

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-207-9-30-36

УДК 616-073.7+616.36-006+616.36-004

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ

Бекжан К. ИСАМАТОВ<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5515-8468>,  
Талғат К. ТАДЖИБАЕВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9007-063X>,  
Болатбек Б. БАЙМАХАНОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9839-6853>,  
Евгений А. ЕНИН<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3101-6203>,  
Улғубек Ш. МЕДЕУБЕКОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2893-2996>,  
Жамиля Ж. ЖОЛДЫБАЙ<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0553-9016>,  
Алмат Т. ЧОРМАНОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3513-1935>,  
Шокан А. КАНИЕВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3390-8931>

<sup>1</sup>АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», г. Алматы, Республика Казахстан,<sup>2</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

Исаматов Б.К.

Гепатоцеллюлярная карцинома – злокачественная опухоль печени, происходящая из гепатоцитов, составляет до 90% всех раков печени. В последние годы наблюдается увеличение частоты ГЦК во всем мире, так, например ежегодно регистрируются более 600 000 впервые выявленных случаев. С 1970-х годов АФП используется в качестве опухолевого маркера для диагностики ГЦК. В последние годы в диагностике злокачественных новообразований широко используется иммуногистохимический (ИГХ) метод исследования.

**Цель работы.** Проведение сравнительного анализа показателей сывороточного АФП со степенью и интенсивностью окрашивания клеток АФП при иммуногистохимическом исследовании.

**Материал и методы.** Всего были проанализированы данные 50 пациентов с ГЦК, которым планировались открытые хирургические вмешательства (резекция, трансплантация). Мужчины составили 28, женщин – 22, в возрасте от 34 до 74 лет (средний возраст 49,7±0,2 года). У всех пациентов были выполнены исследования сыворотки крови для определения уровня АФП и иммуногистохимии АФП клеток.

**Результаты и обсуждение.** При анализе уровня серологического АФП было выявлено, что в преобладающем большинстве случаев (n=33) значения АФП находились между 10-20 ед/мл. Результаты проведенных иммуногистохимических исследований показали, что у 83% больных с ГЦК в злокачественных клетках определяется цитоплазматическая и ядерная экспрессии АФП. Уровень экспрессии маркера АФП в узле ГЦК в 32% (n=16) случаев был высоким, в 46% (n=23) случаев - умеренным, и в 22% (n=11) случаев уровень экспрессии этого печеночного гликопротеина был низким или же вовсе не определялся. Площадь АФП-иммунопозитивных клеток в гепатоцеллюлярном раке печени в среднем составила 37,25±15,47%. При проведении корреляционного анализа было выявлено, что общий коэффициент корреляции Пирсона между сывороточной АФП и степенью окрашивания АФП на ИГХ составил  $r = +0,0089$ .

**Выводы.** Критически высокие значения АФП коррелируют со степенью дифференцировки (градации) ГЦК. Результаты иммуногистохимических исследований показали, что у 83% больных ГЦК печени в злокачественных клетках определяется цитоплазматическая и ядерная экспрессии  $\alpha$ -фетопротеина, что свидетельствует о высокой чувствительности маркера касательно определения злокачественности. Учитывая отсутствие корреляционной связи, можно предположить, что значения сывороточной АФП не могут быть ассоциированы с данными экспрессии АФП при иммуногистохимии и могут быть применены как отдельное значение для дифференцировки ГЦК.

**Ключевые слова:** рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома, иммуногистохимия, альфа-фетопротеин.

**Для цитирования:** Исаматов Б.К., Таджибаев Т.К., Баймаханов Б.Б., Енин Е.А., Медеубеков У.Ш., Жолдыбай Ж.Ж., Чорманов А.Т., Каниев Ш.А. Диагностическое значение иммунопозитивных клеток альфа-фетопротеина при гепатоцеллюлярной карциноме // Медицина (Алматы). – 2019. – №9 (207). – С. 30-36. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-207-9-30-36

### Т Ы Ж Ы Р Ы М

#### ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫҚ КАРЦИНОМА КЕЗІНДЕ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИННІҢ ИММУНОПОЗИТИВТІ ЖАСУШАЛАРЫНЫҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ МАҢЫЗЫ

Бекжан К. ИСАМАТОВ<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5515-8468>,  
Талғат К. ТӘДЖИБАЕВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9007-063X>,  
Болатбек Б. БАЙМАХАНОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9839-6853>,

**Контакты:** Исаматов Бекжан Калибаевич, м.н.с., врач лучевой диагностики АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», PhD - докторант НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, ул. Желтоқсан, 62, e-mail: b.isamatov@mail.ru

**Contacts:** Bekchan K Issamatov, Radiologist, Junior Researcher of "National scientific center of surgery n.a. A.N. Syzganov", PhD candidate of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, 62 Zheltoksan str., e-mail: b.isamatov@mail.ru

Поступила 04.10.2019

**Рецензент:** Ижанов Ерген Бахчанович, доктор медицинских наук, руководитель хирургического совета Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, г. Алматы.

Евгений А. ЕНИН<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3101-6203>,  
 Ұлықбек Ш. МЕДЕУБЕКОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2893-2996>,  
 Жәмиля Ж. ЖОЛДЫБАЙ<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0553-9016>,  
 Алмат Т. ШОРМАНОВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3513-1935>,  
 Шоқан А. ҚАНИЕВ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3390-8931>

<sup>1</sup>«А.Н. Сызганов атындағы ұлттық ғылыми хирургия орталығы» АҚ,  
 Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

<sup>2</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» ҰАҚ,  
 Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Гепатоцеллюлярлық карцинома-гепатоциттерден болатын бауырдың қатерлі ісігі, ол барлық бауыр обырының 90% - ын құрайды. Соңғы жылдары бүкіл әлемде ГЦК жиілігінің артуы байқалады, мысалы жыл сайын 600 000 аса алғаш анықталған жағдайлар тіркеледі. 1970-ші жылдардан бастап АФП ГЦК диагностикасына арналған ісікті анықтаушы маркер ретінде қолданылады. Соңғы жылдары қатерлі ісік диагнозын қоюда иммуногистохимиялық (ИГХ) зерттеу әдісі кеңінен қолданылады.

**Жұмыстың мақсаты.** Иммуногистохимиялық зерттеу кезінде АФП жасушаларының бояу дәрежесі мен қарқындылығы бар сарысулық АФП көрсеткіштеріне салыстырмалы талдау жүргізу.

**Материал және әдістері.** Ашық хирургиялық араласу (резекция, трансплантация) жоспарланған ГЦК бар барлығы 50 пациенттің деректері талданды. Ерлер 28, әйелдер – 22, 34-тен 74 жасқа дейінгі (орташа жасы 49,7±0,2 жас). Барлық емделушілерде АФП деңгейін және АФП жасушаларының иммуногистохимиясын анықтау үшін қан сарысуына зерттеу жүргізілді.

**Нәтижелері және талқылауы.** Серологиялық АФП деңгейін талдау кезінде белгілі болғандай, басым жағдайда АФП (n=33) мәндері 10-20 бірл/мл аралығында болған. Жүргізілген иммуногистохимиялық зерттеулердің нәтижелері қатерлі жасушаларда ГЦК бар науқастардың 83% - да АФП цитоплазмалық және ядролық экспрессиясы анықталғанын көрсетті. ГЦК торабында АФП маркер экспрессиясының деңгейі 32% (n=16) жағдайда жоғары болды, 46% (n=23) жағдайда - орташа және 22% (n=11) жағдайда бауыр гликопротеиннің экспрессиясының деңгейі төмен болды немесе мүлдем анықталмады. Бауырдың гепатоцеллюлярлы обырында АФП - иммунопозитивті жасушалардың ауданы орта есеппен 37,25±15,47% құрады. Корреляциялық талдау жүргізу кезінде сарысулық АФП және ИГХ АФП бояу дәрежесі арасындағы Пирсон корреляциясының жалпы коэффициенті  $r = +0,0089$  құрайтыны анықталды.

**Қорытынды.** АФП-ның сыни жоғары мәндері ГЦК саралау (градация) дәрежесімен корреляцияланады. Иммуногистохимиялық зерттеулердің нәтижелері қатерлі жасушаларда бауырдың ГЦК науқастарының 83%-да  $\alpha$ -фетопротеиннің цитоплазмалық және ядролық экспрессиясы анықталғанын көрсетті, бұл маркердің қатерлікті анықтауға қатысты жоғары сезімталдығын көрсетеді. Корреляциялық байланыстың болмауын ескере отырып, сарысулық АФП мәні иммуногистохимия кезінде АФП экспрессиясының деректерімен байланыстырыла алмайтынын және ГЦК саралау үшін жеке мән ретінде қолданылуы мүмкін деп болжауға болады.

**Негізгі сөздер:** бауыр обыры, гепатоцеллюлярлық карцинома, иммуногистохимия, альфа-фетопротеин.

## S U M M A R Y

### DIAGNOSTIC VALUE OF IMMUNO POSITIVE ALPHA FETOPROTEIN CELLS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Bekzhan K ISAMATOV<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5515-8468>,  
 Talgat K TADZHIBAYEV<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9007-063X>,  
 Bolatbek B BAYMAKHANOV<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9839-6853>,  
 Yevgeniy A YENIN<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3101-6203>,  
 Ulugbek Sh MEDEUBEKOV<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2893-2996>,  
 Zhamilya Zh ZHOLDYBAY<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0553-9016>,  
 Almat T CHORMANOV<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3513-1935>,  
 Shokan A KANIYEV<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3390-8931>

<sup>1</sup>National Scientific Center of Surgery n.a. A.N. Syzganov,  
 Almaty, Republic of Kazakhstan,

<sup>2</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Hepatocellular carcinoma is a malignant swelling of the liver, originating from hepatocytes, accounts for up to 90% of all liver cancers. In recent years, there has been an increase in the frequency of HCC throughout the world, for example, more than 600 000 newly diagnosed cases are registered annually. Since the 1970s, alpha

fetoprotein has been used as a tumor marker for the diagnosis of HCC. In recent years, the immunohistochemical (IHC) research method has been widely used in the diagnosis of malignant neoplasms.

**Objective.** A comparative analysis of serum AFP indices with the degree and intensity of AFP cell staining during immunohistochemical studies.

**Material and methods.** In total, the data of 50 patients with HCC who were planning open surgical interventions (resection, transplantation) were analyzed. There were 28 men, 22 women, aged 34 to 74 years (mean age  $49.7 \pm 0.2$  years). All patients underwent serum studies to determine the level of alpha fetoprotein and immunohistochemistry of alpha fetoprotein cells.

**Results.** At analyzing the level of serological alpha fetoprotein, it was found that in the overwhelming majority of cases ( $n=33$ ) the alpha fetoprotein values were between 10-20 U/ml. The results of immunohistochemical studies showed that in 83% of patients with HCC in malignant cells, cytoplasmic and nuclear expression of alpha fetoprotein is determined. The expression level of the alpha fetoprotein marker in the HCC site was high in 32% ( $n=16$ ) cases, moderate in 46% ( $n=23$ ), and the expression level of this hepatic glycoprotein was low in 22% ( $n=11$ ) or not defined at all. The area of alpha fetoprotein - immunopositive cells in hepatocellular liver cancer averaged  $37.25 \pm 15.47\%$ . At conducting a correlation analysis it was found that the overall Pearson correlation coefficient between serum alpha fetoprotein and the degree of alpha fetoprotein staining for IHC was  $r = +0.0089$ .

**Conclusions.** Critically high AFP values correlate with the degree of differentiation (gradation) of HCC. The results of immunohistochemical studies showed that in 83% of patients with liver HCC in malignant cells, cytoplasmic and nuclear expression of  $\alpha$ -fetoprotein is determined, which indicates a high sensitivity of the marker regarding the determination of malignancy. Given the absence of a correlation, it can be assumed that the value of serum AFP cannot be associated with the expression of AFP during immunohistochemistry and can be used as a separate value for differentiation of HCC.

**Keywords:** liver cancer, hepatocellular carcinoma, immunohistochemistry, alpha fetoprotein.

**For reference:** Isamatov BK, Tajibaev TK, Baimakhanov BB, Yenin YeA, Medeubekov US, Zholdybay ZhZh, Chormanov AT, Kaniyev ShA. Diagnostic value of immuno positive alpha fetoprotein cells with hepatocellular carcinoma. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;9(207):30-36 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-207-9-30-36

**Р**ак печени в настоящее время является второй по распространенности онкоассоциированной причиной смертности во всем мире [1]. Гепатоцеллюлярная карцинома (гепатома, печеночно-клеточный рак, гепатоцеллюлярный рак) – злокачественная опухоль печени, происходящая из гепатоцитов, составляет до 90% всех раков печени [2].

В последние годы наблюдается увеличение частоты ГЦК во всем мире, так, например, ежегодно регистрируются более 600 000 впервые выявленных случаев [3].

По данным GLOBOCAN 2018 в структуре онкопатологии по показателю заболеваемости ГЦК занимает 6-е место после рака легких и молочной железы, колоректального рака, рака предстательной железы и желудка, а по показателю смертности занимает 4-е место после рака легких, колоректального рака и рака желудка. Однако у мужчин частота заболеваемости и смертности от ГЦК в 2-3 раза выше, чем у женщин, следовательно, показатели заболеваемости и смертности у мужчин заняли 5-е и 2-е места соответственно [4, 5].

Этиология ГЦК является многофакторной [6]. Основными причинами развития ГЦК во всем мире являются хронические гепатиты (инфекции вируса гепатита В и С) и цирроз печени [7]. А также дополнительными факторами могут служить афлатоксин В1 (AFB1) и хроническое злоупотребление алкоголем [8].

Наиболее высокие показатели ГЦК наблюдаются в странах с переходной экономикой при низком индексе человеческого развития, так, например, в некоторых странах Африки (Египет, Гамбия, Гвинея) и Восточной и Юго-Восточной Азии (Монголия, Камбоджа и Вьетнам). В Монго-

лии заболеваемость ГЦК значительно выше, чем в любой другой стране [4, 5].

Основные факторы риска зависят от региона. В регионах с наиболее высоким риском ГЦК (Китай, Восточная Африка), основные детерминантами являются хроническая HBV-инфекция и воздействие афлатоксина, тогда как в других странах (Япония, Египет) преобладающей причиной считается HCV-инфекция. А в Монголии HBV- и HCV-инфекция, коинфекция HBV с HCV или же HBV с  $\delta$  (дельта) агентом, а также злоупотребление алкоголем, являются основными факторами риска развития ГЦК [4, 5].

Гепатоцеллюлярная карцинома представляет серьезную медицинскую и социальную проблему во многих странах мира, в том числе и в Казахстане. В последние годы (2013 – 2017 гг.) в Республике Казахстан отмечается рост показателя заболеваемости ГЦК до 5,5 случая на 100 тыс. населения, а показатель смертности остаётся на высоком уровне (около 1000 человек ежегодно). В 2017 г. из наблюдаемых пациентов с ГЦК 82,3% умерли до конца года. Пятилетняя выживаемость составила 23,7% [9].

ГЦК отличается агрессивным течением, в большинстве случаев неблагоприятным прогнозом. Пятилетняя выживаемость при ГЦК не превышает 18%, а послеоперационный рецидив составляет около 50% [10].

В последние годы в диагностике злокачественных новообразований широко используется иммуногистохимический (ИГХ) метод исследования. ИГХ является информативным методом не только в дифференциальной диагностике ГЦК, но и определении степени гистологической дифференцировки рака, что имеет прогностическое значение в течении заболевания [11].

Альфа-фетопроtein (АФП, AFP) – гликопротеин, вырабатываемый эмбриональными клетками плода в фетальном желудочно-кишечном тракте, печени и желточном мешке [12]. Причины образования АФП в раке печени взрослых больных пока не установлены. Предполагается, что в злокачественной опухоли с нарушенными межклеточно-клеточно-матриксными взаимодействиями и сниженным уровнем дифференцировки новых поколений опухолевых клеток появляются эмбриоспецифические клетки, возобновляющие синтез АФП [13].

С 1970-х годов АФП используется в качестве опухолевого маркера для диагностики ГЦК. Повышение уровня АФП больше чем на 10 мкг/л отмечалось почти в 75% случаев с ГЦК [14]. Результаты сыворотки АФП по-прежнему считаются самым важным маркером для диагностики ГЦК сегодня и совместно с ультразвуковыми методами позволяют повысить диагностическую значимость. Однако его значения могут быть высокими и при некоторых неопластических заболеваниях печени (гепатит, цирроз без узлов ГЦК), так же, как может быть на низком уровне у некоторых пациентов с ГЦК [15].

В дополнение к использованию сывороточного АФП и УЗИ в качестве диагностических инструментов существуют биологические опухолевые маркеры АФП при ИГХ, которые играют важную роль в следующих аспектах: мониторинг результатов лечения, прогностическая информация и обнаружение рецидива заболевания после удаления [16].

В статье проанализированы показатели АФП сыворотки крови и экспрессии АФП-иммунопозитивных клеток при ИГХ, кроме того, определена степень корреляционной связи между значениями двух методов.

**Цель работы** - проведение сравнительного анализа показателей сывороточного АФП со степенью и интенсивностью окрашивания клеток АФП при иммуногистохимическом исследовании.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего были проанализированы данные 50 пациентов с ГЦК, которым планировались открытые хирургические вмешательства (резекция, трансплантация). Мужчин было 28, женщин – 22, в возрасте от 34 до 74 лет (средний возраст  $49,7 \pm 0,2$  года). Всем пациентам было проведено серологическое исследование крови для определения уровня АФП. Послеоперационный материал подвергался иммуногистохимическому исследованию с определением площади окрашивания, степени и интенсивности экспрессии АФП-иммунопозитивных клеток.

#### Проведение иммуногистохимического исследования

Послеоперационный макропрепарат вырезался на доске для разделки биологического материала Sakura 4801. Из препаратов вырезали кусочки с наиболее измененной макроструктурой с учетом рекомендаций CAP-протоколов. Определялась гистологическая форма ГЦК стадированием по pTnSt, присвоением морфологического кода (ICD-O-code). Определялась степень злокачественности по Edmondson и Steiner. Вырезанные кусочки фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм нарезали на ротационном микротоме Sakura Accu-Cut SRM 200.

Для обзорного исследования окрашивали гематоксилином. Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Протокол включал в себя предварительный нагрев до 65°C, восстановление антигена в течение 20 минут при температуре 97°C и дальнейшее охлаждение до 65°C. Затем стекла промывались в течение 1-3 минут TBS-буфером (Dako), далее окраска проводилась в слайд-мастере Bio-Optica, в ручном режиме. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали систему детекции Reveal Polyvalent HRP-DAV Detection System. Срезы докрасивали гематоксилином Майера, для заключения использовали бальзам Bio-Mount.

Оценку экспрессии антигенов при ИГХ-исследованиях проводили по общепринятым методикам. Оценивали интенсивность и площадь окрашивания, определяли значение окрашивания.

Для проведения статистического анализа использовали программные обеспечения SPSS, Microsoft Excel.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе уровня серологического АФП было выявлено, что в преобладающем большинстве случаев (n=33) значения АФП находились между 10-20 ед/мл. При этом критически высокий уровень АФП (>1000 ед/мл) встретился в 16% случаев (табл. 1).

Таблица 1 - Распределение пациентов с ГЦК по уровню АФП

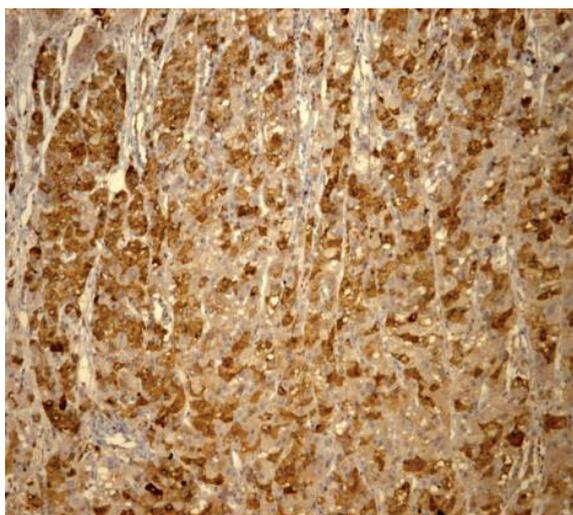
Уровень АФП, ед/мл	ГЦК	
	n-50	%
10-20	33	66
20-100	3	6
100-200	3	6
200-500	1	2
500-1000	2	4
1000 и выше	8	16

Результаты проведенных иммуногистохимических исследований показали, что у 83% больных ГЦК в злокачественных клетках определяется цитоплазматическая и ядерная экспрессии АФП (рис. 1, 2).

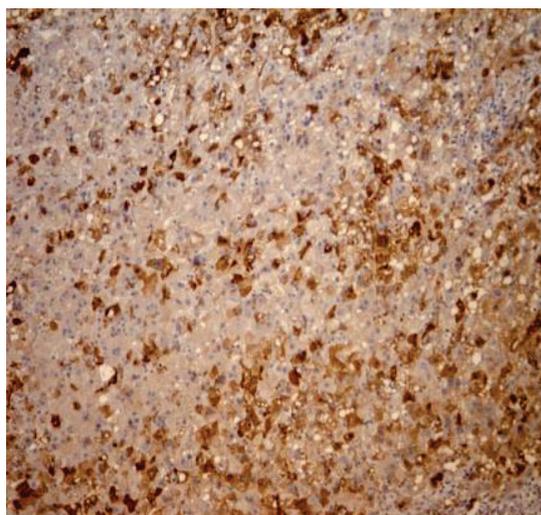
Для определения характеристики ГЦК был проведен сравнительный анализ по стадиям онкопроцесса и уровню дифференцировки (градации) (табл. 2).

Уровень экспрессии маркера АФП в узле ГЦК в 32% (n=16) случаев был высоким, в 46% (n=23) случаев - умеренным, и в 22% (n=11) случаев уровень экспрессии этого печеночного гликопротеина был низким или же вовсе не определялся (табл. 3). Площадь АФП-иммунопозитивных клеток в гепатоцеллюлярном раке печени в среднем составляла  $37,25 \pm 15,47\%$ .

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что общий коэффициент корреляции Пирсона между сывороточной АФП и степенью окрашивания АФП на ИГХ составил  $r=+0,0089$ , что соответствует практически отсутствию корреляционной связи между данными значениями (диаграмма 1). Также не отмечалась корреляцион-



1. Цитоплазматическая экспрессия



2. Ядерная экспрессия

Рисунки 1, 2 - Неопластические клетки ГЦК с выраженной экспрессией AFP. ИГХ. Ув x 200

Таблица 2 - Распределение стадии ГЦК со степенью дифференцировки

Стадия/ Градация	n=50	n%	G1 n=12	G2 n=23	G3 n=15
pT1	8	16	8	-	-
pT2	17	34	2	12	3
pT3	16	32	2	6	8
pT3a	6	12	-	5	1
pT3b	2	4	-	-	2
pT4	1	2	-	-	1

Таблица 3 - Распределение уровня экспрессии антигена АФП по стадиям ГЦК

Уровень экспрессии/ Стадия	pT1	pT2	pT3	pT3a	pT3b	pT4
Низкий	7	3	-	-	1	-
Умеренный	1	12	10	-	-	-
Высокий	-	2	6	6	1	1

Таблица 4 - Распределение уровня экспрессии антигена АФП по уровню дифференцировки (градации) ГЦК

Уровень экспрессии/ Градация	n=50	n%	G1	G1%	G2	G2%	G3	G3%
Низкий	11	22	7	14	2	4	2	4
Умеренный	23	46	4	8	14	28	5	10
Высокий	16	32	1	2	7	14	8	16

ная связь между степенями окрашивания АФП (ИГХ) и возрастных, половых признаков. Соответственно, можно предположить, что значения сывороточной АФП не будут

ассоциированы с данными экспрессии АФП на иммуногистохимии и могут быть применены как отдельное значение для дифференцировки ГЦК.

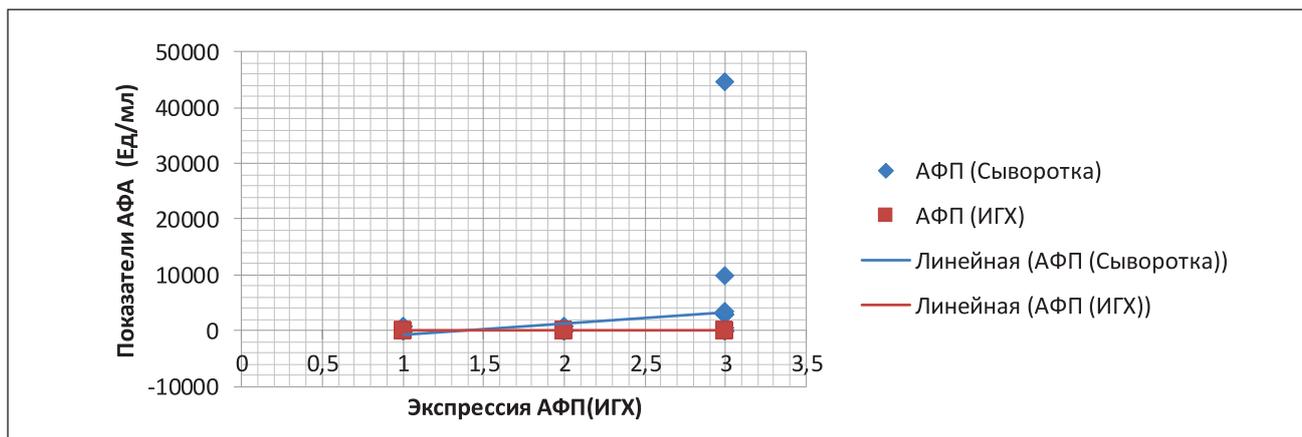


Диаграмма 1 - Корреляционной связью показателей АФП сыворотки и экспрессии АФП-иммунопозитивных клеток

## ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты нашего исследования привели к следующим выводам. Значение АФП в сыворотке крови не может применяться в качестве абсолютного маркера в диагностике ГЦК, однако, критически высокие его значения коррелируют со степенью дифференцировки (градации) ГЦК.

Результаты иммуногистохимических исследований показали, что у 83% больных ГЦК печени в злокачественных клетках определяются цитоплазматическая и ядерная экспрессии  $\alpha$ -фетопротейна, что свидетельствует о высокой чувствительности маркера касательно определения злокачественности. Однако, в общей когорте пациентов результаты чувствительности и специфичности АФП (ИГХ) противоречивые.

При проведении сравнительного анализа и определения наличия связи между сывороточным АФП и иммуногистохимическим маркером АФП выявлена слабая корреляционная связь в общей когорте. Более того, корреляционная связь отсутствовала между степенями экспрессии АФП (ИГХ) и возрастными, половых признаков. Соответственно, можно предположить, что значения сывороточной АФП не могут быть ассоциированы с данными экспрессии АФП при иммуногистохимии и могут быть применены как отдельное значение для дифференцировки ГЦК.

Окончательная и подтверждающая диагностика ГЦК возможна только в результате проведения морфологического исследования (гистологического, иммуногистохимического). Основной целью морфологического исследования является определение стадии и гистологической формы ГЦК, которая в дальнейшем будет иметь важную роль в выборе оптимального метода в тактике ведения и лечения пациентов.

## Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авто-

ры несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**  
 Авторы не получали гонорар за статью.

## Вклад авторов

*Исаматов Бекжан Калибаевич* - значительное участие в разработке концепции, сборе данных, анализе и интерпретации полученных данных; окончательное утверждение для публикации; ответственность за целостность всех частей рукописи

*Таджибаев Талгат Кыдыралиевич* - значительное участие в разработке концепции, сборе данных, анализе и интерпретации полученных данных; подготовка проекта статьи и качественный пересмотр/исправление относительно принципиальных аспектов содержания;

*Баймаханов Болатбек Бимендеевич* - качественный пересмотр/исправление относительно принципиальных аспектов содержания; окончательное утверждение для публикации;

*Енин Евгений Альбертович* - качественный пересмотр/исправление относительно принципиальных аспектов содержания;

*Жолдыбай Жамиля Жолдыбаевна* - качественный пересмотр/исправление относительно принципиальных аспектов содержания;

*Медеубеков Улугбек Шалхарович* - качественный пересмотр/исправление относительно принципиальных аспектов содержания;

*Чорманов Алмат Турсынжанович* - качественный пересмотр/исправление относительно принципиальных аспектов содержания;

*Каниев Шокан Ахмедбекович* - качественный пересмотр относительно принципиальных аспектов содержания;

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 World Health Organization. Cancer. Accessed 16 April 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- 2 European Association For The Study of the Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASLEORTC

## REFERENCES

- 1 World Health Organization. Cancer. Accessed 16 April 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- 2 European Association For The Study of the Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASLEORTC

clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma // *J Hepatol*. – 2012. – Vol. 56. – P. 908–943. PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001 [Indexed for MEDLINE]

3 Masao Omata, Ann-Lii Cheng, Norihiro Kokudo et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update // *Hepatol Int*. – 2017. – Vol. 11. – P. 317–370. PMID: PMC5491694 DOI:10.1007/s12072-017-9799-9 [Indexed for MEDLINE]

4 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA CANCER J CLIN*. – 2018. – Vol. 68. – P. 394–424. PMID: 30207593, DOI: 10.3322/caac.21492 [Indexed for MEDLINE]

5 Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN. <https://gco.iarc.fr/today/home>

6 McGlynn K.A., London W.T. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2005. – Vol. 19(1). – P. 3–23. PMID: 15757802 DOI: 10.1016/j.bpg.2004.10.004 [Indexed for MEDLINE]

7 Edamoto Y, Hara A, Biernat W. et al. Alterations of RB1, p53 and Wnt pathways in hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C, hepatitis B and alcoholic liver cirrhosis // *Int J Cancer*. – 2003. – Vol. 106 (3). – P. 334–341. PMID: 12845670 DOI: 10.1002/ijc.11254 [Indexed for MEDLINE]

8 Bosetti C., Turati F., La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 28. – P. 753–770. PMID: 25260306 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.08.007 [Indexed for MEDLINE]

9 Issamatov B.K., Baimakhanov B.B., Zholdybay Zh.Zh., Medebekov U.Sh., Chormanov A.T., Tajibaev T.K., Kaniev Sh.A., Sagatov I.Y., Moskalenko N.I., Shmonin V.M. Statistical indicators analysis of primary liver cancer in the Republic of Kazakhstan // *Bulletin of Surgery in Kazakhstan (Almaty)*. – 2019. – No. 2 (59). – P. 5–11

10 Kulik L.M., Chokeychanchaisakul A. Evaluation and management of hepatocellular carcinoma // *Clin Liver Dis*. – 2015. – Vol. 19. – P. 23–43. PMID: 25454295 DOI: 10.1016/j.cld.2014.09.002 [Indexed for MEDLINE]

11 Щеголев А.И., Мишнёв О.Д. Роль иммуногистохимического исследования для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2017. – №2. – С. 37–41

12 Туффаха М.С., Туффаха М.С., Гичка С.Г., Гуски Г.Л. Иммуногистохимическая диагностика опухолей. – К.: Интермед, 2013. – 223 с.

13 Родионов С.Ю., Черкасов В.А., Малютина Н.Н., Орлов О.А. Альфа-фетопроtein. – Екатеринбург: УрО РАН, 2004. – 376 с.

14 Johnson P.J. Role of alpha-fetoprotein in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma // *J Gastroenterol Hepatol*. – 1999. – Vol. 14. – P. 32–36. PMID: 0382636 DOI: 10.1046/j.1440-1746.1999.01873.x [Indexed for MEDLINE]

15 Kateishi R., Yoshida H., Matsuyama Y., Mine N., Kondo Y., Omata M. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review // *Hepatol Int*. – 2008. – Vol. 2. – P. 17–30. PMID: 20827404 doi: 10.1007/s12072-010-9165-7

16 Yuen M.F., Lai C.L. Serological markers of liver cancer // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2005. – Vol. 19. – P. 91–99. PMID: 15757806 DOI: 10.1016/j.bpg.2004.10.003 [Indexed for MEDLINE]

clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908–943. PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001 [Indexed for MEDLINE]

3 Masao Omata, Ann-Lii Cheng, Norihiro Kokudo et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017; 11:317–370. PMID: PMC5491694 DOI:10.1007/s12072-017-9799-9 [Indexed for MEDLINE]

4 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. 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. PMID: 30207593, DOI: 10.3322/caac.21492 [Indexed for MEDLINE]

5 Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>

6 McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(1):3–23. PMID: 15757802 DOI: 10.1016/j.bpg.2004.10.004 [Indexed for MEDLINE]

7 Edamoto Y, Hara A, Biernat W, et al. Alterations of RB1, p53 and Wnt pathways in hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C, hepatitis B and alcoholic liver cirrhosis. *Int J Cancer*. 2003;106(3):334–41. PMID: 12845670 DOI: 10.1002/ijc.11254 [Indexed for MEDLINE]

8 Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:753–70. PMID: 25260306 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.08.007 [Indexed for MEDLINE]

9 Issamatov BK, Baimakhanov BB, Zholdybay ZhZh, Medebekov USh, Chormanov AT, Tajibaev TK, Kaniev ShA, Sagatov IY, Moskalenko NI, Shmonin VM. Statistical indicators analysis of primary liver cancer in the Republic of Kazakhstan. *Bulletin of Surgery in Kazakhstan (Almaty)*. 2019;2(59):5–11

10 Kulik LM, Chokeychanchaisakul A. Evaluation and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2015;19:23–43. PMID: 25454295 DOI: 10.1016/j.cld.2014.09.002 [Indexed for MEDLINE]

11 Shchegolev AI, Mishnyov OD. The role of immunohistochemical studies for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*. 2017; 2:37–41 (In Russ)

12 Tuffakha MS, Hychka SG, Husky GL. *Immunohistokhimicheskaya diagnostika opukholej* [Immunohistochemical diagnosis of tumors]. Kyiv: Intermed; 2013. 223 p.

13 Rodionov SYu, Cherkasov VA, Maljutina NN, Orlov OA. *Alfa-fetoprotein* [Alfa-fetoprotein]. Ekaterinburh: UrO RAN; 2004. 376 p.

14 Johnson PJ. Role of alpha-fetoprotein in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:32–6. PMID: 0382636 DOI: 10.1046/j.1440-1746.1999.01873.x [Indexed for MEDLINE]

15 Kateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, Mine N, Kondo Y, Omata M: Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Int*. 2008;2:17–30. PMID: 20827404 doi: 10.1007/s12072-010-9165-7

16 Yuen MF, Lai CL. Serological markers of liver cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:91–9. PMID: 15757806 DOI: 10.1016/j.bpg.2004.10.003 [Indexed for MEDLINE]