

# Alfa-fetoproteína y gamma-glutamyltransferasa en pacientes con cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular

## Alpha-fetoprotein and gamma-glutamyltransferase in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma

Marcos Arango Barrientos, MD,<sup>1</sup> Santiago Naranjo Sierra, MD,<sup>2</sup> Luz Adriana Ocampo Aristizábal, MD,<sup>3</sup> Octavio Germán Muñoz Maya, MD,<sup>4</sup> John Jairo Zuleta Tobón, MD,<sup>5</sup> Sergio Iván Hoyos Duque, MD,<sup>6</sup> Gonzalo Correa Arango, MD,<sup>7</sup> María Cristina Navas Navas, Bact, MSc, PhD,<sup>8</sup> Juan Carlos Restrepo Gutiérrez MD, Esp, MSc, PhD.<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Estudiante de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Residente de Medicina Interna. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Esp. Residente de Hepatología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>5</sup> Esp. Profesor. Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Unidad de Epidemiología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

<sup>6</sup> Esp. Profesor. Departamento de Cirugía. Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Unidad de Hepatología y trasplante de Hígado. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

<sup>7</sup> Esp. Profesor. Departamento de Medicina Interna. Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Unidad de Hepatología y trasplante de Hígado. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

<sup>8</sup> Profesor. Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia.

<sup>9</sup> Profesor. Departamento de Medicina Interna. Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Unidad de Hepatología y trasplante de Hígado. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

La investigación se llevó a cabo en el Hospital Pablo Tobón Uribe, una institución privada ubicada en la ciudad de Medellín, Colombia.

Fecha recibido: 27-10-09

Fecha aceptado: 02-02-10

### Resumen

**Introducción:** El carcinoma hepatocelular (CHC) es una complicación de la cirrosis hepática (CH). El objetivo principal del estudio fue describir los niveles de los marcadores serológicos alfa-fetoproteína (AFP) y gamma-glutamyltransferasa (GGT) en pacientes con CH y/o CHC. **Métodos:** Estudio de corte transversal con 99 pacientes con diagnóstico de CH y/o CHC. **Resultados:** Un total de 66 (66,7%) pacientes presentaban un diagnóstico de CH, 23 (23,2%) CHC asociado a CH y 10 (10,1%) CHC aislado. Los valores de AFP fueron mayores en individuos con CHC asociado a CH comparados con aquellos que solo tenían CH (20 y 2,93 ng/mL,  $p < 0.05$ ); los niveles de la GGT fueron también mayores en pacientes con CHC asociado a CH (208 y 109 UI/L,  $p < 0.05$ ). Ningún paciente con CHC tuvo en forma simultánea valores normales de AFP y GGT. **Conclusiones:** En pacientes con CHC asociado a CH los niveles de AFP y GGT son significativamente más altos que individuos con CH aislada.

### Palabras clave

Cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, alfa-fetoproteína, gamma-glutamyltransferasa.

### Summary

**Introduction:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the complications associated with liver cirrhosis (LC). The main objective of the present study was to describe the levels of the serological markers alpha-fetoprotein (AFP) and gamma-glutamyltransferase (GGT) in patients with LC and/or HCC. **Methods:** Cross sectional study that included 99 patients with a diagnosis of LC and/or HCC. **Results:** 66 (66.7%) patients had a diagnosis of LC, 23 (23.2%) had LC alongside with HCC and 10 (10.1%) had HCC without LC. AFP levels were higher in individuals with HCC associated with LC when compared with those with LC only (20 and 2.93 ng/mL,  $p < 0.05$ ), the levels of GGT were also higher in patients with HCC associated with LC (208 and 109 IU/L,  $p < 0.05$ ). Not a single patient with HCC had normal levels of AFP and GGT simultaneously. **Conclusions:** In patients with HCC associated with LC levels of AFP and GGT were significantly higher than those found in individuals with LC only.

### Key words

Liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, alpha-fetoprotein, gamma-glutamyltransferase.

## INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática (CH) es el resultado final del daño hepático sostenido ocasionado por diversas etiologías (1).

Esta afección crónica afecta a millones de personas en el mundo; se estima que en el año 2000 fue responsable de 25.000 muertes en los Estados Unidos de América (2), país en donde se calcula que la prevalencia es de 1 caso por cada

679 habitantes, en su gran mayoría secundarios a hepatitis virales crónicas o a enfermedad hepática alcohólica (3). En Colombia, en el año 2005 se informaron aproximadamente 2.000 muertes por CH según datos de la Organización Mundial de la Salud (4).

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor primario del hígado más frecuente, que usualmente aparece en el marco de una CH (5). Su frecuencia varía ampliamente de acuerdo con la localización geográfica, y la distribución suele ser diferente entre los distintos grupos étnicos, e incluso entre regiones de un mismo país. Más del 80% de todos los casos de CHC en el mundo ocurren en países de Asia y África; es así como en Japón, China y Nigeria, las tasas de incidencia oscilan entre 20 a 500 casos por 100.000 habitantes (6). La mayoría de países suramericanos presentan una incidencia menor a 5 casos por 100.000 habitantes (7). Para Colombia en particular, se estima una incidencia aproximada de 2 casos por 100.000 habitantes (7, 8).

El diagnóstico del CHC generalmente es tardío, debido a la gran reserva funcional del hígado y a la ausencia de signos patognomónicos que sugieran su presencia (9). Por esto último, se debe recurrir a la utilización de ayudas paraclínicas como marcadores serológicos, técnicas de imagen o confirmación histopatológica para llegar a un diagnóstico (10).

El desarrollo de CHC es una de las posibles complicaciones crónicas que pueden presentar los individuos con CH, con una frecuencia que fluctúa entre 3 y 4% por año (11). Con el objetivo de detectar precozmente la aparición de una neoplasia, se utiliza la medición de los niveles séricos de algunos marcadores en pacientes con CH; entre estos, la alfa-fetoproteína (AFP) ha sido propuesta como la de mayor utilidad (5, 8, 12). La gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT), se ha sugerido como otro posible marcador para el diagnóstico temprano de carcinoma en pacientes cirróticos (9). El presente estudio describe la etiología de la enfermedad hepática, algunas características clínicas y los niveles de la AFP y GGT encontrados en los pacientes con CH y/o CHC atendidos en un hospital de cuarto nivel de la ciudad de Medellín (Colombia), en el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2008.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal en el cual se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico registrado en la historia clínica, de CH o CHC quienes tuvieran medición de niveles séricos de AFP y GGT, atendidos por el servicio de hepatología del Hospital Pablo Tobón Uribe en el periodo 2005-2008.

La investigación fue catalogada sin riesgo, de acuerdo a las categorías consignadas en el artículo 11 de la resolu-

ción No. 008430 de 1993, establecida por la República de Colombia. El estudio, además, contó con la aprobación del comité de ética de la institución hospitalaria.

El diagnóstico de CH se estableció por la presencia de alguna de las complicaciones clínicas mayores (ascitis, várices esofágicas, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática o peritonitis bacteriana espontánea) más hallazgos de nodularidad, con o sin evidencia de hipertensión portal en las pruebas de imágenes. En los casos en los cuales se disponía de material histopatológico, el diagnóstico se estableció cuando hubiese evidencia de fibrosis y nódulos de regeneración (1, 2). El diagnóstico de CHC se realizó según los criterios de la Asociación europea para el estudio del hígado, que incluyen una combinación de hallazgos en las imágenes diagnósticas, elevación de marcadores tumorales y características histopatológicas cuando estuviesen disponibles (12).

Las mediciones de AFP se realizaron por medio de la prueba de inmunoensayo AxSYM AFP (Abbott, EEUU), en la cual se considera un valor de 20 ng/mL como el punto de corte más adecuado para identificar los pacientes con CHC. Las mediciones de GGT fueron realizadas con la prueba específica para el sistema Architect/Aeroset (Abbott, EEUU); el límite superior de normalidad para esta última es de 64 UI/L.

Los datos de las diversas manifestaciones clínicas de los pacientes fueron obtenidos de las historias clínicas. Se definió a la coagulopatía como la prolongación mayor a 3 segundos sobre el control del tiempo de protrombina; las demás manifestaciones se definieron de acuerdo a lo sugerido por Schuppan y cols (13). Para la realización de los análisis estadísticos se utilizó la primera medición de los niveles de AFP y GGT que estuviese registrada en la historia clínica, tras el ingreso del paciente al servicio de hepatología. Mediante la revisión de las tomografías computarizadas o resonancias magnéticas de los pacientes se valoraron algunas de las características asociadas a las lesiones neoplásicas, como son diámetro máximo, número y presencia de compromiso vascular o metastásico.

*Análisis estadístico:* Las variables continuas se presentan como medianas con su respectivo rango intercuartílico o con media y desviación estándar, según la distribución de los datos. Las variables categóricas se presentan como número absoluto y proporciones. Para las comparaciones entre los grupos se empleó la prueba U de Mann Whitney de dos colas y un nivel de significancia de 0,05. Las comparaciones que se realizaron fueron entre el grupo de pacientes con CHC asociado a CH y el grupo de individuos con CH aislada, de acuerdo a lo planteado en los objetivos del estudio. Aunque se identificaron diez pacientes con un diagnóstico de CHC aislado, estos no fueron tomados en cuenta para

la realización de las comparaciones. Se construyó una base de datos con la información obtenida y posteriormente fue analizada en el programa estadístico SPSS 13.0.

## RESULTADOS

Un total de 99 pacientes con CHC y/o CH fueron incluidos. La mayoría fueron de sexo masculino (62,6%) mientras que la edad promedio fue de 57,4 (DS  $\pm$  12,06) años. Los diagnósticos de los pacientes fueron CH en 66 (66,7%) y CHC en 33 (33,3%) de ellos. De estos últimos, 10 (10,1%) tenían un CHC aislado sin evidencia de CH concomitante.

La etiología más frecuente de la CH en los pacientes del estudio fue la hepatopatía alcohólica, que se encontró en un 31,5% de los casos, relegando a la etiología viral a un segundo lugar (tabla 1). La presencia de vrices esofágicas fue la característica clínica más frecuentemente encontrada en aquellos individuos con CH (64%). La ascitis (61,8%) y la coagulopatía (46%) fueron otras manifestaciones frecuentes (tabla 2).

**Tabla 1.** Etiología de la cirrosis hepática en los pacientes del estudio.

Etiología	Frecuencia N = 89	Porcentaje %
Alcohólica	28	31,5
Viral	19	21,3
Criptogénica	15	16,9
Autoinmune	13	14,6
Esteatohepatitis no alcohólica	9	10,1
Biliar	4	4,5
Enfermedad de Wilson	1	1,1

Del total de pacientes con CHC, 30 (91%) tenían tumores mayores o iguales a 2 cm, 17 (51,5%) de ellos presentaron lesiones hepáticas múltiples y en 7 (21,2%) casos se identificó enfermedad metastásica al momento de la presentación; adicionalmente, 5 (15,1%) pacientes manifestaban invasión vascular por el tumor.

En los pacientes con CH y CHC, se encontraron niveles significativamente más altos de AFP y GGT que en aquellos con CH aislada (tabla 3). No hubo una variación significativa de la AFP o la GGT según la edad de los sujetos del estudio, aunque sí se notaron valores de GGT significativamente más altos en pacientes de género masculino (153 UI/L y 64 UI/L,  $p=0,012$ ); este último hallazgo no es explicable por la mayor frecuencia de enfermedad alcohólica en los primeros. En los pacientes con CHC se encontraron niveles de AFP y GGT por encima del punto de corte en el 61% y 82% de los casos, respectivamente; mientras que en los pacientes con CH aislada, estos nive-

les estuvieron elevados en el 6% y 59%, respectivamente. Todos los individuos que tenían diagnóstico de CHC, asociado o no a la presencia de CH, tenían al menos uno de los dos marcadores por encima del rango de la normalidad. Los resultados de otros análisis exploratorios se pueden ver en la tabla 4.

**Tabla 2.** Características clínicas de los pacientes del estudio.

Característica	Frecuencia N = 89	Porcentaje %
Várices esofágicas	57	64
Ascitis	55	61,8
Coagulopatía	41	46
Encefalopatía hepática	34	38,2
Peritonitis bacteriana espontánea	14	15,7
Antígeno de superficie del virus B positivo	13	14,6
Síndrome hepatorenal	8	8,9
Anticuerpos contra el virus C	6	6,74
Estadio A de la Clasificación Child	21	25,8
Estadio B de la Clasificación Child	34	38,2
Estadio C de la Clasificación Child	34	38,2

**Tabla 3.** Comportamiento de la alfa-fetoproteína y la gamma-glutamiltanspeptidasa según el diagnóstico.

	Cirrosis hepática N = 66	Cirrosis y carcinoma N = 23	Valor de P
<b>AFP</b>			
<i>Mediana</i>	2,93 ng/mL	20 ng/mL	P = 0,01
<i>(Percentil 25-75)</i>	(2,03-5,88)	(4,95-779,00)	
<b>GGT</b>			
<i>Mediana</i>	109 UI/L	208 UI/L	P = 0,04
<i>(Percentil 25-75)</i>	(47,25-191,50)	(100,00 - 355,00)	

## DISCUSIÓN

La enfermedad hepática crónica es responsable de una de cada cuarenta muertes que ocurren cada año en el mundo (14); en el presente estudio se incluyeron individuos con las dos manifestaciones de la enfermedad hepática crónica, la CH y el CHC. Dos terceras partes de los pacientes tenía un diagnóstico de CH, mientras una tercera parte tenía CHC. De manera similar a lo reportado por otros grupos, la mayor parte de estos carcinomas se desarrollan en el contexto de una CH (11, 13, 15). La enfermedad hepática alcohólica fue la primera causa de CH en los pacientes del estudio; en menos del 20% de todos los cirróticos se identificó la infección crónica por virus hepatotrópicos como causa principal de la misma. Este comportamiento es usualmente

visto en países desarrollados, en los cuales se ha logrado controlar parcialmente la diseminación de la infección por el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (13). Sin embargo, en nuestro medio, estas cifras son reflejo de la alta frecuencia de abuso del alcohol, pues según lo reportado por Torres (16), en un estudio de prevalencia llevado a cabo en las principales ciudades del país y lo informado por Degenhardt y cols (17), aproximadamente el 12% de población colombiana abusa del alcohol. Igualmente, la mayor proporción de personas de sexo masculino en el presente estudio pudiese ser explicada en parte por esta última situación (16). La prevalencia de cirrosis criptogénica (16,9%) y cirrosis de origen autoinmune (14,6%) encontradas en esta población fueron similares a las informadas previamente en la literatura (13, 18). La ascitis es la complicación más comúnmente reportada en los individuos con CH, se encuentra aproximadamente en 60% de ellos tras 10 años de seguimiento (2, 19); en los pacientes de este estudio se identificó en un porcentaje similar (61,8%). Por otra parte, es llamativa la alta frecuencia de várices esofágicas en nuestros pacientes (64%); esta complicación se ha reportado en la literatura en 50% de individuos con hipertensión portal independientemente del estadio de la enfermedad (13, 20).

**Tabla 4.** Valores de AFP según algunas características del tumor en pacientes con carcinoma hepatocelular.

Característica	Mediana (Percentil 25-75)	Valor de P
Lesiones hepáticas múltiples (N= 17)	340 ng/dL (4-4584)	0,74
Lesión hepática única (N = 16)	269 ng/dL (9,5-4729)	
Invasión vascular (N = 5)	3731 ng/dL (181-31161)	0,09
Sin invasión vascular (N = 28)	60 ng/dL (4,8-3111)	
Metástasis extrahepáticas (N = 7)	273 ng/dL (29-3731)	0,53
Sin metástasis extrahepáticas (N = 26)	55 ng/dL (4,5-6861)	
Lesiones mayores a 2 cm (N = 30)	271 ng/dL (5,8-4230)	0,85
Lesiones menores o iguales a 2 cm (N = 3)	6 ng/dL (*)	

\*No calculable por el bajo número de pacientes (N = 3).

La gran mayoría (91%) de los tumores encontrados en los pacientes del estudio presentaba un diámetro mayor a 2 cm; porcentaje mayor al reportado por Mazzaferro y cols, quienes en el contexto de un estudio de intervención terapéutica de individuos con CHC informan que 55% de ellos tenía lesiones neoplásicas mayores a 3 cm (21). Esta diferencia podría explicarse por la dificultad para el segui-

miento de los pacientes en nuestro medio, favorecida por las frecuentes fallas en el acceso al sistema de salud y a la falta de adherencia al cuidado médico de algunos pacientes.

La AFP y la GGT han sido empleadas como marcadores útiles para el seguimiento de los pacientes con CH, con el fin de detectar precozmente la aparición de CHC (22-24). El principal objetivo del estudio era comparar los niveles de AFP y GGT encontrados en los pacientes con diagnóstico de CH, con los niveles en aquellos con diagnóstico de CHC asociado a CH. Se pudo establecer que la mayoría de individuos con CH sin CHC tiene niveles normales de AFP y ligeramente aumentados de GGT, independientemente de la etiología subyacente. Soresi y cols reportaron que el 70% de los pacientes con CHC tiene niveles elevados de AFP (23), mientras que Farinati y cols informaron una cifra de 54%, la cual es similar a la encontrada en el presente estudio (25).

El valor de la GGT como marcador único para la detección del CHC es muy pobre (22); sin embargo, se ha descrito que cuando se utiliza combinada con la AFP la utilidad es mayor (22, 26). Así mismo, las personas con CHC asociado a CH, tienen niveles significativamente más elevados de ambos marcadores cuando se comparan con aquellos que tienen únicamente CH. En el presente estudio los niveles séricos de AFP y GGT estaban sobre el límite superior normal en 61% y 82% de los pacientes con diagnóstico de CHC, respectivamente. Es importante resaltar que ninguno de los pacientes con CHC presentaba ambos marcadores dentro del rango normal; este hallazgo podría ser de utilidad para fines de tamización en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Dentro de las limitaciones del presente estudio, debemos considerar que podría haber existido un sesgo derivado de la recolección de los datos por ser un estudio retrospectivo. Además, dentro del grupo de pacientes con CHC se han descrito elevaciones mayores en los valores de AFP en aquellos individuos con tumores mayores de 2 cms o con invasión vascular tumoral (27, 28). Sin embargo, en nuestro estudio, pese a encontrar estas diferencias, no alcanzaron significancia estadística; este comportamiento posiblemente se debe al tamaño de la muestra.

En conclusión, este es el primer estudio en nuestro medio que demuestra que en pacientes con CHC los niveles de AFP y GGT son significativamente más altos que en individuos con CH aislada; además ningún paciente con CHC presentó valores normales en forma simultánea en los análisis de AFP y GGT. Sería importante considerar, en un futuro, la realización de estudios adicionales en individuos con enfermedad hepática crónica con seguimiento a largo plazo empleando estos marcadores.

## Agradecimientos

Este es un proyecto financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS, código 1115 041 6445, y la Universidad de Antioquia.

## REFERENCIAS

1. Friedman S. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-S53.
2. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of Cirrhosis and Ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654.
3. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-472.
4. Sistema de información estadística de la OMS [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; c2009 [actualizado 2009 Feb 06; citado 2009 May 25] Disponible en: <http://www.who.int/whosis/es/index.html>
5. Parikh S, Hyman D. Hepatocellular Cancer: A Guide for the Internist. *Am J Med* 2007; 120: 194-202.
6. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
7. Boyle P, Levin B, editors. World cancer report. Lyon: IARC Press; 2008. p. 350-357.
8. El-Serag H, Rudolph K. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576.
9. Kew M, Dos Santos H, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971; 4: 408-411.
10. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
11. Llovet J, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol* 2003; 38: S136-S149.
12. Bruix J, Sherman M, Llovet J, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs A, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430.
13. Schuppan D, Afdhal N. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-351.
14. Perz J, Armstrong G, Farrington L, Hutin Y, Bell B. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-538.
15. Llovet J, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917.
16. Torres Y. Alcohol: Prevalencia de consumo y dependencia en Colombia. *Rev Med CES* 2000; 14: 60-72.
17. Degenhardt L, Chiu W, Sampson N, Kessler R, Anthony J, Angermeyer M, et al. Toward a Global View of Alcohol, Tobacco, Cannabis, and Cocaine Use: Findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLOS Medicine* 2008; 5: 1053-1067.
18. Caldwell S, Oelsner D, Iezzoni J, Hespenheide E, Battle E, Driscoll C. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-669.
19. Ginès P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-128.
20. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations: prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 243-256.
21. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients Awaiting Liver Transplantation. *Ann Surg* 2004; 240: 900-909.
22. Zhou L, Liu J, Luo F. Serum tumour markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1175-1181.
23. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonifissuto G. Alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 1747-1753.
24. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 273-278.
25. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 524-532.
26. Yao D, Dong Z, Yao M. Specific molecular markers in hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 241-247.
27. Tangkijvanich P, Anukularnkusol N, Suwangool P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijava P. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 302-308.
28. Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. Analysis of 606 patients. *Cancer* 1989; 64: 1700-1707.