

Абаева Кристина Александровна
студентка
Северо-Осетинская государственная медицинская академия
Минздрава России
Россия, г. Владикавказ

Бадриев Заур Феликсович
студент
Северо-Осетинская государственная медицинская академия
Минздрава России
Россия, г. Владикавказ

Епхиев Александр Алибекович
кандидат медицинских наук,
заведующий кафедрой патологической анатомии с судебной
медициной
Северо-Осетинская государственная медицинская академия
Минздрава России
Россия, г. Владикавказ

АКТУАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О БИОМАРКЕРАХ РАННИХ СТАДИЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ: ОБЗОР

Аннотация: В статье приведен обзор актуальной опубликованной научной литературы по изучению перспективных маркеров ранних стадий гепатоцеллюлярной карциномы. Представлены результаты проведенных исследований и опубликованных метаанализов, характеризующих чувствительность и специфичность потенциальных маркеров, а также их сравнительный анализ. Полученные результаты могут быть полезными в определении тактики скрининга гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, ранние стадии, биомаркеры, альфа-фетопроtein, дез-гамма-карбоксипротромбин, альфа-фетопроtein, связанный с лектинами, глипикан-3.

Abaeva Kristina Alexandrovna
student
North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia
Russia, Vladikavkaz

Badriev Zaur Feliksovich
student
North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

Russia, Vladikavkaz

*Erpkhiev Alexander Alibekovich
candidate of medical sciences,*

*Head of the Department of Pathological Anatomy with Forensic Medicine,
North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia
Russia, Vladikavkaz*

ACTUAL BIOMARKERS OF EARLY STAGES OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: REVIEW

***Abstract:** The article presents a review of the current published scientific literature about promising markers of the hepatocellular carcinoma early stages. Results contain data about the sensitivity and specificity of the biomarkers and the comparative analysis.*

Key words: hepatocellular carcinoma, early stages, biomarkers, alpha-fetoprotein, des-gamma-carboxyprothrombin, lectin-associated alpha-fetoprotein, glypican-3.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является пятой по распространенности опухолью и составляет от 75% до 85% всех случаев рака печени [1, 2, 3]. ГЦК - многофакторное заболевание с большим количеством факторов риска: хронические вирусные гепатиты В и С, злоупотребление алкоголем, курение и диабет 2 типа и т.д. [4]. Диагностическая проблема заключается в прогностической разнице между ранней и поздней стадиями ГЦК. В результате у большинства пациентов диагностируется поздняя стадия ГЦК с пятилетней выживаемостью всего 10,1%.

Таким образом, ранняя диагностика необходима для улучшения выживаемости пациентов с ГЦК, для чего следует совершенствовать методы скрининга.

Цель исследования: анализ актуальной опубликованной научной литературы с целью определения наиболее перспективных биомаркеров для раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы.

Материалы и методы. Проведён литературный обзор опубликованных клинических исследований и метаанализов с последующим анализом информации.

Результаты и их обсуждение. Нами были проанализированы результаты нескольких исследований, включающих изучение прогностической ценности биохимических маркеров, рассматриваемых в качестве потенциальных индикаторов скрининга ГЦК.

Так, альфа-фетопротеин был указан как наиболее широко используемый биомаркер ГЦК, используемый в клинике, однако его чувствительность и специфичность не были признаны оптимальными (Xiao-Na Liu, Dan-Ni Cui, Yu-Fang Li, Yun-He Liu, Gang Liu, and Lei Liu). В своем метаанализе авторы также изучали десатурация-γ-блокирующий тромбин (ДКП) и фосфатидилинозитолпротеогликан-3 (ГПК-3) [5, 6].

По их данным, сочетание нескольких биомаркеров улучшает показатели ранней диагностики. Было выяснено, что чувствительность и специфичность сывороточного GP73 для ГЦК составляла 74,6% и 97,4% соответственно, а для АФП - 58,2% и 85,3% [7].

Комбинация GP73 и АФП повысила чувствительность до 89,2% и специфичность до 85,2% [8].

Было проведено еще одно исследования (Jorge A. Marrero, Ziding Feng, Yinghui Wang, Mindie H. Nguyen, Alex S. Befeler, Lewis R. Roberts, K. Rajender Reddy, Denise Harnois, Josep M. Llovet, Daniel Normolle, Jackie Dalhgren, David Chia, Anna S. Lok, Paul D. Wagner, Sudhir Srivastava and Myron Schwartz в 7 академических медицинских центрах США. Контрольную группу составляли пациенты с компенсированным циррозом печени, а исследуемая группа – пациенты с ГЦК. Уровни AFP, DCP и AFP-L3 измерялись вслепую по клиническим данным в центральной референс-лаборатории.

В исследовании был сделан вывод о необходимости более качественных исследований для определения значимости АФП на ранней стадии ГЦК.

Также в рекомендациях было указано УЗИ в качестве основного контрольного теста у пациентов с циррозом печени [9]. Однако уровень рекомендации был низким, что указывало на то, что он был подтвержден ретроспективными, а не проспективными когортными исследованиями. Более того систематический обзор показал, что уровень доказательности УЗИ в качестве контрольного теста низок, а достоверность данных ограничена размером выборки, переменной частотой наблюдения, степенью поражения печени и погрешностью проверки [10].

Дез-гамма-карбоксипротромбин (DCP) и связанный с лектинами АФП (AFP-L3) являются другими потенциальными сывороточными биомаркерами ГЦК. Была определена чувствительность и специфичность DCP и AFP-L3 для диагностики ранней ГЦК.

Авторы провели большое исследование «случай-контроль» биомаркеров фазы 2, определенное EDRN. Диагноз ГЦК был подтверждён гистологическим исследованием или соответствующими характеристиками визуализации, как это определено общепринятыми рекомендациями [11]. Всего в исследование было включено 836 пациентов, из которых 417 (50%) были пациентами с циррозом печени без ГЦК и 419 (50%) с ГЦК.

По результатам исследования уровни общего АФП, ДКП и АФП-L3 в сыворотке были значительно повышены на ранних стадиях ГЦК (стадия 0 и стадия А BCLC) по сравнению с контрольной группой. Наилучшие характеристики для ранней стадии ГЦК АФП имел при чувствительности (66%) + специфичности (82%).

По данным некоторых исследований, максимальные чувствительность и специфичность АФП имел при пороговом значении 20 нг/мл [12]. Однако несколько других исследований говорят о том, что чувствительность АФП при этом пороговом значении колебалась от 41 до 65% со специфичностью от 80 до 94% [13].

Исследование показывало также, что эффективность DCP в значительной степени зависит от этиологии заболевания печени для диагностики ранней

стадии ГЦК. Для диагностики ГЦК на ранней стадии AFP-L3 бесполезен и не рекомендуется, вероятно, из-за необходимости повышенного общего AFP, что ограничивает его эффективность.

Чувствительность DCP у пациентов с вирусной этиологией составила 79% для ранней стадии ГЦК, тогда как комбинация AFP и DCP при вирусной этиологии не имела преимуществ перед каждым из сывороточных маркеров по отдельности.

Для ГЦК невирусной этиологии АФП работал лучше, чем другие маркеры в отдельности, и добавление других маркеров к нему итоговой картины не изменяло. DCP, по-видимому, лучше работает у пациентов с вирусной этиологией, но комбинация AFP и DCP не улучшила итоговых результатов.

У пациентов с циррозом вирусной этиологии уровень АФП > 10,9 нг/мл должен быть показанием для КТ/МРТ с целью диагностики ранней стадии ГЦК. Специфичность этого порогового значения составила 82% отдельно и 80% в сочетании с DCP, однако эти показатели не оптимальны для эпиднадзора за ГЦК, поскольку затраты будут высокими.

Также были приведены данные, что УЗИ имело чувствительность от 60% до 80% у пациентов с ГЦК [14]. Недостатки УЗ-скрининга у пациентов с циррозом печени заключаются в том, что он зависит от специалиста, телосложения обследуемого, изменений паренхимы при циррозе печени, что может привести к трудностям в интерпретации.

В 2018 году был проведен мета-анализ (Jian Li, Tiezheng Wang, Boxun Jin, Wenlei Li, Zhenshun Wang, Haitao Zhang, Yunjun Song, Ning Li), целью которого стало уточнение диагностической ценности сывороточного глипикана-3 для ГЦК. Как семейство глипиканов протеогликанов сульфата гепарана, глипикан-3 (GPC-3) играет важную роль в клеточном росте, дифференцировке и миграции клеток.

Результаты предыдущих исследований относительно диагностической ценности GPC-3 оказались противоречивыми. Текущий метаанализ включал 22 исследования с 2325 случаями и 2280 контрольными случаями. Литературный

поиск включал такие базы данных, как EMBASE, PubMed и Web of Science. Результаты метаанализа показали, что чувствительность, специфичность исследуемого биомаркера составили 68% и 92% соответственно.

Выводы. 1) В настоящее время АФП является лучшим сывороточным биомаркером (более чувствительным, чем ДКП и АФП-L3) для диагностики ранней стадии ГЦК при пороговом значении 10,9 нг/м;

2) DCP лучше работает у пациентов с вирусной этиологией заболевания печени;

3) Все еще необходимы дополнительные или новые маркеры [15].

4) Сывороточный глипикан-3 является приемлемым в качестве диагностического маркера гепатоцеллюлярной карциномы. Однако необходимы более хорошо спланированные исследования с большими размерами выборки, чтобы показать эффективность глипикана-3 в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярной карциномы [16].

Список литературы:

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon: IARC Press, 2004.
2. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. // Gastroenterology. 2004.
3. 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.
4. Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma From Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice // Clin Gastroenterol Hepatol. 2015
5. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, Reddy KR, Harnois D, Llovet JM, Normolle D, Dalhgren J, Chia D, Lok AS, Wagner PD, Srivastava S, Schwartz M. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2009.

6. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection // Proc Natl Acad Sci USA. 2008.
7. Xiao-Na Liu, Dan-Ni Cui, Yu-Fang Li, Yun-He Liu, Gang Liu, and Lei Liu Multiple “Omics” data-based biomarker screening for hepatocellular carcinoma diagnosis, 2019.
8. Xu WJ, Guo BL, Han YG, Shi L, Ma WS. Diagnostic value of alpha-fetoprotein-L3 and Golgi protein 73 in hepatocellular carcinomas with low AFP levels // Tumour Biol. 2014.
9. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma // Hepatology. 2005.
10. Gebo KA, Chander G, Jenckes MW, Ghanem KG, Herlong HF, Torbenson MS, et al. Screening tests for Hepatocellular Carcinoma in patients with chronic hepatitis C: A systematic review // Hepatology. 2002.
11. Ono M, Ohta H, Ohhira M, Sekiya C, Namiki M. Measurement of immunoreactive prothrombin precursor and vitamin-K-dependent gamma-carboxylation in human hepatocellular carcinoma tissues: decreased carboxylation of prothrombin precursor as a cause of des-gamma-carboxyprothrombin synthesis.
12. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, 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.
13. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, 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.
14. Marrero JA. Screening tests for hepatocellular carcinoma // Clin Liver Dis. 2005.

15. Jorge A. Marrero, Ziding Feng, Yinghui Wang, et. Al lpha-fetoprotein, Des-gamma Carboxyprothrombin, and Lectin-Bound Alpha-fetoprotein in Early Hepatocellular Carcinoma, 2009.

16. Jian Li, Tiezheng Wang, Boxun Jin, et al. Diagnosis accuracy of serum glypican-3 level in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis. 2018.