

Alfa Fetoprotein, Mide Kanseri ile İlişkisinin İncelenmesi

Analysis of Relation between Alpha Fetoprotein and Gastric Cancer

Sebahattin Çelik^{1*}, Erdem Çokluk², Özkan Yılmaz¹, Nejat Almali¹, Mehmet Çetin Kotan¹

¹Van Yüzyüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Van/Türkiye

²Van Yüzyüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van/Türkiye

ÖZET

Amaç: Alfa-fetoprotein (AFP) üreten mide kanserlerinin üretmeyenlere göre daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada, merkezimizdeki AFP üreten mide kanserlerinin sıklığının araştırılması ve üretmeyen tiplerin patoloji sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Mide adenokarsinomu tanısı almış ve ameliyat planı ile genel cerrahi servisine yatırılmış hastalar çalışmaya dâhil edildi. Çalışma 2014-2015 yılları arasında, mide kanseri tanısı almış vakaların verilerinin, prospektif olarak toplanması şeklinde tasarlandı. Hastalardan ameliyat öncesi ve sonrası kan örnekleri alınarak serum AFP düzeyi çalışıldı. Hastane sisteminde kayıtlı patoloji verileri ile AFP düzeylerinin ilişkisi irdelendi.

Bulgular: Toplam 63 hasta değerlendirilmeye alındı. AFP yüksekliği 2 hastada saptandı (insidans= %3.17). Serum AFP düzeyi normal sınırlarda olan hastaların, ameliyat öncesi ve sonrası AFP miktarları sırasıyla; 1.520 ng/mL ve 0.590 ng/mL bulundu ($p < 0.001$). Ameliyat öncesi serum AFP düzeyi ile tümörün evresinin ve nörovasküler invazyon varlığının olup olmaması ilişkisiz bulundu. AFP düzeyi ile metastatik lenf nodu sayısının korelasyonun olmadığı saptandı (Spearman's $\rho = -0.183$, $p = 0.157$). Tümörün yerleşim yerine göre AFP düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0.021$).

Sonuç: Merkezimize başvuran mide kanserleri arasında, AFP üreten tipler çok azdır. AFP düzeyi ile tümörün evresi ilişkisiz gözükmektedir. AFP düzeyi normal sınırlarda olan hastalarda göreceli olarak, distal yerleşimli tümörlerin daha dikkatli değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Alfa-fetoprotein, mide kanseri, tümör evresi

ABSTRACT

Objective: It has been reported that Alpha-fetoprotein (AFP) producing gastric cancers have a worse prognosis than those not producing. We aimed to investigate gastric cancers patients in regards of AFP producing cancers incidence and pathological variables of those not producing AFP.

Materials and Method: Patients who had diagnosed with gastric adenocarcinoma and hospitalized in general surgery ward for operation were enrolled to the study. Study was designed to collect data of gastric cancer patients in a prospective manner between dates 2014-2015 in a university health center. Patients' blood samples were collected before and after surgery for analyzing AFP. The relation between serum levels of AFP and histopathological variables were analyzed.

Results: Totally 63 cases were evaluated. Increased AFP level was observed in 2 cases (incidence=3.17%). Serum AFPs were 1.520 ng/mL and 0.590 ng/mL in preoperative and postoperative period respectively ($p < 0.001$). There were no relation between preoperative AFP levels and tumor stage and neurovascular invasion status. We observed that the correlation between preoperative AFP levels and number of metastatic lymph node was not significant (spearman's $\rho = -0.183$, $p = 0.157$). According to tumor location, there was significant difference in AFP levels ($p = 0.021$).

Conclusion: AFP producing gastric cancers is rare between patients who referred to our center. Tumor stage and AFP levels seems unrelated. Distally located gastric cancers cases should be evaluated cautiously in patients whose AFP levels are in normal range.

Key Words: Alpha-fetoprotein, gastric cancer, tumor stage

Giriş

Alfa fetoprotein (AFP) İnsan fetüsünde ilk kez Bergstrand CG ve Czar B tarafından 1956 yılında gösterildi (1). Mide kanserlerinin bazı tiplerinde

serum AFP düzeylerinin arttığı ilk kez 1970 yılında bildirilmiştir (2). Bu tip mide kanserleri önceleri adenokarsinom tipi mide kanserlerinin, kötü prognozlu bir varyantı olarak kabul edildi, daha sonraki yıllarda Hepatoid gastrik karsinom olarak

*Sorumlu Yazar: Yrd. Doç. Dr. Sebahattin Çelik

Van Yüzyüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Zeve Kampüsü/Van

Tel: 0 (505) 705 79 57, E-mail: scelik@yyu.edu.tr

Geliş Tarihi: 28.06.2017, Kabul Tarihi: 14.07.2017

adlandırıldı (3). AFP üreten mide kanserleri kendi içinde histolojik olarak; Yolk sak tümörleri, Enteroblastik tip, hepatoid tip, ve common adenokarsinom tip olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bazı mide adenokarsinomlarının zamanla hepatoid ya da enteroblastik forma dönüştüğü ve böylece AFP üretme kapasitesine ulaştığı gösterilmiştir (4).

Klinik uygulamada, Hepatosellüler karsinomlu (HCC) hastalarda, AFP düzeyi sıklıkla bakılmaktadır. AFP düzeyinin HCC için önemi ile ilgili, farklı klavuzlarda farklı değerlendirmeler olsa da, son yıllarda tanı ve takipte ultrasona yardımcı olabileceği üzerinde durulmuştur (5,6). Mide kanserinde ise serum AFP yüksekliğinin, agresif tümöre işaret ettiği bildirilmektedir (7). Ancak, AFP düzeyi mide kanserlerinde çoğunlukla normal sınırlarda seyrettiğinden dolayı, bazı mide kanseri tipleri dışında pek araştırılmamıştır (7).

Bu çalışmada, mide adenokarsinomlarında AFP düzeyinin ameliyat öncesi ve sonrası düzeyi irdelendi ve histopatolojik veriler ile ilişkisine bakıldı. Özellikle AFP düzeyinin normal sınırlarda olduğu vakaların plasma AFP miktarları ile histopatolojik özelliklerin nasıl değiştiği sorgulandı.

Gereç ve Yöntem

Dizayn: Çalışma, prospektif bir çalışma olarak tasarlandı ve bir üniversite hastanesinde, (tek merkez) yürütüldü. Çalışmaya hasta alınımına 01.08.2014' te başlandı. Prospektif olarak veriler toplandı ve hastalar takip edildi. Çalışmaya hasta kabulü 01.09.2015' te durduruldu. Hastaların takibi 01.03.2016' ya kadar yapıldı. Ameliyata alınıp rezeksiyon yapılan hastalar çalışmaya kabul edildi.

Çalışma protokolü, 2013 yılında revize edilen Helsinki Deklarasyonu' na göre yürütüldü. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam yazılı olarak alındı. Etik onay Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onandı.

Hasta seçimi: Çalışmanın popülasyonunu mide kanseri tanısı almış bireyler oluşturdu. Çalışmanın sürdürüldüğü merkezde, genel cerrahi servisine yatan tüm mide kanserli olgular değerlendirildi. Ameliyat öncesi klinik ve radyolojik değerlendirmede uzak metastazı olan 8 olgu ameliyat edilmediği için çalışma dışı bırakılırken, ameliyat sırasında *inoperable* olduğu saptanan 12 vaka, yapılan endoskopide ya da ameliyat sonrası patolojik değerlendirme sonucunda özofagus kanseri olan (Siewart tip-1) 7 vaka çalışmadan çıkarıldı. Hastalar çalışma ile ilgili

bilgilendirildikten sonra onay verenler çalışmaya dahil edildi.

Kan örneklerinin alınması, saklanması ve AFP çalışılması: Ameliyattan bir gün önce ve ameliyat sonrası 3.gün, hastaların kolundan 4 cc venöz kan alındı. Kan örnekleri EDTA' lı tüpe alındıktan sonra en geç bir saat içinde (2300 x g 15 dakika) santrifüj edildi. Daha sonra örneklerin plazmaları alınarak -20 derecede saklandı. Alınan örnekler -20 derecede saklandıktan en geç 1 hafta sonra AFP düzeyleri çalışıldı. Serum AFP seviyeleri kemülimunessans mikropartikül yöntemi ile Architect i2000; Abbott Diagnostics, USA cihazı ile, cihaza ait ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

Cerrahi yöntemin seçimi: Proksimal yerleşimli (Fundus, korpus) tümörlere ve kardiadaki tümörlere total gastrektomi ve D2 lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Distal (Antrum, prepilorik) yerleşimli tümörlere ise tümöre en az 6 cm sağlam doku kalacak şekilde distal subtotal gastrektomi ve D2 lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Ameliyat sırasında karaciğer metastazı saptanan, yaygın asiti olan, peritoneal karsinomatozisi olan vakalara eğer kanama ve obstrüksiyon yok ise herhangi bir işlem yapılmadı (Bu hastalar çalışma dışı bırakıldı).

İstatistik Analiz: Tüm veriler SPSS version 20. programı (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren sürekli veriler, ortalama \pm standart sapma olarak verilirken, normal dağılmayan sürekli veriler ise median değer ve minimum maksimum değer olarak verildi. Kategorik veriler oran ve frekans olarak verildi. Tümör evrelerine ve tümör lokalizasyonlarına göre gruplar arasında AFP değerleri arasındaki fark Kruskal-Wallis testi ile incelenirken, nörovasküler invazyonun olup olmasına göre AFP' nin düzeyi arasındaki fark Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Ameliyat öncesi ve sonrası AFP düzeylerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon rank testi kullanıldı. Kategorik değişkenlere ait oranların karşılaştırılmasında Pearson's Ki-Kare testi kullanıldı. Metastatik lenf nodu sayısı ile AFP arasındaki korelasyon Spearman yöntemi ile incelendi. Tip-1 hatanın 0.05' ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya kabul edilme kriterlerine uyan 63 hasta, değerlendirmeye alındı. Hastalar ameliyat öncesi AFP değerlerine göre (20 ng/mL nin üzerinde olup olmamasına göre) değerlendirildi; sadece 2

hastada AFP düzeyi normal sınırların üzerinde idi (insidans %3.17). Her iki hasta kadın idi. Yaşları sırasıyla 38 ve 78 idi. Bu iki hastanın tümörü, distal yerleşimli idi. AFP düzeyi 36.69 olan hastanın patolojik evresi 1 iken düzeyi 50.52 olanın evresi 3 idi.

AFP düzeyinin normal sınırlarda olduğu (<20 ng/mL), 61 hastanın ameliyat öncesi ve sonrası AFP düzeylerinin dağılımı Grafik 1’ de verildi. (preop ve postop medyan değerler sırasıyla 1.520 ng/mL ve 0.590 ng/mL bulundu ($p < 0.001$).

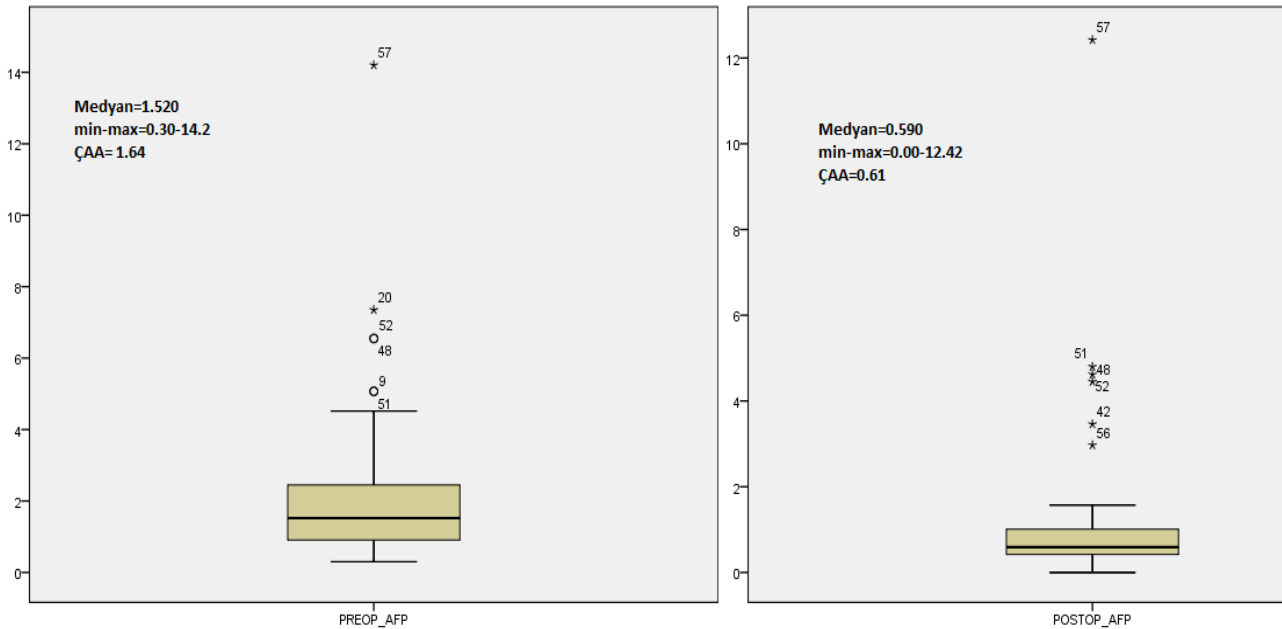
Hastaların TNM tümör evresine göre, ameliyat öncesi ve sonrası AFP değerleri, metastatik lenf nodu sayısı ve nörovasküler invazyonun olup olmadığı Tablo 1 verildi (12). Buna göre tümör

evresinin artması ile metastatik lenf nodu sayısı ve nörovasküler invazyon varlığı anlamlı derecede artarken, preop ve postop AFP düzeyi tümör evresi ile ilişkili bulunmadı.

Nörovasküler invazyon olan 41 vakada preop AFP 1.52 mg/mL iken invazyon olmayan 20 vakada 1.53 mg/mL idi ($p=0.878$).

Ameliyat öncesi AFP düzeylerinin, metastatik lenf nodu sayısı ile anlamlı bir korelasyonunun olmadığı (Spearman’s rho= -0.183, $p=0.157$) bulundu (Grafik 2).

Tümörün midedeki lokalizasyonunun, AFP düzeyi ile ilişkisi Grafik 3 gösterildiği gibi bulundu. Buna göre, distal yerleşimli tümörlerde AFP düzeyi daha yüksek bulundu ($p=0.021$).



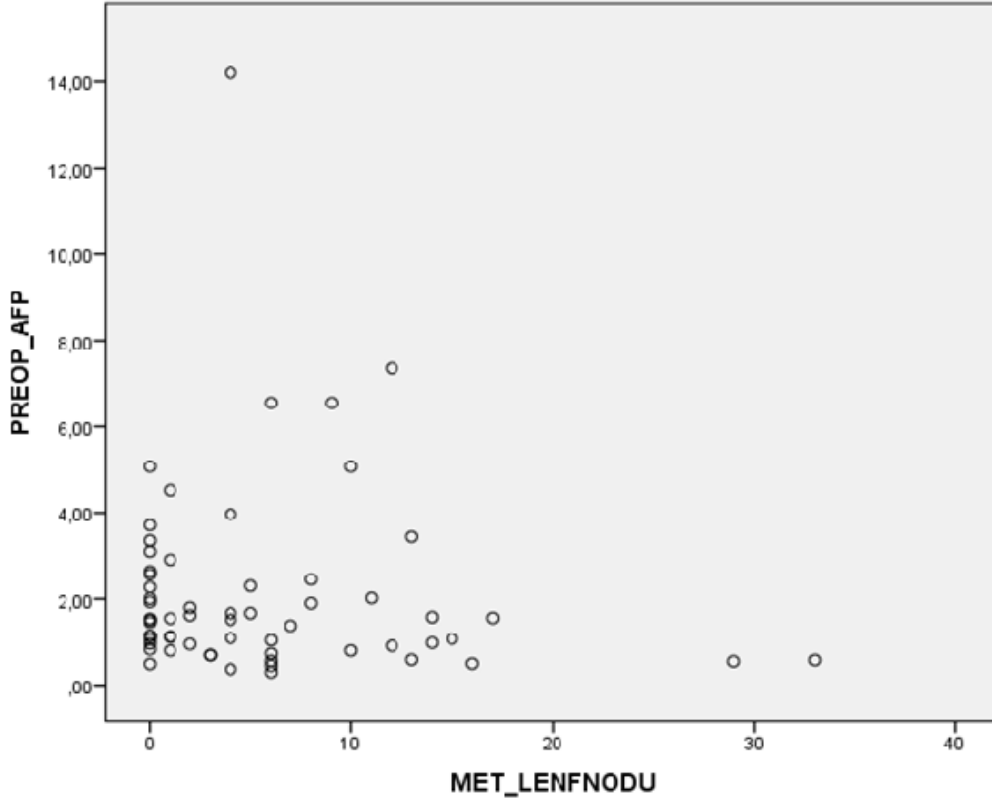
*Min-max; minimum değer- maksimum değer, ÇAA; Çeyrekler Arası Aralık.

Grafik 1. Ameliyat öncesi ve sonrası Alfa-fetoprotein miktarlarının dağılımı.

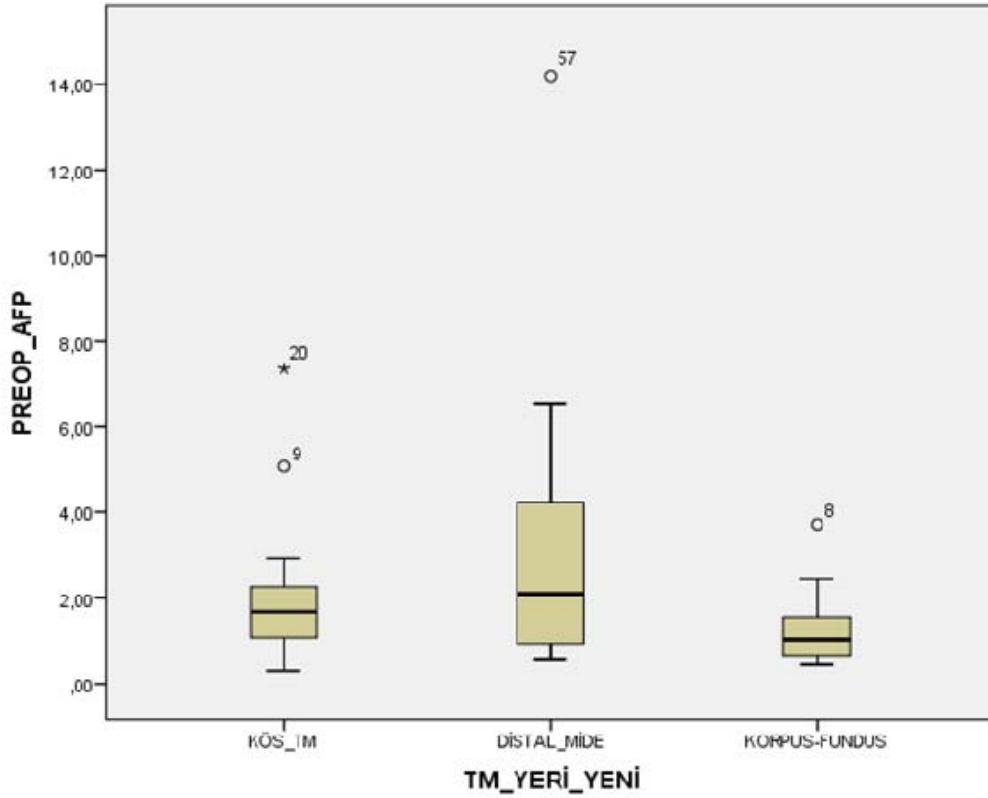
Tablo 1. Tümör evresine göre AFP dağılımı ve patolojik özellikler

	EVRE-1 n=9	EVRE-2 n=19	EVRE-3 n=33	p
Preop. Ortanca AFP (min-max)	1.93 (0.73-3.97)	1.52 (0.49-6.55)	1.46 (0.30-14.2)	0.558
Postop. Ortanca AFP (min-max)	0.50 (0.14-1.19)	0.59 (0.00-4.80)	0.60 (0.10-12.42)	0.889
Metastatik lenf nodu sayısı (ortanca, min-max.)	0 (0-2)	1 (0-9)	6 (0-33)	<0.001
Nörovasküler invazyon varlığı	VAR YOK	1 8	7 6	<0.001

AFP; Alfa fetoprotein, min-max; minumum-maksimum



Grafik 2. Ameliyat öncesi Alfa-fetoprotein düzeyi ile metastatik lenf nodu sayısının korelasyon dağılımı.



Grafik 3. Tümörün yerleşim yerine göre ameliyat öncesi alfa-fetoprotein düzeyleri (KÖS; Kardioözofageyal sfinkter).

Tartışma

Bu prospektif çalışmada; mide adenokarsinomlu vakaların ameliyat öncesi ve sonrası AFP düzeyleri, normal sınırlarda bulunan ve bulunmayan vakalar üzerinden irdelendi. AFP üreten mide kanserleri açısından, hastane temelli insidans %3.17 bulundu. Hirajima ve ark. (8) AFP üreten gastrik kanser oranını %1.8 olarak rapor etmişlerdir. Sun ve ark. (7) derlemesinde bu oranın %1.3 ile %15 arasında olduğu belirtilmiştir. Buna göre, merkezimizdeki mide kanserlerinde AFP üreten tiplerin oran olarak, dünyanın diğer bölgeleri ile benzer olduğu görülmektedir.

AFP, ölçümü hem doku örneklerinden hem de kan örneklerinden immünohistokimyasal/ELISA yöntemleri ile yapılabilmektedir (4,7,8). Literatürde dokudan çalışılan AFP tayini ile serumdan çalışılan AFP tayininin korele olup olmadığı ile ilgili, bildiğimiz kadarı ile herhangi bir çalışma yoktur. Dolayısıyla, serumdan bakılan AFP düzeyinin normal aralıkta olmasının, o mide kanserinin AFP üretmediğini kesin olarak belirtemeyeceğini düşünmekteyiz. Serum AFP düzeyi normal sınırlarda olan hastaların, doku düzeyinde AFP pozitifliği olabileceği düşüncesi ile bu çalışma tasarlandı. Buna göre, ameliyat öncesi ve sonrası AFP düzeylerini incelediğimizde, anlamlı bir düşüşün olduğunu gördük. Bu sonuç, normal sınırlarda olsa dahi tümör odağının AFP kaynağı olduğunu düşündürmektedir.

Daha önce yapılan birçok çalışma, AFP üreten mide kanserleri, AFP için üst sınır kabul edilen 20 ng/mL ya da 25 ng/mL üzerinde olan hastalarda, araştırmıştır (7). Hirajima ve ark. (8) AFP pozitifliğinin kötü prognoz belirtisi olduğunu belirttiği çalışmada, sağ-kalımı etkileyen tek faktörün karaciğer metastazı olduğu belirtilmiştir. AFP pozitifliğinin ileride, tümörün karaciğer metastazı yapma riski ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Bu bakımdan, AFP düzeyinin normal sınırlarda olduğu ancak, zamanla artacağı göz önüne alınırsa, hastaların tedavisi açısından AFP düzeyi daha önemli hale gelmektedir.

Mevcut çalışmada, AFP düzeyi ameliyat öncesi dönemde, tümörün TNM evresi ile ilişkili bulunmadı. İlginç olarak, AFP düzeyi normal sınırların üzerinde olan 2 vakamızda da tümör evreleri ile AFP ilişkili değildi. He ve ark. (9) 82 AFP üreten mide kanseri hastasında yaptığı çalışmada da, ameliyat öncesi AFP düzeyinin tümör evresi ile ilişkili bulunmadığı rapor edilmiştir. Evreden bağımsız olarak, AFP düzeyinin artmasının kötü prognoz belirtisi olması, normal sınırlarda olmasına karşın AFP düzeyinin,

göreceli olarak daha fazla olduğu vakalarda da, tedavi planının daha dikkatli yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Nitekim Shimakata ve ark. (10) yaptığı çalışmada, AFP üreten mide kanserlerinin gemcitabine/fluoropyrimidine kombinasyonundan daha fazla fayda görebileceği belirtilmektedir.

Tümörün mide içerisindeki lokalizasyonu ile AFP düzeyi He ve ark. (9) çalışmasında ilişkili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise, midenin distal yerleşimli (antrum ve prepylorik) tümörlerinde AFP düzeyi diğer lokalizasyonlara göre daha yüksek bulundu. Qu ve ark. (11) yaptığı çalışmada hepatoid değişim gösteren mide kanserleri incelenmiş ve antrum yerleşimli tümörlerin diğer bölgelerdeki tümörlere oranla daha fazla AFP ürettiği belirtilmiştir. Antrumdaki hücrelerin, hepatoid değişim ile ilişkili olduğu ve dolayısıyla AFP düzeyini de doğal olarak etkilediği düşünülmektedir (11).

Sonuç olarak, AFP üreten mide kanserleri ender gözlenmektedir. Mide kanserleri içerisinde, serum AFP düzeyi normal sınırlarda olan- ki bunlar mide kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır- vakaların, ameliyat öncesi ve sonrası AFP düzeyleri arasında anlamlı bir değişim olsa da, bu değerler patolojik açıdan agrasif karakterler ile uyumlu değildir. Distal yerleşimli mide tümörlerinin diğer yerleşimlere göre, AFP üreten mide kanserleri olma eğilimi daha yüksek gözükmektedir.

Teşekkür: Çalışmanın veri toplama kısmında desteklerini eksik etmeyen İsmail Deniz' e teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 1956; 8(2): 174.
2. Bourreille J, Metayer P, Sauger F, Matray F, Fondimare A. Existence of alpha fetoprotein during gastric-origin secondary cancer of the liver. *Presse Med* 1970; 78(28): 1277-1278.
3. Yamamura N, Kishimoto T. Epigenetic regulation of GATA4 expression by histone modification in AFP-producing gastric adenocarcinoma. *Exp Mol Pathol* 2012; 93(1): 35-39.
4. Kinjo T, Taniguchi H, Kushima R, Sekine S, Oda I, Saka M, et al. Histologic and immunohistochemical analyses of alpha-fetoprotein--producing cancer of the stomach. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(1): 56-65.
5. Song DS, Bae SH. Changes of guidelines diagnosing hepatocellular carcinoma during the last ten-year period. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18(3): 258-267.

6. Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, et al. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56(4): 908-943.
7. Sun W, Liu Y, Shou D, Sun Q, Shi J, Chen L, et al. AFP (alpha fetoprotein): who are you in gastrology? *Cancer Lett* 2015; 357(1): 43-46.
8. Hirajima S, Komatsu S, Ichikawa D, Kubota T, Okamoto K, Shiozaki A, et al. Liver metastasis is the only independent prognostic factor in AFP-producing gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19(36): 6055-6061.
9. He R, Yang Q, Dong X, Wang Y, Zhang W, Shen L, et al. Clinicopathologic and prognostic characteristics of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8(14): 23817-23830.
10. Shimakata T, Kamoshida S, Kawamura J, Ogane N, Kameda Y, Yanagita E, et al. Immunohistochemical expression profiles of solute carrier transporters in alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Histopathology* 2016; 69(5): 812-821.
11. Qu B-G, Bi WM, Qu BT, Qu T, Han XH, Wang H et al. PRISMA-Compliant Article: Clinical Characteristics and Factors Influencing Prognosis of Patients With Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach in China. *Medicine*, (2016)95(15), e3399. <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000003399>.
12. Ahn HS, Lee HJ, Hahn S, Kim WH, Lee KU, Sano T, et al. Evaluation of the seventh American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Classification of gastric adenocarcinoma in comparison with the sixth classification. *Cancer* 2010; 116(24):5592-2298.