

# Hepatosellüler Karsinoma Vak'alarında Hepatit C Virusu Antikoru Prevalansı

PREVALANCE OF ANTIBODY TO HEPATITIS C VIRUS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Dr.Vedat GÖRAL, Dr.Nonomura SUGIURA, Dr.Masaaki EBARA, Dr.Masao OHTO

Chiba Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü. Chiba/JAPONYA

## ÖZET

Hepatit C virusu antikoru (anti-HCV) prevalansı, 156 Hepatosellüler karsinoma hastası ile 23 Kronik hepatit vakasında araştırıldı. 156 Hepatosellüler karsinoma olgusunun 103'ünde (%66), anti-HCV pozitif, Kronik Hepatit vak'alarında ise, 23 olgunun 9'unda anti-HCV (%39) pozitif olarak saptandı. Hepatit B virüsünün (HBV) negatif olduğu 80 Hepatosellüler karsinoma olgusunda ise, anti-HCV 57 olguda pozitif (%71.2) saptandı ( $p<0.01$ ). Alkol öyküsü bulunan Hepatosellüler karsinoma vak'alarında anti-HCV sıklığı (%71.2), alkol öyküsü olmayan hepatosellüler karsinoma olgularına göre (%57), yüksek düzeyde saptandı ( $p<0.01$ ). Benzer şekilde alkol öyküsü bulunan kronik hepatit olgularında, anti-HCV sıklığı (%50), alkol öyküsü olmayan kronik hepatit olgularına göre (%14.5) daha yüksek saptandı. Hepatosellüler karsinoma olgularında, anti-HCV sıklığı: Tümör büyüklüğü, tümörün ultrasonografik görünümü, kan transfüzyonu ve alfa-fetoprotein düzeyi ile ilgili değildi.

Çalışma sonuçlarına, Hepatosellüler karsinomanın etyopatogenезinde, Japonya'da Hepatit C virusu enfeksiyonunun önemli derecede rol oynadığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatosellüler karsinoma, Hepatit C virusu.

**TKlin Gastroenterohepatoloji, 1991, 2: 37-40**

**Geliş Tarihi:** 13.9.1990

**Kabul Tarihi:** 10.1.1991

**Yazışma Adresi:** Vedat GÖRAL

Dicle Üniv. Tıp Fak. Gastroenteroloji Böl.  
DİYARBAKIR

## SUMMARY

Prevalance of antibody to Hepatitis C virus (HCV) was investigated in patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Chronic Hepatitis (CH). HCV antibodies (anti-HCV) were detected in 103 patients of 156 Hepatocellular carcinoma (%66) and in 9 patients of 23 Chronic Hepatitis (%39). The prevalance of anti-HCV was high in patients with HCC. In HBsAg (—) patients with hepatocellular carcinoma, anti-HCV was detected in 57 patients of 80 hepatocellular carcinoma (%71.2). The prevalance of anti-HCV was significantly higher in alcoholic patients with hepatocellular carcinoma (%71) and chronic hepatitis (%56.5).

In patients with HCC, the presence of anti-HCV was not related to tumor size, tumor echo pattern, AFP and blood transfusion.

These results indicate that HCV infection may have an important role in the pathogenesis of HCC, even in patients with chronic liver disease, apparently related to other agents, in Japan.

**KeyWords:** Hepatocellular carcinoma. Hepatitis C virus.

**Turk J Gastroenterohepatol, 1991, 2: 37-40**

Hepatosellüler karsinoma, uzun zamandan beri dünyada sık rastlanan çok önemli bir habis hastalık olmasına rağmen, etyolojik sebepler, uzun bir süre saptanmayıp gizliliğini korumuştur. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, HBV ile hepatosellüler karsinoma arasındaki ilişki kesindir (1,2). Özellikle,

Tablo 1. HCC ve Kronik Hepatit'de, HCV Antikoru ve HBV Markerlerinin Prevalansı

	anti-HCV	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc
HCC (156)	103 (%66)	22 (%14.3)	39 (%25.2)	98 (%68.6)
Kronik Hepatit (23)	9 (%14)	3 (%14)	10 (%43.5)	36 (%23.6)

HBV enfeksiyonunun, hepatosellüler karsinoma etyopatogenezindeki onkojenik rolü, HBV enfeksiyonunun sık bulunduğu ülkelerde, çok önemlidir. Oysa, HBV enfeksiyonu sıklığının düşük olduğu toplumlarda, hepatosellüler karsinomanın patogenezini daha ziyade, diğer faktörlere bağlıdır. Son retrospektif ve prospektif serum örneği çalışmaları, HCV antikorusunun, posttransfüzyon Non-A, Non-B Kronik hepatit olgularında, karaciğer sirozunda ve hepatosellüler karsinoma olgularında, yüksek oranda pozitif bulunduğunu göstermiştir (3,4,5,6). Bu sonuçlar, HCV enfeksiyonunun, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma olgularının etyopatogenezinde, önemli derecede rol oynadığını göstermektedir.

Biz bu araştırmada KC sirozu ile beraber olan HCC olgularında, HCV'u antikoiru (anti-HCV) sıklığını araştırdık.

## MATERYEL VE METOD

Chiba Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümünde takiple bulunan 156 Hepatosellüler karsinoma olgusu (91 erkek, 65 bayan, ort.yaş 55.5 yıl) ve 23 Kronik Hepatit olgusu (14 erkek, 9 bayan, ort.yaş 49.2 yıl) bu çalışmaya alındı. Çalışma, Ekim 1989-Ağustos 1990 tarihleri arasında yapıldı. HCV'u antikoiru, ORTHO HCV Enzyme-linked İmmuno Sorbent Assay (ELİSA, Ortho Diagnostic) metodu ile araştırıldı. HBV'na ait serolojik markerler ise ELİSA (Abott, Tokyo) ile araştırıldı. Karaciğer sirozu zemininde gelişen hepatosellüler karsinoma olgularında teşhis, 74 olguda ultrason önderliğinde alınan biopsi örneklerinin (KC dokusu ve tümör) histolojik araştırması ile, 82 olguda ise ultrason ve diğer teşhis metodları ile (Karaciğer anjiyografisi, computerize tomografi, magnetik resonance imaging, alfa-fetoprotein -AFP seviyesi) ile yapıldı.

Tümörün büyüklüğü, ullrasonografide interkostal, longitudinal transvers ve vertikal olarak ölçüldü. Tümör çapına göre; 0-20 mm, 21-40 mm, 41-60 mm

Tablo 2. HBsAg (+) ve HBsAg (-) HCC Vakalarındaki HCV Ak Prevalansı

	HCC (oigu)	HCV Antikoru oranı
HBsAg(+)	25	4 (%16)
HBsAg(-)	131	99 (%74)

olarak sınıflandırıldı. Tümörün ultrasonografik görünümü, Ebara ve ark.larının klasifikasyonuna göre, low (L) echo, Low periphery-iso (Lp-I) echo, low periphery-high (LP-H) echo ve low periphery-mix (LP-M) echo olarak sınıflandırıldı.

156 HCC olgusunda, 104 vakada alkol öyküsü (100 cc/gün, 10 yıldan fazla) bulunmaktaydı. 52 hastada ise, alkol öyküsü mevcut değildi. X testi kullanılarak, sonuçlardaki istatistiksel değerlendirmeler yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmamızda, HCC olgularında anti-HCV'u %66 oranında pozitif iken, kronik hepatit olgularında ise anti-HCV %39 oranında pozitif idi. Toplu sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. HCC olgularında HBsAg %14.3, anti-HBs %25.2 anti-HBc %68.6 oranında, Kronik hepatit olgularında ise HBsAg %14, anti-HBc %43.5 anti-HBs ise %23.6 oranında pozitif bulundu. HBsAg (+) ve HBsAg (-) olgularında, anti-HCV sıklığı ise, anlamlı derecede farklı idi (%16 ve %74) (p<0.01) (Tablo 2).

Alkol öyküsü bulunan HCC olgularında anti-HCV sıklığı %71, anti-HBc %70, HBs Ag %15 oranında pozitif bulundu (Tablo 3). Alkol öyküsü bulunmayan HCC olgularında ise, anti-HCV sıklığı %57, anti-HBc %66, HBsAg %15 oranında pozitif saptandı. Bu sonuçlar göstermektedir ki, alkolik hastalarda HCV enfeksiyonu daha sık olup, alkol, HCC gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.

**Tablo 3.** Alkol Öyküsü ile HCV'u Antikoru Arasındaki İlişki

		anti-HCV	anti-HBc	HBsAg
HCC	Alkol öyküsü (+) 104 vaka	74 (%71)	72 (%70)	16 (%15)
	Alkol öyküsü (—) 52 vaka	20 (%57)	34 (%66)	12 (%24)
Kronik Hepatit	Alkol öyküsü (+) 16 vaka	8 (%50)	2(%14)	1 (%6.3)
	Alkol öyküsü (—) 7 vaka	1 (%14.5)	1 (%14.5)	2 (%28.5)

**Tablo 4.** Alkol Öyküsü ile HCV'u Antikoru Arasındaki İlişki

		anti-HCV	anti-HBc	HBsAg
Kan transfüzyonu olan 38 HCC olgusu		26 (%66)	23 (%62)	5 (%14)
Kan transfüzyonu olan 6 kronik hepait olgusu		3 (%50)	1 (%16.6)	1 (%16.6)

HCC olgularının 38'inde, kan transfüzyonu öyküsü mevcut idi. 26 olguda anti-HCV pozitif, 12 olguda ise anti HCV negatif idi. Kan transfüzyonu öyküsü olan HCC olgularında, anti-HCV sıklığı %66, anti-HBc %62, HBsAg %14 oranında pozitif saptandı (Tablo 4). Bu sonuçlara göre, kan transfüzyonu öyküsü olan Hepatoscllüler karsinoma olgularındaki anti-HCV sıklığı, çalışmadaki genel HCC'daki anti-HCV sıklığından yüksek değildi. Bir başka deyimle, anti-HCV sıklığı, kan transfüzyonu öyküsü ile ilgili değildir. Kronik hepatit olgularında anti-HCV %39, HBsAg %14, anti-HBc %23.6, anti-HBs %43.5 oranında saptandı. 6 olguda kan transfüzyonu öyküsü vardı. 3 vakada anti-HCV pozitif, 3 vakada anti-HCV negatif idi.

HCC olgularının, 53'ünde AFP seviyesi normal (ü-2üngr/ml), 54'ünde orta derecede yüksek (20-200 ngr/ml), 49 hastada ise yüksek olup HCC için oldukça diagnostiktir. Ancak çalışmamızda, AFP seviyesi ile anti-HCV arasında bir korelasyon görülmemiştir.

HCC olgularında, 39 olguda tümör büyüklüğü 0-20 mm, 58 olguda 21-40 mm, 59 olguda 41-60 mm çapında idi. Tümör büyüklüğü ile anti-HCV arasında, yaptığımız çalışmamızda bir korelasyon görülmemiştir.

HCC olgularının ultrasonografik görünümüne göre, 40 olguda low (L) echo, 24 olguda low periphery-iso (LP-I), 26 hastada low periphery-high (LP-H), 66 hastada ise low periphery-mix (LP-M) echo paterni saptandı. Ancak çalışma sonuçlarımız göstermiştir ki, tümörün ultrasonografik görünümü

ile anti-HCV prevalansı arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır.

### TARTIŞMA

HCC, etyopatogenez ve görülme sıklığı yönünden coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Edmondson ve Peter'a göre; özellikle, Amerika Birleşik Devletleri ve bazı Avrupa ülkelerinde, mikronodüler sirozun, HCC gelişimi için, majör predispozan faktör olduğu ve HCC gelişimi sıklığının düşük düzeyde olduğunu (%5-10) göstermişlerdir (7).

Japonya'da yapılan çalışmalar makronodüler sirozun HCC gelişimi için majör predispozan faktör olduğu, tümör gelişme sıklığının ise yüksek olduğunu ortaya koymuştur (8). Yani, Japonya'da, KC sirozu olgularında HCC gelişimin sıklığı yüksek düzeydedir. Özellikle, son yıllarda HBV enfeksiyonuna ait markerlerin negatif olduğu HCC olgularının sayısında bir artış görülmektedir (8).

Son yapılan serum örnek çalışmaları göstermektedir ki; Kronik hepatit, KC sirozu ve HCC olgularının büyük bir kısmında HCV enfeksiyonuna ait antikor (anti-HCV) bulunmuştur (3,4,5,6,9,10, 11,12). Böylelikle, HCC'nin etyopatogenezinde, HCV'nun rol oynaması, son derece önemli ve ilginçtir. Yapılan çalışmalarda, özellikle HCC olgularında, yüksek düzeyde anti-HCV saptanmıştır (6,9,12). Oysa, Güney Afrika'da özellikle dünyada HCC insidansının çok yüksek olduğu Mozambik'te (10), HBV enfeksiyonu HCC gelişiminde, HCV'dan daha aktif ve önemli rol oynamaktadır. Çünkü, bu bölgelerde yapılan çalışma sonuçlarında,

anti-HCV düşük düzeylerde (%36,6) saptanmıştır (11,12),

Japonya'da, HCC olgularında HBV enfeksiyon sıklığı, düşük düzeylerde olup, özellikle, HBsAg (—) HCC olgularının sayısı giderek artmaktadır. Bu veriler, HBV'nun Japonya'da, HCC etyopatogenezinde en önemli rolü oynamadığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda, bu görüşü destekler tarzda olup, anti-HCV yüksek düzeyde pozitif bulunmuştur. Aynı şekilde, HBsAg (+) ve HBsAg (—) HCC olgularında, anti-HCV prevalansı farklı oluşu, son derece önemlidir.

Alkol öyküsü olanlarda, anti-HCV prevalansı, alkol öyküsü olmayanlara göre daha yüksek idi. Bu sonuçlar, alkolik HCC olgularında HCV enfeksiyonunun daha sık olduğunu göstermektedir. Muhtemelen, anti-HCV sıklığı, mevcut alkolik KC hastalığına, HCV enfeksiyonunun süperpoze olduğu ve HCV enfeksiyonunun iyileşmediği, dolayısıyla, koinfeksiyon şeklinde olaya iştirak etmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir.

Anti-HCV sıklığı, tümör büyüklüğü, sonografik görünümü, kan transfüzyonu öyküsü ve AFP seviyesi ile korelasyon göstermemektedir. Bu, HCV'nun yalnızca tümör etyopatogenezinde rol oynadığını, tümör karakterleri ile (büyüklük, görünüm, AFP seviyesi vs.) ilgili olmadığını, bunun muhtemelen altta yatan hastalığa ve olayın derecesine bağlı olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak söylenebilir ki, özellikle makronodüler siroz zemininde HCC gelişiminin sık olduğu Japonya'da, HCV enfeksiyonu, tümör etyopatogenezinde önemli derecede rol oynamaktadır. Çünkü, bu vakalarda HBV'na ait serolojik göstergeler, yüksek oranda bulunmamaktadır. Daha ileriki yıllarda, HCV antijenine yönelik çalışmalar, bu görüşü destekleyecektir. Bu

çalışmanın, Japonyada HCC etyopatogenezindeki rolünün saptanmasında önemli derecede yol gösterici olduğunu söyleyebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. RPalmer Beasley: Hepatitis B virus. The Major Etiology of Hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988,61:1942-1956.
2. Christian E: Hepatitis B virus (HBV) and Hepatocellular carcinoma. HBV DNA status and its implications. *Journal of Hepatology*. 1987, 4:269-279.
3. G.Kuo, Q.L.Choo, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human Non-A, Non-B Hepatitis. *Science* 1989, 244:362-364.
4. Q.L. Choo, G.Kuo, A.J. Weiner et al: isolation of a cDNA clone Dreived from a Blood-Borne Non-A, Non-B viral hepatitis Genome. *Science*. 1989, 244:359-361.
5. Weiner AJ, Kuo G, et al: Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *lancet*. 1990, 335:1-3.
6. Colombo M, Kuo G, Choo QE, et al: Pravalance of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *lancet*, ii. 1989. 1006-1008.
7. Edmondson HA and Peters RE: Neoplasm of the liver. In *disease of the liver (schiff, L.and Schiff, E.Rxds)* pp. 1101-1157 Lippincot Comp. Philadelphia. 1982.
8. Nonomura Akitaka, Hayashi Morimoto et al: Correlation of morphologic subtypes of liver cirrhosis with excess alcohol intake, HBV infection, age. at death and hepatocellular carcinoma. *Acta Pathol. Jpn*. 1986. 36:631-640.
9. Jord, Bruix JM, Barrera et al: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *lancet*, ii.1989, 1004-1006.
10. Dazza MC, Mcneses I.V, et al: Hepatitis C virus antibody and hepatocellular carcinoma. *lancet*. 1990, 335:1216.
11. Kew MC, Houghton M, Choo QE, Kuo G: Hepatitis C virus antibodies in southern African black with hepatocellular carcinoma, *lancet*. 1990,335:873-874.
12. Kusuya Nishioka MD: Hepatitis C virus Antibody and Hepatocellular carcinoma. *Update. Ortho Diagnostic Systems Inc* 1990, 4:2-3.