

# Биомаркеры для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы: достижения и перспективы

М.П. Провоторова, Ж.Б. Понежева, д.м.н., И.В. Маннанова, к.м.н.,  
Х.Г. Омарова, к.м.н., К.В. Нестеров, А.В. Горелов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Хадиджат Гаджиевна Омарова, omarova71@inbox.ru

Для цитирования: Провоторова М.П., Понежева Ж.Б., Маннанова И.В. и др. Биомаркеры для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы: достижения и перспективы. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (17): 42–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-17-42-46

*Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) занимает третье место среди причин смерти от онкологических заболеваний в мире. В большинстве случаев ГЦК диагностируется на поздних стадиях, когда возможности лечения крайне ограничены. Альфа-фетопротеин (АФП), известный уже более полувека, по-прежнему занимает важное место в программах скрининга, однако его информативность недостаточна, особенно на ранних стадиях ГЦК. В связи с этим крайне важен поиск новых маркеров для диагностики заболевания.*

*Проанализированы отечественные и зарубежные публикации, в которых описываются маркеры для раннего выявления ГЦК: АФП и его изоформа L3, диккопф-1, дез-гамма-карбокситромбин, глипикан-3, остеопонтин, галектин-3, мидкин, фактор роста фибробластов 19, трансформирующий фактор роста бета, иммунные контрольные точки. Рассмотрены комбинированные панели маркеров и возможности жидкостной биопсии.*

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, ранняя диагностика, биомаркеры, комбинированные панели, жидкостная биопсия

## Введение

По оценкам Европейской ассоциации по изучению болезней печени (The European Association for the Study of Liver, EASL), гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) занимает третье место среди причин смерти от онкологических заболеваний в мире. В структуре злокачественных опухолей печени на долю ГЦК приходится 90% [1]. В России от 800 до 1000 случаев ГЦК ежегодно выявляются только постмортно [2, 3]. Согласно прогнозам, к 2040 г. число новых случаев рака печени возрастет на 55% (до 1,4 млн), а смертность – на 56,4% (до 1,3 млн) [4].

Основным серологическим маркером для скрининга ГЦК остается альфа-фетопротеин (АФП) в сочетании с методами визуализации [5]. Однако повышенный уровень АФП наблюдается лишь у 65% пациентов с ГЦК, тогда как у 30% больных его концентрация не выходит за пределы нормы. Кроме того, АФП недостаточно специфичен: его уровень может повышаться на фоне вирусного гепатита или цирроза печени [6–8]. Таким образом, крайне актуальны поиск и внедрение в клиническую практику дополнительных высокочувствительных и специфичных маркеров, информативных как для ранней диагностики, так и для оценки прогноза заболевания.

В настоящее время изучается широкий спектр биомаркеров, в той или иной степени ассоциированных с ГЦК: эмбриональные и белковые антигены, ферменты и их изоформы, факторы роста и их рецепторы, цитокины, а также молекулярно-генетические маркеры [9, 10]. Одновременно разрабатываются различные калькуляторы и прогностические модели стратификации риска, которые комбинируют биомаркеры с клиническими данными для повышения точности диагностики [11].

## Ключевые этапы канцерогенеза ГЦК

В подавляющем большинстве случаев ГЦК развивается на фоне хронического воспаления и цирротического поражения гепатоцитов и представляет собой классический пример многоступенчатого канцерогенеза с последовательным накоплением генетических и эпигенетических изменений. Основными этиологическими факторами риска развития рака печени служат вирусы гепатита В и С, алкогольная болезнь печени, метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени, афлатоксин В1 и гемохроматоз. Под их воздействием запускается каскад событий: окислительный стресс, укорочение теломер, мутации в ключевых генах, а также активация профиброгенных цитокинов и сигнальных путей пролиферации и апоптоза [12, 13].



Каскад канцерогенеза ГЦК можно разделить на несколько этапов:

- инициация – хроническое воспаление и повреждение гепатоцитов, приводящее к развитию фиброза печени. На этом этапе преобладают воспалительные и фиброгенные сигналы: трансформирующий фактор роста (ТФР) бета и галектин-3;
- промоция – активация канонического сигнального пути Wnt/бета-катенин и оси фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF) FGF-19/FGFR4 приводит к неконтролируемой пролиферации гепатоцитов и формированию диспластических узлов;
- прогрессирование – трансформация в раннюю ГЦК (узел менее 2 см), сопровождающаяся развитием иммуносупрессии, ангиогенеза и метастазирования. Данный этап связан с активацией оси PD-1/PD-L1 под влиянием ТФР-бета.

Каждый этап канцерогенеза характеризуется собственным набором молекулярных событий. Именно это разнообразие наглядно демонстрирует, почему ни один отдельно взятый маркер не является идеальным и не способен отразить всю сложную и динамичную картину развития злокачественной трансформации.

Характеристика биомаркеров ГЦК представлена в таблице [14–30].

## Маркеры ГЦК

### Альфа-фетопротейн и его изоформа L3

АФП относится к семейству карциноэмбриональных гликопротеинов. Он участвует в злокачественной трансформации гепатоцитов, миграции и инвазии, а также считается значимым фактором развития лекарственной устойчивости опухолевых клеток [14, 16]. В российских клинических рекомендациях АФП включен в скрининг ГЦК, однако его уровень может повышаться

при вирусном гепатите, циррозе печени, герминогенных опухолях и беременности [15]. Концентрация АФП коррелирует с размером опухоли: при диаметре узла менее 3 см чувствительность снижается до 25% [17, 21].

Изоформа АФП L3 вырабатывается только у пациентов с ГЦК. АФП-L3 представляет собой расчетную процентную долю изоформы от общего уровня АФП. Чувствительность этого показателя составляет 40–90%, специфичность превышает 90% [16]. Чувствительность теста зависит от уровня общего циркулирующего АФП: при уровне менее 20 нг/мл изофракция АФП-L3 не обнаруживается. Сочетанное определение АФП и АФП-L3 повышает чувствительность до 77%, специфичность – до 86,6% [16, 18].

### Дез-карбокси-протромбин

Дез-карбокси-протромбин (ДКП) представляет собой аномальную форму протромбина, которая образуется при нарушении витамин-К-зависимого карбоксилирования в гепатоцитах. Этот дефектный белок вырабатывается у пациентов с ГЦК и практически не повышается при циррозе или другой патологии гепатобилиарного тракта [16]. Чувствительность маркера составляет 40–56%, специфичность – 81–98% [18, 19]. Сывороточный уровень ДКП не зависит от содержания АФП, поскольку их синтез происходит разными путями. ДКП ассоциирован со степенью злокачественности: его уровень коррелирует с размером узла и служит маркером рецидива или отдаленного метастазирования [21, 22].

### Глипикан-3

Глипикан-3 относится к семейству протеогликанов клеточной поверхности. После рождения синтез глипикана-3 полностью прекращается, поэтому его появление в крови рассматривается как плохой прогностический

### Характеристика биомаркеров ГЦК

Биомаркер	Биологическая роль	Диагностические характеристики	Ссылка на ключевые исследования
АФП	Онкофетальный белок, стимулирует пролиферацию	Чувствительность – 40–60%, специфичность – 80–90%	14, 15
АФП-L3	Изоформа АФП, высокоспецифичная для ГЦК	Чувствительность – 40–90%, специфичность > 90%; ограничена при общем АФП < 20 нг/мл	16
ДКП (PIVKA-II)	Аномальный протромбин, коррелирует с сосудистой инвазией	Чувствительность – 40–56%, специфичность – 81–98%	17, 18
DKK1	Ингибитор Wnt/бета-катенинового пути, маркер канцерогенеза	Чувствительность – 69–74%, специфичность – 84–87%	19, 20
Глипикан-3	Протеогликан, регулирующий рост и миграцию клеток	Чувствительность – 72–81%; не вырабатывается при доброкачественных заболеваниях	21
ОПН	Цитокин, участник ангиогенеза и инвазии	Чувствительность и специфичность > 80%; повышается за 6–12 месяцев до визуализации ГЦК	22, 23
Галектин-3	Лектин, участник воспаления, фиброза, апоптоза	Не установлены	24
Мидкин	Плейотропный фактор роста, регулирует ангиогенез	Не установлены	25, 26
FGF-19	Эндокринный фактор роста, пролиферация гепатоцитов через FGFR4	Комбинация с АФП: чувствительность – 93,3%	27, 28
ТФР-бета-1	Профиброгенный цитокин	Не установлены	29
sPD-L1	Растворимый лиганд sPD-L1, отражает уровень тканевой экспрессии	Не установлены	30

признак. Повышение его уровня коррелирует с сосудистой инвазией опухоли, указывая на метастазирование. Глипикан-3 не вырабатывается при доброкачественных заболеваниях. Как маркер ГЦК он показывает чувствительность 72–81% [21].

#### Остеопонтин

Биологические функции остеопонтина (ОПН) разнообразны: участие в воспалении, ангиогенезе и миграции раковых клеток. У пациентов после гепатозектомии высокий уровень ОПН рассматривается как неблагоприятный прогностический признак. Согласно метаанализу 2022 г. ( $n = 9150$ ) и исследованию С.И. Малова и соавт., ОПН повышается за 6–12 месяцев до инструментального выявления ГЦК. Это позволяет рассматривать ОПН как перспективный чувствительный маркер у пациентов с небольшими опухолями и в АФП-негативных случаях [21, 22].

#### Галектин-3

Галектин-3 – белок семейства лектинов, участник иммунного ответа, клеточного распознавания и апоптоза. Показана корреляция циркулирующего галектина-3 со стадией фиброза и прогнозом при ГЦК, в том числе у пациентов с хроническим гепатитом С. Этот маркер может рассматриваться как прогностический показатель выживаемости [24].

#### Диккопф-1

Диккопф-1 (диккопф-подобный протеин 1, Dkkorf-1, DKK1) является ингибитором сигнального пути Wnt/бета-катенин и участвует в процессах клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Он обладает высокой специфичностью экспрессии в опухолях печени, предстательной железы и кожи и не выявляется в здоровых тканях. Чувствительность DKK1 составляет 73,8%, специфичность – 87,2%, в том числе в АФП-негативных случаях [20]. Комбинация АФП и DKK1 может быть перспективной для ранней диагностики ГЦК [25].

#### Мидкин

Мидкин – многофункциональный белок, активный участник воспаления, пролиферации, миграции и ангиогенеза. На ранних стадиях ГЦК мидкин демонстрирует более высокую чувствительность по сравнению с АФП. Он информативен при АФП-негативной ГЦК и превосходит ОПН и глипикан-3 [25, 26].

#### Фактор роста фибробластов 19

FGF-19 относят к эндокринным факторам благодаря его способности оказывать системное воздействие на отдаленные клеточные мишени – органы и ткани. Он влияет на пролиферацию клеток, их дифференцировку, ангиогенез и метаболизм. FGF-19 обеспечивает восстановление пула клеток при повреждении печени любого генеза, но этот же эффект лежит в основе канцерогенного действия: при избытке фактора повышается риск развития ГЦК и других опухолей.

FGF-19 является чувствительным маркером для опухолей размером < 20 мм и для новообразований, не продуцирующих АФП. В 54% случаев его уровень повышается, тогда как уровни АФП и ДКП остаются в пределах референсных значений (двойная негативность) [27]. Комбинация FGF-19 и АФП достигает чувствительности 93,3% [28].

#### Трансформирующий фактор роста бета

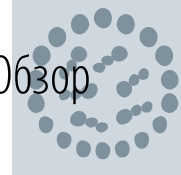
ТФР-бета – ключевой профиброгенный цитокин, стимулирующий выработку коллагена в ответ на повреждение гепатоцитов. Парадокс ТФР-бета заключается в двойственности его биологической роли. На ранних этапах канцерогенеза этот цитокин выступает как супрессор опухолевого роста: обеспечивает апоптоз, остановку клеточного цикла, стимулирует аутофагию и подавляет воспаление. Однако по мере накопления генетических мутаций ТФР-бета переключается на программу канцерогенеза: индуцирует бета-катенин-зависимый эпителиально-мезенхимальный переход, способствует ангиогенезу, инвазии, прогрессированию и подвижности опухолевых клеток.

Прогрессирующее повышение уровня ТФР-бета стимулирует неоангиогенез, а взаимодействие с другими сигнальными путями придает опухоли агрессивный фенотип и потенциал к метастазированию [29]. Высокие уровни ТФР-бета коррелируют с частотой метастазирования и низкой выживаемостью, будучи неблагоприятным прогностическим признаком. ТФР-бета также усиливает транскрипцию PD-1, а взаимодействие PD-1 с PD-L1 истощает пул Т-клеток, подавляя их активацию, пролиферацию и цитотоксическую активность. Таким образом, повышенная экспрессия ТФР-бета становится ключевым механизмом подавления иммунных контрольных точек и развития феномена истощения Т-лимфоцитов [29].

#### Иммунологические контрольные точки

Формирование ГЦК – это не только процесс автономной пролиферации гепатоцитов, но и сложное многоэтапное взаимодействие между опухолевыми клетками и иммунной системой. Ключевую роль в этом взаимодействии играют иммунологические контрольные точки (ИКТ) – специализированная система рецепторов и лигандов, регулирующая активацию и супрессию иммунного ответа в микроокружении опухоли. ИКТ участвуют в обеспечении гомеостаза и формировании иммунологической толерантности. Обратной стороной этого механизма является нарушение распознавания злокачественных клеток, что позволяет опухоли уклоняться от иммунного ответа.

В отличие от классических онкомаркеров компоненты ИКТ характеризуют функциональное состояние противоопухолевого иммунитета и механизмы его подавления. Это открывает принципиально иные возможности как для ранней диагностики, так и для прогнозирования ответа на терапию ГЦК. Среди компонентов системы ИКТ центральное место принадлежит оси PD-1/PD-L1. Координируя множество сигнальных



путей, она вовлекается в фиброгенез и механизмы иммунного ускользания, в результате чего опухоль становится функционально невидимой для иммунного надзора. Гиперэкспрессия компонентов данной оси связана с неблагоприятным прогнозом при ГЦК. Растворимая форма PD-L1 (sPD-L1), определяемая в сыворотке крови, отражает уровень тканевой экспрессии и может рассматриваться в качестве дополнительного маркера ГЦК [31].

Многообразие изучаемых маркеров отражает стремление охватить все этапы канцерогенеза ГЦК, однако каждый из них лишь деталь общей картины. Именно поэтому сегодня объединение сывороточных маркеров в комбинированные панели представляется перспективным подходом к персонализированной оценке риска.

### Комбинированные биомаркерные панели и модели риска

На персонализации стратегий риска делает акцент EASL [1]. Внедрение мультимаркерных панелей, сочетающих несколько сывороточных показателей со статистическими моделями, считается перспективным направлением повышения диагностической точности. Основными инструментами выступают панели GALAD, GAAD и ASAP, рекомендованные для проспективной валидации. Согласно метаанализу, их обобщенная чувствительность для ранней ГЦК варьирует в диапазоне 70,1–74,1% при специфичности 83,3–87,2%, что превосходит показатели ультразвукового исследования (УЗИ) [30].

GALAD (Gender, Age, AFP-L3, AFP, DCP) сочетает определение трех сывороточных биомаркеров и оценку риска с учетом пола и возраста пациента. Более высокий балл коррелирует с повышенной вероятностью злокачественного процесса. В сравнительных когортах GALAD превосходит УЗИ по чувствительности (79,0 против 73,3%) [30].

GAAD (Gender, Age, AFP, DCP) – в этой модели исключена фракция АФП-L3, что делает ее экономически более выгодной. В исследовании 2025 г. с участием 622 пациентов площадь под ROC-кривой (AUC) для GAAD при выявлении всех стадий ГЦК составила 0,937, а для ранних стадий – 0,891, специфичность достигла 89,64% [30]. ASAP (Age, Sex, AFP, DCP) – модель, разработанная для Азиатско-Тихоокеанского региона.

Ключевое ограничение, общее для GAAD и ASAP, – жесткая привязка к конкретным аналитическим платформам для измерения ДКП. GAAD валидирована на Roche Elecsys (Cobas e 601), где результат выражается в нг/мл. ASAP создавалась с использованием анализаторов Abbott ARCHITECT и  $\mu$ TASWako i30, определяющих ДКП в мАЕ/мл. Разные наборы антител и калибраторов исключают возможность прямого пересчета результатов, полученных на различных аналитических платформах [30]. Именно поэтому актуальной проблемой остается разработка мультимаркерных панелей, не зависящих от конкретного производителя.

### Заключение

Поиск и валидация надежных биомаркеров для раннего выявления ГЦК остаются первостепенной задачей, решение которой позволит улучшить прогнозирование исходов лечения пациентов. Высокая молекулярная вариабельность, характерная для ГЦК, обуславливает существование множества потенциальных диагностических и прогностических агентов. Универсального биомаркера, обладающего одновременно высокой чувствительностью и специфичностью на ранних стадиях заболевания, в настоящее время не существует.

Перспективным направлением современных исследований является изучение иммунопатогенеза ГЦК. Такие молекулы, как PD-1 и его лиганды, FGF-19 и ТФР-бета-1, демонстрируют обнадеживающий потенциал. Однако для их полноценного внедрения в клиническую практику необходимы углубленные исследования. ☺

### Литература

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2025; 82 (2): 315–374.
2. Петкау В.В., Бессонова Е.Н., Тарханов А.А. и др. Влияние скрининга гепатоцеллюлярного рака на раннюю диагностику и общую выживаемость: собственные данные. *Медицинский совет.* 2024; 18 (10): 138–143.
3. Rungay H., Arnold M., Ferlay J., et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J. Hepatol.* 2022; 77 (6): 1598–1606.
4. Solhi R., Pourhamzeh M., Zarrabi A., et al. Novel biomarkers for monitoring and management of hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell Int.* 2024; 24 (1): 428.
5. Lu Y., Lin B., Li M. The role of alpha-fetoprotein in the tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma. *Front. Oncol.* 2024; 14: 1363695.
6. Agopian V.G., Harlander-Locke M.P., Markovic D., et al. Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas that do not produce  $\alpha$ -fetoprotein. *JAMA Surg.* 2017; 152 (1): 55–64.
7. Винницкая Е.В., Лесько К.А., Сандлер Ю. Г. и др. Диагностика опухолей печени в условиях стационарных и поликлинических учреждений. Методические рекомендации. М.: ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ». 2022.
8. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69 (3): 89–95.
9. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Ч. I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2573.

10. Xu T, Fang Y, Rong A., Wang J. Flexible combination of multiple diagnostic biomarkers to improve diagnostic accuracy. BMC Med. Res. Methodol. 2015; 15: 94.
11. Samant H., Amiri H.S., Zibari G.B. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. J. Gastrointest. Oncol. 2021; 12 (Suppl. 2): S361–S373.
12. Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2019; 16 (10): 589–604.
13. Galle P.R., Foerster F., Kudo M., et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2019; 39 (12): 2214–2229.
14. Рак печени (гепатоцеллюлярный). Клинические рекомендации. М., 2024.
15. Сергеев М.Н., Шевалдин А.Г., Рахманова А.Г. и др. Молекулярные маркеры гепатоцеллюлярной карциномы, перспективы ранней диагностики. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014; 6 (3): 17–25.
16. Lok A.S., Sterling R.K., Everhart J.E., et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2010; 138 (2): 493–502.
17. Chan Y.T., Zhang C., Wu J., et al. Biomarkers for diagnosis and therapeutic options in hepatocellular carcinoma. Mol. Cancer. 2024; 23 (1): 189.
18. Tsukamoto M., Nitta H., Imai K., et al. Clinical significance of half-lives of tumor markers  $\alpha$ -fetoprotein and des- $\gamma$ -carboxy prothrombin after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Hepatol. Res. 2018; 48 (3): E183–E193.
19. Shen Q., Fan J., Yang X.R., et al. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large-scale, multicentre study. Lancet Oncol. 2012; 13 (8): 817–826.
20. Shahini E., Pasculli G., Solimando A.G., et al. Updating the clinical application of blood biomarkers and their algorithms in the diagnosis and surveillance of hepatocellular carcinoma: a critical review. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (5): 4286.
21. Малов С.И., Малов И.В., Кувшинов А.Г. и др. Поиск эффективных сывороточных маркеров для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с гепатитом С. Современные технологии в медицине. 2021; 13 (1): 27–33.
22. Zhang Y., Gao J., Bao Y., et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of osteopontin in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Biomarkers. 2022; 27 (1): 13–21.
23. Chamseddine S., Yavuz B.G., Mohamed Y.I., et al. Circulating galectin-3: a prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma. J. Immunother. Precis Oncol. 2024; 7 (4): 255–262.
24. Christou C., Stylianou A., Gkretsi V. Midkine (MDK) in hepatocellular carcinoma: more than a biomarker. Cells. 2024; 13 (2): 136.
25. El-Shayeb A.F., El-Habachi N.M., Mansour A.R., Zaghoul M.S. Serum midkine is a more sensitive predictor for hepatocellular carcinoma than Dickkopf-1 and alpha-L-fucosidase in cirrhotic HCV patients. Medicine (Baltimore). 2021; 100 (17): e25112.
26. Maeda T., Kanzaki H., Chiba T., et al. Serum fibroblast growth factor 19 serves as a potential novel biomarker for hepatocellular carcinoma. BMC Cancer. 2019; 19 (1): 1088.
27. Rashad A.H., Orabi M., Abdelal A.A., et al. Potential diagnostic role of serum fibroblast growth factor-19 in hepatocellular carcinoma. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2024; 25 (9): 3097–3104.
28. Devan A.R., Pavithran K., Nair B., et al. Deciphering the role of transforming growth factor-beta 1 as a diagnostic-prognostic-therapeutic candidate against hepatocellular carcinoma. World J. Gastroenterol. 2022; 28 (36): 5250–5264.
29. Jarrah R., Singal A.G., Parikh N.D., et al. Meta-analysis of biomarker panels for early detection of hepatocellular carcinoma (GALAD, GAAD, ASAP). Liver Cancer. 2025.
30. Zhao M., Huang H., He F., Fu X. Current insights into the hepatic microenvironment and advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. Front. Immunol. 2023; 14: 1188277.

## Biomarkers for Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Advances and Prospects

M.P. Provotorova, Zh.B. Ponezheva, PhD, I.V. Mannanova, PhD, Kh.G. Omarova, PhD, K.V. Nesterov, A.V. Gorelov, PhD, Prof.

*Central Research Institute of Epidemiology*

Contact person: Khadizhat G. Omarova, omarova71@inbox.ru

*Hepatocellular carcinoma (HCC) ranks third among the causes of cancer-related death worldwide. In most cases, HCC is diagnosed at advanced stages, when treatment options are extremely limited. Alpha-fetoprotein (AFP), known for more than half a century, still occupies an important place in screening programs; however, its diagnostic accuracy is insufficient, especially in early-stage HCC. Therefore, there is an urgent need to identify new markers for the diagnosis of the disease. Domestic and foreign publications describing markers for early detection of HCC were analyzed: AFP and its L3 isoform, Dickkopf-1, des-gamma-carboxyprothrombin, glypican-3, osteopontin, galectin-3, midkine, fibroblast growth factor 19, transforming growth factor beta, and immune checkpoints. Combined marker panels and the potential of liquid biopsy are also discussed.*

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, early diagnosis, biomarkers, combined panels, liquid biopsy