

Hepatosellüler Karsinoma Vakalarımızın Değerlendirilmesi

Selim Giray Nak*, Macit Gülten**, Selim Gürel***, Enver Dolar**, Faruk Memik****

ÖZET. Hepatosellüler karsinomunun (HCC) sıklığı, epidemiyolojik, klinik ve morfolojik özellikleri ve prognozu, dünyanın değişik bölgelerinde belirgin farklılıklar gösterir. Ülkemize ait HCC olguları hakkında, halen geniş bilgi eksiklikleri mevcuttur. Bu çalışmada, son 5.5 yıl içerisinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve histolojik olarak tanıları konulan 47 HCC vakası, retrospektif olarak değerlendirildi ve böylece HCC konusunda Türkiye kanser haritasına katkıda bulunulması amaçlandı. Bizim çalışmamız, bölgemizdeki HCC vakalarının; yaş özellikleri (ortalama 60.45) dışında, yüksek HBsAg oranı (% 56.1), düşük anti HCV oranı (% 5.5), erkek/kadın oranı (4.2) açısından az gelişmiş ülkelerdeki HCC vakalarının özelliklerine benzediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler .Karsinoma .Hepatosellüler .Etiyoloji .Epidemiyoloji.

The Assesment of Our Hepatocellular Carcinoma Cases

SUMMARY. It has been known that there are marked differences in frequencies of HCC; epidemiologic, clinical and morphological features and prognosis of HCC in different geographic areas in the World. There is a vast lack of knowledge about HCC in Turkey. In this study, 47 cases of histologically confirmed HCC admitted to the clinic of gastroenterology of Uludağ University Medical School in the last 5.5 years were been evaluated retrospectively and thus it was aimed that contributing to map of Turkish cancer for HCC. Our study demonstrated that HCC cases in our region were similar to HCC cases in underdeveloped country in view of high rate of HBsAg positivity (56.1 %), low rate of anti HCV positivity (% 5.5) ratio of men/women differences (4.2) and other features; except for ages (mean age 60.45).

Key Words .Carcinoma .Hepatocellular .Etiology .Epidemiology.

Hepatosellüler karsinomaya (HCC) ülkeden ülkeye 50 kata kadar ulaşabilen çok farklı sıklıklarda rastlanır ve dünyanın bazı bölgelerinde başlıca sağlık problemlerinden birini oluşturur^{1,2}. Dünyadaki bu farklılıklar değişik bölgelerdeki farklı etiyolojik faktörler ve bu faktörlerin görülme sıklığı ile ilgilidir¹. Hepatitis B virusu (HBV) enfeksiyonu, HCC'nin etiyolojisinde en önemli faktörlerden biridir. HBV enfeksiyonu özellikle az gelişmiş ülkelerde HCC'ya yol açan başlıca etiyolojik faktördür¹. HBV enfeksiyonunun ülkemizin en önemli sağlık problemlerinden biri olduğunu bilmekteyiz³. Hepatitis C virusu (HCV) ise daha ziyade İtalya, Japonya gibi gelişmiş ülkelerde daha önemli etiyolojik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır^{2,4}. Yine HCC'nin görülme yaşı, cin-

siyet, morfolojik ve histolojik özellikleri açısından Dünyanın değişik bölgelerinde oldukça büyük farklılıklar vardır⁴. Bugün bile hala HCC açısından Türkiye'nin Dünyadaki yeri hakkında büyük bilgi eksikliklerimiz mevcuttur. Biz bu retrospektif çalışmamızda Türkiye haritasına katkıda bulunmak amacı ile kendi vakalarımızın klinik, morfolojik, etiyolojik, epidemiyolojik özelliklerini inceledik.

Metod

Ocak 1990'dan Mayıs 1995'e kadar son 5.5 yıl içerisinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
 ** Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
 *** Uzm. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
 **** Prof. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve yatırılarak tetkik edilen 47 HCC vakası retrospektif olarak incelendi. Tüm vakaların tanısı ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyonu ve sitolojik inceleme ile konuldu. Olgularımızın kliniğimize ilk başvuru anında dosyalarına kaydedilen şikayetleri, fizik muayane bulguları, epidemiyolojik özellikleri, laboratuvar bulguları, alfa fetoprotein düzeyleri, viral markırları, US ve kompüterize tomografi (CT) bulguları kaydedildi. Vakalarımızın zemininde siroz bulunup bulunmadığına klinik bulgular, US ve CT tetkikleri ile karar verildi.

Bulgular

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine son 15 yıl içerisinde tanıları konulan gastrointestinal sistem kanserleri incelendiğinde mide kanserlerinin % 37 ile birinci, kolon kanserlerinin % 29 ile ikinci, özefagus kanserlerinin % 14.5 ile üçüncü, HCC'nin % 11.3 ile dördüncü sırada yer aldığını görmekteyiz.

Kliniğimize Ocak 1986 - Mayıs 1995 tarihleri arasında başvuran 38'i erkek (% 81), 9'u kadın (% 19) toplam 47 vaka değerlendirildi. Erkek / kadın oranı 4.2 olarak saptandı. HCC vakalarının yaş ortalaması 60.45 ± 10.56 (minimum: 33, maksimum: 77) idi. Vakaların % 50'si 53-69 yaşlar arasında bulunmaktaydı.

47 HCC olgusunun 6'sı (% 12.8) alkol, 23'ü (% 49) sigara kullanmakta idi. Sigara ve alkol kullanan hastaların tümü erkekti.

Hastaların soy geçmipleri incelendiğinde 4 hastanın birinci derece yakınlarının herhangi bir organ kanserine yakalanmış olduğu gözlemlendi. Bir vakanın babasının HBsAg pozitif olduğu ve HCC ile eksitus olduğu saptandı.

HCC olgularının şikayetleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları Tablo: I, II ve III'de sıklık sırasına göre gösterilmiştir.

Tablo: I- HCC olgularının şikayetleri (n = 47)

	n	%
Halsizlik	38	% 80.9
Karın ağrısı	28	% 59.6
Kilo kaybı	28	% 59.6
İştahsızlık	18	% 38.3
Ateşlenme	9	% 19.2
Konstipasyon	8	% 17.9
Dispepsi	7	% 17
Diyare	6	% 12.8

Tablo: II- HCC olgularının patolojik fizik muayene bulguları (n = 47)

	n	%
Hepatomegali	39	% 83
Ascites	24	% 51.1
Splenomegali	17	% 36.2
İkter	15	% 31.9
Ödem	13	% 27.2
Batında kitle	6	% 12.8

Tablo: III- HCC olgularında gözlenen patolojik laboratuvar bulguları (n = 47)

	Yüzdesi	Ortalama \pm SS
Gamma GT yüksekliği	% 90.9	192.8 ± 166.8 ü
LDH yüksekliği	% 89.3	611 ± 680 ü
Alkalin fosfataz yüksekliği	% 85.4	504 ± 462.1 ü
Sedimentasyon yüksekliği	% 77.5	62.1 ± 42.6 mm/saat
AST yüksekliği	% 73.8	116 ± 81 ü
Anemi	% 64.3	11.3 ± 2.3 gr/dl
Hiperglobulinemi	% 63.9	4.1 ± 0.9 gr/dl
ALT yüksekliği	% 57.1	65.9 ± 69.6 ü
Hipoalbumemi	% 56.4	3.2 ± 0.68 gr/dl
Protrombin aktivitesinde azalma	% 55.6	74.3 ± 19.1 %
Hiperbilirubinemi	% 37.5	3.6 ± 5.5 mg/dl
Lökositoz	% 22.5	7965 ± 6507 /mm ³
Lökopeni	% 15	

HCC olgularımızın % 63.3'ünde alfa fetoprotein düzeyi normalden yüksek idi (normali 0-15 ng/dl). Vakaların % 36.7'sinde ise 100 ng/dl'yi aşmaktaydı. Ortalama alfa fetoprotein değeri 136.8 ± 179.9 ng/dl olarak saptandı. CEA yönünden araştırılan 30 vakanın sadece birinde (% 3.3) CEA yüksekliği olduğu bulundu. Ortalama CEA değeri 4.8 ± 10.54 ng/dl. olarak tespit edildi.

Vakalarımızın HBsAg araştırılan 41 olgunun 23'ünde pozitiflik saptandı (% 56.1). HBsAg negatif, anti Hbs pozitif olan vaka sayısı 3 idi (% 10). Anti Hbc IgG yönünden araştırılan 28 vakanın 24'ünde (% 85.7) pozitiflik bulundu. HBsAg pozitif olan 12 vaka delta virusu yönünden araştırıldı. 12 vakanın 2'sinde (% 16.6) anti delta pozitifliği mevcuttu. Hepatitis C virusu yönünden araştırılan 18 vakanın sadece birisinde anti HCV pozitif idi (% 5.5).

HCC vakaları morfolojik özellikleri açısından incelendiğinde % 68.8'inin nodüler tip, % 28.1'inin multifokal tip, % 3.1'inin infiltratif tip olduğu görüldü.

47 HCC olgusunun 25'inin (% 53.2) zemininde siroz mevcut olduğu belirlendi.

Tartışma

HCC erkeklerde tüm kanserlerden gerçekleşen ölümler arasında 7. sıradadır. HCC insidensinin Dünyada yılda 250.000 - 1.200.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir⁵⁻⁷. Ancak HCC'ya Dünyanın değişik bölgelerinde farklı sıklıklarda rastlanır¹. HCC en sık olarak Afrika ve Güney Doğu Asya ülkelerinde görülür. Bu bölgelerde ortalama insidens 100.000 de 30 civarındadır. Buna karşılık düşük insidensli kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika gibi ülkelerde insidens 100.000 de 2'den daha azdır^{6,7}. Güney Doğu Asya'da değişik organ kanserleri açısından ikinci sırada iken¹, ABD'lerinde gastrointestinal sistem kanserleri arasında HCC'ya kolon, pankreas ve mide kanserlerinden sonra 4. sırada rastlanır⁸. Kliniğimize başvuran vakalar arasında HCC, mide, kolon ve özefagus kanserlerinden sonra 4. sırada bulunmaktadır.

Batı ülkelerinde HCC insidensinin giderek arttığını gösteren veriler mevcuttur. Örneğin son 20 yılda Kaliforniya'da HCC insidensi 3 kat artmıştır^{1,4}. ABD'de HCC insidensi 100.000 de 2.7 iken, Japonya'da 100.000'de 4.6, Çin'de 100.000'de 17 Mozambik'de 100.000'de 98'dir¹. Görüldüğü gibi 40-50 kata varan insidens farklılıkları mevcuttur. Dünya'daki bu farklılıkların HCC'ya yol açan değişik etiyolojik faktörlerin görülme sıklığındaki farklılıklarla ilgili olduğu sanılmaktadır. Gerçekte Dünyadaki HBV enfeksiyonu sıklığı, HCC sıklığına büyük ölçüde benzerlikler göstermektedir^{1,4,5,9}. Örneğin İngiltere'de HBV taşıyıcılığı oranı 1000'de bir iken, HCC'dan ölüm insidensi 1-2/100.000 dir. Çin'de ise HBV taşıyıcılığı oranı % 7.5-14 arasında iken HCV'den ölüm insidensi 17/100.000'dir¹. Tayvan'da yapılan prospektif bir çalışmada HBsAg taşıyıcılarında HCC gelişme insidensinin 390 kat fazla olduğu gösterilmiştir¹⁰. ABD gibi HBV taşıyıcılığının düşük olduğu bir ülkede bile her yıl 300.000 yeni HBV enfeksiyonu oluşmakta, bu vakaların % 2-5'i kronikleşmekte, 4000'inde siroz gelişmekte ve bu vakaların 800'ü HCC ile ölmektedir^{3,9}. Ülkemiz HBV enfeksiyonu açısından orta derecede insidense sahip ülkeler arasında bulunmaktadır. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda HBV taşıyıcılığı oranı % 5.1 - 9.2 arasında saptanmıştır. Bu verilere göre ülkemizde 3.080.000 - 4.500.000 arasında taşıyıcı olduğu tahmin edilebilir³. Bütün bu veriler sonucunda HBV'nin özellikle HBV taşıyıcılığı prevalansı yüksek olan ülkelerde HCC etiyolojisinde en önemli faktör olması ve ülkemizde de HBV taşıyıcılığının hatırı sayılır oranda yüksek olması

nedeni ile HCC'nın ülkemiz içinde önemli bir problem oluşturduğu kolaylıkla söylenebilir.

HCC'lı olgularda HBsAg pozitifliğine İspanya'da % 19.3, ABD'de % 14.7 oranında iken Afrika ülkelerinde % 43-63 arasında değişen oranlarda rastlanır. Japonya'da ise bu oran % 3.3 iken Vietnam'da ise % 80.3'e ulaşmaktadır¹. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda HCC'lı vakalarda HBsAg pozitifliğine % 45-87 arasında değişen oranlarda rastlanmaktadır¹¹⁻¹³. Bizim çalışmamızda HCC vakalarının % 56'sında HBsAg pozitifliği saptandı. Anti Hbc IgG yönünden araştırılan vakaların ise % 86'sında pozitiflik mevcuttu. Bu veriler yörenizde HCC gelişiminde HBV enfeksiyonunun açık önemini göstermektedir. HCC vakalarımızda HBeAg hiçbir olguda yoktu. Bu bulgu vakaların tümüne HBV enfeksiyonunun integrasyon fazında olduğunu göstermektedir.

HCC etiyolojisinde HBV enfeksiyonundan sonra ikinci önemli faktör HCV enfeksiyonudur^{1,5,14}. Bütün Dünya'da yapılan çalışmalarda HCV enfeksiyonu ile HCC arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır⁷. Epidemiyolojik çalışmalar HCC'li vakaların %15-80'inde HCV bulunduğu saptanmıştır. Japonya'da, İtalya ve İspanya'da HCC'nin başlıca sebebi HCV enfeksiyonudur⁷. Gelişmiş ülkelerde HCC gelişiminde HCV enfeksiyonu HBV'den daha önemli bir rol oynamaktadır^{1,4,14,15}. Örneğin İngiltere'de HCC etiyolojisinde HCV enfeksiyonuna % 30 oranında rastlanmakta iken bu ülkede HCC olgularında HBV enfeksiyonunun rolü % 16 oranındadır⁷. Buna karşılık Güney Afrika ve Tayvan'da ise daha az önemlidir⁷. HCV pozitif vakalarda HCC sıklığı HBV pozitif vakalara göre 4 kat daha sıktır¹. Ülkemizde yapılan çalışmalarda anti HCV antikör sıklığı % 0.3 - 0.8 dir³. Yine ülkemizde yapılan çalışmalarda HCC olgularında anti HCV pozitifliğine % 0-30 arasında değişen oranlarda rastlanmıştır^{11,12,16,17}. Biz çalışmamızda HCV yönünden araştırılan 18 vakanın birisinde anti HCV antikörlerini ikinci kuşak ELİSA testleri ile saptadık (% 5.5). Bu veriler Bursa yöresinde HCC etiyolojisinde HCV'nin rolünün oldukça önemsiz olduğunu göstermektedir. HBV ve HCV açısından değerlendirildiğinde verilerimiz az gelişmiş ülkelerin verilerine uymaktadır.

Delta virusu ile enfekte HBV pozitif hastalarda HCC insidensinin az olduğuna dair bulgular mevcuttur. Delta pozitif vakalarda siroz seyrinin daha kötü ve hızlı olup HCC gelişiminden önce hastaların ölmesi nedeni ile HCC insidensinin daha düşük olduğu sanılmaktadır¹. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sirotik vakalarda HDV

prevelansı % 23-74 arasında saptanmıştır³. Yine ülkemizde yapılan çalışmalarda HBsAg pozitif HCC olgularında anti delta pozitifliğine % 11-14.4 arasında rastlanmıştır^{11,12}. Bizim çalışmamızda anti delta antikoru yönünden araştırılan HBsAg pozitif 12 HCC olgusunun 2'sinde (% 16.7) anti delta antikoru pozitif olarak saptandı. HCC olgularında sirotik olgulara göre anti delta sıklığının daha düşük olduğu görülmektedir.

HCC başlıca siroz ile birlikte görülür^{1,2,4,6,13,15}. Yapılan cerrahi çalışmaları da bunu doğrulamıştır. 1073 vakalık bir HCC serisinde 658 vakada HCC gelişen karaciğerlerin % 61.3'inin sirotik olduğu bulunmuştur¹. ABD'de HCC vakalarının % 50'sinde, İngilterede % 82.5'inde siroz mevcut olduğu^{4,8,15}, sirozlu hastaların da % 5'inde HCC geliştiği hesaplanmıştır^{8,9}. Çalışmamızda CT ve US verilerine dayanılarak olgularımızın % 53'ünün zemininde siroz mevcut olduğu saptandı. CT ve US'de bulgu vermeyen erken sirotik vakalar da göz önüne alınır ise bu oranın bizim bulduğumuz rakamdan daha büyük olması beklenebilir.

Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da alkoliklerde HCC riski 4 kat daha fazladır ancak alkol bir karsinojen değildir. Daha ziyade bir kokarsinojen olabilir¹. Bizim vakalarımızın % 13'ü alkol, % 49'u ise sigara kullanmaktaydı. Alkol ve sigara kullanan HCC olgularının tümü erkekti. Diğer yandan HCC olgularımızda erkeklerin kadınlardan 4 kat daha fazla olduğu da göz önüne alınacak olur ise alkol ve sigara alışkanlıklarının HCC gelişimine bir katkıda bulunabileceği fikri akla gelmektedir.

Bütün Dünya'da HCC erkeklerde kadınlardan 3-8 kat daha sık görülür¹⁶. Tümörün sık görüldüğü ülkelerde bu oran erkekler lehine daha belirgindir ve oran 8 kata kadar ulaşabilir. Buna karşılık düşük insidensli ülkelerde erkek/kadın oranı daha düşüktür. Örneğin ABD'de erkek/kadın oranı 2.5 dir¹⁴. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda bu oran 2.2-7.4 arasında bulunmuştur^{11-13,16,17}. Araştırmamızda erkek/kadın oranı 4.2 olarak saptandı. Bu oran daha çok az gelişmiş ülkelerin profiline uymaktadır.

HCC bütün yaşlarda görülebilir. Çin'de Güney Afrika'da, Mozambik'de daha ziyade 40 yaşının altını etkiler iken ılıman ülkelerde 40 yaşının üzerinde görülür⁴. Uzakdoğudaki diğer ülkelerde HCC genellikle 5. ve 6. dekatlarda görülür ve ortalama görülme yaşı 52-59 arasındadır. Daha düşük insidensli ülkelerde HCC'ya daha ileri yaşlarda 6. 7. 8. dekatlarda rastlanır⁴. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HCC'ya rastlanma yaşı 49-

56 arasında bulunmuştur^{8,11-13}. Bizim vakalarımızın yaş ortalaması 60 ± 10 yıl olarak saptadık. En ufak yaş 33 en büyük yaş 77 idi. HCC olgularımız yaşları açısından değerlendirildiğinde insidensin düşük olduğu, gelişmiş ülkelere benzediği görülmektedir.

HCC olgularımızın % 63'ünde alfa fetoprotein düzeylerinin yüksek olduğunu saptadık. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda bu oran % 63-72 arasında da değişmektedir^{12,18}. Genel olarak literatürde bu oran % 70 civarındadır⁶. Olgularımızda en sık görülen şikayetler sıklık sırasına göre halsizlik, karın ağrısı ve kilo kaybı idi. HCC olgularımızda rastlanılan en önemli patolojik fizik bulgu hepatomegali idi. Vakalarımızda en sık görülen laboratuvar bulguları ise sırası ile gamma GT, LDH, alkalen fosfataz ve sedimantasyon yükseklikleridir. Bir siroz vakasında bu bulguların gözlenmesi her zaman HCC komplikasyonunun gelişmiş olabileceğini akla getirmelidir.

Sonuç olarak vakalarımız yaş özellikleri dışında yüksek HBsAg oranı, düşük HCV sıklığı, erkek ve kadın oranları açısından az gelişmiş ülkelere ait verilere benzerlik göstermektedir.

Yrd. Doç. Dr. Selim Giray NAK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Scherlock S, Dooley J: Diseases of the liver and biliary system. Oxford: Blackwell Scientific Publication, Ninth edition. 1993, p 503-514.
2. Haubrich W S, Schffner F, Berk J E: Bockus Gastroenterology. Philadelphia: WB Saunders Company, 5th edition. 1995, p 2444-2477.
3. Kılıçturgay K: Viral hepatit 94, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 1994, p 1-11.
4. Rodes J, Arroya V: Therapy in liver diseases. Barcelona: Ediciones Doyma S A, 1992, p 423-426.
5. Scherlock S: Viruses and hepatocellular carcinoma. Gut. 35: 828-832, 1993.
6. Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, Busuttil RW: Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. Annals of Surgery 1994; 219:3, 239-247.
7. Haydon GH, Jarvis LM, Simmonds P, Harrison DJ, Garden O, Hayes PC: Association between chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma in a Scottish population. Gut 1997; 40:128-132.
8. Vincent T, Devita J R, Heilman S, Rosenberg S A: Cancer principles and practice of oncology. Philadelphia: J B Lippincott Company, Second edition. 1985, p 741-753.
9. Perillo R P: Hepatitis B transmission and natural history. Gut. p 48-49, 1993.

