

Bölgemizdeki Hepatoselüler Karsinomlu Hastalarda Major Risk Faktörleri

Dr. N. OKÇU, Dr. M. Derya ONUK, Dr. E. AKARSU,
Dr. H.DOĞAN, Dr. C. GÜNDOĞDU

Özet: 46 hepatoselüler karsinomlu (HCC) hastada major risk faktörleri araştırıldı. HCC'un yaş, seks, HBsAg ve alkolle olan ilgisi araştırıldı. 250 kişilik sağlıklı kontrol grubunda HBsAg ve sıklığı araştırıldı.

Olgularımızın yaş ortalaması 56 ± 10 olup 34 olgunun (% 75,9) yaşları 60'ın üzerinde idi. 46 olgunun 14'ü (% 30,4) kadın, 32'si (% 69,6) erkekti. 21 olguda (% 45,6) HBsAg müsbetti. Kontrol grubunda yaş ortalaması 44 ± 8 olup, HBsAg 16'sında (% 6,4) müsbetti. Olgularımızın 11'inde (% 23,9) sirozun klinik ve laboratuvar bulguları, 5'inde (% 10,8) alkol kullanma hikayesi vardı. Sirozlu hastaların 6'sinde (% 55,5) HBsAg müsbet bulundu.

Sonuç olarak:

HCC erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksekti. ($t=2,7, p<0,05$)

HCC'un ileri yaşla yakın ilişkisi vardı. ($t=1,5, p<0,05$) HBsAg HCC'lu olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. ($p<0,001$)

Sirozlu olgularda alkol kullanımını HCC ile anlamlı bir ilişkisi yoktu. ($t=1,3, p>0,05$)

Sonuçlarımız bölgemiz için HBV'unun ve ileri yaşın HCC etyolojisi ile ileri derecede ilişkili olduğunu, HBV'nun önlenabilir bir faktör olması HCC sıklığının azaltılabileceğini göstermektedir. Siroz ve alkol kullanımı ile HCC arasında anlamlı bir ilişki belirlenemedi.

Anahtar kelimeler: Hepatoselüler karsinoma, risk faktörleri

Summary: MAJOR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN ERZURUM REGION

Major risk factors were investigated in 46 patients with hepatocellular carcinoma (HCC). The relation of HCC with age sex, HBsAg and alcohol was searched. The frequency of HBsAg were investigated 250 healthy controls.

Mean age of cases was 56 ± 10 and the ages of 34 cases were above 60 years. 14 cases were female (30.4 %), 32 case were male (69.6 %). HBsAg was positive in 21 cases (45.6 %). In control group mean age was 44 ± 8 , and HBsAg was positive in 16 (6.4 %). 11 patients (23.9 %) have clinical and laboratory findings of cirrhosis. 5 patients (10.8 %) have drunk alcohol. HBsAg was positive in 6 patients with cirrhosis (55.5 %).

In conclusion;

HCC was more frequent in males than females ($t=2.7, p<0.05$)

HCC was closely related with advanced age ($t=1.5, p<0.05$).

HBsAg was significantly higher in patients with HCC than controls. ($p<0.05$).

Our results has shown that hepatitis related B virus and advanced age have significantly relation to HCC. Since hepatitis B may be prevented HCC may decreased in Erzurum region. Cirrhosis and drinking alcohol didn't related to HCC.

Key words: Hepatocellular carcinoma, risk factors

Hepatoselüler karsinom (HCC) sık rastlanan malign hastalıklardan olup, sıklığı bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Bu hastalığın etyolojisinde birçok faktörler suçlanmaktadır. Hepatit B virusunun (HBV) yaygın olduğu toplumlarda hastalığın etyolojisinde bu ajan en önemli faktör olarak gösterilmektedir. (1) Son

yıllarda HCC patogeneğinde hepatitis C virusunun (HCV) rolü üzerinde durulmakta ve bu virusun HCC için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilerek, HBV ile birlikte HCC gelişmesinde sinerjistik etki gösterdiği bildirilmektedir (2). Etoloji faktörleri arasında sayılan alkolik siroz ve hemokromatozis gibi viral olmayan karaciğer stazlarında da HCC gelişme riski yüksektir. Tropikal bölgelerde aflotoksin ile kontamine

Tablo I. Hepatoselüler Karsinomlu Hastalar ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Yaş, HBsAg müspetliği ve Alkol Kullanımı Yönünden Dağılımı.

	n	Cinsiyet (E/K)	Yaş±SD (yıl)	HBsAg(+)	Alkol Kullanımı
HCC	46	32/14	56±10	21	5
Kontrol Grubu	250	192/	44±8	16	20

gıda kullanımının HCC gelişme riskini artırdığı ispatlanmıştır (3). Ayrıca *Aspergillus flavus*'un ürettiği mikotoksinler, alfa-1 antitripsin eksikliği thorotrast gibi kimyasal maddeler, oral kontraseptif ve androjenlerin de HCC etyolojisinde rol oynadığı bildirilmektedir (4). Öte yandan, HCC'nun erkek cinsiyet ve yaş ile de ilişkisi ortaya konmuştur (5).

Bu çalışmamızda 46 hepatoselüler karsinomlu hastada bölgemizdeki major risk faktörleri araştırıldı. HCC'un yaş, cinsiyet, HBsAg ve alkoller olan ilişkisi incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, kliniğimizde Ocak 1985-Mayıs 1993 tarihleri arasındaki 8 yıllık süre içerisinde yatırılarak izlenen 46 hasta alındı. HCC tanısı, Menghini ve TruCut biyopsi iğneleriyle alınan karaciğer biopsilerinin, Fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilmesiyle konuldu.

HCC'lu 46 hasta ile 250 kişilik sağlık kontrol grubunda HBsAg düzeyleri, hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarında pasif hemaglutinasyon ve Elisa yöntemleriyle tesbit edildi.

HCC'lu hastaların alkol kullanma öyküleri ile yaş ve cinsiyetleri belirlendi.

BULGULAR

Olgularımızın yaş ortalaması 56±10 olup, 34 olgunun (%75,9) yaşları 60'ın üzerindeydi. 46 olgunun 14'ü (% 30,4) kadın 32'si (% 69,6) erkekti. 21 olguda (%54,6) HBsAg müspetti. Kontrol grubunda yaş ortalaması 44±8 olup; HBsAg 16'sında (%6,4) müspetti. Olgularımızın 11'inde (%23,9) sirozun klinik ve laboratuvar bulguları; 5'inde (%10,8) ise 10 yıldan daha fazla süredir düzensiz alkol kullanma hikayesi vardı. Sirozlu hastaların 6'sinde (% 55,5) HBsAg müspet bulundu. Kontrol grubunda 20 kişiden (% 8) alkol kullanma öyküsü alındı.

Çalışmamızdaki HCC'lu olgular ile kontrol grubunun cinsiyet, yaş, HBsAg ve alkol kullanımı yönünden bulguları Tablo I'de verilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hepatoselüler karsinomanın etyolojik özellikleri bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda major risk faktörleri olarak bilinen HBsAg, alkol kullanımı, karaciğer sirozu, yaş ve cinsiyetin bölgemizdeki rolleri araştırıldı.

Çalışmamızda, HCC'lu olgularda HBsAg sıklığını % 45,6; kontrol grubunda ise % 6,4 olarak saptadık. Aradaki fark istatistiksel yönden anlamlı idi (Tablo II)

HBsAg (-) olan kronik karaciğer hastalarında, karaciğer dokusunda (+) HBV-DNA sonuçları tesbit edilebileceği (6) gerçeği dikkate alındığında, bizim bulduğumuz % 45,6'lık oranın daha da artacağı düşünülebilir.

Uzak Doğu ve Afrika ülkelerinde suçlanan başlıca faktör HBV'dir. Afrika'daki hastaların genç ve erkek oluşu dikkat çekicidir. (1-7)

Zaire'de 223 olguluk seride serum HBsAg pozitifliği % 56,7(7), Japonya'da 105 olguluk bir çalışmada % 55,1 (1), yine Uzak Doğu'da yapılan iki ayrı değerlendirmede (+) HBsAg sıklığı sırasıyla % 80,5 (8) ve % 87 (9) olarak bildirilmiştir.

Öte yandan HCC'un az rastlandığı Kuzey Avrupa'da HBV'nun HCC ile birlikte bulunma ihtimalini % 15'in altında olduğu ileri sürülmüştür.

Tablo II: HBsAg müspetliği ve Alkol Kullanımının HCC ile ilişkisi.

	n	HBsAg(+)	Alkol Kullanımı
HCC	46	21 ⁺	5 ^x
Kontrol grubu	250	16	20

+ Kontrol grubuna kıyasla (p<0,001)

x Kontrol grubuna kıyasla (p>0,05)

Tablo III: İleri yaş ile HCC ilişkisi.

Yaş (yıl)	Vaka sayısı (n)	t	p
60>	34	1,5	< 0,05
60<	12		

(1-10) ABD'de 97 HCC'lu hastanın 18'inde (% 19) HBsAg (+) bulunurken (11); Fransa'da bu oran % 8,8 olarak bildirilmiştir (12)

Kronik HBV enfeksiyonunun, siroz gelişimi yoluyla HCC'ye yol açabileceği ileri sürülmüştür (13). Sirotik olmayanlarda gelişen HCC'den ise, başlıca kimyasal karsinogenler sorumlu tutulmaktadır. HBV enfeksiyonunun, viral DNA'nın hepatosit kromozomal DNA'sında integrasyona yol açarak, hepatositlerde malign transformasyona sebep olduğu bildirilmiştir. (14) Bunun karşısında olan görüşler, HCC etyolojisinde HBV'nin major bir risk faktörü olmadığını ileri sürerken; karaciğer sirozunun bütün türlerinin HCC'a yol açabileceğini, erkek cinsiyet, ilerlemiş yaş ve karaciğer sirozunun uzun sürmesinin başlıca etkili faktörler olacağını bildirmişlerdir. (15,16)

Olgularımızın 5'inde, 10 yıldan fazla süredir düzensiz alkol kullanma öyküsü vardı. Ancak alkol kullanımı ile HCC arasında, kontrol grubuna göre anlamlı bir ilişki belirlenemedi (Tablo II).

Japonya'da yapılan bir çalışmada da, HCC ile alkol kullanımı arasında açık bir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (17).

Çalışmamızdaki 46 olgunun, 11'inde (% 23,9) karaciğer sirozunun klinik ve laboratuvar bulguları vardı. Karaciğer sirozu bulguları olan HCC'lu olguların 6'sında (% 55,5) HBsAg (+) iken, geriye kalan 35 hastanın 15'inde (% 42,8) HBsAg (+) bulundu.

HBsAg sıklığının, karaciğer sirozu bulguları olan olgularda ve diğer olgularda yaklaşık oranda olması, HCC patogeneğinde esas faktörün siroz gelişimi değil, HBsAg olduğunun düşündürmektedir.

Tablo IV: Cinsiyet ile HCC ilişkisi.

Cinsiyet	Vaka sayısı (n)	t	p
Erkek	32	2,7	< 0,05
Kadın	14		

Hepatoselüler karsinomanın görülme yaşı oldukça dikkat çekicidir. Çalışmamızdaki olgulardan 34'ü (% 75,9) 60 yaşın üzerinde bulunurken, HCC'un ileri yaş ile yakın ilişkisi tesbit edildi (Tablo III).

Redzic ve arkadaşları da, HCC'lu 103 hastayı değerlendirilmişler ve % 90'ının hayatın altıncı ve yedinci dekatlarında olduğunu bildirmişlerdir (18). Dusheiko ise, Afrika'da HCC endemisinde, bu bölgedeki hastaların genç ve erkek olduğunu değerlendirerek, HBsAg pozitifliğinin daha ziyade genç hastalarda tesbit edildiğini belirtmiştir (19). Bu durum, bizim bulgularımıza ters düşmektedir.

Çalışmamızda HCC'lu olguların % 69,6'sı erkek, % 30,4'ü kadın idi. Cinsiyet yönünden ele alındığında, HCC sıklığı erkeklerde anlamlı derecede yüksekti. (Tablo IV)

HCC'un tüm dünyada, erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. HCC'un erkeklerde daha fazla görülmesinin HBsAg ve sirozun erkeklerde kadınlara göre daha sıklıkla görülmesiyle ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (5).

HCC'un etyopatogeneğinde hiç şüphesiz başka faktörler de vardır. Bunlar arasında alfa-fetoprotein en çok suçlanan faktörlerden biridir. Lee ve arkadaşları, HBsAg negatif olan HCC'lu hastalarda alfa-fetoprotein tanıda daha spesifik olduğunu bildirmişlerdir (20).

Çalışmamızdan çıkan sonuç; bölgemiz için HBV'nun, ileri yaşın ve erkek cinsiyetin HCC etyolojisi ile yakın ilişkisi olduğunu; HBV'nun önlenabilir bir faktör olması sebebiyle, HCC sıklığının azaltılabileceğini düşündürmektedir. Siroz ve alkol kullanımı ile HCC arasında ise anlamlı bir ilişki belirlenememiştir.

KAYNAKLAR

1. Akagi G, Furuya K. and Otsuka H. Hepatitis-B antijen in the liver in hepatocellular Carcinoma in Shikoku, Japan. *Cancer* 49: 672-682, 1982
2. Chuang W.L., Chang W.Y., Sherg N.L. et al. The Role of Hepatitis B and C viruses en Hepatocellular Carcinoma in a Hepatitis B Endemic Area *Cancer* 69(8) 2052-2054, 1992
3. Okuda K, Nakashima T., Sakamoto K. et al. Hepatocellular Carcinoma arising in noncirrhotic and highly cirrhotic livers. *Cancer* 49: 450-455, 1982
4. Scharschmidt. Cecil Textbook of Medicine, 18. ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1988, p: 857-858
5. Simonetti R. G., Camma C., Fiorello F. et al. Hepatocellular Carcinoma A world wide Problem and the major Risk Factors. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 36, No. 7, pp.962-972, 1991
6. Brechot C, Degos F, Lussasssy 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
7. Kashala LO, Beatrice C, Kalergagi MMR et al. Histopathologic features of hepatocellular Carcinoma in Zaire. *Cancer* 65: 130-134, 1990
8. Miin FC, Tsann LH, Lang BBJ et al. Hepatic resection in 120 patients with HCC. *Archives of Surgery* 124/9 1025-1028, 1989
9. Lee Ca., Sung S., Hwang L. at al. Surgical treatment of 109 patients with symptomatic and asymptomatic HCC. *Surgery* 99/4: 481-490, 1986
10. Cobden I, Bassendine MF, Jame OFW. Hepatocellular carcinoma in North east England: Importance of hepatitis B infection and ex-tropical military service. *Quartely Journal of Medicine New Series* 60/223, 855-863, 1986.
11. Chedid A, Chejfec C, Eichroost M. et al. antigenic markers of hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 65: 84-87, 1990.
12. Boutron MC., Faivre J., Milan C. et al. Primary liver cancer in cate'd. OR (Fr). *Int. J. Epidemiol* 17/1:21-26, 1988
13. 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
14. Kunio O., Toshiro N., Masamichi K. et al. HCC without cirrhosis in Japanase patients. *Gastroenterology* 97: 140-146, 1989
15. Michael CK., HCC with and without cirrhosis. A comparison in southern African Blacks. *Gastroentology* 97: 136-139, 1989
16. 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
17. Taraka K., Hirohata T., Takeshita S. et al. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case control study in Fukuoka, Japan. *Int. J Cancer* 1992: 51(4). p: 509-14
18. Redzic B., Elakovic M., Petrović M. et al. Hepatocellular Carcinomaretrospective analysis. *Vojnosanit Pregl.* 1991 Sept. Oct. 48(5). p. 388-93
19. Dusheiko GM. Hepatocellular carcinoma in Africans. *Ital J Gastroenterol.* 1992 mar. Apr. 24(3). p. 146-7
20. Lee Hs., Chung YH., Kim CY. Specificities of serum alpha-fetoprotein in HBsAg+ and HBsAg- patients in the diagnosis of hepatocellular carcinoma *Hepatology* 1991 Jul. 14 (1) p. 68-72.