

Rizikové faktory a surveillance hepatocelulárního karcinomu

Soňa Fraňková, Jan Šperl

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

Souhrn

Hepatocelulární karcinom (HCC) je celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. V 90 % případů vzniká HCC v souvislosti s anamnézou jaterní cirhózy, nejčastěji při hepatitidě B a C. Surveillance HCC je založena na pravidelném vyšetření pacientů ve zvýšeném riziku vzniku nádoru s cílem snížit mortalitu spojenou s onemocněním. Cílovou populací k surveillance HCC jsou pacienti s jaterní cirhózou, nezávisle na její etiologii. Screening HCC můžeme provádět pomocí sérologických testů a zobrazovacích metod. V současné době je nejuzívanější vyšetřovací metodou pro screening HCC ultrasonografie (USG), která má přijatelnou diagnostickou přesnost. Ze sérologických testů je nejčastěji používaným markerem ve screeningu HCC α -fetoprotein, má být však ve screeningu použit pouze v situacích, v nichž USG vyšetření není dostupné. USG vyšetření je v současné době všeobecně doporučovanou metodou surveillance HCC s 6měsíčním intervalem mezi jednotlivými vyšetřeními.

Klíčová slova: α -fetoprotein – cirhóza – HBV infekce – HCV infekce – hepatocelulární karcinom – screening – surveillance – ultrasonografie

Summary

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the second most frequent cause of cancer-related death globally. Approximately 90 % of HCCs are associated with a known underlying etiology, most frequently liver cirrhosis owing to chronic hepatitis B and C. HCC surveillance is based on regular examination of patients in higher risk of HCC occurrence in order to decrease HCC-related mortality. The target population for HCC surveillance is represented by patients with liver cirrhosis, independently of its origin. Tests that can be used in HCC surveillance include serological tests and imaging examinations. The imaging test most widely used for surveillance is ultrasound (US), which has an acceptable diagnostic accuracy. Alpha-fetoprotein is the most widely used serological marker used in surveillance but due to its suboptimal performance in surveillance, it should not be used if US examination is available. In conclusion, US performed biannually can be seen nowadays as the most appropriate test to perform HCC surveillance.

Key words: α -fetoprotein – cirrhosis – HBV infection – HCV infection – hepatocellular carcinoma – screening – surveillance – ultrasound

Úvod

Hepatocelulární karcinom (HCC) je celosvětově 5. nejčastějším nádorovým onemocněním a 2. nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. S 854 000 novými případy a 810 000 úmrtími ročně představuje 7 % všech nádorových onemocnění. HCC tvoří 90 % primárních nádorů jater [1]. Incidence HCC stoupá s věkem a dosahuje vrcholu v 70 letech života, v čínské populaci a u afrických černochů je věk diagnózy HCC významně nižší. Riziko vzniku HCC u mužů dominuje (2–2,5krát vyšší než u žen). Distribuce nově diagnostikovaných HCC je geograficky velmi nerovnoměrná, nejvyšší incidence HCC je ve východní Asii (50 % HCC je diagnostikováno v Číně) a subsaharské Africe, což činí dohromady asi 85 % všech případů. V Evropě je incidence významně nižší s výjimkou jižní Evropy, v níž je incidence u mužů signifikantně vyšší (10,5/100 000 obyvatel) [2].

Rizikové faktory vzniku HCC

V 90 % případů vzniká HCC v souvislosti s anamnézou jaterní cirhózy, jejíž etiologie je známa, nejčastěji hepatitida B a C, alkoholická choroba jater a expozice aflatoxinu, ale také metabolická onemocnění, jako jsou nealkoholická steatohepatitida, hereditární hemochromatóza, deficit alfa-1-antitrypsinu [1]. Nezávisle na etiologii se u všech pacientů s cirhózou může vyvinout HCC. U třetiny pacientů, kteří mají cirhózu jater, se vyvine HCC v průběhu života. Dlouhodobé studie dokládají roční incidenci 1–8 % u pacientů s cirhózou a riziko vzniku HCC je úměrné pokročilosti jaterního onemocnění [3,4].

Chronická hepatitida B (HBV) a C (HCV) jsou nejčastější příčinou HCC a jsou zodpovědné celosvětově za přibližně 80 % případů [1,5]. Prognóza neléčeného HCC je špatná, avšak kurativní léčebné strategie jako resekce či

transplantace jater připadají v době diagnózy v úvahu pouze u malého procenta pacientů.

Vzrůstající prevalence HCV, stárnutí infikované populace a suboptimální léčebné možnosti HCV infekce v minulých letech vedly celosvětově k vzestupu počtu případů HCC a zvýšení mortality [6]. HCV infekce představuje v západních zemích vedoucí příčinu jaterní cirhózy, jaterního selhání i HCC, a jednu z hlavních indikací k transplantaci jater. Její prevalence je celosvětově zhruba 3%. HCV infekce je hlavním rizikovým faktorem vzniku HCC v USA, Velké Británii, Egyptě a Japonsku. U 20–30 % infikovaných jedinců se vyvine v průběhu 20–30 let po infekci virem HCV jaterní cirhóza. Z těchto nemocných pak 67–91 % zemře z důvodu jaterního onemocnění, riziko vzniku HCC je u nich vysoké, 1–8 % ročně [7]. Riziko HCC je vázáno na chronický zánětlivý stav ve fibroticky změněných játrech. Zásadní vliv na snížení rizika HCC při HCV má eradikace viru, dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) protivirovou léčbou. Riziko vzniku HCC je pak u pacientů po dosažení SVR s cirhózou významně nižší oproti pacientům, kteří v dřívější době SVR nedosáhli. Riziko HCC po dosažení SVR pak klesá zejména u těch, kteří mají pouze přemostující fibrózu (stadium F3 dle Metavir skóre) ve srovnání s pacienty s plně vyvinutou cirhózou (stadium F4 dle Metavir skóre) [4]. Riziko vzniku HCC i přes dosažení SVR při cirhóze rovněž narůstá s vyšším věkem (zejména ve věku nad 60 let), vyšší hodnotou ALT, nižší koncentrací sérového albuminu, nižším počtem trombocytů. Rizikovým faktorem vzniku HCC v cirhóze je též přítomnost diabetu [8]. Riziko HCC roste s pokročilostí jaterní choroby, kterou můžeme vyjádřit měřením tuhosti jater pomocí transientní elastografie. Pacienti s HCV infekcí a s tuhostí jater > 25 kPa mají 45krát vyšší riziko vzniku HCC ve srovnání s pacienty s tuhostí jater <10 kPa, a to již v horizontu 3 let [9].

HBV infekce představuje hlavní rizikový faktor rozvoje HCC v oblastech jihovýchodní Asie a subsaharské Afriky, v celosvětovém měřítku je tak hlavní příčinou HCC [1]. U 10 % pacientů s HBV se vyvine cirhóza, přibližně u 2 % ročně pak HCC [10]. Progrese onemocnění je významně asociovaná s vysokou viremíí (HBV DNA > 10⁵ kopií/ml), vysoká koncentrace HBV DNA a genotyp C viru představují nezávislé rizikové faktory progrese onemocnění do cirhózy a vzniku HCC [11]. Na rozdíl od HCV vzniká při HBV infekci HCC i v necirhotických játrech. Riziko HCC při hepatitidě B je vyšší u mužů, zejména ve věku nad 40 let, Asiátů a Afričanů, a u pacientů s rodinnou anamnézou HCC. Jednoznačným rizikovým faktorem je přítomnost cirhózy, vysoká zánětlivá aktivita onemocnění, HBeAg pozitivita a HCV nebo HDV koinfekce [10,12]. Riziko vzniku HCC zvyšuje u HBsAg pozitivních pacientů obezita, onemocnění diabetes mellitus, kouření, současná konzumace alkoholu a expozice aflatoxinu [8]. Incidence HCC při HBV infekci je rovněž závislá na pokročilosti onemocnění: pacienti s tuhostí jater > 23 kPa mají signifikantně vyšší 3letou incidenci HCC ve srovnání s nemocnými s HBV a tuhostí jater < 8 kPa [13].

Jednoznačný vliv na snížení incidence HCC vyvolané HBV infekcí má zavedení plošného očkování, které představuje primární prevenci tohoto nádorového onemocnění. Vakcinace proti HBV je doporučena Světovou zdravotnickou organizací všem novorozencům dětem a osobám ve vysokém riziku akvizice infekce [14]. V ČR bylo zahájeno plošné očkování proti HBV v roce 2001. Studie z Tchaj-wanu, kde bylo plošné očkování dětí zavedeno v roce 1984, dokládá v současnosti snížení incidence HCC již u dětí a adolescentů. [15].

Úspěšná protivirová léčba HBV infekce, která má za cíl supresi viremie a HBeAg a HBsAg sérokonverzi, vede nejen k zamezení progrese fibrózy, ale i ke snížení rizika HCC, zejména u pacientů s cirhózou [10]. U příslušníků kavkazoidní populace s HBV a cirhózou, kteří zahájili léčbu HBV infekce nukleos(t)iodovými analogy, klesla incidence HCC mezi prvními a druhými 5 roky léčby z 3,22 na 1,57 % [16].

Riziko HCC mají vysoké rovněž pacienti s alkoholickou jaterní cirhózou, jako dokládají studie z Francie a Španělska [17]. U pacientů s neléčenou hereditární hemochromatózou se vyvine HCC až ve 45 % případů, téměř výhradně při těžké fibróze (stadium III) nebo cirhóze [7]. Zvýšené riziko je na základě retrospektivních studií dokumentováno rovněž u pacientů s nealkoholickou steatózou a steatohepatitidou (NAFLD/NASH) spojenou s metabolickým syndromem, s onemocněním diabetes mellitus a s obezitou. Metabolický syndrom má rovněž aditivní efekt jako rizikový faktor HCC u pacientů s virovými hepatitidami. Diagnóza NAFLD/NASH se stala v posledních letech relevantním rizikem vzniku HCC ve vyspělých zemích, zejména v USA, navíc významná část diagnostikovaných HCC vzniká v necirhotických játrech [18].

Signifikantními rizikovými faktory vzniku HCC jsou rovněž kouření a HIV koinfekce, zejména u nemocných s chronickými virovými hepatitidami.

Cílová populace pro surveillance HCC

Surveillance HCC je založena na pravidelném vyšetření pacientů, kteří jsou ve zvýšeném riziku vzniku nádoru s cílem snížit mortalitu spojenou s onemocněním [19]. Toho je obvykle dosaženo pomocí diagnózy onemocnění v časném stadiu, v němž je ještě možná účinná léčba. Prognóza vývoje pacientova onemocnění je významně závislá na stadiu onemocnění, pacienti s časným HCC dosahují 5letého přežití až v 70 % díky resekci nebo možnosti transplantace jater, zatímco medián přežití pacientů s pokročilým HCC je méně než 1 rok [2].

V západních zemích vzniká až 90 % HCC v cirhotických játrech [1]. Přítomnost cirhózy zcela zásadním způsobem ovlivňuje léčebné možnosti a samo jaterní selhání pak často pacientovo přežití [3].

Cílovou populací k surveillance HCC jsou pacienti s jaterní cirhózou, nezávisle na její etiologii [2,19]. U příslušníků europoidní/kavkazoidní populace s HBV a cirhózou, kteří jsou léčeni nukleos(t)iodovými analogy, sice incidence HCC klesá, přesto má být screening doživotní [10]. U pacientů s HCV, kteří léčbou dosáhnou setrvalé

virologické odpovědi, je riziko vzniku HCC signifikantně nižší než u pacientů s přetrvávající virovou replikací, ale mají být rovněž sledováni doživotně [20].

Surveillance naopak nemá být prováděna u pacientů s cirhózou a pokročilým jaterním selháním (funkční klasifikace Child-Pugh B a C, s refrakterním ascitem, hepatorenálním syndromem a ikterem), pokud tito nemocní nejsou indikováni k transplantaci jater. Naopak, u pacientů v čekací listině k transplantaci jater je screening HCC nezbytný, přítomnost HCC může ovlivnit jak transplantabilitu, tak pořadí pacienta v čekací listině [21]. Samotný věk pacienta není pro surveillance rozhodující, je třeba přihlídnout k celkovému klinickému stavu a prognóze [2].

Pacienti s HBV infekcí mají riziko vzniku HCC i bez preexistující cirhózy, ale přesný stupeň rizika je obtížně definovatelný [22]. Úlohu hraje lokalita, odkud jedinec pochází (vyšší je riziko v Africe a Asii než v západních zemích), výše virové replikace, věk a pohlaví (vyšší riziko u mužů). Nemocní s HBV infekcí bez cirhózy mají vyšší riziko vzniku HCC než běžná populace, avšak nižší než pacienti s cirhózou. Velmi často je u nich možná chirurgická léčba. U těchto nemocných existují prognostické modely k definici rizika HCC (např. REACH-B HCC risk score), ale žádný z modelů zatím nemá univerzální použitelnost [22,23].

Pacienti s HCV a přemostující fibrózou (stupeň fibrózy F3 dle Metavir skóre) jsou rovněž v riziku HCC, zejména pro možné podhodnocení stupně fibrózy. Transientní elastografie je metodou volby pro zařazení do programu surveillance HCC, surveillance by měla být prováděna doživotně u pacientů s tuhostí jater vyšší než 10 kPa včetně pacientů, kteří byli úspěšně protivirově léčeni a dosáhli SVR [20].

V současnosti nejsou dostatečná data dokládající incidenci HCC a benefit surveillance u pacientů s chronickým jaterním onemocněním, bez cirhózy, na podkladě alkoholické choroby jater, autoimunní hepatitidy, hemochromatózy, Wilsonovy choroby nebo deficitu alfa-1-antitrypsinu, HCC u nich obvykle vzniká v cirhotických játrech [2].

Předpokládá se, že polovina případů HCC u pacientů s NASH vznikne v necirhotických játrech, přesto však je incidence u pacientů s NASH bez pokročilého jaterního onemocnění natolik nízká, aby tito byli zahrnuti do screeningových programů, a to zejména s ohledem na vysokou prevalenci NAFLD v populaci [2,18]. Do budoucna bude však jistě nutné v této skupině definovat nemocné s vyšším rizikem a nutností surveillance HCC. Navíc v této skupině pacientů, obvykle obézních, je obtížné provádět obvyklé screeningové vyšetření – ultrasonografii. Vyšetření pomocí CT či MR je možné, nebylo by již však nákladově efektivní. U nemocných s NAFLD existují další faktory, které riziko HCC zvyšují, jako jsou přítomnost diabetu, vyšší věk a současná konzumace alkoholu, z genetických faktorů pak přítomnost varianty 168 M v lokusu rs738409 genu *PNPLA3* [24].

Možnosti surveillance

Surveillance HCC můžeme provádět pomocí sérologických testů a zobrazovacích metod [2]. V současné době je

nejužívanější vyšetřovací metodou pro surveillance HCC ultrasonografie (USG), který má přijatelnou diagnostickou přesnost v případě, že je užit jako screeningová metoda (senzitivita 58–89 %, specifita vyšší než 90 %). Metaanalýza zahrnující 19 studií prokázala, že USG odhalil většinu HCC před jejich klinickou manifestací, s celkovou senzitivitou 94 % [25]. Přesto byl USG méně účinný v detekci časných forem HCC, se senzitivitou pouhých 63 %. Ultrasonografie je i přes limity široce užíván díky nepřítomnosti rizik z vyšetření vyplývajících, pro svou neinvazivitu, dobrou toleranci pacienty a přijatelnou cenu. Navíc může časně odhalit další komplikace spojené s jaterním onemocněním, jako jsou přítomnost ascitu nebo trombóza portální žíly. Přesto však je USG v detekci HCC náročným vyšetřením, zejména z důvodu hrubé echostruktury jater u cirhotiků, což může snížit záchyt malých tumorů. Proto je USG v detekci malých HCC vysoce závislý na zkušenosti vyšetřujícího a kvalitě přístrojového vybavení, je nezbytné dokonalé vyškolení vyšetřujících. Kontrastní USG vyšetření nezvyšuje schopnost detekci malých lézí [2].

CT vyšetření a vyšetření pomocí MR nejsou nákladově efektivní jako screeningové metody z důvodu vysokého procenta falešně pozitivních nálezů a nutnosti užití kontrastní látky v průběhu vyšetření, aby bylo dosaženo dostatečné senzitivity. CT a MR mohou naopak představovat alternativní metodu surveillance u pacientů zařazených v čekací listině k transplantaci jater. CT a MR je rovněž možno použít u pacientů, u kterých nelze provést USG vyšetření, jako např. u pacientů morbidně obézních, s významnou pneumatózou nebo deformitou hrudní stěny [2,26].

Ze sérologických testů je nejčastěji používaným markerem ve screeningu HCC alfa-fetoprotein (AFP) [27,28]. Trvale zvýšená koncentrace AFP je rizikovým faktorem vzniku HCC a může pomoci definovat pacienty s vyšším rizikem. Přesto je AFP markerem především diagnostickým, ne screeningovým. Pro screening má jeho použití nedostatečné výsledky, a tudíž má být vyšetření AFP ve screeningu použito pouze v situacích, v nichž není USG vyšetření dostupné [29]. Fluktuující hodnoty AFP u pacientů s cirhózou mohou odrážet jak aktivitu infekčních onemocnění, HBV a HCV, exacerbací chronického jaterního onemocnění, tak vznik HCC [30]. Navíc pouze malé procento tumorů v časném stadiu (10–20 %) se projeví zvýšenou koncentrací AFP (obvykle agresivní tumory skupiny S2, EpCAM pozitivní) [31]. Pokud je AFP užíván jako diagnostický test, hodnota AFP 20 ng/ml má dobrou senzitivitu, ale nízkou specifitu, zatímco vyšší cut-off hodnota 200 ng/ml má vysokou specifitu, ale senzitivitu pouze 22 % [32].

Závěr

USG vyšetření je v současné době jednoznačně akceptováno jako vhodná metoda surveillance HCC [2]. Kombinace s vyšetřením AFP není doporučena u pacientů se zánětlivým jaterním onemocněním, neboť 6–8% vzestup detekce HCC nevyváží nárůst falešně pozitivních výsledků, které následně vedou k přibližně 80%

vzestupu v nákladech na každý nově diagnostikovaný malý HCC.

Ideální interval surveillance HCC je stanoven 2 základními požadavky: rychlostí růstu tumoru k hranici jeho rozlišení zobrazovacími metodami a incidencí tumoru v cílové populaci. Na základě současných znalostí o průměrném zdvojnásobení objemu HCC je 6měsíční interval mezi jednotlivými USG vyšetřeními adekvátní [33]. Kratší interval by nepřinesl vyšší klinický užitek pro pacienty, delší, 12měsíční interval by byl sice nákladově výhodnější, ale zachytil by nižší počet HCC v časném stadiu s dopadem na celkové přežití. Studie nákladové efektivity jednoznačně prokázaly, že USG vyšetření v 6měsíčních intervalech zlepšuje přežití za únosnou cenu [2,34].

Literatura

- Akiyemiju T, Abera S, Ahmed M et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3(12): 1683–1691. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>>.
- EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2010; 56(4): 908–943. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>>.
- Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43(6): 1303–1310. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.21176>>.
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308(24): 2584–2593. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.144878>>.
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142(6): 1264–1273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061>>.
- Lok AS, Seeff LB, Morgan TR et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136(1): 138–148. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.014>>.
- Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(8): 938–945. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.039>>.
- Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2449–2455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt204>>.
- Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009; 49(6): 1954–1961. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22870>>.
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67(2): 370–398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>>.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 678–686. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.016>>.
- Chen CJ, Yang HI, Su J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1): 65–73. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.1.65>>.
- Jung KS, Kim SU, Ahn SH et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011; 53(3): 885–894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24121>>.
- Global hepatitis report, 2017. Dostupné z WWW: <<https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>>
- Chang MH, You SL, Chen CJ et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology* 2016; 151(3): 472–480. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.05.048>>.
- Papathodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017; 66(5): 1444–1453. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.29320>>.
- Mancebo A, Gonzalez-Dieguez ML, Cadahia V et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(1): 95–101. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.007>>.
- Paradis V, Zalinski S, Chelbi E et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009; 49(3): 851–859. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22734>>.
- Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28(5): 783–793. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2014.08.008>>.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69(2): 461–511. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>>.
- Zanetto A, Shalaby S, Vitale A et al. Dropout rate from the liver transplant waiting list because of hepatocellular carcinoma progression in hepatitis C virus-infected patients treated with direct-acting antivirals. *Liver Transpl* 2017; 23(9): 1103–1112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24790>>.
- Wong VW, Janssen HL. Can we use HCC risk scores to individualize surveillance in chronic hepatitis B infection? *J Hepatol* 2015; 63(3): 722–732. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.019>>.
- Yang HI, Yuen MF, Chan HL et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011; 12(6): 568–574. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70077-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70077-8)>.
- Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver: role of environmental and genetic factors. *World J Gastroenterol* 2014; 20(36): 12945–12955. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12945>>.
- Singal A, Volk ML, Waljee A et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(1): 37–47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x>>.
- Pocha C, Dieperink E, McMaken KA et al. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography – a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(3): 303–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/apt.12370>>.
- Marrero JA, Feng Z, Wang Y et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137(1): 110–118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.005>>.
- Lok AS, Sterling RK, Everhart JE et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 493–502. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.10.031>>.
- Sherman M. Alpha-fetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001; 34(4): 603–605. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00025-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00025-3)>.
- Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005; 43(3): 434–441. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2005.03.019>>.
- Yamashita T, Forgues M, Wang Y et al. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 53(3): 885–894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24121>>.

llular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68(5): 1451–1461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6013>>.

32. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001; 34(4): 570–575. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)00053-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(00)00053-2)>.

33. Barbara L, Benzi G, Gaiani S et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16(1): 132–137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840160122>>.

34. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized

trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011; 54(6): 1987–1997. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24545>>.

MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.

✉ sona.frankova@ikem.cz

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce 7. 1. 2019

Přijato po recenzi 17. 4. 2019