

Kronik Hepatit C’de Kür! Hepatoselüler Karsinom Riskini Engeller mi?

Cure in Chronic Hepatitis C! Does it Prevent the Risk of Hepatocellular Carcinoma?

Mustafa Kemal ÇELEN¹, İrem AKDEMİR², Kadim BAYAN³

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

² Batman Bölge Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Batman, Türkiye

³ Özel Sultan Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Kronik hepatit C virüsü (HCV) hastalarının %5-20’sinde siroz ve bununla ilişkili veya ilişkisiz olarak karaciğer kanseri gibi komplikasyonlar görülmektedir. Kalıcı viral yanıt (KVY)’ın gelişmiş olması bu gerçeği değiştirmemektedir. Anti-HCV’si pozitif 52 yaşındaki diyabetik kadın hasta; HCV-RNA 2.230.000 IU/mL, ALT 68 IU/L, AST 55 IU/L saptanması nedeniyle takibe alındı. Yapılan biyopsi sonucunda (ISHAK, fibrozis= 2, HAI= 8) hastaya 2009 yılında pegile-interferon alfa 2a 180 µg/hafta + ribavirin 1000 mg/gün başlandı. Kırk sekiz hafta tedavi alan hastada KVY sağlanarak kür kabul edildi. Hastaya takiplere altı ayda bir mutlaka gelmesi gerektiği anlatıldı. Şifa sağlanan hasta 2015 sonunda bizim merkezdeki takibini bıraktı ve uzun bir süre de takibe gelmedi. Hasta bir yıl sonra halsizlik şikâyetiyle tekrar merkezimize başvurdu. Yapılan değerlendirilmede AFP 38.6 olup diğer parametrelerinin tamamı normal bulundu. Karaciğer USG’sinde kitle imajı saptanmamasına karşın, kontrastlı manyetik rezonans sonucunda segment 6-7’de 190 x 150 x 90 mm boyutunda hepatoselüler karsinom (HSK) saptandı. Hasta bir transplantasyon merkezine acilen yollandı. Ancak merkezde yapılan incelemede damar invazyonu varlığı saptandığı için nakil şansının olmadığı anlaşıldı. Hasta Haziran 2017 tarihinde eksitus oldu. Kronik HCV tedavisinde kür HSK gerçeğini dışlamamaktadır. Bu nedenle kür olan hastaların mutlaka özenle takip edilmesi gerekmektedir. Etkin bir ultrasonografi, AFP takibi ve dinamik görüntülemenin belirli periyotlarda yapılması elzemdir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit C virüsü; Hepatoselüler karsinom

SUMMARY

Cure in Chronic Hepatitis C! Does it Prevent the Risk of Hepatocellular Carcinoma?

Mustafa Kemal ÇELEN¹, İrem AKDEMİR², Kadim BAYAN³

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Dicle, Diyarbakır, Turkey

² Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Batman Region State Hospital, Batman, Turkey

³ Department of Gastroenterology, Private Sultan Hospital, Diyarbakır, Turkey

In 5%-20% of chronic HCV patients, cirrhosis or other complications like liver cancer may be seen and these may be directly or indirectly related. The development of a sustained viral response (SVR) does not change this fact. In the case of a 52-year-old female diabetic

patient whose Anti-HCV was positive, HCV-RNA 2.230.000 IU/mL was decided to be followed up due to an ALT 68 IU/L, AST 55 IU/L. As a result of the biopsy (ISHAK, fibrosis= 2, HAI= 8), Pegile interferon alfa 2a 180 µg/week + ribavirin 1000 mg/day was started. The patient was put under treatment for 48 weeks and as a result, SVR was obtained and the patient accepted as cure. The patient was told to come for check-up every six months. This patient who had actually started getting better stopped coming to our center in 2015 and did not return for a long time. The patient came back in 2016 with a fatigue complaint. As a result of the examination, AFP was 38.6 and all other parameters were found normal. Although there was no sign of a mass image in her liver ultrasound, there was a hepatocellular carcinoma (HCC) compatible lesion which was 190 x 150 x 90 mm in segment 6-7 in her contrasted MR result. The patient was urgently referred to a transplant center. However, it was determined at the center that since the tumor had made a vein invasion, there was no chance for a transplant. The patient died in June 2017. The cure in HCV treatment does not exclude the reality of HCC, which shows that patients who get the treatment must be followed up very closely. Routine clinical follow up, AFP level screening, effective ultrasound and dynamic imagination are of utmost importance.

Key Words: Hepatitis C virus; Hepatocellular carcinoma

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir. Kronik HCV hastalarında yüksek viral yük ile ilişkili olarak siroz veya hepatoselüler karsinom (HSK) gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir^[1]. Kronik HCV hastalarının %5-20'sinde siroz ve bununla ilişkili veya ilişkisiz olarak karaciğer kanseri gibi komplikasyonlar görülmektedir. Kalıcı viral yanıt (KVY) sağlanmış hastalar kür olarak kabul edilmesine karşın, HSK riski düşük de olsa devam etmektedir^[2]. KVY sağlanmış hastaların takiplerine düzenli olarak gelmesi ve HSK gibi komplikasyonlar açısından taranması gerekmektedir. Bu olguda polikliniğimizde takip edilen ve sekiz yıllık KVY sağlanmış nonsirotik bir HCV olgusunda gelişen HSK komplikasyonunun seyri sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Operasyon öncesi taramada anti-HCV pozitifliği saptanan 52 yaşındaki kadın hasta, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine 2008 yılında başvurdu. Yapılan in-

celeme ve değerlendirme sonucunda HCV-RNA: 2.230.000 IU/mL, genotip 1b, ALT: 68 IU/L, AST: 55 IU/L, alfa-fetoprotein (AFP): 4.34 (normal referans aralığı 0-5) ve GGT: 119 IU/L olarak saptandı. HBsAg negatif, anti-HBs pozitif ve anti-HBc IgG negatif olarak tespit edildi. Hasta kronik hepatit C olarak takibe alındı. Hasta sekiz yıldır diyabet hastası olup oral antidiyabetik tedavi almaktaydı. Hastanın kan şekeri düzeyi 135-175 mg/dL bandında seyretmekteydi. Hastanın başka bir koinfeksiyonu saptanmadı. Hastanın çekilen batın ultrasonografi (USG)'sinde karaciğer parankimi doğal olup kitle imajı saptanmadı. Hasta yakın takibe alındı ve dördüncü ayda karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucunda hastanın ISHAK skoruna göre fibrozis= 2, Histolojik Aktivite Skoru= 8 olarak sonuçlandı. Orta düzeyde kronik hepatit C olarak değerlendirilen nonsirotik kompanse hepatit hastası tedavi planına alındı. Hastaya pegile-interferon alfa 2a 180 µg/hafta + ribavirin 1000 mg/gün başlandı. Hasta tedaviyi 48 hafta olarak kullandı. Hastanın tedavi ve tedavi sonu takipleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Tedavinin 48. haf-

Tablo 1. Tedavi sürecinde değişen parametreler

	Baseline	12. hafta	48. hafta	Tedavisiz 24. hafta
HCV-RNA (IU/mL)	2.230.000	0	0	0
ALT	68	108	23	29
AFP	4.34	2.90	3.32	2.92
Anti-HCV	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif

ALT: Alanin aminotransferaz, AFP: Alfa-fetoprotein, HCV: Hepatit C virüsü.

Tablo 2. Kür döneminde hastanın değerleri

	2010	2011	2012	2013	2014	2015
HCV-RNA	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
ALT	32	28	37	41	38	29
AFP	3.6	4.8	9.1	12.1	5.9	6.8
USG	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
MRG				Kitle yok		

ALT: Alanin aminotransferaz, AFP: Alfa-fetoprotein, USG: Ultrasonografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

tasında hastanın HCV-RNA değeri negatif olup, tedavisiz 24 hafta sonunda da aynı şekilde viral yükü negatif saptanınca hasta kür olarak kabul edildi. Hastaya takiplere altı ayda bir mutlaka gelmesi gerektiği anlatıldı. HSK açısından riskin devam ettiği belirtildi. Nonsirotik kronik HCV hastası olarak takip edilen hastanın yıllar içindeki kan değerleri Tablo 2'de belirtilmektedir. Hastanın 2013 yılında AFP değeri 13.1 olarak sonuçlanınca üst batın kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istendi. Ancak MRG sonucunda HSK'ya ait bir bulguya rastlanmadı. Hasta 2015 yılı sonunda bizim merkezdeki takibini bıraktı ve uzun bir süre de takibe gelmedi. Hasta 2016 yılı sonunda halsizlik şikayetiyle tekrar merkezimize başvurdu. Yapılan değerlendirmede AFP 38.6 olup diğer parametrelerinin tamamı normal bulundu. Çektirilen USG'de de kitle imajı saptanamamasına karşın kontrastlı MRG istendi. Ocak 2017 tarihinde çekilen MRG sonucunda segment 6-7'de 190 x 150 x 90 mm boyutunda öncelikle HSK lehine görünen bir sonuca ulaşıldı. Bu nedenle hasta transplant merkezine acilen yollandı. Hastada damar invazyonu saptandı. Bu nedenle nakil şansının olmadığı anlaşıldı. Kemoterapi için Onkoloji merkezine yönlendirilen hasta Haziran 2017 tarihinde eksitus oldu.

TARTIŞMA

Gerek doğrudan etkili antiviraller gerekse pegile-interferon + ribavirin kombinasyonu HCV tedavisinde küratif bir başarıya yol açmaktadır. Hastalarımızın uzun dönem takiplerinde KVV'sini takip etmek hepimizin öncelikli hedefi haline gelmiştir. Kronik hastalık psikolojisinde hasta, hekimin ağzından iyileştiğini duyduğu an itibarıyla takip prog-

ramından çıkma konusunda inisiyatif almaktadır. HCV hastalarının bu anlamda uzun süre takipte kalması ve karaciğer kanseri riski açısından çok dikkatle takip edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu durumun hasta ile açıkça konuşulması gerekmektedir.

Hepatobiliyer USG incelemesi HCV takibinde son derece önemlidir. Olgumuzda yapılan USG incelemesinde HSK'nin saptanamamış olması nasıl açıklanabilir? Elli üç çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde; HSK tanısında kontrastlı USG'nin, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir tanı aracı olduğu görülmüştür. Ancak burada kullanılan USG kontrastlı özellikte olup akımın değerlendirildiği bir yöntem olduğuna vurgu yapılmıştır^[3]. Ülkemizde kontrastlı USG kullanımını olmaması nedeniyle kontrastlı bilgisayarlı tomografi veya kontrastlı MRG kullanılması önem arz etmektedir. Günümüz radyoloji uzmanlık eğitiminde yeni başlayan araştırma görevlilerinin ilk önce USG ile başlaması ve iş yoğunluğundan dolayı dönemsel olarak etkin bir deneyime sahip olmadan tek başına değerlendirmeleri, olguların atlanmasına neden olmaktadır. Bizim olgumuzda bu denli büyük bir kitlenin USG'de saptanamamış olması tartışmaya açık bir konudur.

AFP; HSK için her ne kadar patognomonik bir gösterge olmasa da HSK riski taşıyan hastalarda mutlaka yakından takip edilmesi gereken önemli bir prediktif değerdir. Özellikle de HCV'li hastalarda KVV elde edilmiş olsa bile takipte mutlaka atlanmaması gereken bir parametredir^[4]. Bizim olgumuzda da AFP takip süresince istenmiştir. 2013 yılında saptanan yükseklik sonrasında çekilen MRG'de HSK lehine herhangi bir bulgu

izlenmemiştir. Fakat AFP dört yıl sonra yeniden yükselmeye başlamış ve HSK saptanmıştır. Bu durum çok güvenilir bir parametre olmamasına karşın, AFP'nin yüksek saptanması durumunda dikkate alınması gerektiğine işaret etmektedir.

Sirotik veya nonsirotik HCV hastalarında gelişen HSK'de, etkin tedavi yöntemlerinden biri de karaciğer transplantasyonudur. Siroz varlığında HSK gelişen olgularda metastaz olmadığı müddetçe karaciğer transplantasyonu en etkin tedavi olarak görülmektedir. Ancak AFP > 50 olması, tümörün damar invazyonu veya uzak organ metastazı varlığında yapılacak transplantasyonda bir yıllık yaşam şansı %90'ın altındadır. Bu nedenle erken evrede yakalanan HSK olgularının tedavi şansı yüksektir^[5-8]. Bizim olgumuzda AFP sınırda yüksek olmasına karşın, büyük tümör ve damar invazyonu nedeniyle hasta karaciğer transplantasyon şansını yitirmiştir. Bu nedenle olguların etkin değerlendirilmesi ve erken yakalanması elzemdir.

Danimarka kohortunda 2002-2013 yılları arasında izlenen 1038 hastanın %28'i HCV'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle 10 yıllık izlem sonucunda ölmüştür. Ölen hastalarda artan sıklıkta HSK varlığı bu durumun değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir. Bu kohortta özellikle HSK ile ilgili mortalitede genotip 3 HCV varlığı, alkol kullanımı ve diyabet varlığının HSK gelişiminde önemli bir risk olduğu gösterilmiştir^[2]. Bizim olgumuzda sekiz yıl boyunca KVV olmasına karşın uzun dönemde HSK gelişimi görülmüştür. Diyabet varlığı önemli bir risk faktörü olarak kabul edilebilir mi, diyabetik hastaların daha yakından izlenmesi gerekir mi? sorularını gündeme getirmektedir.

Sonuç olarak bu olgu bize; HCV tedavisi sonrası gelişen KVV nedeniyle rehavete kapılmamız gerektiğini, hastanın HSK açısından yakından takip edilmesi ve mevcut risklerin hasta ile konuşulup bilgi verilmesi gerekliliğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Dore GJ, Hatzakis A, Negro F, Waked I. Estimating HCV disease burden. *J Viral Hepat* 2017;24(Suppl 2):4-7.
2. Hallager S, Ladelund S, Christensen PB, Kjar M, Thorup Roegge B, Gronbak KE, et al. Liver-related morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis with and without sustained virologic response. *Clin Epidemiol* 2017;9:501-16.
3. Zhang J, Yu Y, Li Y, Wei L. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis with evidence from 1998 to 2016. *Oncotarget* 2017;8:75418-26.
4. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol* 2017;66:552-9.
5. Györi GP, Felsenreich DM, Silberhumer GR, Soliman T, Berlakovich GA. Multimodality locoregional treatment strategies for bridging HCC patients before liver transplantation. *Eur Surg* 2017;49:236-43.
6. Ponzetto A, Diella FA, Holton J. Etiology of hepatocellular carcinoma in South America. *Liver Int* 2018.
7. Colombo M, Boccaccio V. Hepatitis C eradication with DAA and risk of liver cancer recurrence: the debate unresets. *J Viral Hepat* 2018. doi: 10.1111/jvh.12862.
8. Dogan E, Yalcin S, Koca D, Olmez A. Clinicopathological characteristics of hepatocellular carcinoma in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:2985-90.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Diyarbakır-Türkiye
E-posta: mkcelen@hotmail.com