

Hepatit C'ye bağlı siroz hastalarında hepatosellüler karsinom gelişiminde öngördürücü faktörlerin retrospektif analizi



Retrospective analysis of predictive factors for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C-induced cirrhosis

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı kronik hepatit C'ye bağlı siroz hastalarında, hepatosellüler karsinom (HSK) gelişimini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesidir.

Yöntemler: Ocak 2010-Ocak 2020 yılları arasında T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları polikliniklerinde hepatit C virüsüne (HCV) bağlı karaciğer sirozu nedeniyle takip edilen 18 yaş üstü 119 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar HSK'nin eşlik ettiği siroz ve HSK'ye eşlik etmeyen (non-HSK) siroz olguları olarak iki gruba ayrıldı. Biyokimyasal parametreler, demografik karakteristikler, MELD (Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli) ve CHILD (Child-Pugh) skorları ve metabolik parametreler (vücut kitle indeksi [VKİ], metabolik sendrom) her iki grup için değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 48'i HSK ve 71'i ise non-HSK siroz idi. Hastaların yaş ortalaması 55,9±7,7 ve 68'i erkek, 51'i kadındı. HSK ile non-HSK grupları karşılaştırıldığında ortalama yaş, erkek cinsiyet ve metabolik sendrom varlığı, HSK grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı. MELD ve CHILD skorları, Uluslararası Düzeltme Oranı (International Normalized Ratio: INR) değeri, total bilirubin, kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen: BUN) değerleri HSK grubunda daha düşük ve hemoglobin, hematokrit, Alanin Aminotransferaz (ALT), Gama Glutamil Transferaz (GGT) ve albumin değerleri HSK grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı. Komplikasyon gelişimi yönünden karşılaştırıldığında hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit, asit gelişimi HSK grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. ALT, artmış albümin düzeyi ve metabolik sendrom varlığının HSK oluşumunu öngördürebilecek bağımsız risk faktörü olduğu görüldü.

Sonuç: ALT, artmış albümin düzeyi, metabolik sendrom varlığı HCV bağlı siroz hastalarında HSK gelişimi için önemli birer belirteç olabilirler.

Anahtar Sözcükler: hepatit C; hepatosellüler karsinom; karaciğer sirozu

Abstract

Aim: This study aimed to investigate the factors affecting the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with chronic hepatitis C-induced cirrhosis

Methods: Totally 119 patients of >18 years of age, who were followed up with the diagnosis of chronic hepatitis C-induced cirrhosis in the gastroenterology and internal medicine outpatient clinics of T.C. Demiroğlu Bilim University between January 2010 and January 2019, were included in this study. The patients were divided into two groups: HCC cirrhosis and non-HCC cirrhosis groups. Biochemical parameters, demographic characteristics, MELD (Model for End-stage Liver Disease) and CHILD (Child-Pugh) scores, and metabolic parameters (body mass index; BMI, metabolic syndrome) were evaluated for both groups.

Results: Forty-eight patients in this study were assigned to the HCC group, whereas 71 patients were assigned to the non-HCC cirrhosis group. The mean age was 55.9±7.7 years and 68 were male and 51 were female in the study when HCC and non-HCC groups were compared, mean age, male gender, and presence of metabolic syndrome were significantly higher in the HCC group. In the HCC group; MELD, CHILD scores, International Normalized Ratio (INR), total bilirubin, blood urea nitrogen (BUN) values were lower and hemoglobin, hematocrit, Alanine Aminotransferase (ALT), Gama Glutamil Transferase (GGT) and albumin values were found to be significantly higher. The development of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatic encephalopathy was found lower in the HCC group. ALT, increased albumin level, and the presence of metabolic syndrome was found to be independent risk factors that could predict the formation of HCC.

Conclusion: ALT, increased albumin levels, and the presence of metabolic syndrome may be important markers for the development of HCC in hepatitis C virus-related cirrhosis patients.

Keywords: hepatitis C; hepatocellular carcinoma; liver cirrhosis

Fatih Türker¹, Betül Çavuşoğlu Türker², Tolga Şahin³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Taksim Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği

³ T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş/Received : 31.01.2022

Kabul/Accepted: 28.03.2022

DOI: 10.21673/adoluklin.1066158

Yazışma yazarı/Corresponding author

Fatih Türker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Aksaray, İstanbul

E-posta: fatihturker1985@hotmail.com

ORCID

Fatih Türker: 0000-0002-8281-0319

Betül Ç. Türker: 0000-0002-8041-1904

Tolga Şahin: 0000-0003-1569-4941

GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HSK) karaciğerin en sık rastlanan primer tümörü olup dünyada en sık saptanan kanserler arasında yer alır ve aynı zamanda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında da ilk sıralardadır (1,2). Etiyolojisi ve insidansı coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (3). HSK etiyojisinde virüsler (Hepatit B ve Hepatit C), alkol, obezite, sigara ve aflotoksin gibi birçok etken yer almaktadır (4,5). HSK'nın karaciğer sirozunda sirozu olmayan hastalara göre görülme oranı önemli oranda artmıştır. Sirotik hastalarda HSK'nın yıllık insidansı %1-6 olarak gözlenmiştir (6). Sirozlu hastalarda yapılan çalışmalarda ileri yaş, obezite, Alfa Feto Protein (AFP) düzeyleri, eşlik eden komplikasyon varlığı HSK gelişiminde belirleyici etkenler olarak gözlenmiştir (7).

Hepatit C virüsü (HCV) dünya çapında HSK ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (8). HCV vakalarının sıklığında, tüm dünyada özellikle endüstrileşmiş toplumlarda ve buna bağlı olarak ülkemizde artış görülmektedir (9,10). HCV enfeksiyonlarının %25'inde akut hepatit gelişir. Enfekte kişilerin yaklaşık %70'i kronik HCV hastalığı geliştirir. Kronikleşmiş hastaların %25'inde siroz oluşur ve bu vakaların önemli bir kısmında HSK gelişir. Ülkemizde HCV'ye bağlı siroz hastalarında HSK gelişiminde öngördürücü faktörlerle ilgili araştırmalar kısıtlıdır. Bu nedenle bu çalışmada HCV'ye bağlı siroz hastalarında HSK gelişimini etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışma, T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Hastanesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları polikliniklerinde Ocak 2010 ile Ocak 2020 arasında HCV'ye bağlı karaciğer siroz tanılı hastalardan elde edilen veriler kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya HCV'ye bağlı karaciğer sirozu nedeniyle takip edilen 18 yaş üstü 119 hasta dâhil edildi. Çalışma İyi Klinik Uygulama ilkelerine ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay no: 126-2021, tarih: 01.11.2021). Toplanan veriler elektronik tıbbi kayıtlarından elde edildi ve demografik özellik-

leri, özgeçmişleri ve laboratuvar muayene sonuçlarını içermektedir. HCV ile ilişkili siroz tanısı serolojik doğrulama ve diğer sirotik etiyojilerin dışlanması ile konuldu. HCV teşhisinde görüntüleme yöntemleri, biyobelirteçler (AFP gibi) ve biyopsi kullanıldı. 18 yaş altı vakalar, aktif enfeksiyon varlığı, Hepatit B virüsü (HBV) ve HCV koenfeksiyonu, alkol kullanımı ve HCV etiyojisi dışında kronik karaciğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların verileri anonim olarak değerlendirildi. Hastalar HSK olan ve olmayan (non-HSK) HCV ilişkili siroz olguları olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grup sirozun klinik, laboratuvar bulguları ve komplikasyonları açısından karşılaştırıldı.

Laboratuvar Ölçümleri

Kan örnekleri ilk poliklinik başvurusunda standart siroz tedavisi uygulanan hastalardan 12 saatlik açlığın ardından sabah 08:00 ile 09:00 saatleri arasında alındı ve analiz edildi. Laboratuvarında hemoglobin, hematokrit, total kolesterol, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alkalen Fosfat (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT), total bilirubin, Uluslararası Düzeltme Oranı (International Normalized Ratio: INR) değeri, albümin, kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen: BUN) ve kreatinin analizleri yapıldı. Biyokimyasal parametreler, demografik karakteristikler, MELD (Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli) ve CHILD (Child-Pugh) skorları ve metabolik parametreler (vücut kitle indeksi [VKİ], metabolik sendrom) her iki grup için değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz olarak sayısal veriler ortalama-standart sapma olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler, Student-t testi ile elde edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplandı. Kategorik veriler Ki-kare kullanılarak hesaplandı. Bağımsız risk faktörü için lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences package program version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı ve güven aralığı (Confidence interval: CI) %95, CI %95 ve p<0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Hepatoselüler Karsinom (HSK) grubu ile non-HSK grubunun klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	HSK (n=48)	Non-HSK (n=71)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	58.0±7.5	54.4±7.5	0.011
VKİ (kg/m ²)	27.3±4.0	28.1±5.2	0.367
Erkek	34 (70,8%)	34 (47,9%)	0.013
Kadın	14 (29,2%)	37 (52,1%)	
Metabolik sendrom	22 (45,8%)	19 (26,8 %)	0.032
Total kolesterol (mg/dL)	132,1±38,4	117,8±49,8	0,107
MELD	12,7±4,8	17,1±4,7	<0,001
CHILD	7,1±1,9	9,5±1,9	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	12,8±2,2	11,0±2,0	<0,001
Hematokrit (%)	36,9±5,8	32,0±5,4	<0,001
INR	1,37±0,26	1,76±0,47	<0,001
AST (U/L)	93,6±53,1	78,6±56,5	0,061
ALT (U/L)	70,8±43,2	48,3±35,2	0,002
ALP (U/L)	133,4±67,0	131,5±86,0	0,910
GGT (U/L)	113,7±96,7	60,2±54,4	0,001
Albumin (g/dL)	3,37±0,50	2,85±0,60	<0,001
Total bilirubin (mg/dL)	3,09±4,82	4,25±3,48	0,001
BUN (mg/dL)	17,0±7,9	25,2±21,4	0,037
Kreatinin (mg/dL)	0,83±0,30	1,04±0,93	0,404

ALP: Alkalen Fosfataz, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST; Aspartat Aminotransferaz, BUN: kan üre nitrojen, CHILD; Child-Pugh skoru, GGT: Gama Glutamil Transferaz, INR; Uluslararası Düzeltme Oranı, MELD; Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli, VKİ: vücut kitle indeksi, *p*<0,05; istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. Hepatoselüler Karsinom (HSK) grubu ile non-HSK hastalarının siroz komplikasyonları açısından değerlendirilmesi

	HSK (n=48)	Non-HSK (n=71)	<i>p</i>
Asit	21 (43,8%)	64 (94,1%)	<0,001
Özefagus varis kanaması	11 (22,9%)	20 (32,3%)	0,280
Hepatik ensefalopati	5 (10,4%)	37 (56,1%)	<0,001
Spontan bakteriyel peritonit	0 (0,0%)	9 (17,3%)	0,009
Portal ven trombozu	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1,000

HSK: hepatoselüler karsinom, non-HSK: non-hepatoselüler karsinom, *p*<0,05; istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3. Hepatoselüler Karsinom (HSK) gelişimi için bağımsız risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	OR	%95 CI	<i>p</i>
Yaş (yıl)	1.068	0.975	0.157
Metabolik sendrom	4.130	1.018	0.047
ALT (U/L)	1.018	0.996	0.019
Albumin (g/dL)	3.578	1.159	0,027
Hematokrit (%)	1.088	0.963	0.173

ALT, alanin aminotransferaz, CI: Güven aralığı (Confidence Interval), OR: Odds oranı (Odds Ratio), *p*<0,05; istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 48'i HSK ve 71'i ise non-HSK siroz idi. Hastaların yaş ortalaması 55,9±7,7 ve 68'i erkek, 51'i kadındı. HSK ile non-HSK grupları karşılaştırıldığında yaş yüksekliği, erkek cinsiyet ve metabolik sendrom varlığı, HSK grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı. MELD, CHILD skorları, INR değeri, total bilirubin, BUN değerleri HSK grubunda daha düşük izlendi. Hemogloblin, hematokrit, ALT, GGT, albümin değerleri HSK grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 1). Komplikasyon gelişimi yönünden karşılaştırıldığında hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit, asit gelişimi HSK grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (Tablo 2).

HSK oluşumunu öngörebilecek bağımsız risk faktörleri incelendiğinde ALT, artmış albümin düzeyi ve metabolik sendrom varlığı istatistiksel olarak bağımsız risk faktörü olduğu görüldü (Tablo 3).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda HSK olan grupta yaş, erkek cinsiyet, metabolik sendrom varlığı, hemogloblin, hematokrit, ALT, GGT, albümin değerleri daha yüksek saptanırken, ALT, artmış albümin düzeyi ve metabolik sendrom varlığı HSK için öngörücü bağımsız risk faktörü oldukları saptandı. Bu çalışma HCV'ye bağlı siroz hastalarında HSK ile öngördürücü faktörlerin ortaya konması ve literatüre katkıları açısından değerli bir çalışmadır.

HSK'nın etiyojisine bakıldığında viral enfeksiyonların (HBV, HCV) suçlandığı bilinmektedir (11). Akut HCV enfeksiyonu çoğu durumda asemptomatiktir ancak yetişkinlerin çoğunda kronik enfeksiyon gelişir (%55-85). 20 yıl içinde HCV hastalarının yaklaşık %10-20'sinde siroz geliştiği bilinmekte ve bu süreçte de yıllık %1-5'lik bir HSK gelişme riski ortaya çıkmaktadır. Yapılan araştırmalarda ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite, sigara, alkol ve siroz gibi birçok etken HSK için öngördürücü faktörler olarak bulunmasına rağmen, HCV'li siroz hastalarında HSK ile ilişkili faktörler üzerine çalışmalar devam etmektedir (12,14). HCV enfeksiyonunun, sirozlu kişilerde en yüksek HSK insidansının görülmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (7). Yapılan çalışmalarda HCV ilişkili karaciğer sirozu

ve buna bağlı gelişen HSK olgularının ileri yaş, erkek cinsiyet ve artmış metabolik sendrom sıklığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (15).

İleri yaşın artmış malignite ile ilişkisi nettir. Erkek cinsiyette artmış HSK gelişimi ise androjen reseptörlerine artmış afinite, viral yük, demir yükü ve alkol kullanımının erkeklerde daha yaygın olmasına bağlı olabilir (16). HCV hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve yağlı karaciğer görülme ve buna bağlı kronik karaciğer hastalığı gelişme ihtimali artmıştır (17). Bu hadise HCV'ye bağlı siroz hastalarındaki artmış HSK insidansını açıklayabilir. ALT, karaciğer spesifiktir ve hepatosit hasarı durumlarında, karaciğer yağlanmalarında kan seviyesi yükselir (18). Yine bazı çalışmalarda viral yük ile ALT düzeyleri ilişkili saptanmıştır. Artmış viral yük, hepatosit hasarı gibi durumların ilerleyen süreçte HSK'ya yol açtığı bilinmektedir. Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında çalışmamızda bu verileri destekler şekilde artmış ALT düzeylerinin HSK gelişimi için prediktif bir değer olarak görüldü. Düşük albümin seviyelerine sahip HSK hastalarının artmış tümör çapları, daha yüksek komplikasyon prevalansı ve artmış AFP seviyelerine sahip olduğu bilinmektedir (19). Çalışmamızda HSK gelişmiş hasta grubunda daha az komplikasyon gelişmiş ve daha düşük MELD ve CHILD skorları vardı. Bu hasta grubunda güncel çalışmaların aksine artmış albümin düzeylerinin HSK gelişimde öngördürücü parametre olarak saptanmış olması bu nedenlere bağlı olabileceği gibi retrospektif bir çalışma olması, tek merkezli olması, olgu çeşitliliğinin azlığı ve çalışmadaki hasta gruplarının tek etnik kökenden gelen hastalardan oluşturulması gibi nedenlere bağlı olabilir. HSK ile ilişkili sirozlu hastalarda prognoz ile tümör evresi arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Mevcut olgu grubunda artmış görüntüleme olanakları nedeniyle HSK tanısının erken konması, artmış mortalite nedeniyle çalışmaya alınan olguların daha iyi biyokimyasal parametrelere sahip olması ve bunlara bağlı olarak da erken evre HSK vakaları olabileceği de diğer nedenler olarak sıralanabilir. Bu konu ile ilgili daha kapsamlı ve etkin araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda HCV'ye bağlı siroz hastalarında HSK gelişimini öngördürücü faktörler olarak ALT, artmış albümin düzeyi, metabolik sendrom varlığı bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Bütün bu değer-

lendirmeler göz önüne alındığında ALT ve metabolik sendrom varlığı HCV'ye bağlı siroz hastalarında HSK gelişimi için önemli birer belirteç olabilirler.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108
2. Chang UK, Kim MS, Han CJ, Lee DH. Clinical result of stereotactic radiosurgery for spinal metastasis from hepatocellular carcinoma: comparison with conventional radiation therapy. *J Neurooncol.* 2014;119(1):141-8.
3. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer.* 1999;83(6):870-3.
4. Khudolei VV, Balanski RM. Tobacco smoking as a cancer risk factor. *Vopr Onkol.* 1989;35(11):1283-90.
5. Yeo Y, Gwack J, Kang S, Koo B, Jung SJ, Dhamala P et al. Viral hepatitis and liver cancer in Korea: an epidemiological perspective. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(11):6227-31.
6. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1998;27(1):273-8.
7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5):35-50.
8. Pawlotsky JM. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Trends Microbiol.* 2004;12(2):96-102.
9. Borzio M, Colloredo G, Pioltelli P, Quagliuolo M. Epidemiology and outcome of hepatocellular carcinoma in Lombardy. *Dig Liver Dis.* 2007;39(11):1011-7.
10. Thomas MB, Zhu AX. Hepatocellular carcinoma: the need for progress. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2892-9.
11. Gurtsevitch VE. Human oncogenic viruses: hepatitis B and hepatitis C viruses and their role in hepatocarcinogenesis. *Biochemistry.* 2008;73(5):504-13.
12. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1991;325(10):675-80.
13. Szalay F. A hepatitis C-vírus-fertőzés és hepatocarcinogenesis [Hepatitis C virus infection and hepatocarcinogenesis]. *Orv Hetil.* 2010;151(38):1524-9.
14. Murugavel KG, Mathews S, Jayanthi V, Shankar EM, Hari R, Surendran R, et al. Alpha-fetoprotein as a tumor marker in hepatocellular carcinoma: investigations in south Indian subjects with hepatotropic virus and aflatoxin etiologies. *Int J Infect Dis.* 2008;12(6):71-6
15. Arhan M, Akdoğan M, İbiş M, Kılıç ZMY, Kaçar S, Tunç B, Şaşmaz N. Tek merkeze ait hepatosellüler karsinom verileri; retrospektif çalışma. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2009;8(1):18-23.
16. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001;5(1):87-107.
17. Chaudhari R, Fouda S, Sainu A, Pappachan JM. Metabolic complications of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2021;27(13):1267-82.
18. Mahl TC. Approach to the patient with abnormal liver tests. *Lippincott's Prim Care Pract.* 1998;2(4):379-89.
19. Carr BI, Guerra V. Serum albumin levels in relation to tumor parameters in hepatocellular carcinoma patients. *Int J Biol Markers.* 2017;32(4):391-6.