



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأورام

العلاقة بين القيم المصلية لـ ألفا فيتو بروتين و حجم الورم في سرطانة الخلية الكبدية في مستشفى البيروني الجامعي

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأورام

إعداد طالب الدراسات العليا

حازم فارس كسيري

رئاسة

الأستاذ المساعد الدكتور

آصف ديوب

إشراف

الأستاذ المساعد الدكتور

ماهر سيفو

2021

نُوقِشَت هذه الرسالة وأُجيزت بتاريخ 24 / 10 / 2021 م

إشراف

الأستاذ المساعد الدكتور

ماهر سيفو

لجنة الحكم

الأستاذ الدكتور

مروان بشور

عضواً

الأستاذ الدكتور

آصف ديوب

عضواً

الأستاذ الدكتور

ماهر سيفو

مشرفاً

الصفحة	القسم
2	الملخص
3	الباب الأول: القسم النظري
4	الفصل الأول: أورام الكبد
9	الفصل الثاني: سرطانة الخلية الكبدية
32	الفصل الثالث: ألفا-فيتوبروتين
37	الباب الثاني: القسم العملي
38	الفصل الأول: هدف البحث وأهميته.
43	الفصل الثاني: نتائج البحث.
61	الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة.
71	الفصل الرابع: مناقشة النتائج.
75	الفصل الخامس: المعوقات والمحددات.
76	الفصل السادس: الإستنتاجات والتوصيات.
77	الباب الثالث: المراجع REFERENCES
90	Abstract

المخلص

العلاقة بين القيم المصلية لـ ألفا فيتو بروتين و حجم الورم في سرطانة الخلية الكبدية في مستشفى البيروني الجامعي

الدكتور حازم فارس كسيري

مقدمة وهدف البحث:

يعدّ سرطان الخلية الكبدية أشيع خباثة بدئية في الكبد، وهو يحتل السبب الثاني الرئيسي للوفيات المرتبطة بالسرطان في العالم، يهدف بحثنا لتحديد العلاقة بين قيم ألفا-فيتوبروتين المصلية مع حجم الورم في سرطانة الخلية الكبدية.

طريقة البحث و أسلوبه:

دراسة تحليلية راجعة Retrospective Analytical study، أجريت في مشفى البيروني الجامعي بدمشق على مرضى سرطانة الخلية الكبدية البدئية المعالجين في المشفى، خلال مدة 5 سنوات، ما بين 2012/1/1 إلى 2016/12/31، اذ دُرست قيم AFP، حجم الورم وشكله، عدد الكتل، العمر، الجنس، النوع النسيجي ودرجته، الواسمات الفيروسية HBV و HCV أو دراسة الاثنين معاً، وُحددت العلاقة مع مستويات القيم المصلية لـ (الفا فيتو بروتين).

النتائج:

ضمت الدراسة 101 مريضاً بسرطان الخلية الكبدية HCC، وبلغ متوسط العمر 59.7 ± 13.4 (المدى 16-97 عاماً) وكان 93.1% من المرضى بعمر أكبر من 40 عاماً. 79.2% من المرضى ذكور و 20.8% إناث. 54.3% من المرضى لديهم كتلتان ورميتان أو أكثر. بلغ متوسط حجم الورم 4.7 ± 8 سم، وفي 65.1% من الحالات كان حجم الورم أكبر من 5 سم. بلغت نسبة الإصابة بـ HCV 21.1% و بـ HBV 40% و بـ HCV&HBV معاً 2.1%. إن العلاقة بين ارتفاع مستويات ألفا-فيتوبروتين المصلية وزيادة حجم الورم إيجابية وهامة إحصائياً ($P=0.008$, $r=285$).

الاستنتاجات:

وجدنا أن هناك علاقة هامة إحصائياً بين زيادة حجم كتلة سرطان الخلية الكبدية وارتفاع مستويات ألفا-فيتوبروتين المصلية، بالإضافة للقيمة التشخيصية والإنذارية وتحديد المعالجة المبدئية.

كلمات مفتاحية:

سرطان الخلية الكبدية، ألفا-فيتوبروتين ، حجم الورم.

الباب الأول

القسم النظري

يتألف الباب الأول من ثلاثة فصول:

الفصل الأول: أورام الكبد

الفصل الثاني: سرطانة الخلية الكبدية

الفصل الثالث: ألفا-فيتوبروتين

الفصل الأول

أورام الكبد^[1-3]

Liver Cancer

أولاً - مقدمة^[1]: Introduction

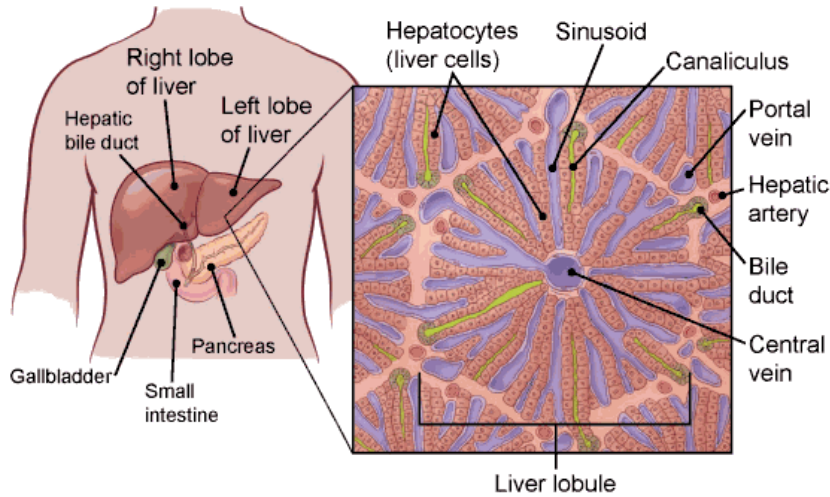
يعدّ الكبد أكبر عضو صلب داخل جسم الإنسان ويقوم بعدة وظائف هامة:^[1]

- 1- استقلاب البروتينات والشحوم والسكريات الممتصة عن طريق الأمعاء.
- 2- تركيب البروتينات الكبدية والدموية (الألبومين والسيريو بلازمين والترانسفيرين وعوامل التخثر [العامل I الفيبيرينوجين، العامل II البروثرومبين، العامل V، العامل VII، العامل VIII، العامل IX، العامل X، العامل XI، العامل XIII، البروتين C، البروتين S، ومضاد الثرمبين Antithrombin] والمتممة).
- 3- تخزين العديد من الفيتامينات (A, D, B12) بكميات كبيرة والفيتامين K والفوليك أسيد بتركيز أقل) والعناصر المعدنية (كالحديد والنحاس) واستقلاب البيليروبين والأملاح الصفراوية.
- 4- تحطيم واستقلاب الكحول، الأدوية والفضلات السامة بالدم التي تُطرح لاحقاً عبر البول أو البراز.
- 5- تنظيم مستوى السكر في الدم، فبعد تناول الطعام يقوم الكبد بقبض أكثر من نصف الجلوكوز الممتص وتخزينه بشكل غليكوجين أو تحويله إلى لاكتات تتحرر لاحقاً إلى الدوران الجهازي بينما في حالة الصيام يتحرر الجلوكوز من تحطم الغليكوجين أو عبر إستحداث جلوكوز جديد من الحموض الأمينية المتحررة من أنسجة غير كبدية كالعضلات.

6- كما يحتوي على خلايا كوبفر المشتقة من وحيدات النوى التي تقوم بمهمة التخلص من كريات الدم الحمراء الهرمة والمتأذية والجراثيم والحمّات الراشحة ومعقدات ضد-مستضد والذيفانات الداخلية.

يَزن الكبد الطبيعي (1.5 - 1.8) كغ عند الرجل و(1.2 - 1.5) كغ عند المرأة ويشكّل وزنه حوالي (1.8-3.1%) من وزن الجسم الكلي عند البالغين و(5-6%) عند حديثي الولادة، كما يمتد من الحافة الوحشية اليمنى للبطن بشكل مستعرض (15 - 20) سم باتجاه الرهابة، وتأتي ترويته وأكسجته من الوريد البابي بنسبة (70% تروية و40% أكسجة) ومن الشريان الكبدي بنسبة (30% تروية و60% أكسجة)، وهو ذو سطح أملس مصقول ولون أحمر مسمر وبنية فصيصية تشتمل على فصوص أربعة (الأيمن وهو الأكبر والأيسر والمذنب والمربع)^[1].

يتألف الكبد بشكل أساسي من الخلايا الكبدية Hepatocytes وخلايا أخرى تشكل الأوعية الدموية والطرق الصفراوية التي تمتد إلى خارج الكبد ناقلةً المادة الصفراء إلى المرارة أو إلى الأمعاء مباشرةً، هذه الخلايا المختلفة التي يتألف منها الكبد تشكل عدة أنواع من الأورام الخبيثة أو الحميدة تختلف من حيث الأسباب والعلاج والإنذار^[1].



الشكل (1-1): يوضح البنية التشريحية للكبد

ثانياً: أورام الكبد الحميدة ^[1] Benign Liver Tumors

1- الغدومات الكبدية Hepatic Adenoma: ^[1]

تنشأ من الخلايا الكبدية Hepatocytes، أغلبها لا عرضي ولا تحتاج إلى علاج، ولكن بعضها قد تسبب أعراضاً مثل الألم أو وجود كتلة في البطن أو ضيقاً دموياً، تحمل خطورة منخفضة لحدوث التمزق والتوجه لحدوث سرطانة كبد، معظم الخبراء ينصحون بإزالتها.

إن استخدام بعض الأدوية قد يُحَرِّض نشوء الغدومات الكبدية والنساء أكثر عرضةً لحدوث هذه الأورام بسبب تناول مانعات الحمل الفموية على الرغم من أن حدوثها مع مانعات الحمل الفموية نادر، كذلك الرجال الذين يتناولون الستيروئيدات الابتنائية. من الممكن للغدوم الكبدية أن يتقلص حجمه بمجرد إيقاف الدواء المُسبِّب.

2- فرط التنسج العقيدي البؤري Focal Nodular Hyperplasia

(FNH): ^[1]

هو تنسُّو يشبه الورم، ينشأ من عدة أنواع من الخلايا (خلية كبدية hepatocyte، خلايا الطرق الصفراوية bile duct cells، خلايا النسيج الضام connective tissue cells). وعلى الرغم من كونها حميدة، إلا أنه من الصعب تفريقها عن سرطان الكبد، وينصح الأطباء بإزالتها عندما يكون التشخيص غير واضح، ويُنصَح بإزالتها جراحياً عندما تُسبِّب أعراضاً.

إن كلا النوعين من الأورام السابقة من الغدومات الكبدية وفرط التنسج العقيدي البؤري أكثر شيوعاً عند الإناث من الذكور.

ثالثاً: أورام الكبد الخبيثة البدئية Types of Primary Liver Cancer^[1]

1- سرطانة الطرق الصفراوية داخل الكبد Intrahepatic [1]:Cholangiocarcinoma (Bile Duct Cancer)

تُشكّل 10-20% من سرطانات الكبد.

2- ساركوما الأوعية الدموية Angiosarcoma and [1]:Hemangiosarcoma

هي أورام نادرة تنشأ من خلايا الأوعية الدموية للكبد، وتتطور هذه السرطانة عند الأشخاص الذين تعرضوا لكلورايد الفينيل vinyl chloride أو ثوريوم ديوكسيد thorium dioxide وكذلك للراديووم والزرنيخ وهناك بعض الحالات الموروثة مثل داء الصباغ الدموي الوراثي hereditary hemochromatosis، ولا يمكن تحري السبب في أكثر من نصف الحالات.

إن هذه الأنواع من الأورام تنمو بسرعة وتنتشر بسرعة ما يجعل من الصعب إزالتها جراحياً. من الممكن أن يساعد العلاج الكيميائي والشعاعي في إنقاص سرعة تطور هذه الأورام رغم أن علاجها صعب، وتُعالج مثل غيرها من الساركومات.

3- سرطان أرومي كبدي [1]:Hepatoblastoma

هو سرطان كبدي نادر يحدث عند الأطفال عادةً عمر أقل من 4 سنوات، والخلايا تكون مشابهة للخلايا الجنينية، وحوالي كل طفلين من أصل ثلاثة أطفال من المصابين بهذه الأورام يُعالجون بنجاح بالعلاج الجراحي والكيميائي، لكن يصبح من الصعب علاجها عند انتشارها خارج الكبد، وهي تشكل 1% من كل سرطانات الأطفال وحوالي 79% من أورام الكبد البدئية تحت العمر 15 سنة، وتنشأ معظمها من الفص الكبدي الأيمن^[2].

4- أورام أخرى Other Tumors: [1]

إن سرطانات الأوعية الدموية (ساركوما الأوعية الدموية وسرطان البطانة الوعائية الدموية hemangioendothelioma والساركوما المٌضغِيّة embryonal sarcoma والساركوما الليفية fibrosarcoma) تنشأ من نوع من خلايا النسيج الضام تُعرَف باسم اللحمية المتوسطة mesenchyme. هنالك بعض الأنواع من السرطانات التي تنشأ من النسيج العضلي مثل الساركوما العضلية المخططة rhabdomyosarcoma والساركوما العضلية الملساء leiomyosarcoma.

أنماط أخرى أقل شيوعاً تشمل الساركوما السرطانية carcinosarcomas والأورام العجائبية teratomas وأورام الكيس المحي yolk sac tumours والأورام السرطاوية carcinoid tumors واللمفومات [3] lymphomas. إن اللمفوما عادةً تنتشر بشكل مرتشح في الكبد ولكن في بعض الأحيان قد تُشكّل كتلة داخل الكبد.

5- سرطانة الخلية الكبدية Hepatocellular Carcinoma:

وسنتكلم عنها بالتفصيل في الفصل الثاني.

الفصل الثاني

سرطانة الخلية الكبدية [4-96]

Hepatocellular Carcinoma (HCC)

أولاً: مقدمة Introduction

تعدّ سرطانة الخلية الكبدية أشيع خباثة بدئية في الكبد، وهي تحتل السبب الثاني الرئيسي للوفيات المرتبطة بالسرطان في العالم والسابع من حيث الشيوع^[4]، وفي الولايات المتحدة الأمريكية حسب إحصائيات عام 2021 فإن سرطانة الخلية الكبدية تحتل المرتبة الثانية عشرة من حيث الشيوع وأقلها عند النساء وتحتل المرتبة الخامسة من ناحية الوفيات عند الذكور والسابعة عند الإناث^[1].

Figure 3. Leading Sites of New Cancer Cases and Deaths – 2021 Estimates

Estimated New Cases	Male					Female		
	Prostate	248,530	26%			Breast	281,550	30%
	Lung & bronchus	119,100	12%			Lung & bronchus	116,660	13%
	Colon & rectum	79,520	8%			Colon & rectum	69,980	8%
	Urinary bladder	64,280	7%			Uterine corpus	66,570	7%
	Melanoma of the skin	62,260	6%			Melanoma of the skin	43,850	5%
	Kidney & renal pelvis	48,780	5%			Non-Hodgkin lymphoma	35,930	4%
	Non-Hodgkin lymphoma	45,630	5%			Thyroid	32,130	3%
	Oral cavity & pharynx	38,800	4%			Pancreas	28,480	3%
	Leukemia	35,530	4%			Kidney & renal pelvis	27,300	3%
	Pancreas	31,950	3%			Leukemia	25,560	3%
	All sites	970,250				All sites	927,910	

Estimated Deaths	Male					Female		
	Lung & bronchus	69,410	22%			Lung & bronchus	62,470	22%
	Prostate	34,130	11%			Breast	43,600	15%
	Colon & rectum	28,520	9%			Colon & rectum	24,460	8%
	Pancreas	25,270	8%			Pancreas	22,950	8%
	Liver & intrahepatic bile duct	20,300	6%			Ovary	13,770	5%
	Leukemia	13,900	4%			Uterine corpus	12,940	4%
	Esophagus	12,410	4%			Liver & intrahepatic bile duct	9,930	3%
	Urinary bladder	12,260	4%			Leukemia	9,760	3%
	Non-Hodgkin lymphoma	12,170	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,550	3%
	Brain & other nervous system	10,500	3%			Brain & other nervous system	8,100	3%
	All sites	319,420				All sites	289,150	

Estimates are rounded to the nearest 10, and cases exclude basal cell and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder. Estimates do not include Puerto Rico or other US territories. Ranking is based on modeled projections and may differ from the most recent observed data.

©2021, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

الشكل (2-1): يوضح الإحصائيات الأمريكية لعام 2021^[1]

تحصل ما يقارب 80 % من الحالات الجديدة في دول العالم الثالث حيث تبلغ نسبة الحدوث في شرق آسيا وأفريقيا جنوب الصحراء الكبرى 100,000/150، في حين تبلغ 100,000/5 في الولايات المتحدة الأمريكية، وتكون نسبة الإصابة عند

الذكور/الاناث 1:5 في آسيا و 1:2 في الولايات المتحدة الأمريكية، وتزداد نسبة الإصابة مع التقدم بالعمر، حيث يبلغ متوسط العمر عند التشخيص في آسيا 53 سنة وفي الولايات المتحدة الأمريكية 67 سنة^[1].

ثانياً: الأسباب Causes

1- الإلتان الفيروسي Viral Infection:

يُعَدُّ كلُّ من التهاب الكبد B والتهاب الكبد C السبب الرئيسي في حدوث سرطنة الخلية الكبدية ويشكلان معاً 80% من أسبابها^[6].

تنشأ سرطنة الخلية الكبدية عادةً بعد التشمع بمعدل حدوث سنوي 1.7% للمرضى الذين لديهم التهاب الكبد C مع تشمع كبد^[7].

إن حوالي 5-10% من المصابين بالتهاب الكبد B يصبحون حملة مزمنين وحوالي 30% يتطور لديهم التهاب كبد مزمن، والذي قد ينتهي أخيراً بحدوث سرطنة خلية كبدية^[6].

إن عدداً من التغيرات الجينية والتخلُّق المتوالي epigenetic تحدث في الخلايا الكبدية بعد الإصابة بالتهاب الكبد B و C والتي تُعَدُّ عامل خطورة هام في حدوث سرطنة الخلية الكبدية.

إن التغيرات الخبيثة الحاصلة في الخلية الكبدية والمُحرَّضة فيروسيّاً تؤدي إلى تغير في مَتيَلة الجين gene methylation ما يؤثر على التعبير الجيني و يُحرِّض توقف الموت الخلوي المُبرمج apoptosis^[6,7].

يعمل كلُّ من التهاب الكبد B و C على تحريض الخباثة من خلال إحداث الضرر في (الـ DNA والاستقرار الجينومي genomic stability) في الخلية الكبدية، وذلك من خلال تشكل بروتينات تتدخل في عملية إصلاح الـ DNA أو تفعيل الأنزيمات المُطَفِّرة mutator enzyme^[8,9].

إن دور الفيروسات الأخرى في إحداث سرطانة الخلية الكبدية غير واضح على الرغم من أن الخمج المُشارك قد يساعد في تطورها مثل مشاركة التهاب الكبد B مع التهاب الكبد ^[10]D.

2- التشمع Cirrhosis:

بالإضافة إلى التشمع المُسبَّب بالخمج الفيروسي، فإن أنماطاً أخرى من التشمع قد تحدث سرطانة الخلية الكبدية مثل تناول الكحول، حيث إن مرضى التشمع الكحوليين على خطورة عالية للإصابة بسرطانة الخلية الكبدية^[11].

هنالك عدد قليل من الاضطرابات التي قد تُحدث تشمعاً وتؤدي لحدوث السرطانة مثل داء الصباغ الدموي الموروث hereditary hemochromatosis والتشمع الصفراوي البدئي ^[11]primary biliary cirrhosis.

3- أفلاتوكسين Aflatoxin:

إن التعرض للأفلاتوكسين قد يؤدي إلى الإصابة بسرطانة الخلية الكبدية، ويُنتج الأفلاتوكسين من بعض أنواع الفطور مثل فطر الرشاشية الصفراء *Aspergillus Flavus* والرشاشية المُتطفلة *Aspergillus Parasiticus* وذلك عن طريق تلوث الطعام بهذه الفطريات، و يُعدُّ الأفلاتوكسين ساماً جداً للخلية الكبدية، كما أنه يوجد في الحبوب والفول السوداني peanut والخضار، ويشيع في أفريقيا وجنوب شرق آسيا والصين.

إن مشاركة الخمج بالتهاب الكبد B مع التعرض للأفلاتوكسين تزيد من احتمالية حدوث سرطانة الخلية الكبدية بثلاثة أضعاف عن مرضى الخمج بالتهاب الكبد B وحده، وإن الآلية التي تُحدث ذلك هي عبارة عن طيف من الطفرات الجينية^[12,13] بما في ذلك طفرة في الجين p53 الكابح للأورام ^[12]p53 tumor suppressor gene.

كذلك فإن التعرض للأفلاتوكسين يُسبب تبدلات جينية وحيوية بالخلية الكبدية^[14].

4- أسباب أخرى عند البالغين Other Causes in Adults:

البدانة^[15] والسكري^[15] والتدخين^[16] و(الركودة الصفراوية داخل الكبدية المتقدمة العائلية progressive familial intrahepatic cholestiasis عند الأطفال^[17]).
تُعدُّ عقيدات عسرة التصنع high grade dysplastic nodules آفات قبل سرطانية، حيث تبلغ نسبة حدوث السرطانة فيها من 30-40% خلال سنتين^[18].

ثالثاً: المظاهر السريرية لسرطانة الخلية الكبدية Clinical Features of Hepatocellular Carcinoma^[19]

إن المظاهر السريرية لسرطانة الخلية الكبدية تتراوح من أنها غير عرضية حتى التظاهرات المهددة للحياة مثل النزوف من الدوالي، وإن معظم المرضى الذين لديهم سرطانة خلية كبدية غير عرضيين، ويتم كشفها في مراحل مبكرة عن طريق الصدفة.
إن بعض المرضى يكون لديهم أعراض تشمع الكبد المُسبَّب للسرطن.
قد يتطور لدى مرضى التشمع المُشخَّصين سابقاً، أعراض انكسار المعاوضة مثل (نزف من الدوالي أو الحبن) بسبب امتداد سرطانة الخلية الكبدية إلى الأوردة البابية أو الكبدية. في حالاتٍ أخرى فإن المرضى بدون مرض كبدي مزمن معروف أو بدون تشمع تتطور لديهم أعراض جديدة مثل اليرقان والألم البطني ويتم الكشف عن وجود سرطانة الخلية الكبدية باستعمال التصوير الشعاعي والخزعة.

1- المرضى العرضيين Symptomatic Patients:

في حالة الآفات المتقدمة قد يكون لدى المرضى ألم بطني خفيف إلى متوسط، نقص وزن، شبع مبكر أو وجود كتلة مجسوسة أعلى البطن^[20].

2- المتلازمات نظيرة الورمية Paraneoplastic Syndromes:

إن المرضى المصابين بسرطانة الخلية الكبدية قد يتطور لدى بعضهم مظاهر متلازمة نظيرة ورمية، و تتميز معظم هذه المظاهر بوجود إنذار سيء باستثناء احمرار الدم^[21] erythrocytosis وهذه المظاهر السريرية هي:

1- نقص سكر الدم Hypoglycemia:

يحدث عادةً في المراحل المتقدمة من سرطانة الخلية الكبدية، ويُعتقد أن سببه الاحتياجات الاستقلابية العالية للورم، ونقص سكر الدم يكون عادةً بسيطاً غير عرضي، ولكن قد تتطور الحالة وينجم عنه التخليط confusion والنوام lethargy. إن أقل من 5% من الأورام تنتج عامل النمو شبيهاً بالأنسولين، النمط الثاني insulin-like growth factor-II والذي يُحدث نقص سكر دم شديداً في المراحل الأولى للمرض^[22,23].

2- احمرار الدم Erythrocytosis:

والذي يحدث نتيجة إفراز الورم للأريثروبويتين^[24]، وعلى الرغم من أن ارتفاع المستوى المصلي للأريثروبويتين يُشاهد عند 23% من مرضى سرطانة الخلية الكبدية، إلا أن ارتفاع مستوى الخضاب غير شائع، والمرضى الذين يُشخص لديهم سرطانة خلية كبدية دون وجود فقر دم يكون سبب ذلك عادةً يرجع لأسباب أخرى لا تتعلق بإفراز الورم للأريثروبويتين^[25].

3- فرط كالسيوم الدم Hypercalcemia:

يرتبط حدوثه بوجود نقائل عظمية حائلة، ولكن قد يحدث أيضاً دون وجود نقائل عظمية بسبب إفراز البروتين المتعلق بهرمون جارات الدرق من الورم^[26].

4- الإسهال Diarrhea:

يحدث وبشكل غير معتاد لدى مرضى سرطانة الخلية الكبدية إسهال ما ينتج عنه اضطراب في الشوارد مثل (نقص الصوديوم، نقص البوتاسيوم، قلاء استقلابي)^[27,28]، وآلية ذلك غير مفهومة بشكل واضح، ولكن قد تكون نتيجة إفراز ببتيدات تزيد من الإفراز المعوي، ومن هذه الببتيدات: الببتيدات الفعالة

وعائياً vasoactive intestinal polypeptide والغاسترين والبيبتيدات التي لديها رد فعل مناعي شبيه بالبروستاغلاندينات prostaglandin-like immunoreactivity peptide^[28].

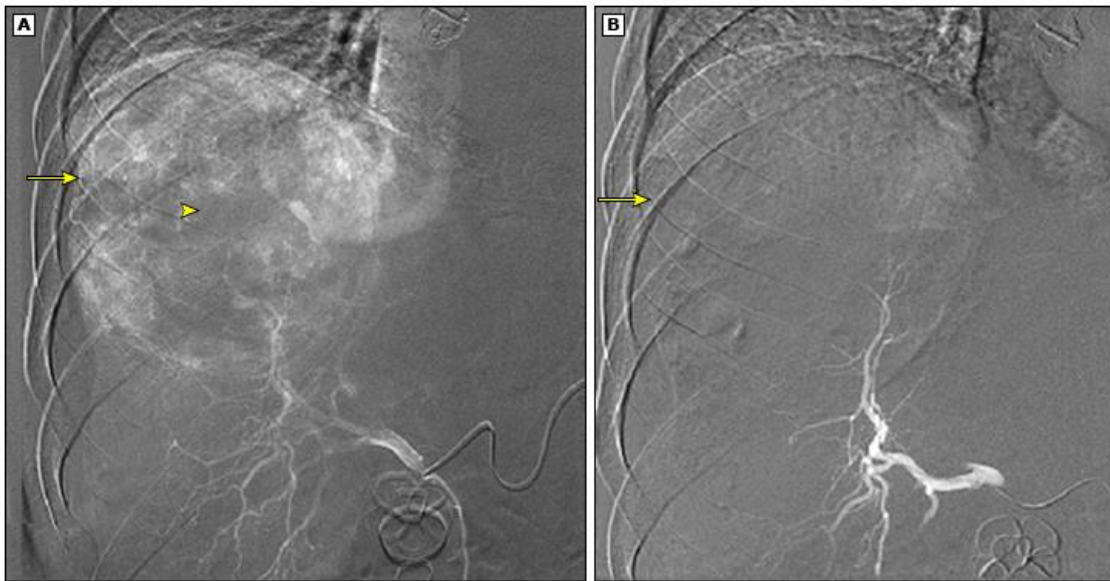
5-المظاهر الجلدية Cutaneous features:

على الرغم من كونها نادرة، إلا أنها تكون متعددة، لكن ليس من هذه المظاهر ما هو نوعي لهذه السرطانة^[29,30]: ويشمل ذلك:

- 1- التهاب الجلد والعضلات Dermatomyositis.
- 2- الفقاع القرطاسي Pemphigus Foliaceus.
- 3- التقران الدهني Seborrheic Keratoses.
- 4- النخالية المدورة Pityriasis Rotunda.

6- تظاهرات سريرية أخرى Other Clinical Features:

والتي تشمل حدوث النزف داخل البريتوان بسبب تمزق الورم (والذي يصاحبه ألم بطني شديد وتوسع البطن، وهبوط ضغط حاد ونقص خضاب حاد، ويُشخَّص بالتصوير الشعاعي، ويُفضَّل استخدام الطبقي المحوري CTScan^[31]، وقد تكون هذه الحالة مهددة للحياة وتتطلب تصوير الأوعية مع تصميمها embolization أو جراحة)^[32]. الشكل (1-2).



الشكل (1-3): تصميم embolization لسرطانة خلية كبدية نازفة^[58]

على الرغم من أن حدوث نسبة انتشار عالٍ لسرطانة الخلية الكبدية في اللبريتوان، لكن التدخل الجراحي المتأخر قد يُؤخّذ بعين الاعتبار في الحالات التالية:

1- يرقان انسدادى بسبب غزو الشجرة الصفراوية.

2- حرارة بسبب تنخر الورم.

3- خراجة كبدية متقيحة (نادرة جداً) [33].

7- نقائل خارج كبدية Extrahepatic Metastases:

توجد النقائل خارج الكبد عند بدء تشخيص السرطانة الخلية الكبدية في 10-15% من الحالات [34-36]، وهي أكثر شيوعاً في مرضى المراحل المتقدمة (ورم أكبر من 5 سم، غزو أوعية كبيرة) [35,37,38].

تحدث النقائل خارج الكبد كنكس لسرطانة الخلية الكبدية بعد العلاج الناحي لسرطانة الخلية الكبدية locoregional therapy في 5-25% من المرضى [39-41].

أكثر أماكن الإنتقالات شيوعاً خارج الكبدية هي الرئتين والعقد اللمفية داخل البطن والعظام [42] والغدة الكظرية على الترتيب، وتُعدّ النقائل الدماغية نادرة جداً (0.2-2%) ويكون المعدل أعلى عند من لديهم نقائل في أماكن أخرى من الجسم أو في الحالات المتقدمة جداً من سرطانة الخلية الكبدية [43,44].

إن اعتلال العقد اللمفاوية حول الكبد لا يُعدّ نقائل خارج كبدية.

رابعاً: المشعرات المصلية [19] Serum Markers

1- ألفا-فيتوبروتين Alpha-Fetoprotein:

سيتم التحدث عنه في الفصل الثالث فقرة علاقة ألفا-فيتوبروتين مع سرطانة الخلية الكبدية.

:MicroRNAs -2

تمت دراسته كواسم محتمل لسرطانة الخلية الكبدية أساساً^[45-47]، وهو يحدد بدقة وجود سرطانة خلية كبدية بغض النظر عن مرحلة الورم بحساسية 82% ونوعية 84% ولديه القدرة على التمييز بين المرضى الذين لديهم سرطانة خلية كبدية والمرضى الذين لديهم تشمع كبد أو التهاب كبد فيروسي مزمن.

:3- واسمات مصلية أخرى Other Serum Markers

تم استخدام واسمات أخرى وحدها أو بالمشاركة مع ألفا-فيتوبروتين، ومن هذه الواسمات:

- 1-^[48,49] des-gamma-carboxy prothrombin
- 2-^[50-52] lens culinaris agglutinin-reactive AFP (AFP-L3)
- 3-^[53] glypican-3 وهو عبارة عن بروتيوغليكان سلفات الهبارين المغطي لسطح الخلية.

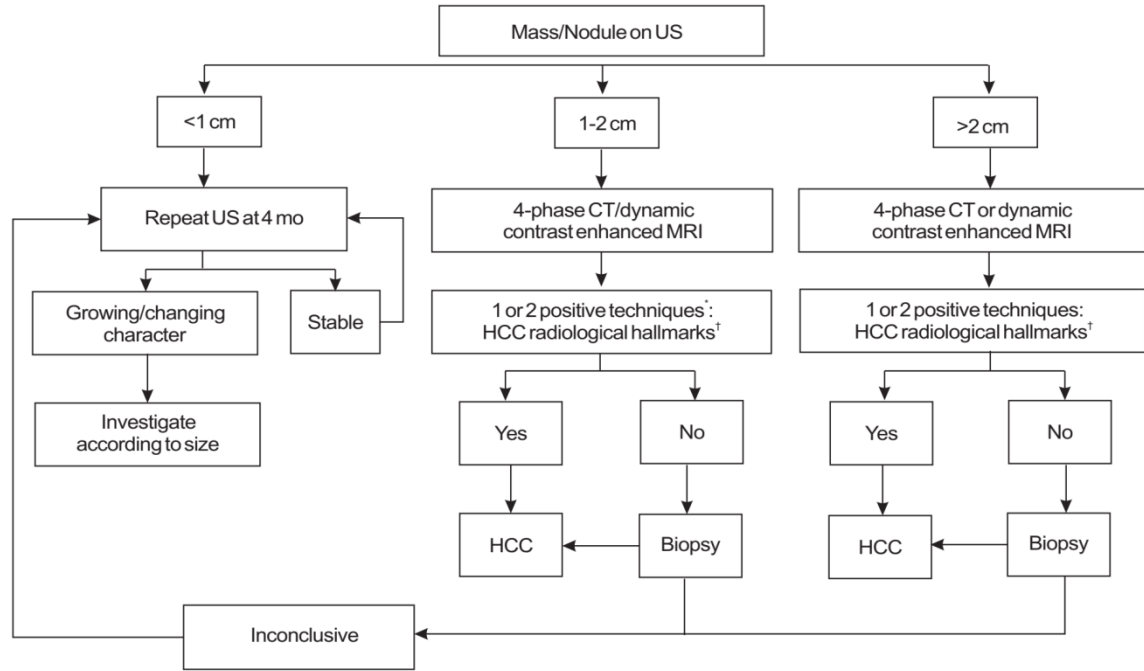
تُعدُّ هذه الواسمات واعدة في تحري الورم في مراحله الباكرة للاستئصال الجراحي لكن لا يُنصح بأي من هذه الواسمات حالياً لتشخيص سرطانة الخلية الكبدية.

خامساً: المسح والتشخيص في سرطانة الخلية الكبدية Screening and Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

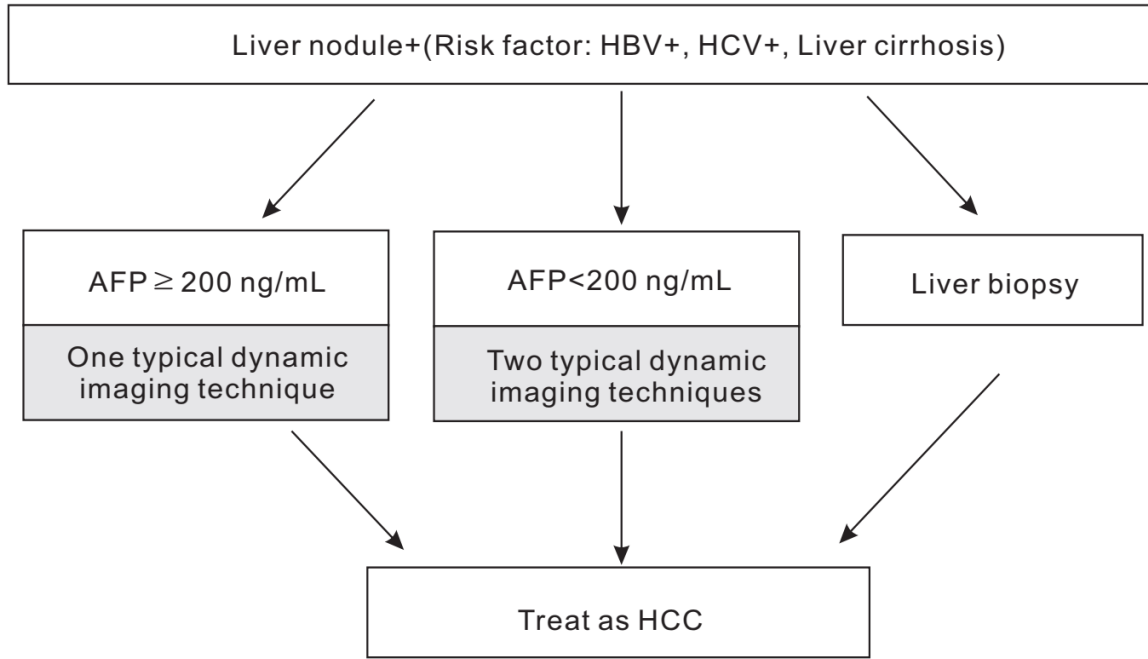
يجب أن يكون المسح والتشخيص مشتملاً على المرضى عاليي الخطورة للإصابة بسرطانة الخلية الكبدية مثل المرضى المصابين بتشمع كبد بأسبابه المتعددة أو المرضى غير المصابين بتشمع كبد كالمريض الحاملين لفيروس التهاب الكبد B، ويتألف المسح والتشخيص من ثلاثة عناصر: أولاً وجود عامل الخطورة، ثانياً تقنية التصوير المناسبة، ثالثاً قياس ألفا-فيتوبروتين.

إن الدلائل الإرشادية القديمة لسرطانة الخلية الكبدية كانت تتضمن قياس ألفا-فيتوبروتين بالمشاركة مع التصوير الشعاعي^[54].

لا يوجد حالياً قياس ألفا-فيتوبروتين عند تحري ومسح سرطانة الخلية الكبدية في التوصيات الإرشادية الغربية Western Guidelines لكنه لا يزال مُستخدماً في التوصيات الإرشادية الآسيوية Asian Guidelines^[55-57]. الشكل (1-4)^[58] و الشكل (1-5)^[57].



الشكل (1-4): يوضح لوغاريتمية التشخيص لعقيدة الكبد liver nodule لإرشادات التدبير السريري لسرطانة الخلية الكبدية للجمعية الأوروبية لدراسة الكبد European Association for the Study of the Liver في عام 2012^[58]



الشكل (5-1): يوضح لوجاريتمية التشخيص لعقيدة كبدية liver nodule لإرشادات مجموعة دراسة سرطانة الكبد الكورية (KLCSSG) في Korean Liver Cancer Study Group (KLCSGG) عام 2009^[57]

يوجد اختلاف حول عتبة قيمة الألفا-فيتوبروتين سواء 400 أو 200 أو 100 أو 20 وكذلك الامر بالنسبة لحجم الكتلة المكتشفة بالصورة، وفي دراسة تحليلية ضمت 32 دراسة شملت 13367 مريضاً تشمع كبد أظهرت أن المسح بقياس ألفا-فيتوبروتين مع الايكوغرافي رفعت من حساسية الكشف 97% مقابل 73% بالايكو^[59].

بالمجمل اعتمد المسح كل ستة أشهر للمرضى عاليي الخطورة بقياس ألفا-فيتوبروتين والايكوغرافي. وفي حال كشف الكتلة يجرى تصوير مع الحقن فإذا قابلت الصفة الشعاعية المميزة، يشخص و يعالج على أساسه وإذا لم يقابل يطلب تقنية أخرى أو خزعة أو تعاد الصورة خلال 3-6 أشهر، الصعوبة تكمن في حال الكتلة أصغر من 1 سم وهنا تعاد المحاولة بعد 3 شهور.

تُطَبَّ الخزعة في 4 حالات: [60]

1- في حال وجود آفة مشتبهة ولم تحمل الصفة الشعاعية.

2- عند المرضى غير عاليي الخطورة.

3- عند المرضى الذين يظهر لديهم آفات غير خبيثة، لكن تُشتبه مع الخبيثة كمرضى التشمع القلبي أو بودكياري.

4- وأخيراً المرضى مع ارتفاع CEA- CA19-9 لنفي سرطان طرق صفراوية داخل الكبد وتُجرى عبر رشفة الإبرة أو خزعة لبية، ولكل منها صفات إيجابية وأخرى سلبية.

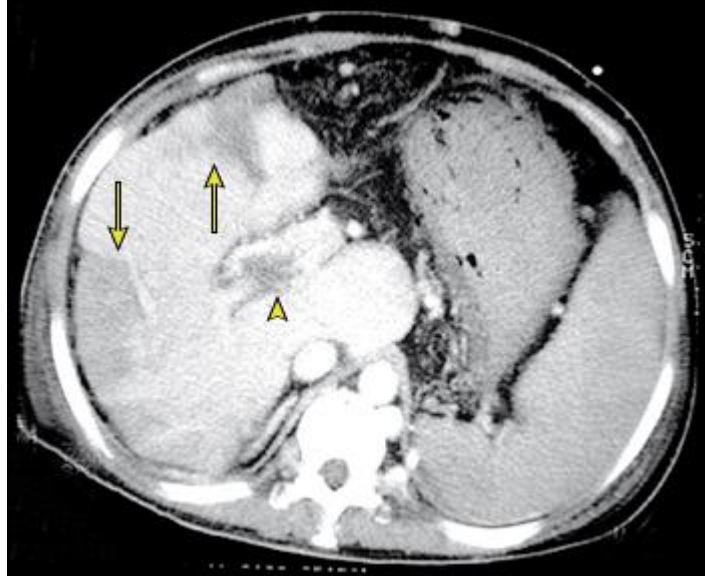
تقنيات التصوير:

تتميز سرطانة الخلية الكبدية بزيادة التوعية الشريانية كونها تتغذى بشكل كبير من الشريان الكبدي، عكس بقية النسيج الكبدي المحيط الذي يتلقى الدم من الشريان الكبدي والوريد البابي معاً.

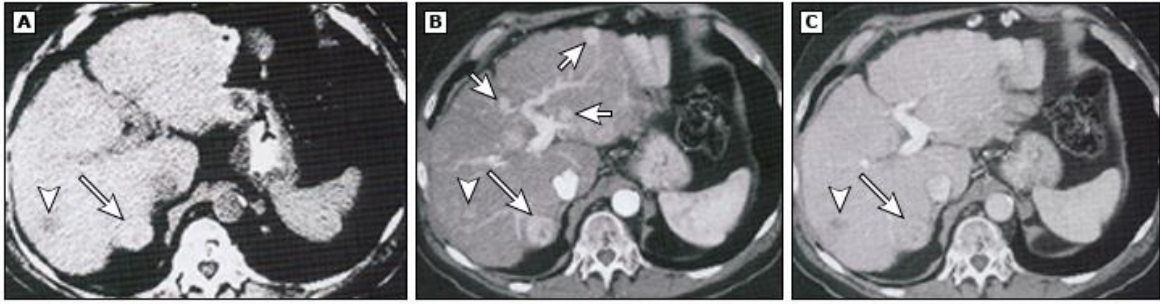
الصور المعتمدة في التشخيص إما: طبقي محوري مع الحقن متعدد الأطوار بروتوكول كبد، أو مرنان مع حقن مادة ظليلة^[15,17].

تتميز آفات سرطانة الخلية الكبدية بقطب شديد للمادة الظليلة بالطور الشرياني و انخفاض القبط بالطور الوريدي المتأخر، وكذلك معايير lirads التي تأخذ بالحسبان ظهور المحفظة^[61].

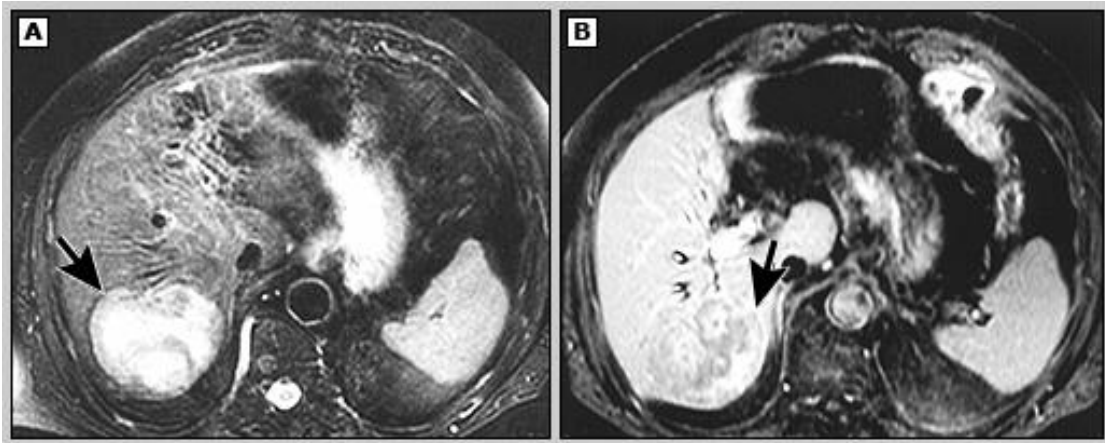
يوجد كذلك الإيكو المُعزّز بالمادة الظليلة (Contrast-enhanced ultrasound) قليل الاستخدام وكذلك PET-CT الذي أظهر فائدة في تنبؤ الإنذار في PFS: Progression free survival; OS: Overall survival، لكن معدل الكشف منخفض الحساسية بالمقارنة مع التقنيات الأخرى^[62].



الشكل (6-1): يوضح صورة طبقي محوري مع حقن مادة ظليلة لسرطانة خلية كبدية تغزو وريد الباب (رأس السهم) وتضخم الطحال بسبب ارتفاع توتر وريد الباب^[19]



الشكل (7-1): يوضح صورة طبقي محوري مع حقن مادة ظليلة لسرطانة خلية كبدية قبل وبعد الحقن لرجل عمره 54 سنة مع تشمع كبد كحولي^[19]



الشكل (8-1): يوضح رنين مغناطيسي مع حقن مادة ظليلة ودون حقن لسرطانة خلية كبدية لمرضى لديه التهاب كبد C وتشمع كبد^[19]

سادساً: التشريح العياني^[63] Gross Pathology

يوجد إجماع عالمي لرابطة سرطانة الخلية الكبدية Group for Hepatocellular Carcinoma^[64] ومنظمة الصحة العالمية^[65] WHO يقترحان التصنيف التالي:

- 1- عقدي Nodular: يُشاهد عادةً في الكبد المتشمع، ويكون الورم على شكل عقيدات واضحة الحواف.
- 2- الشكل الهائل Massive type: وهذا يكون عادةً غير مرتبط بالكبد المتشمع، ويشمل حيزاً هائلاً كبيراً بوجود/أو دون وجود عقيدات محيطة.
- 3- الشكل المنتشر Diffuse type: وهو الشكل الأقل شيوعاً، ويتميز بوجود عقيدات ورمية متعددة غير واضحة.

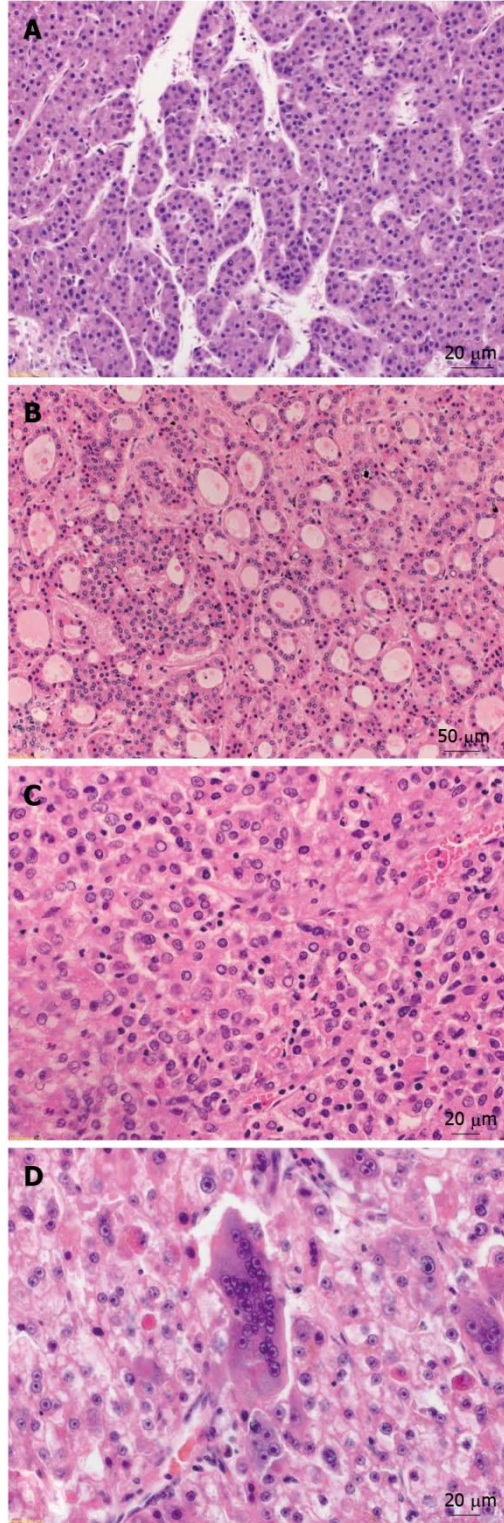
سابعاً: التشريح المرضي^[63] Histopathology

تتميز سرطانة الخلية الكبدية بوجود ورم مؤعى بشكل جيد مع تربيق trabeculae عريض (أكثر من 3 خلايا)، مظهر عنبي مسيطر prominent acinar pattern، تغيرات في الخلايا الصغيرة، عدم انتظام خلوي cytologic atypia، نشاط انقسام فتيلي mitotic activity، غزو وعائي، غياب خلايا كوبفر kupffer وغياب الشبكة البروتينية لبروتين ريتيكولين (بروتين في النسيج الضام) reticulin network.

إن أكثر أشكال النمو الورمي شيوعاً هي: نسيج كبدي طبيعي الشبيه بالترايق trabecular-resembling normal liver tissue، نمط غدي كاذب pseudoglandular أو عنبي acinar مع وجود محتوى من الفيبرين والصفراء. الشكل (1-9).

من الممكن ملاحظة إنتاج الصفراء كما يمكن ملاحظة أجسام شاحبة pale bodies وأجسام مالوري Mallory-bodies.

يختلف الشكل النسيجي لسرطانة الخلية الكبدية من مريض إلى آخر كما أنه من الممكن أن يتغير ذلك في المريض نفسه [65,66].



الشكل (9-1): الأنماط النسيجية لنمو سرطانة الخلية الكبدية. A. نمط النمو التريبيقي. B. نمط النمو الغدي الكاذب. C. نمط النمو الصلب. D. نمط تشكل الخلايا العملاقة [63]

ثامناً: الدرجة النسيجية^[63] Histologic Grade (Grading)

إن بعض الخبراء يقترحون استخدام نظام من ثلاثة تدرجات^[35]، لكن النظام الأكثر استخداماً هو نظام الأربع درجات لسرطانة الخلية الكبدية لـ Edmondson and Steiner^[67,68] والتي هي:

1- الدرجة I Grade I: تتكون من خلايا ورمية صغيرة مُطبَّقة على شكل تربيق، غنية بالهيولى cytoplasm وعدم انتظام نووي بسيط يكاد لا يُفرَّق عن الخلايا الطبيعية للكبد.

2- الدرجة II Grade II: يوجد نوية مسيطرة مع فرط تصبغ hyperchromatism ودرجة معينة من عدم انتظام النواة.

3- الدرجة III Grade III: يوجد تغير متعدد في الأشكال أكثر من الدرجة II مع وجود نوية مُزوَّاة angulated nuclei.

4- الدرجة IV Grade IV: يوجد تعدد شديد في الأشكال وعادةً خلايا عملاقة لا تصنعية^[67] anaplastic giant cells.

تاسعاً: التغيرات النسيجية^[63] Histologic Variants

1- سرطانة الخلية الكبدية الصفحية الليفية Fibrolamellar HCC

وهي نوع نادر وأول من وصفها Edmondson وتُقدَّر بأقل من 1% من هذه الأورام^[69].

يُشاهد هذا النمط عند المرضى الشبان الذين ليس لديهم تشمع كبد وليس لديهم أي إِمراضية مؤهبة وإنذارها أفضل من سرطانة الخلية الكبدية الكلاسيكية^[70,71].

عيانياً تبدي مجموعة من الحواجز الليفية مع منطقة تنذب مركزية مع احتمالات التكلس، لذا هي تشابه فرط التنسج العقيدي البؤري focal nodular hyperplasia.

نسيجياً، خلايا الورم تنمو على شكل أوراق وتترايبق مفصولة بألياف الكولاجين والتي عادةً تتهلين hyalinized لتأخذ الشكل الصفحي المميز^[72]. عادةً ما تُرى الاندخالات الهيولونية كمظهر الزجاج المُغشَّى والأجسام الشاحبة والكريات الهيولية cytoplasmic globules والتي عادةً تكون إيجابية صبغة PAS ومستجيبة مناعياً لصد الفيبيرينوجين anti fibrinogen. وكما ذُكر فإن هذا الورم يكون غنياً بالاستجابة بـ CK7 وكذلك CK19 بشكل بُوري^[73].

2- سرطانة الخلية الكبدية الساركومية Sarcomatous HCC:

قد تحدث إما وحدها أو في إطار HCC الكلاسيكية، تكون الخلايا مغزلية وتبدي أشكالاً لا تصنعية غريبة، الخلايا العملاقة عادةً ما تكون موجودة لكنها توجد في أنماط أخرى من سرطانة الخلية الكبدية، وعندما يكون هذا الورم وحده فإنه من الصعب تمييزه عن ساركوم العضلات الملساء والساركوما الليفية^[74].

3- سرطانة الخلية الكبدية الصلدة Scirrhus HCC:

تبدي سرطانة الخلية الكبدية الصلدة تغيراً ليفياً منتشرًا، والذي قد يحدث بعد العلاج بمضادات الأورام ونادراً ما تحدث في الأورام غير المُعالجة.

عادةً ما تؤدي هذه التغيرات الليفية إلى خطأ في التشخيص، حيث تبدو على شكل سرطانة الطرق الصفراوية، أو على شكل نقائل عند إجراء التصوير الشعاعي. ونسيجياً تبدو على شكل تليفات على طول المسافات الدموية الشبيهة بالجيوب sinusoid-like blood spaces مع ضمور في الترابيق. عند استخدام الصبغات المناعية يكون HePar-1 و CK7 إيجابياً في 65% من الحالات^[75]. إن العالم Kojiro^[72] لاحظ وجود سيطرة للخلايا اللمفاوية CD8+ في 84% من الحالات ووصف تواضعاً فريداً unique لهذه الأورام تحت المحفظة ما يؤدي إلى احتمال وجود مظهر عياني مُعَنَّق pedunculated macroscopy.

4- سرطانة الخلية الكبدية الرائقة Clear-cell Variant of HCC:

تتوضع عادةً بشكل ترابيق تتميز بهيولى رائقة تحتوي على غليكوجين وحوصلات دسم^[76]، وجزء صغير من الورم هو فقط ما يحتوي على هذه التغيرات. الشكل (10-10) A(1). يميل هذا الشكل لإصابة الذكور^[72,77].

5- سرطانة الخلية الكبدية الدهنية Steatohepatic HCC:

تتميز بمظهر دهني أكثر من 5% من الورم مع وجود أجسام مالوري وتليف والعملية الالتهابية وانتفاخ الخلايا الكبدية، كما يحدث في الالتهاب الكبدي الشحمي، الشكل (10-10) C.

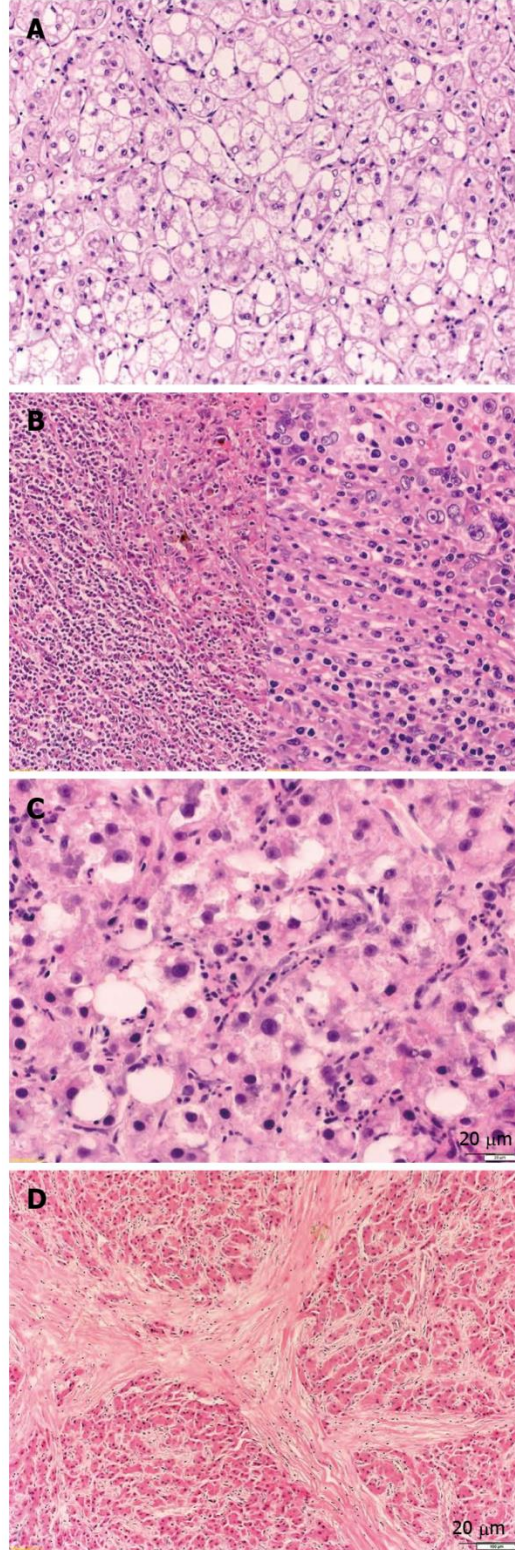
يُشاهد ارتشاح التهابي بالعدلات والخلايا البلازمية والمفاويات. يظهر التليف حول الخلايا بشكل ترابيق. لدى هؤلاء المرضى غالباً تشحم كبد لاكحولي، لكن من الممكن أن نجد هذا الشكل عند المرضى الذين ليس لديهم تشحم كبد^[78].

6- سرطانة الخلية الكبدية ذات اللحمية اللمفاوية HCC with Lymphoid Stroma:

Lymphoid Stroma:

تم تسجيل هذا النوع في عدة تقارير طبية فقط، حيث يوجد ارتشاح التهابي زائد مع عدد قليل من الخلايا الورمية. الشكل (10-10) B.

إن غالبية الخلايا هي خلايا لمفاوية وبالعات وخلايا عرطلة وبلازمية. إن الصبغات المناعية تبدي وجود عدد من الخلايا التائية CD3 أكبر من CD20 وخلايا B، ومعظم الخلايا T في هذا الورم من نمط^[79,80] CD4.



الشكل (10-1): الأنماط النسيجية المتغيرة لسرطان الخلية الكبدية: A. سرطانة الخلية الكبدية
 الرائقة B. سرطانة خلية كبدية ذو اللحمية اللمفاوية C. سرطانة الخلية الكبدية الدهنية D.
 سرطانة الخلية الكبدية الصفيحية الليفية^[63]

عاشراً: المرحلة Staging

إن إنذار سرطانة الخلية الكبدية هو انعكاس لحالة الورم أي حجمه وتوضعه وبيولوجيته، وكذلك درجة المرض الكبدي الذي قد يكون هو المسبب لحدوث سرطانة الخلية الكبدية.

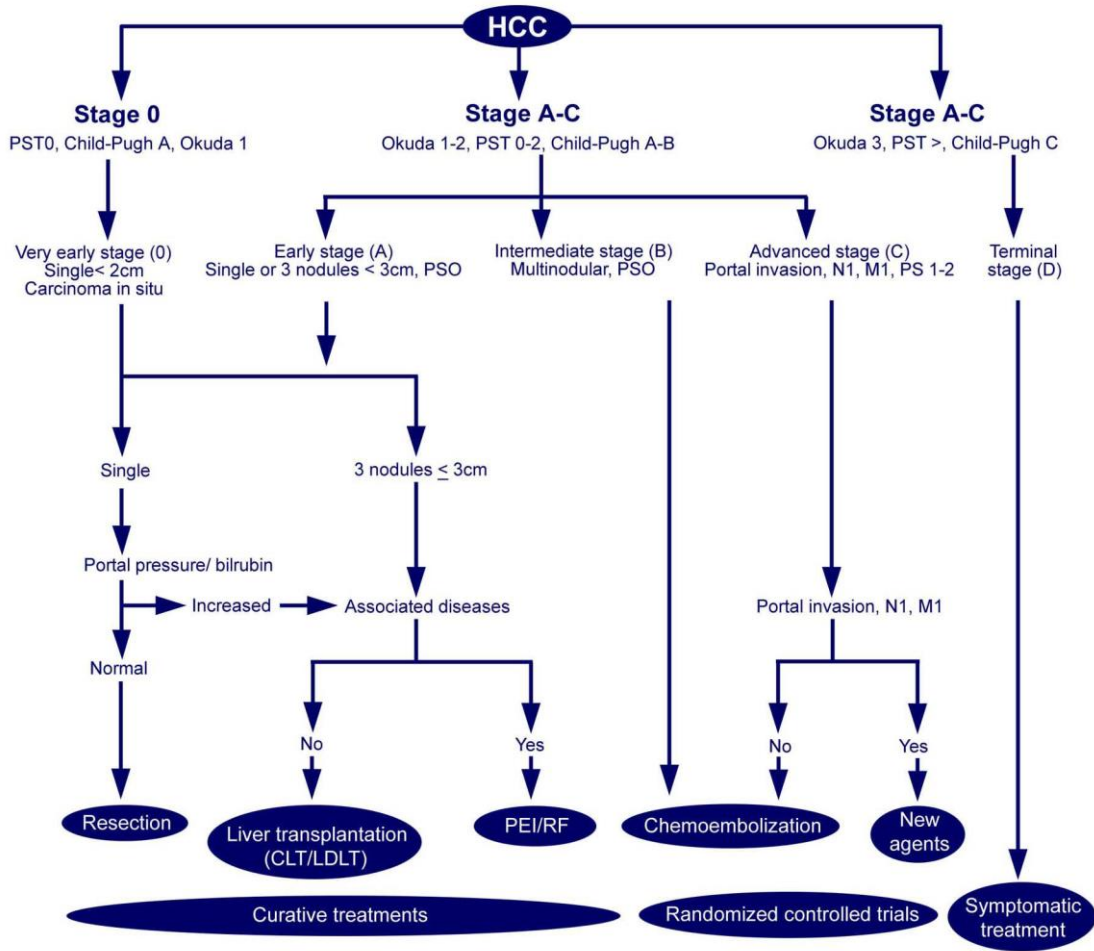
يفيد نظام تصنيف المراحل القديم TNM عند المرضى الذين سيخضعون لعمل جراحي، لكنه غير مفيد عند وضع الخطة العلاجية، لأنه لا يضم عناصر تحدد شدة الإصابة الكبدية.

إن حجم الورم مشعر تنبؤي للمحصلة النهائية، حيث يتنبأ باحتمالية إصابة الأوردة الكبيرة^[81]. إن مشعر Child-Pugh يتنبأ بالبقيا حول العمل الجراحي، لكنه لا يشمل حجم الورم أو موضعه أو عدد الآفات الورمية، لذا تم اللجوء لمشعر برشلونة^[82] Baercelona Clinic Liver Cancer (BCLC) وكذلك المشعر الإيطالي Clib و المشعر الياباني لتصنيف مراحل سرطانة الخلية الكبدية.

يُعدُّ مشعر برشلونة BCLC أفضل مشعر يفيد في اتخاذ القرار حول العلاج، ويرتبط بشكل أفضل بالمحصلة النهائية^[83].

في نظام BCLC فإن: الشكل (1-11).

- المرحلة صفر 0 تعني أن المريض لديه آفات أقل من 2 سم مع مستويات بيليروبين طبيعية، وتوتر وريد الباب ضمن الطبيعي، وهؤلاء المرضى يخضعون للجراحة بشكل آمن مع معدل بقيا مرتفع.
- المرضى الذين لديهم أورام أكبر (أي ورم واحد أصغر من 5 سم أو متعدد (أقل ≥ 3 أورام كلها أصغر من 3 سم)) يخضعون للجراحة إذا بقيت الوظيفة الكبدية واحتُظَّ بها أو قد يخضعون للزرع.
- إذا تجاوز الورم المقاييس السابقة فيصبح العلاج تلطيفياً و 10% من المرضى فقط يعيشون أكثر من 3 سنوات.



الشكل (1-11): يوضح لوغاريتم اتخاذ القرار العلاجي حسب BCLC^[82]

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging for Hepatocellular Cancer (8th ed., 2017)

Table 1. Definitions for T, N, M

T	Primary Tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Solitary tumor ≤2 cm, or >2 cm without vascular invasion
T1a	Solitary tumor ≤2 cm
T1b	Solitary tumor >2 cm without vascular invasion
T2	Solitary tumor >2 cm with vascular invasion, or multiple tumors, none >5 cm
T3	Multiple tumors, at least one of which is >5 cm
T4	Single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein, or tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum
N	Regional Lymph Nodes
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M	Distant Metastasis
M0	No distant metastasis

Table 2. AJCC Prognostic Groups

	T	N	M
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
Stage IVA	Any T	N1	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Histologic Grade (G)

GX	Grade cannot be accessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated

Fibrosis Score (F)

The fibrosis score as defined by Ishak is recommended because of its prognostic value in overall survival. This scoring system uses a 0-6 scale.

F0	Fibrosis score 0-4 (none to moderate fibrosis)
F1	Fibrosis score 5-6 (severe fibrosis or cirrhosis)

الشكل (1-12): يوضح تصنيف مراحل TNM لسرطانة الخلية الكبدية المأخوذ من إرشادات

الرابطة المشتركة الأمريكية للسرطان AJCC الطبعة الثامنة لعام 2017^[84]

أحد عشر: العلاج Treatment

يعدّ الاستئصال الجراحي الجزئي العلاج الأمثل لسرطانة الخلية الكبدية، حيث يحتفظ المرضى بوظيفة كبدية مقبولة وتزداد الاختلاطات مثل حدوث القصور الكبدي إذا كان الكبد متشمعاً. لقد تحسن معدل البقاء بعد خمس سنوات خلال العقود الماضية، حيث تجاوز 50% لكن معدل النكس ما زال يفوق 70%^[85].

يمكن تطبيق زرع الكبد عند علاج سرطانة الخلية الكبدية إذا كان المريض يتحمل الزرع، أو إذا كان الورم بحد ذاته مطابقاً لمعايير Milan criteria.

تشمل معايير ميلان ما يلي:

1- آفة واحدة أصغر من 5 سم أو 3 آفات كلها أصغر من 3 سم.

2- لا تظاهرات خارج الكبد.

3- لا دليل عياني على غزو وعائي.

لذا عند المرضى الذين لديهم سرطانة خلية كبدية وتشمع كبد، وتنطبق عليهم معايير ميلان من الممكن إجراء زرع الكبد^[86] أو عند توفر عوامل أخرى مثل المرض الكبدي المتقدم، أو وجود دليل على ارتفاع توتر وريد الباب.

معظم المرضى المرشحين لعملية زرع الكبد بشكل عام يكون لديهم آفات كبدية متعددة أو لديهم آفة كبدية مُستَبْطَنة شديدة أو كلاهما معاً، وأقل من 30-40% من المرضى المصابين بسرطانة الخلية الكبدية يناسبهم الزرع، لأن معظم المرضى يكتشفون المرض في مراحل متأخرة، وكذلك قد تتطور سرطانة الخلية الكبدية إلى مراحل متقدمة عند انتظار الزرع ما يجعل المريض غير متوافق مع معايير ميلان أي غير متوافق مع الزرع.

الاستئصال عبر الجلد Percutaneous ablation: هو الإجراء الشافي دون الحاجة إلى جراحة، وله عدة تقنيات منها حقن مادة كيميائية في الكبد مثل (ethanol و حمض الأسيتيك acetic acid) أو التعريض لحرارة هائلة باستخدام الأشعة أو الأمواج الدقيقة أو الليزر أو العلاج القوي بالتبريد cryotherapy.

يُعدّ استخدام أمواج الراديو من العلاجات الموثوقة وذات السمعة الحسنة عند علاج سرطانة الخلية الكبدية، ومن محددات العلاج به هو مجاورة الورم لأعضاء أخرى أو الأوعية الدموية، حيث قد يُسبّب أذيتها بسبب التأثير الحروري^[87].

لم تتم دراسة نتائج إزالة الورم عبر الجلد وتأثيراته على المدى البعيد، لذلك تُعدّ الجراحة هي العلاج الأمثل حتى يومنا هذا لسرطانة الخلية الكبدية.

لا تُستخدَم المعالجة الكيماوية في علاج سرطانة الخلية الكبدية بشكلٍ روتيني، لكن من الممكن استخدام العلاج الكيماوي المُوضَّع والذي يُسمّى التصميم الكيماوي عبر الشريان transarterial chemoembolization، حيث يتم استعمال دواء سام للخلايا مثل دوكسوروبسين doxorubicin أو سيسبلاتين cisplatin أو ليبودول lipiodol ويتم تصميم الشريان embolization بقطعة جيلاتين أو اسفنج. وبما أن الأدوية الجهازية ليس لها تأثير يُذكر على سرطانة الخلية الكبدية فإنه تم التوجه لعلاجات جزيئية مثل العلاج المُوجّه وسورافينيب Sorafenib والذي يمنع تكاثر الخلايا^[88-91].

وكذلك يمكن استعمال لينفاتينيب^[92] lenvatinib، أما الخط الثاني فيشمل ريغورافينيب^[93] regorafenib ونيفلوماب^[94] nivolumab.

لا تُستعمل الأشعة في علاج سرطانة الخلية الكبدية لأن الكبد لا يتحمل التشعيع على الرغم من أن التقنيات الحديثة تُقلّل من كمية الأشعة الواصلة للكبد.

إن مشاركة العلاج الشعاعي مع علاجات أخرى أكثر فائدة من العلاج الشعاعي وحده^[95].

اثنا عشر: الوقاية Prevention

تُقسَم الوقاية إلى وقاية أولية وثانوية وثالثية:

1- الوقاية الأولية: تعني عدم التعرض لعوامل الخطر التي تساهم بحدوث سرطانة الخلية الكبدية، وواحدة من أكثر سبل نجاح الوقاية الأولية هو لقاح التهاب الكبد

B علماً أنه لا يوجد لقاح لالتهاب الكبد C، وتشمل الوقاية الأولية أيضاً منع انتقال هذه الفيروسات مثل فحص الدم ومشتقاته كما يجب الإقلال من الكحول والوقاية من البدانة والسكري والحمية المناسبة مثل بعض الحالات التي تتطلب الحمية مثل داء الصباغ الدموي (الوقاية من مركبات الحديد)^[96].

2-الوقاية الثانوية: تشمل علاج العامل المسرطن ومنع حدوث الخباثة إذا أمكن. لكن لا يوجد علاج شافٍ للفيروسات، ويتم استخدام بعض الأدوية مثل الأنترفرون، كما أن الكلوروفيللين chlorophyllin يُخَفِّف من أثر الأفلاتوكسين^[96].

3-الوقاية الثالثة: تشمل العلاج والوقاية من نكس سرطانة الخلية الكبدية باستخدام العلاج الكيماوي والأدوية المضادة للفيروسات^[96].

الفصل الثالث

ألفا-فيتوبروتين [97-125]

Alpha-Fetoprotein

أولاً: مقدمة Introduction

هو عبارة عن بروتين سكري يتألف من 591 حمض أميني، والجين المسؤول عن إنتاجه عند الإنسان (AFP Gene) المتوضع على الصبغي الرابع^[97,98]، وعمره النصفى حوالي 5-7 أيام، يُنتَج بشكل طبيعي من الكيس المحي الجنيني والكبد والأمعاء، وقد يشير ارتفاع قيمه في المصل إلى تطور سرطان خلية كبدية في حالات سريرية معينة^[99].

ثانياً: عمله Function

إن ألفا-فيتوبروتين يُنتَج أثناء الحمل، ويصل إلى ذروته عند نهاية الثلث الأول من الحمل ثم يبدأ بالانخفاض تدريجياً ثم ينخفض بسرعة بعد الولادة. وعادةً يصل لمستواه عند الأطفال بنفس مستواه عند البالغين بعمر 8-12 شهراً.

وظيفته عند البالغين غير معروفة، ولكن عند القوارض يقوم بربط الأسترايول لمنع انتقال هذا الهرمون عبر المشيمة إلى الجنين^[100].

Age	Male	Female
0-13 days	5,000-105,000 ng/mL	5,000-105,000 ng/mL
14-30 days	300-60,000 ng/mL	300-60,000 ng/mL
1 month	100-10,000 ng/mL	100-10,000 ng/mL
2 months	40-1,000 ng/mL	40-1,000 ng/mL

Age	Male	Female
3 months	11-300 ng/mL	11-300 ng/mL
4 months	5-200 ng/mL	5-200 ng/mL
5 months	0-90 ng/mL	0-90 ng/mL
6-11 months	0-90 ng/mL	0-99 ng/mL
1 year	0-19 ng/mL	0-36 ng/mL
2 years	0-12 ng/mL	0-12 ng/mL
3-6 years	0-5 ng/mL	0-5 ng/mL
7 years and older	0-9 ng/mL	0-9 ng/mL

الجدول (1-1): يوضح مجال القيم الطبيعية لـ ألفا-فيتوبروتين حسب العمر عند الذكور والإناث^[100]

ثالثاً: طريقة إجراء تحليل ألفا-فيتوبروتين مخبرياً^[101]

يُجرى عن طريق أخذ عينة دموية وريدية عادةً ووضعها في أنبوب اختبار يحوي على السيترات، ويُوضع الأنبوب في جهاز مثقلة لتثقيل مصل الدم، ثم تُجرى على المصل تقنية الطريقة الإنزيمية المناعية - الساندويش immunoenzymatic sandwich أو ما يُسمى اللعان الكيميائي المناعي للجزيئات المجهرية Chemiluminescence MicroParticle Immunoassay (CMIA) حيث يُضاف المصل أو العينة الحاوية على الألفا-فيتوبروتين إلى حجرة التفاعل التي تحوي سلفاً على أضداد الألفا-فيتوبروتين المؤلدة في الفئران (mouse monoclonal anti-AFP) والموسومة بالإنزيم الفوسفاتاز القلوية، ثم في مرحلة تالية تضاف الركازة (chemiluminescent substrate) والتي يمكنها أن تولد الضوء أو اللون بحيث يمكن قياسه بشكل رقمي^[101].

رابعاً: أهميته السريرية [102,103]

أولاً: أسباب ارتفاعه عند الرجال والنساء غير الحوامل: تقسم إلى أسباب سليمة وأسباب خبيثة:

1- الأسباب السليمة وتشمل:

- a. التشمع.
- b. الإلتان الفيروسي الحاد أو المزمن.
- c. الحمل.

2- الأسباب الخبيثة وتشمل:

- a. سرطانة الخلية الكبدية.
- b. سرطانة الخصية.
- c. سرطان المعدة.
- d. سرطان الطرق الصفراوية.
- e. سرطان البنكرياس.

ثانياً: أسباب اضطراب مستوى ألفا-فيتوبروتين في الحمل: وهي:

- 1- عوامل تتعلق بدقة توقيت الحمل: حيث تتغير قيمة ألفا-فيتوبروتين حسب العمر الحولي، وعدم الدقة بتاريخ الحمل، وهي من أكثر الأسباب شيوعاً لعدم الدقة في قيمة ألفا-فيتوبروتين.

2- يرتفع في:

- a. في التشوهات الجنينية مثل: عيوب الأنبوب العصبي والورم المسخي العصصي العجزي sacrococcygeal teratoma.
- b. فتق سرري exomphalos.
- c. اندحاق الأمعاء.
- d. كيسة ورمية رطبة cystic hygroma.
- e. تشوهات المشيمة.

- f. التشوهات الكلوية.
 g. تكون العظم الناقص osteogenesis imperfect.
 h. التهديد بالإسقاط أو موت الجنين داخل الرحم.
 i. فشل النمو داخل الرحم.
 j. الحمل المتعددة (الحمل التوأمي).

3- ينخفض في:

- a. عدم دقة العمر الحمل.
 b. تثالث الصبغي 21 (تناذر داون).
 c. تثالث الصبغي 18 (تناذر ادوارد Edward's Syndrome).
 d. الرحي العدارية.
 e. زيادة وزن الأم.

خامساً: علاقة ألفا-فيتوبروتين مع سرطانة الخلية الكبدية^[19]

إن قيم ألفا-فيتوبروتين المرتفعة تُشاهد عند 60-70% من مرضى سرطان الخلية الكبدية، علماً أنه يوجد عدة أسباب لارتفاع قيمه، نذكر منها: التشمع وسرطان الرئة وسرطان الطرق الصفراوية وسرطان المعدة وسرطان البنكرياس وسرطان العجائبي بالخصية وتكور الكريات الحمر وارتفاع تيروزين الدم^(104,105).

إن دور ألفا-فيتوبروتين في الآلية الإستراتيجية لتشخيص سرطانة الخلية الكبدية قد تطور خاصةً مع تطور التشخيص الشعاعي، ويرتفع مستواه في سرطانة الخلية الكبدية في مراحلها المتقدمة بشكل أكبر من المراحل الباكرة، لكن بشكلٍ عام فإن ارتفاع ألفا-فيتوبروتين لا يتعلق بالمظاهر السريرية مثل الغزو الوعائي.

ليست كل الأورام مفرزة لـ ألفا-فيتوبروتين ويكون مستوى ألفا-فيتوبروتين طبيعياً في 40% من مرضى سرطانة الخلية الكبدية الصغيرة^[106]، ويملك ألفا-فيتوبروتين حساسية 60% ونوعية 80% عند تحري سرطانة الخلية الكبدية^[107,108].

إن المستويات العالية من ألفا-فيتوبروتين أكثر نوعية، لكن أقل حساسية حيث وُجِدَ أن قيمة أكبر من 400 نانوغرام/مل (معظم المخابر تعتمد القيمة الطبيعية بين 10-20 نانوغرام/مل) عند المرضى عاليي الخطورة مُشَخَّصة لسرطانة الخلية الكبدية بنوعية أكبر من 95%^[109-112]، لكن لسوء الحظ أقل من خُمس حالات سرطانة الخلية الكبدية يوجد فيها ارتفاع ألفا-فيتوبروتين^[113].

يشمل التشخيص التفريقي لارتفاع ألفا-فيتوبروتين ما يلي:

1- مرضى المرض الكبدي المزمن مثل التهاب الكبد الفيروسي الحاد أو المزمن لكن دون وجود سرطانة خلية كبدية^[114-117]، ويُقدَّر البعض ارتفاع ألفا-فيتوبروتين عند مرضى التهاب الكبد C في 23% من الحالات^[118].

2- يحدث ارتفاع ألفا-فيتوبروتين في الحمل، وكذلك الأورام ذات المنشأ القندي (التناسلي) سواء ورم خلية منتشة germ cell أو ورم خلية غير منتشة non-germ cell^[119]، وكذلك في غيرها من الأورام مثل ورم المعدة^[120].

ونتيجة مشاكل ألفا-فيتوبروتين في الحساسية والنوعية تم استبعاد ألفا-فيتوبروتين من بعض الدلائل الإرشادية guidelines كاختبار مُشَخَّص لسرطانة الخلية الكبدية^[121]^[123]، لكنه مفيد بالمشاركة مع استقصاءات أخرى عند الشك بأن لدى المريض سرطانة خلية كبدية.

إن ارتفاع مستوى ألفا-فيتوبروتين مع وجود اختبار شعاعي مُشَكِّك يكون هذا الارتفاع ذا قيمة تنبؤية إيجابية عند عدم توفز خزعة^[124-126]، وإن مستوى ألفا-فيتوبروتين أكبر من 1000 نانوغرام/مل يستبعد ترشيح المريض لخزعة الكبد.

نهاية القسم النظري

الباب الثاني

القسم العملي

يتألف الباب الثاني من ستة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وأهميته.

الفصل الثاني: نتائج البحث.

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة.

الفصل الرابع: مناقشة النتائج.

الفصل الخامس: المعوقات والمحددات.

الفصل السادس: الاستنتاجات والتوصيات.

الفصل الأول

هدف البحث وطريقة إجرائه

المقدمة

يعدّ سرطان الخلية الكبدية أشيع خباثة بدئية في الكبد، وهو يحتل السبب الثاني الرئيسي للوفيات المرتبطة بالسرطان في العالم والسابع من حيث الشيوع، و يعد السبيل الوحيد للشفاء عند هؤلاء المرضى هو الاستئصال الجراحي، علماً أنه حوالي 20-30% من الحالات فقط تكون قابلة للاستئصال الجراحي عند التشخيص، ناهيك عن الاستجابة الضعيفة و التعنيد على العلاجات الدوائية المتاحة في المراحل الورمية المتقدمة، حيث يكون المرض مميتاً خلال 3-6 أشهر ، لذلك يعتبر من الأورام السيئة إنذارياً، على الرغم من عدم وجود إجراءات فعالة للكشف المبكر عن هذه الحالات ، فقد أبدى التصوير بالأمواج فوق الصوتية و قياس الألفا-فيتوبروتين بالمصل نوعاً ما من النجاح، لذلك كان من الضروري دراسة المتغيرات المرافقة لسرطانة الخلية الكبدية، وخاصة الألفا-فيتوبروتين وتحديد قيمته كمشعر إنذاري وعلاقته بحجم الورم.

هدف البحث

الهدف الأولي: تحديد العلاقة بين قيم الألفا-فيتوبروتين المصلية مع حجم الورم في سرطانة الخلية الكبدية.

أهداف ثانوية: دراسة العلاقة بين الألفافيتوبروتين مع متغيرات عديدة أخرى عند مرضى سرطانة الخلية الكبدية، وتأثيرها على التشخيص، وتحديد الإنذار و المعالجة المبدئية.

طريقة البحث وأسلوبه

تصميم الدراسة: دراسة تحليلية راجعة Retrospective Analytical study، أجريت في مشفى البيروني الجامعي بدمشق على أضاير مرضى سرطانة الخلية الكبدية

البدئية المعالجين في المشفى ما بين 2012/1/1 إلى 2016/12/31، وفق المعايير التالية:

معايير القبول:

❖ جميع مرضى سرطانة الخلية الكبدية البدئية المراجعين والمقبولين في مستشفى البيروني الجامعي.

معايير الاستبعاد:

❖ عدم وجود قيم مصلية مقاسة للألفا-فيتوبروتين.
❖ عدم وجود تقييم لحجم الورم (بواسطة التصوير بالأشعة فوق الصوتية أو الطبقي المحوسب).

حجم العينة:

اعتماداً على معادلة ريتشارد جيجر سيتم حساب حجم العينة بحيث يكون الحد الأدنى لعدد المرضى في المجموعة المدروسة 150 مريضاً، لكن بسبب النقص في البيانات، وعدم القدرة على التواصل مع بعض المرضى لأخذ الموافقة المستنيرة على الاشتراك في البحث تم جمع بيانات 101 مريض فقط.

طريقة العمل

❖ **طريقة العمل:** قمنا بمراجعة ملفات مرضى سرطانة الخلية الكبدية المعالجين في المشفى في الفترة ما بين 2012/1/1 إلى 2016/12/31، وتم استخلاص المعلومات المتوفرة فيها.
❖ قمنا بدراسة المتغيرات التالية:

- ✓ AFP: قُسم إلى ثلاث مجموعات 1- أقل من (20) نانو/مل
- 2- من (20_399) نانو/مل 3- أكثر من (400) نانو/مل
- ✓ حجم الورم وشكله: ارتشاحي _ كتلي; (أقل من 3سم) _ (3-5سم) _ (أكبر من 5سم)
- ✓ عدد الكتل: (كتلة واحدة) _ (كتلتان) _ (3 كتل أو أكثر)

✓ الجنس

✓ العمر: $40 \geq$ و $59-41$ و $60 \leq$ سنة

✓ النوع النسيجي و درجة التمايز

✓ الواسمات الفيروسية HBV و HCV أو الاثنان معاً

❖ قمنا بدراسة البيانات إحصائياً واستخلاص النتائج.

❖ قمنا بمقارنة نتائج دراستنا مع عدة دراسات عالمية.

وفيما يلي استمارة البحث:

استمارة بحث: العلاقة بين القيم المصلية لـ ألفا فيتو بروتين و حجم الورم في سرطانة
الخلية الكبدية في مستشفى البيروني الجامعي

الاسم العمر الجنس

السكن

مشخص له سرطانة خلية كبدية منذ () سنة

الموجودات المخبرية:

HCT	MCH	MCV	HGB	RBC	WBC
AST	ALT	AFP	Anti HCV	HBsAg	PLT

التشريح المرضي:

الموجودات الشعاعية:

حجم الورم بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية بالسنتيمتر ()

حجم الورم بالتصوير المقطعي المحوسب بالسنتيمتر ()

منظم الاستمارة

الموافقة المستنيرة

نحن بصدد القيام ببحث بعنوان: ((العلاقة بين القيم المصلية ل ألفا فيتو بروتين و حجم الورم في سرطانة الخلية الكبدية في مستشفى البيروني الجامعي)).

أنا الدكتور حازم فارس كسيري طالب الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص طب الأورام في كلية الطب- جامعة دمشق.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء).

كما أود أن أشير إلى أن المشارك لن يحصل على أية تعويضات أو مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه المشاركة ليست إلزامية وله الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، وله حق الانسحاب متى شاء، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل الاستمارة.

الموافقة على المشاركة:

لقد قرأت الاستمارة الخاصة بالموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على الاشتراك في هذا البحث كمشارك، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء وأن ذلك لن يعرضني لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل للمشارك

التاريخ / /

التوقيع

طرق التحليل الإحصائي

بعد الانتهاء من جمع البيانات، تم وبشكل دوري إدخال جميع البيانات إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي تم اعتماده في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج، بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية التالية:

❖ المتوسط الحسابي $\bar{X}$:

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

ويحسب من العلاقة الآتية

حيث: $\bar{X}$: المتوسط الحسابي.

X_i : مفردات العينة.

n : عدد المفردات

❖ الانحراف المعياري σ : يحسب بالعلاقة

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - X_i)^2}{n-1}}$$

الآتية: حيث σ : الانحراف المعياري.

X_i : مفردات العينة.

n : عدد المفردات.

$\bar{X}$: المتوسط الحسابي.

❖ تم تمثيل القيم الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري)،

كما تم حساب المتوسط الحسابي والتكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها.

❖ تم اعتماد الاختبار الإحصائي χ^2 test Chi-square (لدراسة المتغيرات الفئوية)

وANOVA Mann-Whitney U test (لدراسة المتغيرات المستمرة) لدراسة

الفروقات بين المجموعات، وإظهار الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات، حيث

اعتمدت قيمة $P < 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي هام.

❖ ثم استخدام قانون بيرسون Pearson's R لدراسة نوع العلاقة بين تركيز ألفا-

فيتوبروتين مع المتغيرات الأخرى وقوتها، واعتبرت العلاقة هامة إحصائياً عندما

$P < 0.05$.

الفصل الثاني

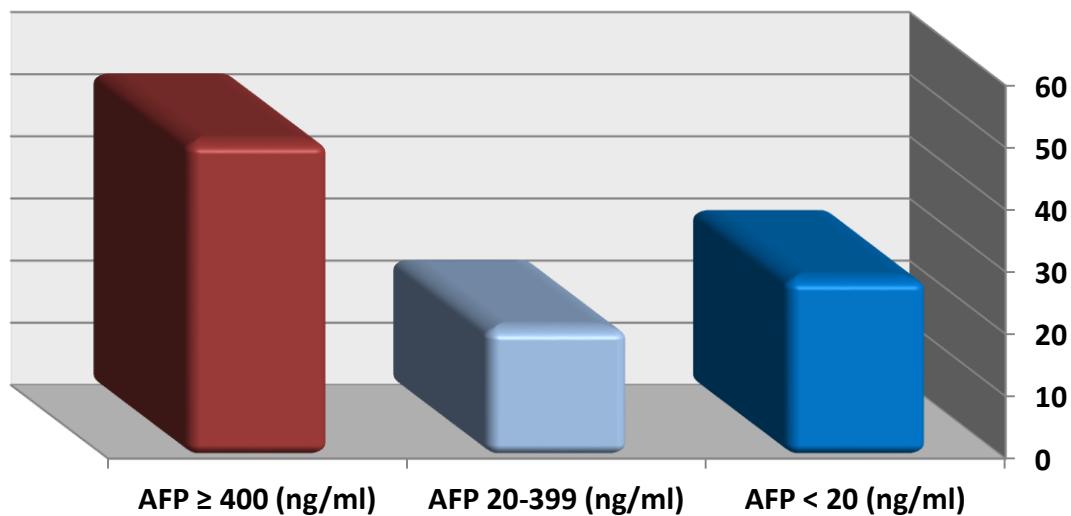
نتائج البحث

في نهاية البحث تم جمع بيانات 101 مريض مصاب بسرطان الخلية الكبدية حققوا معايير البحث، وقمنا بإدخال البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015)، وفيما يلي نتائج بحثنا ومقارنته مع نتائج دراسات المقارنة:

أولاً: المتغيرات المدروسة في البحث وعلاقتها مع قيم مستويات ألفا-فيتوبروتين:

1. دراسة مستويات AFP في عينة البحث:

الجدول (2-1) دراسة مستويات AFP في عينة البحث		
Percent	Frequency	
%28.7	29	AFP > 20 (ng/ml)
%20.8	21	AFP 20-399 (ng/ml)
%50.5	51	AFP ≤ 400 (ng/ml)
-	101	المجموع
S.D	Mean	
36160.7	10609	متوسط AFP (ng/ml)



المخطط (2-1) توزيع عينة البحث بحسب مستويات AFP

من الجدول (2-1) نلاحظ ما يأتي:

- ❖ بلغ متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين في المصل في عينة البحث 10609 نانوغرام/مل، (الانحراف المعياري 36160.7).
- ❖ 28.7% من المرضى كانت لديهم قيم ألفا-فيتوبروتين المصلية أقل من 20 نانوغرام/مل.
- ❖ 20.8% من المرضى كانت لديهم قيم ألفا-فيتوبروتين المصلية ما بين 20-399 نانوغرام/مل.
- ❖ 50.5% من المرضى كانت لديهم قيم ألفا-فيتوبروتين المصلية تعادل 400 نانوغرام/مل أو أكثر.

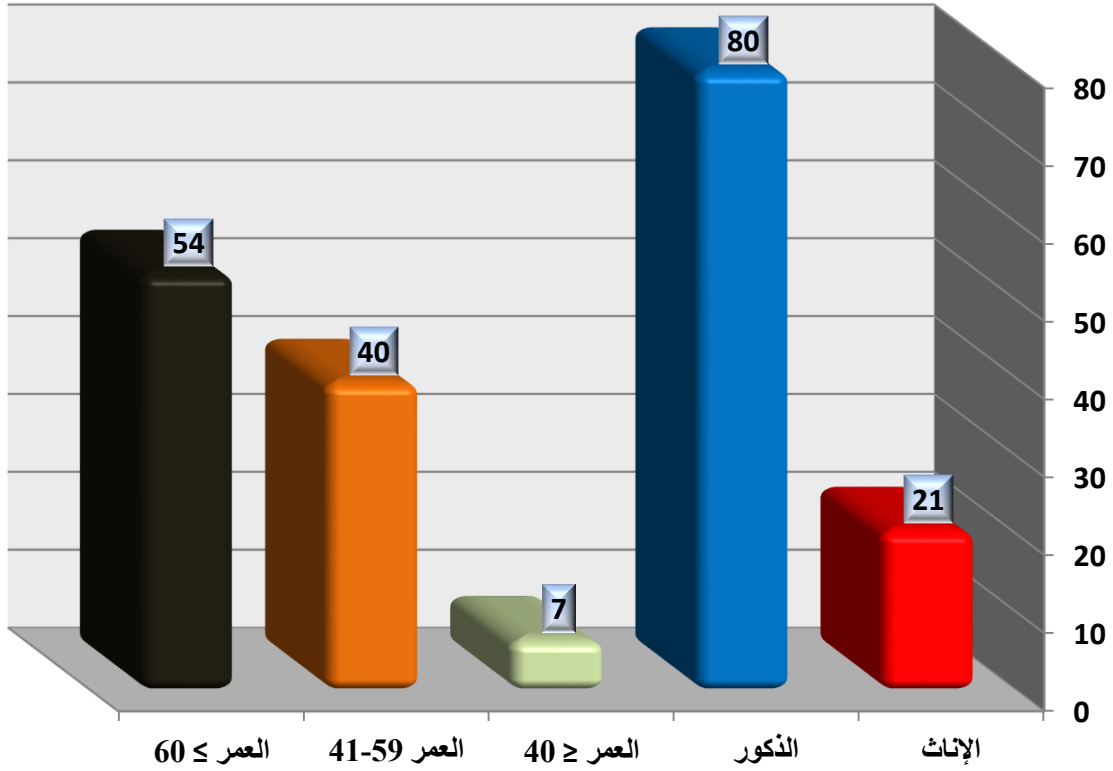
2. دراسة العمر والجنس في عينة البحث وعلاقتها مع AFP:

الجدول (2-2) دراسة العمر والجنس في عينة البحث وعلاقتها مع AFP					
P	AFP		عدد المرضى		
	S.D	Mean	%	N	
0.510	12939.9	5956.9	%20.8	21	الإناث
	40069.1	11830.1	%79.2	80	الذكور
0.136	2165.4	1612.8	%6.9	7	$40 \geq$
	6939.9	3150.4	%39.6	40	59-41
	48300.1	17299.9	%53.5	54	$60 \leq$
-	-	-	S.D	Mean	
-	-	-	13.4	59.7 (97-16)	متوسط العمر

من الجدول (2-2) نلاحظ ما يأتي:

- ❖ غالبية المرضى من الذكور حيث بلغت نسبتهم 79.2% من المرضى، وكان متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين لديهم أكبر من متوسط قيمته لدى الإناث، لكن لم يكن للفرق أهمية إحصائية.
- ❖ غالبية المرضى كانوا بعمر أكبر من 40 عاماً، إن متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين كان أقل عند المرضى بعمر أصغر من 40 عاماً، وارتفع عند المرضى بعمر ما

بين 41-59 عاماً فيما كان أعلى عند المرضى بعمر 60 عاماً أو أكبر لكن لم تكن لعلاقة تصنيف العمر مع متوسط قيم ألفا-فيتوبروتين المصلية أهمية إحصائية.



المخطط (2-2) توزع عينة البحث بحسب الفئات العمرية والجنس

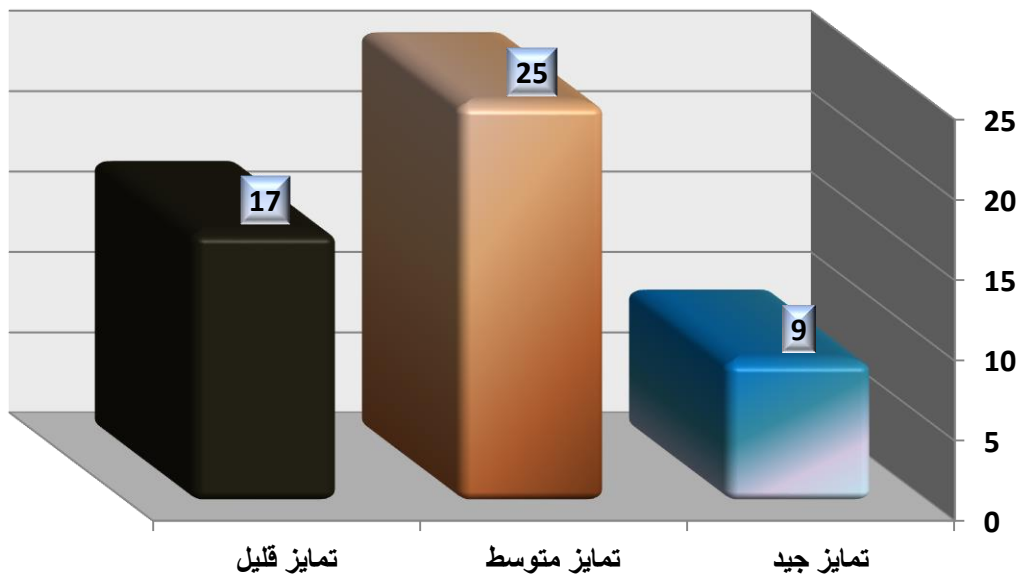
3. دراسة درجة تمايز الورم في عينة البحث وعلاقتها مع AFP:

الجدول (2-3) دراسة درجة تمايز الورم في عينة البحث وعلاقتها مع AFP					
P	AFP		عدد المرضى		
	S.D	Mean	%	N	
0.254	391.8	200	%17.6	9	جيد
	1563.2	585.3	%49	25	متوسط
	2282.6	1293.6	%33.3	17	قليل
-	1741.6	753.4	-	51	المجموع

من الجدول (2-3) نلاحظ ما يأتي:

❖ 17.6% من المرضى كانت درجة تمايز الورم لديهم جيدة، و 49% كانت لديهم درجة تمايز الورم متوسطة فيما 33.3% من المرضى كانت درجة تمايز الورم لديهم قليلة أو سيئة.

❖ متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين كان أصغر عند المرضى الذين لديهم تمايز الورم جيد وارتفع عندما كانت درجة تمايز الورم متوسطة، وأصبح أعلى عندما كان تمايز الورم قليلاً أو سيئاً، لكن لم تكن لعلاقة درجة تمايز الورم مع متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين أهمية إحصائية.



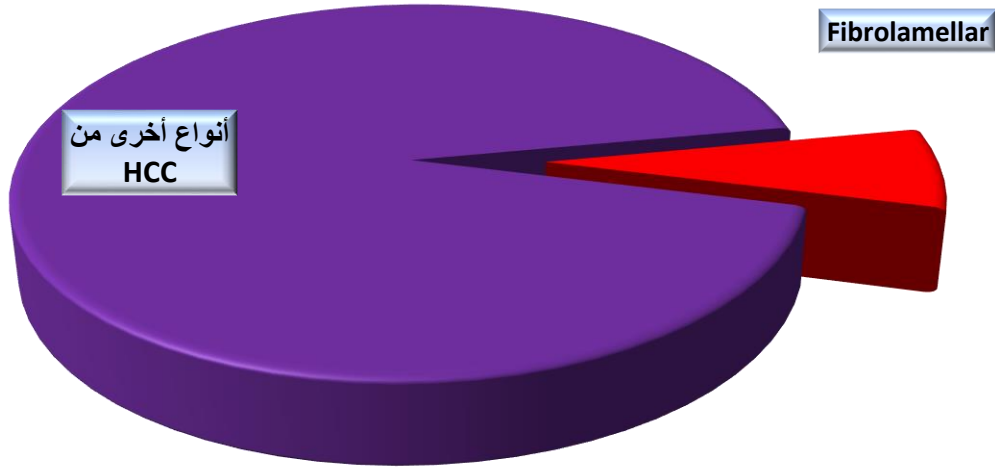
المخطط (2-3) توزيع عينة البحث بحسب درجة تمايز الورم

4. دراسة النوع النسيجي في عينة البحث وعلاقته مع AFP:

الجدول (2-4) دراسة النوع النسيجي في عينة البحث وعلاقته مع AFP					
P	AFP		عدد المرضى		
	S.D	Mean	%	N	
0.540	16162.9	4604.9	%93.2	68	أنواع أخرى من HCC
	266.9	128.9	%6.8	5	Fibrolamellar
-	15633.3	4298.3	-	73	المجموع

من الجدول (2-4) نلاحظ أن نسبة الحالات المشخص فيها النوع النسيجي Fibrolamellar بلغت 6.8%، ولم تتوفر تفاصيل عن باقي الأنواع النسيجية، ونلاحظ

أنه في النوع Fibrolamellar كان متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين أصغر من باقي الأنواع، لكن لم يكن للفرق أهمية إحصائية.



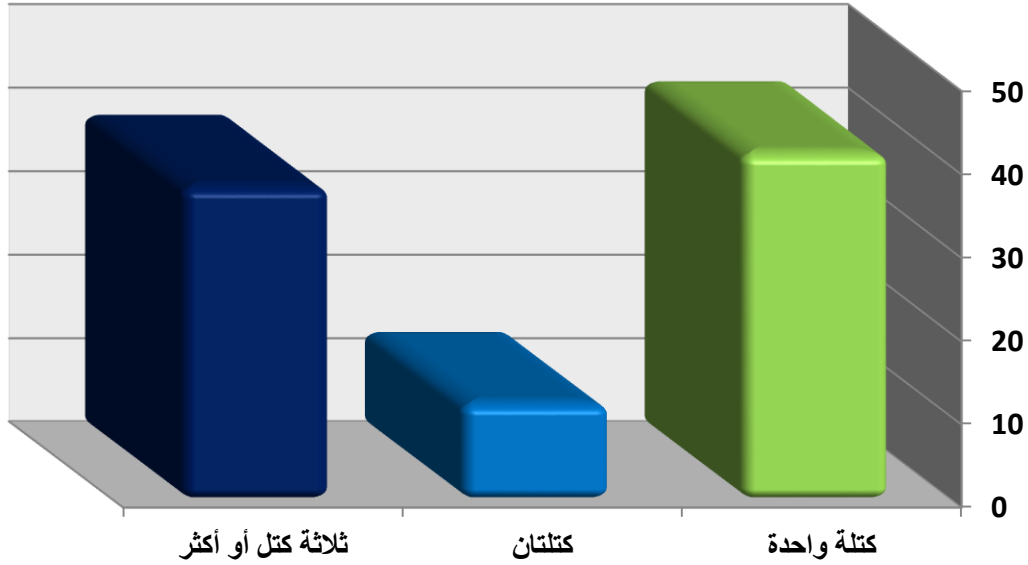
المخطط (2-5) توزع عينة البحث بحسب النوع النسيجي

5. دراسة عدد الكتل الورمية في عينة البحث وعلاقته مع AFP:

الجدول (2-5) دراسة عدد الكتل الورمية في عينة البحث وعلاقته مع AFP					
P	AFP		عدد المرضى		
	S.D	Mean	%	N	
0.470	21318	7863.1	%45.7	42	1
	11374.4	5493.2	%13	12	2
	53969.5	17120.9	%41.3	38	3 ≤
-	37798.5	11377.9	-	92	المجموع

من الجدول (2-5) نلاحظ ما يأتي:

- ❖ في %45.7 من الحالات كان لدى المريض كتلة ورمية واحدة، و %13 من الحالات كان لدى المريض كتلتان ورميتان، وفي %41.3 من الحالات كان لدى المريض ثلاث كتل ورمية أو أكثر.
- ❖ تزايد متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين في المصل بشكل طردي مع زيادة عدد الكتل الورمية لكن لم يكن لهذه الزيادة أهمية إحصائية.



المخطط (2-5) توزيع عينة البحث بحسب عدد الكتل الورمية

6. دراسة حجم الورم في عينة البحث وعلاقته مع AFP:

الجدول (2-6) دراسة حجم الورم في عينة البحث وعلاقته مع AFP					
P	AFP		عدد المرضى		
	S.D	Mean	%	N	
0.768	23361.5	8045.4	%14.9	15	مرتشح
	38040.7	11056.1	%85.1	86	غير مرتشح
-	36160.7	10608.9	%85.1	86	تم حساب حجم الكتلة
0.155	309.2	123	%10.5	9	> 3 سم
	476.9	278.2	%24.4	21	3-5 سم
	46240.4	16854.9	%65.1	56	< 5 سم
-	38040.7	11056.1	-	86	المجموع
-	-	-	S.D	Mean	
-	-	-	4.7	8	متوسط الحجم (سم)

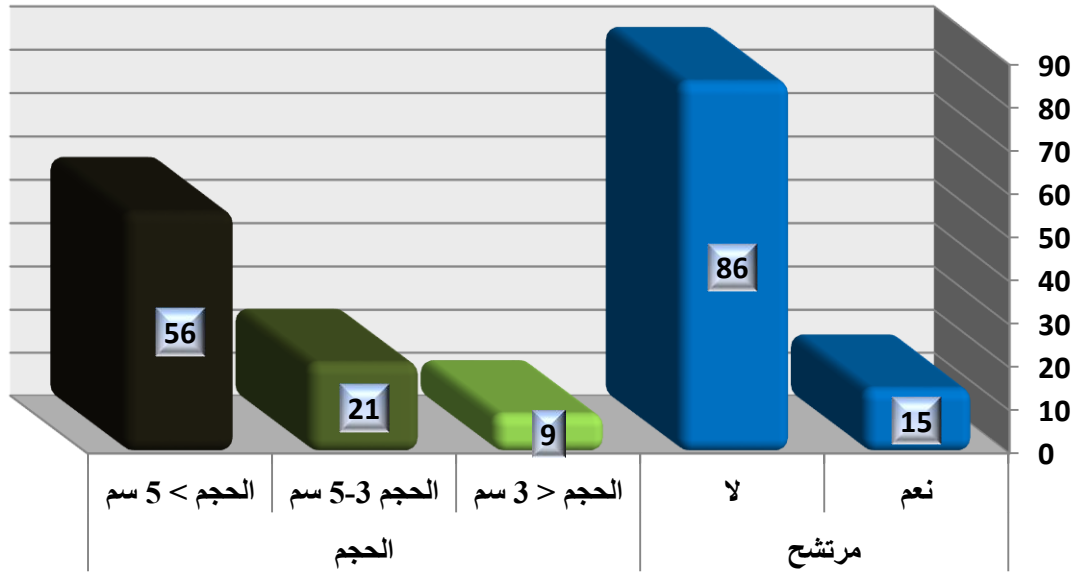
من الجدول (2-6) نلاحظ ما يأتي:

- ❖ في %14.9 من الحالات كان الورم منتشرًا، ولم يكن بالإمكان قياس حجمه، فيما %85.1 من الحالات تم فيها حساب حجم الورم، ونلاحظ أن متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين متقارب بالأورام المرتشحة والكتلية، ولم يكن الفرق هاماً إحصائياً.

❖ في الحالات التي تم فيها قياس حجم الورم كان في 10.5% منها حجم الورم أصغر من 3 سم، وفي 24.4% منها كان حجم الورم ما بين 3-5 سم، وفي 65.1% من الحالات كان حجم الورم أكبر من 5 سم.

❖ ارتفع متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين في المصل بشكل طردي مع زيادة حجم الورم، وخاصة في الأورام أكبر من 5 سم، لكن لم يكن للفرق أهمية إحصائية.

❖ بلغ متوسط حجم الأورام المقاسة 8 سم (الانحراف المعياري 4.7).



المخطط (2-6) توزيع عينة البحث بحسب حجم الورم وارتشاحه

7. دراسة الإصابة بالتهاب الكبد B أو C في عينة البحث وعلاقتها مع AFP:

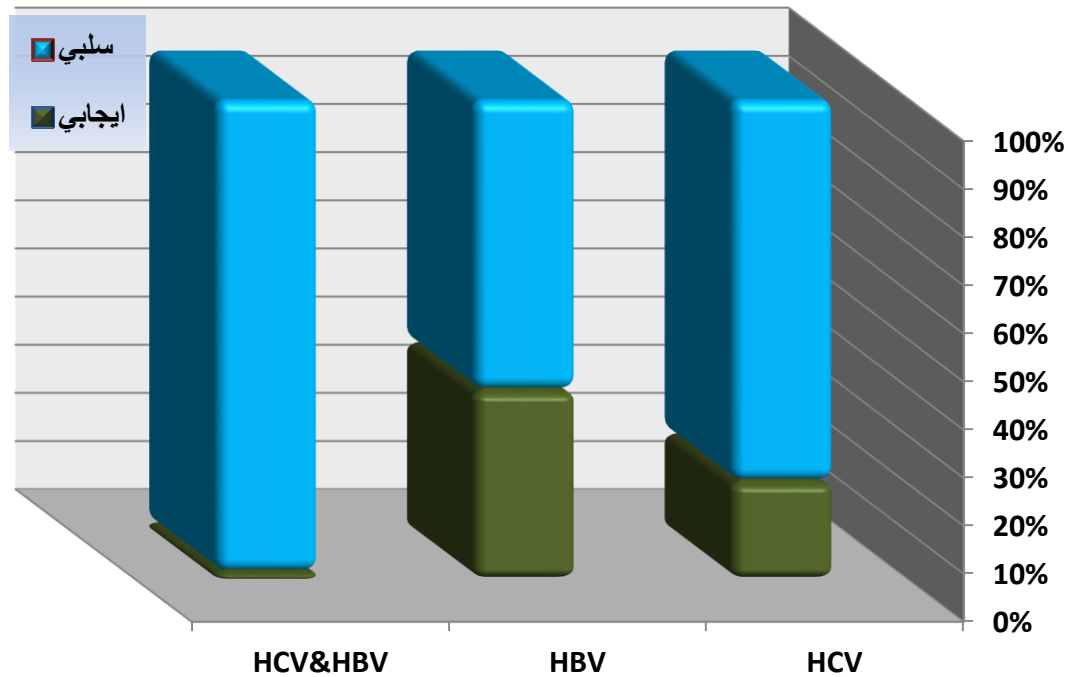
الجدول (2-7) دراسة الإصابة بالتهاب الكبد B أو C في عينة البحث وعلاقتها مع AFP					
P	AFP		عدد المرضى		
	S.D	Mean	%	N	
0.661	40453.5	11230.4	%78.9	75	HCV-
	15983.6	7152.3	%21.1	20	HCV+
0.316	19828.3	7275.4	%60	57	HBV-
	52718.9	15016.6	%40	38	HBV+
0.719	37013.6	10571.7	%97.9	93	HCV&HBV-
	186.7	1078	%2.1	2	HCV+HBV+
-	36643.3	10371.8	-	95	تحري التهاب الكبد

من الجدول (2-7) نلاحظ ما يأتي:

❖ بلغت نسبة الإصابة بالتهاب الكبد بالفيروس HCV 21.1%، وبالفيرس HBV 40%، وبكليهما معاً 2.1%.

❖ متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين عند المصابين بالفيروس HCV أصغر منه لدى غير المصابين، وكذلك لدى المصابين بالفيروسين HBV و HCV معاً، أما متوسط تركيزه لدى المصابين بالفيروس HBV كان أكبر من متوسط تركيزه لدى غير المصابين.

❖ لم نجد للفرق بمتوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين بين المرضى المصابين بأحد أو كلا فيروس التهاب الكبد B و C أهمية إحصائية.



المخطط (2-7) توزيع عينة البحث بحسب الإصابة بفيروس التهاب الكبد HCV و HBV

ثانياً: دراسة علاقة مستويات AFP مع المتغيرات الأخرى

في هذا القسم قمنا بتقسيم عينة البحث لثلاث مجموعات، الأولى تضم المرضى الذين لديهم مستويات ألفا-فيتوبروتين أصغر من 20 نانو غرام/مل، والثانية تضم المرضى الذين لديهم مستويات ألفا-فيتوبروتين ما بين 20-399 نانو غرام/مل، والثالثة تضم المرضى الذين لديهم مستويات ألفا-فيتوبروتين 400 نانو غرام/مل أو أكثر، وقمنا بدراسة الفروق بين المجموعات الثلاث لتحري علاقة المتغيرات الأخرى بمستويات ألفا-فيتوبروتين في المصل ووصلنا للنتائج التالية:

1. دراسة علاقة AFP مع العمر والجنس:

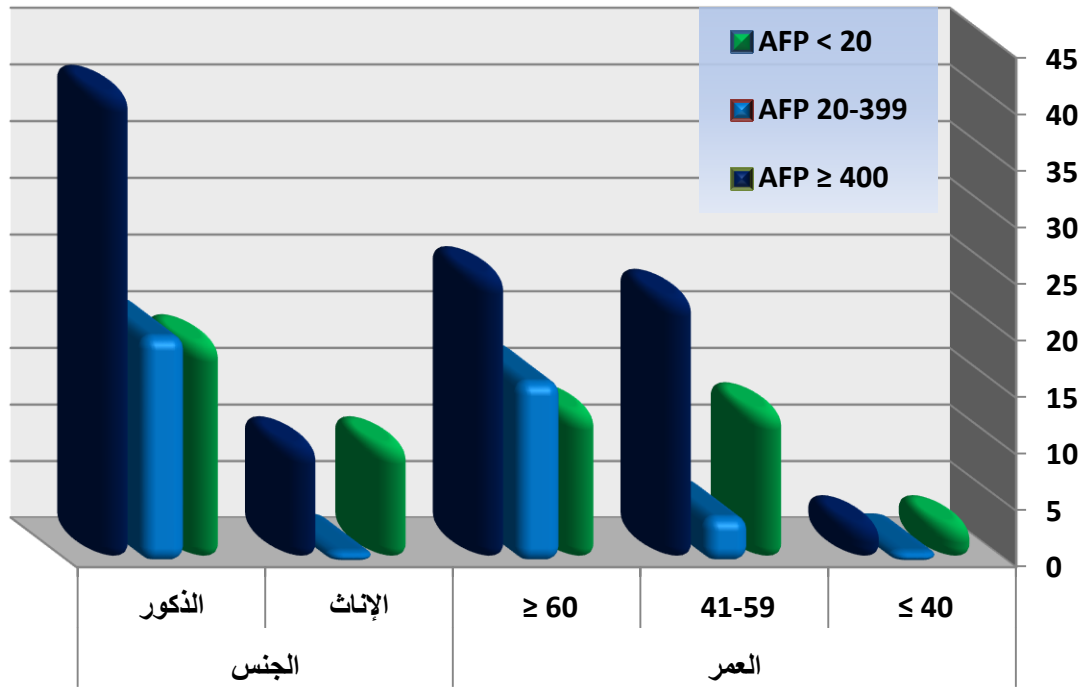
الجدول (2-8) دراسة علاقة AFP مع العمر والجنس							
	400≤AFP (51)		399-20 AFP (21)		20 >AFP (29)		AFP (ng/ml) العدد (101)
P	S.D	Mean	S.D	Mean	S.D	Mean	
0.414	10.3	58.9	15.2	63.2	16.5	58.7	متوسط العمر
P	%	N.	%	N.	%	N.	
0.187	%5.9	3	%4.8	1	%10.3	3	40 ≥
	%45.1	23	%19	4	%44.8	13	59-41
	%49	25	%76.2	16	%44.8	13	60 ≤
0.037	%19.6	10	%4.8	1	%34.5	10	الإناث
	%80.4	41	%95.2	20	%65.5	19	الذكور

من الجدول (2-8) نلاحظ ما يأتي:

- ❖ متوسط عمر المرضى متقارب بين المجموعة الأولى والثالثة، وهو أصغر من متوسط العمر في المجموعة الثانية، لكن لم يكن للفرق بين المجموعات الثلاث أهمية إحصائية.
- ❖ نسبة المرضى بعمر 40 عاماً أو أصغر كانت الأقل في المجموعة الثانية، وكذلك نسبة المرضى بعمر ما بين 59-41 عاماً، بينما كانت نسبة المرضى بعمر 60 عاماً أو أكبر كانت الأكبر في المجموعة الثانية، فيما توزع مرضى المجموعتين

الأولى والثالثة بشكل متشابه من حيث الفئات العمرية، ولم نجد للفرق بتوزع مرضى المجموعات الثلاث بحسب الفئة العمرية أهمية إحصائية.

❖ نسبة الإناث كانت أعلى في المجموعة الأولى وتليها نسبتهن في المجموعة الثالثة ثم الثانية، بينما نسبة الذكور كانت أعلى في المجموعة الثانية، تليها نسبتهن في المجموعة الثالثة، ثم نسبتهن في المجموعة الأولى، وكان للفرق بتوزع مرضى المجموعات الثلاث بحسب الجنس أهمية إحصائية.

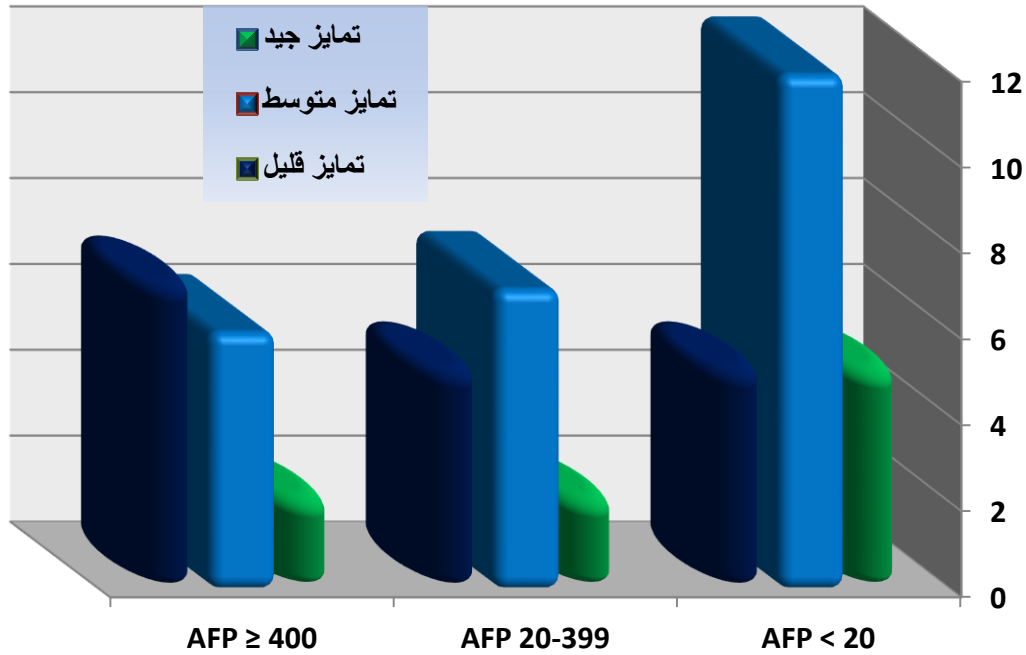


المخطط (2-8) مقارنة العمر والجنس بين المجموعات الثلاث

2. دراسة علاقة AFP مع درجة تمايز الورم:

الجدول (2-9) دراسة علاقة AFP مع درجة تمايز الورم							
	400≤AFP (15)		399-20 AFP (14)		20 >AFP (22)		AFP (ng/ml) العدد (51)
P	%	N.	%	N.	%	N.	
0.640	%13.3	2	%14.3	2	%22.7	5	جيد
	%40	6	%50	7	%54.5	12	متوسط
	%46.7	7	%35.7	5	%22.7	5	قليل

من الجدول (2-9) نلاحظ أنَّ نسبة المرضى الذين لديهم تمايز الورم جيد أو متوسط أعلى في المجموعة الأولى، وتليها نسبتهم في المجموعة الثانية ثم الثالثة، بينما نسبة المرضى الذين لديهم تمايز الورم قليل أو سيء أعلى في المجموعة الثالثة، ثم تأتي نسبتهم في المجموعة الثانية فالأولى، لكن لم يكن للفرق بتوزع مرضى المجموعات الثلاث بحسب درجة تمايز الورم أهمية إحصائية.

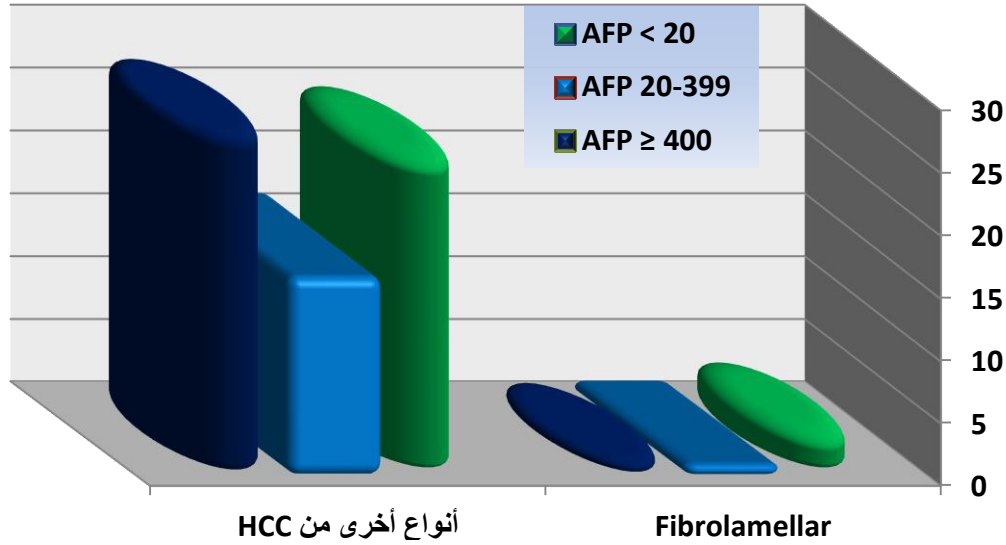


المخطط (2-9) مقارنة درجة تمايز الورم بين المجموعات الثلاث

3. دراسة علاقة AFP مع النوع النسيجي:

الجدول (2-10) دراسة علاقة AFP مع النوع النسيجي							
	400 ≤ AFP (28)		399-20 AFP (17)		20 > AFP (28)		AFP (ng/ml) العدد (73)
P	%	N.	%	N.	%	N.	
0.562	3.6%	1	5.9%	1	10.7%	3	Fibrolamellar
	96.4%	27	94.1%	16	89.3%	25	أنواع أخرى من HCC

من الجدول (2-10) نلاحظ أنَّ نسبة المرضى الذين لديهم النوع Fibrolamellar أعلى في المجموعة الأولى، وكانت أقل في المجموعة الثانية، ثم في المجموعة الثالثة، ولم يكن للفرق بتوزع مرضى المجموعات الثلاث بحسب نوع الورم أهمية إحصائية.



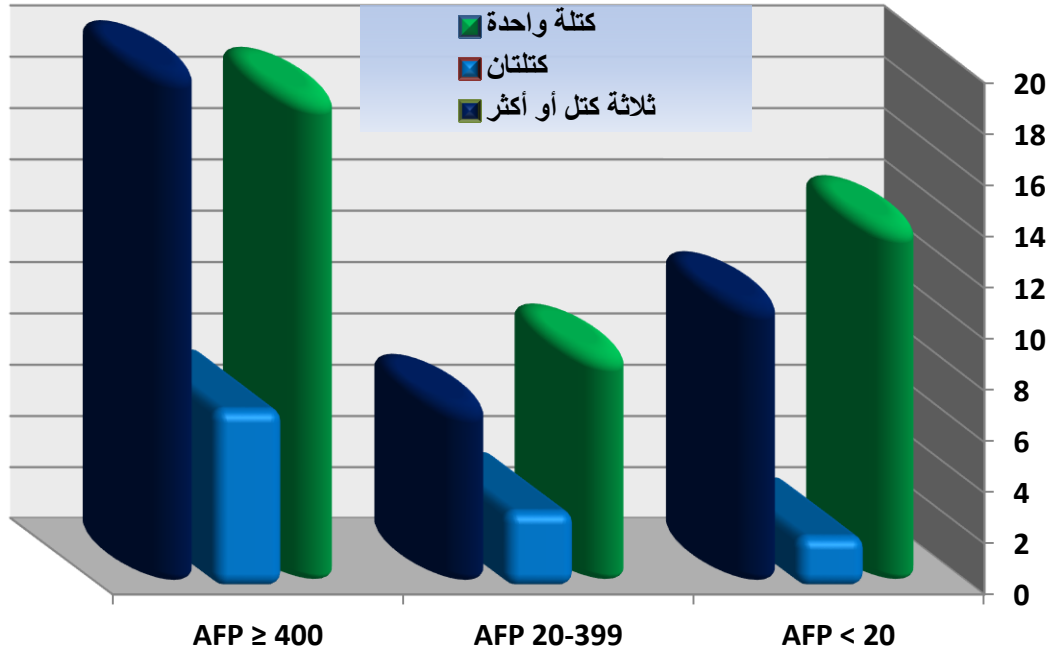
المخطط (2-10) مقارنة نوع الورم النسيجي بين المجموعات الثلاث

4. دراسة علاقة AFP مع عدد الكتل الورمية:

الجدول (2-11) دراسة علاقة AFP مع عدد الكتل الورمية							
	400 ≤ AFP (46)		399-20 AFP (19)		20 > AFP (27)		AFP (ng/ml) العدد (92)
P	%	N.	%	N.	%	N.	
0.825	41.3%	19	47.4%	9	51.9%	14	1
	15.2%	7	15.8%	3	7.4%	2	2
	43.5%	20	36.8%	7	40.7%	11	3 ≤

من الجدول (2-11) نلاحظ ما يأتي:

- ❖ نسبة المرضى الذين لديهم كتلة ورمية وحيدة أكبر في المجموعة الأولى، وتليها النسبة في المجموعة الثانية ثم الثالثة.
- ❖ نسبة المرضى الذين لديهم كتلتان ورميتان أكبر في المجموعة الثانية، وبفارق صغير عن نسبتهم في المجموعة الثالثة، فيما كانت أصغر في المجموعة الأولى.
- ❖ نسبة المرضى الذين لديهم ثلاث كتل ورمية أو أكثر أكبر في المجموعة الثالثة ثم نسبتهم في المجموعة الأولى ثم الثانية.
- ❖ لم يكن لتوزع المرضى المجموعات الثلاث بحسب عدد الكتل الورمية أهمية إحصائية.



المخطط (2-11) مقارنة عدد الكتل الورمية بين المجموعات الثلاث

5. دراسة علاقة AFP مع حجم الورم:

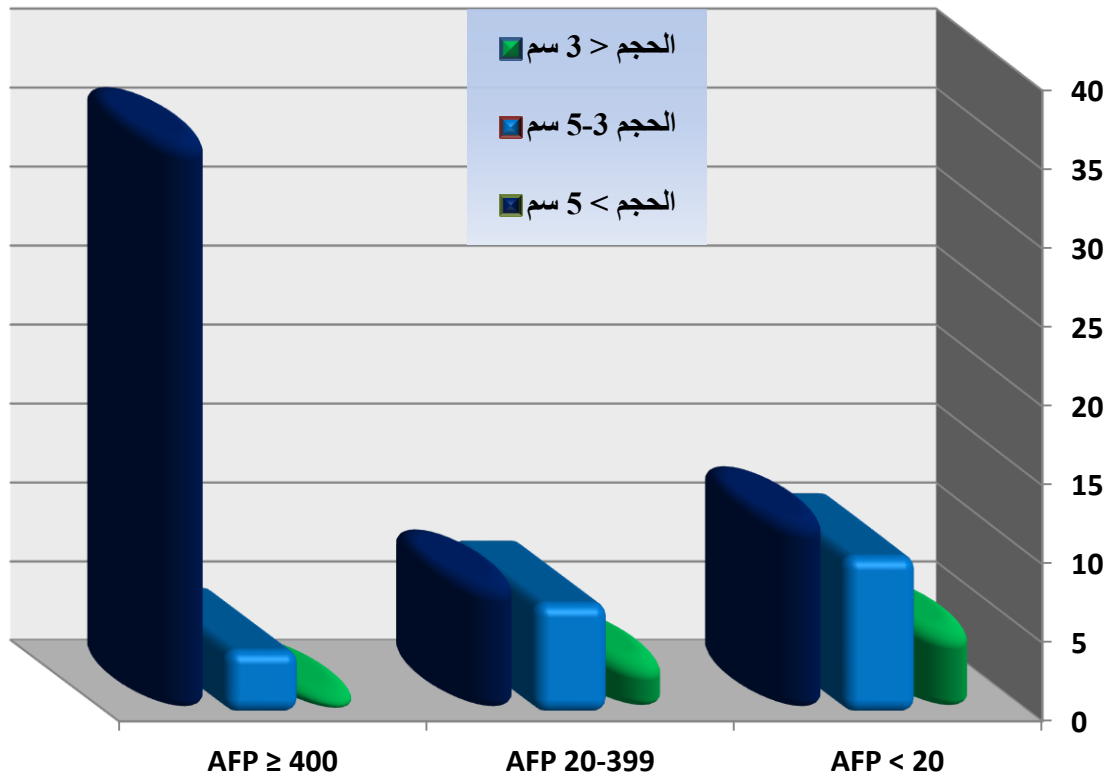
الجدول (2-12) دراسة علاقة AFP مع حجم الورم							
	400 ≤ AFP (41)		399-20 AFP (18)		20 > AFP (27)		AFP (ng/ml) العدد (86)
P	S.D	Mean	S.D	Mean	S.D	Mean	
0.001	4.4	9.9	3.7	6.2	4.8	6.4	متوسط الحجم
P	%	N.	%	N.	%	N.	
0.001	%2.4	1	%16.7	3	%18.5	5	> 3 سم
	%9.8	4	%38.9	7	%37	10	3-5 سم
	%87.8	36	%44.4	8	%44.4	12	< 5 سم
0.306	%19.6	10	%14.3	3	%6.9	2	ارتشاحي (كل العينة)

من الجدول (2-12) نلاحظ ما يأتي:

❖ متوسط حجم الورم متقارب بين المجموعتين الأولى والثانية، لكنه كان أعلى في المجموعة الثالثة، وكان للفرق بمتوسط حجم الورم بين المجموعات الثلاث أهمية إحصائية.

❖ نسبة المرضى الذين لديهم حجم الورم أصغر من 3 سم أعلى في المجموعة الأولى، وهي قريبة من نسبتهم في المجموعة الثانية، وكانت أصغر بكثير في المجموعة الثالثة، بينما نسبة المرضى الذين لديهم حجم الورم ما بين 3-5 سم كانت أعلى في المجموعة الثانية، وتليها بفارق صغير نسبتهم في المجموعة الأولى وكانت أصغر بكثير في المجموعة الثالثة، وكانت نسبة المرضى الذين لديهم حجم الورم أكبر من 5 سم متساوية بين المجموعة الأولى والثانية، فيما كانت أعلى بكثير في المجموعة الثالثة، وكان للفرق بتوزع المرضى بين المجموعات الثلاث بحسب حجم الورم أهمية إحصائية.

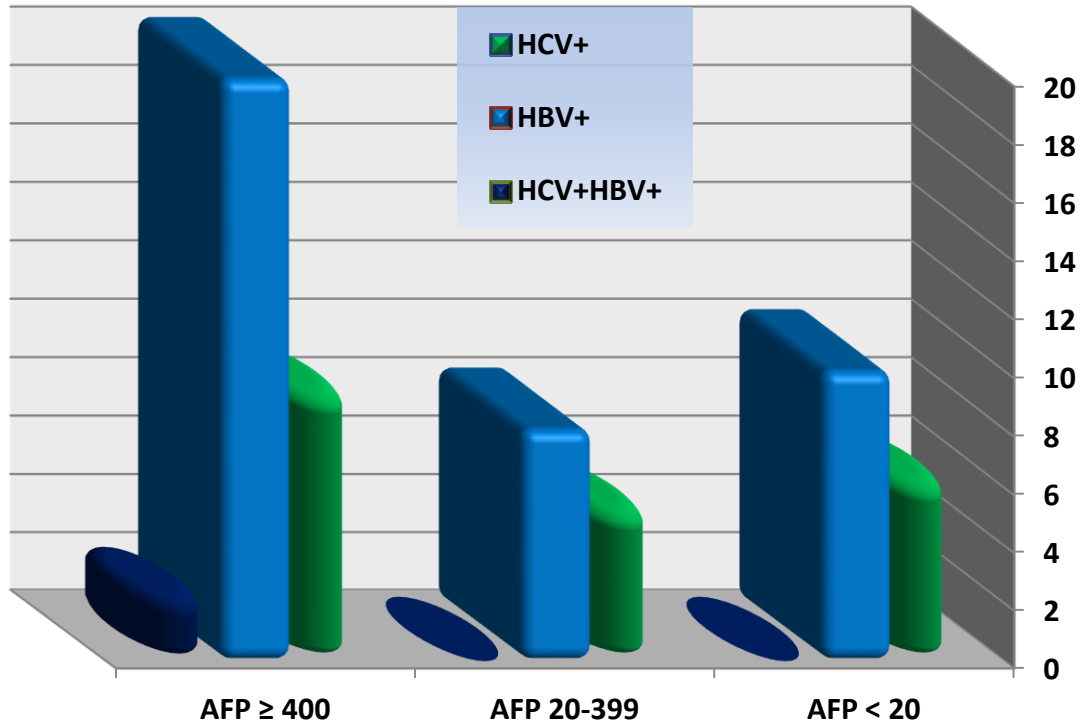
❖ نسبة المرضى الذين لديهم الورم مرتشح أعلى في المجموعة الثالثة، وتليها نسبتهم في المجموعة الثانية، ثم نسبتهم في المجموعة الأولى، لكن لم يكن للفرق بين المجموعات الثلاث أهمية إحصائية.



المخطط (2-12) مقارنة الحجم بين المجموعات الثلاث

6. دراسة علاقة AFP مع الإصابة بالتهاب الكبد B أو C:

الجدول (2-13) دراسة علاقة AFP مع الإصابة بالتهاب الكبد B أو C							
	400 ≤ AFP (48)		399-20 AFP (18)		20 > AFP (29)		AFP (ng/ml) العدد (95)
P	%	N.	%	N.	%	N.	
0.724	%18.8	9	%27.8	5	%20.7	6	HCV+
0.751	%41.7	20	%44.4	8	%34.5	10	HBV+
0.368	%4.2	2	%0	0	%0	0	HCV+HBV+



المخطط (2-13) مقارنة شيوخ الإصابة بفيروس التهاب الكبد HCV و HBV بين المجموعات الثلاث

من الجدول (2-13) نلاحظ ما يأتي:

❖ نسبة المصابين بفيروس التهاب الكبد HCV أعلى في المجموعة الثانية، تليها نسبتهم في المجموعة الأولى، ثم نسبتهم في المجموعة الثالثة، ولم يكن للفرق بين المجموعات الثلاث أهمية إحصائية.

- ❖ نسبة المصابين بفيروس التهاب الكبد HBV أعلى في المجموعة الثانية، تليها نسبتهم في المجموعة الثالثة، ثم نسبتهم في المجموعة الأولى، ولم يكن للفرق بين المجموعات الثلاث أهمية إحصائية.
- ❖ جميع المصابين بفيروس التهاب الكبد HCV و HBV معاً كانوا من المجموعة الثالثة، ولم يكن للفرق بين المجموعات الثلاث أهمية إحصائية.

ثالثاً: دراسة نوع وقوة علاقة AFP وحجم الورم (سم) مع المتغيرات الأخرى

في هذا القسم قمنا باستخدام قانون بيرسون لحساب نوع وقوة وأهمية العلاقة بين قيم ألفا-فيتوبروتين المصلية (نانو غرام/مل) وحجم الورم (سم) وعلاقتهما بالمتغيرات الأخرى و وصلنا للنتائج الآتية:

الجدول (2-14) دراسة علاقة AFP وحجم الورم (سم) مع المتغيرات الأخرى						
حجم الورم (سم)			AFP			
N.	Sig(P)	r	N.	Sig(P)	r	
86	0.008	0.285	101	–	1	AFP (ng/ml)
86	–	1	86	0.008	0.285	حجم الورم (سم)
86	0.130	0.164–	101	0.161	0.141	العمر
86	0.863	0.019	101	0.510	0.066	الذكور
45	0.117	0.237	51	0.103	0.231	درجة التمايز
63	0.061	0.238–	73	0.540	0.073	النمط النسيجي
77	0.686	0.047–	92	0.281	0.114	عدد الكتل
–	–	–	101	0.768	0.030–	الارتشاحي
81	0.357	0.104–	95	0.585	0.057–	HCV+
81	0.778	0.032–	95	0.373	0.092	HBV+
81	0.164	0.156–	95	0.719	0.037–	HCV+HBV+

من الجدول (2-14) نلاحظ ما يأتي:

❖ بدراسة علاقة تركيز ألفا-فيتوبروتين في المصل مع باقي المتغيرات وجدنا أن هذه العلاقة كانت إيجابية مع حجم الورم والعمر، وجنس الذكور، وسوء درجة التمايز الخلوي، والنمط النسيجي غير Fibrolamellar وزيادة عدد الكتل الورمية، والإصابة بالتهاب الكبد بالفيروس HBV، بينما كانت هذه العلاقة سلبية أو عكسية مع كل من الأورام المرتشحة والإصابة بفيروس التهاب الكبد HCV، أو فيروس التهاب الكبد HCV و HBV معاً، لكن العلاقة كانت هامة إحصائياً وقوية مع حجم الورم فقط.

❖ بدراسة علاقة حجم الورم مع المتغيرات الأخرى نلاحظ أن هذه العلاقة كانت إيجابية مع كل من جنس الذكور و سوء درجة التمايز الخلوي، بينما كانت هذه العلاقة سلبية مع كل من العمر و النمط النسيجي غير Fibrolamellar ، وزيادة عدد الكتل الورمية، والإصابة بفيروس التهاب الكبد HCV أو HBV أو كليهما معاً، و كانت هذه العلاقة قوية وهامة إحصائياً مع قيم ألفا-فيتوبروتين فقط.

الفصل الثالث

المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

قمنا بمراجعة نتائج سبع دراسات من عدة دول وعلى فترات زمنية مختلفة ما بين 2001 إلى 2018، وتناولت موضوع علاقة قيم ألفا-فيتوبروتين مع حجم الورم عند مرضى سرطان الخلية الكبدية، وباستخلاص نتائج هذه الدراسات ومقارنتها مع النتائج التي توصلنا إليها في دراستنا وصلنا للنقاط التالية:

1. لمحة عن دراسات المقارنة:

الجدول (2-15) لمحة عن دراسات المقارنة			
العنوان	السنة	الدولة	
Corelation of serum alpha fetoprotein and tumor size in hepatocellular carcinoma	2012	باكستان	Abbasi ^[126]
Does Value of Alpha Fetoprotein Matter in HCC?	2015	باكستان	Haque ^[127]
Factors associated with tumor size of hepatocellular carcinoma	2018	اندونيسيا	Siregar ^[128]
Hepatocellular Carcinoma; Correlation Of Serum Alpha Fetoprotein And Tumor Size	2016	باكستان	Rehman ^[129]
Assessment of the correlation between serum prolidase and alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma	2015	تركيا	Ilikhan ^[130]
Value of α -fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma	2013	الصين	Liu ^[131]
Lack of Correlation between Aipha-Fetoprotein and Tumor size in Hepatocellular Carcinoma	2001	باكستان	Sharieff ^[132]

2. مقارنة أهم المتغيرات بين الدراسات:

الجدول (2-16) مقارنة أهم المتغيرات بين الدراسات						
HCV+&HBV	HCV+	HBV+	متوسط العمر	الذكور %	العدد	الباحث
%2.1	%21.1	%40	59.7	%79.2	101	دراستنا
%4.1	%48	%26.5	–	%70.4	98	Abbasi
%29.6	%25.3	%3.6	52	%72.3	253	Haque
–	%5	%84	57.2	%81	100	Siregar

الجدول (2-16) مقارنة أهم المتغيرات بين الدراسات						
الباحث	العدد	الذكور %	متوسط العمر	HBV+	HCV+	HCV+&HBV
Rehman	45	%71.1	52	%73.3	%13.3	%4.5
Ilikhan	68	%69.1	69.1	%50	%26.5	-
Liu	2304	%86.2	51.9	%81.4	%0.7	-
Sharieff	201	%74.1	-	-	-	-

من الجدول (2-16) نلاحظ ما يأتي:

- ❖ تراوح حجم العينة ما بين الدراسات 2304-45 مريضاً لكن أغلب الدراسات كان حجم العينة فيها قريباً من حجم العينة في دراستنا.
- ❖ في جميع الدراسات غالبية المرضى من الذكور.
- ❖ متوسط عمر المرضى متقارب بين أغلب الدراسات وقد كان في دراسة Ilikhan أكبر من باقي الدراسات.
- ❖ اختلفت نسبة الإصابة بفيروس التهاب الكبد HBV بين الدراسات، حيث كانت ما بين 3.6-81.4%، أما نسبة الإصابة بفيروس التهاب الكبد HCV فقد تراوحت ما بين 0.7-48%، فيما كانت نسبة الإصابة بكلا الفيروسين معاً أصغر في دراستنا وتراوحت النسبة بشكل عام ما بين الدراسات من 2.1% إلى 29.6%.

3. مقارنة علاقة AFP مع العمر والجنس:

الجدول (2-17) مقارنة علاقة AFP مع العمر والجنس								
		400 ≤ AFP		399-20 AFP		20 > AFP		AFP (ng/ml)
P		%	N.	%	N.	%	N.	
0.187		%5.9	3	%4.8	1	%10.3	3	40 ≥
		%45.1	23	%19	4	%44.8	13	59-41
		%49	25	%76.2	16	%44.8	13	60 ≤
0.006		%29.4	15	%0	0	%13.6	3	40 ≥
		%70.6	36	%100	25	%86.4	19	40 <
0.037		%80.4	41	%95.2	20	%65.5	19	الذكور
0.650		%70.6	36	%76	19	%63.6	14	الذكور

من الجدول (2-17) نلاحظ ما يأتي:

❖ هناك اختلاف بين دراستنا ودراسة Abbasi بتصنيف المرضى لفئات عمرية، ونلاحظ أنه في دراستنا نسبة المرضى الذين أعمارهم أصغر من 40 عاماً أكبر في المجموعة الأولى بينما في دراسة Abbasi كانت نسبتهم أكبر في المجموعة الثالثة، ونسبة المرضى الأكبر من 40 عاماً كانت أعلى في المجموعتين الثانية والثالثة في دراستنا فيما كانت أعلى في المجموعة الثانية في دراسة Abbasi، ولم يكن للفرق بتوزع المرضى بحسب الفئات العمرية في دراستنا أهمية إحصائية بينما كان هاماً إحصائياً في دراسة Abbasi.

❖ في دراستنا وفي دراسة Abbasi ارتفعت نسبة الذكور من المجموعة الأولى إلى الثالثة فيما كانت أعلى في المجموعة الثانية، ولم يكن للفرق بتوزع المرضى بحسب الجنس في دراسة Abbasi أهمية إحصائية بينما كان هاماً إحصائياً في دراستنا.

4. دراسة علاقة AFP مع درجة تمايز الورم:

الجدول (2-18) دراسة علاقة AFP مع درجة تمايز الورم								
P	400 ≤ AFP		399-20 AFP		20 > AFP		AFP (ng/ml)	
	%	N.	%	N.	%	N.		
0.640	13.3%	2	14.3%	2	22.7%	5	جيد	دراستنا
	40%	6	50%	7	54.5%	12	متوسط	
	46.7%	7	35.7%	5	22.7%	5	قليل	
0.012	2.7%	21	13.1%	60	9.4%	57	جيد	Liu
	53.3%	416	57.5%	263	47.1%	285	متوسط	
	44.0%	344	29.3%	134	43.5%	263	قليل	

من الجدول (2-18) نلاحظ أنه في دراستنا وفي دراسة Liu نسبة المرضى الذين لديهم درجة تمايز الورم قليلة أو سيئة أعلى في المجموعة الثالثة، فيما كان هناك اختلاف بنسبة المرضى الذين لديهم درجة تمايز الورم جيدة أو متوسطة، وكان الفرق بين المجموعات هاماً إحصائياً في دراسة Liu ولم يكن له أهمية إحصائية في دراستنا.

5. مقارنة علاقة AFP مع عدد الكتل الورمية:

الجدول (2-19) مقارنة علاقة AFP مع عدد الكتل الورمية								
	400≤AFP		399-20 AFP		20 >AFP		AFP (ng/ml)	
P	%	N.	%	N.	%	N.		
0.825	%41.3	19	%47.4	9	%51.9	14	1	دراستنا
	%15.2	7	%15.8	3	%7.4	2	2	
	%43.5	20	%36.8	7	%40.7	11	3 ≤	
0.593	%71.1	725	%70.8	461	%75.4	469	1	Liu
	%12.3	125	%14.9	97	%10.6	66	2	
	%16.7	170	%14.3	93	%14.0	87	3 ≤	

من الجدول (2-19) نلاحظ أنه في دراستنا وفي دراسة Liu نسبة المرضى الذين لديهم كتلة ورمية وحيدة أعلى في المجموعة الأولى، فيما نسبة المرضى الذين لديهم كتلتان ورميتان أعلى في المجموعة الثانية، بينما نسبة المرضى الذين لديهم ثلاث كتل ورمية أو أكثر أعلى في المجموعة الثالثة، ولم يكن للفرق بين المجموعات أهمية إحصائية في الدراستين.

6. مقارنة علاقة AFP مع حجم الورم:

الجدول (2-20) مقارنة علاقة AFP مع حجم الورم								
	400≤AFP		399-20 AFP		20 >AFP		AFP (ng/ml)	
P	%	N.	%	N.	%	N.		
0.001	%2.4	1	%16.7	3	%18.5	5	> 3 سم	دراستنا
	%9.8	4	%38.9	7	%37	10	5-3 سم	
	%87.8	36	%44.4	8	%44.4	12	< 5 سم	
0.001	%3.9	2	%36	9	%27.3	6	> 3 سم	Abbasi
	%33.3	17	%44	11	%31.8	7	5-3 سم	
	%62.7	32	%20	5	%40.9	9	< 5 سم	
<0.001	%25.9	267	%55.5	361	%39.1	243	> 5 سم	Liu
	%32.6	336	%31.6	206	%42.1	262	10-5 سم	
	%41.5	428	%12.9	84	%18.8	117	< 10 سم	
0.044	%17.6	3	%11.8	2	%45.5	5	> 5 سم	Rehman
0.04	%17.6	3	%41.2	7	%27.3	3	10-5 سم	
0.002	%64.7	11	%47.1	8	%27.3	3	< 10 سم	
0.004	%5.3	4	%7.8	12	%24	6	> 3 سم	Haque
0.001	%25.3	19	%66.7	102	%44	11	7.9-3 سم	
0.003	%69.3	52	%25.5	39	%32	8	< 8 سم	

من الجدول (2-20) نلاحظ ما يأتي:

- ❖ في دراستنا وفي دراسة Abbasi كان تصنيف المرضى بحسب حجم الورم متماثلاً، وكان في دراسة Liu وفي دراسة Rehman متماثلاً فيما بينهما لكنه مختلف عن دراستنا، وقد كان في دراسة Haque مختلف عن باقي الدراسات.
- ❖ في جميع الدراسات وعلى الرغم من الاختلاف بطريقة تصنيف المرضى بحسب حجم الورم نلاحظ أن نسبة المرضى الذين لديهم أورام كبيرة بحسب تصنيف كل دراسة أعلى في المجموعة الثالثة فيما كان هناك اختلاف ما بين الدراسات حول توزيع باقي المرضى في المجموعات الثلاث بحسب حجم الورم، لكن جميع

الدراسات وجدت أن العلاقة بين تصنيف حجم الورم وتصنيف قيم ألفا-فيتوبروتين في المصل هامة إحصائياً وبالتالي فإن الأورام الكبيرة الحجم تترافق مع مستويات مرتفعة من ألفا-فيتوبروتين في المصل.

7. مقارنة علاقة AFP مع الإصابة بالتهاب الكبد B أو C:

الجدول (2-21) مقارنة علاقة AFP مع الإصابة بالتهاب الكبد B أو C								
	400≤AFP		399-20 AFP		20 >AFP		AFP (ng/ml)	
P	%	N.	%	N.	%	N.		
0.724	%18.8	9	%27.8	5	%20.7	6	دراستنا	HCV+
0.749	%51.0	26	%52	13	%36.4	8	Abbasi	
0.751	%41.7	20	%44.4	8	%34.5	10	دراستنا	HBV+
0.749	%25.5	13	%24	6	%31.8	7	Abbasi	
0.001>	%86.5	927	%84.3	441	%71.5	507	Liu	
0.368	%4.2	2	%0	0	%0	0	دراستنا	HCV& HBV+
0.749	%2	1	%4	1	%9.1	2	Abbasi	

من الجدول (2-21) نلاحظ ما يأتي:

- ❖ نسبة المصابين بفيروس التهاب الكبد HCV بشكل عام أقل في دراستنا من نسبتهم في دراسة Abbasi، نلاحظ أنه في الدراستين كانت نسبتهم أعلى في المجموعة الثانية، تليها نسبتهم في المجموعة الأولى في دراستنا ونسبتهم في المجموعة الثالثة في دراسة Abbasi، ولم يكن للفرق بتوزع مرضى المجموعات الثلاث بحسب الإصابة بالفيروس HCV أهمية إحصائية في الدراستين.
- ❖ في دراستنا وفي دراسة Liu نسبة المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد HBV أعلى في المجموعة الثانية والثالثة، بينما في دراسة Abbasi كانت نسبتهم أعلى في المجموعة الأولى، كان الفرق هاماً إحصائياً في دراسة Liu فقط.
- ❖ في دراستنا نسبة المصابين بفيروس التهاب الكبد HCV و HBV معاً أعلى في المجموعة الثالثة، فيما كانت نسبتهم أعلى في المجموعة الأولى في دراسة

Abbasi، لكنه في الدراستين لم يكن للفرق بين المجموعات الثلاث أهمية إحصائية.

8. مقارنة درجة تمايز الورم وعلاقتها مع AFP:

الجدول (2-22) مقارنة درجة تمايز الورم وعلاقتها مع AFP						
P	AFP		عدد المرضى			
	S.D	Mean	%	N		
0.254	391.8	200	%17.6	9	جيد	دراستنا
	1563.2	585.3	%49	25	متوسط	
	2282.6	1293.6	%33.3	17	قليل	
0.007	420.8	207.3	%7.5	139	جيد	Liu
	538.4	527.9	%52.3	963	متوسط	
	545.7	559.2	%40.2	741	قليل	

من الجدول (2-22) نلاحظ ما يأتي:

- ❖ في دراستنا وفي دراسة Liu نسبة المرضى الذين لديهم درجة تمايز الورم متوسطة أكبر من نسبة المرضى الذين لديهم درجة تمايز الورم قليلة أو سيئة فيما كانت نسبة المرضى الذين لديهم درجة تمايز الورم جيدة الأصغر.
- ❖ في دراستنا وفي دراسة Liu كان متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين في المصل أصغر في الأورام جيدة التمايز، وارتفع في الأورام متوسطة التمايز، وكان الأعلى في الأورام قليلة أو سيئة التمايز.
- ❖ لم يكن للفرق بمتوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين بحسب درجة تمايز الورم أهمية إحصائية في دراستنا بينما كان هاماً إحصائياً في دراسة Liu.

9. مقارنة عدد الكتل الورمية وعلاقته مع AFP:

الجدول (2-23) مقارنة عدد الكتل الورمية وعلاقته مع AFP						
P	AFP		عدد المرضى			
	S.D	Mean	%	N		
0.470	21318	7863.1	%45.7	42	1	دراستنا
	11374.4	5493.2	%13	12	2	
	53969.5	17120.9	%41.3	38	3 ≤	
0.451	18.9	531.9	%72.2	1666	1	Liu
	44.7	532.2	%12.5	288	2	
	42.2	556	%15.3	350	3 ≤	
0.038	–	547	%42.9	29	1	Ilikhan
	–	550	%19.1	13	2	
	–	1160	%38.2	26	3 ≤	

من الجدول (2-23) نلاحظ ما يأتي:

- ❖ في دراستنا وفي دراسة Liu وفي دراسة Ilikhan النسبة الأكبر من المرضى كان لديهم كتلة ورمية وحيدة، تليها نسبة المرضى الذين لديهم ثلاث كتل ورمية أو أكثر، وتليها نسبة المرضى الذين لديهم كتلتان ورميتان.
- ❖ في الدراسات الثلاث كان متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين المصلي أكبر لدى المرضى الذين لديهم ثلاث كتل ورمية أو أكثر.
- ❖ كان للفرق بمتوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين بحسب تصنيف المرضى تبعاً لعدد الكتل الورمية أهمية إحصائية في دراسة Ilikhan، فيما لم يكن هاماً إحصائياً في دراستنا و في دراسة Liu.

10. مقارنة حجم الورم وعلاقته مع AFP:

الجدول (2-24) مقارنة حجم الورم وعلاقته مع AFP						
P	AFP		عدد المرضى			
	S.D	Mean	%	N		
0.155	309.2	123	%10.5	9	> 3 سم	دراستنا
	476.9	278.2	%24.4	21	3-5 سم	
	46240.4	16854.9	%65.1	56	< 5 سم	
0.001>	514.2	444.9	%37.8	871	> 5 سم	Liu
	536.4	499.5	%34.9	804	5-10 سم	
	529.2	808.4	%27.3	629	< 10 سم	
0.032	—	440	%27.9	19	> 3 سم	Ilikhan
	—	548	%17.6	12	3-5 سم	
	—	850	%54.4	37	< 5 سم	

من الجدول (2-24) نلاحظ ما يأتي:

❖ في دراستنا وفي دراسة Liu وفي دراسة Ilikhan النسبة الأكبر من المرضى كان لديهم حجم الورم أكبر من 5 سم.

❖ في الدراسات الثلاث ارتفع متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين المصلي مع زيادة حجم الورم، وكان لهذا الفرق أهمية إحصائية في دراسة Liu وفي دراسة Ilikhan فيما لم يكن هاماً إحصائياً في دراستنا.

11. مقارنة الإصابة بالتهاب الكبد B وعلاقتها مع AFP:

الجدول (2-25) مقارنة الإصابة بالتهاب الكبد B وعلاقتها مع AFP						
P	AFP		عدد المرضى			
	S.D	Mean	%	N		
0.316	19828.3	7275.4	%60	57	HBV-	دراستنا
	52718.9	15016.6	%40	38	HBV+	
0.001>	522.3	398.4	%18.6	429	HBV-	Liu
	547.9	573.9	%81.4	1875	HBV+	

من الجدول (2-25) نلاحظ ما يأتي:

❖ نسبة المصابين بفيروس التهاب الكبد HBV في دراستنا أصغر من نسبة غير المصابين، بينما في دراسة Liu كانت نسبة المصابين أكبر، وفي الدراستين كان متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين المصلي أكبر لدى المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد HBV، لكن الفرق لم يكن هاماً إحصائياً في دراستنا فيما كان له أهمية إحصائية في دراسة Liu.

12. مقارنة علاقة AFP والعمر مع حجم الورم (سم):

الجدول (2-26) مقارنة علاقة AFP والعمر مع حجم الورم (سم)				
حجم الورم (سم)				
N.	Sig(P)	r		
86	0.008	0.285	دراستنا	AFP (ng/ml)
98	0.001>	0.472	Abbasi	
201	0.129	0.155	Sharieff	
100	0.001>	0.446	Siregar	
86	0.130	0.164-	دراستنا	العمر
98	0.001	0.335-	Abbasi	
100	0.032	0.297-	Siregar	

من الجدول (2-26) نلاحظ ما يأتي:

❖ في دراستنا وفي دراسة Abbasi وفي دراسة Sharieff وفي دراسة Siregar كانت العلاقة بين تركيز ألفا-فيتوبروتين المصلي وحجم الورم علاقة إيجابية أو طردية، وكانت هامة إحصائياً ما عدا في دراسة Sharieff.

❖ في دراستنا وفي دراسة Abbasi وفي دراسة Siregar كانت العلاقة بين عمر المريض وحجم الورم علاقة سلبية أو عكسية، وقد كانت هامة إحصائياً في دراسة Abbasi وفي دراسة Siregar ولم تكن لها أهمية إحصائية في دراستنا.

الفصل الرابع

مناقشة النتائج

بمراجعة النتائج التي توصلنا لها في الدراسة ومقارنتها مع دراسات المقارنة نصل للنقاط التالية:

❖ بلغ عدد المرضى المدرجين في الدراسة 101 من المرضى غالبيتهم من الذكور، وقد لاحظنا أنه في جميع دراسات المقارنة غالبية المرضى من الذكور، وقد يرجع هذا لكون الذكور أكثر عرضة لعوامل خطر الإصابة بسرطان الخلية الكبدية كالتدخين والكحول، وارتفاع مخازن الحديد، والأسباب الجينية، ونسبة الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي أعلى لديهم من الإناث.

❖ وجدنا أن غالبية مرضى سرطان الخلية الكبدية (71.3%) كانت لديهم مستويات ألفا-فيتوبروتين أكبر من 20 نانو غرام/دل، وهذا يشير لكون 28.7% من المرضى لديهم مستويات من ألفا-فيتوبروتين أصغر من 20 نانو غرام/مل وهذا يشير لعدم القدرة على الاعتماد على مستويات ألفا-فيتوبروتين المصلية وحدها في المسح أو الكشف عن سرطان الخلية الكبدية ويجب إشراك استقصاءات أخرى في ذلك كالتصوير بالأمواج فوق الصوتية والطبقي المحوري المحوسب، لكن يتم استخدام مراقبة مستويات ألفا-فيتوبروتين لمراقبة تطور الإصابة والاستجابة على العلاج وليس كمعيار تشخيصي بحد ذاته.

❖ لم نجد لعلاقة جنس المريض مع متوسط مستويات ألفا-فيتوبروتين أو مع حجم الورم أهمية إحصائية، لكن العلاقة كانت هامة إحصائياً عند دراسة علاقة جنس المريض مع تصنيف المرضى بحسب مستويات ألفا-فيتوبروتين وهذا كان مخالفاً لنتائج دراسة Abbasi.

❖ تراوحت أعمار المرضى في دراستنا ما بين 16-97 عاماً وبلغ متوسط العمر في دراستنا 59.7 عاماً وهو متقارب مع متوسط العمر في أغلب دراسات المقارنة، ولم تكن علاقة مستويات ألفا-فيتوبروتين المصلية مع عمر المرضى هامة إحصائياً،

وبتقسيم المرضى بحسب الفئة العمرية، لاحظنا ارتفاع متوسط مستويات ألفا-فيتوبروتين مع ارتفاع العمر بحسب الفئة العمرية، وبدراسة علاقة الفئات العمرية ومتوسط العمر مع مجموعات المرضى المقسمة بحسب قيم ألفا-فيتوبروتين المصلية، لم نجد لهذه العلاقة أهمية إحصائية، بينما في دراسة Abbasi كانت هذه العلاقة هامة إحصائياً مع ذكر وجود اختلاف بطريقة تقسيم المرضى بحسب الفئات العمرية بين الدراستين.

❖ وجدنا أن متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين كان أصغر عند المرضى الذين لديهم أورام جيدة التمايز، وارتفع في الأورام المتوسطة التمايز، و كان الأعلى في الأورام قليلة أو سيئة التمايز لكن بدون أهمية إحصائية للفرق، وكانت نسبة المرضى الذين لديهم درجة تمايز الورم قليلة أو سيئة أعلى عندما كانت قيم ألفا-فيتوبروتين تعادل 400 نانو غرام/مل أو أكثر، وهذا كان مشابهاً لنتائج دراسة Liu لكن في دراستنا لم نجد لتوزيع المرضى في مجموعات تصنيف المرضى تبعاً قيم ألفا-فيتوبروتين بحسب درجة تمايز الورم أهمية إحصائية، بينما في دراسة Liu كان الفرق هاماً إحصائياً.

❖ لاحظنا أن متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين المصلي كان أصغر عند المرضى الذين لديهم النوع النسيجي Fibrolamellar، لكن لم تكن العلاقة بين النوع النسيجي للورم ومتوسط ألفا-فيتوبروتين أو تقسيم المرضى بحسب قيم ألفا-فيتوبروتين أهمية إحصائية، وعلى كل حال فإن حوالي 27.3% من الحالات لم يتم فيها إجراء خزعة وإجراء الدراسة النسيجية للورم.

❖ متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين كان أعلى عند المرضى الذين لديهم ثلاث كتل ورمية أو أكثر، ولاحظنا أن نسبة المرضى الذين لديهم ثلاث كتل ورمية أو أكثر كانت أكبر في المجموعة الثالثة (عندما ألفا-فيتوبروتين يعادل 400 نانو غرام/مل)، لكن لم نجد لعلاقة ألفا-فيتوبروتين مع عدد الكتل الورمية أهمية إحصائية، وهذا مشابه لنتائج دراسة Liu.

❖ وجدنا أن متوسط تركيز ألفا-فيتوبروتين كان أعلى عند المرضى الذين لديهم ورم مرتشح من المرضى الذين لديهم كتلة الورم واضحة يمكن قياسها، وبدراسة علاقة ارتشاح الورم مع تصنيف قيم ألفا-فيتوبروتين لم نجد لهذه العلاقة أهمية إحصائية.

❖ غالبية المرضى في دراستنا لديهم حجم الورم أكبر من 5 سم، ووجدنا أن متوسط ألفا-فيتوبروتين كان أصغر في مجموعة الأورام الأصغر من 3 سم، وارتفع في مجموعة الأورام بحجم 3-5 سم، وكان الأكبر في مجموعة الأورام بحجم أكبر من 5 سم، لكن لم يكن لهذا الفرق أهمية إحصائية وهذا كان مماثلاً لنتائج دراسة Liu أما في دراسة Ilikhan فقد كان الفرق هاماً إحصائياً، أما عند دراسة علاقة مجموعات المرضى المقسمة بحسب قيم ألفا-فيتوبروتين مع متوسط حجم الورم (سم)، فقد وجدنا أن متوسط حجم الورم كان متقارباً بين المجموعة الأولى والثانية فيما كان أكبر في المجموعة الثالثة (ألفا-فيتوبروتين يعادل 400 نانو غرام/مل أو أكبر) وكان لهذا الفرق أهمية إحصائية، وكذلك وجدنا أن نسبة المرضى الذين لديهم حجم الورم أكبر من 5 سم كانت أعلى في المجموعة الثالثة، بينما نسبة المرضى الذين لديهم حجم الورم أصغر من 3 سم كانت أصغر في المجموعة الأولى، وكانت هذه العلاقة هامة إحصائياً، وقد أجمعت دراسات كل من Abbasi و Liu و Rehman و Haque على أهمية هذه العلاقة، وبدراسة نوع وقوة علاقة مستويات ألفا-فيتوبروتين المصلية مع حجم الورم (سم) وجدنا أنها علاقة إيجابية وهامة إحصائياً في دراستنا وفي دراسة Abbasi وفي دراسة Siregar أما في دراسة Sharieff فلم تكن هامة إحصائياً، بالنتيجة أغلب الدراسات وجدت أن الأورام الكبيرة تترافق مع مستويات أعلى من ألفا-فيتوبروتين المصلية وأن العلاقة بين مستوياته وحجم الورم هامة إحصائياً، وبدراسة علاقة حجم الورم مع المتغيرات الأخرى لم نجد في دراستنا أن لهذه العلاقة أهمية إحصائية، فيما كانت في دراسة Abbasi وفي دراسة Siregar هامة إحصائياً مع عمر المرضى.

❖ كانت نسبة الإصابة بفيروس التهاب الكبد HBV في دراستنا أكبر من نسبة الإصابة بفيروس التهاب الكبد C، وهذا كان مماثلاً لدراسات كل من Siregar و Rehman و Ilikhan و Liu، بينما كانت نسبة الإصابة بفيروس التهاب الكبد

HCV أكبر من نسبة الإصابة بالفيروس HBV في دراسات كل من Abbasi وHaque، وهذا يشير للاختلاف بين الدول حول نسبة المرضى الذين كان لديهم التهاب الكبد الفيروسي بالفيروس HCV أو الفيروس HBV كسبب للإصابة بسرطان الخلية الكبدية.

❖ وجدنا أن المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد HCV لديهم متوسط قيم ألفا-فيتوبروتين أصغر من المرضى غير المصابين به، في حين أن المصابين بفيروس التهاب الكبد HBV لديهم متوسط قيم ألفا-فيتوبروتين أكبر من المرضى غير المصابين به، أما المرضى المصابون بكلتا الفيروسين معاً، فقد كان متوسط قيم ألفا-فيتوبروتين لديهم أصغر من غير المصابين بكلتا الفيروسين، وكذلك لم نجد لعلاقة الإصابة بفيروسات التهاب الكبد HBV أو HCV أو كليهما معاً مع تقسم المرضى لمجموعات بحسب قيم ألفا-فيتوبروتين المصلية أهمية إحصائية، وهذا كان مشابهاً لنتائج دراسة Abbasi أما في دراسة Liu فقد وجد أن العلاقة بين الإصابة بالفيروس HBV توافقت مع مستويات أعلى لألفا-فيتوبروتين وبفارق هام عن غير المصابين به.

❖ بالنتيجة وجدنا اختلاف بين الدراسات حول علاقة قيم ألفا-فيتوبروتين مع المتغيرات الأخرى، وكذلك بين حجم الورم والمتغيرات الأخرى، لكن هناك شبه إجماع بين الدراسات على أهمية علاقة مستويات ألفا-فيتوبروتين في المصل مع حجم الورم في سرطان الخلية الكبدية.

الفصل الخامس

المعوقات والمحددات

- ❖ كان هناك نقص في البيانات في عديد من الأضابير .
- ❖ لم يتم إجراء خزعة نسيجية في 28.7% من الحالات المدرجة في البحث، حيث تم الاعتماد على الحجم والمؤشرات المخبرية في التشخيص، وكذلك فإن عدداً لا بأس به من الحالات التي أجريت فيها الدراسة النسيجية لم يتم فيها تحديد درجة تمايز الورم، لذا فقد تم إدراج عدد الحالات المدروسة لكل متغير حفاظاً على مصداقية البحث في نقل البيانات.
- ❖ لم نستطع التواصل مع جميع المرضى لأخذ الموافقة على الاشتراك في البحث ما أثر على عدد المرضى المدرجين في البحث.
- ❖ لم تتوفر نتائج متابعة قيم ألفا-فيتوبروتين في معظم الأضابير أثناء العلاج لذا لم تتم دراستها.
- ❖ بسبب النقص الشديد في بيانات التحاليل المخبرية (كالخضاب وتعداد الكريات البيضاء والصفائح الدموية والبilirubin والألبومين وINR وALT وAST...) في العديد من الأضابير لم نقوم بدرستها في البحث و لم يتم دراسة مشعر (Child-Pugh Score) عند المرضى.
- ❖ كان التصوير بالأشعة فوق الصوتية الوسيلة الشعاعية الوحيدة عند 20.7% من العينة المدروسة أي 21 مريضاً من أصل 101، بينما 80 مريضاً الباقي أجرى تصويراً طبقياً محورياً أو الاثنين معاً. و باعتبار أن التصوير بالأشعة فوق الصوتية (ايكو) معتمد بجميع الدلائل الإرشادية كوسيلة مساعدة للتشخيص، تم قبول بيانات حجم الورم عند هؤلاء المرضى وإدخالهم في البحث.

الفصل السادس

الخلاصة والاستنتاجات

- ❖ غالبية مرضى سرطان الخلية الكبدية هم من الذكور، والذين كانت لديهم مستويات أعلى من ألفا-فيتوبروتين في المصل.
- ❖ يعتبر التهاب الكبد بالفيروس HBV من أهم العوامل المسببة للإصابة حيث بلغت نسبة الإصابة به 40% فيما كانت نسبة الإصابة بالفيروس HCV 21.1%.
- ❖ غالبية المرضى المصابين بعمر أكبر من 40 عاماً.
- ❖ النسبة الأكبر من المرضى لديهم أكثر من كتلة ورمية، في غالبية المرضى كان حجم الكتلة الورمية أكبر من 5 سم.
- ❖ في 28.7% من الحالات كانت قيم ألفا-فيتوبروتين المصلية أصغر من 20 نانو غرام/مل، والمرضى الأصغر سناً من 40 عاماً لديهم مستويات أقل من المرضى الأكبر من 40 عاماً.
- ❖ هناك علاقة هامة وطردية بين ارتفاع مستويات ألفا-فيتوبروتين وزيادة حجم الورم، وما يترتب عليه من زيادة في المرحلة وسوء الإنذار.
- ❖ يعد قياس الألفا فيتوبروتين أحد الركائز الأساسية في التشخيص والمسح والكشف المبكر عن سرطان الخلية الكبدية، خاصة عند المرضى عاليي الخطورة، وبالمشاركة مع وسيلة تصويرية كـ(إيكو) مثلاً يتم التشخيص وتحديد المرحلة والإنذار مع وضع الخطة العلاجية والبدء بها عند النسبة الغالبة من المرضى، بالتالي الاستغناء عن إجراء الخزعة وما لها من مخاطر طبية، فهو إجراء غير راض وآمن، ويساعد في خفض التكاليف والأعباء المادية على المريض والقطاع الطبي بشكل عام، ناهيك عن توفير الوقت والجهد.
- ❖ إمكانية توسيع دائرة البحث ودراسة دور الألفا فيتوبروتين في متابعة المرضى قيد العلاج، وتقييم الاستجابة العلاجية أو المرضى قيد المراقبة الدورية والكشف المبكر عن النكس الورمي.

الباب الثالث

المراجع Reference

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021.
2. Emre, S; McKenna, GJ (December 2004). "Liver tumors in children". *Pediatric Transplantation*. 8 (6): 632–8. doi:10.1111/j.13993046.2004.00268.x.
3. Ahmed, Ahmed, I; Lobo D.N.; Lobo, Dileep N. (January 2009). "Malignant tumours of the liver". *Surgery (Oxford)*. 27 (1): 30–37. doi:10.1016/j.mpsur.2008.12.005.
4. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021.
6. Arzumanyan, A; Reis, HM; Feitelson, MA (February 2013). "Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma". *Nature Reviews. Cancer*. 13 (2): 123–35. doi:10.1038/nrc3449.
7. Jeong, SW; Jang, JY; Chung, RT (December 2012). "Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis". *Clinical and molecular hepatology*. 18 (4): 347–56. doi:10.3350/cmh.2012.18.4.347.
8. Takeda H, Takai A, Inuzuka T, Marusawa H (2017). "Genetic basis of hepatitis virus-associated hepatocellular carcinoma: linkage between infection, inflammation, and tumorigenesis". *J. Gastroenterol*. 52 (1): 26–38. doi:10.1007/s00535-016-1273-2.
9. Yang, SF; Chang, CW; Wei, RJ; Shiue, YL; Wang, SN; Yeh, YT (2014). "Involvement of DNA damage response pathways in hepatocellular carcinoma". *BioMed Research International*. 2014:153867. doi:10.1155/2014/153867.
10. Kew, MC (March 2013). "Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular

- carcinoma: an update". *Journal of viral hepatitis*. 20 (3): 149-57. doi:10.1111/jvh.12043.
11. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5) Suppl. 1:S35–S50. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.014.
 12. Smela ME, Currier SS, Bailey EA, Essigmann JM (April 2001). "The chemistry and biology of aflatoxin B(1): from mutational spectrometry to carcinogenesis". *Carcinogenesis*. 22 (4): 535–45. doi:10.1093/carcin/22.4.535.
 13. Perduca V, Omichessan H, Baglietto L, Severi G (January 2018). "Mutational and epigenetic signatures in cancer tissue linked to environmental exposures and lifestyle". *Curr Opin Oncol*. 30 (1): 61–67. doi:10.1097/CCO.0000000000000418.
 14. Dai Y, Huang K, Zhang B, Zhu L, Xu W (November 2017). "Aflatoxin B1-induced epigenetic alterations: An overview". *Food Chem. Toxicol*. 109 (Pt 1): 683 689. doi:10.1016/j.fct.2017.06.034.
 15. General Information About Adult Primary Liver Cancer". National Cancer Institute. Archived from the original on 2 January 2013. Retrieved 13 January 2013.)
 16. Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P (Dec 1, 2009). "Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection". *Cancer Letters*. 286 (1): 9–14)
 17. Davit-Spraul, A; Gonzales, E; Baussan, C; Jacquemin, E (Jan 8, 2009). "Progressive familial intrahepatic cholestasis". *Orphanet Journal of Rare Diseases*).
 18. Schlageter M, Terracciano LM, D'Angelo S, et al: Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20:15955-15964.
 19. **Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma-UpToDate 2018.**
 20. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971; 4:408.
 21. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:1315.

22. Eastman RC, Carson RE, Orloff DG, et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia. Assessment by a positron emission tomography. *J Clin Invest* 1992; 89:1958.
23. Tietge UJ, Schöfl C, Ocran KW, et al. Hepatoma with severe non-islet cell tumor hypoglycemia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:997.
24. Sakisaka S, Watanabe M, Tateishi H, et al. Erythropoietin production in hepatocellular carcinoma cells associated with polycythemia: immunohistochemical evidence. *Hepatology* 1993; 18:1357.
25. Kew MC, Fisher JW. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986; 58:2485.
26. Yen TC, Hwang SJ, Wang CC, et al. Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in hepatocellular carcinoma. *Liver* 1993; 13:311.
27. Bruix J, Castells A, Calvet X, et al. Diarrhea as a presenting symptom of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1990; 35:681.
28. Steiner E, Velt P, Gutierrez O, et al. Hepatocellular carcinoma presenting with intractable diarrhea. A radiologic-pathologic correlation. *Arch Surg* 1986; 121:849.
29. Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:371.
30. Dogra S, Jindal R. Cutaneous manifestations of common liver diseases. *J Clin Exp Hepatol* 2011; 1:177.
31. Choi BG, Park SH, Byun JY, et al. The findings of ruptured hepatocellular carcinoma on helical CT. *Br J Radiol* 2001; 74:142.
32. Chearanai O, Plengvanit U, Asavanich C, et al. Spontaneous rupture of primary hepatoma: report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale treatment by hepatic artery ligation. *Cancer* 1983; 51:1532.
33. Lin YT, Liu CJ, Chen TJ, et al. Pyogenic liver abscess as the initial manifestation of underlying hepatocellular carcinoma. *Am J Med* 2011; 124:1158.

34. Uka K, Aikata H, Takaki S, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13:414.
35. Yi J, Gwak GY, Sinn DH, et al. Screening for extrahepatic metastases by additional staging modalities is required for hepatocellular carcinoma patients beyond modified UICC stage T1. *Hepatogastroenterology* 2013; 60:328.
36. Jin YJ, Lee HC, Lee D, et al. Role of the routine use of chest computed tomography and bone scan in staging workup of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:1324.
37. Yoon KT, Kim JK, Kim DY, et al. Role of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1:104.
38. Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M, et al. Growth and spread of hepatocellular carcinoma. A review of 240 consecutive autopsy cases. *Cancer* 1990; 66:2174.
39. Yang Y, Nagano H, Ota H, et al. Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Surgery* 2007; 141:196.
40. Tonolini M, Solbiati L, Ierace T, et al. Extrahepatic recurrence and second malignancies after treatment of hepatocellular carcinoma: spectrum of imaging findings. *Radiol Med* 2002; 103:196.
41. Senthilnathan S, Memon K, Lewandowski RJ, et al. Extrahepatic metastases occur in a minority of hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: analyzing patterns of progression in 285 patients. *Hepatology* 2012; 55:1432.
42. Harding JJ, Abu-Zeinah G, Chou JF, et al. Frequency, Morbidity, and Mortality of Bone Metastases in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16:50.
43. Choi HJ, Cho BC, Sohn JH, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neurooncol* 2009; 91:307.

44. Shao YY, Lu LC, Cheng AL, Hsu CH. Increasing incidence of brain metastasis in patients with advanced hepatocellular carcinoma in the era of antiangiogenic targeted therapy. *Oncologist* 2011; 16:82.
45. Borel F, Konstantinova P, Jansen PL. Diagnostic and therapeutic potential of miRNA signatures in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:1371.
46. Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:4781.
47. Li L, Guo Z, Wang J, et al. Serum miR-18a: a potential marker for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma screening. *Dig Dis Sci* 2012; 57:2910.
48. Nomura F, Ishijima M, Horikoshi A, et al. Determination of serum des-gamma-carboxy prothrombin levels in patients with small-sized hepatocellular carcinoma: comparison of the conventional enzyme immunoassay and two modified methods. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1380.
49. Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology* 2003; 37:1114.
50. Leerapun A, Suravarapu SV, Bida JP, et al. The utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: evaluation in a United States referral population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:394.
51. Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein <20 ng/mL. *Cancer Sci* 2011; 102:1025.
52. Oda K, Ido A, Tamai T, et al. Highly sensitive lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein is useful for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Oncol Rep* 2011; 26:1227.
53. International Consensus Group for Hepatocellular NeoplasiaThe International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early

hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49:658.

54. Bruix J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421–430. pmid:11592607.
55. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908–943. pmid:22424438.
56. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020–1022. pmid:21374666.
57. Song DS, Bae SH. Changes of guidelines diagnosing hepatocellular carcinoma during the last ten-year period. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18: 258–267. pmid:23091805.
58. European Association for Study of Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012;48:599–641.
59. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706-1718.e1.
60. Asmis T, Balaa F, Scully L, et al. Diagnosis and management of hepatocellular carcinoma: results of a consensus meeting of The Ottawa Hospital Cancer Centre. *Curr Oncol*. 2010 Apr;17(2):6-12.
61. Chansik An, et al. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2014: understanding the application of the diagnostic algorithm. *Clinical and Molecular Hepatology* 2016;22:296-307.
62. Sun DW, An L, Wei F, et al. Prognostic significance of parameters from pretreatment (18)F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Adbom radiol (ny)* 2016;41:33-41.

63. Schlageter M, Terracciano LM, D'Angelo S, et al: **Histopathology of hepatocellular carcinoma**. World J Gastroenterol 2014;20:15955-15964.
64. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. Hepatology 2009; 49: 658-664. DOI: 10.1002/hep.22709.
65. The International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Digestive System (IARC WHO Classification of Tumours). 4th ed. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. Publisher: World Health Organization, 2010: 1-418.
66. Diagnosis of well-differentiated hepatocellular lesions: role of immunohistochemistry and other ancillary techniques. Shafizadeh N, Kakar S. Adv Anat Pathol. 2011 Nov; 18(6):438-45.
67. Paradis V. Histopathology of hepatocellular carcinoma. Recent Results Cancer Res 2013; 190: 21-32. DOI: 10.1007/978-3-642-16037-0_2.
68. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer 1954; 7: 462-503 [PMID: 13160935].
69. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. Cancer 1980; 46: 372-379 [PMID: 6248194].
70. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. Hepatology 2004; 39: 798-803. DOI: 10.1002/hep.20096.
71. Soreide O, Czerniak A, Bradpiece H, Bloom S, Blumgart L. Characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. A study of nine cases and a review of the literature. Am J Surg 1986; 151: 518-523 [PMID: 2421594].
72. Kojiro M. Pathology of Hepatocellular Carcinoma. Hoboken: Wiley, 2009: 1-184.

73. Van Eyken P, Sciot R, Brock P, Casteels-Van Daele M, Ramaekers FC, Desmet VJ. Abundant expression of cytokeratin7 in fibrolamellar carcinoma of the liver. *Histopathology* 1990;17: 101-107 [PMID: 1699871].
74. Nishi H, Taguchi K, Asayama Y, Aishima S, Sugimachi K, Nawata H, Tsuneyoshi M. Sarcomatous hepatocellular carcinoma: a special reference to ordinary hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 415-423 [PMID:12653890].
75. Matsuura S, Aishima S, Taguchi K, Asayama Y, Terashi T, Honda H, Tsuneyoshi M. 'Scirrhous' type hepatocellular carcinomas: a special reference to expression of cytokeratin7 and hepatocyte paraffin 1. *Histopathology* 2005; 47: 382-390. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02230.x.
76. Yang SH, Watanabe J, Nakashima O, Kojiro M. Clinicopathologic study on clear cell hepatocellular carcinoma. *Pathol Int* 1996; 46: 503-509 [PMID: 8870006].
77. Buchanan TF, Huvos AG. Clear-cell carcinoma of the liver. A clinicopathologic study of 13 patients. *Am J Clin Pathol* 1974; 61: 529-539 [PMID: 4361381].
78. Salomao M, Yu WM, Brown RS, Emond JC, Lefkowitz JH. Steatohepatic hepatocellular carcinoma (SH-HCC): a distinctive histological variant of HCC in hepatitis C virus related cirrhosis with associated NAFLD/NASH. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1630-1636. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f31caa.
79. Park HS, Jang KY, Kim YK, Cho BH, Moon WS. Hepatocellular carcinoma with massive lymphoid infiltration: a regressing phenomenon? *Pathol Res Pract* 2009; 205: 648-652. DOI: 10.1016/j.prp.2009.01.001.
80. Emile JF, Adam R, Sebag M, Marchadier E, Falissard B, Dussaix E, Bismuth H, Reynès M. Hepatocellular carcinoma with lymphoid stroma: a tumour with good prognosis after liver transplantation. *Histopathology* 2000; 37: 523-529 [PMID:11122434].
81. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for

- hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2005 Sep. 11(9):1086-92.
82. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004 Feb. 10(2 Suppl 1):S115-20.
 83. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology.* 2005 Apr. 41(4):707-16.
 84. **AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, 2017,** Springer International Publishing..
 85. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver, Diseases (March 2011). "Management of hepatocellular carcinoma: an update". *Hepatology.* 53 (3): 1020 2. doi:10.1002/hep.24199.
 86. Wald, Christoph; Russo, Mark W.; Heimbach, Julie K.; Hussain, Hero K.; Pomfret, Elizabeth A.; Bruix, Jordi (2013 02-01). "New OPTN/UNOS Policy for Liver Transplant Allocation: Standardization of Liver Imaging, Diagnosis, Classification, and Reporting of Hepatocellular Carcinoma". *Radiology.* 266 (2): 376 382. DOI:10.1148/radiol.12121698. ISSN 0033-8419.
 87. Wang, ZG; Zhang, GF; Wu, JC; Jia, MK (August 2013). "Adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma: Current situation and prospect". *Drug discoveries & therapeutics.* 7 (4): 137–143. doi:10.5582/ddt.2013.v7.4.137.
 88. Keating GM, Santoro A (2009). "Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma". *Drugs.* 69 (2): 223 40. doi:10.2165/00003495-200969020-00006.
 89. de Lope, CR; Tremosini, S; Forner, A; Reig, M; Bruix, J (2012). "Management of HCC". *Journal of Hepatology.* 56 Suppl 1: S75–87. doi:10.1016/S0168-8278(12)60009-9.
 90. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378 390 (SHARP trial).
 91. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: *lancet Oncol* 2009 10;25-34.

92. Kudo M, Finn OS, Qin S, et al. lenvatinib versus sorafenib in first line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase III non-inferiority trial. *Lancet* 2018.
93. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE). *lancet* 2017;389:56-66.
94. EL-Khoureiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (checkmate040) an open label ,non-comparative, phase 1/2 escalation and expansion trial. *Lancet* 2017.
95. Feng, M; Ben-Josef, E (October 2011). "Radiation therapy for hepatocellular carcinoma". *Seminars in radiation oncology*. 21 (4): 271–7. DOI:10.1016/j.semradonc.2011.05.002.
96. Hoshida, Y; Fuchs, BC; Tanabe, KK (Nov 1, 2012). "Prevention of hepatocellular carcinoma: potential targets, experimental models, and clinical challenges". *Current Cancer Drug Targets*. 12 (9): 1129–59.
97. Harper ME, Dugaiczky A (July 1983). "Linkage of the evolutionarily-related serum albumin and alpha-fetoprotein genes within q11-22 of human chromosome 4". *American Journal of Human Genetics*. 35 (4): 565–72. PMC 1685723. PMID 6192711.
98. Nef S, Parada LF (December 2000). "Hormones in male sexual development". *Genes Dev*. 14 (24): 3075–86. doi:10.1101/gad.843800.
99. Pincus MR, Bluth MH, McPherson RA. Diagnosis and management of cancer using serologic tumor markers. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:chap 73).
100. Carter CS (2002). "Neuroendocrinology of sexual behavior in the female". In Becker JB. *Behavioral Endocrinology*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press. pp. 88–89. ISBN 978-0-262-52321-9.
101. Abbott Architect AFP Product Insert, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL. May 2016.

102. Graves (2002) *Am Fam Physician* 65(5):915-22.
103. Johnson (2001) *Clin Liver Dis* 5:145-59.
104. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971; 4:408.
105. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:1315.
106. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984; 86:1404.
107. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137:110.
108. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138:493.
109. Ryder SD, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003; 52 Suppl 3:iii1.
110. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005; 7:26.
111. Colombo M. Screening for cancer in viral hepatitis. *Clin Liver Dis* 2001; 5:109.
112. Chan SL, Mo F, Johnson PJ, et al. Performance of serum α -fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. *HPB (Oxford)* 2014; 16:366.
113. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006; 101:524.
114. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27:273.
115. Sterling RK, Wright EC, Morgan TR, et al. Frequency of elevated hepatocellular carcinoma (HCC) biomarkers in

- patients with advanced hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:64.
116. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005; 43:434.
 117. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology* 1999; 29:1704. Hu KQ, Kyulo NL, Lim N, et al. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:860.
 118. El-Bahrawy M. Alpha-fetoprotein-producing non-germ cell tumours of the female genital tract. *Eur J Cancer* 2010; 46:1317.
 119. Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* 2010; 102:249.
 120. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2017.
 121. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68:723.
 122. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69:182.
 123. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999; 30:889.
 124. Levy I, Greig PD, Gallinger S, et al. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001; 234:206.
 125. Jia GS, Feng GL, Li JP, et al. Using receiver operating characteristic curves to evaluate the diagnostic value of the combination of multislice spiral CT and alpha-fetoprotein

levels for small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16:303.

126. Abbasi A, Bhutto A R, Butt N and Munir S M 2012 **Jan-correlation of serum alpha-fetoprotein and tumor size in hepatocellular carcinoma.** *JPMA J. Pak. Med. Assoc.* 62(1) 33–6.
127. Haque IU, Zafar S, Iqbal W, Hassan G, Farooq M, Nasir B et al. 2015-**Does Value of Alpha Fetoprotein Matter in HCC?** *Pak J Med Health Sci* 2015; 9(1):305-7
128. SIREGAR G.A. et al. 2018-**Factors associated with tumor size of hepatocellular carcinoma.** *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*: 125 (2018) 012137. DOI:10.1088/1755-1315/125/1/012137.
129. REHMAN K. et al. 2016-**Hepatocellular Carcinoma; Correlation Of Serum Alpha Fetoprotein And Tumor Size.** *The Professional Medical Journal*: 2016;23(2): 209-212. DOI: 10.17957/TPMJ/16.3178.
130. Ilikhan SU, Bilici M, Sahin H, Akca ASD, Can M, Oz II. 2015-**Assessment of the correlation between serum prolidase and alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma.** *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6999-7007. DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6999.
131. Liu C, Xiao GQ, Yan LN, et al. 2013-**Value of α -fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma.** *World J. Gastroenterol.* 19, 1811-1819 (2013). DOI:10.3748/wjg.v19.i11.1811.
132. Sharieff S, Burney I, Salam A, Siddiqui T. 2015-**Lack of correlation between aipha-fetoprotein and tumor size in hepatocellular carcinoma.** *J Pak Med Assoc* 2001; 51: 123-4.

Abstract

Correlation of Serum Alpha Fetoprotein and Tumor Size in Hepatocellular Carcinoma at Al-Bairuni University Hospital

Dr. Hazem Fares Ksiri

Introduction and research objective:

Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignancy in the liver, the second leading cause of cancer-related deaths in the world. Our research aims to determine the relationship between serum Alpha-fetoprotein (AFP) levels and tumor size in hepatocellular carcinoma.

Material and method:

Study design: Retrospective Analytical study, conducted at Al-Biruni University Hospital in Damascus on patients with primary hepatocellular carcinoma who were treated at the hospital between 1/1/2012 and 31/12/2016.

Results:

The study included 101 patients with hepatocellular carcinoma (HCC). The mean age was 59.7 ± 13.4 (range 16-97 years) and 93.1% of patients were older than 40 years. 79.2% of the patients were males and 20.8% were females. 54.3% of patients have two or more tumor mass. The mean tumor size was 8 ± 4.7 cm, and in 65.1% of the cases the tumor size was greater than 5 cm. The incidence of HCV was 21.1%, HBV 40% and HCV & HBV together 2.1%. The relationship between elevated serum AFP levels and tumor volume is statistically significant and positive ($r = 0.285$, $P = 0.008$).

Conclusions:

We found that the association between increased hepatocellular carcinoma mass volume and elevated serum AFP levels was statistically significant, In addition to the diagnostic and prognostic value, and determining the initial treatment plan.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Alpha-fetoprotein, Tumor size.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Oncology Department



Correlation of Serum Alpha Fetoprotein and Tumor Size in Hepatocellular Carcinoma at Al-Bairuni University Hospital

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Master Degree in Oncology

by
Dr. Hazem Fares Ksiri

Supervisor

Prof. Maher Seifo

Chiefship

Prof. Asef dayyoub

2021