

10-1-2018

EARLY DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN VIRAL HEPATITIS

K.S. Brigida

Research Institute of Virology, Tashkent, 100058, Uzbekistan, rio-tma@mail.ru

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/tma>

Recommended Citation

Brigida, K.S. (2018) "EARLY DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN VIRAL HEPATITIS," *Central Asian Journal of Medicine*: Vol. 2018 : Iss. 3 , Article 6.

Available at: <https://uzjournals.edu.uz/tma/vol2018/iss3/6>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Central Asian Journal of Medicine by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact brownman91@mail.ru.

УДК: 616.36-002.14:616.248-07

Title of the article in the Uzbek language:

**ВИРУСЛИ ГЕПАТИТДА
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯР
КАРЦИНОМАНИНГ ЭРТА ТАШХИСИ**

Title of the article in Russian language:

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ
КАРЦИНОМЫ
ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ**

**EARLY DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR
CARCINOMA IN VIRAL HEPATITIS
Brigida K.S.1, Ismoilov U.Yu.1, Mirzaev U.Kh.1**

¹Research Institute of Virology**Maqola to'g'risida ma'lumot****Qabul qilindi: 2018 y, iyul****Chop etildi: 2018 y, sentyabr**

Калит сўзлар: гепатоцеллюляр саратон, бирламчи жигар саратони, скрининг, эрта ташиxis, α -фетопротеин, биопсия.

Информация о статье**Принят: июль 2018 г.****Опубликовано: сентябрь 2018 г.****Ключевые слова:**

гепатоцеллюлярный рак, первичный рак печени, скрининг, ранняя диагностика, α -фетопротеин, биопсия.

Article info**Adopted: January 2018****Published: July 2018**

Key words: hepatocellular carcinoma, primary liver cancer, screening, early diagnosis, α -fetoprotein, biopsy.

АННОТАЦИЯ

Бирламчи жигар саратони, кўпгина ҳолатларда, вирус этиологияли жигар циррозларидан кейин риво-жланувчи асоратдир. Бирламчи жигар саратони белгилари одатда ўзига хос бўлмаганлиги билан ажралиб туради. Жигар саратони риво-жланиши хавфи юқори бўлган беморларга вақти-вақти билан ультратовуви текишуви ва қондаги альфа фетопротеин миқдорини аниқлаб туриши тавсия этилади. Шунга қарамасдан қондаги альфа фетопротеин миқдорининг кўтарилиши ҳар доим ҳам жигар саратонига тегишли хусусият эмаслигини ёддан чиқармаслик зарур.

АННОТАЦИЯ

Рассматриваются вопросы скрининга и лечения гепатоцеллюлярной карциномы, симптомы которой, как правило, неспецифичны. Пациентам с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы рекомендовано определение уровня α -фетопротеина и ультразвуковое исследование. Тем не менее, повышение уровня α -фетопротеина не всегда характерно для гепатоцеллюлярного рака печени и, напротив, повышенное его содержание не всегда указывает на первичный рак печени.

ABSTRACT

The screening and treatment of hepatocellular carcinoma, the symptoms of which are usually non-specific, is considered. Patients with a high risk of developing hepatocellular carcinoma recommended determining the level of α -fetoprotein and ultrasound. However, an increase in the level of α -fetoprotein is not always characteristic of hepatocellular liver cancer and, on the contrary; its elevated levels do not always indicate primary liver cancer.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – одна из наиболее актуальных проблем современной гепатологии. Она является пятой по частоте встречаемости злокачественной опухолью и занимает третье место в структуре смертности вследствие злокачественных заболеваний. Первичный рак печени у мужчин встречается чаще, чем у женщин (соотношение 2,4:1).

К регионам с высокой заболеваемостью ГЦК можно отнести страны Африки, Восточной и Юго-Восточной Азии, где заболеваемость составляет не менее 120 случаев на 100 тыс. населения. В странах Африки, расположенных южнее Сахары, а также в странах Юго-Восточной Азии ГЦК является наиболее частой злокачественной опухолью. При этом возраст больных варьирует от 19 до 35 лет, что связано с высокой заболеваемостью вирусными гепатитами В и С, инфицированием в интра- и перинатальном периоде. Заболеваемость ГЦК среди азиатов практически в 4 раза превышает аналогичный показатель у европеоидов [15].

Существует несколько гипотез канцерогенеза при ГЦК. Однако до сих пор главенствующей гипотезой канцерогенеза ГЦК остается вирусная. Так, вирус гепатита В инициирует развитие заболевания путем включения вирусного генома в ДНК клетки хозяина, что ведет к транслокации, точечным мутациям, делеции в местах встраивания генома вируса. При этом возникает перестройка ДНК гепатоцитов с повышением злокачественности ткани путем снижения дифференциации клеток. Поверхностный антиген HBs подавляет ген апоптоза p53, который в свою очередь отвечает за супрессию клеточного деления, что приводит к неконтрольному делению клетки. В норме гепатоциты экспрессируют трансформирующий фактор, индуцирующий апоптоз. При гепатите В в клетках опухоли нет трансформирующего фактора α , который подавляется HBs-антигеном, что и ведет к нарушению клеточного цикла.

Вирус гепатита С поддерживает дегенеративную и некротическую активность гепатоцитов. ГЦК чаще развивается у больных с 1b-генотипом

хронического вирусного гепатита С. Это объясняется тем, что белок NS5A 1b-генотипа HCV блокирует интерферонзависимую протеинкиназу, которая в норме обеспечивает противовирусную активность и супрессию опухоли. Кроме того, ГЦК может наблюдаться на фоне врожденных заболеваний печени, таких как гемохроматоз, дефицит α -1-антитрипсина, тирозинемии. У пациентов с данными патологиями отмечаются мутации в генах гепатоцитов, ответственных за репарацию ДНК, контроль деления и апоптоза клетки.

Третьей по распространенности причиной ГЦК является алкогольный цирроз печени (ЦП). В США ГЦК отмечается у 15% пациентов, употребляющих регулярно и в больших дозах алкогольные напитки. При этом основным звеном, приводящим к ГЦК, становится воспалительный процесс в печени, сопровождающийся оксидантным повреждением гепатоцитов.

При воздействии вышеперечисленных причин в печени образуются очаги дисплазии. Дифференцированная опухоль в течение 5 лет образуется в 30% случаев. В очаге активно идут процессы неоангиогенеза и снижения дифференцировки клеток, в результате чего она малигнизируется и приобретает возможность к метастазированию и сосудистой инвазии.

К факторам риска развития ГЦК относятся:

1) цирроз печени, который диагностируется у 80% пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой;

2) коинфекция HBV+HCV, при которой кумулятивный риск развития ГЦК повышается на 35%. Кроме того, HBV-инфекция сама по себе может приводить к малигнизации даже в отсутствие цирроза печени. Пятилетний кумулятивный риск ГЦК у таких пациентов составляет от 10% в западных странах до 15% в странах с высокой заболеваемостью ХГВ [4].

Другим важным фактором риска является HCV-инфекция, которая имеется у каждого третьего больного ГЦК [19];

3) к факторам риска также следует отнести снижение количества тромбоцитов менее 100 тыс./мкл независимо от сохранности синтетической функции печени [5];

4) употребление алкогольных напитков также служит дополнительным фактором риска: прием 60-80 г/день алкоголя (в пересчете на чистый этанол) увеличивает вероятность развития первичного рака печени в 2-4 раза [13].

Опираясь на факторы риска, следует отметить, что основные мероприятия, направленные на снижение заболеваемости ГЦК, должны состоять из профилактики и лечения вирусных гепатитов. В ряде исследований было показано, что проведение противовирусной терапии снижает пятилетний кумулятивный риск развития ГЦК при хроническом гепатите В (ХГВ) и С (ХГС) соответственно на 7,1 и 7,8% [11]. Другие исследования продемонстрировали, что у пациентов сохраняется риск развития ГЦК даже после завершения лечения, при достижении устойчивого вирусологического ответа при ХГС или стойкого подавления репликации вируса при ХГВ.

Прогноз больных ГЦК напрямую связан со стадией опухолевого процесса. При обнаружении рака печени на ранних стадиях проведенные лечебные мероприятия после резекции либо трансплантации печени могут улучшить показатели выживаемости до 70%. Напротив, на поздних стадиях злокачественного процесса возможно проведение только паллиативного лечения, которое может увеличить выживаемость пациентов не более чем на 1 год.

В настоящее время внепеченочные очаги ГЦК или мультифокальный рост опухоли на момент постановки диагноза имеются примерно в 15 и 75% случаев. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что при проведении адекватного скринингового обследования не менее 2 раз в течение одного года количество летальных случаев уменьшается на 37%.

Скрининговое обследование. В программу скринингового обследования включают пациентов с высоким риском развития ГЦР:

1. ЦП в исходе вирусных гепатитов В и С класса А-В по Чайлд – Пью.
2. ХГВ без ЦП при наличии признаков активного гепатита после проведенной противовирусной терапии, а также при наличии отягощённости ГЦК в семейном анамнезе.
3. ХГС на стадии выраженного фиброза (F3 по METAVIR).
4. Мужчины азиатского происхождения старше 40 лет и женщины старше 50 лет.
5. Пациенты с алкогольной болезнью печени, болезнью Вильсона – Коновалова, неалкогольным стеатогепатозом, дефицитом α 1-антитрипсина, наследственным гемохроматозом, первичным билиарным циррозом на стадии ЦП и др.

К методам скрининга относят ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и серологические маркеры.

Для диагностики ГЦК широко применяется **ультразвуковое исследование**. При этом следует отметить, что выявление очагов карциномы на фоне цирротической ткани печени, а также их дифференцировка с другими образованиями представляет большую проблему. Очаги первичного рака печени могут иметь гипер-, гипоехогенную или мишеневидную структуру, в результате чего его можно спутать с узлом регенератом при циррозе печени или с гемангиомой. Любое очаговое образование при циррозе печени следует рассматривать как злокачественное и проводить дополнительные методы диагностики для подтверждения или исключения данной патологии.

В настоящее время УЗИ рекомендуют проводить для скрининга ГЦК каждые 6 месяца, исходя из того, что выявляемость ГЦК за данный промежуток времени в среднем увеличивается в 2 раза.

Мета-анализ исследований, направленный на изучение данной патологии, показал, что УЗИ, проведенное с интервалом 6 месяцев, по сравнению с проведением каждые 9-12 месяцев статистически значимо повышает чувствительность исследования (соответственно 70 и 50%; $p=0,001$) [14]. При этом следует отметить, что УЗ-мониторинг каждые 6 месяцев улучшает продолжительность жизни при относительно невысоких затратах. Мета-анализ, проведенный в 2012 году, продемонстрировал высокие показатели чувствительности и специфичности (соответственно 94 и 90%) ультразвукового исследования для выявления первичного рака печени, однако чувствительность УЗИ для ранней диагностики ГЦК (на стадии BCLC-A) составила всего 63% [16].

Компьютерная томография. Для диагностики ГЦК используют трех- или четырехфазный метод контрастирования с последующим накоплением контраста в очаге первичного рака печени. Для ГЦК характерны следующие особенности: гиперваскуляризация в артериальную фазу и феномен вымывания контраста в венозную. Эти феномены связаны с образованием артерий с атипичной стенкой, без мышечного слоя, в которых происходит внутриопухолевое артериовенозное шунтирование крови и соответственно раннее исчезновение контраста из ткани опухоли по сравнению с остальной паренхимой печени.

Использование данного феномена для диагностики ГЦК имеет ряд ограничений. Например, по данным французских авторов, очаги ГЦК размером 2,0-3,0 см имели гиперваскулярный характер у 84% больных ЦП, а при размере 1,0-2,0 см – всего у 44%, в результате у 38% обследованных были зарегистрированы ложноотрицательные результаты. Кроме того, следует отметить, что гиперваскуляризация на ранней стадии ГЦК отсутствует из-за особенностей кровоснабжения опухоли (чаще воротной веной, редко печеночной артерией) [3].

По рекомендациям, применяемым в настоящее время, КТ, как и МРТ, не является методом выбора для скрининга ГЦК, что обусловлено высокой стоимостью данного метода и риском отрицательного накопительного эффекта влияния рентгеновского облучения на пациентов при КТ-диагностике, а также риском усугубления нарушения почечной функции у больных с гепаторенальным синдромом при использовании содержащих йод контрастов.

Магнитно-резонансная томография. В большинстве исследований была продемонстрирована высокая диагностическая точность МРТ в диагностике и уточнении характеристик ГЦК, в том числе новообразований размерами до 2 см. Диагностическая ценность МРТ выше, чем у КТ. Чувствительность МРТ при диагностике ГЦК достигает 97%, а специфичность – 100% [1]. Отмечается большая диагностическая точность при ГЦК небольших размеров, при оценке сосудистой инвазии и наличия тромбов опухоли, отсутствие риска повреждения почек ввиду того, что не используются йодсодержащие вещества. Однако, несмотря на все преимущества, данный метод, не рекомендуется в качестве скринингового из-за высокой стоимости.

Улучшить диагностику ГЦК методом МРТ позволило применение гепатоспецифических радиофармпрепаратов, содержащих соли гадоксетовой кислоты. Однако, рутинное использование данных веществ неприемлемо из-за того, что 15% очагов ГЦК накапливают контраст и в отсроченную фазу, сохраняя гипер- или изоинтенсивные свойства, характерные для диспластических очагов и доброкачественных опухолей. Кроме того, накопление радиофармпрепаратов тканью печени, являющейся интактной в отношении ГЦК, может отмечаться при хронических диффузных болезнях печени, что приводит к искажению распределения контраста тканью опухоли.

Серологические маркеры

Общий АФП (α -фетопротеин) и его фракция АФП L3

АФП – это маркер, который используется, в частности, для диагностики ГЦК. Он представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 70 кДа, состоящий из 591 аминокислоты. Нормальный уровень АФП в сыворотке мужчин и небеременных женщин не превышает 10 мкг/л. Чувствительность и специфичность составляют соответственно 41-65 и 80-94%.

При этом стоит обратить внимание на следующие особенности:

- частота АФП-позитивных ГЦК в среднем равна 70%,
- есть риск ложноположительных результатов при активном течении основного заболевания печени, при беременности, эмбриогенных опухолях и малигнизированных образованиях органов ЖКТ;
- при ГЦК небольших размеров АФП образуется в количестве, не превышающем нижнюю границу чувствительности метода. Концентрация АФП не всегда соответствует размеру опухоли.

В настоящее время для диагностики ГЦК используется АФП-L3, который характерен именно для ГЦК. Чувствительность и специфичность данной фракции – соответственно 96,9 и 92%. При этом величина АФП-L3 не коррелируется с общим АФП и поэтому является независимым и достоверным маркером для раннего выявления ГЦК. Исходя из вышеизложенного, более перспективным для раннего выявления ГЦК является определение двух показателей: уровня общего АФП и АФП-L3 [8].

Дез-g-карбоксипротромбин (DCP, PIVKA II) является протеином, индуцируемым отсутствием витамина К или антагонистом II, патологический неактивный протромбин с недостаточным карбоксилированием 10 остатков глютаминовой кислоты на N-концах. По сути, это белок, образовавшийся в результате посттрансляционного дефекта предшественника протромбина в клетках гепатоцеллюлярной карциномы. В 1984 году Liebman и соавт. впервые описали высокий уровень PIVKA II у пациентов с первично диагностированной гепатоцеллюлярной карциномой, а также при ее

рецидиве. Уровень PIVKA II у пациентов с ГЦК значительно выше, чем у пациентов с хроническим гепатитом или циррозом печени. Диагностическая точность данного метода выше, чем у АФП и не зависит от размеров опухоли [2]. PIVKA II синтезируется клетками ГЦК и, в отличие от АФП, не увеличивается при неонкологических заболеваниях печени, включая гепатиты и цирроз. Nakagawa и соавт. опубликовали данные о том, что чувствительность PIVKA II для определения ГЦК составляет 48-62%, специфичность 81-98%. При уровне PIVKA II выше 125 mAU/ml чувствительность составляет 89%, а специфичность – 95%. Уровень PIVKA II для выявления ГЦК ≥ 40 mAU/mL.

Использование комбинации АФП+PIVKA II позволяет повысить диагностическую точность, в том числе для оценки риска рецидива ГЦК в течение 6 месяцев после хирургического вмешательства. Концентрация PIVKA II прямо пропорциональна размерам опухоли, степени сосудистой инвазии [18].

Микро-РНК. А.М. Lui и соавт. [9] изучали возможность использования микро-РНК, циркулирующих в крови в качестве биомаркера ГЦК. Они сравнивали здоровую и опухолевую ткань, а также выявляли микро-РНК в крови пациентов. В результате исследования было обнаружено четыре микро-РНК, уровень которых снижался после резекции ГЦК. В дальнейшем были отобраны miR-15b и miR-130b, комбинация которых обладала высокой чувствительностью (98,2%) и специфичностью (91,5%). Более того, отмечалась высокая чувствительность (97,6%) данных маркеров у пациентов с достаточно низким уровнем АФП (<20 нг/мл) [9].

Авторы другого исследования оценивали диагностическую ценность панель-содержащей микро-РНК – miR-10b, miR-181a и miR-106b. Было показано, что данная панель обладает диагностическим потенциалом для выявления ГЦК: чувствительность и специфичность составили соответственно 85 и 91%, [7].

Таким образом, микро-РНК представляют собой перспективную область диагностики ГЦК.

Биопсия печени для подтверждения диагноза морфологически рекомендована при образованиях размером менее 2 см при отсутствии цирроза печени, а также в случаях, когда данные лучевой диагностики на фоне цирроза печени атипичны или сомнительны.

Чувствительность биопсии зависит от размеров и локализации опухоли, а также профессионального уровня специалистов, проводящих забор и оценку морфологии полученного образца, и составляет в среднем 70-90%. При этом могут возникнуть трудности в морфологической дифференциации очагов дисплазии высокой степени и ранних стадий ГЦК. По данным проспективного исследования, положительные результаты при морфологическом исследовании образцов опухолей менее 2 см были только в 60% случаев. Исходя из этого, положительные результаты позволяют исключить диагноз ГЦК, но отрицательные результаты не говорят о её отсутствии. Частота ложноотрицательных результатов при биопсии печени достигает 30%, что связано с малыми размерами опухоли, низким качеством материала или плохо проведенным морфологическим исследованием. В одном исследовании было выявлено, что при проведении трансплантации печени по поводу ГЦК, подтвержденной морфологически, наличие опухоли не было доказано в 20-30% случаев [6].

Риск диссеминации опухоли по ходу биопсийной иглы составляет 2,7%. Для сравнения: частота опухолевой диссеминации при пункции других внутренних органов не превышает 0,006% [12].

Терапия первичного рака печени

Оперативное лечение. Хирургическое лечение ГЦК применимо лишь в 10-30% случаев. Определение границ резектабельности зависит от двух факторов: необходимой радикальности оперативного лечения и сохранения послеоперационной функции печени. То есть тактика лечения определяется

степенью цирротического поражения печени. При циррозе класса А по Чайлд – Пью объём резекция не должен превышать 50%, а класса В по Чайлд – Пью – 25% от общего объема паренхимы. Ранние рецидивы ГЦК обусловлены внутripеченочными метастазами, а поздние – мультицентричностью опухоли.

При начальных стадиях ГЦК рекомендована трансплантация печени. Основными условием является наличие единичной опухоли до 5 см или не более 3 очагов, размеры которых не превышают 3 см. При этом пятилетняя выживаемость составляет 50-70%.

Трансплантация печени на сегодняшний день является одним из лучших методов лечения ГЦК, что объясняется тем, что при данном виде терапии одновременно решается проблема и с опухолью, и с фоновым предраковым состоянием, таким как цирроз

Нехирургические методы лечения

Чрескожная абляция используется у пациентов с начальной стадией ГЦК. Ранее для лечения ГЦК применялся метод химического некроза путем введения уксусной кислоты или горячего раствора поваренной соли. В настоящее время применяются радиочастотная абляция, высокочастотная термотерапия, а также лазерная термотерапия. При наличии не более 3 очагов размером менее 3 см вероятность успеха достигает 80%, а пятилетняя выживаемость – 40-70%. При опухолях размером более 3 см ремиссии добиваются только в 50% случаев. В настоящее время стандартом локальной интервенции признана радиочастотная абляция. При опухолях небольших размеров локальная абляция по эффективности сопоставима с хирургической резекцией [17]. Кроме того, методом чрескожной абляции период ожидания в листе на трансплантацию печени при ГЦК может быть увеличен без негативного влияния на прогноз после трансплантации.

Трансартериальная химиоэмболизация является паллиативной мерой, применяется при промежуточной стадии ГЦК с многочисленными

образованиями. В ветвь печеночной артерии, кровоснабжающей опухоль, вводят раствор химиопрепарата (митомицин, доксорубицин или эпирубицин) с эмульсией липиодола, которая задерживается преимущественно раковыми клетками. Успех процедуры зависит не от выбора химиопрепарата или окклюзирующего вещества, а от степени цирроза (класс А по Чайлд – Пью), отсутствия сосудистой инвазии и внепеченочных метастазов.

Медикаментозная терапия. При применении большинства химио- и антигормональных препаратов (октреотид, тамоксифен, интерферон) увеличения продолжительности жизни не наблюдалось. Улучшение прогноза при метастатическом первичном раке печени (выживаемость 10,7 против 7,9 мес.) продемонстрировано при применении сорафениба у 602 пациентов с циррозом печени класс А по Чайльд – Пью [10]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сорафениб назначался в дозе 800 мг/сут. У 71% пациентов, получавших сорафениб, отмечалась стабилизация опухолевого процесса. Для сравнения таких пациентов, получавших плацебо, было 61%. В связи с этим в настоящее время сорафениб применяется при поздних стадиях первичного рака печени.

Заключение

Ранняя диагностика ГЦК – одна из наиболее актуальных проблем гепатологии. В настоящее время достигнуты существенные успехи в применении визуализирующих методов исследования (УЗИ, КТ и МРТ), которые позволили значительно повысить частоту раннего выявления ГЦК. Продолжается изучение серологических маркеров для ранней диагностики, оценки риска рецидива ГЦК и прогноза пациентов, в том числе таких, как PIVKA II, АФП-L3. Кроме того, взгляд современных исследователей обращён на микро-РНК как динамично развивающуюся область лабораторной диагностики. Тем не менее, необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на изучение возможностей

ранней диагностики ГЦК, а также разработка и утверждение диагностического алгоритма.

References:

1. Arif-Tiwari H., Kalb B., Chundru S. et al. MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2014. – Vol. 20. P. 209-221.
2. Baek Y.H., Lee J.H., Jang J.S. et al. Diagnostic role and correlation with staging systems of PIVKA-II compared with AFP // *Hepatogastroenterology.* – 2009. – Vol. 56. – P. 763-767.
3. Bolondi L., Gaiani S., Celli N. et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42, №1. – P. 27-34.
4. Davila J.A., Morgan R.O., Shaib Y. et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127, №5. – P. 1372-1380.
5. Hassan M.M., Hwang L.Y., Hatten C.J. et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36, №5. – P. 1206-1213.
6. Hayashi P.H., Trotter J.F., Forman L. et al. Impact of pretransplant diagnosis of hepatocellular carcinoma on cadveric liver allocation in the era of MELD // *Liver Transpl.* – 2004. – Vol. 10, №1. – P. 42-48.
7. Jiang L., Cheng Q., Zhang B.H. et al. Circulating microRNAs as biomarkers in hepatocellular carcinoma screening: a validation set from China // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, №10. – P. e603.
8. Kobayashi M., Hosaka T., Ikeda K. et al. Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively // *Hepatol. Res.* – 2011. – Vol. 41. – P. 1036-1045.

9. Liu A. M., Yao T.J., Wang W. et al. Circulating miR-15b and miR-130b in serum as potential markers for detecting hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study // *Brit. Med. J. Open.* – 2012. – Vol. 2, №2. – P. e000825.
10. Llovet Jm., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 378-390.
11. Morgan R.L., Baack B., Smith B.D. et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies // *Ann. Int. Med.* – 2013. – Vol. 158 (5 Pt 1). – P. 329-337.
12. Scoazec J.Y., Labadie M., Dumortier J., Valette P.J. Synopsis. Diagnosis of liver nodules: techniques, approach and main practical problems // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2000. – Vol. 24, №11. – P. 1095-1103.
13. Shen Y.C., Hsu C., Cheng C.C. et al. A critical evaluation of the preventive effect of antiviral therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C or B: a novel approach by using meta-regression // *Oncology.* – 2012. – Vol. 82, №5. – P. 275-289.
14. Sigal A., Volk M.L., Waljee A. et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 30. – P. 37-47.
15. Simonetti R.G., Camma C., Fiorello F. et al. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors // *Dig. Dis. Sci.* – 1991. – Vol. 36, №7. – P. 962-972.
16. Singal A.G., Conjeevaram H.S., Volk M.L. et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2012. – Vol. 21. – P. 793-799.
17. Spangenberg Hc., Mohr L., Blum He. Regional therapy of liver tumors // *Internist (Berl.)*. – 2007. – Vol. 48. – P. 40-45.
18. Yamamoto K., Imamura H., Matsuyama Y. et al. AFP, AFP-L3, DCP and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as

surrogate markers of clinicopathological variables of HCC // J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45. – P. 1272-1282.

19. Yoshida H., Shiratori Y., Moriyama M. et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy // Ann. Int. Med. – 1999. – Vol. 131, №3. – P. 174-181.