

## Bölüm 16

# HEPATİT C İLİŞKİLİ HEPATOSELÜLER KANSER

Muhammed OKUYUCU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Hepatoselüler kanser (HCC) tüm primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturan karaciğerdeki en yaygın primer malign tümördür. HCC yetişkin erkeklerde en sık tanı konulan beşinci kanser olup, yetişkin kadınlarda dünya çapında en sık görülen yedinci kanserdir. Sıklığı erkeklerde kadınlara oranla 2,1 ile 5,7 kat arasında daha fazladır. Dünyada her yıl 700.000'den fazla yeni vaka teşhis edilmekte olup, HCC'ye bağlı her yıl 600.000'den fazla ölüm görülmektedir. Mide ve akciğer kanserlerinden sonra kansere bağlı ölümlerin en sık üçüncü nedenidir (Ferlay & ark., 2010, Jemal & ark., 2011, WHO 2012). Her ne kadar HCC en sık görülen kanser olmasa da, düşük rezektabilite oranı, rezeksiyon sonrası yüksek oranda nüks görülmesi, konservatif tedaviye kötü yanıt, yüksek mortalite ve 5 yıllık sağkalım oranının düşük olması (%6,9) nedeniyle dünyanın en önemli malign hastalıklarından biri olup ciddi bir sağlık yüküne neden olmaktadır (Ozakyol, 2017).

Artan HCC insidansının en önemli nedenlerinden biri olarak gösterilen Hepatit C virüsü (HCV), yüksek genetik değişkenlik gösteren küçük, tek zincirli bir RNA virüsüdür (Choo & ark., 1991). HCV, Hepacivirus cinsi *Flaviviridae* ailesinden olup altı ana genotipi ve 70'ten fazla alt tipi vardır (Bostan & Mahmood, 2010). Genotip I, II ve III, Batı ülkelerinde ve Uzak Doğu'da, genotip IV ise Orta Doğu'da baskındır. En yüksek kronik hepatit C enfeksiyonu oranları Mısır'da (%18), düşük oranlar Avrupa'da (%0,5-%2,5), Amerika Birleşik Devletleri'nde (%1,8) ve Kanada'da (%0,8) görülür (Lindenbach, 2007). HCV ile enfekte olduktan sonra, hastaların %80'i kronik hepatite ilerler ve bunların yaklaşık %20'sinde siroz gelişir (Asham, Kaseb, & Ghobrial, 2013). Bununla birlikte Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya ve Avrupa'daki karaciğer transplantasyonunun ana nedenini temsil etmektedir. Kronik enfeksiyon, virüs bulaşmasından sonra en az altı ay boyunca kanda HCV-RNA'nın gösterilmesi ile kanıtlanır. Kronik karaciğer hastalığının klinik ve laboratuvar belirtilerini gösteren hastalara, hem anti-HCV antikorlarının hem de HCV-RNA'nın gösterilmesi yoluyla kronik HCV enfeksiyonu tanısı konulmalıdır (Thimme & ark., 2001).

<sup>1</sup> Dr. Öğr.Gör., Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları A.B.D., muhammedokuyucu55@gmail.com

proteini ve p53 tümör baskılayıcıyı içerir. P53 ve retinoblastom kaybı, sinerjiktir ve bunların kaybı ile daha fazla kanserojen etki ortaya çıkar (Lemon, S. M., & McGivern, D. R., 2012).

Konakta indüklenen immünolojik yanıt tümör nekrozis faktör, interferonlar ve HCV'ye sekonder kronik inflamasyon aracılık eder. Tekrarlanan hücre döngüleri, hepatositleri malign hücelere dönüştürebilen mutasyonların birikmesi ile ilişkilidir. HCC'de mutasyona uğrayan genler telomeraz reverse transkriptaz, tümör proteini 53 ve  $\beta$ -katenindir (Tomasetti, C., Li, L., & Vogelstein, B., 2017). İnflamatuar süreçte stromal tutulum, başlangıçta inflamasyon / hasar / rejenerasyon döngüsünü dahada artıran sitokinler ve kemokinleri salgılayan hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonu ile olur. Aktive olan hepatik stellat hücreleri karaciğer fibrozunu destekleyen matriks salgılayan myofibroblastlar haline gelir ve buda kanser başlangıcında önemli bir rol oynar (Yi, Z., & Yuan, Z., 2017). Ayrıca, bazı HCV genotipleri ( esas olarak genotip 3, fakat aynı zamanda genotip 1 ve 2) muhtemelen viral çekirdek proteininin etkisiyle viral steatohepatiti indüklemektedir (Barbara & ark., 1997). Steatoz HCV enfeksiyonunun kendisinin indüklediği oksidatif stresi artırır. Bir kez daha stellat hücreleri aktive olarak kollajen üretimini ve fibrozu tetikler (Yi, Z., & Yuan, Z., 2017). Hepatositler üzerinde virüs tarafından indüklenen oksidatif stres ve konak immün cevabı, hücre ölümleri ve rejenerasyona neden olmaktadır. Böylece hepatositlerdeki mutasyonlar ve sonuç olarak HCC oluşmaktadır.

## HCV TEDAVİSİNİN ETKİSİ

Kronik hepatit C hastalarında başarılı tedavinin HCC riskini azalttığı, ancak ortadan kaldırmadığı yönünde güçlü kanıtlar vardır. İnterferon bazlı tedaviyle tedavi edilen hastaların uzun süreli takip çalışmaları, sürekli virolojik yanıt (SVR) olan hastalarda, tedavi başarısız olanlara kıyasla daha düşük HCC riski vardı (van der Meer & ark., 2012).

Mevcut kanıtlar SVR ile sonuçlanan doğrudan etkili antiviral ajanlarla (DAA) yapılan tedavinin HCC riskini düşürdüğünü göstermektedir. Doğrudan etkili antiviral ajanlarla tedavi edilen HCV'li 22.000'den fazla hastayı kapsayan bir çalışmada, SVR olan hastaların, SVR'siz hastalara kıyasla HCC gelişme olasılığı daha düşük olduğu görüldü (Kanwal & ark., 2017).

## KAYNAKÇA

- Asham, E. H., Kaseb, A., & Ghobrial, R. M. (2013). Management of hepatocellular carcinoma. *Surgical Clinics*, 93(6), 1423-1450.
- Barba, G., Harper, F., Harada, T., Kohara, M., Goulinet, S., Matsuura, Y., ... & Brechot,

- C. (1997). Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(4), 1200-1205.
- Bostan, N., & Mahmood, T. (2010). An overview about hepatitis C: a devastating virus. *Critical reviews in microbiology*, 36(2), 91-133.
- Bruno, S., Crosignani, A., Maisonneuve, P., Rossi, S., Silini, E., & Mondelli, M. U. (2007). Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology*, 46(5), 1350-1356.
- Choo, Q. L., Richman, K. H., Han, J. H., Berger, K., Lee, C., Dong, C., ... & Barr, P. J. (1991). Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proceedings of the national academy of sciences*, 88(6), 2451-2455.
- Chuang, S. C., Lee, Y. C. A., Hashibe, M., Dai, M., Zheng, T., & Boffetta, P. (2010). Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 19(5), 1261-1268. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1297
- de Martel, C., Maucort-Boulch, D., Plummer, M., & Franceschi, S. (2015). World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 62(4), 1190-1200. Doi:10.1002/hep.27969
- Donato, F., Tagger, A., Gelatti, U., Parrinello, G., Boffetta, P., Albertini, A., ... & Porru, S. (2002). Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *American journal of epidemiology*, 155(4), 323-331. Doi: 10.1093/aje/155.4.323
- Farinati, F., Cardin, R., Bortolami, M., Burra, P., Russo, F. P., Rugge, M., ... & Naccarato, R. (2007). Hepatitis C virus: from oxygen free radicals to hepatocellular carcinoma. *Journal of viral hepatitis*, 14(12), 821-829.
- Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893-2917.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69-90.
- Kanwal, F., Kramer, J., Asch, S. M., Chayanupatkul, M., Cao, Y., & El-Serag, H. B. (2017). Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology*, 153(4), 996-1005.
- Kanwal, F., Kramer, J. R., Ilyas, J., Duan, Z., & El-Serag, H. B. (2014). HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of US Veterans with HCV. *Hepatology*, 60(1), 98-105. Doi: 10.1002/hep.27095
- Kew, M. C. (2014). Hepatocellular carcinoma: epidemiology and risk factors. *Journal of hepatocellular carcinoma*, 1, 115.
- Kramer, J. R., Kowalkowski, M. A., Duan, Z., & Chiao, E. Y. (2015). The effect of HIV viral control on the incidence of hepatocellular carcinoma in veterans with hepatitis C and HIV coinfection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 68(4), 456. Doi: 10.1097/QAI.0000000000000494
- Kruse, R. L., Kramer, J. R., Tyson, G. L., Duan, Z., Chen, L., El-Serag, H. B., & Kanwal, F. (2014). Clinical outcomes of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*, 60(6), 1871-1878. Doi: 10.1002/hep.27337

- Lemon, S. M., & McGivern, D. R. (2012). Is hepatitis C virus carcinogenic?. *Gastroenterology*, 142(6), 1274-1278. Doi: 10.1053/j.gastro.2012.01.045
- Li, Y., Boehning, D. F., Qian, T., Popov, V. L., & Weinman, S. A. (2007). Hepatitis C virus core protein increases mitochondrial ROS production by stimulation of Ca<sup>2+</sup> uniporter activity. *The FASEB Journal*, 21(10), 2474-2485. Doi: 10.1096/fj.06-7345com
- Lindenbach, B. D. (2007). The viruses and their replication. *Fields virology*, 1101-1152.
- McGivern, D. R., & Lemon, S. M. (2011). Virus-specific mechanisms of carcinogenesis in hepatitis C virus associated liver cancer. *Oncogene*, 30(17), 1969.
- Omland, L. H., Krarup, H., Jepsen, P., Georgsen, J., Harritshøj, L. H., Riisom, K., ... & Obel, N. (2010). Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *Journal of hepatology*, 53(1), 36-42. Doi:10.1016/j.jhep.2010.01.033
- Ozakyol, A. (2017). Global epidemiology of hepatocellular carcinoma (HCC epidemiology). *Journal of gastrointestinal cancer*, 48(3), 238-240. Doi: 10.1007/s12029-017-9959-0
- Parkin, D. M., Pisani, P., & Ferlay, J. (1999). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 49(1), 33-64.
- Thimme, R., Oldach, D., Chang, K. M., Steiger, C., Ray, S. C., & Chisari, F. V. (2001). Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *Journal of Experimental Medicine*, 194(10), 1395-1406.
- Tomasetti, C., Li, L., & Vogelstein, B. (2017). Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*, 355(6331), 1330-1334. Doi: 10.1126/science.aaf9011
- van der Meer, A. J., Veldt, B. J., Feld, J. J., Wedemeyer, H., Dufour, J. F., Lammert, F., ... & Zeuzem, S. (2012). Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama*, 308(24), 2584-2593.
- Yang, J. D., & Roberts, L. R. (2010). Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 7(8), 448. Doi: 10.1038/nrgastro.2010.100
- Yi, Z., & Yuan, Z. (2017). Hepatitis C Virus-Associated Cancers. In *Infectious Agents Associated Cancers: Epidemiology and Molecular Biology* (pp. 129-146). Springer, Singapore.
- Wakai, K., Kurozawa, Y., Shibata, A., Fujita, Y., Kotani, K., Ogimoto, I., ... & Tamakoshi, A. (2007). Liver cancer risk, coffee, and hepatitis C virus infection: a nested case-control study in Japan. *British journal of cancer*, 97(3), 426. Doi:10.1038/sj.bjc.6603891
- Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Carter, A., ... & Coggeshall, M. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The lancet*, 388(10053), 1459-1544. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
- World health Organization. (2012). World health Organization mortality database. WHO Statistical Information System. 2011.