بررسی ارزش سطح سرمی AFP (آلفا فیتوپروتئین) در بیماران ناقل HBS Ag برای تشخیص هپاتوسلولار کارسینوما

اسکندر حاجیانی[1]، سید جلال هاشمی[2]، مصطفی چراغی[3]
۱- استادیار، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز
۲- استادیار، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز
۳- متخصص داخلی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

یافته / دوره هشتم / شماره ۱ / بهار ۸۵ / مسلسل ۲۷

چکیده

دریافت مقاله: ۸۴/۸/۱۲، پذیرش مقاله: ۸۴/۹/۱۹

مقدمه: عفونت HBV با (یا بدون) سیروز کبدی در اکثر مناطق جهان جمله ایران مهمترین ریسک فاکتورهای HCC به شمار می روند. HCC در صورتی که زودتر تشخیص داده شود پیش آگهی بسیار بهتری دارد. از مهمترین روشهای غربالگری این تومور در جامعه استفاده از سونوگرافی و اندازه گیری سطح سرمی (AFP) به صورت دوره ای است.
در این مطالعه ارزش و دقت تشخیصی Alfa fetorprotein (AFP) در تشخیص هپاتوسلولار کارسینوم در افراد ناقل سالم مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه توصیفی ـ مقطعی ۲۴۵۲ فرد ناقل HBSAg بدون شواهد سیروز کبدی یا سرطان کبدی بمدت ۳ سال (۱۳۸۰-۱۳۷۸) توسط سونوگرافی و اندازه گیری AFP هر ۶ماه یکبار مورد بررسی قرار گرفته اند. مردان و زنان غیر حامله ای که سطح سرمی افزایش یافته داشتند با روشهای تصویر نگاری مورد بررسی زیادتر قرار گرفته اند.

یافته ها: AFP بالاتر از ng/ml ۲۰ در ۳۲ بیمار دیده شد که در بررسیهای نهایی ۱۳ مورد (۴۰٪) سرطان کبدی HCC به روش بیوپسی و تصویرنگاری ثابت شد. افزایش تولید AFP تنها ۳۵٪ بود که میزان قدرت پیشگویی یک تست جهت تشخیص هپاتوم ناکافی است.

نتیجه گیری: AFP به تنهایی یک روش تشخیص مفید و کارآمد جهت تشخیص سرطان کبد در بیماران ناقل HBSAg نمی باشد و دارای ارزش پیشگوئی کننده و حساسیت و اختصاص قابل قبولی در این بیماران نمی باشد.

واژه های کلیدی: آلفا فیتو پروتئین، هپاتیت B، هپاتوسلولار کارسینوم

آدرس مکاتبه: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، دانشکده پزشکی

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-28]

مقدمه

عفونت ویروسی هپاتیت B (HBV)[1] یکی از مسائل بهداشتی مهم جامعه ما است (۱). بین ۱ تا ۵ درصد جامعه ایران مبتلا به این ویروس بصورت نا قل سالم می باشند (۲). از عوارض مهم کبدی نا شی از این ویروس می توان سیروز کبدی و سرطان کبد یا هپا تو سلولار کارسینوم (HCC)[2] را نام برد (۳). سیروز وعفونت HBV با یابدون سیروز کبدی در اکثر مناطق جهان از جمله ایران مهمترین ریسک فاکتورهای HCC بشمار می روند (۴). HCC در صورتیکه زودتر تشخیص داده شود پیش آگهی بسیار بهتری دارد (۵). از مهمترین روشهای غربالگری این تومور در جامعه استفاده از سونوگرافی و اندازه گیری سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین (AFP) بصورت دوره ای است.(۶و۷) مقادیر با لاتر از mg/lit ۱۰ از AFP در سرم بعنوان یک ریسک فاکتور مستقل پیشگویی کننده HCC در اکثرمطالعات پیشنهاد شده است (۶، ۸، ۹). AFP یک گلیکوپروتئین است که توسط سلولهای سرطانی HCC تولید می شود (۱۲-۱۰) AFP از سال ۱۹۵۶ شناخته شده و جهت کشف موارد ساب کلینیکال HCC بکار رفته است (۱۳، ۱۴).

در این مطالعه بررسی ارزش سطح سرمی AFP بالاتر از ng/ml ۲۰ در بیماران کهHBS Ag مثبت بودند جهت تشخیص HCCمورد ارزیابی قرارگرفته است.

مواد و روش ها

در این مطالعه مقطعی – توصیفی آینده نگر بیماران HBS Ag که بصورت دوره ای در کلینیک سرپایی مورد آزمایشات ادواری قرارگرفته اند از ابتدای سال ۱۳۷۸ تا پایان سال ۱۳۸۰ بمدت ۳ سال جهت مطالعه انتخاب شده اند.

HBS Ag به روش RIA[3] چک شده است. بیماران HCV مثبت، هموکروتوز، ویلسون، خانمهای حامله، هپاتیت حاد ویروسی، هپاتیت اتو ایمیون و یا مصرف داروهای هپاتو توکسیک و تومورهای شکمی از مطالعه حذف شده اند.

تشخیص هپاتوسلولار کارسینوم:

AFP به روش RIA کنترل شد و در صورتیکه مقادیر آنها بالاتر از 20ng/ml بود بیماران از نظرHCC توسط یک روش تصویر نگار رایج مثل سونوگرافی وCT اسپیرال بررسی شدند.در صورتیکه ضایعه فضاگیر توسط روش تصویر نگاری تایید شد آنگاه نمونه بافت شناسی بصورت بیوپسی بسته ویا در صورت عمل جراحی بیوپسی باز تهیه شد.

تعداد ۲۴۵۲ فرد ناقل HBS Ag در این مدت مطاله شدند که بیماران به فواصل ۴تا ۶ ماه کنترل شد.

روش های آماری: با توجه به فرمول حجم نمونه و برآورد واریانس اختلافات در جامعه ۰/۰۰۲۵ = Sz و وقتی برابر ۵۱٪ حجم نمونه محاسبه شده است. از آزمون ANOVA تست آماری برای نتایج داده ها شده است.

یافته ها

سطح AFP در ۳۲ بیمار HBS Ag با لاتر از ng/m ۱۰ بود که کمترین مقدار ۲۴ng/ml بالاترین مقدار ng/ml ۴۰۰ (متوسط ng/ml ۶۹/۶). بود.

HCC در۱۳ بیمار(۴۰٪) به روش بیوپسی و تصویر نگاری اثبات شده که ۹ نفر مرد (سن بین ۷۵ –۴۰ سال) و ۴ نفر زن بودند. سن بین ۶۷ –۳۸ سال HCC در مردان ۲ برابر زنان بود. سن بیماران دارای هپاتوم در کل بین ۷۵ –۳۸ سال بود و متوسط سن ۶۰/۷ سال بوده است. متوسط سنی بیماران مذکر با هپاتوم ۶۲ سال و متوسط سنی بیماران مونث ۵۸/۲ سال بوده است.

سطح سرمی AFP در مردان ng/ml۴۰۰-۲۶ بود متوسط میزان آن ng/ml ۱۲۷/۷ بود.

سطح سرمی AFP در زنان بین ng/ml ۲۵۰-۱۸ و متوسط آنng/ml ۷۲ بود. در کل سطح سرمی متوسط

1. Hepatitis B virus
2. Hepatocelluar carcinoma
3. Radiommunoassay

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-28]

AFP در کل بیماران ۱۱۱/۴ (p<۰/۰۵) بود. سطح متوسط سرمی AFP در مردان بالاتر از زنان بود.

از ۳۲ نفر از بیماران HBS Ag که سطح سرمی AFP بالاتر از ۲۰ng/ml داشتند، هپاتوم (HCC) در ۱۹ بیمار اثبات نشد (۶۵ ٪)، متوسط سن بیمارانی که AFP از ۲۰ng/ml داشتند ولی هپاتوم نداشته اند ۳۲ سال (بین ۶۷ تا۲۵ سال).

بحث

در عفونت مزمن با HBV، شیوعHCC در حدود ۲ تا ۳ درصد در سال است (۱۸-۱۵). سیروز کبدی ریسک فاکتور مهمی جهت ایجاد کارسینوم هپاتوسلولار است. بنابراین تشخیص زودرس و اولیه کارسینوم هپاتوسلولار ممکن است در بهبود طول عمر بیماران با سیروز موثر باشد.توسعه هپاتوسلولار کارسینوم در هپاتیت مزمن Bدر حالیکه سیروز رخ داده باشد بیشتر دیده می شود؛ ولی ممکن است در بیماران مزمن حتی در غیاب سیروز اتفاق بیفتد (۱۹، ۲۰).

حدود ۸۰٪ هپاتوسلولار کارسینوم همراه با سیروز بوده که نمایانگر مهمترین فاکتور پیش سرطانی در این بیماری می باشد. مطالعات نشان داده که تشخیص زودرس کارسینوم هپاتوسلولار در سیروز تنها شانس معالجه این بیماری است (۲۱). پیشنهاد می شود که غربالگری هپاتوسلولار کارسینوم با انجام مطالعات سونوگرافیک و بررسی سطح AFP در تمام بیماران با هپاتیت مزمنB با فواصل زمانی متنوع بین ۴و۱۲ ماه انجام شود(۲۱).با توجه به اینکه هپاتوسلولار کارسینوم عموماً یک بیماری مهلک است طول عمر طولانی مدت زمانی که رزکسیون تومور یا پیوند کبد صورت گیرد حاصل می شود.

افزایش متوسط AFP(بین ۱۰ و ng/ml ۵۰۰) و گهگاه متجاوز از۱۰۰۰ng/ml ممکن است در بیماران با هپاتیت مزمن یا سیروز کبدی دیده شود. افزایش دوره ای (>۱۰ng/ml) در متجاوز از ۲۰٪ بیماران با هپاتیت مزمن و در ۴۰٪ بیماران سیروتیک دیده شده است (۲۵-۲۱).

بالا رفتن آلفافتو پروتئین ممکن است همراه با تبدیل سروکون ورسیون[1] ازe HB آنتی ژنمی به HBe آنتی بادی مثبت همراه با نکروز برایدگینگ[2] کبد باشد (۲۶). این افزایش زمانی که درجه بالائی از فعالیت التهابی در داخل کبد وجود دارد یا در فاز انتهائی هپاتیت حاد وقتی که فعالیت کبد بهبود می یابد رخ می دهد.

هر چند این مشاهدات منتهی به این فرض شده که ترشح غیرمعمول AFP ناشی از تکثیر سلولی یا رژنراسیون کبدی است؛ اما در همه موارد این فرض صادق نیست. برای مثال بعد از رزکسیون کبد (در کبدغیر بیمار) هیچگونه افزایشی در سطح AFP دیده نشده است.سطح آلفا فتوپروتئین (بین ۱۰ ng/ml و ۱۰۰۰ng/ml) در یک محدوده خاص است. به علت اینکه هر دو شرایط خوش خیم یعنی هپاتیت مزمن و سیروز و هپاتوسلولارهای کوچک ممکن است در این محدوده قرار گیرند و از آنجا که پزشکان اغلب به فکر هپاتوسلولار کارسینوم های منشا یافته از سیروز هستند، این حقیقت که AFP می تواند در بیماران با هپاتیت مزمن منحصراً بالا باشد، مشکل کلینیکی بزرگی را بهمراه داشته است.متجاوز از ۴۰٪ بیماران با هپاتوسلولار کارسینوم دارای سطح AFP بالای ۱۰۰۰ng/ml هستند (۲۷). گزارش شده که HCC کوچک تمایز یافته کمتر از ۲ سانتی متر بندرت سطح سرمی AFP قابل تشخیص پیدا می کنند (۲۸). به علت اینکه چنین تومور هائی عموماً توسط غربالگری سونوگرافیک تشخیص داده می شوند تعداد تومورهای AFP منفی در حال افزایش و حساسیت تست AFP برای HCC در حال افت است (۲۹).

تومورهای کوچک عموماً همراه با سطح پائین تری از AFP هستند، هرچند که هیچ ارتباط مستقیم و واضحی بین سطح AFP و اندازه تومور وجود ندارد (۲۹).

مردان با HCC تمایل به سطح سرمی AFP بالاتری از زنان نشان می دهند (۳۰-۲۹). همچنین نشان داده شده که

1. Seroconversion 2. Bridging

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-28]

افزایش بیشتری در سطح متوسط سرمی AFP در بیماران جوانتر وجود دارد (۳۲-۳۱). بیماران HBSAg با HCC دارای فرکانس بیشتری از سطح بالای AFP هستند؛ ولی عموما با هپاتیت مزمن فعال یا سیروز همپوش می شوند. بنابراین اختصاصیت (Specifity) تست AFP برای تشخیص HCC در بیماران با هپاتیت مزمن و سیروز کاهش یافته است (۳۲). چندین مطالعه افزایش آشکار مثبت شدن AFP را در میان بیماران HCC با سیروز زمینه ای نسبت به آنهائی که سیروز نداشته اند نشان داده (۳۳، ۳۴).

حساسیت و اختصاصیت تستAFP به عنوان نشانگر تشخیصی HCC بستگی به سطح انتخاب شده آن دارد. در یک مطالعه روی ۲۳۹ بیمار با هپاتیت مزمن ۲۷۷ بیمار سیروزی و۹۵ مورد HCC در مراحل کلینیکی متنوع دارای حساسیت ۷۸/۹٪ و اختصاص ۷۸٪ وقتی سطح برش بیشتر از ۲۰ng/ml بود برای تشخیص HCC در نظر گرفته شد (۳۵). وقتی سطح سطح برش از ۲۰۰ ng/ml بیشتر باشد اختصاصی شدن تست به ۹۹/۶٪ ولی حساسیت به۵۲/۶٪ افت می کند.برای شناسائی افزایش متوسط سطح AFP در بیماران با بیماری مزمن کبدی یک برش ۴۰۰-۵۰۰ng/ml در کلینیک برای تشخیص HCC بکار میرود.سطح سرمی AFP پیش از آنکه تومور توسط تکنیک های تصویری تشخیص داده شود، ممکن است افزایش یابد.بنابر این یافتن افزایش سطح آلفا پروتئین بدون شواهدی از یک تومور نمی تواند صرفاً معرف مثبت ـ کاذب بودن تست باشد. برای محاسبه اختصاصیت، سوابق باید از بیماران سیروتیکی که بیشتر از یک سال بدون شواهد هپاتوسلولارکارسینوم پیگیری شده اند مشتق شود.عموماً سطح بیشتر از ۵۰۰ ng/ml در بیمارانی که دارای بیماری مزمن کبدی هستند اندیکاسیون تحقیق بیشتر برای یافتن ضایعه را دارند.در بیماری با توده کبدی تشخیص داده شده بوسیله تکنیکهای تصویری و بیماری مزمن کبدی سطح AFP بیشتر از ۵۰۰ ng/ml با تشخیص هپاتوسلولار کارسینوم مطابقت دارد.

در این مطالعه ۳۲ بیمار ناقل HBSAg میزان AFP بالاتر از۲۰ ng/ml داشتندکه از از این تعداد با میزان بالای AFP تنها نفر۱۳(۳۵٪) مبتلا به HCC بودند و ۶۵٪ بیماران بعد از بررسی و پیگیری فاقد شواهدی از HCC بودند.این امر نشان می دهد که افزایش تولید AFP تنها در یک سوم موارد HCC را نشان می دهد و مابقی موارد افزایش AFPبدلیل HCC نمی باشد. به عبارتی دیگر دامنه مثبت جهت نشان دادن هپاتوسلولار کارسینوم توسطAFP تنها ۳۵٪ می باشد که این میزان قدرت پیشگوئی یک تست جهت تشخیص هپاتوم ناکافی می باشد.بعلاوه بیش از دو سوم موارد بالا بودن AFP بدلیل HCC نمی باشد.اگر مقادیر برش را از ۲۰ ng/ml به ۱۵ ng/ml کاهش دهیم شاید موارد مثبت HCC افزایش یابد؛ ولی موارد منفی کاذب زیادتر شده و باعث هزینه های اضافی بر بیمار خواهد شد.

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که همه بیماران با هپاتیت مزمن B و سیروز کبدی با سطح بالای AFP دارایHCC نبوده و غربالگری هپاتوسلولار کارسینوم در بیماران ناقل HBSAg ارزش اقتصادی ندارد.پیشنهاد می شود که سوروایلانس بیماران با هپاتیت مزمن B با مطالعات سونوگرافیک انجام شود و بررسی سطح AFP در بیماران با یافته های مثبت سونوگرافیک جهت تأئید تشخیص بکار رود.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-28]

References

1. Aghazadeh M, Amini S, Mahmoodi M. Prevalence of HBV in members of HbsAg carriers' family in Eastern Azarbayejan and Ardabil. *Zendegi* (Iran Hemophilia Society Quarterly), 1997; 3(6): 49
2. Iran Hemophilia Society Quarterly (*Zendegi*): Editorial, 1997; 3(6): 2-3
3. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699
4. Kao JH, Chen D S. Global control of hepatitis B virus. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 395-403
5. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 273-278
6. Hajiani E, Masjedizadeh R, Hashemi J, Azmi M, Rajabi T. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Southern Iran. *Saudi Med J* 2005 Jun; 26(6): 974-977
7. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25 Suppl 1: 40-7
8. Lopez JB, Balasegaram M, Timor J, Thambyrajah V. Comparison of alpha-fetoprotein with some other tumour markers in Malaysians with hepatocellular carcinoma. *Malays J Pathol* 1997 Jun; 19(1): 53-8
9. Johnson PJ. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001 Feb; 5(1): 145-59
10. Colombo M. Screening for cancer in viral hepatitis. *Clin Liver Dis* 2001 Feb; 5(1): 109-22
11. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 2001 Apr; 34(4): 570-5
12. Kobayashi K, Sugimoto T, Makino H. Screening methods for early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1985; 5: 1100-1105
13. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1): S27–34
14. Oka H, Kurioka N, Kim K. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12: 680-687
15. Pateron D, Ganne N, Trinchet IC. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 65-71
16. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996; 101: 422-434
17. Mima S, Sekiya C, Kanagawa H. Mass screening for hepatocellular carcinoma: experience in Hokkaido, Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 361-365
18. Liaw YF, Tai DI, Chu CM. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology*. 1988; 8: 493-496
19. Aoyagi Y, Isemura M, Suzuki Y. Fucosylated alphafetoprotein as a marker of early hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1985; 2: 1353

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-28]

20. Oyagi Y, Suzuki Y, Isemuna M. Differential reactivity of alpha-fetoprotein with lectins and evaluation of its usefulness in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Gann Mannograph* 1984; 75: 809
21. Loomer JR, Waldmann TA, McIntire KR. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with non-neoplastic liver diseases. *Gastroenterology* 1973; 65: 530
22. Hnson PJ, Portmann B, Williams R: Alpha-fetoprotein concentration measured by radioimmunoassay in the diagnosing and excluding of hepatocellular carcinoma. *BMJ* 1978; 2: 661
23. Opust J, Kithier K, Radl J. Occurrence of fetoprotein in patients with neoplasms and nonneoplastic diseases. *Int J Cancer* 1968; 3: 364
24. Silver HK, Deneault J, Gold P. The detection of alpha 1-fetoprotein in patients with viral hepatitis. *Cancer Res* 1974; 34: 244
25. Johnson PJ, Leung N, Cheng P. `Hepatoma-specific=alphafetoprotein may permit preclinical diagnosis of malignant change in patients with chronic liver disease *Br J Cancer* 1997; 75: 236
26. Liver Study Group of Japan. Primary cancer in Japan. Sixth Report. *Cancer* 1987; 60: 1400
27. Sawabu N, Hattori N. Serological tumour markers in hepatocellular carcinoma. In Okuda K, Ishak KG (eds): *Neoplasms of the Liver*. Tokyo, Springer-Verlag, 1987: 227
28. Peng SY, Chen WJ, Lai PL, Jeng YM, Sheu JC, Hsu HC. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. *Int J Cancer*. 2004 Oct 20; 112(1): 44-50
29. Dohmen K, Shigematsu H, Irie K, Ishibashi H. Comparison of the clinical characteristics among hepatocellular carcinoma of hepatitis B, hepatitis C and non-B non-C patients. *Hepatogastroenterology* 2003 Nov-Dec; 50(54): 2022-2027
30. Namieno T, Kawata A, Sato N. Age-related, different clinicopathologic features of hepatocellular carcinoma patients. *Ann Surg*; 1995; 221: 308
31. Lee HS, Chung YH, Kim CY. Specificity of serum & alpha;-fetoprotein in HBsAg+ and HBsAg-patients in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991; 14: 68
32. Taketa K. Alpha-fetoprotein. *J Medical Technology* 1989; 33:1380
33. Farinati F, Gianni S. Surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is it cost-effective? *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 111-115
34. Yuen MF, Cheng CC, Lauder IJ. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000; 31: 330-335
35. Wun YT, Dickinson JA.Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for liver cancer screening in patients with chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (2): CD 002799

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-28]