

DOĞU ANADOLU BÖLGESİNDE HEPATOSELLÜLER KARSİNOM-HEPATİT B VİRÜS İLİŞKİSİ

Dr. Arif YILMAZ x
Dr. Mehmet GÜNDOĞDU xx
Dr. Yeşim KÜRŞAT xxx
Dr. Mete BABACAN xxxx
Dr. Engin AYDIN xxxxx

ÖZET :

Çalışmaya hepatosellüler karsinom (HCC) tanısı almış 26 hasta kabul edildi. Yüksek alfa-fetoprotein değerleri olguların % 43.7 sinde saptandı. Hastaların % 53 ünün serumunda Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olarak tesbit edilmiş olup, HCC gelişiminde Hepatit B virusunun (HBV) önemli ve önlenilecek bir faktör olduğu sonucuna varıldı.

GİRİŞ :

Hepatosellüler karsinom sık rastlanılan malin hastalıklardan olup, görülme sıklığı bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Özellikle Güney Afrika ve Uzak Doğu, en sık görüldüğü bölgelerdir. Bu hastalığın etiolojisinde birçok faktör suçlanmaktadır. Hepatit B virusunun yaygın bulunduğu alanlarda, bu ajan en önemli faktör olarak gösterilmektedir(1). HBV tek etiolojik faktör olmayıp alkolik siroz, ve hemokromatozis gibi viral olmayan kara-iğfer hastalıklarında da HCC gelişme riski yüksektir. Tropikal bölgelerde aflatoksin ile kontamine gıda kullanımının HCC gelişme riskini arttırdığı ispatlanmıştır(2). Ayrıca Aspergillus Flavus'un ürettiği mikotoksinler, alfa-1 antitripsin eksikliği, thorotrast gibi kimyasal maddeler, oral kontroseptif ve androjenlerin de HCC etiolojisinde rol oynadığı bilinir (3).

x :	Atatürk Ün. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı öğ. üyesi (Yrd. Doç. Dr.)
xx :	" " " " " (Doç. Dr.)
xxx :	" " " " " araşt. görevlisi
xxx :	" " Mikrobiyoloji " " Öğ. üyesi (Prof. Dr)
xxxxx :	" " Patoloji " " " (Doç. Dr.).

Bu çalışmamızda, hastahanemizde yatarak tedavi gören 26 HCC lı hastada serum HBsAg pozitifliği, karaciğer sirozu ile olan beraberliği ve diğer biyokimyasal özellikler tartışıldı.

MATERYAL ve METOD :

Çalışmaya, Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 1985-Ocak 1990 tarihleri arasındaki 5 yıllık süre içerisinde yatırılarak tedavi edilen HCC tanısı almış 26 hasta kabul edilir. 14 hastada tanı Menghini iğne biyopsisiyle konuldu. Alınan biyopsiler Fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi.

Kalan 12 hastaya çeşitli nedenlerden ötürü karaciğer biyopsisi yapılamadı. Bu hastalarda tanıya klinik, ultrasonografik ve biyokimyasal tanı yöntemleriyle varıldı. Serum HBsAg düzeyleri Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda pasif hemaglutinasyon ve Eliza yöntemleriyle tesbit edildi.

BULGULAR :

HCC lı 26 hastanın 9 u kadın olup yaş ortalaması 52 idi. Kalan 17 hastanın yaş ortalaması ise 61 olarak bulundu.

Serum HBsAg düzeyi 19 hastada çalışılmış olup, 10 unda (% 53) pozitif olarak bulundu. Pozitif olan hastalardan 1 inde yaklaşık 20 yıla yakın bir süredir düzensiz alkol kullanma alışkanlığı da vardı.

26 hastanın 12 sinde (% 46,2) sirozun periferik bulguları ile portal hipertansiyon bulgularından bir veya birkaçı birlikteydi. Bu 12 hastadan 8 inde (% 66,6) HBsAg pozitifliği sözkonusuydu. Bu hastalarda HCC'nin siroz zemininde geliştiği kabul edildi.

16 hastada serum alfa-fetoprotein düzeyi bakıldı, 7 sinde (% 43,7) 200 ng/ml nin üzerinde bulundu (Normal değer <30 ng/ml). Diğer değerler normal sınırlarda ya da hafif yüksekti.

Hastaların 6 sinde (% 23) geçirilmiş sarılık hikayesi mevcuttu.

Tesbit edilen diğer kimyasal parametrelerin ortalama değerleri:

SGOT: 209 U/L (N : 19-50)

SGPT : 128 U/L (N/5-40)

Alkolen fosfataz: 129 U/L (N/10-50)

Total Protein: 5,9g/dL (N: 6-8,5).

Albumin: 3,2 g/dL (N: 3,5-5,5)

Total bilirubin: 2,1 mg/dL (N: <1)

Direk bilirubin: 0,8 mg/dL (N:<0,5)

Protrombin aktivitesi: %72 (N: %100)

TARTIŞMA :

Primer karaciğer kanserlerinin en sık görülen tipi olan HCC'nin etiyolojik özellikleri bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Uzak Doğu ve Afrika ülkelerinde suçlanan başlıca faktör HBV'dur. Afrika'daki hastaların genç ve özellikle erkek oluşu dikkat çekmektedir (1,4).

Zaire'de 223 hastalık bir seride serum HBsAg pozitifliği % 56,7 (4), Japonya'da 105 hastalık bir çalışmada % 55,2 (1), yine Uzak Doğu'da yapılan 2 ayrı değerlendirmede sonuçlar sırasıyla % 80,8 (5), ve % 87 (6) olarak bulunmuştur.

Öte yandan HCC'nin az rastalandığı Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da HBV'nun HCC ile birlikte bulunma ihtimalinin % 15'in altında olduğu ileri sürülmüştür(1,7). ABD'de 97 HCC hastasından 18 inde (% 19) HBsAg (+) olarak bulunurken, aynı seride histopatolojik çalışmalar % 48 oranında Mallory cisimciğinin varolduğunu ve % 41 olguda da alfa-1 antitripsin eksikliğinin bulunduğu ortaya koymuştur(8). Fransa'dan bildirilen bir çalışmada HCC'nin % 8,8 oranında HBsAg (+) liği gösterdiği vurgulanmıştır(9).

Yukarıdaki verilerin ışığı altında, HCC-HBV ilişkisinin bölgeler arasında önemli farklılıklar gösterdiği bir gerçektir. Biz kendi bölgemiz için bu beraberliği % 53 olarak tesbit ettik. Diğer bir ifadeyle HCC'li 2 hastadan biri HBsAg taşıyordu.

HBsAg (—) kronik karaciğer hastalarında, karaciğer dokusunda (+) HBV DNA sonuçları tesbit edilebileceği (10) gerçeği dikkate alındığında bizim bulduğumuz HBV-HCC ilişkisini gösteren % 53 lük oranın daha da artması olasılık dahilindedir.

HBV u HCC ya neden olan bir etkenmidir? Bizim olgularımızdan % 46,2 sinde karaciğer sirozu bulguları mevcuttu. Bu olgularda HCC siroz zemininde gelişmiştir. Otopsi ve nekropsi çalışmaları yapılmış olsaydı altta yatan hastalık olarak sirozu daha yüksek bir oranda bulabilirdik. Siroz ile birlikte olan HCC olgularında HBsAg pozitifliğini daha yüksek bulduk (% 66,6). Bölgemiz için HBV'nun HCC'dan sorumlu önemli bir etken olduğunu söyleyebiliriz.

Akagi HBsAg i(+) olan sirozlu hastalarda HCC gelişme riskinin yüksek olduğunu ileriye sürmüştür. O, HBsAg (+) liğini sirozda % 43,6, HCC'da % 38,9 her iki hastalığın birlikte olduğu durumda ise % 54,8 olarak bulmuştur (11). 618 hastalık bir çalışmada HBsAg, sirozlu HCC'li olgularda % 26,6 (+) iken, sirozsuz HCC'li larda % 7,4 oranında (+) bulunmuştur. HBV'nun sirozlu HCC'li hastalarda daha yüksek oranda bulunması, karaciğerdeki kronik viral değişikliklerin siroza ilerlediği ve sonuçta hepatokarsinogeneze yol açtığı şeklinde yorumlanmaktadır. Mozambik gibi Güney Afrika ülkelerinde HCC etiyolojisinde gıdaların aflatoksin ile kontaminasyonu önemli rol oynar ve burada HCC siroz ile daha az beraberlik gösterir(12).

Sirotik olmayanlarda gelişen HCC dan başlıca, kimyasal karsinogenler sorumlu tutulurken, sirozlularda virus ön planda rol oynar HBV enfeksiyonun, viral deoksiribonükleik asidin hepatosit kromozomal deoksiribonükleik asitte integrasyona yolaçarak hepatositlerde malin transformasyona sebep olduğuna dikkat çekilmiştir(12).

Bunun karşısında olan görüşler de vardır. HCC etiolojisinde HBV unun major bir risk faktörü olmadığını savunurlar. Sirozun bütün türlerinin HCC ya yolaçabileceğini ve erkek seks, ilerlemiş yaş ile sirozun uzun sürmesini başlıca etkili faktörler olarak belirtmişlerdir (13,14).

Biz kendi sonuçlarımız ışığında bölgemiz için HBV unun HCC ile önemli derecede beraberlik gösterdiğine, etiolojide önemli rol oynadığına ve en azından önlenabilir bir faktör olduğu sonucuna ulaştık.

HCC nın bilhassa sirotik zeminde gelişimini takip amacıyla kullanılan serum alfa-fetoprotein tayinleri oldukça spesifik olmasına rağmen hassasiyeti hakkında % 27-87 arasında değişen çalışmalar mevcuttur(15).

Maringhi ve arkadaşları HCClı hastalardan 500 ng/ml nin üzerindeki alfa-fetoprotein değerlerini % 48,6 oranında tesbit ederker (15), Buscarini ve arkadaşlarının 67 vak'alık serisinde yüksek alfa-fetoprotein değerlerine % 28 oranında rastlanıldı (16).

Yurdumuzda Berker ve arkadaşları tarafından 16 HCC lı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada % 25 oranında alfa-fetoprotein pozitifliği tesbit edildi. Konuk, un benzer çalışmasında ise bu oran % 60 olarak bulunmuştur(17,18).

Çalışmamızda yüksek alfa-fetoprotein değerleri vak'aların % 43,7 sinde mevcuttu. Yüksek değerlerin saptandığı 7 hastanın 4 ünde aynı zaman da siroz bulguları da mevcuttu. Sonuç olarak serum alfa-feto protein değerlerinin HCC tanısında yararlı ancak çok hassas bir test olmadığı kanısına varıldı ve elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumluydu.

SUMMARY :

THE RELATIONSHIP BETWEEN HEPATOCELLULER CARCINOMA AND HEPATITIS B VIRUS IN EAST ANATOLIA

Twenty-six patients who have hepatocellular carcinoma was admitted in this study. HBsAg and high alpha-fetoprotein levels were detected in 53 percent and 43.7 percent of the patients respectively. We believed that HBV is an important and preventable factor in development of HCC.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

- 1- Akagi G, Furuya K and Otsuka H. Hepatitis-B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku, Japan. *Cancer* 49: 678-682, 1982.
- 2- Okuda K, Nakashima T, Sakamoto K et al. Hepatocellular carcinoma arising in noncirrhotic and highly cirrhotic livers. *Cancer* 49: 450-455, 1982.
- 3- Scharschmidt. Cecil Textbook of Medicine, 18. ed. W.B. Saunders company, Philadelphia 1988, p: 857-858.
- 4- Kashala LO, Beatrice C, Kalengagi MMR et al. Histopathologic features of hepatocellular carcinoma in Zaire. *Cancer* 65: 130-134, 1990.
- 5- Miin FC, Tsann LH, Lang BBJ et al. Hepatic resection in 120 patients with HCC. *Archives of Surgery* 124/9 1025-1028, 1989.
- 6- Lee C, Sung S, Hwang I et al. Surgical treatment of 109 patients with symptomatic and asymptomatic HCC. *Surgery* 99/4: 481-490, 1986.
- 7- Cobden I, Bassendine MF, James OFW. Hepatocellular carcinoma in North east England: Importance of hepatitis B infection and ex-tropical military service. *Quarterly Journal of Medicine New Series* 60/223: 855-863, 1986.
- 8- Chedid A, Chejfec C, Eichroist M et al. Antigenic markers of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 65: 84-87, 1990.
- 9- Boutron MC, Faivre J, Milan C et al. Primary liver cancer in cote'd OR (Fr). *Int. J. Epidemiol* 17/1:21-26, 1988.
- 10- Brechot C, Degos F, Lussassy C et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface-antigen. *The New England Journal of Medicine* 312/5: 270-276, 1985.
- 11- Akagi G, Furuya K, Kanamura A et al. Liver cell dysplasia and hepatitis B surface antigen in liver cirrhosis and HCC. *Cancer* 54: 315-318, 1984.
- 12- Kunio O, Toshiro N, Masamichi K et al. HCC without cirrhosis in Japanese patients.. *Gastroenterology* 97: 140-146, 1989.
- 13- Michael CK. HCC with and without cirrhosis (A comparison in southern African Blacks. *Gastroenterology* 97: 136-139, 1989.
- 14- Shams NZ, Richard O, Johnson W et al. Risk factors in development of HCC in cirrhosis: prospective study of 613 patients. *The Lancet* 1/8442: 1357 1359, 1985.
- 15- Maringhini A, Cottene M, Sciarrino E et al. Ultrasonography and alpha-fetoprotein in diagnosis of HCC in cirrhosis. *Dig Dis and Sci.* 33/1: 47-51, 1988.