

Kanserli Hastalarda Hepatit B ve C Sıklığı: Vaka Kontrol Çalışması

Güngör UTKAN*, Alpay AZAP**, Sadık MUALLAOĞLU*, Saadet TOKLUOĞLU*,
Ayşe G. DURNALI*, Ülkü Y. ARSLAN*, Murat KOÇER*, Gökhan ÇELENKOĞLU*,
Hakan AKBULUT***, Necati ALKIŞ*

* Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Kanserli hastalar, tanı ve takipleri süresince; bir veya birden fazla nedenle hepatit taşıyıcılığı veya immunsupresif tedavi sonucunda hepatit reaktivasyonu riskine maruz kalabilmektedir. Çalışmamızda, erişkin kanser hastalarında hepatit B (HBV) veya C (HCV) seroprevalansının saptanması ve kanser dışı nedenlerle hastaneye başvuran hastalarla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Beş yüz yeni tanı kanserli hasta (Grup A) ve beş yüz kanser dışı nedenle hastaneye başvurmuş hasta (Grup B) çalışmaya alınmıştır. Grup A da HBs Ag, Anti-HBs (AHBs) ve Anti-HCV (AHCV) prevalansı sırasıyla %4.8, %14, %2.8 olarak bulunmuştur. Grup B de ise bu oranlar %1.2, %42.4, %1.4 olarak saptanmıştır. Grup A ve B karşılaştırıldığında hepatit taşıyıcılığı (HBV veya HCV) ve HBs taşıyıcılığı kanserli hastalarda daha sık olarak gözlenirken HCV açısından anlamlı fark gözlenmedi. Kanserli hastalarda gözlenen bu farklılık, bu hasta grubunda tedavi öncesi hepatit markırlarının bakılmasının önemini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit taşıyıcılığı, Kanserli hasta

ABSTRACT

Hepatitis B and C Seroprevalence in Cancer Patients: A Case Control Study

During the diagnosis and treatment, patients with cancer may either become hepatitis carrier due to one or more reasons, or subject to the risk of hepatitis reactivation as a result of immunosuppressive treatment. This study aims to determine seroprevalence of Hepatitis B (HBV) or Hepatitis C (HCV) in adult patients with cancer, and compare them with patients who were admitted to hospital for non-cancer reasons. This study includes five-hundred patients who have been recently diagnosed with cancer (Group A) and five-hundred patients who were admitted to hospital for other reasons except for cancer (Group B). In Group A, prevalence of HBs Ag, Anti-HBs (AHBs) and Anti-HCV (AHCV) was measured as %4.8, %14, %2.8 respectively while the same rates were measured as %1.2, %42.4, %1.4 in the Group B. When the Group A was compared with the Group B, hepatitis carrier state (HBV or HCV) and HBs carrier state were more common in patients with cancer while a meaningful difference was not seen in regard to HCV. The difference seen in patients with cancer highlights importance of screening for pre-treatment hepatitis markers in this patient group.

Key Words: Hepatitis carrier state, Patient with cancer

GİRİŞ

Hepatit B (HBV) ve C (HCV) ülkemizde ve dünyada, risk faktörleri de göz önüne alındığında sık karşılaşılan bir sorundur. Hemodiyaliz hastaları, kan ve ürünlerinin transfüzyonu yapılan hastalar, invaziv işlem uygulanan hastalar ve ayrıca sağlık personeli bu riski taşıdığı bilinen gruplardandır(1). Kanser hastaları, bu risklerin bir veya birkaçını taşıyabileceği gibi kemoterapi veya steroid kullanımı gibi nedenlerle de hepatit aktivasyonu riskine maruz kalmaktadır. Hepatit B veya C taşıyıcılığı olan kanserli hastalarda kemoterapi ile birlikte reaktivasyona yönelik olarak profilaktik antiviral kullanımına ait çalışmalar literatürde yer almaktadır (2-8). Özellikle kemoterapi öncesi yüksek viral yük, lenfoma veya meme kanseri tanısı, steroid kullanımı, erkek cinsiyet, genç yaş, HBe seropozitivitesi reaktivasyon için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (6,8). Ancak kanserli hastalarda hepatit B ve C seroprevalansının bilinmesi ve bunun kanserli olmayan hastalarla karşılaştırılması, riskin boyutunun tanımlanması için gereklidir. Orta endemik bir bölge olan Türkiye’de hepatit B taşıyıcılığı bölgelere göre değişmekle birlikte %4-10 olarak bildirilmiştir (9). Bununla birlikte Hepatit B aşısı ile Hepatit B taşıyıcılığı oranlarında düşüş gösterilmiştir (10).

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya 2005 yılı içerisinde, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne başvuran histopatolojik olarak kanser tanısı konmuş 500 (Grup A) ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı gibi kardiovasküler nedenlerle başvuran (Grup B) 500 kanser dışı olmak üzere toplam 1000 hasta alındı. On sekiz yaşından küçük, gebe, hemodiyalize giren ve sağlık personeli olarak görev yapan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalarda ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ile HBs Ag (HBs), Anti-HCV (AHCV) ve Anti-HBs (AHBs) bakılarak karşılaştırma yapıldı. Kanserli hasta grubunda, tanı sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde iki kat veya daha fazla yükseklik anlamlı kabul edildi ve ayrıca karaciğer metastazı varlığı değerlendirmeye alındı. Çalışmanın retrospektif olması, kanserli hastalarda hepatit prevalansına yönelik olması nedeni ile HBV-DNA, HCV-RNA,

HBe ve diğer ek parametreler değerlendirmeye alınmadı.

BULGULAR

Çalışmaya 500 kanserli hasta (Grup A) ve 500 kanser dışı (Grup B) nedenle hastaneye başvurmuş toplam 1000 hasta alındı. Ortanca yaş, Grup A’da 51 ± 14.5 ve Grup B’de 60 ± 11.8 olarak bulundu. Grup A’daki hastaların kadın/erkek oranı 0.90 Grup B’de ise bu oran 1.6 olarak bulundu. Grup A’da ki hastaların primer kanser lokalizasyonuna göre dağılımları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Hepatit B veya C seropozitifliği Grup A’da %7.6 oranında iken Grup B’de %2.4 olarak bulundu ($p=0.00001$). Grup A’da HBs pozitifliği %4.8 oranında bulunurken Grup B’de bu oran %1.2 olarak saptandı ($p=0.001$). Anti HBs, Grup A’da %14, Grup B’de ise %42.4 oranında pozitif olarak gözlemlendi ($p<0.05$). Anti HCV pozitifliği grup A’da %2.8 oranında iken Grup B %1.4 oranında bulundu ($p=0.130$). Grup A’da, HBsAg veya AHCV’de herhangi birisinde pozitiflik bulunanlarda karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik oranı %18.6 olarak bulundu ($p=0.001$). HBs pozitif olanlarda karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik varlığı AHCV pozitif olanlara göre daha sık olarak gözlenmekteydi ($p<0.05$). Yine herhangi bir marker pozitifliğinde karaciğer tutulumunun varlığı, olmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0.013$). Kanserli hasta grubunda, %13.2 ($n=66$) oranında karaciğer metastazı mevcuttu. Karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan kanserli hastalarda, %6.4 oranında karaciğerde tutulum olmadan karaciğer fonksiyonlarında yükseklik saptandı. Enzim yüksekliği olan bu hastaların %21.8’inde B veya C pozitifliği (%3.1 AHCV; %18.7 HBs Ag) tespit edildi.

Tüm grup değerlendirildiğinde; yaş arttıkça Anti-HBs pozitifliği artmaktaydı ($R:0.168$ $p=0.0001$). Yaş ile HBs Ag veya AHCV arasında ilişki saptanmadı. Cinsiyet ile ilişkisi değerlendirildiğinde AHBs pozitifliği, erkeklerde daha sık oranda gözlenmekteydi (%30.8 vs 24.6 sırasıyla, $p=0.033$). HBs erkek cinsinde biraz daha sık gibi gözükmekle birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemekteydi (%3.8 vs %1.9 sırasıyla, $p=0.075$).

Tablo 1. Kanserli hastalarda (Grup A) primer hastalık yerleşimine göre dağılımı.

Primer tümör bölgesi	n:	%	HBs Ag n:	AHCV n:
Meme	88	17,6	0	4
Kolon	72	14,4	4	0
Akciğer	68	13,6	1	2
Mide	53	10,6	2	2
Yumuşak doku	53	10,6	3	1
Jinekolojik ve genitoüriner	38	7,6	1	1
Lenfoma	34	6,8	2	1
Baş-boyun	28	5,6	3	1
Primeri bilinmeyen	12	2,4	1	0
Diğerleri	41	8,2	2	0
Hepatosellüler	7	1,4	5	0
Endokrin	6	1,2	0	2
Toplam	500	100%	24	14

Kontrol grubunda yaş ile AHCV prevalansı artarken (R: 0.129 p= 0.004) diğer parametrelerde ilişki saptanmadı. Cinsiyet ile ilgili bir ilişki kontrol grubunda gözlenmedi. Kanserli hasta grubunda ise yaş ile Anti-HBs pozitifliği artmakta (R:0.190, p= 0.0001) iken diğer parametrelerle ilişki saptanmadı. Kanserli hastalarda, HBs Ag pozitifliği erkeklerde biraz daha sık gözlenmekle birlikte anlamlı değere ulaşmıyordu (p=0.067). Karaciğer metastazı olanlarda HBs pozitifliği %10.6 oranında gözlenirken bu oran olmayanlarda %3.9 olarak saptandı (p= 0.018). HBs Ag pozitif olanlarda karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik oranı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p= 0.00001). AHCV pozitif olanlarda karaciğer metastazı olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi (p= 0.42).

TARTIŞMA

Hepatit B prevalansı Batı Avrupa gibi düşük endemik bölgelerde yaklaşık %1 oranında bildirilirken ülkemizde HBs Ag %4-10 ve Anti HBs pozitifliği oranı ise yaklaşık %20-50 oranında bildirilmiştir (11-13). HBs taşıyıcılığı oranı Uzak Doğuda %10-15'lere varmaktadır. Balık ve arka-

daşları; hemodiyaliz, hemofili, talasemi, çoklu transfüzyon ve kanser hastaları gibi riskli grupta ülkemizde AHCV prevalansını %11.4 olarak bildirmişlerdir (14). Sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada ise bu oran %0.3-1.8 olarak bildirilmiştir (12,14). Bu oran batı ülkeleri ile benzerlik göstermektedir (12). Ozdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise kardiyoloji kliniğine başvuran kanser dışı hastalarda HBs Ag sıklığını %2.43 ve AHCV sıklığını ise %1.09 olarak rapor etmişlerdir (15).

Hepatit taşıyıcılığı insidansı çalışmaları genellikle sağlıklı bireyler veya hemodiyaliz hastaları, sağlık çalışanları gibi riskli grupları veya çoğunlukla pediatik kanser hastalarını kapsamakta olup erişkin kanser hastalarını kapsayan çalışmalar nadir olarak literatürde yer almaktadır. Kemoterapi alan özellikle de şifa şansı olan hastalarda hepatit reaktivasyonu sonucunda tedavide gecikme, doz yoğunluğunda düşme veya fulminan hepatit; ciddi bir sorun olarak belirmektedir (5). Bu çalışmada erişkin kanserli hasta grubunda tahmin edilenden daha yüksek oranda B veya C seropozitifliği olduğu saptanmıştır. Bu da batı ülkeleri gibi düşük endemik bölgelerde bile kanserli hasta grubunda beklenilenden daha fazla oranda seropozitiflik olabileceği

fikrini gündeme getirmektedir. Berberoğlunun hastanemizde yapmış olduğu 102 yeni tanı pediatrik onkoloji vakasında %3.9 oranında HBs Ag taşıyıcılığı bildirmiştir (16). Monteleone ve arkadaşları da transfüzyon yapılmış olan pediatrik onkoloji hastalarında hepatit C sıklığını %8.9 olarak bildirmişlerdir (17). Bakir ve arkadaşlarının kemoterapi alan çocuklarda yaptığı bir çalışmada hepatit B prevalansı sağlıklı populasyon ile benzer bulunmakla beraber AHCV sıklığı, sağlıklı popülasyonda %1 olarak saptanmış olmasına rağmen kemoterapi alan grupta %11 olarak gözlenmiştir (18). Kebudi ve arkadaşları ise yoğun kemoterapi alan ve çoklu transfüzyon yapılan 50 pediatrik onkoloji hastasında tedavi öncesi ve sonrası hepatit B ve C prevalansını karşılaştırmış ve tedavi sonrası belirgin artış göstermişlerdir (19). Kocabas ve arkadaşları, kanserli çocuklar üzerinde yaptığı bir başka çalışmada da HBV ve HCV normal popülasyona göre daha yüksek olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, HBV DNA ve HCV RNA sonuçları da ELISA sonuçlarını desteklemiştir (20).

Çalışmamızda hepatosellüler kanser sıklığı, 500 hasta içerisinde %1.4 oranında gözlenmiştir. Literatürde de coğrafik lokalizasyonla değişmekle birlikte, tüm kanserler içerisinde yaklaşık %2 oranında bildirilmiş olup bu oran literatürle benzerlik göstermektedir (21). HCV enfeksiyonu ve non-Hodgkin lenfoma arasındaki ilişkiyi vurgulayan çalışmalar literatürde yer almakta olup ülkemizde Paydaş ve arkadaşlarının bu hasta grubunda yapmış olduğu çalışmalarda %8-10 oranında AHCV seropozitifliği bildirilmiştir (22,23). Bu oran HCV RNA ile doku örneklerinde bakıldığında %37 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda lenfomalı hastalarda hepatit B veya C seropozitifliği oranı %11.3 olarak bulunmuştur.

Kawatani ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, HBV ile enfekte hastalarda, HCV ye göre daha sık ve yüksek oranda karaciğer fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir (24). Dünya sağlık örgütü 1991 yılında çocuklarda rutin hepatit B aşılmasını önermiş olup günümüz erişkin kanserli hastaların büyük bir kısmına hepatit B aşısı uygulanmamıştır (10). Kanserli hastalarda hepatit B aşısının rutin yapılması konusunda henüz bir görüş birliği yoktur. Ancak kanserli hastalarda AHBs 'nin

anlamı olarak daha düşük pozitif saptanması, gerek invaziv girişimler, gerek kan ve ürünlerinin transfüzyonunun olasılığı ve hepatit seropozitifliği gelişimi sonrasında kemoterapi ile olası reaktivasyon ve fulminan hepatit riski nedeni ile riskli sayılabilecek bu grupta hepatit B aşısının tedavi öncesi rutin uygulanmasını tartışmaya açmaktadır. Çalışmamızda da yaşla birlikte AHBs pozitifliğinde artış saptanmış olup daha yüksek yaş ortancasına sahip olan kontrol grubunda daha yüksek oranda antikör pozitifliği saptanmasına katkısı olabilir.

Bununla birlikte hepatit C için rutin kullanılan bir aşı mevcut olmayıp bu hasta grubunun bilinmesi reaktivasyona karşı tedbirli olunmasını sağlayacaktır. Hepatit taşıyıcısı olan kanserli hastalarda reaktivasyon sıklığının azaltılabilmesi için profilaktik antiviral, kemoterapi sırasında steroid kullanılmaması literatürde yer alan öneriler arasındadır (25). Özellikle karaciğer metastazı olan olgularda karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik, bu patolojiye bağlanmakta ve seropozitiflik değerlendirilmediği takdirde reaktivasyonun geç fark edilmesi veya fark edilememesine yol açabilmektedir. Diğer taraftan seropozitif, kemoterapi alan kanserli hastaların karaciğer fonksiyonlarının takibi, taşıyıcı olmayan gruba göre daha fazla önem gösterebilir. Bu sonuç az endemik ülkelerde bile kanserli hastalarda tedavi öncesi hepatit markırlarının bakılması ve gerekli hastalarda hepatit B aşısının yapılmasının uygun olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ockner RK. Acute viral hepatitis. In Bennett C, Plum F (eds): Cecil Textbook of Medicine, 20 th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 1996; 765-768.
2. Yeo W, Chan PK, Hui P, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. J Med Virol 70:553-561, 2003.
3. Vassiliadis T, Garipidou V, Tziomalos K, et al. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy- A prospective case series. Am J Hematol 80:197-203, 2005.

4. Idilman R, Arat M, Soydan E, et al. J Viral Hepat. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies. J Viral Hepat 11:141-147, 2004.
5. Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. J Clin Oncol 22: 927-934, 2004.
6. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. J Med Virol 62: 299-307, 2000.
7. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, et al. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. Br J Haematol 115: 58-62, 2001.
8. Steinberg JL, Yeo W, Zhong S, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumours: pre-core/core mutations may play an important role. J Med Virol 60: 249-255, 2000.
9. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. IN: Kılıçturğay A (ed). Viral Hepatit 94. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi, 1994, 91-101.
10. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. J Clin Virol 34:1-3, 2005.
11. Şahin Y, Aydın D. Altı yaş ve altı çocuklarda Hepatit B seroprevalansı. Fırat Tıp Dergisi 10: 169-172, 2005.
12. Baykan M, Ertuğrul Ö. Türkiye’de HBV ve HCV enfeksiyonlarının durumu. Genel Tıp Dergisi 11: 89-92, 2001.
13. RK Ockner. Acute viral hepatitis. In Gill JC Bennett, F Plum (eds): Cecil Textbook of Medicine, 20 th edition, Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 1996; 766.
14. Balık İ. Çeşitli gruplarda Hepatit C virus antikorlarının prevalansı. Turk J Gastroenteheptol 1: 55-58, 1990.
15. Ozdemir O, Arda K, Soylu M ve ark. Seroprevalence of hepatitis B and C in subjects admitted to a cardiology clinics in Turkey. Eur J Epidemiol 18: 255-258, 2003.
16. Berberoglu S. The seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in paediatric oncology patients in Turkey. Postgrad Med J 72: 609-611, 1996.
17. Monteleone PM, Andrzejewski C, Kelleher JF. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in transfused children with cancer. Am J Pediatr Hematol Oncol 16: 309-313, 1994.
18. Bakir TM, Kurbaan KM, al Fawaz I, et al. Infection with hepatitis viruses (B and C) and human retroviruses (HTLV-1 and HIV) in Saudi children receiving cycled cancer chemotherapy. J Trop Pediatr 41: 206-209, 1995.
19. Kebudi R, Ayan I, Yilmaz G, et al. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey. Med Pediatr Oncol 34: 102-105, 2000.
20. Kocabas E, Aksaray N, Alhan E, et al. Hepatitis B and C virus infections in Turkish children with cancer. Eur J Epidemiol 13: 869-873, 1997.
21. Wagman LD, Robertson JM, O’Neil B. Liver, gallbladder and biliary tract cancers. In Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. Pazdur R, LR Coia, Hoskins WJ, Wagman LD (eds). 8 th edition, New York: United Business Media: 2004; 303.
22. Paydas S, Kilic B, Yavuz S, et al. Anti-HCV and HCV-RNA prevalence and clinical correlations in cases with non-Hodgkin's lymphoma. Am J Hematol 2003; 74:89-93.
23. Paydas S, Ergin M, Tanriverdi K, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in paraffin-embedded tissues from patients with non-Hodgkin's lymphoma. Am J Hematol. 2004 76: 252-257.
24. Kawatani T, Suou T, Tajima F, et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. Eur J Haematol 67: 45-50, 2001.
25. Yeo W, Zee B, Zhong S et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Br J Cancer 90: 1306-1311, 2004.

Yazışma Adresi:

Dr. Güngör Utkan
Ankara Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği,
06460 Demetevler
ANKARA

e-mail: gungorutkan_md@yahoo.com

Tel: (0.312) 336 09 09 / 5109

Faks: (0.312) 345 49 79