

БИОАНАГААХ

Элэгний хавдрын эрт илрүүлгийн шинэ биомаркерийн судалгаа

Батчимэг Б.¹, Балжинням Т.¹, Хулан Ө.¹, М.Халиун¹, Билгүүн Э¹, Мөнхцэцэг Б.¹, Тэргүүнбилэг Б.³, Чинзориг М.³, Ган-Эрдэнэ Б.⁴, Билэгтсайхан Ц.⁴, Эрхэмбулган П.¹, Батболд Б.¹, Мөнхбат Б.², Мөнхтүвшин Н.¹, Мөнхбаяр С.¹

¹ Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах Ухааны Хүрээлэн, АШУУИС

² Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль

³ Хавдар Судлалын Үндэсний Төв

⁴ Улсын Хоёрдугаар Төв Эмнэлэг

Цахим хаяг: *batchimeg.ims@mnums.edu.mn*

Abstract

A new diagnostic biomarker in early detection of Hepatocellular Carcinoma

Batchimeg B.¹, Baljinnyam T.¹, Khulan U.¹, Khaliun M.¹, Bilguun E.¹, Munkhtsetseg B.¹, Terguunbileg B.³, Chinzorig M.³, Gan-Erdene B.⁴, Bilegtsaikhan Ts.⁴, Erkhembulgan P.¹, Batbold B.¹, Munkhbat B.², Munkhtuvshin N.¹, Munkhbayar S.¹

¹Institute of Medical Sciences, MNUMS

²Mongolian National University of Medical Sciences

³National Cancer Center of Mongolia

⁴Second State Central Hospital, Mongolia

e-mail: *batchimeg.ims@mnums.edu.mn*

Background and Aims: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common cause of cancer related death in Mongolia. Early diagnosis is the very important management to increase successful treatment and survival rate. Glypican-3 (GPC3) protein is highly expressed in hepatocellular carcinoma (HCC) tissue and in serum of HCC patients. Recent studies have been conducted and suggested as a diagnostic biomarker for detecting HCC in the early stage. Therefore, we investigated the diagnostic value of the serum GPC3 level and compared it to the alpha-fetoprotein (AFP) level as a diagnostic biomarker of HCC.

Methods: We enrolled a total of 90 participants and divided into 3 groups with HCC (30), with liver cirrhosis (LC/30) and healthy (30) as the control group (30). GPC3 and AFP serum (sGPC-3, sAFP) levels were measured using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kits. The diagnostic accuracy was analyzed using the receiver operating characteristics (ROC) curve and estimated sensitivity and specificity of each biomarker.

Results: sGPC3 was significantly elevated in the HCC group as compared to liver cirrhosis and healthy subjects (658±138.2 pg/ml, 378±25.5 pg/ml, 356.3±29 pg/ml) respectively. sGPC-3 sensitivity was 96.6% and specificity was 100%. The area under the ROC curve (AUC) for GPC3 was 0.999 (0.996- 1.0).

In comparison, the mean of AFP was significantly higher in HCC (16.9±11.7 ng/ml) than in LC (6.7±7.6 ng/ml) and in healthy subject (3.3±2.1 ng/ml) and AFP sensitivity was 43,3 %, specificity was 95 % with an AUC of 0.808 (0.696- 0.921).

The combination of GPC-3 with AFP achieved the highest sensitivity (97.1%) and specificity (97%).

Conclusion: Serum GPC3 has a higher sensitivity than AFP for the early diagnosis of HCC. Combination of two markers showed greatest diagnostic accuracy.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Alpha-fetoprotein, Glypican-3 serum, Biomarkers

Pp.10-16, Tables 3, Figure 2, References 39

Үндэслэл:

Дэлхий нийтэд хорт хавдрын тохиолдол болон нас баралтын түвшин буурч байгаа боловч элэгний хавдрын тохиолдол болон нас баралтын түвшин буурахгүй хэвээр байна [1]. Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллагын мэдээллээр 100 000 хүн амд ногдох элэгний хорт хавдрын тохиолдлын тоо 8.4 байгаа ба энэ нь маш өндөр тоо юм. Манай оронд 100 000 хүн амд ногдох элэгний хорт хавдрын тохиолдол 2019 онд 68.4 болж, дэлхийн дунджаас даруй 8.1 дахин их, 2019 онд оношлогдсон 6045 хорт хавдрын шинэ тохиолдлоос 2184 элэгний хавдрын тохиолдол байсан нь нийт хорт хавдрын 36.1% хувийг дангаар эзэлж, сүүлийн 10 жилийн дунджаас 534 (32.3%)-өөр, өмнөх оноос 347 (18.9%)-оор тус тус нэмэгдсэн нь эрүүл мэндийн салбарын хамгийн тулгамдсан асуудлуудын нэг болж байна. Ялангуяа элэгний хавдрын эрт үед оношлогдож байгаа хувь (байран өмөн (0%), I шат (4.4%), II шат (14.4%) нийт тохиолдлын дөнгөж 18.8%-ийг эзэлж байгаа бөгөөд элэгний хавдар хожуу шатандаа оношлогддог нь нас баралтын голлох шалтгаан, нөхцөл болж байна [2].

Элэгний хавдрыг оношлох, тавиланг тодорхойлоход ийлдсийн биомаркер альфа фетопротейн (AFP)-ийг ашиглах явдал түгээмэл байгаа юм [3-6]. Гэсэн хэдий ч энэхүү биомаркер элэгний хавдрын үед төдийгүй жирэмсэн эмэгтэйд, вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэл, хоол боловсруулах замын үсэрхийлсэн хавдар, цэсний замын хавдар болон бусад хавдрын үед ч мөн ихэсдэг ажээ [7] [8-10]. Гадаадын мета анализ судалгаануудад дурьдсанаар ийлдсийн альфа фетопротейны таслах утгыг хэрхэн тооцсоноос хамаарч мэдрэг чанар болон өвөрмөц чанар харилцан адилгүй байсан ба ялангуяа элэгний хорт хавдрын эрт үед илрүүлэх боломж тэр хэрээр багасч байна [10-13].

Дэлхий дахинд хийж буй сүүлийн үеийн судалгаануудад элэгний хавдрыг эрт үед оношлоход ийлдсийн глипикан-3 (Glypican-3 (GPC3)) болон гольдгийн гликопротеин-73 (Golgi glycoprotein 73 (GP73)) маркеруудыг ашиглах боломжтойг тогтоожээ [14, 15]. Ийлдсийн глипикан-3 (GPC3) уураг нь үр хөврөлийн үеийн эсийн үржил, хуваагдалд чухал оролцоотой ба ихэс, ургийн элэг, уушиг, бөөрний эдэд илэрч, хэвийн үед насанд хүрсэн хүний эдэд бараг илэрдэггүй. Үр хөврөлийн хөгжлийн үед GPC3 уураг Wnt, фибробластын өсөлтийн фактор (FGF), (BMPs) зэрэг дохио дамжилтын

уургуудтай хоршиж эсийн хуваагдал, үржил, апоптозыг зохицуулахад оролцдог [16-19]. Бүтцийн хувьд 580 амин хүчил бүхий 70 кД молекул жинтэй нэг төрлийн гепарин сульфат протеогликан бөгөөд эсийн мембраны гликозил-фосфатидилинозитол хэсэгт холбоотой оршдог [20, 21]. Элэгний хавдрын үед GPC3 уураг нь Wnt/ β -catenin дохио дамжилтын механизмаар эсийн хуваагдлыг нэмэгдүүлэх бөгөөд GPC3-ын цөм уураг Wnt-ийн рецептор болох Frizzled (FZD)-тай холбогдсоноор энэхүү дохио дамжилтыг өдөөдөг гэж үзэж байна [21]. Түүнчлэн идэвхжсэн GPC3 уураг нь сульпатаз-2 (SULF2) энзимээр дамжуулан хавдрын эсээс гепарин сульфат өсөлтийн хүчин зүйлсийн нийлэгжилтийг нэмэгдүүлэх замаар эсийн үржилт, өсөлтийг нэмэгдүүлдэг талаар судалгаануудад дурджээ [22, 23].

Манай орны хувьд элэгний хорт хавдрын тохиолдол, нас баралт дэлхийн дундаж тоо баримтаас өндөр байгаа нь элэгний хавдрын эрт илрүүлэг муу, өөрөөр хэлбэл хөдөө орон нутагт оношилгооны чадамж өндөртэй хэвлийн хэт авиан шинжилгээ /ЭХО/, MRI, тодосгогч бодистой компьютер томограф шинжилгээ /КТ/ болон элэгний биопси шинжилгээ хомс байдаг нь өвчин эрт үедээ оношлогддоггүй архагшиж, өвчлөл нас баралт нэмэгдэх нөхцөл болж байна. Иймээс өөрийн орны дээрх онцлогийг харгалзан элэгний хавдрыг эрт үед оношлох боломжтой, нарийн багаж тоног төхөөрөмж шаардагдахгүй, аймаг, сум, өрх, дүүргийн эмнэлэгт шууд хэрэглэх боломжтой, инвазив бус эрт илрүүлгийн шинэ маркерийн судалгааг хийх зайлшгүй шаардлага тулгарч байна.

Судалгааны зорилго:

Ийлдсийн глипикан-3 (GPC3) маркерийг элэгний хавдрын эрт үеийн илрүүлэгт ашиглах боломжийг судлах

Судалгааны зорилт:

1. Элэгний хавдрын эрт үед ийлдсийн глипикан-3 (GPC3)-ийг тодорхойлж, өвөрмөц мэдрэг чанарыг үнэлэх
2. Ийлдсэн дэх глипикан-3 (GPC3) маркерийн илрэлийг альфа фетопротейн (AFP)-тай харьцуулан элэгний хавдрын эрт үеийн илрүүлэгт ашиглах боломжийг тодорхойлох

Судалгааны материал, арга зүй:

Бид судалгааг АУХ-ийн Эрдэм Шинжилгээний Төв лабораторийг түшиглэн, тохиолдол хяналтын судалгааны загвараар хийж

гүйцэтгэлээ. Судалгааны тохиолдлын бүлэгт Хавдар Судлалын Үндэсний Төв, УХТЭ-т элэгний хорт хавдрын эрт үе буюу I, II шатанд оношлогдсон хяналтад буй 30, хяналтын бүлэгт элэгний хатуурал оношлогдсон хяналтад буй 30, элэгний ямар нэгэн эмгэггүй 30 нийт 90 оролцогчийг хамруулав.

Судалгаанд оролцогчоос таниулсан зөвшөөрөл болон тусгайлан боловсруулсан 41 асуулт бүхий 4 бүлэг асуумж авч зориулалтын лабораторийн нөхцөлд захын цуснаас 8 мл-ийг авч, 3000 грт эргэлтийн хурдаар 10 минут центрифугт эргүүлэн ийлдсийг ялган авч, туршилт судалгаанд ашиглах хүртэлх хугацаанд ЭШТЛ-д -80°C-ийн гүн хөлдөөгчид хадгалав. Цусны ерөнхий, клиник биохими, элэгний В, С вирусын халдварыг илрүүлэх, хэвлийн хэт авиан шинжилгээг Экспресс оношилгооны төвтэй гэрээ байгуулан хийж гүйцэтгэв. Ийлдсийн GPC3 болон AFP биомаркеруудыг АНУ-ын R&D компанийн фермент холбоот эсрэгбиеийн цомог ашиглан үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу сорьц тус бүрт 3 удаагийн давталттайгаар (трипликэйт) хийж, BIOBASE-EL10A маркийн ELISA уншигч багажаар тодорхойлж, үр дүнг тооцов.

Үр дүнгийн статистик боловсруулалт:

Судалгааны мэдээлэлд анхан шатны боловсруулалтад Microsoft Excel программ ашиглав. Үр дүнд статистик боловсруулалт хийхдээ SPSS-23 программ ашиглан чанарын

үзүүлэлтийн ялгааг тооцоолохдоо Пирсоны хи квадрат тест, тоон үзүүлэлтэд арифметик дундаж, стандарт хазайлт, итгэх интервалийг тодорхойлж, бүлгүүдийн тоон үзүүлэлтийн хоорондын ялгааг ANOVA тестүүдээр тодорхойлов. Таслах (Cut-off) утгын таамаглалыг олохдоо Receiver Operating Characteristic (ROC-Хүлээн авагч-Үйлдлийн шинж чанар)-ын муруйг ашиглан GPC3, AFP маркеруудын мэдрэг чанар, өвөрмөц чанар болон эерэг таамаглалын утга (PPV), сөрөг таамаглалын утга (NPV)-ыг тус тус үнэлж харьцуулсан ба p утга <0.05 тохиолдолд ач холбогдолтой гэж үзсэн.

Судалгааны ажлын ёс зүй:

Судалгааны ажлын арга, аргачлалыг АУХ-ийн Эрдмийн Зөвлөлийн 2021 оны 03 дугаар сарын 19-ны өдрийн №01 хурлаар хэлэлцүүлэн батлуулж, Анагаах Ухааны Хүрээлэнгийн дэргэдэх Анагаах Ухааны ёс зүйн салбар хороогоор судалгааны материалыг хэлэлцүүлэн судалгааг эхлүүлэх ёс зүйн зөвшөөрлийг авав.

Судалгааны ажлын үр дүн:

Уг судалгаанд элэгний хавдрын I, II шатанд оношлогдсон (HCC) 30, элэгний хатуурал оноштой (LC) 30, эрүүл (Хяналт) 30 хүн нийт 90 оролцогчийг хамруулав. Судалгаанд оролцогчдын дундаж нас 62.1 ± 8.7 , 46.6% буюу 42 нь эрэгтэй байв. Судалгаанд оролцогчдын ерөнхий мэдээлэл, лабораторийн зарим үзүүлэлтийг хүснэгт 1, 2-т үзүүлэв.

Table 1. Demographic features

Characteristics	HCC	LC	Healthy /Control/	<i>p</i> -value Whitin HCC:LC	<i>p</i> -value
Age	60.4 \pm 9.7	64.23 \pm 7.65	61.7 \pm 8.4	0.066	0.577
Gender Male/Female	14/16 (46%/53%)	12/18 (40%/60%)	16/14 (53%/46%)	0.43	0.585
Smoke Yes/No	7/23 (23.3%/76.7%)	5/25 (20%/80%)	8/22 (36.3%/63.7%)	0.74	0.323
Alcohol frequency	13/17 (43.3%/56.7%)	9/21 (30%/70%)	15/15 (50%/50%)	0.42	0.162
Workout	13/17 (43.3%/56.7%)	20/10 (66.7%/33.3%)	19/11 (63.3%/36.7%)	0.11	0.30

Тайлбар: Судалгаанд оролцогчдоос авсан асуумж дотроос ерөнхий мэдээлэл болон эрсдэлт хүчин зүйлүүд нь 3 бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдаагүй болно.

Table 2. Laboratory results

Characteristics	HCC	LC	Healthy /Control/	p-value Whitin HCC:LC	p-value
HBV	17 (56.7%)	9 (30%)	4 (13.3%)	0.01	0.001
HCV	13 (43.3%)	27 (90%)	4 (13.3%)	0.001	0.001
HBV + HDV	11(36.7%)	3 (10%)	0 (0%)	0.001	0.001
ASAT (IU/L)	75.7±51	33.6±22.4	30.81±14.4	0.001	0.001
ALAT (IU/L)	74.9±63	24.8±14.4	34.8±23.1	0.001	0.001
AFP ng/ml	16.9 ±11.7	6.7± 7.6	3.3±2.1	0.01	0.001
sGPC3 pg/ml	658±138.2	378±25.5	356.3±29	0.01	0.001

Ийлдсийн глипикан-3 (sGPC3) уургийн хэмжээ элэгний хавдартай бүлэгт 658±138.2 pg/ml, элэгний хатууралтай бүлэгт 378±25.5 pg/ml, эрүүл хяналтын бүлэгт 356.3±29 pg/ml тус тус байсан бөгөөд элэгний хавдартай болон эрүүл хяналтын бүлгүүдийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа (p<0.001). (HCC vs LC, HCC vs CL)

sGPC3-ын хэмжээг хүлээн авагчийн үйлчлэлийн шинж чанарын муруйгаар (ROC) тодорхойлж, таслах утгыг 457.2 pg/ml байхаар тооцож муруйн доор талбайн утга (AUC) 0.999 (0.996-1.0), мэдрэг чанар 96.6%, өвөрмөц чанар 100%, эерэг тааварлалт хэмжигдэхүүний утга 97% (PPV), сөрөг тааварлалт хэмжигдэхүүний утга 97.3 (NPV), үнэн магадын хувь 98.8% байв.

Элэгний хавдартай бүлэгт HBV, HCV, HBV+HDV хавсарсан халдвартай хүмүүст ийлдсийн sGPC3-ын хэмжээнд статистик ач холбогдол

бүхий ялгаа ажиглагдсангүй. Өөрөөр хэлбэл элэгний хавдартай бүлгийн хүмүүсд ямар вирусн халдвартайгаас үл хамаарч sGPC3-ын хэмжээ таслах утгаас их байлаа.

Судалгаанд оролцогчдын ийлдсийн альфа фетопроtein (AFP) уургийн дундаж утга элэгний хавдартай бүлэгт 16.9±11.7 ng/ml, элэгний хатууралтай бүлэгт 6.7±7.6 ng/ml, эрүүл хяналтын бүлэгт 3.3±2.1 ng/ml байсан бөгөөд бүлгүүдийн хооронд статистик ялгаатай байлаа (p<0.001).

AFP-ийн хэмжээг хүлээн авагчийн үйлчлэлийн шинж чанарын муруйгаар тодорхойлж, таслах утгыг 20 ng/ml байхаар тооцсон тохиолдолд муруйн доор талбайн утга (AUC) 0.808 (0.696-0.921), мэдрэг чанар 43.3% , өвөрмөц чанар 95%, эерэг таамаглалын утга 81.25% (PPV), сөрөг таамаглалын утга 77% (NPV), үнэн магадын хувь 77.7% байв.

Table 3. Diagnostic performance of sGPC3 and AFP (CI 95%)

Biomarkers	Sensitivity %	Specificity %	Accuracy %
sGPC3	96.6	100	98.8
AFP	43.3	95	77.7

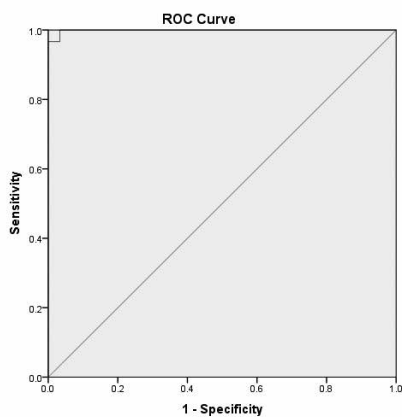


Figure 1. Roc curve for sGPC-3

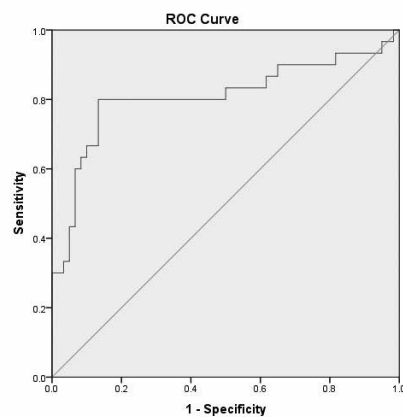


Figure 2. Roc curve for AFP

sGPC3 болон AFP-ийг хоршуулан хэрэглэсэн тохиолдолд мэдрэг чанар 97.1%, өвөрмөц чанар 96% болж нэмэгдэж байна.

Элэгний хорт хавдрын эрт илрүүлгийн маркер болох ийлдсийн GPC-3 нь AFP-ны хэмжээтэй сул хамааралтай байна. ($r=0.497$)

Дүгнэлт, хэлцэмж

sGPC3 уураг нь ургийн үр хөврөлийн хөгжлийн үед элэгний эсэд нийлэгжих боловч насанд хүрэгчдэд зөвхөн элэгний хавдрын үед өвөрмөцөөр нийлэгжин ийлдсэнд тодорхойлогддог талаар олон судалгаанд дурдсан байна [24-27].

Олон улсад хийсэн судалгаануудад элэгний хавдрын үед ийлдсийн sGPC3 уургийн цусанд тодорхойлогдож болох хэмжээг 3.9 pg/mL-300 pg/mL гэж үзжээ [28]. Бидний судалгаагаар элэгний хавдартай бүлэгт 658 ± 138.2 pg/mL, элэгний хатууралтай бүлэгт 378 ± 25.5 pg/mL, эрүүл хяналтын бүлэгт 356.3 ± 29 pg/mL тодорхойлогдсон бөгөөд бүлгүүдийн хооронд ялгаатай үр дүн гарсан нь бусад судлаач нарын судалгаатай дүйж байна [29].

sGPC3 биомаркерийг элэгний хавдрын үед үнэлсэн 19 судалгааны ажлыг нэгтгэн дүгнэсэн Xiaobo Jia нарын мета анализийн үр дүнгээр тус биомаркерийн мэдрэг чанар 55.2% (52.9-57.4%), өвөрмөц чанар 84.2% (82.2-86.0%) байжээ [28].

Бидний судалгаагаар ийлдсийн sGPC3 биомаркерийн мэдрэг чанар 96.6%, өвөрмөц чанар 100%, муруйн доор талбайн утга (AUC) 0.999 (0.996- 1.0) байсан нь зарим судлаачдын үр дүнтэй ойролцоо байна [29-32].

sGPC3 биомаркерийн оношилгооны мэдрэг болон өвөрмөц чанар харилцан адилгүй байгаа нь элэгний хавдрын хэв шинж, шалтгаан, эмнэлзүйн явц зэргээс хамааралтай байж болох тухай [21, 33], түүнчлэн sGPC3 биомаркерийг тодорхойлж буй арга харилцан адилгүй, стандарт лавлагаа урвалж өөр байх, судалгаанд хамруулах болон хасах шалгуур зэрэг бодит үр дүнд нөлөөлөх хүчин зүйлсийг анхаарах хэрэгтэйг дурджээ [28, 34].

Ийлдсийн AFP-ийн мэдрэг чанар 43.3%, өвөрмөц чанар 95% байсан нь ийлдсийн GPC3 биомаркертай харьцуулахад оношилгооны үнэн магад харьцангуй сул байгаа хэдий ч дээрх хоёр биомаркеруудыг хамтад нь хэрэглэвэл элэгний хавдрын үед оношилгооны мэдрэг болон өвөрмөц чанарыг нэмэгдүүлэх боломжтой байсан нь бусад судлаачдын үр дүнтэй тохирч

байна [35-39].

Манай судалгааны хувьд судалгаанд оролцогчийн тоо цөөн, хавдрын хожуу шатанд оношлогдсон өвчтөнг хамруулаагүй, зөвхөн нэг үйлдвэрлэгчийн оношилгооны цомог ашигласан зэрэг нь эцсийн үр дүнд нөлөөлсөн байх боломжтой бөгөөд цаашид дээрх сул талуудыг арилгаж судалгааг илүү өргөн хүрээнд хийх шаардлагатай гэж үзэж байна.

Ийлдсийн sGPC3 маркер нь элэгний хавдрыг оношлох мэдрэг чанар өндөр байгаа бөгөөд цусны AFP маркертай хавсарсан үед мэдрэг чанар нэмэгдэж байна.

Ном зүй

1. Sung, H., J. Ferlay, and R.L. Siegel, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021. 71(3): p. 209-249.
2. Г, У., Хавдрын өвчлөл, нас баралт Сүүлийн 10 жилийн баримтын судалгаа. 2020, Үндэсний статистикийн хороо, Эрүүл Мэндийн Хөгжлийн Төв: Улаанбаатар.
3. Marrero, J.A., et al., Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. 2018. 68(2): p. 723-750.
4. Heimbach, J.K., et al., AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2018. 67(1): p. 358-380.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2018. 69(1): p. 182-236.
6. Omata, M., et al., Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology Int*, 2017. 11(4): p. 317-370.
7. Chan, S.L., et al., Performance of serum α -fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. *HPB (Oxford)*, 2014. 16(4): p. 366-72.
8. Bai, D.S., et al., The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*, 2017. 7(1): p. 12870.
9. Meany, D.L., L.J. Sokoll, and D.W. Chan,

- Early Detection of Cancer: Immunoassays for Plasma Tumor Markers. *Expert Opin Med Diagn*, 2009. 3(6): p. 597-605.
10. Xu, C., et al., A comparison of glypican-3 with alpha-fetoprotein as a serum marker for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013. 139(8): p. 1417-24.
 11. Zhou, L., J. Liu, and F. Luo, Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(8): p. 1175-81.
 12. Gupta, S., S. Bent, and J. Kohlwes, Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med*, 2003. 139(1): p. 46-50.
 13. Trevisani, F., et al., Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*, 2001. 34(4): p. 570-5.
 14. Witjes, C.D., et al., Recently introduced biomarkers for screening of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*, 2013. 7(1): p. 59-64.
 15. Li, B., et al., Artificial neural network models for early diagnosis of hepatocellular carcinoma using serum levels of α -fetoprotein, α -fetoprotein-L3, des- γ -carboxy prothrombin, and Golgi protein 73. *Oncotarget*, 2017. 8(46): p. 80521-80530.
 16. Paine-Saunders, S., et al., glypican-3 controls cellular responses to Bmp4 in limb patterning and skeletal development. *Dev Biol*, 2000. 225(1): p. 179-87.
 17. Midorikawa, Y., et al., Glypican-3, overexpressed in hepatocellular carcinoma, modulates FGF2 and BMP-7 signaling. *Int J Cancer*, 2003. 103(4): p. 455-65.
 18. Capurro, M.I., et al., Glypican-3 inhibits Hedgehog signaling during development by competing with patched for Hedgehog binding. *Dev Cell*, 2008. 14(5): p. 700-11.
 19. Iglesias, B.V., et al., Expression pattern of glypican-3 (GPC3) during human embryonic and fetal development. *Histol Histopathol*, 2008. 23(11): p. 1333-40.
 20. Filmus, J., M. Capurro, and J. Rast, Glypicans. *Genome Biol*, 2008. 9(5): p. 224.
 21. Filmus, J. and M. Capurro, Glypican-3: a marker and a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Febs j*, 2013. 280(10): p. 2471-6.
 22. Lai, J.P., et al., Sulfatase 2 up-regulates glypican 3, promotes fibroblast growth factor signaling, and decreases survival in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2008. 47(4): p. 1211-22.
 23. Gao, W., H. Kim, and M. Ho, Human Monoclonal Antibody Targeting the Heparan Sulfate Chains of Glypican-3 Inhibits HGF-Mediated Migration and Motility of Hepatocellular Carcinoma Cells. *PLoS One*, 2015. 10(9): p. e0137664.
 24. Nakatsura, T., et al., Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. 306(1): p. 16-25.
 25. Yamauchi, N., et al., The glypican 3 oncofetal protein is a promising diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol*, 2005. 18(12): p. 1591-8.
 26. Yan, B., et al., Expression and clinicopathologic significance of glypican 3 in hepatocellular carcinoma. *Ann Diagn Pathol*, 2011. 15(3): p. 162-9.
 27. Chen, I.P., et al., Positive glypican-3 expression in early hepatocellular carcinoma predicts recurrence after hepatectomy. *J Gastroenterol*, 2014. 49(1): p. 117-25.
 28. Jia, X., et al., Diagnosis accuracy of serum glypican-3 in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Arch Med Res*, 2014. 45(7): p. 580-8.
 29. El-Saadany, S., et al., Diagnostic Value of Glypican-3 for Hepatocellular Carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018. 19(3): p. 811-817.
 30. Badr, E.A.E., et al., Role of serum glypican-3 in the diagnosis and differentiation of small hepatocellular carcinoma from hepatitis-C virus cirrhosis. *Alexandria Journal of Medicine*, 2014. 50(3): p. 221-226.
 31. Geramizadeh, B. and N. Seirfar, Diagnostic Value of Arginase-1 and Glypican-3 in Differential Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma, Cholangiocarcinoma and Metastatic Carcinoma of Liver. *Hepat Mon*, 2015. 15(7): p. e30336.

32. Wasfy, R.E. and A.A. Shams Eldeen, Roles of Combined Glypican-3 and Glutamine Synthetase in Differential Diagnosis of Hepatocellular Lesions. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. 16(11): p. 4769-75.
33. Jeon, Y., et al., Glypican-3 level assessed by the enzyme-linked immunosorbent assay is inferior to alpha-fetoprotein level for hepatocellular carcinoma diagnosis. *Clin Mol Hepatol*, 2016. 22(3): p. 359-365.
34. Liu, X.F., et al., Diagnostic accuracy of serum glypican-3 for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*, 2014. 47(3): p. 196-200.
35. Capurro, M., et al., Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2003. 125(1): p. 89-97.
36. Liu, H., et al., Diagnostic value of glypican-3 in serum and liver for primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2010. 16(35): p. 4410-5.
37. Tangkijvanich, P., et al., Diagnostic role of serum glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from non-malignant chronic liver disease and other liver cancers. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010. 25(1): p. 129-37.
38. Ozkan, H., et al., Diagnostic and prognostic role of serum glypican 3 in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Lab Anal*, 2011. 25(5): p. 350-3.
39. Qiao, S.S., et al., Simultaneous measurements of serum AFP, GPC-3 and HCCR for diagnosing hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 2011. 58(110-111): p. 1718-24.

Танилцаж нийтлэх санал өгсөн: АУ-ны доктор, дэд профессор Л.Содномцогт