

Primer Karaciğer Kanseri ve Hepatitis B: Etiyopatogenetik İlişki İle İlgili Bir Araştırma

Dr. Bülent KARA, Dr. Z. Abidin ALTINAY

Özet: Primer hepatosellüler kanser, gerek özellikle Güneydoğu Asya'daki yüksek görülme sıklığı, gerekse HBV ile ilişkisi nedeniyle araştırmacılar için önemli bir araştırma konusudur. Bu ilişkiyi bölgemiz şartlarındainceleme için HCC tanısı konmuş 5'i kadın, 43 hastada HBV markerleri incelendi (HBsAg, Anti - HBc, IgG, HBeAg, Anti-HBs, Anti-HBe). Tanı, hastaların 37 tanesinde karaciğer biyopsisi, diğerlerinde ise US ve biyokimyasal incelemelerle konuldu. Bu 43 hastadan 15 tanesinde (%34.9) HBsAg, 21 tanesinde Anti-HBc IgG, 15 tanesinde (9 34.9) HBeAg ve 4 tanesinde Anti-HBc IgM olumlu bulundu. Sonuç olarak HBV enfeksiyonunun bölgemizde de HCC etyolojisinde önemli bir etken olduğu ancak, DNA replikasyonu için bir marker olan HBeAg vakaların üçte birinde olumlu bulunmasına rağmen, patogenetik ilişki konusunda daha ileri çalışmaların gerekli olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler : Hepatosellüler kanser (HCC), hepatit B virusu (HBV).

Primer karaciğer kanseri sık rastlanan tümörlerden biri olup, görülme sıklığı coğrafi farklılıklar göstermektedir. Asya, Afrika ve bazı Uzakdoğu ülkelerinde sıkça rastlanmasına karşılık Avrupa ve ABD'de daha azdır ve tüm malign tümörlerin % 1 kadarını oluşturmaktadır (3, 10). Hepatosellüler kanserin bu değişik dağılım özelliğine ilişkin çeşitli görüşler ortaya atılmış ve en çok etyoloji üzerinde durulmuştur. Özellikle Çin ve Japonya'da hepatosellüler kanser tespit edilen şahıslarda HBsAg pozitifliğinin % 71-87 arasında bulunması (3, 10, 11) ve yine Çin'de yapılan çalışmalarda HBsAg pozitif kişilerde hepatosellüler kanser gelişme riskinin 200 kat fazla olduğunu saptanması (9), dikkatleri hepatit B enfeksiyonlarına yöneltmiştir. Bu epidemiyolojik gözlemler daha sonra deneysel verilerle de desteklenmiş ve HBV DNA'sının tümöral

Summary : HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND HBV: AN INVESTIGATION ON ETIOPATHOGENETIC RELATIONSHIPS

Primary hepatocellular carcinoma (HCC), partly because of its high incidence specially in southern - east Asia and partly because its relationships with HBV, is an important topic for many investigators To estimate this relationship, 43 patients with HCC were examined by hepatitis markers (HBsAg, Anti - HBc IgG, HBeAg, Anti - HBe and Anti - HBs). Clinical diagnosis in 37 of them were established by liver biopsy and by ultrasonography, biochemical examinations in the rest of them. Of these 43 patients, HBsAg was positive in 15 (34.9 %), Anti - HBc IgM in 4 (9.3 %), Anti - HBc IgG in 21 (48.8 %) and HBeAg in 15 (34.9 %) patients. As a conclusion HBV infection is an important factor in etiology of HCC but further investigations are necessary for its role in pathogenesis although HBeAg, an indirect marker for DNA replication, was detected in one - third of patients.

Key words : Hepatocellular carcinoma (HCC), hepatitis B virus (HBV)

hücre çekirdeğine entegrasyonu gösterilmiştir. Öte yandan, HBV'nin taşıyıcıdaki durumu ve replikasyonu ile ilgili çeşitli markerlerin tayinleri de gün geçtikçe önem kazanmıştır. Blumberg ve Atkison tarafından ilk defa gösterilen hepatit B virusu (HBV), önceleri sadece yüzey antijeni ile tanımlanmakta iken sırası ile anti-HBc total, IgM ve IgG, HBeAg ve Anti - HBe ardından HBV - DNA tayinlerinin bulunması (2, 4, 5, 7) hepatosellüler kanserli kişilerde HBV'nin varlığı ve replikasyonu ile ilgili daha sağlıklı bilgiler edinilmesini olanaklı kılmıştır. Ülkemizde tanı konulan hepatosellüler kanser vakalarında HBV'nin rolü hakkında bilgi edinmek bu çalışmanın amacı oldu.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve hepatosellüler kanser tanısı alan 38'i erkek, 5'i kadın,

Tablo I: Hepatosellüler Karsinomlu Hastalarda Hepatit-B Markerlerinin Dağılımı

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBeAg	Anti-HBe
Pozitif	15	5	4	21	15	5
Negatif	28	38	39	22	28	38
Yüzde	34.9	11.6	9.3	48.8	34.9	11.6

toplam 43 hasta alınmıştır. Hastaların yaşları 32 ile 74 arasında değişmekte olup, ortalama yaş kadınlarda 47, erkeklerde ise 61 idi.

Hepatosellüler kanser tanısı hastaların 37 tanesinde diğer tetkikler yanında biyopsi ve histopatolojik inceleme ile, biyopsi için kontrendikasyon tespit edilen diğerlerinde ise klinik bulgular, biyokimyasal tetkikler ve ultrasonografik inceleme ile konmuştur. Bu çalışmada kullanılan test kitleri şunlardır:

HBsAg : Ausriall

Anti-HBs : Ausab (Abbott)

HBeAg : Auszyme

Anti-HBc IgM : Corezym-M

Anti-HBc IgG : CORAB

Bu son iki test birer solid faz immunassaydır.

Hastalardan alınan kan örnekleri testin uygulamasına kadar -20°C'de saklanmışlar ve daha sonra test kitlerindeki tariflere uygun olarak incelenmişlerdir.

Bütün bu tetkikler yapılırken transaminazlar, Alkalen fosfatase ve GGTP değerleri başta olmak üzere biyokimyasal testler de yapılmıştır.

BULGULAR

Yapılan çalışmada bir yandan HBV markerleri incelenirken diğer yandan da, diğer biyokimyasal tetkikler, klinik bulgular ve öykü de dikkate alınmıştır.

Hepatosellüler kanser tanısı konulan hastaların 21 tanesinde (% 48.8) Anti-HBc IgG, 15 vakada HBsAg ve HBeAg olumlu bulunmuş (% 34), 5 vakada ise Anti-HBe ve 4 vakada Anti-HBc IgM olumlu bulunmuştur. Bu sonuçlar Tablo-1'de özetlenmiştir.

Diğer yandan markerleri olumlu bulunan hastalarla negatif bulunanlar arasında, GGTP ve alkalen fosfatase değerleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Hepatosellüler kanser tanısı alan hastalardan sadece 2 tanesi geçirilmiş sarılık öyküsü verdi ve bu hastalarda hem Anti-HBc IgM ve hem de HBeAg olumlu bulunmuştu.

Hepatit markerleri olumlu bulunan hastaların hiçbirinde alkol öyküsü tanımlanmazken, tüm markerlerin olumsuz bulunduğu hastalardan 13 tanesinde (% 52) alkol kullanma öyküsü vardı. Yine alkol alan hastalarda bulunan GGTP değerleri ile alkol kullanmayan vakalardaki değerler karşılaştırıldığında alkol alanlar lehine olmak üzere anlamlı derecede fark gözlemlendi.

TARTIŞMA

HBV'na karşı antikor cevabı ilk defa Amedia ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Daha sonra IgM vasküldeki antikorların 6-18 ay IgG vasküldeki olanların ise çok daha uzun süre titre edilebilir düzeylerde kaldıkları bulunmuştur (1,2).

Öte yandan Sjögren ve arkadaşları, Anti-HBc IgM ve HBeAg'nin büyük ölçüde korelasyon gösterdiklerini ve viral replikasyonun bir göstergesi olduklarını belirtmişlerdir. Bu markerler DNA polimeraz aktivitesi ile de büyük ölçüde uygunluk gösterirler. Aynı şekilde HBV-DNA tayini de bu markerlerle korelasyon göstermektedir(10). Bizim çalışmamızda daha kolay ve uygulanabilir oluşu nedeniyle Anti-HBc ve HBeAg ölçümleri kullanılmıştır.

Çin ve Japon kökenli çalışmalarda HBsAg ve diğer HBV markerlerinin pozitifliği (hepatosellüler kanserlerde) bizim çalışmamızdaki oranlardan daha yüksektir. Buna karşılık ABD ve Avrupa kökenli çalışmalarda bu oranlar daha düşüktür (6,8,10).

Yaptığımız çalışmada, tüm markerler gözönüne alındığında vakaların %48,8'inde bir HBV enfeksiyonunun varlığından sözedilebilir. Önemli bir viral replikasyon göstergesi olan e antijeni ise % 34.9 oranında olumlu bulunmuştur. Bugün pek çok araştırmacı daha hassas DNA tespit yöntemleri ile hepatosellüler kanser ile HBV arasında daha sıkı bir korelasyon olduğunun tespit edileceği kanısındadırlar. Ancak viral replikasyonun

devamı ile kanser arasındaki ilişkiler tartışmalıdır. Hoofnagle ve arkadaşları kanserle birlikte viral replikasyonun devam ettiğini öne sürerken (5), pekçok başka araştırmacı ise hücrenin genetik şifresinin bozulmasından sonra replikasyonun devam etmesinin kanserin patogeneğinde yeri olmadığını belirtmektedirler (9, 10). Bizim çalışmamızda, viral replikasyon göstergesi olan e antijen tayini % 28 oranında ve markerlerden en az biri olumlu olanlar arasında da % 52 oranın-

da olumlu sonuç verdi. Ancak vaka sayılarının sınırlı olması ve DNA polimeraz ve HBV-DNA tayinlerinin yapılamamış olması bizim bu konuda yorum yapmamızı engellemiştir. Bununla birlikte, ülkemizde hepatosellüler kanser etyolojisinde Uzakdoğu ülkeleri kadar olmasa da HBV'nin önemli yeri vardır. HBV'nin patogene- tik rolü ile ilgili olarak ise daha pekçok çalışma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aikawa T, Sairenji H, Furuda S : Seroconversion from hepatitis B antigen in acute HBV infection. *N Engl J Med* 1978; 298 : 439-41.
2. Amedia JD, Ruhinstein D, Stott EJ : New antigen-antibody system in Australia positive hepatitis. *Lancet* 1971; 11 : 1225-7.
3. Beasley P, Roden L : Primary hepatocellular carcinoma in HBsAg positive and negative patients. *Lancet* 1981; 2 : 1129-32.
4. Chau KH, Martha P, Richard H, Decker H : Diagnosis of IgM class to core antigen. *Hepatology* 1983 ; 2 : 142-9.
5. Hoofnagle JH, Sheef LB, Bakes LB : Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1978 ; 298 : 1379-83.
6. Hoofnagle JH, Sheef LB : Hepatitis B in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 1014.
7. McCallum W, Zuckerman AJ : Structure of hepatitis B virus. *J Med Virol* 1981 ; 8 : 1-29.
8. Sampliner RE, Hamilton FA, Iseri CA : The liver histology and predominance of IgM antibody to hepatitis B core antigen in chronic HBsAg carriers. *Am J Clin Pathol* 1984 ; 277 : 17-22.
9. Sherman DJC, Finlayson NDC (Eds.) : Disease of Gastrointestinal tract and liver. 2nd Edition, NY : Churchill Livingstone 1989.
10. Sjogren MH, Chung WK : Anti-HBc IgM in Korean patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1984 ; 4 : 615-8.
11. WHO : Hepatitis report of scientific group. WHO Reports 1983.