



Gender-Related Differences in Clinical and Pathological Characteristics of Algerian Patients with Hepatocellular Carcinoma: A 22-Year Retrospective Study

Hayet Aouragh ¹ , Hayat Ait Kaci ², Imene Haroun ³, Safia Zenia ⁴, Lynda Abdellaoui ⁵,
Nadjet Amina Khelifi Touhami ^{5*} , Nassim Ouchene ⁵, Dalila Tarzaali ⁵, Kamel Bentabak ³, Leila Saadi ¹

¹ Laboratory of Eco-Biology Animals (L/E/B/A/), Higher Teachers' Training School of Kouba Bachir El Ibrahimi, Algiers, Algeria

² Department of Pathology, School of Medicine, Benyoucef Benkhedda University, Pierre & Marie Curie Center, Algeria

³ Department of Oncological Surgery, School of Medicine, Benyoucef Benkhedda University, Centre Pierre et Marie Curie, Algeria

⁴ Laboratory Research «Animal Health and Production», National Hight Veterinary School, Algiers, Algeria

⁵ Institute of Veterinary Sciences, Blida 1 University, Blida, Algeria

Abstract

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC), the most common primary liver malignancy, presents notable sex-based differences in incidence and progression. This study investigated gender-related variations in clinical, biological, and histopathological features among Algerian patients with HCC undergoing surgical resection, aiming to elucidate regional patterns and potential sex-specific risk profiles.

Materials and Methods: This retrospective observational study included 98 patients diagnosed with HCC and treated surgically between 1998 and 2019 at the Pierre and Marie Curie Center in Algiers. Data were extracted from medical records and included demographics, liver function tests, tumor size and grade, cirrhosis status, etiology, Child-Pugh classification, alpha-fetoprotein (AFP) levels, and serum creatinine. Statistical analyses assessed sex-related differences and associations between biological markers and tumor characteristics.

Results: The cohort comprised 70 men (71.4%) and 28 women (28.6%), with no significant age difference ($p=0.108$). Cirrhosis was present in 65.3% of cases, with viral hepatitis (48.9%) and alcohol-related liver disease (22.4%) as leading causes. Tumor size, Child-Pugh class, and most liver function parameters showed no significant sex differences. However, men had significantly higher serum creatinine levels ($p=0.004$), with all elevated values occurring in male patients ($p=0.002$). AFP levels did not differ by sex but were significantly elevated in moderately differentiated tumors ($p=0.031$).

Conclusion: Sex had limited influence on tumor and liver characteristics, except for renal function, which was notably impaired in males. AFP's association with histological grade reinforces its prognostic value in Algerian patients with HCC.

Keywords

Hepatocellular carcinoma
Gender differences
Cirrhosis
Alpha-fetoprotein
Tumor differentiation
Algeria

*Corresponding author

Nadjet Amina Khelifi Touhami
khelifi_nadjet@univ-blida.dz

Ethical code

2024.115

Received: 2025/08/20

Accepted: 2025/09/28



تفاوت‌های مرتبط با جنس در ویژگی‌های بالینی و آسیب‌شناسی بیماران الجزایری مبتلا به کارسینوم هیپاتوسلولار: مطالعه‌ای گذشته‌نگر طی ۲۲ سال

حیاء اوراغ^۱، حیا آیت قاسی^۲، ایمان هارون^۳، صفیه زینیا^۴، لیندا عبداللوی^۵، نجاه آمینه خلیفی التهامی^{۵*}، نسیم آوشان^۵، دلیله ترزعلی^۵، کمال بنتابک^۳، لیلی سعدی^۱
^۱ گروه زیست‌بوم‌شناسی جانوری، مدرسه عالی تربیت معلم کوبه بشیر الإبراهیمی، الجزایر، الجزایر
^۲ بخش آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه بن‌یوسف بن‌خده، مرکز پیر و ماری کوری، الجزایر
^۳ بخش جراحی انکولوژیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه بن‌یوسف بن‌خده، مرکز پیر و ماری کوری، الجزایر
^۴ آزمایشگاه تحقیقاتی سلامت و تولید حیوانات، مدرسه ملی عالی دامپزشکی، الجزایر، الجزایر
^۵ بخش علوم دامپزشکی، دانشگاه بلیده، بلیده، الجزایر

چکیده

زمینه: کارسینوم هیپاتوسلولار (HCC) شایع‌ترین بدخیمی اولیه کبد و یکی از معضلات مهم سلامت جهانی است که تفاوت‌های بارزی بر اساس جنس در شیوع، عوامل خطر و سیر بیماری نشان می‌دهد. این مطالعه با هدف بررسی تفاوت‌های بالینی، بیولوژیکی و آسیب‌شناسی بین زنان و مردان مبتلا به HCC در بیماران الجزایری که تحت جراحی قرار گرفته‌اند، انجام شد تا الگوهای منطقه‌ای و ریسک پروفایل‌های خاص جنسیتی شناسایی شوند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مشاهده‌ای گذشته‌نگر، ۹۸ بیمار مبتلا به HCC که بین سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۹ در مرکز پیر و ماری کوری در الجزایر تحت جراحی قرار گرفتند، بررسی شدند. اطلاعات بالینی شامل متغیرهای دموگرافیک، آزمون‌های عملکرد کبد، اندازه تومور و درجه تمایز بافتی، وضعیت سیروز، علت زمینه‌ای، کلاس Child-Pugh، سطح آلفا‌فیتوپروتئین (AFP) و کراتینین سرم از پرونده‌های پزشکی استخراج شد. تحلیل‌های آماری برای بررسی تفاوت‌های جنسیتی و ارتباط میان شاخص‌های بیولوژیکی و ویژگی‌های تومور انجام گردید.

یافته‌ها: ۷۰ مرد (۷۱/۴۳ درصد) و ۲۸ زن (۲۸/۵۷ درصد) در این مطالعه شرکت داشتند و تفاوت سنی معناداری مشاهده نشد ($P=0/108$). سیروز در ۶۵/۳ درصد بیماران وجود داشت و هپاتیت ویروسی (۴۸/۹ درصد) و بیماری کبدی ناشی از الکل (۲۲/۴ درصد) شایع‌ترین علل بودند. تفاوت معناداری در اندازه تومور، کلاس Child-Pugh یا اکثر شاخص‌های کبدی بین دو جنس وجود نداشت ($P>0/05$). اما سطح کراتینین سرم در مردان به‌طور معناداری بالاتر بود ($P=0/004$) و تمام مقادیر افزایش یافته در مردان مشاهده شد ($P=0/002$). سطح AFP تفاوت جنسیتی نداشت، اما در تومورهای با درجه تمایز متوسط به‌طور معناداری بالاتر بود ($P=0/031$).
نتیجه‌گیری: جنسیت تأثیر محدودی بر ویژگی‌های تومور و عملکرد کبد داشت، اما عملکرد کلیه در مردان به‌طور معناداری ضعیف‌تر بود. ارتباط AFP با درجه تمایز بافتی، اهمیت پیش‌آگهی‌دهنده این نشانگر را در بیماران الجزایری مبتلا به HCC تأیید می‌کند.

پیام کلیدی: در بیماران الجزایری مبتلا به کارسینوم هیپاتوسلولار، آلفا‌فیتوپروتئین به‌عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی شناسایی شد و تفاوت‌هایی بر اساس جنسیت مشاهده گردید.

واژگان کلیدی

کارسینوم هیپاتوسلولار
تفاوت‌های جنسیتی
سیروز
آلفا‌فیتوپروتئین
تمایز تومور
الجزایر

*نویسنده مسئول

نجاه آمینه خلیفی التهامی
khelifi_nadjet@univ-blida.dz

کد اخلاق

دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۲۰
پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۰۶

مقدمه

سرطان کبد یکی از نگرانی‌های مهم بهداشتی جهانی باقی مانده است و در رتبه ششم در میان سرطان‌های شایع و سومین عامل اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در سطح جهان قرار دارد (۱ و ۲). تنها در سال ۲۰۲۰، حدود ۹۰۶/۰۰۰ مورد جدید و ۸۳۰/۰۰۰ مرگ گزارش شد، با پیش‌بینی‌هایی که نشان می‌دهد شیوع و مرگ‌ومیر این بیماری تا سال ۲۰۴۰ همچنان افزایش خواهد یافت (۱). در میان بدخیمی‌های اولیه کبد، کارسینوم هیپاتوسلولار (HCC) حدود ۷۵-۸۵ درصد از موارد را تشکیل می‌دهد (۳ و ۴).

HCC معمولاً در زمینه بیماری‌های مزمن کبدی به‌ویژه در بیمارانی با هپاتیت B (HBV)، هپاتیت C (HCV)، بیماری کبدی الکلی یا بیماری کبدی متابولیک (MASLD) که قبلاً به نام NAFLD شناخته می‌شد، توسعه می‌یابد. بیش از ۹۰ درصد از موارد HCC در کبدهای سیروزی رخ می‌دهند (۴ و ۵). منظر اپیدمیولوژیک عوامل خطر HCC در مناطق مختلف تفاوت‌های قابل‌توجهی دارد. در کشورهای غربی، بار رو به افزایش HCC عمدتاً به MASLD نسبت داده می‌شود که به چاقی، دیابت نوع ۲، دیس‌لیپیدمی و فشار خون بالا مرتبط است (۳). در مقابل، هپاتیت ویروسی مزمن علت اصلی HCC در بسیاری از مناطق آسیا و آفریقا، به‌ویژه در منطقه خاورمیانه و شمال آفریقا (MENA) باقی می‌ماند (۶). در شمال آفریقا و به‌ویژه الجزایر، عفونت‌های مزمن HBV و HCV به همراه دسترسی محدود به غربالگری و درمان‌های ضدویروسی، عوامل اصلی افزایش شیوع HCC هستند (۷). علاوه بر این، تفاوت‌های اجتماعی اقتصادی و ضعف‌های زیرساختی بهداشتی اغلب منجر به تشخیص دیر هنگام و نتایج ضعیف‌تر می‌شود. تفاوت‌های مبتنی بر جنسیت در HCC به‌طور کامل مستند شده است. مردان دو تا چهار برابر بیشتر از

زنان در معرض خطر ابتلا به HCC هستند و معمولاً با ویژگی‌های تومور تهاجمی‌تری مانند اندازه بزرگ‌تر تومور، تهاجم عروقی بیشتر و پیش‌آگهی بدتر مواجه می‌شوند (۸ و ۹). این تفاوت‌ها به احتمال زیاد به عوامل هورمونی، ایمنی‌شناسی و ژنتیکی، و همچنین تفاوت‌های محیطی و رفتارهای سبک زندگی مانند مصرف الکل و استفاده از تنباکو نسبت داده می‌شود (۱۰).

با توجه به این مشاهدات، درک تأثیر جنسیت بر نحوه بروز بالینی و پیش‌آگهی HCC برای بهبود استراتژی‌های درمان شخصی‌شده و نتایج بیماران، به‌ویژه در جمعیت‌های کمتر نماینده، حیاتی است. این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیر جنسیت بر ویژگی‌های بالینی، آسیب‌شناسی و بقا در بیماران مبتلا به کارسینوم هیپاتوسلولار که تحت جراحی در بیمارستان دانشگاهی پیر و ماری کوری در الجزایر قرار گرفتند، طراحی شد. از طریق مرور گذشته‌نگر پرونده‌های پزشکی، این مطالعه به دنبال گسترش دانش منطقه‌ای در مورد تفاوت‌های جنسیتی در HCC کمک به توسعه استراتژی‌های درمانی متناسب و عادلانه در محیط‌های شمال آفریقا است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه گذشته‌نگر در یک مرکز واحد در بخش جراحی سرطان و پیوند کبد مرکز پیر و ماری کوری (CPMC) در الجزایر انجام شد و شامل مواردی از کارسینوم هیپاتوسلولار (HCC) بود که بین ژانویه ۱۹۹۸ تا دسامبر ۲۰۱۹ تشخیص داده شدند. بیماران از میان افرادی انتخاب شدند که تحت درمان‌ها قرار گرفتند. برخی از موارد به دلیل عدم تأیید نهایی هیپاتوسلولار کارسینوم از طریق معاینه آسیب‌شناسی یا انجام تنها بیوپسی تومور اولیه بدون جراحی، از مطالعه کنار گذاشته شدند. در مجموع ۹۸ بیمار شامل ۷۰ مرد و ۲۸ زن در مطالعه گنجانده شدند. هیپاتوکولانژیوسارکوم و

کارسینوم فیبرولاملار کنار گذاشته شدند زیرا الگوهای تمایز آن‌ها با HCC معمولی متفاوت است اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنسیت و وجود و شدت سیروز، بر اساس طبقه‌بندی Child-Pugh جمع‌آوری شد. ویژگی‌های تومور مانند اندازه بزرگ‌ترین ندول تومور و درجه تمایز بافتی ثبت شد. ارزیابی رادیولوژیکی تومورها با استفاده از سی‌تی‌اسکن (CT)، سونوگرافی (US) و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) انجام شد. آزمون‌های آزمایشگاهی پیش از عمل شامل آزمایش‌های عملکرد کبد (بیلی‌روبین، ALT، AST، آلبومین)، آزمایش‌های عملکرد کلیه (کراتینین)، پروفایل انعقادی (زمان پروترومبین)، شمارش کامل خون (شامل شمارش پلاکت) و سطح آلفافیتوپروتئین (AFP) بود.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق بیمارستان پیر و ماری کوری با کد اخلاق ۱۱۵. ۲۰۲۴ در تاریخ ۱۴۰۳/۷/۱۳ تأیید شد و با استفاده از داده‌های آرشیوی ناشناس و بدون دسترسی به اطلاعات شناسایی شخصی انجام گردید. با این‌حال، اخذ رضایت‌نامه کتبی از بیماران ضروری نبود، زیرا در بیشتر بیمارستان‌ها هنگام پذیرش، رضایت کلی برای استفاده از داده‌های ناشناس در اهداف پژوهشی به‌طور معمول دریافت می‌شود. تمامی مراحل مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی مربوطه انجام شد. تحلیل آماری داده‌ها ابتدا در پایگاه داده‌ی Excel نرم‌افزار ۲۰۱۰ وارد شدند و سپس با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۶/۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

برای خلاصه‌سازی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی، از آمار توصیفی شامل شاخص‌های گرایش مرکزی (میانگین، میانه) و پراکندگی (انحراف معیار، حداقل، حداکثر) استفاده شد. توزیع متغیرهای

کمی از نظر نرمال بودن بررسی شد تا آزمون‌های آماری مناسب انتخاب گردد.

در مواردی که داده‌ها دارای توزیع نرمال نبودند، از آزمون‌های ناپارامتریک استفاده شد: آزمون U Mann-Whitney برای مقایسه بین دو گروه و آزمون Kruskal-Wallis برای مقایسه بین چند گروه (مانند: کبد سیروتیک در مقابل غیرسیروتیک، جنسیت و درجات تمایز تومور). برای متغیرهای کیفی، از آزمون‌های کای دو، آزمون دقیق فیشر و آزمون G نسبت درست‌نمایی لگاریتمی برحسب مورد استفاده گردید.

ارتباط بین شاخص‌های بیولوژیک و وضعیت سیروز با استفاده از نسبت شانس (ORs) همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد ارزیابی شد. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد. این رویکرد دقیق، قابلیت اعتماد و اعتبار یافته‌های مطالعه را تضمین نمود.

یافته‌ها

در مجموع ۹۸ بیمار شناسایی شدند که شامل ۷۰ مرد (۷۱/۴۳ درصد) و ۲۸ زن (۲۸/۵۷ درصد) بودند و نسبت مرد به زن تقریباً ۲/۵ به ۱ بود. از میان آن‌ها، ۶۳ بیمار (۶۴/۹۵ درصد) دارای سیروز کبدی زمینه‌ای بودند در حالی‌که ۳۴ بیمار (۳۵/۰۵ درصد) فاقد آن بودند. با این حال، یک مورد هیپاتوکولانژیوکارسینوم و سه مورد کارسینوم فیبرولاملار به دلیل ویژگی‌های بالینی، بیولوژیک و پاتولوژیک متمایز از کارسینوم هیپاتوسلولار معمولی از مطالعه کنار گذاشته شدند.

میانگین سن در زمان تشخیص در مردان ۱۴/۵۵±۶۱/۳۵ سال اندکی بالاتر از زنان ۱۷/۵۸±۵۵/۱۸ سال بود، هرچند این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود (P=۰/۱۰۸). توزیع سنی نشان داد که اکثر بیماران ۵۷/۱ درصد بالای ۶۰ سال سن

داشتند، با شیوع کمتر در بزرگسالان جوان و تنها یک مورد در کودکان مشاهده شد.

اندازه بزرگ‌ترین ندول تومور بین دو جنس تفاوت معناداری نداشت $53/69 \pm 78/11$ میلی‌متر در زنان در مقابل $41/44 \pm 71/54$ میلی‌متر در مردان؛ ($P=0/792$) که نشان می‌دهد بار تومور در زمان تشخیص در زنان و مردان مشابه بوده است.

از نظر آزمایش‌های عملکرد کبد، تفاوت معناداری بین مردان و زنان مشاهده نشد. بیلی‌روبین سرم $24/29 \pm 14/33$ میلی‌گرم بر لیتر در زنان در مقابل $9/63 \pm 10/65$ میلی‌گرم بر لیتر در مردان؛ ($P=0/664$) AST واحد بین‌المللی بر لیتر در زنان در مقابل $49/80 \pm 52/23$ واحد بین‌المللی بر لیتر در مردان؛ ($P=0/664$) ALT واحد بین‌المللی بر لیتر در زنان در مقابل $43/12 \pm 47/17$ واحد بین‌المللی بر لیتر در مردان؛ ($P=0/877$) درصد پروترومبین $14/81 \pm 84/39$ در مقابل $14/14 \pm 81/33$ ؛ ($P=0/265$) و آلبومین سرم $6/03 \pm 38/22$ گرم بر لیتر در زنان در مقابل $6/78 \pm 38/72$ گرم بر لیتر در مردان؛ ($P=0/452$) تفاوت معناداری بین دو جنس نشان ندادند.

شمارش پلاکت‌ها نیز اختلاف معناداری نشان نداد $136/44 \pm 223/78 \times 10^3$ بر میکرولیتر در زنان در مقابل $58/07 \pm 127/38 \times 10^3$ بر میکرولیتر در مردان؛ ($P=0/209$) در مقابل، اختلاف معناداری در سطح کراتینین سرم مشاهده شد، به‌طوری‌که مردان

مقادیر بالاتری داشتند $2/86 \pm 9/12$ میلی‌گرم بر لیتر در مردان در مقابل $1/51 \pm 7/77$ میلی‌گرم بر لیتر در زنان؛ $P=0/004$ علاوه بر این، تمام موارد کراتینین غیرطبیعی در بیماران مرد مشاهده شد ۱۰۰ درصد در مردان در مقابل ۰ درصد در زنان؛ $P=0/002$ که نشان‌دهنده احتمال وجود تفاوت‌های جنسیتی در عملکرد کلیوی یا توده عضلانی مؤثر بر سطح کراتینین است.

سطوح آلفا‌فیتوپروتئین (AFP) در کل نمونه دامنه‌ی وسیعی داشت میانگین $10/122$ نانوگرم بر میلی‌لیتر؛ میانه $35/88$: نانوگرم بر میلی‌لیتر؛ حداکثر: $371/184$ نانوگرم بر میلی‌لیتر که حاکی از ناهمگنی زیاد است.

در حالی‌که مردان میانگین AFP بالاتری داشتند $6521/757 \pm 14471/81$ نانوگرم بر میلی‌لیتر در مقابل $1295/78 \pm 633/42$ نانوگرم بر میلی‌لیتر در زنان این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($P=0/672$) که احتمالاً به دلیل پراکندگی زیاد داده‌هاست.

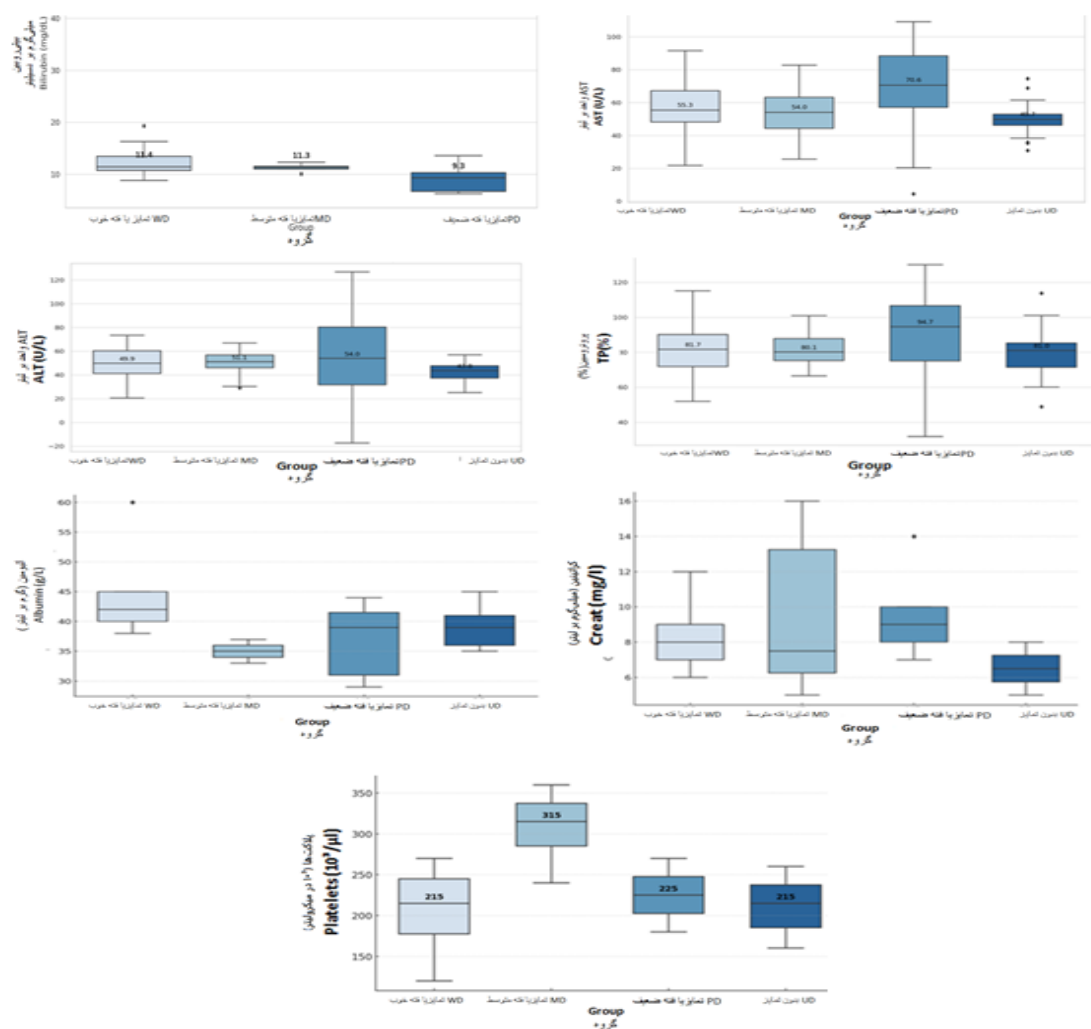
قابل توجه اینکه برخی بیماران فاقد سیروز کبدی نیز افزایش AFP داشتند که نشان‌دهنده‌ی اختصاصیت محدود AFP برای سیروز زمینه‌ای است. تفاوت معناداری از نظر وضعیت سیروز یا طبقه‌بندی Child-Pugh بین مردان و زنان یافت نشد $P=0/893$ و توزیع مشابهی بین دو جنس مشاهده شد. بیشتر بیماران در رده‌های Child-Pugh A5 یا A6 طبقه‌بندی شدند که نشان‌دهنده‌ی حفظ نسبی عملکرد کبد در اکثر موارد است.

جدول ۱. شاخص‌های بالینی و بیولوژیکی بر اساس جنسیت و درجه تمایز			
متغیر	زنان (n=۲۸)	مردان (n=۶۹)	P مقدار
متغیرهای کمی			
سن (سال)	۱۷/۵۸ ± ۵۵/۱۸ (n=۲۸)	۱۴/۵۵ ± ۶۱/۳۵ (n=۶۹)	۰/۱۰۸
اندازه ندول (میلی متر)	۵۳/۶۹ ± ۷۸/۱۱ (n=۲۷)	۴۱/۴۴ ± ۷۱/۵۴ (n=۶۷)	۰/۷۹۲
بیلی روبین (میلی گرم بر لیتر)	۲۴/۲۹ ± ۱۴/۳۳ (n=۲۶)	۹/۶۳ ± ۱۰/۶۵ (n=۶۵)	۰/۶۶۴
AST (واحد بین المللی بر لیتر)	۳۱/۵۶ ± ۵۰/۴۶ (n=۲۸)	۴۹/۸۰ ± ۵۲/۲۳ (n=۶۶)	۰/۵۰۶
ALT (واحد بین المللی بر لیتر)	۲۴/۶۹ ± ۳۹/۹۶ (n=۲۸)	۴۳/۱۲ ± ۴۷/۱۷ (n=۶۶)	۰/۸۷۷
نسبت پروترومبین (درصد)	۱۴/۸۱ ± ۸۴/۳۹ (n=۲۸)	۱۴/۱۴ ± ۸۱/۳۳ (n=۶۵)	۰/۲۶۵
آلبومین (گرم بر لیتر)	۶/۰۳ ± ۳۸/۲۲ (n=۲۵)	۶/۷۸ ± ۳۸/۷۲ (n=۵۹)	۰/۴۵۲
کراتینین (میلی گرم بر لیتر)	۱/۵۱ ± ۷/۷۷ (n=۲۸)	۲/۸۶ ± ۹/۱۲ (n=۶۸)	*۰/۰۰۴
پلاکت‌ها ۱۰ ^۳ /μl	۱۳۶/۴۴ ± ۲۲۳/۷۸ (n=۲۷)	۵۸/۰۷ ± ۱۲۷/۳۸ (n=۶۸)	۰/۲۰۹
AFP (نانوگرم بر میلی لیتر)	۱۲۹۵/۷۸ ± ۶۳۳/۴۲ (n=۲۲)	۶۵۲۱/۷۵۷ ± ۱۴۴۷۷/۸۱ (n=۴۷)	۰/۶۷۲
متغیرهای کیفی			
کبد سیروتیک	۱۸ (۲۸/۵۷) درصد	۴۵ (۷۱/۴۲) درصد	۰/۸۹۳
کبد غیرسیروتیک	۱۰ (۲۹/۴) درصد	۲۴ (۷۰/۶) درصد	—
Child-Pugh A5	۱۱ (۲۶/۲) درصد	۳۱ (۷۳/۸) درصد	۰/۶۶۰ (G آزمون)
Child-Pugh A6	۴ (۲۵/۰) درصد	۱۲ (۷۵/۰) درصد	—
Child-Pugh B7	۳ (۴۲/۹) درصد	۴ (۵۷/۱) درصد	—
بیلی روبین نرمال	۲۰ (۲۸/۸۶) درصد	۴۸ (۷۰/۱۴) درصد	۰/۷۸۹
بیلی روبین غیرنرمال	۶ (۲۶/۱) درصد	۱۷ (۷۳/۹) درصد	—
AST نرمال	۱۰ (۲۵/۶۵) درصد	۲۹ (۷۴/۳۵) درصد	۰/۳۸۲
AST غیرنرمال	۱۸ (۳۳/۳) درصد	۳۶ (۶۶/۷) درصد	—
ALT نرمال	۱۵ (۳۱/۲۵) درصد	۳۳ (۶۸/۷۵) درصد	۰/۸۰۲
ALT غیرنرمال	۱۳ (۲۸/۳) درصد	۳۳ (۷۱/۷) درصد	—
آلبومین نرمال	۱۸ (۲۸/۸۹) درصد	۴۴ (۶۱/۱۱) درصد	۰/۷۷۴
آلبومین غیرنرمال	۷ (۳۱/۸) درصد	۱۵ (۶۸/۲) درصد	—
کراتینین نرمال	۲۸ (۳۵/۴) درصد	۵۱ (۶۴/۶) درصد	*۰/۰۰۲
کراتینین غیرنرمال	۰ (۰/۰) درصد	۱۵ (۱۰۰) درصد	—
پلاکت نرمال	۱۸ (۲۵/۷) درصد	۵۲ (۷۴/۳) درصد	۰/۳۸۹
پلاکت غیرنرمال	۹ (۳۶/۰) درصد	۱۶ (۶۴/۰) درصد	—
AFP نرمال	۱۰ (۲۶/۳) درصد	۲۸ (۷۳/۷) درصد	۰/۴۴۶
AFP غیرنرمال	۱۵ (۳۴/۱) درصد	۲۹ (۶۵/۹) درصد	—
درجه تمایز تومور			
درجه تمایز	۹ (۲۶/۴۷) درصد	۲۵ (۷۳/۵۳) درصد	۰/۲۲۸ (LLR)
WD (خوب تمایز یافته)	۸ (۲۳/۵۳) درصد	۲۶ (۷۶/۴۷) درصد	—
MD (متوسط تمایز یافته)	۶ (۵۴/۵۵) درصد	۵ (۴۵/۴۵) درصد	—
PD (ضعیف تمایز یافته)	۲ (۵۰/۰) درصد	۲ (۵۰/۰) درصد	—
تمایز یافته خوب WD: تمایز یافته متوسط MD: تمایز یافته ضعیف PD: بدون تمایز: UD* (P<۰/۰۵)			

جدول ۲. آمار توصیفی بر اساس درجه تمایز تومور

متغیر	تمایز یافته خوب (WD)(n=۳۴)	بدون تمایز (UD)(n=۴)	تمایز یافته متوسط (MD)(n=۳۴)	تمایز یافته ضعیف (PD)(n=۱۱)	P مقدار (کروسکال-والیس)
سن (سال)	۱۶/۴۱ ± ۵۸/۹۱	۲۴/۸۰ ± ۵۰/۲۵	۱۴/۲۳ ± ۶۲/۱۲	۱۷/۶۲ ± ۶۱/۵۵	۰/۷۲۵
اندازه بزرگترین ندول (میلی متر)	۵۴/۷۸ ± ۷۹/۰۳	۴۱/۶۳ ± ۱۱۶/۶۷	۳۵/۶۸ ± ۶۷/۲۴	۳۶/۴۴ ± ۶۴/۸۲	۰/۰۸۱
بیلی روبین (میلی گرم بر لیتر)	۴/۶۳ ± ۸/۹۶	۱/۵۸ ± ۷/۸۸	۶/۹۵ ± ۹/۹۱	۱۸/۵۹ ± ۱۶/۶۳	۰/۳۸۵
AST (واحد بر لیتر)	۵۹/۹۵ ± ۵۲/۵۹	۲۱/۶۷ ± ۳۹/۵۰	۳۶/۶۳ ± ۵۵/۲۰	۱۲/۸۷ ± ۴۰/۱۳	۰/۶۶۹
ALT (واحد بر لیتر)	۴۴/۱۹ ± ۴۱/۸۸	۲۲/۰۷ ± ۳۹/۲۵	۳۸/۴۹ ± ۵۱/۴۹	۲۱/۵۷ ± ۳۲/۰۸	۰/۵۱۶
نسبت پروترومبین (درصد)	۱۴/۶۵ ± ۸۲/۸۰	۱۳/۱۲ ± ۸۴/۲۵	۱۵/۴۷ ± ۸۲/۲۸	۱۶/۱۸ ± ۸۰/۹۱	۰/۷۷۸
آلبومین (گرم بر لیتر)	۵/۶۸ ± ۳۸/۴۴	۴/۲۵ ± ۳۳/۳۰	۷/۹۱ ± ۳۸/۷۷	۶/۷۸ ± ۳۷/۶۷	۰/۱۲۱
کراتینین (میلی گرم بر لیتر)	۲/۵۲ ± ۸/۶۲	۴/۶۱ ± ۹/۵۵	۲/۹۶ ± ۳/۰۰	۱/۶۶ ± ۷/۸۵	۰/۵۳۳
پلاکت‌ها (هزار در میکرولیتر)	۷۹/۴۱ ± ۱۵۱/۸۲	۱۱۴/۲۳ ± ۲۹۸/۰۰	۸۵/۶۴ ± ۱۹۷/۲۱	۱۴۲/۰۵ ± ۲۴۹/۴۵	*۰/۰۳
AFP (نانوگرم بر میلی لیتر)	۸۹۵۰/۶۹ ± ۱۹۵۲/۶۴	۱۹۰/۶۶ ± ۱۳۱/۱۰	۴۹۱۰۷/۳۷ ± ۹۹۱۰/۵۴	۴۹۸/۰۴ ± ۳۸۴/۷۴	*۰/۰۳۱

تومورها بر اساس تمایز هیستوپاتولوژیکی به گروه‌های زیر تقسیم‌بندی شدند.
(UD, n=۴) بدون تمایز, (PD, n=۱۱) ضعیف, (MD, n=۳۴) متوسط, (WD, n=۳۴) خوب



شکل ۱. توزیع شاخص‌های بالینی و بیولوژیکی بر اساس سطح تمایز تومور
Fig 1. Distribution of clinical and biological indices according to tumor differentiation level

بحث

میانگین سن تشخیص در مردان ($55 \pm 14/35$ سال) کمی بیشتر از زنان ($55 \pm 17/2$ سال) بود، هرچند این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($P=0/108$). این روند با داده‌های بزرگ اروپایی و آسیایی همخوانی دارد و اغلب به نقش محافظتی استروژن‌ها قبل از یائسگی نسبت داده می‌شود (۱۶-۱۴). بیشتر بیماران ($57/1$ درصد) بالای ۶۰ سال سن داشتند که با داده‌های بین‌المللی همراستا است (۱۰، ۱۷ و ۱۸). نتایج مشابهی در ایران گزارش شده است و نشان می‌دهد که واکسیناسیون علیه ویروس هپاتیت ب

در ابتدا، ۹۸ بیمار شناسایی شدند که شامل ۷۰ مرد ($71/43$ درصد) و ۲۸ زن ($28/57$ درصد) بودند، که نسبت مرد به زن تقریباً ۲/۵ بود/ غالب بودن مردان با داده‌های اپیدمیولوژیکی جهانی همراستا است که نسبت مرد به زن را از ۲:۱ تا ۴:۱ گزارش می‌دهند، که بستگی به منطقه و علت بیماری دارد (۱۳-۱۱). مکانیسم‌های پیشنهاد شده شامل حفاظت واسطه استروژن، اثرات آندروژن و عوامل خطر رفتاری یا متابولیک مرتبط با جنسیت هستند (۱۱).

باعث کاهش خطر بیماری‌ها و سرطان کبد می‌شود (۱۹).

قطر حداکثری تومور تفاوت معناداری بین جنس‌ها نداشت ($78/11 \pm 53/69$) میلی‌متر در زنان مقابل $71/54 \pm 41/44$ میلی‌متر در مردان؛ ($P=0/792$). در حالی‌که برخی از مطالعات وجود تومورهای بزرگ‌تر در مردان را پیشنهاد می‌دهند که ممکن است ناشی از تشخیص دیر هنگام باشد (۲۰ و ۲۱)، داده‌های ما ممکن است منعکس‌کننده ارایه در مراحل پیشرفته بیماری در هر دو جنس یا محدودیت‌های حجم نمونه باشد.

آزمون‌های عملکرد کبد شامل بیلی‌روبین، AST، ALT، زمان پروترومبین و آلومین - هیچ تفاوت معناداری بر اساس جنسیت نشان ندادند/ شمارش پلاکت‌ها در زنان ($103 \times 223/78$) در میکرولیتر، بیشتر از مردان ($103 \times 127/38$) در میکرولیتر؛ ($P=0/209$) بود که این روند در سایر گروه‌ها نیز مشاهده شده است (۲۱ و ۲۲) و ممکن است به درجات مختلف فشار خون پورتال مربوط باشد (۲۳). تنها کراتینین سرم تفاوت معناداری بین جنس‌ها نشان داد که در مردان ($2/86 \pm 9/12$ میلی‌گرم/لیتر) بیشتر از زنان ($1/51 \pm 7/77$ میلی‌گرم/لیتر؛ $P=0/004$) بود. این تفاوت با تفاوت‌های شناخته شده در حجم عضلانی و تولید کراتینین در جنس‌های مختلف هم‌راستا بود (۲۴ و ۲۵) و بر لزوم تخمین eGFR بر اساس جنسیت تأکید می‌کند (۲۶ و ۲۷).

سطوح آلفا- فیتوپروتئین (AFP) بسیار متغیر بود/ میانگین: $1028/10$ نانوگرم بر میلی‌لیتر بدون تفاوت معنادار جنسیتی ($P=0/672$) این تغییرپذیری نشان‌دهنده حساسیت و ویژگی محدود AFP به‌عنوان یک نشانگر بیولوژیکی تنها بود. متا تحلیل‌ها حساسیت ۶۵-۶۰ درصد و ویژگی ۸۴-۸۰ درصد را در آستانه ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر گزارش کردند (۲۸ و ۲۹). در حالی که AFP هنوز مفید است، به‌ویژه هنگامی که با سونوگرافی یا

نشانگرهای جدید مانند PIVKA-II یا GALAD ترکیب می‌شود، نباید آن را به‌تنهایی تفسیر کرد به‌ویژه در بیمارانی که سیروز ندارند.

وضعیت سیروز و رده‌بندی Child-Pugh در میان مردان و زنان توزیع مشابهی داشتند ($P=0/893$) / بیشتر بیماران به‌عنوان Child-Pugh A5/A6 طبقه‌بندی شدند که نشان‌دهنده حفظ عملکرد کبد است و با یافته‌های حاصل از گروه‌های بزرگ غربالگری هم‌راستا است (۳۰ و ۳۱).

با این‌حال، اندازه‌های بزرگ تومور مشاهده شده در نمونه ما نشان‌دهنده شیوه‌های غربالگری نامطلوب است. شناخته شده است که غربالگری باعث بهبود شناسایی زودهنگام و بقا می‌شود، حتی پس از در نظر گرفتن تعویق زمانی (۳۲ و ۳۳)، با این‌حال مطالعات اخیر نرخ‌های شناسایی زود هنگام کمتر از ۵۰ درصد را گزارش می‌دهند که لزوم تقویت مسیرهای مراقبت محلی را برجسته می‌کند.

هیچ تفاوت معناداری در سن ($P=0/228$) یا آزمون‌های عملکرد کبد در میان گروه‌ها یافت نشد که نشان دهد درجه تومور به‌طور سیستماتیک با ذخیره پایه کبدی مرتبط نیست (۳۴).

اندازه تومور بر اساس گروه‌های تمایز متفاوت بود؛ به‌طوری که گروه UD بزرگ‌ترین قطر میانگین $116/7$ میلی‌متر را نشان داد، و پس از آن گروه‌های WD $76/6$ میلی‌متر، MD $68/2$ میلی‌متر و PD $64/8$ میلی‌متر قرار داشتند، هرچند این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($P=0/081$). این روند ممکن است بازتابی از تفاوت‌های زیست‌شناسی تومور یا تأخیر در تشخیص باشد و نیازمند بررسی‌های بیشتر است. تحلیل آماری داده‌های ژنتیکی در بیماران مبتلا به سرطان کبد می‌تواند در شناسایی الگوهای توموری و پیشرفت بیماری مؤثر باشد (۳۵).

شمارش پلاکت در میان درجات مختلف تقریباً به آستانه معنی‌داری آماری رسید ($P=0/03$)؛ به‌طوری که در گروه UD بالاترین مقدار $114/23 \pm 298/00$ و در گروه

WD پایین‌ترین مقدار $79/41 \pm 151/82$ مشاهده شد. این موضوع ممکن است با پرفشاری ورید پورت یا تحریک التهابی هماتوپوئز مرتبط باشد (۳۶ و ۳۷). تفاوت معناداری در سطح AFP در گروه‌های مختلف تمایز تومور مشاهده شد ($P=0/031$). تومورهای MD بیشترین سطح AFP را با میانگین $9910/5$ نانوگرم بر میلی‌لیتر داشتند، که پس از آن WD با $2736/24$ نانوگرم بر میلی‌لیتر قرار گرفت، در حالی که تومورهای PD و UD سطوح AFP به مراتب کمتری داشتند یعنی $7/384$ و $1/131$ نانوگرم بر میلی‌لیتر این نشان داد که تومورهای نسبتاً تمایز یافته ممکن است عملکردهای هپاتوسلولاری خود مانند سنتز AFP را حفظ کنند که در فنوتیپ‌های تمایز ضعیف از دست می‌رود. این مشاهدات با مطالعات قبلی که بیان می‌کنند بیان AFP با حفظ فعالیت متابولیکی مرتبط است، هم‌راستا بود (۳۸).

با این حال، مطالعات دیگر گزارش می‌کنند که AFP بالا می‌تواند نشان‌دهنده تهاجم تومور باشد، به‌ویژه در مواردی که ویژگی‌های سلول‌های پیش‌ساز مشابه دارند (۳۹)، که پیچیدگی زیستی این نشانگر را برجسته می‌کند. بنابراین، تولید AFP هم‌زمان منعکس‌کننده بار تومور و وضعیت تمایز است، به‌طوری که برخی از تومورهای بزرگ AFP منفی باقی می‌مانند و تومورهای کوچک دارای افزایش قابل توجهی در AFP هستند (۲۸ و ۴۰).

در مجموع، یافته‌های ما تأیید می‌کنند که AFP همچنان یک نشانگر ناقص اما اطلاعاتی است که تفسیر آن نیاز به زمینه‌سازی بر اساس درجه هیستوپاتولوژیکی و عملکرد کبدی دارد. مشاهدات اینکه تومورهای خوب و متوسط تمایز یافته تمایل به تولید بیشتر AFP دارند.

نتیجه‌گیری

این مطالعه گذشته‌نگر طی یک دوره ۲۲ ساله، ارزیابی جامعی از تفاوت‌های جنسیتی و بافت‌شناختی در

نمایه‌های بالینی و بیولوژیکی ارائه می‌دهد یافته‌های ما نشان‌دهنده شیوع بالاتر HCC در مردان است که با روندهای اپیدمیولوژیک جهانی همسو می‌باشد. با این حال، به جز کراتینین سرم - که در مردان به‌طور معناداری بالاتر بود، هیچ تفاوت عمده‌ای مرتبط با جنسیت در آزمون‌های عملکرد کبد، اندازه تومور یا سطح آلفا‌فیتوپروتئین (AFP) مشاهده نشد. وضعیت سیروز و نمرات Child-Pugh نیز به‌طور مشابهی بین مردان و زنان توزیع شده بود.

درجه تمایز بافتی تومور تأثیر معناداری بر بیشتر شاخص‌های بالینی یا آزمایشگاهی نداشت، به جز سطح AFP که در تومورهای با تمایز متوسط به‌طور معناداری بالاتر بود. در حالی که تومورهای با تمایز خوب و متوسط شایع‌تر بودند، هیچ ارتباط معناداری بین درجه تمایز با سیروز یا جنسیت مشاهده نشد. به‌طور کلی، مطالعه ما نشان می‌دهد که اگرچه جنسیت بر بروز HCC تأثیر دارد، اما در زمان تشخیص اثر محدودی بر زیست‌شناسی تومور و عملکرد کبدی دارد. به نظر می‌رسد تمایز تومور بر بیان AFP اثرگذار باشد، اما سایر ویژگی‌های بالینی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. این یافته‌ها بر ضرورت ارزیابی فرد محور تأکید می‌کنند؛ ارزیابی‌ای که شامل بررسی بافت‌شناختی در کنار داده‌های بیوشیمیایی و جمعیت‌شناختی است. مطالعات آینده‌نگر بیشتری برای بررسی پیامدهای پیش‌آگهی و درمانی این الگوها در جمعیت‌های شمال آفریقا مورد نیاز است. این مقاله تحت حمایت مالی هیچ سازمان یا مؤسسه‌ای نمی‌باشد.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1. Rumgay 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. [10.1016/j.jhep.2022.08.021](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.021)
2. Oh JH, Jun DW. The latest global burden of liver cancer: A past and present threat. *Clin Mol Hepatol* 2023; 29(2): 355-357. [10.3350/cmh.2023.0070](https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0070)
3. Singh SP, Madke T, Chand P. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2025; 15(2): 102446. [10.1016/j.jceh.2024.102446](https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.102446)
4. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Author correction: Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2024; 10(1): 10. [10.1038/s41572-020-00240-3](https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3)
5. Celsa C, Stomello C, Giuffrida P, et al. Direct-acting antiviral agents and risk of hepatocellular carcinoma: Critical appraisal of the evidence. *Ann Hepatol* 2022; 27: 100568. [10.1016/j.aohp.2021.100568](https://doi.org/10.1016/j.aohp.2021.100568)
6. Sharafi H, Alavian SM. The rising threat of hepatocellular carcinoma in the Middle East and North Africa region: Results from Global Burden of Disease Study 2017. *Clin Liver Dis* 2020; 14(6): 219-223. [10.1002/cld.890](https://doi.org/10.1002/cld.890)
7. Bahri O, Ezzikouri S, Alaya-Bouafif NB, et al. First multicenter study for risk factors for hepatocellular carcinoma development in North Africa. *World J Hepatol* 2011; 3(1): 24-30. [10.4254/wjh.v3.i1.24](https://doi.org/10.4254/wjh.v3.i1.24)
8. Phipps M, Livanos A, Guo A, et al. Gender matters: characteristics of hepatocellular carcinoma in women from a large, multicenter study in the United States. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(9): 1486-1495. [10.14309/ajg.0000000000000643](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000643)
9. Dong M, Cioffi G, Wang J, et al. Sex differences in cancer incidence and survival: A pan-cancer analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29(7): 1389-1397. [10.1158/1055-9965.EPI-20-0036](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0036)
10. Yang D, Hanna DL, Usher J, et al. Impact of sex on the survival of patients with hepatocellular carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Cancer* 2014; 120(23): 3707-3716. [10.1002/cncr.28912](https://doi.org/10.1002/cncr.28912)
11. Ho JKH, Thuraiajah PH, Leo J, et al. Sex differences in hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res* 2024; 10: 53. [10.20517/2394-5079.2024.119](https://doi.org/10.20517/2394-5079.2024.119)
12. Toniutto P, Shalaby S, Mameli L, et al. Role of sex in liver tumor occurrence and clinical outcomes: A comprehensive review. *Hepatology* 2024; 79(5): 1141-1157. [10.1097/HEP.0000000000000277](https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000277)
13. Lonardo A, Ballestri S, Nascimbeni F, et al. Sex disparity in hepatocellular carcinoma owing to NAFLD and non-NAFLD etiology: Epidemiological findings and pathobiological mechanisms. *Hepatoma Res* 2020; 6: 83. [10.20517/2394-5079.2020.89](https://doi.org/10.20517/2394-5079.2020.89)
14. Radu IP, Scheiner B, Schropp J, et al. The influence of sex and age on survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* 2024; 16(23): 4023. [10.3390/cancers16234023](https://doi.org/10.3390/cancers16234023)
15. Ladenheim MR, Kim NG, Nguyen P, et al. Sex differences in disease presentation, treatment and clinical outcomes of patients with hepatocellular carcinoma: A single-centre cohort study. *BMJ Open Gastroenterol* 2016; 3(1): e000107. [10.1136/bmjgast-2016-000107](https://doi.org/10.1136/bmjgast-2016-000107)
16. Pang C, Li JM, Wang Z, et al. Age-dependent female survival advantage in hepatocellular carcinoma: A multicenter cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22(2): 305-314. [10.1016/j.cgh.2023.07.029](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.07.029)
17. Arora SP, Liposits G, Caird S, et al. Hepatocellular carcinoma in older adults: A comprehensive review by Young International Society of Geriatric Oncology. *J Geriatr Oncol* 2020; 11(4): 557-565. [10.1016/j.jgo.2019.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.10.007)
18. Akarca US, Unsal B, Sezgin O, et al. Characteristics of newly diagnosed hepatocellular carcinoma patients across Turkey: Prospective multicenter observational 3K registry study. *Turk J Gastroenterol* 2021; 32(12): 1019-1028. [10.5152/tjg.2021.201171](https://doi.org/10.5152/tjg.2021.201171)
19. Torkashvand Z, Mahjub H, Soltanian AR, et al. Comparison of Ordinal Response Modeling Methods like Decision Trees, Ordinal Forest and L1 Penalized Continuation Ratio Regression in High Dimensional Data. *Iran South Med J*. 2021; 24(5): 454-468. [10.52547/ismj.24.5.454](https://doi.org/10.52547/ismj.24.5.454)
20. Wu EM, Wong LL, Hernandez BY, et al. Gender differences in hepatocellular cancer: Disparities in nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis and liver transplantation. *Hepatoma Res* 2018; 4: 66. [10.20517/2394-5079.2018.87](https://doi.org/10.20517/2394-5079.2018.87)
21. Rich NE, Murphy CC, Yopp AC, et al. Sex disparities in presentation and prognosis of 1110 patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52(4): 701-709. [10.1111/apt.15917](https://doi.org/10.1111/apt.15917)
22. Liao CY, Lee CY, Wei CY, et al. Differential prognosis in male and female patients with hepatocellular carcinoma. *J Chin Med Assoc* 2022; 85(5): 554-565. [10.1097/JCMA.0000000000000722](https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000722)
23. Tsai MC, Kee KM, Chen YD, et al. Excess mortality of hepatocellular carcinoma and morbidity of liver cirrhosis and hepatitis in HCV-endemic areas in an HBV-endemic country: Geographic variations among 502 villages in

- southern Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(1): 92-98. [10.1111/j.1440-1746.2006.04489.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04489.x)
24. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2): 348-354. [10.2215/CJN.02870707](https://doi.org/10.2215/CJN.02870707)
25. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function: the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015; 33(6): 550-558. [10.1200/JCO.2014.57.9151](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9151)
26. Delanaye P, Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9(9): 513-522. [10.1038/nrneph.2013.143](https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.143)
27. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol* 2022; 76(3): 681-693. [10.1016/j.jhep.2021.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018)
28. Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2022; 28(2): 216-229. [10.3748/wjg.v28.i2.216](https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i2.216)
29. Huang C, Xiao X, Zhou L, et al. Chinese expert consensus on clinical application of AFP/AFP-L3%/DCP using GALAD and similar algorithms in HCC. *J Clin Lab Anal* 2023; 37(23-24): e24990. [10.1002/jcla.24990](https://doi.org/10.1002/jcla.24990)
30. Singal AG, Tiro J, Li X, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance among patients with cirrhosis in a population-based integrated health care delivery system. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51(7): 650-655. [10.1097/MCG.0000000000000708](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000708)
31. Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, et al. Risk stratification model for hepatocellular cancer in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21(13): 3296-3304. [10.1016/j.cgh.2023.04.019](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.019)
32. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival of patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11(4): e1001624. [10.1371/journal.pmed.1001624](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001624)
33. Daher D, Seif El Dahan K, Rich NE, et al. Hepatocellular carcinoma screening in a contemporary cohort of at-risk patients. *JAMA Netw Open* 2024; 7(4): e248755. [10.1001/jamanetworkopen.2024.8755](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.8755)
34. Chi X, Jiang L, Yuan Y, et al. Comparison of clinicopathologic characteristics between AFP-negative and AFP-positive hepatocellular carcinoma patients from Eastern and Southern China. *BMC Gastroenterol* 2022; 22(1): 202. [10.1186/s12876-022-02279-w](https://doi.org/10.1186/s12876-022-02279-w)
35. Mahi-Birjand M, Shabani A R, Khosrojerdi A, et al. Investigating the Efficacy of Vaccination Against Hepatitis B in Families of Infected Patients: in a Hyperendemic Area of Iran. *Iran South Med J* 2024; 27 (2) :171-178. <https://ismj.bpums.ac.ir/article-1-2017-en.pdf>
36. Ismail M, et al. Management of liver cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol* 2013; 2(4): 34. [10.3978/j.issn.2304-3865.2013.09.03](https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3865.2013.09.03)
37. Zhang J, Chen Y, Liu J, et al. Impact of thrombocytopenia on prognosis of HBV-related small hepatocellular carcinoma: Propensity score matched analysis. *World J Surg Oncol* 2021; 19(1): 46. [10.1186/s12957-021-02160-2](https://doi.org/10.1186/s12957-021-02160-2)
38. Wei Z, Zhang Y, Lu H, et al. Serum alpha-fetoprotein as a predictive biomarker for tissue alpha-fetoprotein status and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Transl Cancer Res* 2022; 11(4): 669-677. [10.21037/tcr-21-2334](https://doi.org/10.21037/tcr-21-2334)
39. Montal R, Andreu-Oller C, Bassaganyas L, et al. Molecular portrait of high alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: Implications for biomarker-driven clinical trials. *Br J Cancer* 2019; 121(4): 340-343. [10.1038/s41416-019-0513-7](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0513-7)
40. Liu C, Xiao GQ, Yan LN, et al. Value of α -fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19(11): 1811-1819. [10.3748/wjg.v19.i11.1811](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i11.1811)