

Hepatoselüler Karsinomalı Hastalarda HBsAg Pozitifliğinin Serum Alfa-Fetoprotein Düzeylerine Etkisi

EFFECT OF HBsAg POSITIVITY ON SERUM ALPHA-PHETOPROTEIN LEVEL OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Dr. Simten AKALIN, Dr. Yasemin KOŞAR, Dr. Mehmet CİNDORUK, Dr. İ. Safa YILDIRIM

SSK Ankara Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği, ANKARA

ÖZET

Hepatoselüler karsinomanın tanısında alfa-fetoprotein'in spesifitesi ve sensitivitesi üzerine, HBsAg'nin etkisini değerlendirmek amacıyla 32 hepatoselüler karsinoma vakası ve kronik karaciğer hastalığına sahip 33 kontrol vakasında serum alfa-fetoprotein ve HBsAg tayinleri yapıldı. Bu çalışmanın amacı HBsAg pozitif ve negatif olan hastalarda değişik düzeylerdeki alfa-fetoprotein'in hepatoselüler karsinoma tanısındaki farklı spesifitesi ve sensitivitesini araştırarak alfa-fetoprotein düzeylerinin yorumlanmasında HBsAg pozitifliği veya negatifliğinin önemini belirtmektir. Normalin üstünde (>8.6 ng/ml) serum alfa-fetoprotein düzeyleri HBsAg (+) olan hastalarda (%66.6) belirgin ölçüde daha fazla sıklıktaydı. Ancak aradaki bu fark 25 ng/ml'nin üzerindeki düzeylerde anlamsızdı. Çalışmamızda hepatoselüler karsinomanın tanısında değişik düzeylerde alfa-fetoprotein'in spesifitesi ve sensitivitesinde, HBsAg (+) ve (-) olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. 100 ng/ml'nin üzerindeki düzeylerde serum alfa-fetoprotein'in spesifitesi her iki grupta da % 100'dü.

Sonuçlar serum alfa-fetoprotein düzeylerinin hepatoselüler karsinoma tanısındaki spesifitesi ve sensitivitesinin HBsAg pozitifliği veya negatifliğinden etkilenmediğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinoma, Alfa-fetoprotein, HBsAg

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994; 5: 192-196

İlk kez Tatarinov'un (1) 1964 yılında primer karaciğer kanserli hastaların serumunda embriyo-spesifik bir alfa-1 globulin olan alfa-fetoprotein'in (AFP) varlığını tespit etmesinden sonra yapılan birçok çalışmada ilerlemiş

Geliş Tarihi: 21.10.1993

Kabul Tarihi: 02.07.1994

Yazışma Adresi: Dr. Simten AKALIN

Ankara Numune Hastanesi
Hematoloji Kliniği, ANKARA

192

SUMMARY

Aiming at evaluating the effect of HBsAg on specificity and sensitivity of alpha-phetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma, determination of serum alpha-phetoprotein and HBsAg was made on 32 hepatocellular carcinoma cases and 33 control cases with hepatic disorder. The aim of this study was to define the significance of HBsAg positivity or negativity in commenting on alpha-phetoprotein levels by investigating different specificity and sensitivity in the diagnosis of hepatocellular carcinoma, the different levels of alpha-phetoprotein in patients who have positive and negative HBsAg. Serum alpha-phetoprotein levels above normal (>8.6 ng/ml) in patients with HBsAg (+) was markedly more frequent (66.6%). However at the levels of more than 25 ng/ml, the difference was insignificant. In our study, a statistically significant difference was not observed between patients who had HBsAg (+) and (-) in the specificity and sensitivity of different levels of alpha-phetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. At levels above 100 ng/ml serum, alpha-phetoprotein sensitivity in both groups was 100%.

Results have shown that specificity and sensitivity of alphaphetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma was not affected by either positivity or negativity of HBsAg.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Alpha-phetoprotein, HBsAg

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5: 192-196

hepatoselüler karsinomların (HSK) tanısında serum AFP tayinlerinin faydası genel olarak kabul edilmiştir. Ancak HSK çok kötü bir prognoza sahiptir ve erken tanı konulmasındaki zorluk bu kötü prognozun en önemli sebeplerinden birisidir.

Hepatoselüler karsinomanın tanısında seri AFP tayinleri kullanılarak, özellikle risk grubundaki hastalarda yapılan bazı kitle tarama çalışmaları ümit verici gibi gözükse de çoğu yüz güldürücü değildir. Ayrıca birçok benign karaciğer hastalığında da AFP düzeyleri yüksel-

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994, 5

mekte ve AFP cevabının yorumlanmasında karışıklığa sebep olmaktadır.

Bu nedenle HSK'da serum AFP düzeylerini etkileyen faktörlerin bilinmesi bu testin kanser spesifitesinin artırılması açısından önem taşımaktadır. Şimdiye kadar HSK'lı hastalarda serum AFP düzeylerine tesir eden faktörleri araştıran çalışmalarda önemli bir sonuç elde edilememiştir. HSK'da serum AFP düzeyleri ile hastalığın klinik ya da biyokimyasal parametreleri, tümör büyüklüğü, stage'i, tanıdan sonraki yaşam süresi ve tümörün farklılaşma derecesi arasında açık bir ilişki tespit edilememiştir (2,3). Alpert ve Feller (4) virusların ve çeşitli hepatotoksinlerin farklı bir hücre hasarına sebep olarak AFP sentezine ve serum içine salgılanmasına yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Böylece serum AFP düzeylerini etkileyen faktörlerden birisi olarak HBsAg'nin varlığı düşünülebilir.

Serum AFP düzeyleri HBsAg (+) ve (-) olan kronik hepatitli hastaların her ikisinde de yükselmektedir. Ancak yapılan bazı araştırmalarda AFP yükselme sıklığının ve ortalama serum AFP düzeylerinin HBsAg (+) olan hasta grubunda belirgin olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (5-7). Bu yüzden HBsAg (+) ve (-) hastalar arasında farklı spesifisiteler söz konusu olabilir.

Bu çalışmada HBsAg (+) ve (-) olan hastalarda değişik düzeylerdeki AFP'nin HSK tanısındaki farklı spesifisite ve sensitiviteyi araştırarak, AFP düzeylerinin yorumlanmasında HBsAg pozitifliği veya negatifliğinin önemini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Kasım 1991 ve Mayıs 1992 tarihleri arasında SSK Ankara Hastanesi Dahiliye Kliniklerine başvuran ve histolojik olarak HSK tanısı konmuş, 27'si erkek (%84.4) ve 5'i kadın (%15.6) olmak üzere 32 hasta bu çalışmaya kabul edildi. Bu hasta grubunda 4 kişi (%12.5) 5 cm.nin altında, 18 kişi (%56.2) 5 cm.nin üzerinde ve 10 kişi (%31.3) multiple tümörlere sahipti. Bütün bu vaka grubu geçmişte karaciğer sirozu tanısı konmuş HSK'lı hastalardan oluşmaktaydı. HSK'lı hastaların yaş ortalaması, 53.8+13.7 (17-70) ve kronik karaciğer hastalarının yaş ortalaması 49+15.68 (16-68) olup, HSK ve kontrol grubunda ortalama yaş, cins, HBsAg ve SGPT düzeylerinin dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

Aynı tarihler arasında 3. Dahiliye Kliniğine başvuran ve ultrasonografi ve/veya bilgisayarlı tomografi ile karaciğerde yer kaplayan herhangi bir lezyon gösterilememiş 21'i erkek (%63.6) ve 12'si kadın (%36.4) olmak üzere kronik karaciğer hastalığına sahip 33 kişi de tümörsüz kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. 33 hastanın 2'sinde histolojik olarak tespit edilmiş kronik aktif hepatit ve diğer 31 hastada da klinik, laboratuvar ve ultrasonografik olarak tanı konmuş dekompanse siroz mevcuttu.

Vaka ve kontrol grubunu oluşturan hastalardan rutin karaciğer fonksiyon testleri, AFP düzeyleri ve hepatit B serolojisinin değerlendirilmesi için kan örnekleri alındı. Hepatit B markerleri ELİSA ile, serum AFP düzeyleri ise ticari RIA kitleri (MEIA, Abbott lab.) kullanılarak değerlendirildi. Serum AFP'nin normal erişkin değeri 0-8,6 ng/ml idi.

İstatistiksel analizler için student's t testi, Mann Whitney U testi ve X² testi kullanıldı. Çeşitli düzeylerde serum AFP'nin HSK için spesifisite ve sensitivite değerleri istatistiksel normal dağılış teorisi yardımı ile tespit edildi.

BULGULAR

Kronik karaciğer hastalığı ve HSK'lı hastaların değişik AFP düzeylerindeki dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kronik karaciğer hastalarının serum AFP değerlerinin dağılım alanı oldukça dardı (0-25 ng/ml). Bu hastalar arasında sadece 4 kişide (% 12,5) serum AFP değeri 25 ng/ml'nun üzerinde idi. Bunlardan birisi kronik aktif hepatitli idi. Kronik karaciğer hastaları arasında sadece 1 kişide serum AFP düzeyi 100 ng/ml'nin üzerindeydi (121 ng/ml). Bu hasta 2 yıldır karaciğer sirozuna sahip, 50 yaşında ve HBs Ag (+) olan bir erkek hastaydı. Hepatoselüler karsinomali hastalarda ise 25 ng/ml'nin altında AFP düzeyine sahip hastaların sıklığı % 31,2 iken, 100 ng/ml'nin üzerindeki düzeylere sahip hastaların sıklığı % 62,5 idi.

HBsAg (+) ve (-) kronik karaciğer hastaları ve HSK'lı hastalarda değişik düzeylerdeki AFP dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Kronik karaciğer hastalığına sahip 33 hastanın 18'ine (% 54,5) ve HSK'lı 32 hastanın 20'sinde (% 62,5) HBs Ag pozitifliği. Normal sınırların üstünde (8,6 ng/ml) serum AFP düzeylerine sahip kronik karaciğer hastalarının sıklığı HBs Ag (+) olanlarda % 66,5, HBs Ag (-) olanlarda % 33,3 idi ve açıkça görüldüğü gibi normalin üstünde serum AFP düzeyleri HBsAg (+) olan hastalarda belirgin ölçüde daha fazla sıklıktaydı. Ancak aradaki bu fark 25 ng/ml'nin üzerindeki düzeylerde anlamsızdı.

Tablo 3 ve Şekil 1 'de HSK'nın tanısında değişik düzeylerdeki AFP'nin HBs Ag (+) ve (-) olan hastalardaki spesifisite ve sensitivite değerleri gösterilmiştir. 8,6 ng/ml'nin altındaki düzeylerde serum AFP'in HSK tanısındaki spesifisitesi HBs Ag (+) ve (-) olan hastalarda birbirine yakın değerlerde tespit edilmiştir (Sırasıyla % 90 ve % 85). Aynı şekilde sensitivite değerleri de HBs Ag (+) ve (-) olan hastalarda birbirine benzerdir (Sırasıyla % 68 ve % 65). Aynı benzerlik diğer AFP düzeyleri için de sözkonusuydu. 100 ng/ml'nin üzerindeki düzeylerde serum AFP'in spesifisitesi her 2 grupta da % 100 olarak saptandı. HSK'nın tanısında HBs Ag (+) ve (-) olan hastalar arasında değişik serum AFP düzeylerinin spesifisite ve sensitivitelelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05).

Tablo 1. HSK ve kronik karaciğer hastalarının değişik AFP düzeylerindeki dağılımı.

Serum AFP (ng/ml)	HSK Hasta Sayısı (%)	Kontrol Hasta Sayısı (%)
0-8.6	4(12.5)	16(48.5)
8.7-25	6(18.8)	13(39.4)
26-100	2(6.2)	3(9.1)
101-200	1 (3.1)	1 (3)
>201	19(59.4)	—

Tablo 2. HBsAg (+) ve (-) HSK ve kronik karaciğer hastalarının değişik AFP düzeylerindeki dağılımı.

Serum AFP (ng/ml)	HSK (n=32)		Kontrol (n=33)	
	HBsAg(+) Hasta say. (%)	HBsAg(-) Hasta say. (%)	HBsAg(+) Hasta say. (%)	HBsAg(-) Hasta Say. (%)
0-8.6	1(5)	3(25)	6(33.3)	10(66.6)
8.7-25	5(25)	1(8.3)	10(55.5)	3(20.0)
26-100	1(5)	1(8.3)	1(5.5)	2(13.3)
101-200	—	1(8.3)	1(5.5)	—
>201	13(65)	6(50)	—	—

Tablo 3. HSK'nın tanısında değişik düzeylerdeki AFP'in HBsAg (+) ve (-) hastalardaki spesifisite ve sensitivite-leri.

Serum AFP (ng/ml)	HBsAg (+)		HBsAg (-)	
	Sensitivite	Spesifisite	Sensitivite	Spesifisite
0-8.6	0.9099	0.6879	0.8554	0.6591
8.7-25	0.8980	0.5080	0.8413	0.5359
26-100	0.8531	0.9545	0.7823	0.9706
101-200	0.7324	1.00	0.6406	1.00
>201	0.5557	1.00	0.5478	1.00

Tablo 4'te HSK ve kontrol grubunda cinsiyete göre yaş, H Bs Ag ve SGPT düzeylerinin dağılımı gösterilmiştir. Vaka ve kontrol grubundaki erkek ve kadın hastalar arasında yaş ortalaması, HBs Ag pozitifliği oranı ve SGPT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

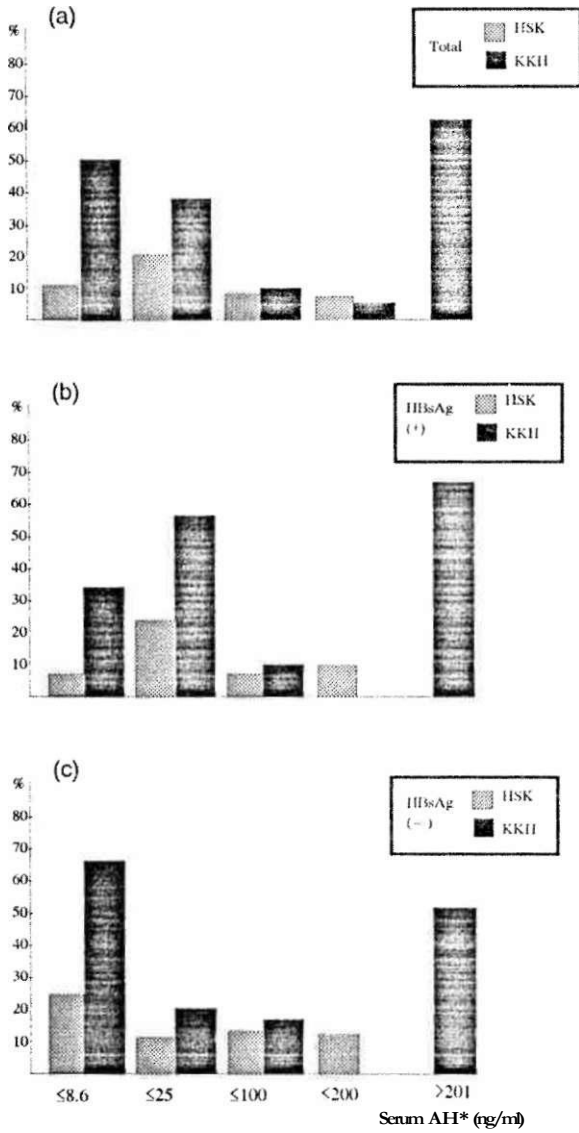
Bugüne kadar HSK tanısında tam olarak spesifik bir tümör markeri bulunamamıştır. AFP'in HSK tanısındaki spesifisitesini arttırmak için monoklonal antikorların kullanılmasıyla daha spesifik tayin metodları geliştirilmiştir. Ancak buna rağmen HSK'nın erken tanısında serum AFP tayinleri tek başına yeterli olmamaktadır (8, 9, 10). Aynı amaçla, yani AFP'in HSK için spesifisitesi-

Tablo4. Cinsiyete göre yaş, HBsAg ve SGPT düzeylerinin dağılımı.

Serum AFP	HSK(n=32)		Kontrol (n=33)	
	Erkek (n=37)	Kadın (n=5)	Erkek (n=21)	Kadın (n=12)
YaşOrt. (+SD)	55.6±11.6	44.6±17.9	47.5±16.9	51.5±13.3
HBsAg (+)(%)	17(62.9)	4(60.0)	13(61.9)	5(41.6)
SGPT (ü/lt) (±SD)	87.3±76.2	101.8±73.4	77.9±93.0	81.0±12c

ni arttırmak amacıyla HSK'lı hastalarda serum AFP düzeylerine etkili olan faktörlerin saptanması da önem taşımaktadır. Kronik karaciğer hastalarında serum AFP düzeyleri hastaların hepatit B serolojisine bakmaksızın HBs Ag (+) ve (-) olan hasta gruplarının her ikisinde de yükselmektedir. Bazı çalışmalarda serum AFP yükselme sıklığının ve ortalama serum AFP düzeylerinin HBs Ag (+) olan kronik aktif hepatitli ve sirozlu hastalarda HBs Ag (-) olan hastalardan belirgin ölçüde daha fazla olduğu görülmüştür (9,11,12). Ancak, AFP'in HSK tanısındaki spesifisitesi üzerine hepatit B serolojisini araştıran pek fazla çalışma yoktur. Bu konuda literatürde bulabildiğimiz tek çalışma Hyo Suk Lee ve arkadaşları (13) tarafından yapılmış olup, bu çalışmada HBs Ag (-) olan kronik karaciğer hastalarında HBs Ag (+) olan hastalara göre daha düşük düzeylerdeki serum AFP'in, HSK tanısında daha yüksek spesifisiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Böylece seri AFP tayinlerinin, HBs Ag (-) olan kronik karaciğer hastalarında, HSK'nın erken tanısı için HBs Ag (+) olan hastalardan daha faydalı olduğu iddia edilmiştir. Bunun aksine bizim çalışmamızda AFP'in HSK tanısındaki spesifisitesinin, HBs Ag (+) ve (-) olan hastalar arasında farklı olmadığı gösterilmiştir.

Hyo Suk Lee ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmalarda AFP' in son serum konsantrasyonlarını saptayabilmek için uygun dilusyonlar yapılmış ve serum AFP'in maksimum değerleri saptanmıştı. Bizim çalışmamızda ise 500 ng/ml'nin üzerindeki değerler tespit edilmedi. Bununla beraber bu araştırmacıların tespit ettiği spesifisite farkı özellikle 25-200 ng/ml arasındaki düzeylerde anlamlıydı. Bu düzeylerde bizim saptadığımız AFP spesifisite değerleri H Bs Ag (+) ve (-) olan hastalarda benzerdi. 8,6 ng/ml'nin altındaki düzeylerde AFP'in spesifisitesi HBs Ag (+) olan hastalarda % 90 ve HBs Ag (-) olan hastalarda % 85 olarak saptandı. 100 ng/ml'nin üzerinde ise HBs Ag (+) ve (-) olan hasta grubunun her ikisinde de spesifisiteler % 100 olarak tespit edildi. Aynı şekilde sensitivite değerleri de her 2 grupta, bütün AFP düzeylerinde birbirine yakın değerlerde saptandı.



Şekil 1. Çeşitli AFP düzeylerinde HSK ve kronik karaciğer hastalarının dağılımı (a) HSK'lı total 32 hastanın ve kronik karaciğer hastalığına sahip total 33 hastanın (b) HBsAg (+) HSK ve kronik karaciğer hastalığının (c) HBsAg (-) HSK ve kronik karaciğer hastalarının dağılımı.

Bu çalışmada HSK'lı erkek hastaların sıklığı (% 84,37), bayan hastalardan (% 15,63) belirgin ölçüde daha fazlaydı. Bu bulgu, HSK'nın erkeklerde daha sık ortaya çıkması gerçeğiyle uyusmaktadır.

Kronik karaciğer hastaları arasında H Bs Ag (+) olan 18 hastanın 15'i (% 83,3) ve H Bs Ag (-) olan 15 hastanın 13'ü (% 86,6) 25 ng/ml'nin altında AFP düzeylerine sahipti, yani her 2 grupta da AFP düzeyleri dar bir aralıkta dağılmıştı (0-25 ng/ml). Aksine Hyo Suk Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (13) H Bs Ag (+) olan hastaların serum AFP düzeyleri çok geniş bir dağılım alanına sahipti (0-6400 ng/ml). Bu araştırmacıların yaptığı çalışmada kronik karaciğer hastalarının %

20'sini kronik aktif hepatitli hastalar oluşturmaktaydı. Birçok çalışmada hastalığın şiddetiyle serum AFP düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (3,4,7, 11,14,-17). Bu nedenle çalışmada kronik karaciğer hastalarının serum AFP düzeylerinde elde edilen geniş aralık, kronik aktif hepatitli hastaların varlığına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda ise yalnızca 2 hastada kronik aktif hepatit bulunmaktaydı. Ayrıca, kronik karaciğer hastalarında henüz araştırılmamış olmakla beraber HSK'da olduğu gibi coğrafi farklılıklar, ırk ve cinsiyet gibi bazı faktörler de 2 çalışma arasındaki farklı sonuçlara sebep olabilir.

Hepatoselüler karsinomali hastaların serum AFP pozitifliği belirgin bölgesel farklılıklar gösterir. Bu pozitiflik oranları Taivvan'da % 73, Endonezya'da % 87, ABD'de % 28-50 ve İngiltere'de % 29 olarak saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda ise bu oran % 84,4 olup, HSK'nın sık görüldüğü ülkelerdeki değerlerle paralellik göstermektedir.

Kronik karaciğer hastalarında serum AFP pozitifliği genellikle % 15 ile % 50 arasında değişmektedir (6,11,17,18). Bizim çalışmamızda da benzer bir oran saptanmıştır (% 49,5).

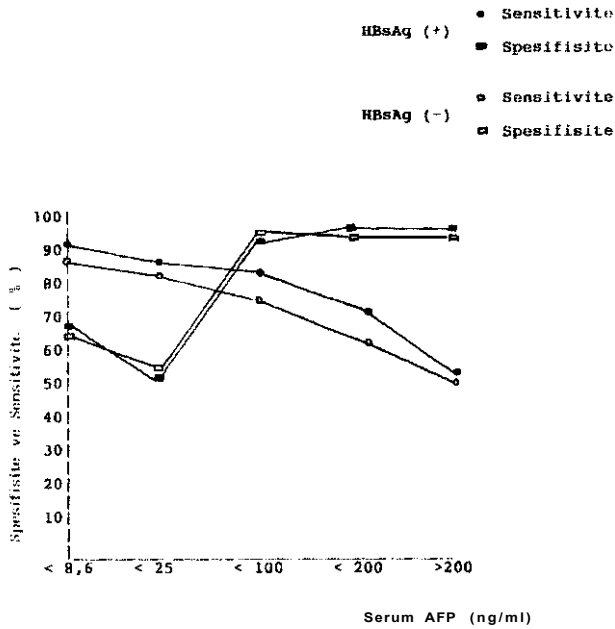
Daha önce yapılan çalışmalarda HSK'lı hastalarda HBs Ag pozitifliği, değişik kontrol gruplarına göre belirgin ölçüde daha yüksek olarak belirlenmiştir (2). Bu çalışmada da HBs Ag müspetliği HSK'lı hastalarda % 62, gibi oldukça yüksek bir orana sahipti. Bu bulgu Türkiye'de HSK etyolojisinde H Bs Ag taşıyıcılığının büyük rolü olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı ve HSK'lı erkek ve bayan hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 4). Bu sonuç daha önceki çalışmalarda ele edilen bulgularla uyusmaktadır (11,17,1).

Sonuç olarak; bu çalışmadaki en önemli bulgu AFP'in HSK tanısındaki spesifitesinin serumda HBs Ag'nin bulunup bulunmamasına göre değişmediğinin gösterilmiş olmasıdır. Buna göre hepatit B serolojisi AFP'in HSK için spesifitesini etkileyen bir faktör değildir.

Vaka grubumuzu oluşturan HSK'lı hastaların büyük bir çoğunluğu (% 87,5) 5 cm.nin üzerinde yada multible karakterde tümör nodüllerine sahipti. Bazı çalışmalarda serum AFP düzeylerinin tümör büyüklüğüyle uyum göstermediği saptanmıştır (28). Ancak Fumio Nomura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (3) serum AFP düzeyleriyle tümör büyüklüğü arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle eğer vaka grubumuzu 5 cm.nin altında, ilerlememiş HSK'lı hastalar oluştursaydı elde edilen spesifisite ne gibi bir değişiklik olurdu? Bunun anlaşılması için aynı değerlendirmelerin erken dönemdeki HSK'lı hastalar için yapılması gerekmektedir.

Özellikle HBsAg (-) olan HSK'lı hastalar üzerinde yapılan çalışmalar oldukça yetersizdir. Her ne kadar H



Şekil 2. HSK tanısında çeşitli düzeylerde AFP'nin özgüllüğü, spesifikitesi ve sensitivitesi.

Bs Ag (+) olan kronik karaciğer hastaları HSK açısından risk grubu olarak kabul edilmiş olsa da, bugün için tüm kronik karaciğer hastalarının hepatit B serolojisine bakmaksızın HSK açısından risk altında oldukları kabul edilmektedir. HSK tanısında serum AFP tayinleriyle yapılan kitle tarama çalışmalarının sadece H Bs Ag (+) olan hastalarda değil, HBsAg (-) olan hastalarda da aynı ölçüde yararlı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Tatarinov, YS: Detection of embryospecific Alpha-globulin in the blood. Vop Med Khim: 1964,10:90-91
- Chen DS, Sung JL: Serum AFP in the early stage of human hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1984,86:1404-9
- Nomura F, Ohnishi K: Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum AFP levels. Cancer 1989,64:1700-7
- Alpert EB, Feller ER: AFP In benign liver diseases. Evidence that normal liver regeneration does not induce AFP Synthesis. Gastroenterology 1978,74:856-8
- Heasley R, Huang L: A prospective study of 22707 men in Taiwan Lancet 1 81,1129-33
- Berigmann JF, Lang F: AFP in hepatitis superimposed on cirrhosis: A case of concomitant H Bs Ag and Ab associated with a major but transient increase in the AFP level. Am J Gastroenterology 1985,80:810-12
- Bloomer JR: AFP in nonneoplastic hepatic disorders. JAMA 1975,233:38-41
- Kew Michael: AFP in primary liver cancer and other diseases Gut 1974,15:814-821
- Kitau MS, Grint PCA: Serum AFP levels in subject infected with hepatitis B virus. J Med Virol 1988,26:437-42
- Nagasue N, Inokuchi K: Serum AFP levels after hepatic artery ligation and postoperative chemotherapy. Cancer 1977,4:615-18
- Chen DS: Relationship of hepatitis B surface antigen to serum AFP in nonmalignant diseases of the liver. Cancer 1979, 44: 984-92
- Kaklamani E, Tang ZZ: Hepatitis B surface antigen and AFP levels in the serum of healthy women. Oncology 1984,41:176-9
- Lee HS, Chung YH: Specificities of serum AFP in HBsAg (+) and HBsAg (-) patients in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1991,14:68-72
- Bloomer JR, Waldmann TA. Relationship of serum AFP to the severity and duration of illness in patients with viral hepatitis. Gastroenterology 1975; 68:342-50.
- Hull EW, Corbone PP. Serum AFP in the USA Lancet 1970; 11:779-80.
- Karvountzis GG, Redeker AG. Relation of AFP in acute hepatitis to severity and prognosis. Ann Int Med 1974; 80:156-60.
- Czaja AJ, Beaver SJ. Frequency and significance of serum AFP elevation in severe hepatitis B surface Ag (—) chronic active hepatitis. Gastroenterology 1987; 93:687-92.
- Silver HKB, Gold P. AFP in chronic liver disease. N Eng J Med 1974; 5:506-8.
- Liaw YF, Tai DI. AFP changes in the course of chronic hepatitis, relation to bridging hepatic necrosis and HCC. Liver 1986; 6:133-7.