

Význam monitorování hladin α -fetoproteinu u chronických infekcí viry hepatitidy B a C – editorial

Editorial: Stránský J et al. Klinický význam mírně zvýšených hodnot α -fetoproteinu v séru u pacientů s chronickou hepatitidou C a B. Vnitř Lék 2005; 51(4): 409–413.

P. Husa

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

Hepatocelulární karcinom (HCC) je v celosvětovém měřítku jedním z nejčastějších maligních nádorů. Konkrétně se v současnosti udává, že je pátým nejčastějším karcinomem a představuje asi 5 % všech karcinomů vůbec. Incidence tohoto nádoru se v různých geografických oblastech významně liší, především v závislosti na prevalenci infekce virem hepatitidy B (HBV) a virem hepatitidy C (HCV). Příčinná souvislost mezi chronickou infekcí těmito viry a HCC se považuje za prokázanou, i když přesný mechanismus, kterým tyto viry vyvolávají nádorové bujení, není znám. Předpokládá se ale, že to souvisí s procesy jaterního poškození a regenerace typickými pro jaterní cirhózu. Navíc vzhledem k tomu, že HBV je DNA-virem, může být genom tohoto viru integrován do genomu hepatocytů a zde může interferovat s geny onkogenními i geny suprimujícími nádorové bujení. Nejčastěji se v této souvislosti hovoří o proteinu X, který působí jako transaktivátor a může pravděpodobně aktivovat růstové faktory nebo onkogeny. HCV je RNA-virus, proto nedochází k integraci genomu tohoto viru do genomu hostitelských buněk. Téměř

všechny případy HCC spojeného s chronickou infekcí HCV vznikají v terénu jaterní cirhózy, přičemž velmi důležitým kofaktorem pro vznik HCC je abúzus alkoholu.

Hyperendemickými oblastmi pro vznik HCC jsou Čína, Tchaj-wan, Korea a další části jihovýchodní Asie, stejně jako subsaharská Afrika. V těchto oblastech je roční incidence HCC až 120 případů/100 000 obyvatel. Intermediální výskyt se udává v Japonsku a zemích jižní Evropy, zejména v Itálii a Španělsku, a na Středním východě. Nízká incidence HCC je v severní Evropě, Spojených státech a v Jižní Americe: 2–5 případů na 100 000 obyvatel ročně.

V oblastech s vysokou prevalencí infekce HBV se HCV podílí na vzniku HCC jen asi v 15 % a většina těchto tumorů vzniká na podkladě chronické infekce HBV. Naopak v zemích, kde je díky očkování infekce HBV již relativně vzácná, vede infekce HCV k více než 50 % případů HCC [1,4,6,7,8].

Infekce virem hepatitidy B a hepatocelulární karcinom

Podle výsledků longitudinálních prospektivních studií jsou osoby chro-

nicky infikované HBV jednoznačně ve zvýšeném riziku vzniku HCC. Roční incidence vzniku HCC je u osob chronicky infikovaných HBV udávána mezi 0,2 % a 0,6 %, ale pokud se vyvine jaterní cirhóza, narůstá incidence až na 2 %. Rizikovými faktory pro vznik HCC u pacientů chronicky infikovaných HBV jsou mužské pohlaví, rodinný výskyt HCC, vyšší věk, přítomnost jaterní cirhózy a koinfekce s HCV nebo HDV. Ačkoliv se HCC obecně častěji vyskytuje u osob s jaterní cirhózou, v případě chronické infekce HBV není tato vazba tak těsná, protože u 30–50 % nemocných s HCC a infekcí HBV není jaterní cirhóza přítomna. Vymizení HBsAg, spontánní nebo navozené protivirovou léčbou, snižuje riziko jaterní dekompenzace a pravděpodobně i vzniku HCC, ale přesto se tento nádor se může vyskytnout i u osob, u kterých HBsAg vymizel a objevily se protilátky anti-HBs [6].

Infekce virem hepatitidy C a hepatocelulární karcinom

Naprostá většina HCC vzniká u osob chronicky infikovaných HCV v terénu jaterní cirhózy. Pokud se vyvine jaterní cirhóza, je po 20 letech infek-

ce HCV riziko vzniku HCC udáváno v 1–5 %. Ročně vzniká HCC u 1–4 % cirhotiků chronicky infikovaných HCV [8]. Protože je známo, že se velký počet osob v rozvinutých zemích světa infikoval HCV v 70. a 80. letech 20. století prostřednictvím transfuzí krve a krevních derivátů, lze na základě znalostí pravděpodobné rychlosti progresu procesu odhadnout, že v roce 2008 bude u osob chronicky infikovaných HCV hepatocelulární karcinom více než 5krát častější, než tomu bylo v roce 1998 [7]. Přitom se odhaduje, že maximální výskyt všech klinických manifestací chronické infekce HCV, včetně jaterní cirhózy a HCC, nastane až v roce 2018. Jaké budou důsledky tohoto vrcholného stadia pandemie infekce HCV, nelze zatím ani odhadnout. Protože se HCV a virus lidského imunodeficitu (HIV) přenášejí stejnou cestou, je koinfekce oběma viry v některých zemích světa velmi častá (30–50 %), zejména mezi injekčními uživateli drog. V České republice je vzhledem k velmi nízké prevalenci infekce HIV relativně velmi málo osob současně infikovaných HCV a HIV. Koinfekce HCV a HIV urychluje průběh chronické hepatitidy C a přechod do jaterní cirhózy. Vznikem cirhózy se potom zvyšuje i riziko vzniku HCC. Stejně nepříznivá je i současná infekce HBV a HCV.

Screening hepatocelulárního karcinomu

Hepatocelulární karcinom se ve většině případů poměrně dlouho klinicky nemanifestuje, asymptomatické stadium většinou trvá dva roky i déle. U většiny nemocných je nádor zpočátku solitární a opouzdřený. Trvá 2–12 měsíců, než HCC zdvojnásobí svojí velikost. Jsou jasné důkazy, že nádor lze detekovat v časném stadiu pomocí periodických kontrol osob chronicky infikovaných HBV nebo HCV. Jako screeningové metody se přitom doporučuje monitorování hladin α -fetoproteinu (AFP), jako nejvýznamnějšího onkologického

markeru pro HCC, nebo opakované vyšetření jater ultrazvukem. Podle výsledků klinických studií lze pomocí monitorování AFP zachytit 37 až 59 % tumorů ve velikosti do 5 cm v průměru, při současném použití ultrazvuku je záchyt malých tumorů udáván mezi 57 % a 83 %. To je velmi důležité, protože při záchytu malého tumoru je vysoká pravděpodobnost úspěšné ablace nádoru a dlouhodobého přežívání bez známek recidivy HCC. Senzitivita a specifita výsledků kombinace monitorování AFP a opakovaných sonografických vyšetření pro průkaz HCC je vyšší než při použití jen jedné z uvedených metod. Proto se zpravidla doporučuje obě tyto metody kombinovat, a to nejlépe v 6měsíčních intervalech. Toto doporučení je zvláště naléhavé u vysoce rizikových pacientů: mužů starších 45 let, nemocných s jaterní cirhózou a s rodinným výskytem HCC [1,2,4,6,8].

Význam různě zvýšených hodnot α -fetoproteinu

Podle literárních údajů nacházíme u 50–80 % pacientů s HCC zvýšené hodnoty AFP. V oblastech s nízkou incidencí HCC bývá průměrná hodnota AFP u pacientů s HCC kolem 3 000 ng/ml, v oblastech s vysokou incidencí HCC kolem 10 000 ng/ml, a může dosáhnout až 10 000 000 ng/ml. Diagnóza HCC je velmi pravděpodobná u pacienta s jaterní cirhózou, hladinou AFP vyšší než 500 ng/ml a s lokální jaterní lézí prokázanou zobrazovacími metodami [5]. Pokud je nádor resekabilní, není podle některých autorů nutné při tomto nálezu provádět cílenou jaterní biopsii k potvrzení diagnózy, ale přímo nádor chirurgicky odstranit. Když nádor nelze resekovat, je cílená biopsie nutná k určení optimální terapie – chemoembolizace, radiofrekvenční ablace nebo transplantace jater [3].

Vztah vysokých hodnot AFP a HCC je tedy dostatečně známý a mnohokrát v literatuře zmiňovaný. Docent

Stránský se ve své práci otištěné v tomto čísle časopisu Vnitřního lékařství zabývá významem méně výrazného zvýšení sérových hladin AFP. To je otázka mnohem méně probádaná a interpretace výsledků je mnohem problematičtější. Hodnoty AFP nad 100 ng/ml zvyšují pravděpodobnost vzniku HCC u pacientů s jaterní cirhózou. Na druhé straně i hodnoty AFP kolem 1 000 ng/ml nemusí nutně znamenat maligní onemocnění. Někdy je nacházíme u neléčených chronických hepatitid nebo u akutního jaterního selhání. Pro diagnostiku jsou mnohem důležitější výsledky kontinuálního sledování změn AFP, než jedna, třeba i vysoká hodnota AFP. Pokud se během 1–2 měsíců hodnota AFP výrazně zvýší, je diagnóza HCC velmi pravděpodobná. Hodnoty AFP u daného pacienta poměrně dobře korelují se změnami velikosti nádoru, ale podle jedné naměřené hodnoty se nelze k rozsahu nádoru zodpovědně vyjádřit. Jako mírné až středně vysoké zvýšení hladin AFP bývají udávána hodnoty v rozmezí 20–400 ng/ml. Takto vysokou hladinu AFP nacházíme běžně u nemocných s akutními i chronickými virovými hepatitidami a jaterní cirhózou, což může způsobit diagnostické potíže. Na druhé straně až 35 % nemocných s HCC malé velikosti, do 3 cm v průměru, nemá hladiny AFP zvýšené vůbec [3,5].

Cílem práce kolektivu docenta Stránského bylo zjistit, zda existuje určitá korelace mezi hladinou AFP a sérovou aktivitou alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) a souvislost mezi výší AFP a závažností histologického nálezu, zejména co se týče rozsahu fibrózy. Statisticky významné rozdíly byly zjištěny pouze u pacientů s chronickou hepatitidou C. Konkrétně se jednalo o vyšší průměrné skóre histologické aktivity u nemocných s jaterní cirhózou oproti těm s chronickou hepatitidou C, které dobře korelova-

lo s koncentrací AFP a aktivitou AST v séru. Průměrná koncentrace AFP byla u pacientů s chronickou hepatitidou významně nižší než u cirhotiků a korelovala lépe s aktivitou AST a nízkým počtem trombocytů než s aktivitou ALT. Na základě výsledků vyslovují autoři hypotézu, že u pacientů s chronickou hepatitidou C jsou opakovaně zjištěné mírně zvýšené hodnoty AFP v séru známkou pravděpodobného přechodu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy. Proto je u těchto nemocných antivirová léčba obzvláště naléhavá.

Vzhledem k velmi pomalé progresi chronické hepatitidy C do jaterní cirhózy a eventuálně až do HCC jsou prospektivní studie posuzující pravděpodobnost, rychlost a předpoklady vývoje onemocnění časově extrémně náročné. Výsledky z těchto prospektivních studií jsou však nersrovnatelně přesnější než údaje získané retrospektivně, protože okamžik infikování HCV je ve většině případů onemocnění neznámý, nebo jen více či méně pravděpodobný. Ze všech uvedených informací vyplývá, že monitorování hodnot AFP je

u pacientů chronicky infikovaných HBV nebo HCV velmi významné a může přispět k včasnému posouzení progresu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy či HCC. Na druhé straně je třeba zdůraznit, že hodnota AFP je jen jedním z kamenků v diagnostické mozaice a význam tohoto vyšetření nelze přeceňovat. Vždy je nutné současně posuzovat i výsledky dalších biochemických, hematologických a virologických vyšetření a zobrazovacích metod. I v současnosti zůstává jaterní biopsie a histologické vyšetření získaného vzorku jedinou možností posouzení aktivity a pokročilosti jaterního procesu.

Literatura

1. Alberti A, Benvenuto L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38 (Suppl 1): S104–S118.
2. Galský J, Husa P, Kümpel P et al. Diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy C (HCV). Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství z roku 2002. *Klin Mikrobiol Inf Léč* 2003; 9: 54–56.
3. Graig JR. Tumors of the liver. In: Zakim D, Boyer TD (eds). *Hepatology. A Textbook of Liver Disease*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 2003: 1017–1062.
4. Husa P, Šperl J, Galský J et al. Diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy B. Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství – aktualizace březen 2003. *Klin Mikrobiol Inf Léč* 2003; 9: 51–54.
5. Johnson PJ. Malignant tumors of the liver. In: O'Grady JG, Lake JR, Howdle PD (eds). *Comprehensive Clinical Hepatology*. London: Mosby 2000: 3.25.1–3.25.18.
6. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2001; 34: 1225–1241.
7. Manns MP. Hepatitis C: a heterogeneous disease amongst heterogeneous patients. The hepatitis C Forum, Rhodes, 19. – 22. 9. 2002. Abstract book, 9–11.
8. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. 2002. Final Statement August 26, 2002. http://consensus.nih.gov/cons/116/091202116cdc_statement.htm
9. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th ed. Oxford: Blackwell Science 2002.

doc. MUDr. Petr Husa, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: phusa@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 22. 6. 2004

www.kardiologickarevue.cz