

Klinický význam mírně zvýšených hodnot α -fetoproteinu v séru u pacientů s chronickou hepatitidou C a B

J. Stránský¹, H. Kopřivová², M. Hořejšová³, J. Strítěský⁴

¹ I. interní klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

² Ústav biochemie a patobiochemie 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta doc. MUDr. Petr Čechák, CSc.

³ II. interní klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

⁴ Ústav patologie 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Cyril Povýšil, DrSc.

Práce byla zčásti prezentována na 53. výročním zasedání Americké společnosti pro studium jater (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) v Bostonu [23].

Souhrn: α -fetoprotein (AFP) je fetální sérový glykoprotein, který se za patologických stavů vyskytuje především u hepatocelulárního karcinomu, ale mírně zvýšené hodnoty byly prokázány také u akutních a chronických virových hepatitid. Autoři hodnotili klinický význam mírně zvýšených hodnot AFP v séru u 125 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B (N = 40) a C (N = 85), u nichž byl morfologický nález ověřen v 75 % jaterní biopsii. **Výsledky:** Průměrné skóre histologické aktivity bylo u anti-HCV pozitivních jedinců vyšší u cirhózy při porovnání s chronickou hepatitidou ($p < 0,05$) a korelovalo s koncentrací AFP a aktivitou AST v séru (obojí $p < 0,01$). Průměrná koncentrace AFP v séru byla u pacientů s chronickou hepatitidou nižší než u cirhózy ($p < 0,05$) a korelovala více s aktivitou AST ($p < 0,01$) než s ALT ($p < 0,05$) a s nízkým počtem trombocytů ($p < 0,01$). U chronické hepatitidy B byly hodnoty AFP vesměs normální a nebyly zjištěny žádné statistické rozdíly mezi pacienty s chronickou hepatitidou a cirhózou. **Závěr:** Výsledky svědčí o tom, že u pacientů s chronickou hepatitidou C jsou opakované mírně zvýšené hodnoty AFP v séru známkou pravděpodobného přechodu chronické hepatitidy do cirhózy, a proto by jim měla být doporučena protivirová léčba, pokud nejsou narkomany nebo pijáky alkoholu. Občasné sledování AFP je diagnosticky přínosnější u chronické hepatitidy C než u hepatitidy B.

Klíčová slova: α -fetoprotein – chronická hepatitida C – chronická hepatitida B

Clinical importance of moderate elevation of alfa-fetoprotein levels in serum in chronic hepatitis C and B patients

Summary: Alfa-fetoprotein (AFP) is a fetal serum glykoprotein, which is mostly found in hepatocellular carcinoma but its moderate elevated level was evidenced also in acute and chronic viral hepatitis. The authors evaluated the clinical importance of alfa-fetoprotein moderate elevated levels in serum of 125 adults with chronic hepatitis B (N = 40) and C (N = 85). Morphological finding in the liver was verified by liver biopsy in 75%. **Results:** An average score of histological activity index in anti-HCV positive individuals with cirrhosis was higher than in chronic hepatitis ($p < 0.05$), and correlated with AFP concentration and AST activity in serum (both $p < 0.01$). The average AFP concentration in serum in patients with chronic hepatitis was lower than in patients with cirrhosis ($p < 0.05$) and more correlated with AST activity ($p < 0.01$) than ALT ($p < 0.05$) and low number of thrombocytes ($p < 0.01$). There were not found out any statistical differences between patients with chronic hepatitis and cirrhosis and levels of AFP in the chronic hepatitis B patients which were mostly normal. **Conclusion:** The results suggest that the moderate elevation of AFP levels in serum in patients with chronic hepatitis C is probably the sign of chronic hepatitis change to cirrhosis. Therefore it is important to recommend antiviral treatment to these patients if they are not drug users or alcoholics. Monitoring of AFP levels is more useful in chronic hepatitis C than B.

Key words: alfa-fetoprotein – chronic hepatitis C – chronic hepatitis B

Úvod

α -fetoprotein (AFP) je fetální sérový glykoprotein s molekulární hmotností 69 000, tvořený fetálními hepatocyty a buňkami žloutkového vaku. Zvýšené hodnoty se vyskytují

videlně u těhotných žen v 2. a 3. trimestru; po narození dítěte AFP rychle klesá k normálním hodnotám [25]. Je prokázáno, že při fyziologické regeneraci jater se syntéza AFP nezvyšuje a stejně tak nedochází ke

zvýšení AFP v séru, ani barvitelného AFP v tkáních při rozvoji velkoustroje jaterní cirhózy [1,26].

Mírně zvýšené hodnoty AFP byly zjištěny u akutní hepatitidy B a reflektují tíži jaterního poškození spo-

Tab. 1. Průměrná aktivita transamináz, AFP a trombocytů.

skupina	n	muži	ženy	věk	ALT μkat/l	AST μkat/l	AFP U/ml	trombocyty ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		
								všichni	chron. hepat.	cirhóza
anti-HCV+	85	36	49	47	1,27 (0,21–4,99)	0,99 (0,20–3,85)	7,09 (0,8–71,0)	176 (44–379)	216 (97–379)	137 (44–240)
HBsAg+	40	16	24	40	0,58 (0,20–2,73)	0,51 (0,18–1,87)	2,02 (0,7–7,7)	206 (86–303)	215 (141–279)	191 (86–303)

lečně se zvýšenou aktivitou transamináz. U chronické hepatitidy B jsou hodnoty AFP občas zvýšeny při ztrátě HBeAg a při nálezů přemosťujících nekróz [15]. U chronické hepatitidy B a cirhózy byla popsána nevysvětlitelná zvýšení nebo kolísání AFP [3].

Nejvyšší hodnoty AFP byly prokázány u nemocných s hepatocelulárním karcinomem (HCC) a karcinomem gonád a daleko v menším počtu případů u karcinomu žaludku, plic, slinivky a žlučových cest [25].

Stanovením AFP u chronické hepatitidy B a jaterních cirhóz HBsAg-negativních jsme se naposledy zabývali před 10–15 lety [20,21].

Po objevu viru hepatitidy C (HCV) byl AFP vyšetřován převážně u pacientů s jaterní cirhózou jako možný diagnostický marker HCC [5,9], ale teprve v posledních letech se pozornost kliniků a patologů zaměřila na vztah AFP k ALT a k histologickým nálezům [7,10].

V naší nedávné práci jsme při hodnocení jaterní fibrózy u pacientů s chronickou hepatitidou C rovněž vyšetřovali AFP, jeho vztah k oběma transaminázám a ke skóre histologické aktivity [22]. Skutečný význam mírně zvýšených nebo mírně kolísajících hodnot AFP v séru mezi 10 až 70 U/ml je u chronické hepatitidy B a C stále předmětem diskuse.

Při ambulantním sledování pacientů s chronickou hepatitidou B a C (včetně jaterních cirhóz) vyšetřujeme AFP přibližně 1krát za rok a ultrasonografické vyšetření epigastria u pacientů s cirhózou provádíme 2krát za rok s cílem zjistit progresi onemocnění, rozvoj portální hyper-

tenze a případné ložiskové změny v játrech (HCC). AFP v séru také vyšetřujeme před zahájením protivirové léčby (interferonem, ribavirinem, lamivudinem).

Cílem naší práce bylo zjistit:

- zda mají mírně zvýšené hodnoty AFP nějaký klinický význam,
- zda zvýšený AFP koreluje s aktivitou ALT a AST,
- zda zvýšený AFP nějak souvisí s histologickým nálezem (fibrózou),
- zda je screeningové vyšetření AFP u virových hepatitid oprávněné a užitečné.

Pacienti a metody

V letech 1997–2003 bylo na naší klinice vyšetřeno a dlouhodobě ambulantně sledováno 125 dospělých osob s chronickou hepatitidou B a C. Z toho bylo 85 pacientů (49 žen) s chronickou hepatitidou C a průměrným věkem 47 roků (rozmezí 18–80) a 40 pacientů (24 žen) s chronickou hepatitidou B a průměrným věkem 40 roků (rozmezí 17–73).

Ve skupině 40 HBsAg-pozitivních jedinců dostalo 14 protivirovou léčbu a 1 měl zřetelnou koinfekci viru hepatitidy B (HBV) s HCV (tj. měl současně pozitivní HBsAg a anti-HCV v séru, 2,5 %). Mezi nemocnými nebyl žádný narkoman a jen 4 osoby dostaly v minulosti transfuzi krve.

Ve skupině 85 anti-HCV-pozitivních pacientů dostalo 37 protivirovou léčbu, 9 (10,6 %) mělo skrytou koinfekci obou virů (negativní HBsAg a HBeAg, ale pozitivní anti-HBe a/nebo anti-HBc), 7 přiznalo narkomani a 34 dostalo v minulosti transfuzi krve.

Všichni pacienti byli opakovaně fyzikálně vyšetřeni a téměř u všech bylo provedeno sonografické vyšetření epigastria a ledvin. Charakteristika celého souboru vyšetřených pacientů s průměrnou aktivitou transamináz, AFP a počtem trombocytů je uvedena v tab. 1.

Biochemické vyšetření

Všichni nemocní měli vyšetřeny krevní obraz, moč chemicky a močový sediment, bilirubin, alaninaminotransferázu (ALT), aspartátaminotransferázu (AST), alkalickou fosfatázu (ALP), γ -glutamyltransferázu (GMT), elektroforézu krevních bílkovin, železo, močovinu, kreatinin, kyselinu močovou a glykemii standardními laboratorními metodami a ve stejný den jim byla odebrána krev na stanovení AFP.

AFP byl vyšetřován na analyzátoru IMMULITE 2000 firmy DPC (USA). Metoda je založena na dvoukrokové imunometrické enzymoanalýze s chemiluminiscenční detekcí. První protilátka je monoklonální myší, druhá je polyklonální králičí, značená alkalickou fosfatázou. Normální hodnota AFP v séru je do 7 U/ml. V diskusi jsou v citacích ze zahraniční literatury uváděny hodnoty AFP v nanogramech na mililitr (ng/ml), proto připojujeme převáděcí koeficient pro porovnání: $1 \text{ ng/ml} \times 0,83 = 1 \text{ U/ml}$, neboli naše 1 U/ml je o 17 % vyšší než 1 ng/ml.

Sérologické vyšetření

Před zahájením studie měli všichni pacienti vyšetřeny antigeny a protilátky proti HBV (HBsAg, HBeAg,

anti-HBe, anti-HBc, anti-HBs) metodou ELISA a většinou také HBV DNA v séru hybridizační metodou (Digene Hybrid Capture System HBV DNA Assay Abbott, normální hodnota je do 5 pg/ml).

Protilátka proti viru hepatitidy C (anti-HCV) byla stanovena testem ELISA 3. generace (Monolisa anti-HCV PLUS version 2 BIORAD-Sanofi Pasteur). HCV RNA v séru byla vyšetřována testem polymerázové řetězové reakce (PCR) COBAS AMPLICOR HCV Roche.

Histologické vyšetření jater necílenou jaterní biopsií bylo provedeno u 69/85 (81 %) pacientů s chronickou hepatitidou C a u 28/40 (70 %) pacientů s chronickou hepatitidou B. Řezy z biopsií byly standardně barveny hematoxylin-eozinem a trichromem i stříbřením na kolagen. Výsledek biopsie byl skórován indexem histologické aktivity podle Knodella v Desmetově modifikaci i podle nové verze Ishaka et al [6,12,13]. Všechny biotické vzorky byly hodnoceny jedním zkušeným patologem. Ve skupině 85 anti-HCV-pozitivních pacientů bylo 9 bezpříznakových nosičů HCV, 44 mělo chronickou hepatitidu s mírnou, střední nebo vysokou aktivitou a 32 mělo cirhózu. Ve skupině 40 HBsAg-pozitivních bylo 11 bezpříznakových nosičů HBV, 18 mělo chronickou hepatitidu se střední nebo vysokou aktivitou a 9 mělo cirhózu; 2 nemocní měli současně hematologické onemocnění.

Pro statistické zpracování výsledků byl použit program Statgraphic plus 4.0. Pro porovnání výsledků jedné veličiny u 2 skupin pacientů byl použit t-test, dále W-test (Mann-Whitney) a Kolmogorov-Smirnovův test. Vzájemnou závislost dvou veličin jsme zjišťovali pomocí jednoduché regrese.

Výsledky

Skupina anti-HCV-pozitivní

Nemocní s chronickou hepatitidou byli významně mladší než pacienti

s cirhózou (39 oproti 58 rokům, $p < 0,05$) a měli vyšší průměrný počet trombocytů (216 oproti $137 \times 10^3/\mu\text{l}$).

Průměrné skóre histologické aktivity bylo u osob s chronickou hepatitidou nižší, než u pacientů s cirhózou ($1,59$ oproti $3,88$, $p < 0,05$). Skóre histologické aktivity korelovalo s koncentrací AFP v séru ($p < 0,01$) a aktivitou AST ($p < 0,01$).

Průměrná koncentrace AFP v séru byla u osob s chronickou hepatitidou významně nižší než u cirhóz ($2,98$ oproti $14,4$ U/ml, $p < 0,05$). Koncentrace AFP více korelovala s aktivitou AST ($p < 0,01$) než s aktivitou ALT ($p < 0,05$) a s poměrem AST : ALT ($p < 0,05$). Aktivita AST korelovala s nižším počtem trombocytů ($p < 0,01$).

V podskupině pacientů s chronickou hepatitidou korelovalo skóre histologické aktivity s koncentrací AFP ($p < 0,01$), ale nikoliv s aktivitou AST ($p < 0,10$). Koncentrace AFP korelovala s aktivitou AST ($p < 0,05$), ale nikoliv s ALT, ani poměrem AST : ALT. Aktivita AST neměla žádný vztah k počtu trombocytů.

V podskupině pacientů s cirhózou byla pozitivní korelace skóre histologické aktivity s AST ($p < 0,01$), ale nikoliv s AFP ($p < 0,10$). Koncentrace AFP korelovala pouze s aktivitou AST ($p < 0,05$), ale nikoliv s ALT, ani poměrem AST : ALT. Aktivita AST korelovala u cirhóz s nízkým počtem trombocytů ($p < 0,01$). Nepozorovali jsme žádný HCC.

Skupina HBsAg-pozitivní

Nemocní s chronickou hepatitidou B byli mladší než s cirhózou, ale rozdíl nebyl signifikantní (33 oproti 50 rokům). Koncentrace AFP v séru nepřesáhla u žádného pacienta hodnotu $7,8$ U/ml. V této skupině jsme nepozorovali žádný významný rozdíl mezi pacienty s chronickou hepatitidou a cirhózou, pokud jde o vztah mezi AFP, transaminázami ALT a AST, poměrem AST : ALT nebo skórem histologické aktivity onemoc-

nění. Průměrný počet trombocytů byl u chronické hepatitidy vyšší než u cirhóz (215 oproti $191 \times 10^3/\mu\text{l}$), ale obojí je v pásmu normálních hodnot. Ve sledovaném období jsme nepozorovali žádný HCC.

Diskuse

U pacientů s chronickou hepatitidou B byla histologicky ověřená cirhóza nalezena významně častěji u jedinců se zvýšenou hodnotou AFP v séru ($p = 0,01$). Zvýšený AFP byl opakovaně zjištěn nejen v během sérokonverze HBeAg na anti-HBe, ale více než polovina zvýšených hodnot AFP byla způsobena exacerbací chronické hepatitidy B i bez sérokonverze HBeAg. Jen ojediněle byl zaznamenán zcela nevysvětlitelný vzestup AFP bez nálezů maligního onemocnění [3]. Ve velké populační studii v Číně měli pacienti s 5násobným zvýšením ALT a AFP do 100 ng/ml 57% šanci na sérokonverzi HBeAg do 3 měsíců od akutní exacerbace hepatitidy B [28].

Ještě před objevem infekce HCV se Liaw et al domnívali, že chronická infekce HBV na Tchaj-wanu pravděpodobně vede častěji ke zřetelnému zvýšení AFP v séru, než infekce non-A, non-B [15]. V naší práci jsme naopak prokázali, že u infekce HCV bylo opakovaně vyšetření AFP diagnosticky užitečnější než u pacientů s infekcí HBV, u nichž bylo ve všech případech normální. Jsme si však vědomi zřetelné geografické i rasové odlišnosti obou studovaných populací. Naš soubor pacientů s infekcí HBV byl navíc dosti malý. Přesto jsme v průběhu 7 let nepozorovali ani jeden případ HCC způsobený HBV.

U chronické hepatitidy C bylo nedávno zjištěno, že nemocní s 2–3krát zvýšenou hodnotou AFP v séru mají více než 3násobně vyšší riziko cirhózy oproti pacientům s chronickou hepatitidou C a normálním AFP. Hodnota AFP nad $17,8$ ng/ml významně svědčí pro diagnózu cirhózy [2]. V jiné studii měli čínští pacienti

s chronickou hepatitidou C téměř v 30 % zvýšený AFP nad 12 ng/ml, současně měli významně nižší albumin v séru ($p < 0,001$), vyšší průměrné skóre nekroticko-zánětlivých změn v periportální oblasti ($p = 0,007$), pokročilejší fibrózu ($p < 0,001$) a častěji genotyp HCV 1b ($p = 0,02$) při porovnání s pacienty bez zvýšení AFP [10].

Patologové zjistili, že u pacientů s chronickou hepatitidou C významně koreluje zvýšená koncentrace AFP v séru s aktivitou ALT a rozsahem jaterní fibrózy. Zvýšení AFP je většinou projevem proliferace (regenerace) hepatocytů a ztráty normální architektiky jater. To znamená, že pokročilá fibróza nebo již cirhóza může mít významně zvýšené hodnoty AFP při porovnání s jedinci bez fibrózy nebo jen s mírnou fibrózou [7]. V naší studii významně koreloval nález cirhózy s aktivitou AST, podobně jako u Parka et al (18), ale překvapivě nikoliv s AFP ($p < 0,10$), přestože jsme pozorovali mírně zvýšený AFP u 16/85 (19 %) pacientů, z nich 14 mělo cirhózu. Vysvětlujeme si to tím, že při rozvoji cirhózy je při intenzivní regeneraci jater AFP mírně zvýšen, ale při dokončené a stabilizované cirhóze se už AFP dále netvoří. Ve větší studii v Německu byl AFP významně častěji zvýšen u pacientů s cirhózou než u jedinců s chronickou hepatitidou C ($p < 0,001$) [19].

Byl popsán přechodný vzestup AFP až na maximální zjištěnou hodnotu 7 190 ng/ml u pacienta s cirhózou bez nálezů HCC. Bylo to pravděpodobně způsobeno regenerací jater po akutní exacerbaci onemocnění. V případě popsaném v roce 1987 byla pravděpodobná kombinace chronické hepatitidy non-A, non-B s alkoholickým postižením [24].

Literatura o vztahu zvýšeného AFP a incidence HCC je téměř nepřehledná, ale mějme stále na paměti, že asi 15 % HCC netvoří AFP, takže negativní AFP ještě nevylučuje HCC. Pro vznik HCC jsou vysoce rizikové je-

dinci, kteří mají AFP 20 ng/ml a vyšší nebo kteří mají přechodný vzestup AFP [17]. Z vlastní zkušenosti víme, že mnohé exacerbace hepatitidy jsou zcela bezpříznakové, stejně jako náhlá zvýšení AFP a uniknou zjištění, pokud pacient nepřijde právě na kontrolní vyšetření. Podle jiné práce mají pacienti s trvale zvýšenými a kolísajícími hodnotami AFP nad 50 ng/ml vyšší incidence HCC oproti osobám s normálními nebo jen mírně zvýšenými hodnotami AFP [11]. V Itálii nepozorovali žádný rozdíl v hodnotách AFP u pacientů s HCC mezi infekcí HBV a HCV, takže se domnívají, že pro diagnostiku HCC není stanovení AFP užitečné [4].

V Německu je nízká incidence HCC a tři čtvrtiny pacientů s HCC měly diagnostikovanou cirhózu, přičemž mírně převažuje infekce HCV nad HBV. U 66 % pacientů s cirhózou byl zvýšen AFP [14]. Pro časnou diagnostiku HCC není screening AFP užitečný, protože hodnoty AFP lze spíše považovat za index tíže jaterního onemocnění [3].

Na podkladě analýzy odborných publikací od roku 1966 do prosince 2002, které se zabývaly stanovením AFP u nemocných s infekcí HCV a následným vznikem HCC, mělo zjišťování AFP senzitivitu v rozmezí 41 až 65 % a specifitu mezi 80–94 %. Proto má stanovení AFP pro diagnostiku HCC velmi omezený význam [9].

Pokud jde o léčbu, zdá se, že léčba leukocytárním interferonem α u pacientů s cirhózou anti-HCV pozitivní neovlivňuje přežití, ale předchází vzniku HCC [8]. O protivirové léčbě chronické hepatitidy C je vhodné uvažovat při opakovaném a výrazném zvýšení AFP, pokud se neprokáže HCC [27].

Ve shodě s dalšími autory doporučujeme u pacientů s chronickou hepatitidou nebo cirhózou stanovení AFP 2krát za rok, nebo vyšetření ultrazvukem, nebo ještě lépe kombinací obou metod [16]. Je třeba se zároveň smířit s tím, že senzitivita AFP

je menší než specifita, a proto má v časně diagnóze HCC větší význam sonografie, než AFP.

Závěry

1. U pacientů s chronickou hepatitidou C svědčí opakované zvýšení AFP velmi pravděpodobně o počínající nebo již dokončené cirhóze, zejména pokud mají vyšší aktivitu AST než ALT a klesá jim počet trombocytů v periferní krvi.
2. Těmto pacientům by měla být doporučena kontrolní biopsie jater a případně i protivirová léčba, pokud je jednoznačně indikována a pokud nejsou drogově závislí nebo pijáci alkoholu.
3. U pacientů s chronickou infekcí HCV jsme našli mírně zvýšené a kolísající hodnoty AFP dosti často, především u pacientů s cirhózou, zatímco u pacientů s chronickou infekcí HBV se nevyskytly ani jedenkrát. Proto se domníváme, že v našich podmínkách je občasné stanovení AFP diagnosticky přínosnější u chronické hepatitidy C než B.

Literatura

1. Alpert E, Feller ER. α -fetoprotein (AFP) in benign liver disease. *Gastroenterology* 1978; 74(5): 856–858.
2. Bayati N, Silverman AL, Gordon SC. Serum alpha-fetoprotein levels and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *Amer J Gastroent* 1998; 93(12): 2452–2456.
3. diBisceglie AM, Hoofnagle JH. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 1989; 64: 2117–2120.
4. Cedrone A, Covino M, Caturelli E et al. Utility of α -fetoprotein (AFP) in the screening of patients with virus-related chronic liver disease: does different viral etiology influence AFP levels in HCC? *Hepato-Gastroenterol* 2000; 47: 1654–1658.
5. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000; 47: 131–136.
6. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH et al. Classification of chronic hepatitis:

- diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513–1520.
7. Goldstein NS, Blue DE, Hankin R et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. Relationship with serum alanine aminotransferase values, histologic activity index, and hepatocyte MIB-1 scores. *Amer J Clin Pathol* 1999; 111(6): 811–816.
 8. Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S et al. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut* 2001; 48: 843–848.
 9. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(1): 46–50.
 10. Chu CW, Hwang SJ, Luo JC et al. Clinical, virologic, and pathologic significance of elevated serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32(3): 240–244.
 11. Imaeda T, Doi H. A retrospective study on the patterns of sequential fluctuation of serum alpha-fetoprotein level during progression from liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 132–135.
 12. Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22(6): 696–699.
 13. Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431–435.
 14. Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M et al. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver* 2000; 20: 312–318.
 15. Liaw YF, Tai DI, Chen TJ et al. Alpha-fetoprotein changes in the course of chronic hepatitis: relation to bridging hepatic necrosis and hepatocellular carcinoma. *Liver* 1986; 6: 133–137.
 16. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225–1241.
 17. Oka H, Tamori A, Kuroki T et al. Prospective study of α -fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 19(1): 61–66.
 18. Park GJ, Lin BP, Ngu MC et al. Aspartate aminotransferase : alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(4): 386–390.
 19. Raedle J, Roth WK, Oremek G et al. α -fetoprotein and p53 autoantibodies in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1995; 40(12): 2587–2594.
 20. Stránský J, Vodák M, Zichová M. Vyšetřování alfa-fetoproteinu u chronických nosičů HBsAg. *Vnitř Lék* 1988; 34(11): 1076–1081.
 21. Stránský J, Zichová M, Vodák M. Assessment of alpha-fetoprotein in chronic HBsAg carriers and in HBsAg negative cirrhosis of the liver. *Sborn Lék* 1993; 94(4): 311–315.
 22. Stránský J, Rýzlová M, Stránský J et al. U chronické infekce virem hepatitidy C (HCV) progresi jaterní fibrózy lépe předpovídá aktivita aspartátaminotransferázy (AST) než alaninaminotransferázy (ALT). *Vnitř Lék* 2002; 48(10): 924–928.
 23. Stránský J, Horák J, Stránský J. Clinical significance of elevated serum alpha-fetoprotein (AFP) levels in chronic hepatitis C and B. *Hepatology* 2002; 36(4): 554A (abstrakt 1566).
 24. Sugimoto, M., Itsukaichi, T., Ishii, K. et al. Marked increase in serum α -fetoprotein level in cirrhosis: a case report. *Amer J Gastroent* 1987; 82(1): 69–71.
 25. Taketa K. α -fetoprotein. Reevaluation in hepatology. *Hepatology* 1990; 12(6): 1420–1432.
 26. Theise ND, Hytioglou P, Ferrell L et al. Macroregenerative nodules in cirrhosis are not associated with elevated serum or stainable tissue alpha-fetoprotein. *Liver* 1995; 15(1): 30–34.
 27. Weinberg DS, Malet PF. Chronic hepatitis C and markedly elevated serum α -fetoprotein: complete response to treatment with α -interferon. *Amer J Gastroent* 1994; 89(8): 1253–1254.
 28. Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK et al. A large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. *Gut* 2003; 52(3): 416–419.

doc. MUDr. Jaroslav Stránský, CSc.
www.fnkv.cz

Doručeno do redakce: 3. 5. 2004
Přijato po recenzi: 7. 6. 2004