

# Hepatosellüler kanser etyolojisinde hepatit virusları

## Hepatitis viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma

Dr. Nadir YÖNETÇİ, Dr. Ulus SALİH AKARCA, Dr. Galip ERSÖZ, Dr. Mehmet İŞLER, Dr. Yücel BATUR

Ege Üniversitesi Tip Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

**ÖZET:** Kliniğimize 1991 ila 1994 yılları arasında baş veren 31 hepatosellüler kanserli hastada etyolojik faktörler gözden geçirildi. Yirmiyedisi erkek, 4'ü kadın olan vakaların yaş ortalamaları  $61.1 \pm 1.2$  olup diğer sirozlu hastalardan daha yüksek bulundu ( $51.7 \pm 0.6$ ). Vakaların 21'inde (%68) HBsAg pozitifti. HBV seropozitifliği 28 (%90) hastada tesbit edildi. Anti HCV 9(%29) vakada müsbet bulundu. Hiçbir hastada HBeAg tesbit edilmezken Anti HCV ve HBsAg hiçbir hastada beraber saptanmadı. Altı alkolik hastanın herbiri en az bir viral marker yönünden pozitif bulundu. Sonuçlarımıza göre bölgemizde karaciğer kanserinin etyolojik faktörleri HBV virusunun endemik olarak bulunduğu bölgelere benzerlik göstermektedir.

Anahtar kelimeler: **HBV, HCV, hepatosellüler kanser**

**HEPATOSELLÜLER** karsinoma (HCC) bütün dünyada yaygın olarak görülen, fakat sıklığı bölgelen bölgeye büyük farklılıklar gösteren bir kanser türüdür (1). Epidemiyolojik çalışmalar ve daha sonraki deneysel çalışmalar HCC ile hepatotropik virus infeksiyonları arasında ilişki olduğunu ortaya koymustur. Özellikle hepatit B virusu (HBV) infeksiyonunun yaygın olarak bulunduğu bölgelerde HCC en sık görülen ve en önemli ölüm sebepleri arasında bulunan bir kanserdir (1,2). Bunun yanında HBV infeksiyonunun daha seyrek görüldüğü bölgelerde hepatit C virus (HCV) infeksiyonunun önemi üzerinde durulmakta ve HBV'ye nazaran etyolojide daha büyük bir rol oynadığı kabul edilmektedir (3-6). Bazı Aspergillus türlerinin ürünü olan aflatoksinlerin karsinojen oldukları bilinmektedir (1). Özellikle yer fistığı ve çeşitli tahl ve kuru gıdaları kontamine eden bu mantar ile HCC arasında epidemiyolojik bir ilişki vardır. Afrika ve Güneydoğu Asya ülkelerinde yoğun HBV infeksiyonu yanında fazla miktarda aflatoksin alımının da etyolojide rolü vardır. Bunların yanında pek çok çevresel ve bünyesel faktörler karaciğer kanseri sebepleri arasında sayılmaktadır (1). Karaciğer kanserlerinin çok

**SUMMARY:** The etiologic factors were investigated in 31 patients with hepatocellular carcinoma admitted to our clinic from 1991 to 1994. Twenty-seven cases were male, 4 were female. HCC patients were older ( $61.1 \pm 1.2$ ) compared with the patients with cirrhosis ( $51.7 \pm 0.6$ ) without evidence for HCC. HBsAg was positive in 21 (68%), HBV seropositivity was detected in 28 (90%). Anti HCV prevalence was 19%. HBeAg was negative in all patients. Anti HCV and HBsAg coexistence was never detected. Of 6 alcoholic patients, each had at least one virological marker. These results indicated that etiologic factors in hepatocellular carcinoma in our region appeared to be similar with the countries in where HBV infection is endemic.

Key words: **HBV, HCV, hepatocellular carcinoma**

büyük oranda karaciğer sirozu zemininde gelişmesi siroz yapabilen bütün faktörlerin sebepler arasında düşünülmesine yol açmaktadır. Ancak özellikle hepatotropik virusların siroz aracılığı olmadan da kanserde rolü olduğunu düşündüren deliller mevcuttur.

Ülkemiz hepatit virus infeksiyonları özellikle HBV infeksiyonunun sık görüldüğü bir ülkedir (7). Dünya genelinde HBV taşııcılık sıklığı yönünden ikinci derecede sık olarak kabul edilen kuşağa girmektedir. Diğer Akdeniz ülkelerinde son yıllarda HCC gelişiminde HCV infeksiyonun önemini vurgulayan yayınlardan sonra bölgemizde karaciğer kanserinin etyolojisinde hepatit viruslarının rolünü araştırmak üzere bu retrospektif çalışmayı planladık.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tip Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde 1991-1994 yılları arasında izlenen 31 karaciğer kanserli vaka çalışmaya alındı. Hepsinin sirotik olan bu hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ve alkol anamnezleri kaydedildi. Aynı dönemde izlenen 556 karaciğer sirozlu vakaların bulguları ile HCC hastalarının bulguları mu-

**Tablo 1.** Karaciğer kanserli hastaların tanımlayıcı özellikleri

	Hasta sayısı	%
Toplam	31	100
Erkek	27	87
Kadın	4	13
Yaş	61.1±1.2 (45-74)	35.5
Semptomların süresi	0.80±0.21 (2 ay-6 sene)	12.9 25.8
Geçirilmiş hepatit öyküsü	11	22.6
Transfüzyon öyküsü	4	25.8
Ameliyat öyküsü	8	38.7
Ensefalopati	7	93.5
Spider	8	35.5
Hepatomegali	12	
Splenomegalı	29	
ALT yüksekliği (normalin 1.5 misli<)	11	
Child-Pugh		
A	10	32
B	10	32
C	11	36

kayese edildi. Yirmiyedi hastada tanı biopsiyle histopatolojik olarak kondu. Bu hastalardan 9'unda biopsi laparoskopi esnasında alındı, geri kalanlarda Menghini iğnesi ile perkütan olarak çoğunlukla ultrasonografi eşliğinde biopsi yapıldı. Ek olarak iki hastada laparoskopik olarak tanı kondu ancak biopsi alınmadı. Diğer iki hastada ise kanama testlerinin uygun olmaması nedeniyle tanı görüntüleme teknikleri ile doğrulandı.

Hastaların hepatit virusları yönünden tetkikleri serum örneklerinden ELISA yöntemiyle araştırıldı (Abbott Laboratories, Chicago, IL). Anti HCV aynı firmanın ikinci kuşak ELISA test kitile çalışıldı. Az sayıdaki HBV DNA sonuçları ise değerlendirmeye alınmadı. Biopsi örnekleri rutin olarak hematoksilen-eozin ile boyanmış preoperatif larda değerlendirildi.

**Istatistiksel Değerlendirme:** Hastaların yaşları ve semptom süreleri diğer karaciğer sirozlarla Student's t testi kullanılarak mukayese edildi. Parametrik olmayan verilerin kıyaslanmasında Chi kare testi kullanıldı.

## SONUÇLAR

Hepsi de zeminde karaciğer sirozuna sahip olan 31 primer karaciğer kanserli hastanın %87'si erkek, %13'ü kadın idi. Hastaların yaşları 45 ila 74 arasında değişmekteydi (ortalama: 61.1±1.2) (Tablo 1). Karaciğer kanserli hastalar diğer sirotik hastalardan (ortalama: 51.7±0.6) yaşça daha

**Tablo 2.** Primer karaciğer kanserli hastaların virus göstergeleri

	Hasta sayısı	%
HBsAg	21	68
HBeAg	0	0
AntiHBs, AntiHBC veya AntiHBe' den en az birisi	25	81
HBV seropozitifliği	28	90
Anti HCV	9	29
AntiHCV+HBsAg	0	0
Anti HCV+HBV seropozitifliği	4	13
Anti delta	1	3
Alkol	6	19
Alkol+HBsAg	4	67
Alkol+HBV seropozitifliği	5	83
Alkol+Anti HCV	1	17

büyük olarak bulundular ( $p<0.0001$ ). Geçirilmiş hepatit öyküsü, transfüzyon veya ameliyat öyküsü yönünden kanserli olan ve olmayan sirotik hastalar arasında fark bulunmadı. Semptomlarının hastaların müracaatından ortalama 2 ay ile 6 yıl önce başladığı öğrenildi (ortalama  $0.80\pm0.21$ ). Bu süre diğer sirotik hastaların ortalama  $3.26\pm0.17$  olan semptom süresinden belirgin olarak daha kısa idi ( $p<0.0001$ ). Kanserli vakaların muayene bulguları açısından beklenebileceği gibi daha çok hepatomegali ile geldikleri (%38.7'ye %17.6 ( $p<0.01$ ) görüldü). Diğer bulgular açısından anlamlı farklılık yoktu.

Karaciğer kanserli hastaların hepatit virus göstergeleri dikkate alındığında %68'inde HBsAg pozitif bulundu ve toplam HBV seropozitifliği vakaların %90'ında saptandı. Dokuz hastada antiHCV pozitif olarak bulunmuşken HBsAg pozitif olan hastalarda AntiHCV tesbit edilmedi. HBsAg+ hastalardan 1 tanesinde delta antikoru saptandı.

Altı hastanın sorgulamasında 10 seneden fazla günde 80 g üzerinde alkol kullanma öyküsü tesbit edildi. Alkol kullanan bütün hastalarda en az bir viral göstergesi müsbet olarak bulundu (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada primer karaciğer kanserli hastalarda kanserin etyopatolojisinde rol oynayabilecek faktörler gözden geçirildi. HCC'in çoğunlukla karaciğer sirozunun zeminde geliştiği bilinmektedir (1). Çeşitli kaynlarda vakaların %80-90'ı karaciğer sirozuna sahiptir. Özellikle genç yaşta karaciğer kanseri gelişen hastalarda ve B hepatitinin endemik olduğu yörenlerde zeminde siroz olmaksız-

zin karaciğer kanseri görülebilmektedir (1). Bizim vakalarımızın çoğunlukla ileri yaşlarda olması ve beklenen bir eğilim olarak son 4 yılda tespit ettiğimiz bütün karaciğer kanserli vakalar karaciğer sirozuna sahipti.

Bugün için HBV infeksiyonunun hepatosellüler karsinoma oluşumuna yol açtığı başlangıçtaki bazı negatif verilere rağmen kesin olarak kabul edilmektedir (2,8). Sadece oluşturduğu inflamasyon ve rejenerasyonla değil, doğrudan doğruya HBV genomunun hepatositlerin genomuna integre olması ve genetik değişikliklere yol açması veya bazı HBV ürünlerinin transaktivatör rol oynaması nedeniyle HBV karaciğer kanserine sebep olabilmektedir. Diğer hayvan türlerindeki hepadnaviruslarla yapılan çalışmalarda bu birelilik daha kuvvetli olarak gösterilmiştir. Karaciğer kanseri gelişiminde HBV tek etken olmaması dolayısıyla B hepatit infeksiyonu sıklığına göre dünyanın çeşitli yörelerinde hepatosellüler karsinoma etyolojisinde HBV'nun önemi değişmektedir. HBV infeksiyonunun endemik olduğu Güneydoğu Asya ve Afrika'nın bazı bölgelerinde HCC'lı hastaların %90 kadarında B virusu infeksiyonu göstergeleri mevcuttur ve bu yörelerde HCC en sık rastlanan kanser ve ölüm sebepleri arasındadır (1,2). Bunun yanında çoğu Avrupa ülkeleri ve ABD'nde karaciğer kanserinde HBV infeksiyonu oranı %8-10 civarındadır (1). Aynı ülkede bile farklı oranlar bildirilmekle beraber örnek olarak HCC'da HBsAg bulunma oranları Almanya'da %12, İtalya'da %15.5-31, İspanya'da %9-17, Japonya'da %35, Güney Afrika'da %51, Çin'de %64-90 olarak rapor edilmiştir (1,5,6,9). Ülkemiz ise B hepatitinin endemik olarak bulunduğu bölgelerin hemen arkasından %5-8 HBsAg taşıyıcılığı ile yüksek oranda HBV infeksiyonuna sahip ülkeler arasındadır (7). HCC'nin etyolojisinde B virusunun rolünün de Avrupa ve diğer Akdeniz ülkelerinde görülenen daha fazla olacağı düşünülebilir. Nitekim Erzurum yöresinde Okçu ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada HCC'lı hastaların %52.6'sında HBsAg tespit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da %68 gibi oldukça yüksek bir oran tespit edilmiştir. Hastaların %90'ı ise B virusu ile karşılaşmışlardır. HBsAg- bazi hastaların da aktif virus replikasyonuna sahip olabileceği gözönüne alındığında önmüzdeki günlerde HBV DNA'nın PCR aracılığı ile tayin edilmesi sonrasında HCC'li hastalarda daha yüksek oranlarda aktif HBV infeksiyonunun tespit edilebileceğini tahmin edebiliriz.

HBV infeksiyonu sıklığının daha az olduğu yerlerde HCC etyolojisinde HCV'nin önemi daha çok belirmektedir. Avrupa ülkelerinden yapılan yaynlarda vakaların %65-75'inde anti HCV pozitifliği bildirilmiştir (1,5,6). HCV'nin hangi mekanizma ile karaciğer kanseri yaptığı bilinmemekle beraber bugün için oluşturduğu sürekli karaciğer hasarı ve siroz en olası sebep gibi görülmektedir. Bizim verilerimizde primer karaciğer kanserli hastalarda %29 gibi bir antiHCV müsbetliği görülmektedir. Bu oran Avrupa ülkelerinden çok Çin'de görülen %30'luk değerlere yakındır (11).

Genellikle karaciğer kanserli hastalarda HBsAg ve antiHCV %14 ila %60 oranında birlikte bulunmaktadır (5,6,13,13). İlginç olan diğer bir bulgu ise bizim hastalarımızın hiçbirinde bu beraberlik tespit edilmemiştir. Aynı bulguyu Ruiz ve arkadaşları İspanya'dan yaptıkları yayında da bildirmiştirlerdir, ancak aynı hastalarda daha ileri tetkik yöntemleri (PCR amplifikasyonu) uygulandığında %14 oranında beraber infeksiyon tespit etmişlerdir (12). Muhtemelen iki viral infeksiyonun bir arada oluşu diğer virusun replikasyonunu azaltmakta ve daha az antijen ekspresyonuna neden olmaktadır. Bizim vakalarımızda da sadece seroloji değil PCR ile tayin metodu uygulandığında HBV ve HCV infeksiyon birlikteliği dahi iyi ortaya konacaktır.

HCC'da alkolün etkisi de pek çok çalışmaya konu olmuştur. Alkol doğrudan kanserojen bir madde değildir ancak karaciğerde *mixed-function oxidase*'ları stimüle ederek kanserojen maddelere dönüştürmenin bazı maddelerin metabolizmasını artırmaktadır (14). Ayrıca oluşturduğu siroz, makronodüler sirozlar kadar olmasa da etyolojide rol oynayabilir. Batı ülkelerinde HCC'da %30-45 oranında alkol iptilası tespit edilmektedir. Ancak son yıllarda hepatit viruslarının tanı metodlarının gelişmesiyle çoğu alkolik karaciğer kanserli hastalarda HBV veya HCV infeksiyonu tespit edilmektedir.

Sunduğumuz çalışmada da bütün alkolik hastaların en az bir virus göstergesi yönünden pozitif olduğu görülmüştür. Ancak bazı yaynlarda alkol kullanan ve karaciğer kanseri gelişen HBV infeksiyonlu hastaların alkol kullanmayanlardan daha genç yaşlarda olması dolayısıyla alkolün de karaciğer kanseri oluşumunda virusun etkisine katkıda bulunduğu iddia edilmektedir. Bizim çalışmamızda alkolik olan ve olmayan karaciğer kanserlilerin yaşları yönünden bir fark gözlenmemiştir.

Sunduğumuz hiçbir vaka daha seyrek görülen karaciğer sirozu sebeplerine sahip değildi.

Sonuç olarak anlaşılmaktadır ki ülkemizde karaciğer kanseri etyolojisinde rol oynayan faktörler daha çok HBV infeksiyonunun endemik olduğu

yörelerdekine benzerlik göstermektedir. Büyük oranda HBV daha az oranda HCV etyolojiden sorumludur. Bütün alkol kullanan hastaların aynı zamanda viral göstergelere sahip olması nedeniyle alkolün karaciğer kanserindeki rolü bizim top-lumumuz için önemli görünmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Okuda K, Kojiro M, Okuda H. Neoplasms of the liver. In: Schiff L, Schiff ER. (eds). Diseases of the liver. Seventh ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia. 1993; 1236-96.
2. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61:1942-56.
3. Colombo M, Rumi MG, Donato MF, Tommasini MA, Del Ninno E, Ronchi G, Kuo G, Houghton M. Hepatitis C antibody in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1130-33.
4. Göral V, Sugiura N, Ebara M, Ohto M. Hepatosellüler karsinoma vakalarında hepatiti C virusu antikoru prevalansı. *Turk J Gastroenterohepatol* 1991; 2:37-40.
5. Bruix J, Calvet X, Costa J, Ventura M, Bruguera M, Castillo R, Barrera JM et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989; ii:1004-06.
6. Colombo M, Choo QL, Del Ninno E, Dioguardi N, Kuo G, Donato MF, Tomassini MA, Houghton M. Prevalence of Antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; ii:1006-08.
7. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. Türkiye'de hepatit B virusu infeksiyonu seroepidemiyojisi (Taşıyıcılk-seropozitiflik prevalansı). *Turk J Gastroenterohepatol* 1990; 1:49-53.
8. Beasley RP, Lin C-C, Hwang L-Y, Chien C-S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; ii:1129-32.
9. Röckelein G, Hecken-Emmel M. Risk factors of hepatocellular carcinoma in Germany: Hepatitis B or liver cirrhosis? *Hepato-gastroenterol* 1988; 35:151-157.
10. Okçu N, Onuk D, Akarsu E, Doğan H, Gündoğdu C. Bölgesizdeki hepatosellüler karsinomlu hastalarda major risk faktörleri. *Gastroenteroloji* 1994; 5:154-157.
11. Chen DS, Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: the Taiwan experience. *J Infect Dis* 1990; 162:817.
12. Ruiz J, Sangro B, Cuende JI, Beloqui O, Riezu-Boj J, Herrero J, Prieto J. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 637-641.
13. Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Banks SM, Hoofnagle JH. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991; 14: 64-67.
14. Naccarato R, Farinati F. Hepatocellular carcinoma, alcohol, and cirrhosis: Facts and hypothesis. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1137-42.