

## RECOMMENDATIONS

- Although, AFP has been considered the gold standard for HCC serum markers for years, the usefulness of AFP testing for the population at risk should be seriously questioned. So, using a new biomarkers as AFP-L3 helps distinguish non-malignant hepatic disease from HCC and also can be used as an indicator of poor prognosis in affected individuals.
- Using AFP and clusterin in combination is more useful and improves the diagnostic ability for detection of HCC.
- Measuring clusterin isoforms to see if it is a better tumor marker than total clusterin.
- The ultimate diagnostic utility and implication of serum clusterin in HCC need to be validated in other larger studied population including different stages of HCC.

## REFERENCES

1. Hu KQ. Advances in Clinical Application of Cryoablation Therapy for Hepatocellular Carcinoma and Metastatic Liver Tumor. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(10): 830-6.
2. El-Zayadi AR, Abaza H, Shawky S, Mohamed MK, Selim OE, Badran HM. Prevalence and epidemiological features of hepatocellular carcinoma in Egypt. A single center experience. *Hepato Res* 2001; 19: 170-9.
3. Bruix J, Liovet JM. Hepatocellular carcinoma: is surveillance cost effective? *Gut* 2001; 48: 149-50.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
5. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-44.
6. Hall AJ, Wild CP. Liver cancer in low and middle income countries. *BMJ* 2003; 326: 994-5.
7. Parkin DM, Sitas F, Chirenje M, Stein L, Abratt R, Wabinga H. Part I: cancer in indigenous Africans-burden, distribution, and trends. *Lancet Oncol* 2008; 9: 683-92.
8. Sitas F, Parkin DM, Chirenje M, Stein L, Abratt R, Wabinga H. Part II: cancer in indigenous Africans- causes and control. *Lancet Oncol* 2008; 9: 786-95.
9. Soliman AS, Hung CW, Tsodikov A, Seifeldin IA, Ramadan M, Al-Gamal D, et al. Epidemiologic risk factors of hepatocellular carcinoma in a rural region of Egypt. *Hepato Int* 2010; 4(4): 681-90.
10. Maria A, Mahmoud R. Hepatocellular carcinoma with skeletal metastasis: Prognostic analysis. *Life Sci J* 2013; 10(2): 368-74.
11. Lehman EM, Soliman AS, Ismail K, Hablas A, Seifeldin IA, Ramadan M, et al. Patterns of hepatocellular carcinoma incidence in Egypt from a population-based cancer registry. *Hepato Res* 2008; 38: 465-73.
12. Lehman EM, Wilson ML. Epidemiology of hepatitis viruses among hepatocellular carcinoma cases and healthy people in Egypt: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 690-7.
13. Anwar WA, Khaled HM, Amra HA, El-Nezami H, Loffredo CA. Changing pattern of hepatocellular carcinoma (HCC) and its risk factors in Egypt: possibilities for prevention. *Mutat Res* 2008; 659: 176-84.
14. Abdel-Wahab MF, Zakaria S, Kamel M, Abdel-Khaliq MK, Mabrouk MA, Salama H, et al. High seroprevalence of hepatitis C infection among risk groups in Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51: 563-.

15. Abdel-Aziz F, Habib M, Mohamed MK, Abdel-Hamid M, Gamil F, Madkour S, et al. Hepatitis C virus (HCV) infection in a community in the Nile Delta: population description and HCV prevalence. *Hepatology* 2000; 32: 111-5.
16. Perz JF, Alter MJ. The coming wave of HCV-related liver disease: dilemmas and challenges. *J Hepatol* 2006; 44: 441-3.
17. Omata M, Yoshida H, Shiratori Y. Prevention of hepatocellular carcinoma and its recurrence in chronic hepatitis C patients by interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(2): 141-3.
18. Chen TM, Huang PT, Tsai MH, Lin LF, Liu CC, Ho KS, et al. Predictors of alpha-fetoprotein elevation in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma, and its normalization after pegylated interferon alfa 2a-ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 669-75.
19. Hirakawa M, Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, et al. Hepatocarcinogenesis following HCV RNA eradication by interferon in chronic hepatitis patients. *Intern Med* 2008; 47: 1637-43.
20. El-Serag HB. Epidemiology and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Blue Faery* 2011; 6(5): 171-3.
21. Raza SA, Clifford GM, Franceschi S. Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Br J Cancer* 2007; 96: 1127-34.
22. Khaled IAE, Mahmoud OM, Saleh AF, Bioumie EE. Prevalence of HBV Genotypes in Egypt among Hepatitis Patients. *J Am Sci* 2010; 6(11): 185-8.
23. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular arcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-76.
24. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31.
25. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-31.
26. Bialecki ED, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB Oxford* 2005; 7(1): 26-34.
27. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, Franceschi S, La VC. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology* 2007; 46: 430-5.
28. Di Bisceglie AM. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *J Vase Interv Radiol* 2002; 13(9 Pt 2): S169-71.

29. Chen ZY, Qi QH, Dong ZL. Etiology and management of hemorrhage in spontaneous liver rupture: a case report of 70 cases. *World J Gastroenterol* 2002; 8:1063-6.
30. Si MS, Amersi F, Golish SR, Ortiz JA, Zaky J, Finklestein D, et al. Prevalence of metastasis in hepatocellular carcinoma: risk factors and impact on survival. *Am Surg* 2003; 69: 879-85.
31. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, Lai CR, Li CP, Chang FY, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1315-9.
32. Ackerman D, Barr RJ, Elias AN. Cutaneous metastases from hepatocellular carcinoma. *Int J Dermatol* 2001; 40: 782-4.
33. Fracanzani AL, Taioli E, Sampietro M, Fatta E, Bertelli C, Fiorelli G, et al. Liver cancer risk is increased in patients with porphyria cutanea tarda in comparison to matched control patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 2001; 35: 498-503.
34. Berasain C, Castillo J, Perugorria MJ, Latasa MU, Prieto J, Avila MA. Inflammation and liver cancer: new molecular links. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1155: 206-21.
35. Sell S, Leffert HL. Liver cancer stem cells. *J Clin Oncol* 2008; 26(17): 2800-5.
36. Chiba T, Kamiya A, Yokosuka O, Iwama A. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma: recent progress and perspective. *Cancer Lett* 2009; 286(2): 145-53.
37. Alison MR, Lovell MJ. Liver cancer: the role of stem cells. *Cell Prolif* 2005; 38(6): 407-21.
38. Lee JS, Heo J, Libbrecht L, Chu IS, Kaposi-Novak P, Calvisi DF, et al. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 2006; 12(4): 410-6.
39. Kojiro M. Histopathology of liver cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 39-62.
40. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci* 2002; 115: 3719-27.
41. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
42. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-31.
43. Forner A, Rodriguez de Lope C, Bruix J. Current Strategy for Staging and Treatment: the BCLC Update and Future Prospects. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 617-4.
44. Llovet JM, Bruix J, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 329-38.

45. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006; 44: 723-31.
46. Wang JH, Changchien CS, Hu TH, Lee CM, Kee KM, Lin CY, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma: Survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1000-6.
47. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D'Onofrio M, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 597-604.
48. Meier V, Ramadori G. Clinical staging of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2009; 27: 131-41.
49. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 679-90.
50. Eldad S, Bialecki M, Adrian M, Di Bisceglie. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB Oxford* 2005; 7(1): 26-34.
51. Gowda SH, Prakash B, Vinayak V, Avinash A K, Sonal N, Shruthi S, et al. A review on laboratory liver function tests. *Pan AFR Med J* 2009; 3: 17.
52. Okonkwo UC, Nwosu MN, Nnadozie OJ, Mamah VV, Nsoedo CW. Is liver function test of any diagnostic relevance in patients presenting with hepatocellular carcinoma? *oriental journal of medicine* 2011; 23: 1-4.
53. Mauro P, Renze B, Wouter W. Enzymes. In: Tietz text book of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th edition. Carl AB, Edward R, David EB, eds. Elsevier; 2006; 604-16.
54. Green RM, Flamm S. AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1367-84.
55. Giannini E, Botta F, Fasoli A, Romagnoli P, Mastracci L, Ceppa P. Increased levels of gamma GGT suggest the presence of bile duct lesions in patients with chronic hepatitis C: absence of influence of HCV genotype, HCV-RNA serum levels, and HGV infection on this histological damage. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 524-9.
56. Rich N, Singal AG. Hepatocellular carcinoma tumor markers: Current role and expectations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28(5): 843-53.
57. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, Waked I, Taylor-Robinson SD. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15(11): 1301-14.
58. Marrero JA. Screening tests for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 235-51.

59. Lee IN, Chen CH, Sheu JC, Lee HS, Huang GT, Chen DS, et al. Identification of complement C3a as a candidate biomarker in human chronic hepatitis C and HCV-related hepatocellular carcinoma using a proteomics approach. *Proteomics* 2006; 6: 2865-73.
60. Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 2001; 313: 15-9.
61. Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Prognostic significance of simultaneous measurement of three tumor markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 111-7.
62. Grizzi F, Franceschini B, Hamrick C, Frezza EE, Cobos E, Chiriva-Internati M. Usefulness of cancer-testis antigens as biomarkers for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *J Transl Med* 2007; 5: 3.
63. Abdel Moety AA, Rashed MY, Ibrahim EH, Salem PE. Study of serum level of vascular endothelial growth factor in patients with HCC before and after RFA. *Alex University* 2009; 18-24.
64. Huang GW, Yang LY, Lu WQ. Expression of hypoxia inducible factor 1 alpha and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: Impact on neovascularization and survival. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1705-8.
65. Wang JJ, Cao EH. Rapid kinetic rate assay of the serum  $\alpha$ -L-fucosidase in patients with hepatocellular carcinoma by using a novel substrate. *Clin Chim Acta* 2004; 347(1-2): 103-9.
66. El-Houseini ME, Mohammed MS, Elshemey WM, Hussein TD, Desouky OS, Elsayed AA. Enhanced detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Control* 2005; 12(4): 248-53.
67. Ibrahim EH, El-Hasafy MY, Hegab SE, Salem PE. Significance of hepatocyte growth factor and its receptor C-met proto-oncogene in HCC. Master Thesis. *Alex University* 2003; 15-22.
68. Yamagamim H, Moriyama M, Matsumura H, Aoki H, Shimizu T, Saito T, et al. Serum concentrations of human hepatocyte growth factor is a useful indicator for predicting the occurrence of hepatocellular carcinoma in C-viral chronic liver disease. *Cancer* 2002; 95: 824-34.
69. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance program of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251-9.
70. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-76.
71. Llovet J, Ducreux M. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research and Treatment of Cancer. *EASL–EORTC Clinical*

- Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma; *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
72. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 762-73.
73. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352-60.
74. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomized controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151-6.
75. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation versus ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122-30.
76. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma  $\leq 4$  cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714-23.
77. Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 23540.
78. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 727-35.
79. Kuang M, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, et al. Percutaneous ethanol ablation of early-stage hepatocellular carcinoma by using a multi-pronged needle with single treatment session and high-dose ethanol injection. *Radiology* 2009; 253: 552-61.
80. Khan KN, Yatsunami H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000; 32: 269-78.
81. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9.
82. Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010; 17: 287-92.

83. Shen YC, Hsu C, Chen LT, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a metaregression approach. *J Hepatol* 2010; 52: 889-94.
84. Singal AG, Waljee AK, Shiffman M, Bacon BR, Schoenfeld PS. Meta-analysis: re-treatment of genotype I hepatitis C non responders and relapsers after failing interferon and ribavirin combination therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 969-83.
85. Guo Y, Zhang Y, Klein R, Nijm GM, Sahakian AV, Omary RA, et al. Irreversible electroporation therapy in the liver: longitudinal efficacy studies in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 1555-63.
86. Ruth He, MD, PhD, Alec S. Treating Hepatocellular Carcinoma Progression Following First-line Sorafenib. Therapeutic Options and Clinical Observations. Goldenberg, MD *Ther Adv Gastroenterol*. 2013; 6(6): 447-58.
87. Koltai T. Clusterin: a key player in cancer chemoresistance and its inhibition. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 447-56.
88. Kim N, Choi WS. Proapoptotic role of nuclear clusterin in brain. *Anat Cell Biol* 2011; 44(3): 169-75.
89. Wong P, Taillefer D, Lakins J, Pineault J, Chader G, Tenniswood M. Molecular characterization of human TRPM-2/clusterin, a gene associated with sperm maturation, apoptosis and neurodegeneration. *Eur J Biochem* 1994; 221: 917-25.
90. Trougakos IP, Gonos ES. Oxidative stress in malignant progression: the role of Clusterin, a sensitive cellular biosensor of free radicals. *Adv Cancer Res* 2009; 104: 171-210.
91. Leskov KS, Araki S, Lavik JP, Gomez JA, Gama V, Gonos ES, et al. CRM1 protein-mediated regulation of nuclear clusterin (nCLU), an ionizing radiation-stimulated, Bax-dependent pro-death factor. *J Biol Chem* 2011; 286: 40083-90.
92. Rauhala H, Visakorpi T. CLU (clusterin). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2010; 14(8): 744-7.
93. Nizard P, Tetley S, Le Drean Y, Watrin T, Le Goff P, Wilson MR, et al. Stress-induced retrotranslocation of clusterin/ApoJ into the cytosol. *Traffic* 2007; 8: 554-65.
94. Wilson MR and Easterbrook-Smith SB, Clusterin is a secreted mammalian chaperone. *Trends in Biochemical Sciences* 2000; 25: 95-98.
95. Sala A, Bettuzzi S, Pucci S, Chayka O, Dews M, Thomas-Tikhonenko A. Regulation of CLU gene expression by oncogenes and epigenetic factors: Implications for tumorigenesis. *Adv Cancer Res* 2009; 105: 115-32.
96. Chi KN, Zoubeydi A, Gleave ME. Custirsen (OGX-011): a second-generation antisense inhibitor of clusterin for the treatment of cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 1955-62.

97. Chung J, Kwak C, Jin RJ, Lee CH, Lee KH, Lee SE. Enhanced chemosensitivity of bladder cancer cells to cisplatin by suppression of clusterin in vitro. *Cancer Lett* 2004; 203: 155-61.
98. Miyake H, Hara I, Kamidono S, Gleave ME, Eto H. Resistance to cytotoxic chemotherapy-induced apoptosis in human prostate cancer cells is associated with intracellular clusterin expression. *Oncol Rep* 2003; 10: 469-73.
99. Sallman DA, Chen X, Zhong B, Gilvary DL, Zhou J, Wei S, et al. Clusterin mediates TRAIL resistance in prostate tumor cells. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 2938-47.
100. Chayka O, Corvetta D, Dews M, Caccamo AE, Piotrowska I, Santilli G, et al. Clusterin, a haploinsufficient tumour suppressor gene in neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 663-77.
101. Trougakos IP, Lourda M, Antonelou MH, Kletsas D, Gorgoulis VG, Papassideri IS, et al. Intracellular clusterin inhibits mitochondrial apoptosis by suppressing p53-activating stress signals and stabilizing the cytosolic Ku70-Bax protein complex. *Clin Cancer Res* 2009; 15(1): 48-59.
102. Ammar H, Closset JL. Clusterin activates survival through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Biol Chem* 2008; 283(19): 12851-61.
103. Ma X, Bai Y. IGF-1 activates the P13K/AKT signaling pathway via upregulation of secretory clusterin. *Mol Med Rep* 2012; 6(6): 1433-7.
104. Wang X, Luo L, Dong D, Yu Q, Zhao K. Clusterin plays an important role in clear renal cell cancer metastasis. *Urol Int* 2014; 92: 95-103.
105. Fu Y, Lai Y, Wang Q, Liu X, He W, Zhang H, et al. Overexpression of clusterin promotes angiogenesis via the vascular endothelial growth factor in primary ovarian cancer. *Mol Med Rep* 2013; 7(6): 1726-32.
106. Koltai T. Clusterin: a key player in cancer chemoresistance and its inhibition. *Oncotargets Ther* 2014; 7: 447-56.
107. Scaltriti M, Bettuzzi S, Sharrard RM, Caporali A, Caccamo AE, Maitland NJ. Clusterin overexpression in both malignant and nonmalignant prostate epithelial cells induces cell cycle arrest and apoptosis. *British Journal of Cancer* 2004; 91: 1842-50.
108. Rauhala HE, Porkka KP, Saramaki OR, Tammela TL, Visakorpi T. Clusterin is epigenetically regulated in prostate cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 1601-9.
109. July LV, Akbari M, Zellweger T, Jones EC, Goldenberg SL, Gleave ME. Clusterin expression is significantly enhanced in prostate cancer cells following androgen withdrawal therapy. *Prostate* 2002; 50(3): 179-88.
110. Niu ZH, Wang Y, Chun B, Li CX, Wu L. Secretory clusterin (sCLU) overexpression is associated with resistance to preoperative neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; (10): 1337-44.

111. Redondo M, Villar E, Torres-Muñoz J, Tellez T, Morell M, Petito CK. Overexpression of clusterin in human breast carcinoma. *Am J Pathol* 2000; 157(2): 393-9.
112. Xie D, Lau SH, Sham JS, Wu QL, Fang Y, Liang LZ, et al. Up-regulated expression of cytoplasmic clusterin in human ovarian carcinoma. *Cancer* 2005; 103(2): 277-83.
113. Wei L, Xue T, Wang J, Chen B, Lei Y, Huang Y, et al. Roles of clusterin in progression, chemoresistance and metastasis of human ovarian cancer. *Int J Cancer* 2009; 125(4): 791-806.
114. Yang GF, Li XM, Xie D. Overexpression of clusterin in ovarian cancer is correlated with impaired survival. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(8): 1342-6.
115. Xie D, Sham JS, Zeng WF, Che LH, Zhang M, Wu HX, et al. Oncogenic role of clusterin overexpression in multistage colorectal tumorigenesis and progression. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(21): 3285-9.
116. Pucci S, Bonanno E, Sesti F, Mazzarelli P, Mauriello A, Ricci F, et al. Clusterin in Stool: A New Biomarker for Colon Cancer Screening? *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2807-15.
117. Ghiggeri GM, Bruschi M, Candiano G, Rastaldi MP, Scolari F, Passerini P, et al. Depletion of clusterin in renal diseases causing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 62(6): 2184-94.
118. Yan Y, Luo K, Zhang H, Chai W. RNA interference-mediated secretory clusterin gene silencing inhibits proliferation and promotes apoptosis of human non-small cell lung cancer cells. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(121): 70-5.
119. Chou TY, Chen WC, Lee AC, Hung SM, Shih NY, Chen MY. Clusterin silencing in human lung adenocarcinoma cells induces a mesenchymal-to-epithelial transition through modulating the ERK/Slug pathway. *Cell Signal* 2009; 21(5): 704-11.
120. Xie MJ, Motoo Y, Su SB, Mouri H, Ohtsubo K, Matsubara F, et al. Expression of clusterin in human pancreatic cancer. *Pancreas.* 2002; 25(3): 234-8.
121. Jhala N, Jhala D, Vickers SM, Eltoun I, Batra SK, Manne U, et al. Biomarkers in Diagnosis of pancreatic carcinoma in fine-needle aspirates. *Am J Clin Pathol* 2006; 126(4): 572-9.
122. Hoeller C, Pratscher B, Thallinger C, Winter D, Fink D, Kovacic B, et al. Clusterin regulates drug- resistance in melanoma cells. *J Invest Dermatol* 2005; 124(6): 1300-7.
123. Shannan B, Seifert M, Leskov K, Boothman D, Pföhler C, Tilgen W, et al. Clusterin (CLU) and melanoma growth: CLU is expressed in malignant melanoma and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 modulates expression of CLU in melanoma cell lines in vitro. *Anticancer Res* 2006; 26(4A): 2707-16.

124. Bijian K, Mlynarek AM, Balys RL, Jie S, Xu Y, Hier MP, et al. Serum proteomic approach for the identification of serum biomarkers contributed by oral squamous cell carcinoma and host tissue microenvironment. *J Proteome Res* 2009; 8(5): 2173-85.
125. Nuutinen T, Suuronen T, Kauppinen A, Salminen A. Clusterin: A forgotten player in Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* 2009; 61: 89-104.
126. Lau SH, Sham JS, Xie D, Tzang CH, Tang D, Ma N, et al. Clusterin plays an important role in hepatocellular carcinoma metastasis. *Oncogene* 2006; 25(8): 1242-50.
127. Panico F, Rizzi F, Fabbri LM, Bettuzzi S, Luppi F. Clusterin (CLU) and lung cancer. *Adv Cancer Res* 2009; 105: 63-76.
128. Wang Y, Wang X, Zhao H, Liang B, Du Q. Clusterin confers resistance to TNF-alpha-induced apoptosis in breast cancer cells through NF-kappaB activation and Bcl-2 overexpression. *J Chemother* 2012; 24(6): 348-57.
129. Chen D, Wang Y, Zhang K, Jiao X, Yan B, Liang J. Antisense oligonucleotide against clusterin regulates human hepatocellular carcinoma invasion through transcriptional regulation of matrix metalloproteinase-2 and e-cadherin. *Int J Mol Sci* 2012; 13(8): 10594-607.
130. Pucci S, Bonanno E, Pichiorri F, Angeloni C, Spagnoli LG. Modulation of different clusterin isoforms in human colon tumorigenesis. *Oncogene* 2004; 23: 2298-304.
131. Trougakos IP, Gonos ES. Clusterin/apolipoprotein J in human ageing and cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 1430-48.
132. Gleave M, Jansen B. Clusterin and IGFBPs as antisense targets in prostate cancer. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1002: 95-104.
133. Gleave M, Miyake H. Use of antisense oligonucleotides targeting the cytoprotective gene, clusterin, to enhance androgen- and chemo-sensitivity in prostate cancer. *World J Urol* 2005; 23: 38-46
134. Trougakso IP, So A, Jansen B, Gleave ME, Gonos ES. Silencing expression of the clusterin/apolipoprotein J gene in human cancer cells using small interfering RNA induces spontaneous apoptosis, reduced growth ability, and cell sensitization to genotoxic and oxidative stress. *Cancer Res* 2004; 64: 1834-42.
135. Zellweger T, Miyake H, Cooper S, Chi K, Conklin BS, Monia BP, et al. Antitumor activity of antisense clusterin oligonucleotides is improved in vitro and in vivo by incorporation of 2'-O-(2-methoxy) ethyl chemistry. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 934-40.
136. Djeu JY, Wei S. Clusterin and Chemoresistance. *Adv Cancer Res* 2009; 105: 77-92.
137. Bain BJ, Lewis SM, Bates M. Basic hematological techniques. In: Dacie and Lewis practical hematology. eds. Bain BJ, Lewis SM, Bates I. 10<sup>th</sup>ed. Philadelphia: Livingstone Elsevier 2006; 25-57.

138. Panteghini M, Bais R, Solinge W. Enzymes. In: Teitz textbook of clinical, chemistry and molecular diagnostics. eds. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. 4<sup>th</sup>ed. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier Saunders 2006; 597-645.
139. Johnson AM. Amino acids and proteins. In: Teitz textbook of clinical, chemistry and molecular diagnostics. eds. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. 6<sup>th</sup>ed. Vol. 1. Philadelphia: Elsevier Saunders 2008; 286-310.
140. Affan M, Manning R. Investigations of haemostasis. In: Dacie and Lewis practical hematology. eds. Bain BJ, Laffan MA, Lewis SM. 11<sup>th</sup>ed. Philadelphia: Livingstone Elsevier 2011; 394-442.
141. Higgins T, Beutler E, Doumas BT. Hemoglobin, iron and bilirubin. In: Teitz textbook of clinical, chemistry and molecular diagnostics. eds. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. 4<sup>th</sup>ed. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier Saunders 2006; 1165-98.
142. Kricka LJ. Principles of immunochemical techniques. In: Teitz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. eds. Burtis CA, Ashwood ER. 4<sup>th</sup>ed. Vol. 1. Philadelphia: Elsevier Saunders 2006; 219-43.
143. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JR, Pietroni MC, Williams R, et al. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surgery* 1973; 60: 646-9.
144. Llovet JM, Bru' C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (3): 329-38.
145. Harvey CJ, Albrecht T. Ultrasound of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2001; 11: 1578-93.
146. Kemp W, Pianko S, Nguyen S, Bailey MJ, Roberts SK. Survival in hepatocellular carcinoma: impact of screening and etiology of liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 872-81.
147. Murakami T, Kim T, Takahashi S, Nakamura H. Hepatocellular carcinoma: multidetector row helical CT. *Abdom Imaging* 2002; 27: 139-46.
148. Iman M, Magdy I, Tamer A. Triphasic Spiral CT in Hepatocellular Carcinoma Timing Optimization for Increasing Detectability. *Journal of the Egyptian Nat Cancer Inst* 2001;13(1): 49-56.
149. Kotz S, Balakrishnan N, Read CB, Vidakovic B. *Encyclopedia of statistical sciences*. 2nd ed. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience; 2006.
150. Kirkpatrick LA, Feeney BC. *A simple guide to IBM SPSS statistics for version 20.0*. Student ed. Belmont, Calif.: Wadsworth, Cengage Learning; 2013.
151. Aghemo A, Colombo M. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: from bench to bedside. *Semin Immunopathol* 2013; 35:111-20.

152. El-Mougy FA, Youssef MM, Omran DA, Sharaf SA, El-Sayed HH, Rabie WA, et al. Aberrant p16INK4A methylation: Relation to viral related chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *South Asian J Cancer* 2014; 3(1): 1-4.
153. Kim SH, Chung YH, Yang SH, Kim JA, Jang MK, Kim SE, et al. Prognostic value of serum osteopontin in hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial chemoembolization. *Korean J Hepatology* 2009; 15: 320-30.
154. Nafee AM, Pasha HF, Abd El Aal SM, Mostafa NA. Corroboration of serum apolipoprotein J (Clusterin) as a biomarker for evaluating hepatocellular carcinoma. *Afro-Egypt J Infect Endem Dis* 2012; 2(1): 16-24.
155. Comunale MA, Wang M, Rodemich-Betesh L, Hafner J, Lamontagne A, Klein A, et al. Novel changes in glycosylation of serum Apo-J in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(6): 1222-9.
156. Abdel Aal HEA. Serum osteopontin level as a tumor marker in hepatocellular carcinoma. Master Thesis. Faculty of Medicine, Alexandria University; 2011: 35-6.
157. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim K, Elsharkawy AM, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007; 317: 121-4.
158. Abbasi A, Butt N, Bhutto AR, Gulzar K, Munir SM. Hepatocellular carcinoma: a clinicopathological study. *J Coll physicians Surg Pak* 2010; 11: 510-3.
159. Twycross R, Bennett M. Cancer pain syndromes. In: *Clinical pain management: Cancer pain*. eds. Sykes N, Bennett MI, Yuan CS. 2<sup>nd</sup> ed. London: Hodder Arnold; 2008: 27-37.
160. Park S, Park JY, Chung MJ, Chung JB, Park SW, Han KH, Song SY, et al. The Efficacy of Endoscopic Palliation of Obstructive Jaundice in Hepatocellular Carcinoma. *Yonsei Med J* 2014; 55(5): 1267-72.
161. Al-Busafi SA, McNabb-Baltar J, Farag A, Hilzenrat N. Clinical manifestations of portal hypertension. *Int J Hepatol* 2012; 20: 203794-803.
162. Li CP, Lee FY, Hwang SJ. Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. *World J Gastroenterol* 2003; 9(12): 2832-5.
163. Yosry A, Fouad R, Abdel Hafez H, Al Arab ME, Gohar M, Esmat G. Transient Elastography can Predict the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Egyptian Patients with Chronic Hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol Res* 2013; 2(7): 687-91.
164. Li XQ, Ling CQ. Chinese herbal medicine for side effects of transarterial chemoembolization in liver cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Integr Med* 2012; 10(12): 1341-62.
165. Franca AVC, Elias Junior J, Lima BLG, Martinelli ALC, Carrilho FJ. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1689-705.

166. Awadallah AM, Assa HA, Soliman MS. Evaluation of serum chromogranin a as a useful tumor marker for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Am Sci* 2011; 7: 1704-7.
167. Hann HW, Wan S, Myers RE, Hann RS, Xing J, Chen B, Yang H. Comprehensive Analysis of Common Serum Liver Enzymes as Prospective Predictors of Hepatocellular Carcinoma in HBV Patients. *Plos one* 2012; 7(10): 47687.
168. Nagao Y, Sata M. Serum albumin and mortality risk in a hyperendemic area of HCV infection in Japan. *Virology Journal* 2010; 7: 375.
169. Choi JY, Jung SW, Kim HY, Kim M, Kim Y, Kim DG, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. *World J Gastroenterol* 2013; 19(3): 339-46.
170. Shashi BP, Manpreet SG, Vishnubhatla S, Madan K, Gupta AK, Mukhodadhyay S, et al. Evaluating patients with cirrhosis for hepatocellular carcinoma: value of clinical symptomatology, imaging and alpha-fetoprotein. *Oncology* 2007; 72: 117-23.
171. Massironi S, Fraquelli M, Paggi S, Sangiovanni A, Conte D, Sciola V, et al. Chromogranin A levels in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 31-5.
172. El-zaydi AR, Abaza H, Shawky S. Prevalence and epidemiological features of hepatocellular carcinoma in Egypt. A single experience. *Hepatol Res* 2001; 19: 170-179.
173. Hu B, Tian X, Sun J, Meng X. Evaluation of Individual and Combined Applications of Serum Biomarkers for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2013; 14(12): 23559-80.
174. Traugakos IP, Gonos ES. Clusterin/apolipoprotein J in human aging and cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 1430-48.
175. Thomas-Tikhonenko A, Viard leveugle I, Dews M, Wehrli P, Seignani C, Yu D et al. Myc-transformed epithelial cells down regulate clusterin which inhibits their growth in vitro and carcinogenesis in vivo. *Cancer Res* 2004; 64: 3126-36.
176. Zhang LY, Ying WT, Mao YS, He HZ, Liu Y, Wang HX, et al. Loss of clusterin both in serum and tissue correlates with the tumorigenesis of oesophageal cell carcinoma via proteomic approach. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 650-54.
177. Scaltriti M, Brausi M, Amorosi A, Caporali A, Corti Arnaldo C, Bettuzzi S. Clusterin (SGP-2 Apo J) expression is down regulated in low and high grade human prostate. *Int J Cancer* 2004; 108: 23-30.
178. Leskov KS, Klovov DY, Li J, Kinsella TJ, Bothman DA. Synthesis and functional analysis of nuclear clusterin, a cell death protein. *J Biol Chem* 2003; 278: 1590-600.

179. July LV, Beraldi E, So A, Fazli L, Evans K, English JC, et al. Nucleotide-based therapies targeting clusterin chemosensitize human lung adenocarcinoma cells both in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 223-32.
180. Miyake H, Hara I, Kamidon S, Gleave ME. Synergistic chemosensitization and inhibition of tumor growth and metastasis by the antisense oligodeoxy nucleotide targeting clusterin gene in a human bladder cancer model. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 4245-52.
181. Wang Y, Liu YH, Mai SJ, He LJ, Liao YJ, Deng HX, et al. Evaluation of serum clusterin as a surveillance tool for human hepatocellular carcinoma with hepatitis B virus related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 1123-8.
182. Li Y, Zhang QL, Yang XL, Li G, He X, Zhou Y, et al. Clusterin is a potential serum marker of hepatic carcinoma. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2012; 20(4): 275-9.
183. Chen D, Wang Y, Zhang K, Jiao X, Yan B, Liang J. Antisense oligonucleotide against clusterin regulates human hepatocellular carcinoma invasion through transcriptional regulation of matrix metalloproteinase-2 and e-cadherin. *Int J Mol Sci* 2012; 13(8): 10594-607.
184. Lau Sh, Sham JS, Xie D, Tzang CH, Tang D, Ma N, et al. Clusterin plays an important role in hepatocellular carcinoma metastasis. *Oncogene* 2006; 25: 1242-50.
185. Wang C, Jiang K, Gao D, Kang X, Sun C, Zhang Q, et al. Clusterin Protects Hepatocellular Carcinoma Cells from Endoplasmic Reticulum Stress Induced Apoptosis through GRP78. *Plos On* 2013; 8(2): e55981.
186. Kang YK, Hong SW, Lee H, Kim WH. Overexpression of clusterin in human hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2004; 35: 1340-6.
187. Chau GY. Significance of clusterin expression in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection. *Moscow Conference on Computational Molecular Biology* July 21-24, 2011: 80-1.
188. Rodríguez-Piñeiro AM, la Cadena MP, López-Saco A, et al. Differential expression of serum clusterin isoforms in colorectal cancer. *Mol Cell Proteomics* 2006; 5: 1647-57.

## الملخص العربي

إن سرطان الكبد الخلوي هو واحد من أكثر أنواع السرطان انتشارا في جميع أنحاء العالم. فقد أصبح ثالث أكثر السرطان شيوعا في جميع أنحاء العالم، مما جعله ثالث أعلى اسباب الوفيات المرتبطة بالسرطان.

و هناك نسبة عالية من المرض في مصر نتيجة المستوى العالي من التعرض الفيروسي حيث أن مصر تعاني من أعلى نسبة انتشار في العالم من فيروس الكبد "C" فضلا عن سرعة و سهولة انتشاره داخل الأسرة الواحد مما أدى إلى العبء الحالي الذي يصل إلى عشرة ملايين مصاب بهذا الفيروس.

أما عوامل الخطر للإصابة بسرطان الكبد فتشمل:

- الالتهاب الكبدي "B"
- الالتهاب الكبدي "C"
- الأفلاتوكسين الغذائي
- تعاطي الكحوليات بكثرة
- زيادة نسبة الدهون بالكبد

وهذه العوامل كلها تزيد من نسبة الإصابة بتشمع الكبد الذي يؤدي إلى سرطان الكبد الخلوي.

ينشأ السرطان الكبدي الخلوي كلاسيكيا و ينمو بطريقة صامتة مما يجعل اكتشافه صعبا قبل تطور المرض لمرحلة متأخرة. أما عن الأعراض الإكلينيكية فهي تتعلق بالحد المتبقي من احتياطي الكبد في وقت التشخيص، وتشمل: الشعور بالضيق، فقدان الشهية، الهزال، آلام في الربع الأيمن العلوي من البطن مع الانتفاخ بالبطن. و قد يظهر الكشف الطبى عن ورم (mass) داخل البطن أو تضخم بالكبد مع حدود حادة أو غير منتظمة.

إن التسرطن من سرطان الكبد هو عملية متعددة العوامل، متعددة الخطوات و معقدة منذ فترة طويلة والأصل لسرطان الكبد الخلوي هو محل نقاش حيث أنه لا يزال غير واضح إذا ما كان السرطان الكبدي الخلوي ينبع من خلايا الكبد الناضجة أو الخلايا الجذعية (الأصلية) أو كليهما. إن الكثير من الأبحاث تشير إلى أن العديد من أورام الكبد تنشأ على رأس التشمع الكبدي.

إن تصنيف السرطان وتقسيمه إلى أقسام مختلفة تتبع تدرج السرطنة لهو شئ مهم للوصول إلى التشخيص و مدى تدرج السرطنة حتى يمكن اختيار العلاج الملائم بالإضافة إلى أنه يساعد الباحثين على تبادل المعلومات و تطوير العلاج. وبالرغم من أنه لا يوجد إجماع عالمي على استخدام نظام معين لتدرج السرطان الكبدي الخلوي، فإن معظم الأبحاث الرئيسية لعلاج هذا السرطان اختارت نظام تدرج عيادة برشلونة لسرطان الكبد (BCLC) و اعتبرته المرجع في نظام التدرج السرطاني حيث أظهرت تفوقا في طبقات البقاء على قيد الحياة و التكهن على التصنيفات الأخرى.

وللكشف عن دلالات الأورام الخاصة بسرطان الكبد فقد اعتبر الألفا فيتو بروتين لفترة طويلة الدلالة المصلية المثالية للكشف عن هذا السرطان ومازالت الأكثر اختبارا على نطاق واسع. ولكن الأبحاث العديدة أثبتت أن الألفا فيتو بروتين وحده لا يكفي للتشخيص لأنه قد يزيد في بعض أمراض الكبد المزمنة و قد يكون مستواه طبيعيا في مصل الدم لبعض مرضى سرطان الكبد الخلوي. لذلك وجدنا أن هناك حاجة لإكتشاف و تقييم دلالات أخرى موثوق بها، من شأنها أن تحسن الكشف المبكر عن السرطان الكبدي الخلوي.

لقد وجد بعض العلماء بعد أكثر من ٢٠ عاما من البحث أن مستوى الكلسترين بالدم يرتفع في غالبية السرطانات التي تصيب الإنسان. والكلسترين عبارة عن بروتينات موزعة على نطاق واسع في الأنسجة المختلفة بالجسم وله وظائف متعددة و من ضمن وظائفه دوره في السرطانات البشرية. حيث يعتقد الباحثين أنه هو الجين المساعد لتكوين الأورام و يراه البعض الآخر أنه مثبت لتكوين الأورام.

لذا كان الهدف من هذا العمل دراسة أهمية الكلسترين كدلالة لسرطان الكبد الخلوى فى مرضى التشمع الكبدى الناتج عن الالتهاب الكبدى "C" و تقيمه كأداة تشخيصية، و دراسة علاقة مستواه بمختلف النتائج الإكلينيكية و المعملية.

و قد اجريت هذه الدراسة على ٧١ مريضا نقلوا إلى وحدة الكبد، قسم الطب الباطنى فى مستشفى جامعة الإسكندرية الرئيسى، و قد اخذت موافقتهم على أخذ عينات الدم منهم. و قد تم تصنيفهم إلى مجموعات أربع:

- المجموعة الأولى (group I): و عددها ٢٥ مريضا بالالتهاب الكبدى "C"
- المجموعة الثانية (group II): و عددها ٢٥ مريضا بالالتهاب الكبدى "C" مع تشمع الكبد
- المجموعة الثالثة (group III): و تشمل ٢١ مريضا بالالتهاب الكبدى "C" مع تشمع الكبد و سرطان الكبد الخلوى
- المجموعة الرابعة (group IV): و تشمل ١٠ أصحاء مقابلين فى العمر و الجنس للمجموعات الأخرى كمجموعة تحكم

و قد تم قياس مستوى الكلسترين فى المصل فى كل المجموعات الأربع باستخدام طريقة "ELISA"

و قد تم قياس مستوى الألفافيتو بروتين فى المصل فى كل المجموعات الأربع باستخدام طريقة ال "Chemiluminescence"

### وكانت نتائج البحث:

- ساد عدد حالات الذكور الإناث فى كل المجموعات المدروسة
- كانت شكوى المرضى تتلخص فى: ألم فى الربع الأيمن العلوى من البطن، نزيف الجهاز الهضمى، زيادة فى نسبة الصفراء، الاستسقاء و التعب من الأعراض الشائعة بين مرضى السرطان.
- و قد نتج عن هذا البحث وجود أعلى نسب للكلسترين فى مرضى السرطان الكبدى الخلوى (Group III) حيث كان متوسط قيمته  $32.89 \pm 217.62$  نانوجرام/مل، و  $40.03 \pm 154.84$  نانوجرام/مل فى مرضى الالتهاب الكبدى "C" مع تليف الكبد (Group II) و  $49.44 \pm 143.72$  نانوجرام/مل فى مرضى الالتهاب الكبدى "C" (Group I). و قد كانت أقل مستويات له فى الأشخاص الأصحاء (Group IV) حيث كان متوسط قيمته  $22.22 \pm 94.62$  نانوجرام/مل.
- فى مرضى السرطان الكبدى الخلوى و باستخدام cut off value ١٧٩ نانوجرام/مل كانت حساسية لاكتشاف المرض  $95.24\%$  أما نسبة خصوصية فقد وصلت  $70\%$  فى حين أن قيم الألفا فيتو بروتين كانت أقل من ذال بكثير حيث كانت الحساسية  $66.68\%$  و الخصوصية  $62\%$  مع استعمال cut off value ١١ نانوجرام/مل
- عند إجراء منحنى ال ROC للكلسترين و الألفا فيتو بروتين كانت المساحة الواقعة تحت المنحنى (AUC)  $0.898$  للكلسترين و كان ذلك أكبر من AUC للألفا فيتو بروتين  $0.793$ .
- عند الجمع بين قياس الكلسترين و الألفا فيتو بروتين يتحسن أداء التشخيص و النوعية و القيم التنبؤية الإيجابية والسلبية و الدقة و ال AUC لتصبح  $100\%$ ،  $100\%$ ،  $89.9\%$ ،  $91.55\%$  و  $94.6\%$  على التوالى
- عند دراسة العلاقة بين مستوى الكلسترين فى المصل و مختلف الأمراض الإكلينيكية و النتائج المعملية وجد أن هناك علاقة طردية إيجابية مع نظام التدرج BCLC و معاييرها و منها الغزو الوريدى البابى و الإنبثات فى الغدد الليمفاوية.
- كذلك كان هناك ارتباط كبير بين مستويات الكلسترين فى المصل من ناحيه، و التعب و الحمى الراحى و الورم الوعائى العنكبى من ناحية أخرى. فى حين لم يكن هناك أى ارتباط بين مستوياته و غيرها من النتائج الإكلينيكية أو المختبرية الأخرى.

وقد اعتبر ألفا فيتو بروتين لفترة طويلة الدلالة المصلية المثالية للكشف عن سرطان الكبد ، ومازال الدلالة البيولوجية الأكثر اختبارة على نطاق واسع في سرطان الكبدى الخلوى . ومع ذلك، الألفا فيتو بروتين وحدة له دورا محدودا في مراقبة السرطان الكبدى الخلوى لأنه قد يزيد في بعض أمراض الكبد المزمنة الحميدة أو أنه قد لا يزيد في مصل الدم لبعض مرضى سرطان الكبد الخلوى. ولذلك، هناك حاجة لتطوير دلالات بسيطة وموثوق بها من شأنها أن تحسن الكشف عن السرطان الكبدى الخلوى المبكر.

كانت وظيفة الكلسترين في علم الوراثة من السرطان الاكثر اثارة للجدل من اى مجال اخر. بعد أكثر من ٢٠ سنة من البحث ، لا يزال هناك عدم اليقين فيما يتعلق بدور كلسترين في السرطانات البشرية . ويعتقد بعض الباحثين أن كلسترين هو الجين الورمي ، و يراه البعض الآخر مثبط لتكوين الأورام .

ويمكن أن يعزى التفاوت في النتائج بين الدراسات المختلفة إلى الاختلافات في اختيار المرضى ، والاختلافات في الطرق الفنية المستعملة مثل استخدام أجسام مضادة مختلفة. وكذلك التنوع في وظائف الكلسترين و التحول في نمط إنتاج أشكاله الإسوية .

وقد استنتج من هذه الدراسة أن نسبة الكلسترين فالمصل كانت مرتفعة في مرضى السرطان الكبدى الخلوى و كان الكلسترين أكثر حساسية و تحديدا من الألفا فيتو بروتين في التمييز بين مرضى السرطان الكبدى الخلوى و مرضى الإلتهاب الكبدى "C" مع التشمع الكبدى فقط.

و قد ارتبط الكلسترين ارتباطا وثيقا بنظام التدرج (BCLC)، والغزو الوريدى البابى و الإنبثاث فى الغدد الليمفاوية. لذلك يمكن اعتبار الكلسترين دلالة مفيدة لتشخيص وكذلك التنبؤ بإمكانية حدوث انبثاث من سرطان الكبد الخلوى .

مستوى الكلسترين كدلالة لسرطان الكبد الخلوى فى مرض التشمع الكبدى  
الناتج عن الإلتهاب الكبدى الوبائى سى

رسالة مقدمة

لقسم الباثولوجيا الإكلينيكية والكيمائية - كلية الطب - جامعة الإسكندرية  
ضمن متطلبات درجة

الماجستير

فى

الباثولوجيا الإكلينيكية والكيمائية

من

نهى فوزى محمد على

بكالوريوس الطب والجراحة، ٢٠٠٧  
كلية الطب، جامعة الإسكندرية

[٢٠١٥]

مستوى الكلسترين كدلالة لسرطان الكبد الخلوى فى مرض التشمع الكبدى  
الناتج عن الإلتهاب الكبدى الوبائى سى

رسالة مقدمة من

نهى فوزى محمد على

للحصول على درجة

الماجستير

فى

الباثولوجيا الإكلينيكية والكيمائية

التوقيع

.....

.....

.....

لجنة المناقشة والحكم على الرسالة

أ.د/ ملك محمود عبد الحى

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيمائية

قسم الباثولوجيا الإكلينيكية والكيمائية

كلية الطب

جامعة الإسكندرية

أ.د/ علا عاطف شراكى

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيمائية

قسم الباثولوجيا الإكلينيكية والكيمائية

كلية الطب

جامعة الإسكندرية

أ.د/ وفاق سعد رجب

أستاذ الباثولوجيا الكيمائية

قسم الباثولوجيا الكيمائية

معهد البحوث الطبية

جامعة الإسكندرية

التاريخ / /

لجنة الإشراف

موافقون

أ.د/ ملك محمود عبد الحى

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيمائية  
قسم الباثولوجيا الإكلينيكية والكيمائية  
كلية الطب  
جامعة الإسكندرية

.....

ا م/ دعاء ابراهيم حشاد

أستاذ مساعد الباثولوجيا الإكلينيكية والكيمائية  
قسم الباثولوجيا الإكلينيكية والكيمائية  
كلية الطب  
جامعة الإسكندرية

.....

ا م / بيريهان السيد سالم

أستاذ مساعد الأمراض الباطنة  
قسم الأمراض الباطنة  
كلية الطب  
جامعة الإسكندرية

.....