

KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA ALFA-FETOPROTEİN DÜZEYLERİ

ZİLELİ, N., KOŞAY, S., ŞİMŞEK, İ., BAHAR, İ.H.

ABSTRACT : N.ZİLELİ, KOŞAY,S., ŞİMŞEK, İ., BAHAR, İ.H.Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Dept.of Internal Medicine and Dept.of Microbiology.

The role of hepatic cirrhosis in the etiology of hepatocellular carcinoma and the diagnostic value of alpha-fetoprotein in this carcinoma are well known. In this report, it has been shown that quantitative measurements of alpha fetoprotein are higher than the normal values in cirrhotic patients.

Cirrhotic patients with serum alpha-fetoprotein levels higher than 25 ng/ml should be checked at short intervals for possibility of hepatocellular carcinoma.

KEY WORDS : Hepatic cirrhosis, Hepatocellular carcinoma, alpha-feto protein (AFP).

Tanı ve tedavide giderek artan yenilikler karaciğer tümörlerinin erken tanısı konusunda da yeni ufuklar açmıştır.

Hepatosellüler kanser insidensinin sanılanın tersine çok yüksek olduğu son yıllarda çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (2,3). Bu durum Afrika'da daha belirgindir. Gelişmekte olan ülkelerde hepatosellüler kanserler daha sık görülmekte olup, bu, gıda maddelerinin iyi korunamaması sonucu aflatoxine maruz kalma oranının artmasına bağlanmaktadır. Sherlock'a göre insidensin artması ve değişmesi sirozun sıklığının değişmesine bağlanabilir (10).

Hepatosellüler kanser etyolojisinde siroz predispozan bir faktördür. Çeşitli yayınlarda hepatosellüler kanserlerin %19-86 sirozla birlikte bulunduğu bildirilmiştir (8,10).

Hepatosellüler kanserli hastalarda serumda alfa-fetoproteininin kalitatif olarak saptanmasının değerli olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (1,4,5,8,10). Son yıllarda kantitatif

Ölçümlerin yapılmasıyla etyolojide rol alan sirozlu hastalarda hepatosellüler kanser gelişme riskinin takip edilmesi gerekliliği savunulmaktadır. Biz de çalışmamızda sirozlu hastaların serumlarında alfa fetoprotein düzeylerini ölçtük. Amacımız Alfa-fetoprotein düzeyleri ve hepatosellüler kanser gelişmesi ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde ve alfa-fetoprotein testleri Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarında yapılmıştır. 25 dekompanse karaciğer sirozlu hasta serumunda alfa-fetoprotein ölçümleri yapıldı. Bu hastalarda hepatosellüler kanser araştırıldı. Yeni için anamnez, fizik muayene dışında biyokimik testler ve ultrasonografiden yararlanıldı. Alfa fetoprotein ölçümlerinde ise EIA (enzim immunoassay) yöntemi kullanıldı. Sirozlu olmayan bir hepatomalı hastamız da hepatomalı diğer hastalarımızla birlikte değerlendirildi.

SONUÇLAR

Araştırdığımız hastalarca sonuçları şöyle özetleyebiliriz :

Tablo 1 de 25 sirozlu hastanın kantitatif alfa-fetoprotein ölçümleri görülmektedir. Bu değerler ng/ml cinsinden olup, 25 sirozlu hastanın 5'inde serumda alfa-fetoprotein hiç saptanmamış, 12 hastada da 25 ng/ml'nin altındaki değerlerde saptanmıştır. (25 ng/ml'nin altındaki bu değerler normal kabul edilmektedir). Diğer 7 hastada alfa-protein düzeyi hepatosellüler kanser tanısını koyduracak kadar 1000 ng/ml'nin üzerindedir.

Tablo 2 de yüksek alfa-fetoprotein düzeyleri saptanan olguların ultrasonografi ile değerlendirilmeleri görülmektedir. Bu olguların aynı zamanda çok yüksek alfa-fetoprotein seviyesi bulunan 3 tanesi, ultrasonografi ile hepatoma olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalar baştan malignite kuşkulu olup, sirozlu hastalarda rutin bir tarama sırasında ortaya çıkarılmıştır.

Tablo 3 de hepatomalı 4 hasta değerlendirilmiştir. Kliniğimizde yatarak hepatoma tanısı konulan siroz zemininde gelişmiş 1 hepatomalı hasta da, diğer 3 hasta ile birlikte değerlendirildi. HBSAg pozitif olup, siroz zemininde gelişmiş 3 hastamızda alfa-fetoprotein seviyeleri 1000 ng/ml nin üzerindedir. Dördüncü hastamızda ise hem sirotik olmayıp, HBSAg ve AntiHBS olumsuzdur. Alfa-fetoprotein düzeyi de 25 ng/ml'nin altındadır.

Kliniğimize çalışmamıza başladıkten sonra barıvıran 25 sirozlu hastanın yalnızca 2 si kadındır. Hepatomalı hastaların ise yalnızca biri kadındır. Bu hastada da hepatoma siroz zemininde gelişmiştir. Hasta sayısının az olması nedeni ile sirozun hepatoma ile birlikte olma oranı verilmemiştir.

Tablo 4 te hastaların yaş gruplarına dağılımı görülmektedir. Hepatomalı ve yüksek alfa-fetoprotein seviyeli hastalar sirozun çok görüldüğü yaş gruplarında bulunmaktadır. Bu hastalar 41-60 yaş arasındadır.

Tablo 5 de görüldüğü gibi sirozla ilgili yakınmaların başladığı süre ile alfa-fetoprotein yüksekliği ve hepatoma arasında ilişki görülmüdü. Bir yıldan kısa süre siroza bağılı yakınmaları olan 3 hastada alfa-fetoprotein yüksekliği ve 1 hastada da hepatoma bulunmuştur.

TARTIŞMA

Bilindiğı gibi hepatosellüler kanserler sıklıkla siroz ortamında gelişmekte olup,tanı koymak bu hastalarda önemli bir sorun oluşturmaktadır. Siroza bağılı bazı bulgular hepatomadaki bulguları bir süre gizler. Oysa serumda alfa-fetoprotein tayini klinik gösterilerden çok daha önce tümör sintigrafı ile saptanacak düzeye gelmeden pozitif bulunabilmektedir (10).

Bu da alfa-fetoprotein risk faktörü olan sirozlularda aranmasının oldukça basit bir tarama yöntemi olduğı sonucunu doğurur. Alfa-fetoprotein pozitifliği veya kantitatif ölçümlerle alfa-fetoprotein yükseklikleri hepatoma gelişme riski yönünden ciddi bir şekilde değerlendirilmelidir.

Bu konuda yapılan pek çok araştırmanın ortaya koyduğı ortak sonuçlar şunlardır: Alfa-fetoprotein testi hepatomalı hastalarda pozitif olup,kesin tanı koydurucu düzeyi kantitatif ölçümlerde 500 ng/ml nin üzerindedir. Hepatomalı vakaların %10-20 sinde ise alfa-fetoprotein serumda bulunmayabilir. 500 ng/ml nin altındaki alfa-fetoprotein seviyeleri erişkinlerde hepatosellüler kanserler dışında,akut viral hepatitlerde,kronik hepatit ve sirozlularda bulunabilmektedir (1,4,5,6,9).

Bizim hasta sayımız sınırlı olmakla birlikte literatür bilgisine uygunluk göstermektedir (1,4,5,6,8). Şöyle ki, alfa-fetoprotein sirozlularda ölçüldüğünde hepatosellüler kanser tanısı konan 3 hastada 500 ng/ml nin üzerinde saptanmıştır. Yine hepatoma bulunan bir hastada alfa-fetoprotein yüksek bulunmamıştır. Burada ilginç olan nokta hastanın sirotik olmayışıdır.İtalya'da benzer bir çalışmada 67 düşük alfa-fetoprotein seviyeli sirozlu hastanın 24'ünde ultrasonografi ve rehberli biopsilerle hepatosellüler kanser tanısı konulmuştur (6). Bu hastaların başlangıçta hiçbirisi 500 ng/ml nin üstünde bulunmamıştır. Takip sonucunda ise bunların yalnızca 4 ünde bu değerlerin üstünde bulunmuş diğer vakaların büyük kısmında alfa-protein seviyeleri önceki değerlerin üstüne çıkmıştır. Bu çalışmada da düşük alfa-fetoprotein seviyeleri saptanan sirozlularda hepatosellüler kanserlerin bulunabileceğı ve takip edilmesi gerekliliğı savunulmuştur.

Bize göre sirozlu hastalarda alfa-fetoprotein yüksekliği özellikle HBsAg pozitifliği ile birlikte ise tanıya gidiş açısından çok daha anlamlıdır (6,9). Alfa-fetoprotein seviyesi 25-500 ng/ml arasında ve HBs pozitif sirozlu hastalarda çok daha sık ve ileri tetkikler yapılması gerekmektedir. Yeni bilgilerin ışığında alfa-fetoproteininin etyolojide rol alan bir faktör olduğu savunulmaktadır.

ÖZET

Hepatosellüler kanser etyolojisinde sirozun rolü ve alfa-proteininin tanıya yardımcı bir yöntem olduğu bilinmektedir. Sirozlu hastalarda alfa-fetoproteininin kantitatif ölçümlerle normalden yüksek bulunabildiği çalışmamızda gösterilmiştir.

Alfa-fetoprotein düzeyi 25 mg/ml'nin üstünde olan sirozlularda daha sık aralıklarla ileri tetkikler yapılarak hepatosellüler kanser araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alpert, E.: Alpha-1-Fetoprotein, Clinics in Gastroenterology, Vol.5, No3, September 1976,pp.639-644.
2. Bartoloni St. Omer F., et al. Hepatocellular Carcinoma and Cirrhosis. A review of their Relative Incidence in a 25-year Period in the Florence Area. Hepatogastroenerology 1984 Oct; 31(5):215-17.
3. Bethke B.A. et al. Primary Hepatic Cancer and Liver Cirrhosis. Autopsy Study Covering Fifty Years. Hepatogastroenerology 1984 Oct;31(5): 211-14.
4. Köhn J., Weaver PC: Serum alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma, Lancet 2:334,1974.
5. Kresno SE, Gandosoabrata R, Rumke P. Serum alpha-fetoprotein in Indonesia, Lancet 1970:2:1178-1180.
6. Maringhini A, et.al. Ultrasonographic and radionuclide detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic with low alpha-fetoprotein Levels. Cancer 1984 DEc. 15;54(12):2924-6.
7. Mentş, N.K.: Karaciğer kanserlerinde alfa-fetoprotein sıklığı, İzmir Devlet Hast. Mec., 18:492,1980.
8. Özgüven, Ö. Primer Karaciğer kanserlerinde alfa-fetoprotein sıklığı, İzmir Devlet Hast. Mec., 18:492|1980.

9. Özgüven,Ö.,Manoğlu,K., Sebik, F., Bayat, A.H.: Benign non-tümöral karaciğer hastalıklarında alfa-fetoprotein, Türk Gastroenteroloji Der., 1:583,1980.
10. Sherlock, S.: Hepatic Tumors, Disease of the Liver and Biliary System, Fifth edition, Bluckwell Scientific Publications, London,1975,pp.665-698.
- Dr.N.ZİLELİ,Prof.Dr.Sadun,KOŞAY, Doç. Dr.İ.ŞİMŞEK. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
Yard.Doç.Dr.İ.H.BAHAR. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

Hasta AFP (ng/ml)		Hasta AFB (ng/ml)	
No :		No :	
1	1439,20	14	54,09
2	4,46	15	2115,38
3	7,44	16	3,22
4	0	17	0,74
5	0	18	39,45
6	1,98	19	14,14
7	2,48	20	0
8	0	21	442,93
9	5,45	22	8,18
10	0	23	5,70
11	3,72	24	10,16
13	51,36	25	1040,9

Tablo 1: SİROZLU HASTALARIMIZDA KANTİTATİF ALFA-FETOPROTEİN (AFP) SEVİYELERİ

HASTA NO	AFB (ng/ml)	ULTRASONOGRAFİ NETİCESİ
1	1439,20	8 cm çapında tek tümör
12	51,36	Tümör yok
14	54,09	Tümör Yok
15	2115,38	Sağ lobda multipl tümör
18	39,45	Tümör yok
21	442,93	Tümör yok
25	1040,9	8 cm uzunlukta tek tümör

Tablo 2: ALFA-FETOPROTEİN YÜKSEK VAKALARDA ULTRASONOGRAFİ SONUÇLARI.

HASTA NO :	ULTRASONOGRAFİ	AFP (ng/ml)	SİROZLA	HB _s Ag
1	Sağ lobda tek Solid tümör	1439,20	Sirozlu	Pozitif
15	Sağ lobda multipl tümör	2115,38	Sirozlu	Pozitif
25	Sağ lobu kaplayan ekojen tm.	1040,9	Sirozlu	Pozitif
26	Sol lobda iki adet tümör	0,50	Siroz yok	Negatif

Tablo 3 : HEPATOMALI 4 HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

	0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 Üstü
SİROZLU HASTA	-	3	2	4	11	4	1
AFP YÜKSEK HASTALAR	-	-	-	2	3	2	-
HEPATOMALAR	-	-	-	1	3	-	-

Tablo 4: HASTALARIN YAŞ GRUPLARINA DAĞILIMI

SİROZA AİT YAKINMA SÜRESİ	1 yıldan kısa	1-2 yıl	2-3 yıl	3-4 yıl	4 Yıldan fazla
SİROZLU HASTALAR	11	4	4	5	1
AFP YÜKSEK HASTALAR	3	1	2	1	
HEPATOMALAR	1	-	2		

Tablo 5: SİROZA BAĞLI YAKINMALARIN SÜRESİ İLE ANLAMLI AFP YÜKSEKLİĞE VE HEPATOMA İLİŞKİSİ