

Hepatoselüler Karsinomun Tanısında Des-Gamma-Karboksi Protrombinin Değeri

THE IMPORTANCE OF DES-GAMMA-CARBOXYPROTHROMBIN FOR THE DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Dr.Nadir YÖNETÇİ*, Dr.Mehmet İŞLER*, Dr.Ömer ÖZÜTEMİZ*, Dr.A.Rıza SANUL**, Dr.Taner ONAT***, Dr.Yücel BATUR*

* EÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı, izmir

** SSK Tepecik Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, izmir

*** EÜTF Biyokimya Ana Bilim Dalı, izmir

ÖZET

Hepatoselüler karsinom (HCC) tanısında birçok yıldan beri alfa fetoproteininden (AFP) yararlanılmaktadır. Son yıllarda HCC için başka göstergeler de önerilmektedir. Bu çalışmada, des-gamma-karboksi protrombin'in (DCP), HCC tanısındaki yerini belirlemeyi ve AFP, anti trombin III (AT-III), C-reaktif protein (CRP) ve karsinoembriyonik antijenle (CEA) birlikte bu maksatla kullanım değerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya, 20 HCC olgusu ile, 10 metastatik karaciğer tümörü, 9 kolanjiyelüler karsinom, 14 karaciğer sirozu, 8 kronik aktif hepatit, 9 akut viral hepatit, 23 sağlıklı birey alındı. Plazma DCP düzeyi modifiye Soulier stafilokoağulaz, serum AFP düzeyi EIA, plazma AT-III düzeyi nefelometrik, serum CEA RIA ve serum CRP düzeyi nefelometrik yöntem ile tayin edildi.

HCC tanısında DCP, AFP (sınır değeri 200 ng/ml alınırsa), AT-III, CRP ve CEA'nın sensitivite, sırasıyla %80, 60, 25, 70 ve 30; spesifisite %88, 92, 90, 84 ve 70 olarak saptanmıştır. 500 ng/ml sınır değeri kabul edildiğinde, AFP'nin en spesifik test olduğu gözlenmiştir. DCP ve/veya AFP, 20 olgunun 18'inde pozitif bulunurken, sadece 6 olguda birlikte pozitif oldukları belirlenmiştir.

Sonuç olarak, HCC tanısında DCP sensitif bir testtir ve özellikle AFP'nin duyarlı olmadığı olguların belirlenmesinde katkısı bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinom, Des-gamma-karboksi protrombin

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994, 5: 87-93

Hepatoselüler kanser (HCC), oldukça kötü bir prognoza sahip olup, dünyada her yıl yaklaşık bir milyon kişi bu hastalık nedeni ile kaybedilmektedir (1,2). Erkeklerde yedinci, kadınlarda ise dokuzuncu sıklıkta görülen bir kanser-

Geliş Tarihi: 06.05.1994

Kabul Tarihi: 21.05.1994

Yazışma Adresi: Dr.Nadir YÖNETÇİ
Ege Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Kliniği
Bornova, 35100 İZMİR

SUMMARY

For many years, alpha fetoprotein (AFP) has been used as tumoral marker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC). In recent years des-carboxy-prothrombin (DCP), C-reactive protein (CRP) and anti-thrombin-3 (AT-III) have also been proposed as tumoral markers for the diagnosis of HCC. This study was undertaken to investigate the value of DCP, AFP, AT-III, CRP, and carcinoembryonic antigen (CEA) for this purpose.

Twenty HCC patients were recruited along with a control group composed of 10 patients with metastatic liver tumor, 9 with cholangiocellular carcinoma, 14 with cirrhosis, 8 with chronic active hepatitis, 10 with acute viral hepatitis, and 23 healthy individuals. AFP, DCP, CRP, AT-III and CEA were studied using RIA, modified Soulier staphylocoagulase modified Zielke, nephelometry, nephelometric and RIA methods respectively.

It was concluded that in the diagnosis of HCC, DCP was the most sensitive (80%) when the cut-off value was higher than 30 mU/ml, and AFP was the most specific marker (95%) when the cut-off value was chosen higher than 500 ng/ml.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Des-gamma-carboxy protrombin

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5: 87-93

dir (3). Ülkemizde gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, klinik uygulamada zaman zaman karşımıza çıkmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapinin sonuçları kötü olduğundan, tek tedavi umudu erken dönemde uygulanacak cerrahi rezeksiyondur. Bu nedenle, erken tanı ve cerrahi rezeksiyonun önemli prognostik değeri vardır. HCC erken tanısında, görüntüleme teknikleri, girişimsel ve histopatolojik yöntemlerin yanı sıra, biyokimyasal tümör göstergeleri de önemli yer tutar. Alfa fetoprotein (AFP), uzun yıllar HCC için gerek bir tarama testi, gerekse bir tanı aracı olarak kullanılmıştır

Tablo 1. HCC ve kontrol gruplarındaki yaş ve cins dağılımı.

| Grup | Ölçü Sayısı (Kadın/Erkek) | Yaş* |
|-----------|------------------------------|-------------------|
| HCC | 20 (4/16) | 60.0±6.9(48-71) |
| Met KC Tm | 10(7/3) | 54.8±11.7(36-66) |
| Kol Ca | 9 (4/5) | 55.4±16.3 (18-75) |
| KCS | 14 (8/6) | 54.4±9.7 (36-68) |
| KAH | 8 (6/2) | 41.5±14.9 (27-74) |
| AVH | 9 (5/4) | 34.6±16.5 (18-60) |
| Normal | 23 (7/16) | 45.5±12.7(27-73) |
| TOPLAM | 93 (41/52) | 50.5±14.3 (18-75) |

* Veriler, "ortalama±SD (değişim aralığı)" olarak sunulmuştur.

(4-6). Ancak AFP'nin, HCC olgularında %50'ye varan yalancı negatif sonuç verebilmesi, küçük tümörleri saptamada yeterince duyarlı olmaması gibi bazı dezavantajları nedeni ile araştırmacılar son on yıl içinde HCC tanısı için daha iyi bir gösterge arama çabalarını yoğunlaştırmışlardır (7,8). 1984'te Liebman ve ark.ları (9), RİA yöntemi ile, HCC'İ 76 olgudan 69'unun serumunda des-gamma-karboksi protrombin'in (DCP) mevcut olduğunu, normallerde ise, bu proteinin saptanabilir düzeyde bulunmadığını bildirmişlerdir, izleyen yıllarda DCP'nin HCC için bir gösterge olabileceği düşüncesi diğer birçok araştırmacı tarafından da desteklenmiştir (10,11).

inceleyebildiğimiz literatürde, DCP'nin HCC olgularındaki tanı değerini araştıran çalışmalarda bu göstergenin AFP, anti-trombin III (AT-III), C-reaktif protein (CRP), karsinoembriyonik antijen (CEA) ile bir arada değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Konuya açıklık getirmek amacıyla, bu çalışmada adı geçen tümör göstergelerinin HCC tanısındaki konumlarını belirlemeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Olgular: Çalışmaya, birlikte karaciğer sirozları (KC S) da bulunan 20 HCC olgusu alındı. Bu olgulardan birinin zemininde alkolik karaciğer sirozu vardı, 16'sı HBV, 3'ü HCV enfeksiyonuna bağlı idi. Kontrol grubu olarak, 10 metastatik karaciğer tümörü (Met KC Tm), 9 kolanjiyelüler karsinom (Kol Ca), 14 KC S, 8 kronik aktif hepatit (KAH), 9 akut viral hepatit (AVH) ve HBs Ag negatif 23 sağlıklı birey alındı (Tablo 1).

HCC ve Met KC Tm tanısı, ultrasonografi ile bilgisayarlı tomografi görünüm özelliklerine ek olarak, kapalı veya laparoskopik karaciğer biyopsisi ile; Kol Ca tanısı, ERCP veya PTK incelemeleri ile kondu. Met KC Tm olgularının tümünde, görüntüleme tekniklerine ek olarak, üst gastrointestinal sistem endoskopisi, rektosigmoidoskopi uygulanmış, kolon grafisi çekilmiştir. Met KC Tm olgularında primer odak olarak, ikisinde pankreas tümörü, ikisinde mide kanseri, birer olguda da kolon, özofagus ve safra kesesi tümörleri saptanmıştır. Üç olguda primer odak bulunamadı. Tüm KC S ve KAH tanıları histopatolojik inceleme ile kesinleştirildi. AVH tanısı, klinik bulgular, karaciğer lonksiyon testleri

ve hepatit virüs göstergelerine dayandırıldı. Sağlıklı kontrol grubu, son bir yıldan beri yakınması olmayan, fizik muayene bulguları ile rutin biyokimya ve hematolojik incelemeleri normal, HBs Ag ve anti-HCV negatif bireylerden seçildi. Olguların hiçbirisi, son bir ay içinde, K vitamini, K vitamini antagonistleri almamışlardı, interferon, kortikosteroid veya kemoterapik tedavi gören hastalar çalışmaya alınmadı. Diğer taraftan kronik böbrek yetmezliği, pıhtılaşma sistemini ilgilendiren hastalığı olanlarla, gebe kadınlar da dışlandı.

Yöntemler: Kan örneklen, gece açlığını takiben, sabah 8.30-9.30arasında, antekubital venden alındı. SGOT, SGPT, alkalin fosfataz, serum total bilirübin, serum albümin, serum globülin, protrombin zamanı, eritrosit sedimentasyon hızı, AT-III, ve CEA aynı gün çalışıldı. Aynı zamanda alınan diğer kan örneklerinde şu işlemler yapıldı: DCP çalışması için, 1 cc %3.8 sodyum sitrat üzerine 9 cc kan alındı, 4500 devirde 15 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı. AFP ve CRP için, düz kan örneklen aynı devir ve sürede santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen plazma ve serumlar -20 C'de derin dondurucuda analiz gününe kadar saklandı.

Plazma DCP düzeyi, modifiye Soulier stafilokoagülaz yöntemi (12) ile araştırıldı. Bunun için, stafilokoagülaz (Diagnostica Stago, Asnieres, France) kiti kullanıldı. Bu yöntemin prensibi; fibrinojenin bentonit ile, karboksillenmiş protrombinin ise, alüminyum hidroksit ile adsorbsiyonundan sonra, geriye kalan nonadsorbe karboksillenmemiş protrombinin stafilokoagülaz ile trombin-koagülaz kompleksi oluşturması ve bunun da kinetik olarak kromojenik substratın optik dansitesindeki artış ile ölçülmesidir. Serum AFP düzeyi EIA yöntemi ile Abbott AFP-EIA monoklonal kiti; plazma AT-III düzeyi, nefalometrik yöntem ile Beckman AT-III kiti kullanılarak ölçüldü. Serum CEA, RİA yöntemi el IRMA-coat (Byk-Sangtec Diagnostica GmbH & Co. KG) kiti kullanılarak, serum CRP düzeyi ise, nefalometrik yöntem ile tayin edildi.

Hastalardaki total tümör volümünü bulmak için, BT ile belirlenen her bir tümöral nodulun volümü $4/3 \pi r^3$ formülü (ntümör nodulunun yarı çapı) ile hesaplanarak, elde edilen nodul volümleri toplanmıştır.

İstatistik Değerlendirme: Değerler, ortalama + 1 SD olarak sunulmuştur. Gruplar arasında parametrik verilerin karşılaştırılmasında Student t testi veya Mann-Whitney U testi, değişkenler arasında ilişki varlığını aramak için korelasyon analizi uygulanmıştır. DCP, AFP, AT-III, CEA ve CRP'nin HCC için tanısal değerini belirlemek amacıyla sensitivite, Spesifisite, pozitif ve negatif sonuçların prediktif değerleri hesaplanmıştır (13). $p < 0.05$ önemlilik sınırı olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Olgularımızın, rutin biyokimyasal ve hematolojik sonuçları Tablo 2'de, tümör göstergeleri ise Tablo 3'de sunulmuştur.

Sağlıklı bireylerde plazma DCP düzeyi 13.4 ± 8.2 mÜ/ml (değişim aralığı 6-29 mÜ/ml) bulunmuştur. Normalin üst sınırını belirlemek amacıyla, ortalama'ya 2 SD eklenerek elde edilen 30 mÜ/ml, "sınır değeri" (cut-

Tablo 2. Olgu gruplarımızdaki bazı laboratuvar bulguları.

| | HCC | Met KC Tm | Kol Ca | KCS | KAH | AVH |
|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|
| SGOT (Ü/L) | 128.2 (210.1) | 122.2 (112.4) | 162.0 (99.5) | 94.1 (72.1) | 70.1 (53.1) | 945 (754) |
| SGPT (Ü/L) | 106.7 (189.5) | 98.7 (108.1) | 185.8 (143.2) | 82.0 (97.3) | 80.8 (79.2) | 1579 (1315) |
| Alkalen fosfataz (KAÜ) | 17.9 (9.9) | 24.5 (14.4) | 46.9 (15.0) | 16.1 (13.8) | 10.8 (4.7) | 18.6 (7.6) |
| Total bilirübln (mg/dl) | 1.4 (1.4) | 2.0 (2.9) | 11.7 (10.2) | 2.9 (4.8) | 0.5 (0.2) | 7.9 (7.5) |
| S. Albümin (g/dl) | 3.8 (0.7) | 3.8 (0.7) | 4.1 (0.8) | 3.0 (0.6) | 4.2 (0.5) | 4.2 (0.6) |
| S. Globülin (g/dl) | 3.0 (0.8) | 2.6 (0.9) | 2.4 (0.5) | 3.3 (0.6) | 2.4 (0.6) | 2.5 (0.5) |
| Protrombln zamanı uzaması (sn) | 2.4 (1.4) | 2.4 (2.6) | 2.1 (1.4) | 5.5 (3.9) | 1.8 (1.2) | 2.0 (1.9) |
| Sedimentasyon hızı (mm/saat) | 58.7 (24.1) | 39.9 (26.9) | 49.9 (28.2) | 27.1 (16.9) | 29.6 (37.1) | 15.4 (15.0) |

Tablo 3. HCC ve diğer gruplarda DCP, AFP, AT-III, CRP, CEA düzeyleri

| | DCP (mü/ml) | AFP (ng/ml) | AT-III (mg/dl) | CRP (mg/L) | CEA (ng/ml) |
|-----------|----------------|----------------|-------------------|---------------|----------------|
| HCC | 113.0±77.3 | 310.6±236.3 | 29.4±11.7 | 63.6±40.6 | 9.5±21.6 |
| Met KC Tm | 46.3±39.5" | 114.4±217.0* | 29.1±7.9 | 82.6±55.5 | 20.1±30.8 |
| Kol Ca | 40.0±31.3*** | 34. H 8 1. 1** | 26.0±9.4 | 56.3±66.1 | 17.6±11.9 |
| KCS | 19.6±17.0** | 121.9±218.7* | 16.9±6.5** | 14.7±8.1*** | 3.4±2.2 |
| KAH | 23.0±4.3** | 38.0±36.0** | 29.8±8.9 | 3.5±1.4** | 2.8±2.4 |
| AVH | 16.4±3.4** | 13.8±12.2** | 29.1±11.9 | 4.1±3.0*** | 1.2±0.9 |
| Normal | 13.4±8.2** | 10.8±5.7** | 30.2±6.8 | 3.6.1.3** | 2.6±1.3 |

Veriler ortalama ±SD olarak sunulmuştur. HCC grubu ile karşılaştırıldığında *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

off) olarak alınmıştır. Serum AFP için 200 ve 500 ng/ml, CRP için 30 mg/L değerleri sınır değeri kabul edilmiştir. Laboratuvarımızda, CEA için üst sınır, 4.5 ng/ml; AT-III için 38 mg/dl'dir ve bu rakamlar sınır değeri olarak alınmıştır. Bu belirlenen sınır değerlerini aşan olguların oranları Tablo 4'de sunulmuştur.

On HCC olgusunda hem DCP sınır değerinin üzerinde, hem de AFP 200 ng/ml'nin üzerindeydi. Oysa sadece 6 olguda, hem DCP sınır değerinin üzerinde, hem de AFP 500 ng/ml üzerinde bulunmuştur. Beş olguda, DCP ve AT-III birlikte sınır değerleri üzerinde saptanmıştır. AFP'nin 200 ng/ml üzerinde ve aynı zamanda AT-III'ün sınır değeri üzerinde olması sadece 4 olguda söz konusudur. AFP için sınır değeri 500 ng/ml alınırca, yalnızca 3 olguda AFP ve AT-III'ün birlikte patolojik olduğu görülmüştür. Onbir olguda, DCP ve CRP'nin birlikte yükseldiği saptanmış, 9 olguda hem CRP 30 mg/L'nin üzerinde, hem de AFP 200 ng/ml üzerinde olmasına karşın, 6 olguda hem CRP 30 mg/L'nin üzerinde, hem de AFP 500 ng/ml üzerinde bulunmuştur.

Bu çalışmaya konu olan tümör göstergelerinin Tablo 4'de özetlediğimiz bulgulara göre hesaplanan sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri Tablo 5'de sunulmuştur.

HCC olgularında, AT-III düzeyi ile, protrombin zamanı uzaması arasında negatif bir lineer korelasyon

varlığı dikkati çekmiştir (n=20, r=-0.462, p<0.05). Ayrıca, CRP düzeyleri ile kan lökosit düzeyleri arasında, önemli bir korelasyon bulunmuştur (n=20, r=0.561, p<0.01). HCC olgularında, araştırılan diğer tümör göstergeleri ile hematolojik veya rutin biyokimyasal bulgular arasında korelasyon gözlenmemiştir. Öte yandan, tümör göstergelerinin kendi aralarında korelasyon saptanmadığı gibi, hesaplanan total tümör volümleri ve olgu yaşlarının birbirleri arasında da, bir ilişki tespit edilmemiştir.

HBs Ag negatif ve pozitif HCC'li olgular arasında DCP, AFP, AT-III, CRP ve CEA düzeyleri yönünden istatistik önemde farklılık saptanmamıştır. HCC'li sadece bir olguda tümör çapı 3 cm'nin altında bulunmuştur. Diğer olgularda ya birden çok nodul halinde veya daha büyük çapta idiler. Altı olgumuzda total tümör volümü 100 cm³'ün altında, 14'ünde üzerindeydi. (31.53±28.36 cm³, 461.98±571.51 cm³). Tümör volümü 100 cm³'ün altında olan olgularda plazma DCP düzeyi 71.00±78.41 mü/ml olmasına karşın, üzerinde olanlarda 145.21±67.81 mü/ml bulunmuştur (p=0.032). Tümör volümleri açısından diğer tümör göstergeleri ortalamaları arasında istatistik önemde bir farklılaşma gözlenmemiştir.

Tümör volümü, 100 cm³'ün üzerinde bulunan 14 olgunun, tümünde DCP (%100), 10'unda AFP (%71),

Tablo 4. HCC ve diğer gruplarda, izole ve kombine olarak pozitif test sonuçlu olgu sayıları.

| | HCC n=20 | Met KC TM n=10 | Kol Ca n=9 | KC S n=14 | KAH n=8 | AVH n=9 | Normal n=23 |
|--|-------------|-------------------|---------------|--------------|------------|------------|----------------|
| DCP>30 mÜ/ml | 16 (80) | 4 (40) | 4 (44) | 1 (7) | | | — |
| AFP>200 ng/ml | 12 (60) | 2 (20) | 1 (11) | 3 (21) | — | — | — |
| AFP>500 ng/ml | 8 (40) | 2 (20) | — | 1 (7) | — | — | — |
| AT-III>38 mg/dl | 5 (25) | 1 (10) | 1 (11) | — | 2 (25) | 3 (33) | — |
| CRP>30 mg/L | 14 (70) | 8 (80) | 4 (44) | — | — | — | — |
| CEA>4.5 ng/ml | 6 (30) | 8 (80) | 8 (89) | 5 (36) | 1 (13) | — | — |
| DCP>30 mÜ/ml ve/veya AFP>200 ng/ml | 18 (90) | 6 (60) | 4 (44) | 4 (29) | — | — | — |
| DCP>30 mÜ/ml ve/veya AFP>500 ng/ml | 18 (90) | 6 (60) | 4 (44) | 2 (14) | — | — | — |
| AT-III>38 mg/dl ve/veya DCP>30 mÜ/ml | 16 (80) | 5 (50) | 4 (44) | 1 (7) | 2 (25) | 3 (33) | — |
| AT-III>38 mg/dl ve/veya AFP>200 ng/ml | 13 (65) | 3 (30) | 2 (22) | 3 (21) | 2 (25) | 3 (33) | — |
| AT-III>38 mg/dl ve/veya AFP>500 ng/ml | 10 (50) | 3 (30) | 1 (11) | 1 (7) | 2 (25) | 3 (33) | — |
| CRP>30 mg/L ve/veya DCP>30 mÜ/ml | 19 (95) | 5 (50) | 6 (66) | 1 (7) | — | — | — |
| CRP>30 mg/L ve/veya AFP>200 ng/ml | 17 (85) | 9 (90) | 4 (44) | 3 (21) | — | — | — |
| CRP>30 mg/L ve/veya AFP>500 ng/ml | 16 (80) | 9 (90) | 4 (44) | 1 (7) | — | — | — |
| CRP>30 mg/L ve/veya AT-III>38 mg/dl | 16 (80) | 8 (80) | 4 (44) | — | 2 (25) | 3 (33) | — |

Sonuçlar, "pozitif test sonuçlu olgu sayısı (yüzde)" olarak sunulmuştur.

5'inde AT-III (%36), 9'unda CRP (%64), 4'ünde CEA (%29) sınır değeri üzerinde bulundu. Buna karşın, tümör volümü 100 cm³'ün altında bulunan 6 olgunun 2'sinde DCP (%33), 2'sinde AFP (%33), 5'inde CRP (%13), birinde CEA (%17) sınır değeri üzerinde saptandı, hiçbir olguda AT-III patolojik bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Protrombin prekürsörü olan DCP, karaciğerde sentez edilmekte ve 10 glutamik asit artığı içermektedir. Fonksiyonel olarak aktif protrombin oluşurken, tüm glutamik asit artıkları, K vitaminine bağlı bir tepkime ile gamma karboksi glutamik asit artıklarına dönüşür. Oluşan bu normal protrombin (karboksillenmiş protrombin), içerdiği karboksil grupları ile, Ca⁺⁺'u bağlayarak pıhtılaşma mekanizmasında temel rol oynar. DCP ise, yetersiz karboksilasyondan dolayı, hala glutamik asit artıkları içeren anormal protrombinlere verilen genel isimdir. DCP, teorik olarak 1023 çeşit anormal protrombin içermektedir ve 1023 çeşit antijenik spesifitesi vardır. 1024'üncü protrombin ise, gamma karboksilglutamik asit artıkları bulunan normal protrombindir (14,15).

HCC'li hastalarda plazma DCP aktivitesinin hangi mekanizma(lar) ile yükseldiğini açıklayan değişik görüş

ve bulgular vardır. Okuda ve ark. (16), invitro çalışmalarında hepatoma hücre kültüründe DCP düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Shah ve ark. (17), karaciğer tümörlü erkek sıçanlarda K vitaminine bağımlı karboksilaz aktivitesini normal bulmalarına karşın plazma DCP düzeylerini yüksek olarak saptamışlardır. Bir başka çalışmada, Sakon ve ark. (11), HCC'li hastalardaki DCP yükselmesinin K vitamini yetersizliğine bağlı olup olmadığını ortaya koymak için, HPLC yöntemi ile K vitamini türevleri olan VK1, MK4 ve MK7'nin plazma düzeylerini araştırmışlardır. Sonuçta, K vitamini türevleri olan MK4 ve (VK1+MK4+MK7)'nin HCC'li olgularda normallere oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu saptayarak HCC'de DCP yüksekliğinin K vitamini yetmezliğinden çok, tümöre özgül bozulmuş K vitamini metabolizmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir. DCP'nin doğrudan malign hepatositler tarafından üretildiğini kanıtlayan bir başka bulgu da, tümörün rezeksiyonundan sonra bu proteinin plazma düzeylerinin düşmesidir (15,18).

Bu çalışmada HCC olgularının %80'inde plazma DCP aktivitesi yüksek bulunmuştur. Bu, plazma DCP aktivitesini bizim gibi stafilokoagülaz yöntemi kullanarak tayin eden yazarların sonuçlarıyla genel olarak uyum göstermektedir.

Tablo 5. HCC tanısında DCP, AFP, AT-III, CRP ve CEA'nın yalnız ve birlikte test yeteneği.

| | Test Sensitivitesi (%) | Test Spesifitesi (%) | Pozitif Testin Prediktif Değeri (%) | Negatif Testin Prediktif Değeri (%) |
|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------|---|---|
| DCP>30 mÜ/ml | 80 | 88 | 64 | 94 |
| AFP>200 ng/ml | 60 | 92 | 67 | 89 |
| AFP>500 ng/ml | 40 | 96 | 73 | 85 |
| AT-III>38 mg/dl | 25 | 90 | 42 | 81 |
| CRP>30 mg/L | 70 | 84 | 54 | 91 |
| CEA>4.5 ng/ml | 30 | 70 | 21 | 78 |
| DCP>30 mÜ/ml ve/veya AFP>200 ng/ml | 90 | 81 | 56 | 97 |
| DCP>30 mÜ/ml ve/veya AFP>500 ng/ml | 90 | 84 | 60 | 97 |
| AT-III>38 mg/dl ve/veya DCP>30 mÜ/ml | 80 | 80 | 52 | 94 |
| AT-III>38 mg/dl ve/veya AFP>200 ng/ml | 65 | 82 | 50 | 90 |
| AT-III>38 mg/dl ve/veya AFP>500 ng/ml | 50 | 86 | 50 | 86 |
| CRP>30 mg/L ve/veya DCP>30 mÜ/ml | 95 | 84 | 61 | 98 |
| CRP>30 mg/L ve/veya AFP>200 ng/ml | 85 | 78 | 52 | 95 |
| CRP>30 mg/L ve/veya AFP>500 ng/ml | 80 | 81 | 53 | 94 |
| CRP>30 mg/L ve/veya AT-III>38 mg/dl | 80 | 77 | 48 | 93 |

Soulier ve ark (12) HCC'li 70 olgunun %74'ünde, Tsai ve ark (14) ise, tümör çapı 5 cm'den büyük olan 68 HCC olgununun %68'inde plazma DCP aktivitesini patolojik olarak saptamışlardır. Bu iki araştırıcı grubuna göre, kısmen daha fazla hastada DCP'yi patolojik düzeyde bulmuş olmamız olasılıkla hasta grubumuzun tümör volümlerinin, söz konusu yazarların olgularının tümör volümlerinden hayli büyük olmasıyla ilgilidir. Burada önemli olan bir başka nokta da, EİA veya RİA ile serum DCP düzeyini araştıran çalışmalarda, DCP sensitivitesi daha düşük bulunmuştur. EİA yöntemi ile, Sakon (11), serum DCP düzeyini olguların %54.5'ünde, Brunello ve ark (19) ise, %54'ünde patolojik olarak saptamışlardır. Liebman ve ark (9), RİA yöntemi ile HCC'li olguların %67'sinde serum DCP düzeyini patolojik olarak bulmuşlardır. Bu durum, stafiloagölaz yönteminde plazma DCP aktivitesinin tümünün, EİA yönteminde ise DCP'nin ancak %1'inin ölçülebilmesi ile açıklanmaktadır (14).

Bu çalışmada, ortalama DCP düzeyini HCC'li olgularda, diğer grupların tümünden anlamlı olarak yüksek bulduk, AFP için de benzer durum söz konusudur (Tablo 3). DCP tek başına kullanıldığında daha sensitifken, AFP daha spesifik bir test olarak dikkati çekmiştir. DCP ile AFP'nin birlikte kullanıldığında HCC tanısında sensitivitesini %90, spesifitesini %84 bulduk. Bu iki gösterge birlikte kullanıldığı zaman, Soulier ve ark (12) %87, Fujima ve ark (10) %73, Tsai ve ark (14) ise, %77 test sensitivitesine ulaşıldığını bildirmişlerdir. Bir başka gözlemimiz ise, DCP ve AFP'nin (sınır değeri 500 ng/ml alınsa bile) ayrı ayrı 18 olguda pozitif bulunurken, sadece 6 olguda birlikte pozitif olmalarıdır ki bu, iki testin birbirinin tamamlayıcısı olduğunu ifade etmektedir.

DCP'nin stafiloagölaz yöntemi ile tayin edildiği bazı çalışmalarda KC S'li olgularda %32 ve %11, KAH'lı olgularda ise, %23 ve %0 oranında DCP pozitifliği bildirilmiştir (12,14). Bizim KC S'li olgularımızın %7'sinde, KAH olgularımızın ise %0'ında DCP aktivitesi patolojik bulunmuştur. Biz, DCP aktivitesini Met KC Tm'li olgularımızda %40, Kol

Çalılarda ise %44 oranında patolojik bulduk. Aynı yöntemi kullandığımız Soulier ve ark (12), Met KC Tm'li olguların %7'sinde DCP pozitifliği saptarken, Kol Ca'lı iki olgularında normal düzeyde DCP bildirmişlerdir. Tsai ve ark (14) ise, 15 Met KC Tm olgusunun %13'ünde, DCP düzeyini yüksek bulmuşlardır. Buna göre bizim Met KC Tm'li olgularımızda DCP pozitifliği oranımız yüksek gibi görünmektedir. Ancak, Soulier ve ark'nın olgu grubunda Kol Ca'lı hasta sayısı çok az, diğer çalışmada ise Kol Ca olgusu hiç yoktur.

Her ne kadar, tümör volümleri ile incelediğimiz tümör göstergelerinin hiç biri arasında korelasyon saptanmamış ise de, tümör volümü 100 cm³'ün üstünde olan olgularda, daha küçük tümörülerinkine göre serum DCP aktivitesini önemli derecede daha yüksek bulduk. Öte yandan, tümör volümü 100 cm³'ün üstündeki 14 olgunun tümünde, DCP aktivitesi patolojik iken, bu olguların 10'unda (%71.4) AFP patolojik bulunmuş, oysa tümör volümü 100 cm³'ün altında olan 6 HCC'li hastanın sadece ayrı ayrı ikisinde DCP ve AFP patolojik saptanmıştır. Bu sonuç, ilerlemiş HCC olgularında DCP'yi AFP'ye oranla daha sensitif bulan diğer araştırmaları (12,15,19) desteklemekte, her iki göstergenin de hastalığın erken dönemlerinde yalnızca negatif çıkma şansının fazla olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda AT-III ve CEA ortalama düzeyleri kontrol grupları ile benzerdi. CRP ise, Met KC Tm ve Kol Ca'da HCC olgularından önemli derecede farklı değilken, tümör dışı KC hastalığı olan olgulara ve sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde yüksekti. Sonuçlarımıza göre HCC tanısında CRP sensitivitesi %70 ve spesifitesi %84 iken, CRP ve DCP birlikte kullanıldıklarında bu oranlar, %95 ve %84 olmaktadır. Buna göre, bu çalışma DCP ve CRP'nin birlikte kullanılması ile en yüksek test sensitivitesi elde edilmiştir. Lee ve ark (20), HCC'li hastaların %75'inde CRP'yi sınır değerinin üzerinde saptamışlar, olgularının %88'inde ise, CRP ve/veya DCP düzeyini patolojik bulmuşlardır. Bulgularımız da bu doğrultudadır. Yine sonuçlarımıza göre CRP ve/veya DCP hastalarımızın %95'inde patolojik düzeydedir. Ne var ki,

bu göstergenin komplikasyonsuz olsa bile KC S olgularında %9, asit, hepatik ansefalopati, gastrointestinal kanama veya bakteriyel enfeksiyonlu KC S olgularında ise, %70 patolojik düzeyde olabileceği bildirilmiştir (20). Bizim sonuçlarımıza göre de, Met KC Tm olgularının %80'inde, Kol Ca'luların %44'ünde CRP patolojik düzeyde bulunmuştur ve HCC olgularında CRP düzeyi ile kan lökosit sayısı arasında anlamlı lineer korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, bir akut faz reaktanı olarak CRP'nin değişik etkilere açık olduğunun kanıtıdır. Başka neoplazilerde, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıkta da CRP düzeyinin yükselmesi, bu testin HCC tanısındaki spesifitesini gölgelemekte ise de, CRP tek başına kullanıldığında, "negatif testin prediktif değeri"ni %91, DCP ile birlikte kullanılırsa %98 gibi yüksek düzeylerde bulduk. Bu bulgular, kısıtlamalar göz önüne alındığında CRP'nin HCC tanısında katkısı olabileceğini ve özellikle hastalığı ekarte etmekte birinci basamak testi olarak bir anlamı olduğunu göstermektedir (Tablo 4, 5). CRP incelemesinin yurdumuzda birçok merkezde rutin kullanımda olması, bu sonucun önemini artırmaktadır.

AT-III, bir alfa 2 globülin olup, esas olarak KC'de sentez edilir. Bu proteinin akut KC yetmezliği, KC yağlanması ve KC S'de plazma düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (21,22). Son yıllarda, HCC'de AT-III serum değerlerinin karaciğer hastalığından bağımsız olarak arttığı ve HCC tanısında bir gösterge olarak kullanılabileceği üzerinde durulmaktadır (23,24). Bizim sonuçlarımıza göre, plazma AT-III düzeyi, KC S'li olgularda, diğer tüm gruplara oranla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Buna dayanarak KC S'li olgularda normale yakın bir AT-III değeri, HCC yönünden uyarıcı olabilir ve DCP veya AFP ile birlikte kullanılırsa "negatif testin prediktif değeri"ni %90'lar düzeyinde bulmamız, hastalığın ekarte edilmesinde pratik değer taşıyabilir. Bulgularımız, onkofetal bir antijen olan CEA'nın HCC tanısında fazlaca bir anlamı olmadığını göstermiştir.

DCP'nin HCC nedeni ile hepatektomi veya kemoterapi uygulanan olguların izlenmesinde de en az AFP kadar değerli olduğu bildirilmiştir (9), ancak kesin sonuçların alınması için izlenen olgu sayıları yeterli değildir.

Sonuç olarak, HCC tanısında, DCP'nin en yüksek sensitiviteye, AFP'nin ise, en yüksek spesifiteye sahip olduğu ve iki testin birbirini tamamladığı; her iki testin de erken dönem olgularda sıkça yalancı negatif sonuçları olabileceği, ancak ileri olgularda DCP'nin daha duyarlı bulunduğu ortaya konmuştur. Tarama testi olarak iki göstergenin birlikte kullanılması durumunda en yüksek sensitivite düzeyine, DCP ve CRP ikilisiyle ulaşılmıştır. Öte yandan CRP'nin negatif bulunması, hastalığı dışlamak bakımından oldukça önemli bir ölçüt gibi görünürken, AT-III'ün KC S olgularındaki normal düzeyleri, HCC için bir uyarı olabilir. CEA'nın ise HCC tanısında kayda değer bir önemi yoktur.

KAYNAKLAR

1. NIH Conference. Hepatocellular Carcinoma (Moderator: Di Bisceglie AM) Ann Int Med 1988; 390-401.
2. London WT. Primary hepatocellular carcinoma - etiology, pathogenesis, and prevention. Hum Pathol 1981; 12:1085-97

3. Parkin DM, Stjernsward J, Muir CS: Estimates of the world-wide frequency of twelve major cancers. Bull World Health Organ 1984; 62:163-82.
4. Okuda K: Early detection of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1986; 6: 729-38.
5. Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H: Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBs Ag carrier state. Hepatology 1987; 7: 758-63.
6. Heywood WI, Bender TR, Lanier AP, Francis DP, McMahon BJ, Maynard JE, Serological markers of hepatitis B virus and alpha-fetoprotein levels preceding primary hepatocellular carcinoma in Alaskan Eskimos. Lancet 1982; 2:889-91.
7. Sawabu H, Hattori N. Serological tumor markers in hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Kojiro M (Eds). Neoplasms of the liver. Tokyo: Springer-Verlag, 1987: 227-38.
8. Sheu JS, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee C?S, Hsu HC, Chuang CN, Yang PC, Wang TH, Lin JC, Lee CZ: Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. Gastroenterology 1985;89: 259-66.
9. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo K-J, Lee S-D, Couleman MS, Furie B. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 1984; 310:1427-31.
10. Fujiyama S, Izuno K, Gohshi K, Shibata J, Sato T. Clinical usefulness of des-gamma-carboxy prothrombin assay in early diagnosis of hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 1991; 310:1427-92.
11. Sakon M, Monden M, Gotoh M, Kobayashi K, Kanai T, Umeshita K, Endoh W, Mori T. The effects of vitamin K on the generation of des-gamma-carboxy prothrombin (PIVKA-II) in patients with hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 1991;86: 339-45.
12. Soulier J-P, Gozin D, Lefrere J: A new method to assay des-gamma-carboxyprothrombin - Results obtained in 75 cases of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1986; 91:1258-62.
13. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and Clinical Biostatistics. New Jersey: Printice-Hall International Inc., 1990:229-45.
14. Tsai S-L, Huang G-T, Yang P-M, Sheu J-C, Sung J-L, Chen D-S. Plasma des-gamma-carboxyprothrombin in the early stage of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1990;11:481-7.
15. Weitz IC, Liebman HA. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: a critical review. Hepatology 1993; 18: 990-7.
16. Okuda H, Obatda H, Nakanishi T, Furukawa R, Hashimoto E. Production of abnormal prothrombin (des-gamma-carboxyprothrombin) by hepatocellular carcinoma: a clinical and experimental study. J Hepatol 1987;4: 357-54.
17. Nakao A, Virji A, Carr B, Iwatsuki S, Starzel E. Abnormal prothrombin (des-gamma-carboxy prothrombin) in hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 1991; 38:450-3.
18. Brunello F, Marcarino C, Pasquero P, Gastaldi P, Gonella S, Martinis, Calcamuggi G, Emanuelli G. The des-gamma-carboxyprothrombin for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Ital J Gastroenterol 1993;25: 9-12.
19. Lee F-Y, Lee S-D, Tsai Y-T, Wu J-C, Lai K-H, Lo K-J. Serum c-reactive protein as a serum marker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma, cancer 1989; 63:1567-71.
20. Knot E, ten Catev IW, Drijfhout HR, Kahle LH, Tytgat GN: Antithrombin III metabolism in patients with liver diseases. J Clin Pathol 1984; 37: 523-30.
21. Rozynek JJR, Preux C, Leautaud P, Abramovici J, Di Paolo A, Delcourt AA. Diagnostic value of antithrombin III and aminopyrine breath test in liver disease. Arch Intern Med 1986;146: 677-80.
22. Grieco A, De Stefano V, Cassano A, Ciabattini A, Garufi C, Astone A, Leone G, Barone C. Hepatocarcinoma in cirrhosis-Is antithrombin III a neoplastic marker? Dig Dis Sci 1991; 36:990-2.
23. Villa E, Baldini GM, Pasquinelli C, Melegari M, Cariani E, Di Chirico G, Manenti F. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Italy. Cancer 1988; 62: 611-5.