

Viral hepatitler ve hepatoselüler karsinoma

Dr. M. Enver DOLAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa

Hepatoselüler karsinoma (HCC) dünyada en sık görülen kanserlerden biridir. HCC erkeklerde görülen 7. en sık kanser tipidir. HCC insidansı, dünyada 250-1.200.000/yıl, Güney Afrika'da 107/100.000 /yıl, Çin, Taiwan ve Kore'de 20-100/ 100.000/yıl dır. Uzak doğu ve Güney Afrika'da yılda yaklaşık 1.000.000 ölümden sorumludur (1). Çin ve Japonya'da kanserden en sık ölüm nedenleri arasında erkeklerde 3., kadınlarda 4. ve 5. sırada yer alır. USA'da en sık görülen kanserler arasında 22. sırada yer alır ve insidansı 4/100.000 dür (2). İleri yaş ile insidansı artmaktadır, 20 yaş altında yaygın değildir. Erkeklerde daha sıktır. Asya ve Afrika'da erkeklerde 4-8 kez fazla görülürken bu oran Batı ülkelerinde 2 katıdır. Japon ve İtalyanlarda HCC gelişimi yavaş, Afrikalılarda gelişim hızı yüksektir. Bu farkın nedeni muhtemelen genetik, beslenme ve Aflatoksin B1 gibi kofaktörlere bağlıdır.

SİROZ VE HEPATOSELÜLER KARSİNOMA

Batı ülkelerinde ve Asya'da HCC olgularının %80'ninden fazlası siroz ile birlikte iken bu oran Afrika'da %60'dır (3). Sirozlu hastalarda HCC insidansı, non-sirotik popülasyondan 10 kez daha fazladır (4). Sirozlu hastalarda

%60 oranında displastik gelişmeler saptanırken, non-sirotiklerde %10 oranında rastlanır. Sirozda oluşan ve devam eden nekroinflamatuar olaylar ve rejenerasyon HCC karsinogenezisinde etyolojik ajanlardan bağımsız bir faktördür. Sirozlu hastalarda HCC gelişimi yaklaşık yılda %3'dür. Üç yıllık kümülatif HCC riski kompanze sirozda %12.5, kronik hepatitte %3.8'dir. Ancak risk HBsAg(+) olanlarda 7 kat, anti-HCV(+) olanlarda 4 kat artmaktadır (5,6). Siroz süresinin uzun olması HCC riskini arttırmaktadır. Virusu alanlarda HCC gelişme süresi birkaç yıldan, birkaç dekada kadar uzayabilir. Tümörün büyümeye hızı da değişkendir. Asemptomatik İtalyanlarda tümör doubling time 1-9 ay, ortalaması 6 aydır. Tümör doubling time survival ile korelasyon gösterir.

HEPATİT B VİRUSU (HBV)

Tüm çabalara rağmen HBV ile HCC gelişme mekanizması halen karanlıktadır. HBV'nin hepatokarsinojenik rolünün moleküler mekanizmaları yeterince bilinmemektedir, ancak bilinen bazı ipuçları mevcuttur. HBV ile HCC epidemiyoloji arasında bir paralellik vardır. HBsAg(+) kişilerde HCC gelişme riski normalden 217-340 kez daha fazladır ve siroz+HBsAg(+) olanlarda HCC riski 961 kez

HBsAg(+) kişilerde HCC gelişme riski normal kişilere göre 217-340 kez sıroz+HBsAg(+) olanlarda ise 961 kez artmıştır

artmıştır (7). HCC olgularında sıkılıkla HBV-DNA'sının tümör DNA'sı içinde integre olduğu saptanır. Viral proteinler (HBsAg, HBcAg) çoğu zaman HCC dokusu içinde demonstrat edilebilir (8). Çeşitli HCC hücre kültürlerinde, hücre serilerinin HBV-DNA içerdiği saptanır ve bazlarının HBsAg sekrete ettiği test bit edilir. Dağ sıçanı hepatit virusu (Heptadnavirus insan HBV'ne çok benzer) ile enfekte sıçanlarda, enfekte olmayan kontrollere göre çok yüksek bir oranda HCC gelişir (9). Karsinogenezis çeşitli basamakları olan bir prosesdir ve hem virusa hemde konağa ait özellikler bu süreçte rol oynar. Bu sürecin nihai sonucu hepatosit DNA'sında organizasyonda bozulma ve/veya yeniden düzenlenmedir (8). HBV'nin bir kaç yolla etki ettiği ileri sürülmektedir; 1. integrasyonu indükler; HBV'nin hücresel onkogenlere veya hücresel büyümeye için önem taşıyan genlere (örneğin IFG-II geni veya Retinoik asit reseptör geni) çok yakın integrasyon gösterdiği saptanmıştır. HBV-DNA'sının insan cylin A genine (hücre bölünmesini kontrol eden gen) integre olduğu gösterilmiştir (11,12). Enfeksiyon süresince HBV, hepatosit DNA'sına çeşitli yollarla rekombine olarak, delesyon, mutasyon, translokasyon, growth-regüluator genlerin aktivasyonu veya inaktivasyonu ile selüler seksanslarda yeniden düzenlemeye neden olur (13). 2. Süppresör gen mutasyonunu indükler; HCC'de kromozom 17'deki tümör süppresör gen translokasyonu HBV DNA'sının integrasyonu ile birliktedir (10). Bu süppresör genlerden özellikle p53 onkogeni HBV'ye bağlı hepatokarsinogenezisde en önemli basamakdır. HBV enfeksiyonunun yaygın olduğu ülkelerdeki hastaların HCC dokusunda

p53 geninde mutasyon saptanmıştır (14,15). Ancak batı ülkelerinde HBV ile enfekte olmayan hastalarda p53 geninde mutasyon olduğu bildirilmektedir (16). p53 genindeki delesyon, alleik homozigositin kaybına neden olur ve böylece tümör süppresör geninin fonksiyonları inaktive olur. Benzer mutasyonlar Aflatoksin B1'e maruz kalan ratalarda da görülmektedir, buna benzer maruz kalmanın insanda da olabileceği iddia edilmektedir (8). Dağ sıçanı hepatiti ile enfekte dağ sıçanlarında "c-myc ve N-myc" de delesyon ve yeniden düzenlenme saptanır, insanlarda da HCC ve sırozlu olguların coğunda aynı gözlem mevcuttur. myc onkogeni, eksternal stimülasyonlara normal hücre proliferasyonunu kontrol eden bir proteindir. Uygunsuz ekspresyonu çeşitli hücre tiplerinde neoplastik transformasyona katkıda bulunabilir veya hücre ölüm yolunu aktive edebilir (11). Kromozomlardaki 10q, 18p ve 22q heterozigotitesinin kaybolması tümör süppresör genlerin diğer muhtemel yerleri olabileceği düşünülmektedir (17). 3. Transaktivasyonu indükler; HBx'in hücresel onkogenlerin aktivasyonundan sorumlu potent bir transaktivatör olarak fonksiyon gördüğü ileri sürülmektedir (onkogenlerin transkripsiyon hızını artırır). HBx, beta-interferon, c-myc, c-fos, HLA kopleks-1 regulatuar element gibi hücresel promoterlerin ekspresyonunu stimüle eder (18-20). HBx protein kinaz-C (PKC) işaret taşıma yolunu kullanır. HBV-DNA'sının PreS2/S bölgesinin de transaktivasyon aktivitesi gösterdiği ve insan c-myc, c-fos onkogenleri ve interleukin-6 geni regulatuar elementini provoke ettiği bildirilmektedir. MHBs'nin karboksi terminalinin trunkasyo-

Hcv'nin HCC oluşturma süreci yıllar hatta dekadlar almaktadır, HCV (+) kronik hepatitlerde bu süre genellikle 10-20 yıldır

nu ile oluşan MHBst de, transaktivatör olarak etki eder. HBV'nin PreS proteininin toksik miktarlarda yapılarak birikmesi karsinogenezise sebep olabilir. Transgenik sıçanlarda HBV PreS protein aşırı yapımı şiddetli inflamasyon ve rejenerasyona ve bunları takip eden neoplazik gelişmelere yol açabileceğine bildirilmektedir (20). 4. Transforming growth factor-a (TGF-a) artmıştır. TGF-a'nın kofaktör rolü oynadığı ve HCC olgularının %80'inde ekspresyonunun arttığı bildirilmektedir (10). HCC olgularında HBsAg pozitifliği; USA'de %21, Uzak doğuda %40-80, Güney Afrika'da %60, ülkemizde %45-87'dir.

HEPATİT C VİRUSU (HCV)

HCV bir RNA virusudur ve reverse transkriptaz enzimi bulunmaz ve hepatosit genomuna entegre olmaz. HCV'nin karinogenezis oluşturma mekanizması belli değildir. HCV tip-1b Japonya'da yapılan çalışmalarında daha karsinojenik olarak bulunmuştur. Kronik HCV enfeksiyonuna bağlı HCC gelişme riski kronik HBV enfeksiyonuna göre daha fazladır (52'e karşı 15) (21). Japonya ve gelişmiş batı ülkelerinde HBV insidansı azalırken veya sabit kalırken HCC insidansının artması HCV enfeksiyon prevalansındaki artışa bağlıdır (10,22). HCV'nin etkisinin muhtemelen indirekt olarak siroz oluşturarak meydana geldiği sanılmaktadır (8,23). HCV genomu tümör ve çevre karaciğer dokusunda saptanabilmektedir. HCV'nin HCC oluşturma süreci yıllar hatta dekadlar almaktadır, HCV (+) kronik hepatitlerde bu süre genellikle 10-20 yıldır (10-23). Kronik hepatitlerde özellikle HCV(+) olanlarda hepatositlerde boyanabilir demir depolanması artmıştır (8,24,25). Gene-

tik homozigot hemakromatozisde görülen kadar demir depolanması nadirdir ancak artmış depo demirinin malign transformasyona yol açtığı ileri süren alternatif görüşler de vardır (8). HCV enfeksiyonuna bağlı porfiria cutanea tarda geliştiği bildirilmiştir ki bu antitede artmış depo demirinin HCC'ye sebep olduğu bilinmektedir (26,27). Bu anomalinin mekanizması bilinmemektedir ancak porfirin metabolizmasının ara metabolitlerinin DNA tamir ve sentezini bozarak etki ettiği sanılmaktadır (8).

Non-alkolik, HBsAg(-) HCC olgularında bildirilen anti-HCV pozitifliği; USA'da %19, Japonya ve Avrupa'da %60-70, ülkemizde %0-40'dır.

HEPATİT B ve C VİRUSU (HBV+HCV)

HCC oluşumunda sinerjik etkileri vardır. HBV'nin hücresel genlerde disorganizasyon yaparak olayı başlattığı ve HCV'nin de hücresel nekroz ve rejenerasyonu arttırarak olayın ilerlemesine neden olduğu ileri sürülmektedir (28,29). Ancak moleküler düzeyde henüz saptayamadığımız olaylar da meydana geliyor olabilir. HCC olgularında anti-HCV pozitifliği, HBsAg pozitif olanlar da, negatif olanlardan daha fazladır (20'ye karşı 4.8) (30). HCC olgularında anti-HCV ve anti-HBc birlikte HCC olmayan kronik hepatitis olgularından 3 kez daha fazladır (%45'e karşı %19).

HEPATİT D VİRUSU (HDV)

HDV bir RNA virusudur ve hepatosit DNA'sına entegre olmaz. Sirozu olan hastalarda,

Alkol, HCV hepatitinde HCC gelişimini artırırken, HBV hepatitinde böyle bir etki gözlenmez.

HCC olan ve olmayanlarda HDV serolojik işaretleri benzer oranda bulunur. HBV'ye bağlı HCC olgularının yaygın olduğu Güney Afrika ve Taiwan gibi ülkelerde kronik delta hepatiti ile birlikte çok az sayıda HCC olgusu bildirilmiştir (31,32). Dağ sıçanı hayvan modelinde HDV enfeksiyonunun HCC gelişimini artırığına veya önlediğine ait veri yoktur (33). Delta antijeni HCC dokusunda genellikle saptanamaz fakat tümörü çevreleyen karaciğer dokusunda bulunabilir (8). HBsAg(+), HDV süperenfeksiyonu olan hastalarda aktif siroz ve HCC tek başına HBsAg(+) olanlardan daha erken yaşta gelişmektedir (Risk 56'ya karşı 48) (8). Bazı olgularda HCC gelişiminin devam eden nekroinflamatuar değişikliklere ve hepatik rejenerasyona bağlı olduğu ifade edilmektedir. Bazı yazarlar HDV'nin HCC patogenezinde rolü olmadığı ve HDV'nin HBV replikasyonunu inhibe ederek HCC riskini azalttığını iddia etmektedirler. Bazıları ise HBV+HDV pozitif hastalarda nekroinflamatuar olayın hızla gelişip kısa sürede ölümle sonuçlandığı için HCC gelişimine fırsat kalmadığını ifade etmektedirler.

HBV'ye karşı immünizasyon
HCC'den korunmada en önemli
yoldur.

VIRAL HEPATİT+ALKOL ve HCC

HBV'ye bağlı hepatitlerde alkol HCC riskini arttırmaz. HCC oluşumunda alkole bağlı karaciğer hastalığı bağımsız bir risk faktördür. HCV ve alkol HCC oluşumunda sinerjik etki gösterir (34). Alkolik karaciğer hastalığı olanlarda HCC gelişiminde kronik viral hepatitler kofaktör olarak rol oynar (8). 10 yıl sonra HCC gelişimi, HCV(+) alkolik sirozlarda %81, HCV(-) alkolik sirozlarda %19'dur (HCV(+) sirozda ise bu oran %57'dir) (35).

HCC'DEN KORUNMA

HBV'ye karşı immünizasyon korunmada en önemli yoldur. HBV'ye bağlı kronik hepatit oluştuktan sonra interferon tedavisi ile %40-50 oranında sağlanan serokonversiyon (replikasyonun önlenmesi), biyokimyasal iyileşme (nekroinflamatuar aktivitede azalma) tek başına yeterli olmaz. Çünkü dolaşımdan HBV temizlense bile hepatosit genomuna entegre HBV-DNA'sı hala bulunmaya devam etmektedir. HCV'ye karşı henüz yaygın ve geçerli immünizasyon yoktur. HCV(+) kronik hepatitlerde interferon ile sağlanan %30 oranında nekroinflamatuar aktivitedeki süpresyon malignitenin önlenmesinde yararlı olabilir. Çünkü RNA virusu olan HCV hepatosit genomuna entegre olmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Szmuness N. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: Evidence for a causal association. *Prog Med Viral*, 1978; 24:40-69.
2. Di Bisceglie AM, Rustgi V, Hoognagle JH et al. Hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med*. 1988; 108:390-401.
3. Kew MC, Popper H. Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1984; 4:136-46.
4. Simonetti RG, Camma C, Fiorella F, et al. Hepatocellular carcinoma: a worldwide problem and the major risk factors. *Dis Sci* 1991; 36:961-72.
5. Colombo M, De Franchis, Del Ninno E et al. Hepatocellular carcinoma in Italia patients with cirrhosis. *N Eng J Med*, 1991; 325:675-80.
6. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Eng J Med* 1993; 328:1797-801.
7. Beasley P, Hwang LY, Lin CC et al: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: A Prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet*, 1981; 2:1129-32.
8. Sallie R, Di Bisceglie A. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: Viral hepatitis. *Gastroenterol Clin. North Am* 1994; 23:567-79.
9. Popper H, Roth I, Purcell RH et al. Hepatocarcinogenicity of the woodduck hepatitis B with hepatocellular carcinoma in California. *Am J. Clin Pathol* 1977; 68:1-7.
10. Sherloc S. Viruses and hepatocellular carcinoma. *Gut*, 1994; 35:828-832.
11. Dejean A, Bouqueleret L, Grzeschik KH. hepatitis B virus DNA integration in a sequence homologous to v-erb-A and steroid receptor genes in a hepatocellular carcinoma. *Nature*, 1986; 322:70-72.
12. Tiollai SP, Hsu TY, Moray T et al. Hepadnaviruses as intestinal mutagens in HCC, In: Tabor E, Di Bisceglie AM, Purcell RH (Ed). *Etiology, pathology and treatment of HCC in North America*. The Woodlands, Tx Portoglio, 1991, pp-147-157.
13. Moroy T, Marchio A, Etimble J et al: Rearrangement and enhanced expression of c-myc in HCC of hepatitis virus infected wood chucks. *Nature* 1988; 324:276-279.
14. Bressae B, Kew M, Wands J. et al: Selective G to T mutation of p53 gene in HCC from Southern Africa. *Nature*, 1991; 350:429-31.
15. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T et al: Mutational hotspot in the p53 gene in human HCC. *Nature*: 1991; 350:327-428.
16. Hsia CC, Kleiner DE, Axiotis C et al. Mutations of p53 gene in HCC: Role of hepatitis B virus and aflatoxin contamination in the diet. *JN Cancer Inst*, 1992; 84:1638-41.
17. Takahashi K, Kudo J, Ishigashi H et al. Frequent loss of heterozygosity on chromosome 22 in hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 1993; 17:794-9.
18. Kim CM, Koilce K, Saito I et al. HBx gene of the hepatitis-B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature*, 1991; 315:317-320.
19. Diamantis ID, McGrandy CE, Chen TJ et al. Hepatitis Bx gene expression in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1992; 15:400-3.
20. Chisari FV, Klopchin K, Mariyama Y et al: Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus transgenic mice. *Cell* 1989; 59:1145-56.
21. Tanaka K, Hirohata T, Kaga S., et al. Hepatitis C and Hepatitis B in the etiology of HCC in the Japanese population. *Cancer Res*. 1991; 51:2842-2847.
22. Nishioka N, Watanabe J, Feruta S, et al. A high prevalence of antibody to the hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer*, 1991; 67:429-33.
23. Gerber MA, Shieh YSC, Shim KS et al 1. Detection of replicative hepatitis C virus sequences in hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol*, 1992; 141:1271-7.
24. Fargion S, Piperno A, Fracanzani AC et al. Iron in the pathogenesis of HCC. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23:584-588.
25. Simoreti RG, Camma C, Fiorella F, et al. Hepatitis C virus as a risk factor for HCC in patients with cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1992; 116:97-102.
26. Siersema PS, ten Kate FJ, Mulder PG, et al. HCC in porphyria cutanea tarda; Frequency and factors related to its occurrence. *Liver* 1992; 12:56-61.
27. Zhou XD, De Tolla C, Custer RP, et al: Iron, ferritin, hepatitis B surface and core antigens in the livers of Chinese patients with HCC. *Cancer*, 1987; 59:1430-1437.
28. Benvegnù L, fattovich G, Novanta F, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Cancer*, 1994; 74:2442-1437.
29. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, et al: Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology*, 1993; 105:1529-33.
30. De Castro M, Saretez J, Herrera J., et al. Hepatitis e virus antibodies and liver disease in patients with porphrymia cutanea tarda. *Hepatology*, 1993; 17:551-557.
31. Cheux S, Lai MY, Sung JC. Delta agent infection in patients with chronic liver disease and HCC in infrequent finding in Taiwan. *Hepatology-1984*; 4:502-504.
32. Verme G, Brurello MR, Oliveri F., et al. Role of hepatitis delta virus infection in HCC *Dig Dis Sci*, 1991; 36:1134-1136.
33. Schlipkoter U, Ponzetto A, Cheung C, et al. Different outcomes of chronic hepatitis delta virus infection in woodchucks. *Liver* 1990; 10:291-301.
34. Zarshi JP, Thelu MA, Moulin C, et al: Interest of the detection of hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1993; 17:10-4.
35. Yamauchi M, Nakahara M, Maezawa Y., et al. Prevalence of HCC in patients with alcoholic cirrhosis and prior exposure to hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:39-46.