

Güneydoğu Anadolu Bölgesinde karaciğer sirozu vakalarında hepatosellüler karsinoma sıklığı

The prevalence of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis in Southeastern Turkey

Dr. Halil DEĞERTEKİN¹, Dr. Dede ŞİT²

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, İç Hastalıkları Anabilim Dalı², Diyarbakır

ÖZET: Bu çalışmada Güneydoğu Anadolu Bölgesinde 156 karaciğer sirozu vakasında hepatosellüler karsinoma (HSK) sıklığı araştırıldı. Ortalama yaş 47, 9 kadın erkek oranı 1/2.2 idi. Vakalar ultrasonografi (USG), alkalen fosfataz (ALP), alfa-fetoprotein (AFP) ve ferritin düzeyleri yönünden araştırıldı. HSK şüpheli hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) yapıldı ve karaciğer biopsisi ile tanı doğrulandı.

156 vakanın 8 inde (% 5.1) HSK tespit edildi. Bunların 1'i Child B, 7 si Child C idi, ALP, AFP ve ferritin düzeyleri anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.001$).

Vakaların hepsi erkek ve ortalama yaş 56.2 idi. Bütün vakalarda HBsAg müsbet, 1 vakada HBsAg ile beraber Anti HCV, 1 vakada da Anti HDV müspetti. Tümör tüm vakalarda sağ lobda görüldü, 1 vakada diffüz, 7 vakada ise 2-7 cm. lik lezyon şeklinde idi.

Sonuç olarak, bölgemizde karaciğer sirozu sık görülmesine rağmen HSK oranı düşüktür (% 5.1). Yaşam süresinin kısalığı, komplikasyonların ağırlığı veya viral ajanın genetik özelliği önemli olabilir. ALP, AFP, ferritin düzeyleri ve USG takipleri değerlidir. HBV karaciğer sirozu ve HSK vakalarında en başta gelen ajandır.

Anahtar sözcükler: Karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinoma, alfa-fetoprotein, ferritin, hepatit B virüsü

SUMMARY: In this study, the prevalence of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients liver cirrhosis in Southeastern Turkey was been investigated. Median age was 47.9 years and female/male ratio was 1/2.2. Ultrasonography (USG), alkalene phosphatase (ALP), alpha fetoprotein (AFP) and ferritin were studied in all cases; CT was performed in suspected cases and HCC was diagnosed by liver biopsy.

HCC was found in eight out of 156 patients with liver cirrhosis (5.1%). One of the HCC cases was in Child B, and the others in Child C. Levels of ALP, AFP and ferritin were significantly high ($p < 0.001$). All cases were male and the average age was 56.2. HBsAg was positive in all cases. In addition anti-HCV and anti-HDV were positive in two patients. HCC was located in the right lobe in all cases. It was localized type (2 to 7 cm) in seven cases and diffuse type in one case.

In conclusion, the prevalence of HCC seems to be lower than expected (5.1%) in our region in spite of the high frequency of liver cirrhosis. The short survival period, severity of complications and genetic properties of viral agents may be important. The levels of ALP, AFP and ferritin and examination of USG are important in follow up of patients. Hepatitis B virus is the most important factor not only in liver cirrhosis, but also in HCC cases in our region.

Key words: Liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, alpha-fetoprotein, ferritin, hepatitis B virus

Hepatosellüler karsinoma (HSK) ile karaciğer sirozu arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Hepatosellüler karsinoma etyolojisinde % 60-80 oranında karaciğer sirozu rol oynamakta, daha sonra ise başta aflatoksin olmak üzere birçok toksik ajan, alkol, B, C ve D virüsleri gibi etkenler gelmektedir (1-5). Ülkemizde özellikle bölgemizde karaciğer sirozuna sık rastlanmasına rağmen karaciğer sirozu ile hepatosellüler karsinoma arasındaki ilişki tam olarak araştırılmamıştır. Bu çalışmada bölgemizde ilk tanı karaciğer sirozu olan bir grup hastada HSK varlığı oranı ve bunların özellikleri araştırılmış ve sonuçlar tartışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında yatırılarak tetkik edilen 156 karaciğer sirozu vakası alındı. Vakaların 16'sı Child A, 50'si Child B, 40'ı Child C devresindeydi. Çalışma Kasım 1994-Kasım 1996 tarihleri arasında yapıldı

Hastaların ortalama yaşı 47.9'du (14-78). 107 hasta erkek (% 68), 49 hasta kadındı (% 32).

Karaciğer sirozu tanısı klinik, bioşimik bulgular, USG ve 34 hastada karaciğer biopsisi ile kondu. Bütün vakalarda HSK tanısı için rutin tetkiklere ilaveten USG tetkiki, alfa-fetoprotein (AFP), alkalen fosfataz (ALP) ve ferritin tayinleri yapıldı. HSK şüphesi bulunan vakalarda bilgisayarlı tomografi (BT), bir vakada hepatik anjiyografi

Tablo 1. Karaciğer sirozu ve HSK'li vakaların özellikleri

Parametreler	Tüm Grup	KC Sirozu	HSK
Vaka No	156	148	8 (% 5.1)
Yaş Ort.	47.9	47.6	55.3
Erkek/Kadın	107/49	99/49	8/0
Child A	14 (% 9)	14 (% 10)	-----
Child B	50 (% 32)	49 (% 33)	1 (% 12.5)
Child C	92 (% 59)	85 (% 57)	7 (% 87.5)
AST	115.6 U	111.3 U	192.6 U
ALT	93.7 U	87.3 U	206.7 U
ALP	136.9 U	124.9 U	348.8 U
Alfafetoprotein (ng/mL)	38.4	19.9 U	383.4
Ferritin (ng/mL)	319	284.9	967.9

uygulandı. HSK tanısı bütün HSK'li vakalarda karaciğer biopsisi ile doğrulandı.

Karaciğer sirozlu tüm vakalarla, HSK tanısı konan vakalar, erkek/kadın oranı, Child evresi, ALT ve AST, ALP, AFP ve ferritin düzeyleri ve viral hepatit markerleri yönünden değerlendirildi. Bütün vakalarda HBsAg, anti - HCV, anti - HDV tetkikleri yapıldı.

HSK'li vakalarda tümörün lokalizasyonu, büyüklüğü ve prognostik evreleme değerlendirildi (1, 3, 6).

BULGULAR

Çalışmanın bulgularını şu şekilde sıralayabiliriz;

I. Çalışmaya alınan tüm vakaların ve sadece karaciğer sirozu bulunanlarla HSK gelişen vakaların bulguları Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre;

1. Toplam 156 vakada HSK oranı % 5.1 dir (8 vaka)
2. Yaş ortalaması tüm vaka gurubunda 47.9 buna karşılık HSK'li grupta 55.3 tür.
3. Erkek kadın hasta oranı tüm grupta 2.2/1 iken, HSK'li vakaların tümü erkektir.
4. Child klasifikasyonuna göre, tüm grupta % 10 vaka Child A, % 32 vaka Child B ve % 58 vaka Child C devresindedir. Buna karşılık HSK'li vakaların % 12.5'i (1 vaka) Child B ve % 87.5'i (7 vaka) Child C devresindedir.
5. ALT, AST ve ALP değerleri belirgin olarak HSK'li vakalarda tüm guruba göre daha yüksektir.
6. Alfafetoprotein tüm sirozlu vakalarda ortalama

38.4 ng /mL iken, HSK'li vakalarda 384.4'tür. aradaki fark anlamlıdır ($p<0.001$). HSK gelişmeyen sirozlu vakalarda ise bu değer 19.9'dur.

7. Serum ferritin düzeyi tüm sirozlu grupta ortalama 319 ng /mL iken HSK'li grupta bu değer 967.9'dur ($p<0.001$). HSK gelişmeyen sirozlarda ise bu değer 284.9'dur.

II. Tüm karaciğer sirozu vakalarının ve HSK'li vakaların serolojik bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre;

Tüm grupta ve karaciğer sirozlu vakalarda serolojik bulgular benzerdir. Tüm grupta HBsAg oranı % 73.7, Anti -HCV oranı % 11.5, HBsAg +Anti HCV oranı % 3.8 ve HBsAg +AntiHDV oranı ise % 2.5'tir.

HSK'li vakalarda HBsAg (+)'lerin oranı %75, HBsAg (+)+anti-HCV (+)'lerin %12.5, HBsAg (+) + anti-HDV (+)'lerin oranı %12.5'tir. Anti HCV (+)'liği tek başına saptanmamıştır.

III.HSK'li vakalarda tümörün özellikleri ise şu şekilde tespit edilmiştir.

1.Lokalizasyon ve büyüklük: Bütün vakalarda tümör sağ lobda tespit edilmiştir. 1 vakada yine sağ lobda diffuz tutulum, 7 vakada ise lokalize lezyonlar izlenmiştir. Bunlardan 5 vakada 7cm. yi aşan lezyon, 2 vakada ise 3-7cm arasında lezyonlar görülmüştür.

2.Prognostik evrelemelerde, 2 vakada evre II, 6 vakada ise evre III tespit edilmiştir. 3 vakada karaciğere yakın veya uzak metastatik lenf bezi tutulumu saptanmıştır.

Tablo 2. Karaciğer sirozu ve HSK'li vakalarda hepatit markerleri

Marker	Tüm Grup	KC Sirozu	HSK
HBsAg +	% 73.7	% 73.6	% 75
Anti HCV+	% 11.5	% 12.2	% 0
HBsAg+Anti HCV+	% 3.8	% 3.4	% 12.5
HBsAg+Anti HDV+	% 2.5	% 2.0	% 12.5

TARTIŞMA

Hepatosellüler karsinoma bölgesel bazı farklılıklar göstermekle beraber dünyanın her yöresinde görülebilen bir hastalıktır. Avrupa ve ABD'de tüm kanserlerin % 2.5 ini Afrika ve Asya'nın bazı bölgelerinde ise % 20-30 unu oluşturmaktadır (1-3, 6-8).

Yurdumuzda HSK nin gerçek sıklığı bilinmemektedir. Ancak kansere bağlı ölümlerin % 20-25 inin GIS'e ait olduğu ve bunların % 3-5'inin HSK olduğu sanılmaktadır. (9, 10)

Bu çalışmada karaciğer sirozunun sık görüldüğü Güneydoğu Anadolu bölgesinde ilk tanısı karaciğer sirozu olan bir grup vakada HSK gelişme oranı araştırıldı, (11-14).

Çalışmada 156 karaciğer sirozu vakasının 8'inde (% 5.1) HSK tespit edildi. Bu vakaların hepsinin erkek olması, yaş ortalamasının sirozlu genel gruptan 8 yaş fazla olması, 8 hastanın 7'sinin Child C devresinde olması önemli özelliklerdir. Yine bu grupta genel olarak ALT, AST, ALP, alfafetoprotein ve ferritin değerlerinin yüksekliği dikkat çekmektedir. Özellikle alfafetoprotein ve ferritin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksekliği HSK tanısı açısından çok değerli gözükmemektedir. Bu sonuçlar klasik bilgilere uygunluk göstermekte ve HSK tanısında bu tetkiklerin değerini doğrulamaktadır (15).

Çalışmamızın dikkati çeken bir özelliği HSK'nin karaciğer içi lokalizasyonudur. 8 HSK'li vakanın sadece 1'inde diffüz tutulum tespit edilmiştir. Diğer 7 vakanın 5' inde 7 cm'ye aşan lezyon, 2'sinde ise 3-7cm. arasında sınırlı lezyon bulunmuştur. Bütün vakalarda lezyon sadece sağ lobda görülmüştür. Prognostik evreleme olarak 2 vaka evre II'de 6 vaka ise evre III'tedir. Bu özellikler vakaların geç tanındığını göstermektedir.

Ülkemizde karaciğer sirozu ile HSK arasındaki ilişki ve HSK vakalarının özelliklerine yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmaların çoğunluğunda belirli sayıdaki HSK vakasının çeşitli klinik, biokimyasal ve serolojik özellikleri araştırılmıştır. Çoğunluğunda benzer şekilde HSK'nin ülkemizde erkeklerde daha sık görüldüğü, etyolojide HBV'nin belirgin bir üstünlük gösterdiği HCV ve alkolün rolünün hiç yok veya çok az olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları genel olarak bunlara uygunluk göstermektedir. Ancak bizim HSK'li vakalarımızda HBsAg müsbetliği daha yüksek oranda tespit edilmektedir. Bunun nedeni taranan ana grubun karaciğer sirozlu hasta grubu olması ve bunların da çoğunda HBV virüsünün etyolojide rol oynamasıdır (16-22).

Yurdumuzda çalışmamıza benzer şekilde yani karaciğer sirozu zemin de HSK gelişimini araştıran çalışmalar fazla değildir. Bunlardan Ökten ve ark. (16), 170 karaciğer sirozlu olguda % 11.2 HSK tanısı koymuşlardır. Bu çalışmada özellikle sirozlularda AFP düzeyi ile HSK gelişme şansı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Öksüzöğlü ve ark. (17) ise 696 sirozlu vakada % 9.7 HSK tespit etmişlerdir. Nak ve ark (18) ise prospektif olarak 80 karaciğer sirozu vakasını incelemişlerdir. Bu dizide 33 ay boyunca 3 hastada HSK geliştiği görülmüştür. (% 3.75). Çalışmamız daha çok Ökten ve Öksüzöğlü ve ark.'nın çalışmalarına benzemektedir. Bizim tespit ettiğimiz % 5.1 oranı bu çalışma sonuçlarına göre daha düşüktür. Bu durum bölgemizdeki siroz vakalarının ağırlığına ve yaşam sürelerinin kısalığına bağlı olabilir. Ülkemizde karaciğer sirozu zemininde HSK gelişimi konusunda gerek viral ajanlar, gerekse p 53 geni ile ilgili ciddi ve çok merkezli çalışmalar yapılmasının gerekli olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda HSK vakalarının viral markerler yönünden değerlendirilmesi oldukça ilginç sonuçlar ortaya koymuştur. Bölgemizde karaciğer sirozu etyolojisinde en büyük payın % 80'lerin üzerinde B virusuna ait olduğu bilinmektedir (11-14). Siroz etyolojisinde C virusunun payı ise ülkemizin diğer bölgelerine göre daha düşük orandadır ve % 10 civarındadır (9-12). Çalışmamızda da buna uygun sonuçlar elde edilmiştir. HSK vakalarında da B hepatiti çok önemli görülmektedir. Gerçekten de 8 HSK vakasının hepsinde HBsAg pozitif bulunmuştur. Hiçbir vakada tek başına anti-HCV tespit edilmemiştir. HBsAg pozitif 8 vakanın % 75'inde sadece HBsAg pozitifliği, % 12.5'inde HBsAg ve anti-HCV % 12.5'inde de HBsAg ve anti HDV pozitifliği bulunmuştur. Bu

durum vaka sayısı fazla olmamakla beraber bölgemizde karaciğer sirozlarında olduğu gibi HSK etyolojisinde de HBV'ye bağlı karaciğer sirozunun en önemli paya sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar ülkemizdeki sonuçlara da uygunluk göstermektedir, (23-28).

Sonuç olarak, Güneydoğu Anadolu bölgesi gibi karaciğer sirozunun sık görüldüğü yörede HSK gelişme oranının % 5.1 gibi beklenenden daha

düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Bunun nedeni yaşam süresinin kısalığı, ölüme neden olan ciddi komplikasyonların sıklığı ve ağırlığı veya siroza neden olan virus ların genetik özellikleri olabilir. Bölgemizde HSK etyolojisinde, karaciğer sirozun daki gibi HBV en büyük paya sahiptir, HCV'nin ise rolü oldukça az görülmektedir. Öte yandan sirozlu hastalarda HSK gelişme şansının takibinde AFP, ferritin ve USG takiplerinin çok yararlı olduğu ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Isselbacher KJ, Wands JR. Neoplasm of the liver. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol.2, New York, Mc Graw-Hill Inc. 12 th ed. 1991: 1350-2.
2. Haskell CM, Lavey RS, Ramming KP. Liver in: Haskell CM. et. Cancer treatment. Philadelphia. 4 th ed. 1995: 512-25.
3. Ohto M, Eboro M, Okuda K. Hepatocellular carcinoma. In: Okuda I, ed. Neoplasm of liver. Tokyo, Springer-Verlog 1987: 287-4.
4. Kew M et al. Hepatocellular carcinoma. Hepatology 1981; 1: 366.
5. Kev MC, Popper H: Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Sem Liver Dis 1993; 4: 146-46.
6. Bayraktar Y, Telatar H, Şimşek H. Karaciğer tümörleri. (eds). Gastroenteroloji, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1993; 823-36.
7. Beasley RP. Hepatitis B virus: The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer 1988; 61: 1942-56.
8. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: Incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American Urban Population. Hepatology 1995; 22: 432-8.
9. Kadıköylü G, Göral V, Değertekin H et al. The prevalence of anti-hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenteroloji 1993; 4: 269-71.
10. Özdemir S, Sosyal T, Şentürk H et al. Primary liver tumors in Turkey. Gastroenteroloji 1993; 398-401.
11. Kılıçturgay K. Türkiye'de viral hepatitler : Kılıçturgay K, ed, Viral Hepatit 94 Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını 1994; 1-14.
12. Değertekin H, Göral V. The role of HCV in the etiology of liver cirrhosis in Southeastern Turkey. Gastroenterology 1992; 3: 474-6.
13. Değertekin H, Göral V, Canoruç F, Arıkan E. Karaciğer sirozu vakalarında HBV ile ilgili serolojik özellikler, Ankara Tıp Bülteni 1989; 11: 79-81.
14. Turhanoglu M, Arıkan E. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde değişik gruplarda HBsAg ve antikorlarının insidansı. Dicle Tıp Dergisi 1987; 4: 28-31.
15. Powel LW, Halliday JW. Serum ferritin levels end hepatocellular carcinoma. The cart or the horse. Hepatology 1989; 23: 706-9.
16. Ökten A, Kaymakoglu S, Çakaloglu Y ve ark. Karaciğer sirozunda hepatosellüler karsinoma sıklığı. XII. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, 25-30 Eylül 1995 İzmir.
17. Öksüzoglu G, Kadayıfçı A, Arslan M ve ark.: Hacettepe hastanesinde takip edilmiş 696 siroz hastasında rastlanan komplikasyonlar. XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi 6-9 Kasım 1994, Antalya.
18. Nak SG, Gülten M. Dolar E ve ark. Karaciğer sirozu vakalarında hepatosellüler karsinoma tarama programının değerlendirilmesi, XII. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, 25-30 Eylül 1995, İzmir.
19. Bağcı S, Çetin C, Demiriz M ve ark. Hepatosellüler karsinomali olgularımızın analizi. Turk J Gastroenterol 1997; 8: 36-40.
20. Sarıtaş Ü, Şahin T, Altıparmak E ve ark. Hepatosellüler kanserli hastalarda HCV antikorları ve HBsAg prevalansı, Turk J Gastroenterol 1995; 6 (suppl): 135 (p-164).
21. Aygencel ŞG, Akçar Y, Kayhan B. Hepatosellüler karsinom. 50 olgunun retrospektif incelenmesi Turk J Gastroenterol 1995; 6 (suppl): 143 (p-159).
22. Çolakoğlu SÖ, Ergün Y, Sandıkçı MÜ ve ark. Doğu Akdeniz Bölgesinde izlediğimiz primer hepatosellüler kanser olgularımız Turk J Gastroenterol 1995; 6 (suppl): 143 (p-194).
23. Okçu N, Onur MD, Akursu E ve ark. Bölgemizde hepatosellüler karsinomlu hastalarda major risk faktörleri. Gastroenteroloji, 1994; 52: 154-7.
24. Özyılkan Ö, Özyılkan E, Dinçer F. Primer karaciğer tümörlerinde hepatit belirleyicileri, XII. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, 25-30 Eylül 1995 İzmir.
25. Değertekin H, İlçin E, Gül K. Kırsal alanda HBsAg ve anti-HBs taraması. VII. Turk Gastroenteroloji Kongresi 1987, Diyarbakır.
26. Göral V, Sugiura N, Ebara M, Ohto M. Hepatosellüler karsinoma vakalarında hepatit C virüsü antikorları prevalansı. Gastroenterohepatoloji 1991; 2: 37-40.
27. Şentürk H, Sonsuz A, Özdemir S ve ark. Çeşitli karaciğer hastalıklarında ve yüksek risk gruplarında anti HCV prevalansı. Gastroenteroloji 1991; 2: 334-7.
28. Uzunaliçoğlu Ö, Dönderici Ö, Çetinkaya H ve ark. Kronik Karaciğer hastalığında hepatit C virüs antikor prevalansı. Gastroenteroloji 1990; 1: 15-7.