

MALİGN HASTALIKLAR VE KİST HİDATİK

33. BÖLÜM

Osman BANDIRMALI¹

Giriş

Kist Hidatik (KH) hastalığı ve kanserin aynı anda bir insanda görülmesi durumunda hastanın klinik semptomları, tanısı ve tedavisinde dikkat edilmesi gereken bazı durumlar bu bölümde ele alınmıştır. Ayrıca KH ve malignitelerin moleküler düzeydeki benzerlikleri üzerinden yapılan in vitro, in vivo çalışmaların sonuçlarına ve olgu sunumlarına da yine bu bölümde yer verilmiştir.

Kist Hidatik ve Onkoloji Hastalarında Karşılabilen Klinik Bulgular

Semptomatik olan hepatik ekinokokuslu hastalar, sağ üst kadranda ağrısı veya ele gelen bir kitle ile başvururlar. Safra kanalına basısı veya kist sıvısının bilier ağaca sızması, tekrarlayan kolelitiazise benzer şekilde safra stazı ve sarılık ile sonuçlanabilir. Bu klinik tablo ile; karaciğer, safra kesesi veya safra yolları kanseri olan hastalarda da çok sık karşılaşılır. Kist hidatik rüptürü veya epizodik sızıntı, ateş, kaşıntı, ürtiker, eozinofili veya anafilaksi oluşturabilir. Pulmoner kist hidatikler bronş ağacına veya plevral boşluğa girebilir ve öksürük, tuzlu balgam, dispne, göğüs ağrısı veya hemoptizi oluşturabilir. Bu semptomlara neden olduğu için, akciğer kanserini taklit eder. Spontan veya ameliyat sırasında ortaya çıkabilecek kist hidatik

rüptürü, ek kistler oluşturabilen protoskolekslerin multifokal yayılmasına yol açabilir. KH'nin yol açtığı diğer klinik senaryolara, kemik tutulumu (medüller kavitenin invazyonu ile yavaş kemik erozyonu sonucu patolojik kırıklar), yer kaplayan lezyonlar, kardiak tutulum (iletim kusurları, perikardit) ve pelvik kitleler gibi durumlar örnek verilebilir. Kemik tutulumu ve yer kaplayıcı kitle ile başvuran hasta klinisyene ilk etapta malignite ihtimalini düşündürür.

Malign Hastalıklar ve Kist Hidatik Ayrıcı Tanısında Radyolojik ve Serolojik Zorluklar

Kist hidatikler; membranların dejenerasyonu, kistik vakuollerin gelişimi ve duvarın kalsifikasyonu ile ölebilir. Ancak kist hidatik kalsifikasyonu her zaman kistin öldüğü anlamına gelmez. Ayrıca karaciğerde kalsifikasyon içeren kitle görünümü, granümatöz hastalıklarda, parazitik enfeksiyonlarda, primer benign kistik lezyonlarda, büyük hemanjiomlarda, hepatik adenomlarda, bilier kistadenom ve kistadenokarsinomda, karaciğerin primer malign neoplazmlarında (hepatoselüler karsinom gibi), hepatoblastomda ve metastazlarda tespit edilebilir⁽¹⁾. Kist hidatik hastalığını diğer benign veya malign patolojiler-

¹ Cerrahi Onkoloji Yandal Asistanı, Samsun 19 Mayıs Tıp Fakültesi, osmanbandirmali@hotmail.com

linde, fare kist hidatik sıvısı ile aşılınmış ve tümör regresyonuna neden olduğu gösterilmiş⁽³⁶⁾. Benzer şekilde, protoskolekslerin enfeksiyonu ile ortaya çıkan intraperitoneal kist hidatik, sıçanlarda DMBA ile indüklenen meme tümör oluşumunu inhibe edebileceği gösterilmiş⁽³⁷⁾. Toplu olarak, bu kanıtlar E.granulosus'un bazı kanser türlerine karşı in vitro ve in vivo koruyucu etki sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Genel olarak, mevcut kanıtlar kist hidatik moleküllerinin, özellikle protoskoleks boşaltım/sekretuar moleküllerinin, bu parazitin antikanser etkisinden potansiyel olarak sorumlu olduğunu ortaya koymuştur⁽²⁵⁾. Çeşitli parazitler ve belirli kanser türleri arasında, özellikle kansere bağlı müsin tipi O-glikanlarda antijen benzerliği bildirilmiştir⁽³⁶⁾, böylece parazitler ve karsinomlar arasında çapraz etkileşim meydana gelebilir. Örneğin, S. mansoni, birçok kanser tipiyle (mesane, serviks, kolon, over, mide, akciğer ve prostat kanseri dahil) ilişkili Tn antijenini ekspres edebilir, kanser metastazı ve immüno-denetimden kaçınmada önemli bir rol oynayabilir⁽³⁸⁾.

Spesifik moleküller ve altta yatan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, E. granulosus tarafından yüksek oranda ekspres edilen güçlü bir kimotripsin ve nötrofilelastaz inhibitörü olan EgKI-1, hem in vitro hem de hayvan modellerinde antikanser etkisini indükleyebilmiştir⁽³⁹⁾. Bu nedenle, EgKI-1, gelecekteki tedavi gelişiminde düşünülebilecek kansere karşı umut verici bir terapötik molekül olabilir. Yine bu gözleme dayanarak, yapılan çalışmada insan hidatik kist sıvısı (HCF) ile aşılamanın, CT26 kolon karsinom hücrelerine karşı antikor indüklediğini ve farelerde tümör büyümesine karşı koruduğu bulunmuş. Bu sonuç, insan HCF'sinin CT26 kolon kanseri hücrelerine karşı antijene spesifik immünolojik belleği indükleyebileceğini düşündürmektedir⁽³⁶⁾.

Sonuç

Kist hidatik hastalığı geniş bir dünya nüfusunu etkilemektedir. Kanserler de yine geniş insan kitlelerinin morbidite ve mortalitesinden sorumlu hastalıkların ilk sıralarında yer almaktadır. Hasta-

neye başvuran bir hastada bu iki klinik durumun birbirinin ayırıcı tanısında yer alması nadir bir durum olmaktan çıkar. Bu nedenle tanı ve tedavide sebep sonuç ilişkisini anlamak ayrıca hastanın tedavisinde hangisinin öncelikli olduğunu belirlemek, tedavinin etkinliğini arttıracaktır. Kist hidatik ve malignitelerin immünolojik yani moleküler seviyedeki benzerlikleri, yeni deneysel çalışmalara ve tedavi protokollerine kapı açmaktadır.

Kaynaklar

1. Patnana M, Menias CO, Pickhardt PJ, Elshikh M, Javadi S, Gaballah A, Shaaban AM, Korivi BR, Garg N, Elsayes KM: Liver calcifications and calcified liver masses: pattern recognition approach on CT. *American Journal of Roentgenology*, 211 (1): 76-86, 2018.
2. Siracusano A, Bruschi F: Cystic echinococcosis: progress and limits in epidemiology and immunodiagnosis. *Parassitologia*, 48 (1-2): 65-66, 2006.
3. Baskın Y, Çalıbaşı G: Kanser hastalarında farmakogenetik uygulamaları ve farmakoeкономи. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2011.
4. Bangaru SD, Kozarsky PE, Lee DJ, Sica GL, Owonikoko TK: A Bystander Effect of Lung Cancer Chemotherapy on Chronic Echinococcal Disease. *World Journal of Oncology*, 6 (4): 416, 2015.
5. Xie Z, Chen L, Xie Q, Bao Y, Luo X, Yi C, Wen H: Surgery or radiotherapy for the treatment of bone hydatid disease: a retrospective case series. *International Journal of Infectious Diseases*, 33: 114-119, 2015.
6. Mao R, Wu G, Wang H, Lu P, Li J, Li H, Ainiwaer A, Bai Y, Shu M, Bao Y: Effects of X-ray on the metacestodes of Echinococcus granulosus in vitro. *BMC Infectious Diseases*, 17 (1): 1-7, 2017.
7. Mandal S, Mandal MD: Human cystic echinococcosis: epidemiologic, zoonotic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 5 (4): 253-260, 2012.
8. Kübeck M, Stöckl V, Stainer W, Schermaier T, Preisinger J, Schauer W, Hochleitner U, Höbling W, Barth T, Stadler B: Zystische Echinokokkose und hepatozelluläres Karzinom—zufällige Koinzidenz? Ein Fallbericht. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 52 (07): 657-662, 2014.
9. Li H, Song T, Shao Y, Wen H: Cystic echinococcosis accompanied by hepatocellular carcinoma in a female herdsman. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8 (2): 2985, 2015.
10. Romić B, Romić I, Petrović I, Romić M, Romić R, Mance M, Pavlek G: A Synchronous Occurrence

- of Hepatocellular Carcinoma and Echinococcal Liver Cyst-Can Parasite Promote Carcinogenesis? Literature Review and Classification Proposal. *Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990)*, 111 (4): 297-303, 2016.
11. Oikonopoulou K, Yu H, Wang Z, Vasiliou SK, Brinc D, Christofi G, Theodorou M, Pavlou P, Hadjisavvas A, Demetriou CA: Association between Echinococcus granulosus infection and cancer risk—a pilot study in Cyprus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 54 (12): 1955-1961, 2016.
 12. Eckert J: Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bulletin of the World Health Organization*, 74 (3): 231-242, 1996.
 13. Mukhopadhyay T, Sasaki J-i, Ramesh R, Roth JA: Mebendazole elicits a potent antitumor effect on human cancer cell lines both in vitro and in vivo. *Clinical cancer research*, 8 (9): 2963-2969, 2002.
 14. Martarelli D, Pompei P, Baldi C, Mazzoni G: Mebendazole inhibits growth of human adrenocortical carcinoma cell lines implanted in nude mice. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 61 (5): 809-817, 2008.
 15. Doudican N, Rodriguez A, Osman I, Orlov SJ: Mebendazole induces apoptosis via Bcl-2 inactivation in chemoresistant melanoma cells. *Molecular Cancer Research*, 6 (8): 1308-1315, 2008.
 16. Bai R-Y, Staedtke V, Aprhys CM, Gallia GL, Riggins GJ: Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multiforme. *Neuro-oncology*, 13 (9): 974-982, 2011.
 17. Coyne C, Jones T, Bear R: Gemcitabine-(C4-amide)-[anti-HER2/neu] anti-neoplastic cytotoxicity in dual combination with mebendazole against chemotherapeutic-resistant mammary adenocarcinoma. *Journal of clinical & experimental oncology*, 2 (2), 2013.
 18. Schmit J: In vitro anti-cancer effects of benzimidazoles on the canine osteosarcoma D17 cell line. 2013.
 19. Dobrosotskaya I, Hammer G, Schteingart D, Maturen K, Worden F: Mebendazole monotherapy and long-term disease control in metastatic adrenocortical carcinoma. *Endocrine practice*, 17 (3): e59-e62, 2011.
 20. Nygren P, Larsson R: Drug repositioning from bench to bedside: tumour remission by the anthelmintic drug mebendazole in refractory metastatic colon cancer. *Acta oncologica*, 53 (3): 427-428, 2014.
 21. Nygren P, Fryknäs M, Ågerup B, Larsson R: Repositioning of the anthelmintic drug mebendazole for the treatment of colon cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 139 (12): 2133-2140, 2013.
 22. Laclette J, Guerra G, Zetina C: Inhibition of tubulin polymerization by mebendazole. *Biochemical and biophysical research communications*, 92 (2): 417-423, 1980.
 23. Friedman PA, Platzer EG: Interaction of anthelmintic benzimidazoles with *Ascaris suum* embryonic tubulin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 630 (2): 271-278, 1980.
 24. Doudican NA, Byron SA, Pollock PM, Orlov SJ: XIAP downregulation accompanies mebendazole growth inhibition in melanoma xenografts. *Anti-cancer drugs*, 24 (2): 181-188, 2013.
 25. Wang X, Guan W, Zhang X, Zhang J: Employing parasite against cancer: a lesson from the canine tapeworm *Echinococcus granulosus*. *Frontiers in Pharmacology*, 10: 1137, 2019.
 26. Darvin P, Toor SM, Nair VS, Elkord E: Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Experimental & molecular medicine*, 50 (12): 1-11, 2018.
 27. Akgül H, Tez M, Ünal AE, Keşkek M, Sayek İ, Özçelik T: Echinococcus against cancer: why not? *Cancer*, 98 (9): 1998-1999, 2003.
 28. Feng M, Cheng X: Parasite-associated cancers (blood flukes/liver flukes). *Infectious Agents Associated Cancers: Epidemiology and Molecular Biology*, 193-205, Springer, 2017.
 29. Hamid HK: Schistosoma japonicum—Associated Colorectal Cancer: A Review. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 100 (3): 501-505, 2019.
 30. Almeida GFG, Sarinho FW, de Abreu PC: DNA Repair Defect and RAS Mutation in Two Patients With *Schistosoma mansoni*—Associated Colorectal Cancer: Carcinogenesis Steps or Mere Coincidence? *Journal of Global Oncology*, 3 (4): 423, 2017.
 31. Vickers NJ: Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? *Current biology*, 27 (14): R713-R715, 2017.
 32. Misthos P, Kanakis MA, Horti M, Kakaris S, Lioulias A: Coexistence of a lung carcinosarcoma and hydatid cyst. *Updates in surgery*, 65 (3): 253-254, 2013.
 33. Muralidhar V, Santhaseelan R, Ahmed M, Shanmuga P: Simultaneous occurrence of hepatic hydatid cyst and mucinous cystadenoma of the liver in a middle-aged female patient: report of a rare case. *Case Reports*, 2018, 2018.
 34. Gungor T, Altinkaya SO, Sirvan L, Lafuente RA, Ceylaner S: Coexistence of borderline ovarian epithelial tumor, primary pelvic hydatid cyst, and lymphoepithelioma-like gastric carcinoma. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 50 (2): 201-204, 2011.

35. Yousofi Darani H, Soozangar N, Khorami S, Taji F, Yousofi M, Shirzad H: Hydatid cyst protoscolices induce cell death in WEHI-164 fibrosarcoma cells and inhibit the proliferation of baby hamster kidney fibroblasts in vitro. *Journal of parasitology research*, 2012, 2012.
36. Berriel E, Russo S, Monin L, Festari MF, Berois N, Fernández G, Freire T, Osinaga E: Antitumor activity of human hydatid cyst fluid in a murine model of colon cancer. *The Scientific World Journal*, 2013, 2013.
37. Chookami M, Sharafi S, Sefiddashti R, Bahadoran M, Pestechian N, Yousofi Darani H: Effect of alive protoscoleces of hydatid cyst on the growth of melanoma cells in mouse model. *J Isfahan Med School*, 32: 281, 2014.
38. Fu C, Zhao H, Wang Y, Cai H, Xiao Y, Zeng Y, Chen H: Tumorassociated antigens: Tn antigen, sTn antigen, and T antigen. *Hla*, 88 (6): 275-286, 2016.
39. Ranasinghe SL, Fischer K, Zhang W, Gobert GN, McManus DP: Cloning and characterization of two potent Kunitz type protease inhibitors from *Echinococcus granulosus*. *PLoS neglected tropical diseases*, 9 (12): e0004268, 2015.