits hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:836–44.
 9. Choi DT, Kum H-C, Park S, Ohsfeldt RL, Shen Y, Parikh ND, et al Hepatocellular carcinoma screening is associated with increased survival of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:976–87.
 10. Choi J, Kim GA, Han S, Lee W, Chun S, Lim YS. Longitudinal assessment of three serum biomarkers to detect very early-stage hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2019;69:1983–94.
 11. Fedarko NS, Jain A, Karadag A, Van Eman MR, Fisher LW. Elevated serum bone sialoprotein and osteopontin in colon, breast, prostate, and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:4060–6.
 12. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182–236.
 13. Giannelli G, Marinosci F, Trerotoli P, Volpe A, Quaranta M, Dentico P, et al SCCA antigen combined with alpha-fetoprotein as serologic markers of HCC. *Int J Cancer* 2005;117:506–9.
 14. Giardina M, Matarazzo M, Varriale A, Morante R, Napoli A, Martino R. Serum alpha-L-fucosidase. A useful marker in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1992;70:1044–8.
 15. Golabi P, Fazel S, Otgonsuren M, Sayiner M, Locklear CT, Younossi ZM. Mortality assessment of patients with hepatocellular carcinoma according to underlying disease and treatment modalities. *Medicine* 2017;96:e5904.
 16. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358–80.
 17. Ishizuka H, Nakayama T, Matsuoka S, Gotoh I, Ogawa M, Suzuki K, et al Prediction of the development of hepato-cellular-carcinoma in patients with liver cirrhosis by the serial determinations of serum alpha-L-fucosidase activity. *Intern Med* 1999;38:927–31.
 18. Ismail MM, Morsi HK, Abdulateef NA, Noaman MK, Abou El-Ella GA. Evaluation of prothrombin induced by vitamin K absence, macrophage migration inhibitory factor and Golgi protein-73 versus alpha fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis and surveillance. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77:175–83.
 19. Jia X, Liu J, Gao Y, Huang Y, Du Z. Diagnostic accuracy of serum glypican-3 in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Arch Med Res* 2014;45:580–8.
 20. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Hepatology* 2020;71:44–55.
 21. Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively. *Hepatol Res* 2011;41:1036–45.
 22. Koide N, Hada H, Shinji T, Ujike K, Hirasaki S, Yumoto Y, et al Expression of the midkine gene in human hepatocellular carcinomas. *Hepatogastroenterology* 1999;46:3189–96.
 23. Konerman MA, Verma A, Zhao B, Singal AG, Lok AS, Parikh ND. Frequency and outcomes of abnormal imaging in patients with cirrhosis enrolled in a hepatocellular carcinoma surveillance program. *Liver Transpl* 2019;25:369–79.
 24. Lee E, Edward S, Singal AG, Lavieri MS, Volk M. Improving screening for hepatocellular carcinoma by incorporating data on levels of alpha-fetoprotein, over time. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:437–40.
 25. Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 2001;313:15–9.
 26. Liu CH, Gil-Gomez A, Ampuero J, Romero-Gomez M. Diagnostic accuracy of SCCA and SCCA-IgM for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int* 2018;38:1820–31.
 27. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al Des- γ -carboxy prothrombin and α -fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493–502.
 28. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, et al Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:110–8.
 29. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723–50.
 30. Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, Steel L, Mehta A, Fimmel CJ, et al GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;43:1007–12.
 31. Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S. Prospective study of α -fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:61–6.
 32. Pozzan C, Cardin R, Piciocchi M, Cazzagon N, Maddalo G, Vanin V, et al Diagnostic and prog-

- nostic role of SCCA-IgM serum levels in hepatocellular carcinoma (HCC). *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1637–44.
33. Qiao S-S, Cui Z, Gong L, Han H, Chen P-C, Guo L-M, et al Simultaneous measurements of serum AFP, GPC-3 and HCCR for diagnosing hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2010;58:1718–24.
34. Sassa T, Kumada T, Nakano S, Uematsu T. Clinical utility of simultaneous measurement of serum high-sensitivity des-[gamma]-carboxy prothrombin and Lens culinaris agglutinin A-reactive a-fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1387–92.
35. Shafizadeh N, Ferrell LD, Kakar S. Utility and limitations of glypican-3 expression for the diagnosis of hepatocellular carcinoma at both ends of the differentiation spectrum. *Mod Pathol* 2008;21:1011–8.
36. Shang S, Plymoth A, Ge S, Feng Z, Rosen HR, Sangrajang S, et al Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012;55:483–90.
37. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432–8.
38. Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T, Marrero JA, Yopp A, Kono Y, et al Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:169–77.
39. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001624.
40. Taketa K, Endo Y, Sekiya C, Tanikawa K, Koji T, Taga H, et al A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive α -fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993;53:5419–23.
41. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999–2016: observational study. *BMJ* 2018;362:k2817.
42. Tayob N, Stingo F, Do KA, Lok ASF, Feng Z. A Bayesian screening approach for hepatocellular carcinoma using multiple longitudinal biomarkers. *Biometrics* 2018;74:249–59.
43. Tsai SL, Huang GT, Yang PM, Sheu JC, Sung JL, Chen DS. Plasma Des- γ -carboxyprothrombin in the early stage of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990;11:481–7.
44. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706–18.
45. Vongsuvan R, van der Poorten D, Iseli T, Strasser SI, McCaughan GW, George J. Midkine increases diagnostic yield in AFP negative and NASH-related hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2016;11:e0155800.
46. Witjes CD, van Aalten SM, Steyerberg EW, Borsboom GJ, de Man RA, Verhoef C, et al Recently introduced biomarkers for screening of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2013;7:59–64.
47. Xing H, Qiu H, Ding X, Han J, Li Z, Wu H, et al Clinical performance of alpha-L-fucosidase for early detection of hepatocellular carcinoma. *Biomark Med* 2019;13:545–55.
48. Yang JD, Dai J, Singal AG, Gopal P, B DA, Nguyen MH, et al Improved performance of serum alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis in HCV cirrhosis with normal alanine transaminase. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:1085–92.
49. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:589–604.
50. Yao M, Yao D-F, Bian Y-Z, Wu W, Yan X-D, Yu D-D, et al Values of circulating GPC-3 mRNA and alpha-fetoprotein in detecting patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12:171–9.
51. Yao M, Yao D-F, Bian Y-Z, Zhang C-G, Qiu L-W, Wu W, et al Oncofetal antigen glypican-3 as a promising early diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011;10:289–94.
52. Zhao J, Dong L, Lu B, Wu G, Xu D, Chen J, et al Down-regulation of osteopontin suppresses growth and metastasis of hepatocellular carcinoma via induction of apoptosis. *Gastroenterology* 2008;135:956–68.
53. Zhou Y, Yin X, Ying J, Zhang B. Golgi protein 73 versus alpha-fetoprotein as a biomarker for hepatocellular carcinoma: a diagnostic meta-analysis. *BMC Cancer* 2012;12:17.
54. Zhu W-W, Guo J-J, Guo L, Jia H-L, Zhu M, Zhang J-B, et al Evaluation of midkine as a diagnostic serum biomarker in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:3944–54.
55. <https://cdafound.org/ru/progress-toward-hepatitis-b-and-hepatitis-c-elimination-using-a-catalytic-funding-model-tashkent-uzbekistan-december-6-2019-march-15-2020/>
56. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/860-uzbekistan-fact-sheets.pdf>