

ÇEŞİTLİ SOLİD TÜMÖRLÜ HASTALARDA ANTI-HCV POZİTİFLİĞİ

Dr. A. Zeki ŞENGİL *, Dr. Mahmut BAYKAN *, Dr. Ayşen KARABAYRAKTAR *,
Dr. Mehmet ÇERÇİ **, Dr. Bülent BAYSAL *, Dr. Ali KOŞAR ***

* S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji-Klinik Mikrobiyoloji ABD, ** S.Ü.T.F. Patoloji ABD

*** S.Ü.T.F. Dahiliye ABD

ÖZET

Bu çalışmada yeni tanı konmuş, daha önce kan transfüzyonu ve herhangi bi cerrahi müdahale öyküsü vermeyen, karaciğer dışı solid tümörlü 46 hastanın serumundan anti-HCV pozitifliği II. kuşak ELISA yöntemi ile değerlendirildi. Hastaların 14'ü akciğer kanseri (Ca) 7'si lenfoma, 5'i meme Ca, 5'i hipernefroma ve 15'i diğer tümörlere sahipti. Toplam hastaların 5'inde (%10.8) anti-HCV pozitif bulunduğu; bunların 4'ü akciğer Ca'lı, 1'i beyin tümörlü hastalardan (1/3) idi. Hastaların hepsinin ALT seviyeleri normal; serum demiri ve demir bağlama kapasiteleri ile %73.9'unda hemoglobin ve hematokrit seviyeleri azalmış bulundu. Ayrıca hastaların 3'ünde (%6.5) HBsAg, 21'inde (%45.6) anti-HBc pozitif bulundu. Sonuç olarak; tesbit edilen anti-HBc pozitifliği Hepatitis B virüs (HVB)'ün infeksiyonunu gösterirken, benzer bulaşma yoluna sahip Hepatitis C virüsü (HCV) infeksiyonu da olasıdır. Kronik infeksiyon yapma niteliği taşıyan HCV'nin bir bulgusu olan anti-HCV pozitifliğinin immün sistemi bozulmuş olan kanser hastalarında normal popülasyondan daha fazla görülmesi beklenir. Ancak ilginç olan 5 anti-HCV pozitifliğin 4'ünün akciğer Ca'lı hastalarda tesbit edilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Tümör, Anti-HCV.

SUMMARY

The Anti-HCV Seropositivity in Patients with Different Solid Tumors

In this study, anti-HCV seropositivity was investigated in 46 new diagnosed patients with different solid tumors without hepatocellular carcinoma, which they have not received any transfusion or surgical operation. The positivity was evaluated using by second generation ELISA system. Patients are consist of 14 lung cancer (Ca), 7 lymphoma, 5 breast Ca, 5 hipernefroma and 15 other tumors. Anti-HCV positivity was in 5 (10.8%) of 46 patients, and 4 of this positive patients were with lung Ca (4/14,28.5%), and 1 was with brain Ca (1/3). ALT levels were normal, serum iron and iron-binding capacity were decreased in all patients, haemoglobin and haematocrit were also decreased in 73.9% of patients. In addition, 3 patients (6.5%) HBsAg, 21 patients (45.6%) anti HBc were found to be positive. As a result, the high positivity of anti-HBc while the HBsAg was low positive showed that there was HBV infection, and the HCV infection was also expected with the same transmission ways. Anti-HCV positivity as a marker of HCV infection-which can produce the chronic carrier state is more expected in cancer patients. They have affected immun status than normal population, but 4 of 5 positivity was in Lung Ca patients is of great interest.

Key Words: Tumor, Anti-HCV.

GİRİŞ

SHepatitis virüsleri 1970'li yıllardan beri etkenlerin tanımlanması yönünde üzerinde çalışılan virüslerdir. A ve B hipatitis virüslerinin tanımlanmasından sonra bunların dışında hepatite neden olan başka virüslerin varlığı da anlaşılmış ve

non-a, non-B (NANB) olarak tanımlanmıştır. NANB hepatitisinin tanısı serolojik olarak HAV, HBV, CMV, EBV ve HSV'ye ait bulguların tesbit edilmesi halinde düşünülürken, 1989 yılında HCV adı verilen NANB hepatitiden sorumlu bir virüs saptanmıştır (1-3). HCV tek sarmalli pozitif bir

RNA'nın kodladığı en az üç yapısal ve beş yapısal olmayan proteinlerden oluşan bir polipeptide sahiptir (4) ve kronik taşınabilen, kronik hepatit yapabilen ve posttransfüzyon hepatitlerden sorumlu olan bir ajandır (5). Virüsün izolasyonundan sonra spesifik anti-HCV antikorların tesbiti için rekombinant teknolojiye dayanan immün yöntemler geliştirilmiş ve en çok kullanılan ELISA yöntemi olmuştur (6). Anti-HCV antikorlarının tesbiti rutin olarak kullanılmaya başlandıktan sonra HCV enfeksiyonunun genel populasyonda ve özellikle yüksek risk grupları arasındaki prevalansı da tanımlanmıştır. Bu sağlıklı kan donörlerinde %0.2-2 oranlarında iken risk gruplarında %48 ile %97 oranlarında değişmektedir (7-9). Hepatosellüler karsinomalı (HCC) hastalarının ise %12-%85'inde anti-HCV pozitif bulunmuştur (10,11). Bu çalışmada bir risk faktörü olarak HCC dışındaki kanserli hastalarda anti-HCV pozitifliği saptanmak istenmiştir.

MATERYEL VE METOD

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı'na başvuran klinik ve patolojik olarak yeni kanser tanısı konan 46 hastanın serumlarında anti-HCV antikorları II. kuşak ELISA kiti ile (MO-

NOLISA Sanofi diagnostic Pasteur, Fransa) test edildi. Ayrıca HBsAg ve anti-HBc markerleri de ELISA(MONOLISA) yöntemi ile araştırıldı. Hastaların ALT seviyeleri, üre, kreatinin, total bilirubin, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, hemoglobin ve hematokrit seviyeleri ayrıca değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan solid tümörlü 46 hastanın 26'sı erkek, 20'si kadın, yaş ortalamaları erkeklerde 49 (17-70), kadınlarda 51.5 (36-70) olarak belirlendi. Hastaların 14'ü akciğer Ca, 7'si lenfoma, 5'i meme Ca, 5'i hipernefroma ve 15'i diğer tümörlere sahipti. Anti-HCV pozitifliği 5 (%10.8) hastada tesbit edildi. Pozitif hastaların 4'ü akciğer Ca'lı, diğer 1'i ise beyin tümörlü hastalardan idi. Hastaların hepsinin ALT seviyeleri, üre kreatinin, total bilirubin ve indirekt bilirubin değerleri normal; serum demiri ile demir bağlama kapasiteleri düşük iken %73.9'unda hemoglobin ve hematokrit seviyeleri azalmış bulundu. Ayrıca hastaların 3'ünde (%6.5) HBsAg, 21'inde (%45.6) anti-HBc pozitif bulundu. Kanserli hastaların HCV enfeksiyonu için risk grubu olduğu kanısına varıldı. Ayrıca akciğer Ca'lı hastalardaki pozitiflik farkı dikkati çekti. Bulgular Tablo-1'de sunuldu.

Tablo 1. Çeşitli Solid Tümörlü Hastalarda HBV Markerleri ve Anti-HCV Pozitifliği

KANSER TİPİ	Adedi	HBsAg Pozitif	Anti-HBc Pozitif	Anti-HCV Pozitif
Akciğer Ca	14	1	7	4
Lenfoma	7	-	5	-
Meme Ca	5	-	1	-
Hipernefroma	5	-	2	-
Diğerleri	15	2	6	1
Toplam	46	3	21	5

TARTIŞMA

Sunulan çalışmada, iki nokta dikkat çekici bulunmuştur. 1- Hepatitis C virüsü infeksiyonun önemli bir bulgusu olan anti-HCV karaciğer dışında lokalize olmuş solid tümörlü hastaların %10.8'inde pozitiftir. 2- 46 hastanın 5'inde saptanan anti-HCV pozitifliğinin 4'ü akciğer Ca'lı hastalarda bulunmuştur. Tanıları yeni konmuş olan ve daha önce herhangi bir cerrahi müdahale ya da kan transfüzyonu öyküsü taşımayan hastaların bu sonuçları, tesbit edilen anti-HCV antikorlarının spesifitesi, risk faktörleri olarak kanserli olmaları ve transfüzyon öyküsü olmadığına göre olası bulaşma yolları açısından değerlendirilmelidir.

Hepatitis C virüs infeksiyonu dünyada yaygındır ve genel popülasyondaki prevalansı bölgelere göre değişmekle beraber %2 civarında bir dağılım gösterir. Bunun yanında donörlerin %10-15'inin seronegatif taşıyıcı olabilecekleri de bildirilmiştir (12). HCV serolojik tanısı anti-HCV antikor testi uygulanarak araştırılmaktadır. Birinci kuşak anti-HCV testlerin yeterince özgül olmadığı tartışmaları vardır. Ancak II. kuşak testler hem özgüllük hem de duyarlılık açısından daha güvenilir testlerdir (13). Bizim kullandığımız II. kuşak ELISA kitinin duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olduğuna ilişkin yayınlar da vardır (14). Tanıda en önemli test, HCV RNA'sının saptanmasıdır. Bunun yanında anti-HCV pozitifliği %94 oranında HCV RNA ile uygunluk göstermektedir (15). Buna göre, II. kuşak anti-HCV ELISA kitleri başarılıdır ve prevalans çalışmalarında geliştirilerek kullanılacaktır.

Risk gruplarında anti-HCV pozitifliği ülkeden ülkeye değişmektedir. Daha çok kan transfüzyonu almak zorunda olan hemofilili hastaları (%59-97), diyaliz hastaları (%10-60) ve intravenöz ilaç alışkanlığı olanlar (%48-92) risk grubu olarak tanımlanmıştır (7,8,16,17). Homoseksüel erkekler anti-HIV pozitifliği ile birlikte %9.8 oranında (16) ve HIV infekte hastalardan doğan 25 çocuğun 11'inde anti-HCV po-

zitif bulunmuştur (18). Bir bölgedeki HBV endemisi de anti-HCV pozitifliği için önemli bir faktördür. Özellikle Afrika'da HBV'nin hiperendemik olduğu bazı bölgelerdeki okul çocuklarında %18 civarında anti-HCV pozitifliği bildirilmiştir (19). Ayrıca, Kamihira ve ark.ları (20) da adult T cell lösemisinin endemik olduğu bir bölgede, HBV'ye karşılık HCV antikorlarının HTLV-I antikorları ile anlamlı korelasyonunu bildirmişlerdir. HCC'de anti-HCV pozitifliğinin %60-85 oranlarında olduğu bilinmesine rağmen (11), diğer kanser hastalarında epidemiyolojik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, Uzunali-moğlu ve ark. (21) HCV seropozitif 111 kronik karaciğer hepatitli hastanın %2.7'sinin HCC dışında malignitelere sahip olduğunu, Balık ve ark. (22) ise riskli politransfüze gruptaki 39 onkoloji hastasının hiçbirisinde anti-HCV'yi pozitif bulmadıklarını bildirmişlerdir. Ancak, araştırmacılar I. kuşak ELISA yöntemini kullanmışlar ve kanser çeşitleri hakkında bilgi vermemişlerdir. Bizim bulgularımızda solid tümörlü 46 hastanın 5'inde (%10.8) anti-HCV pozitif, bunlardan 4'ünün ise akciğer Ca'lı hasta olduğu görülmüştür. Bu sonuç kanserin bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, ALT seviyelerinin normal sınırlarda olması taşıyıcı olduklarını düşündürmektedir. Çünkü, anti-HCV pozitif kişilerin takibinde bazı olgularda ALT'nin hiç yükselmediği ve karaciğer iğne biyopsisinin tümüyle normal bulunduğu yani sağlam taşıyıcılık olabileceği ileri sürülmüştür (23).

Kan ve kan ürünleri ile karşılaşma öyküsünün olmadığı olgularda geçişin nasıl olduğu tam olarak anlaşılmış değildir (24). Cinsel ilişki, tükrük, materno-fetal ve aile içi bulaşma tartışılmaktadır (25,27).

Sonuçta; bir risk faktörü olarak bazı kanser hastalarında normal prevalansın üzerinde anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Çoğu pozitifliğin Akciğer Ca'lı hastalarda olması dikkati çekmiştir.

KAYNAKLAR

1. Knodel R.G., Conrad ME., Dienstafe JL. Etiological spectrum of posttransfusion hepatitis. *Gastroenterology* 1975; 81: 107-13.
2. Khuroo MS. Study of an epidemic on non-A, non-B hepatitis. *Am. J. Med.* 1980; 818-24.
3. Choo QL., Kuo G., Weiner AJ., Overly LR., Bradley DW., Houghton M. Isolation of a DNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-62.
4. Houghton M., Weiner A., Han J., Kuo G., Choo QL. Molecular biology of the hepatitis C viruses implication for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991; 14:381-8.
5. Feinstone SM., Kapikian AZ., Purcell RH et al. Transfusion associated hepatitis not due to hepatitis type A or B. *N. Engl J. Med.* 1975; 292:767-70.

6. Kuo G., Choo QL., Alter HJ., Gitnide G.L., Redeher AG., Rurcell RH. et al. An assay for circulating antibodies to a major ethiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-4.
7. Alfurayh Q, Sobh M., Buali A, Ali MA., Basri Y., Quni-bi W, Taher S. Hepatitis C virus infection in chronic haemodialysis patients, a clinicopathologic study. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:327-32.
8. Grob PJ, Joller-Jemelka HJ., Hepatitis C virüs, anti-HCV and non-A, non-B hepatitis, *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120(5):117-24.
9. Sanchez-Tapias JM., Barrera JM., Costa J, Costa J. et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-alcoholic chronic liver disease. *Ann of Int Med.* 1990; 112:921-24.
10. Lee SD., Lee FY., Wu JC., Hwang SJ., Wang SS., Lo KJ. The prevalence of anti-hepatitis C virus among Chinese patients with hepatocellular carcinoma *Cancer.* 1992;69:342-5.
11. Nalpas B., Driss F., Pol S., Hamelin B., Housset C., Brechot C., Berthelot P. Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease *J. Hepatal.* 1991;12:70-4.
12. Sugitani M., Inchauspe H., Shindo M., Prince AM. Sensitivity of serological assays to identify blood donors with hepatitis C viraemia. *Lancet* 1992; 339:1018-9.
13. Alter H.J. (Editorial): New kit on the block: Evolution of second generation assays for detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology.* 1992; 15:350-3.
14. Payne J., Aubrit F., Sanjuan A, Yunel F., et al. The detection of anti-HCV antibodies with the new monolisa anti-HCV test, Sanofi İAGNOSTICS Pasteur. 3 rd International symposium on HCV sep 16-17, 1991, Strasburg, France.
15. Hagiwara H., Hayaski N., Mita E., et al. Detection of hepatitis C virüs RNA in chronic non-a, non-B liver Disease. *Gastroenterology.* 1992; 102:692-4.
16. Esteban JI., Esteban R., Viladomin L., Talamera JCL, Gonzoles A., Hernandez JM., et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain *Lancet.* 1989; 2:294-7.
17. Miyosaka M. Infection of hepatitis C virüs in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis therapy and staff members. *Hipon Jinzo Gakkai Shi.* 1991; 33:389-99.
18. Giovanni M., Tagger A., Ribero ML., Zuccotti G., Pogliani L., Grossi A et al.: Maternal-infant transmission of hepatitis C virüs and HIV infections: a possible inferation (letter) *Lancet* 1990; 335:1166.
19. Chiaramonte M., Rapidetta M?- Stroftolini T., Ngatchul., Chlonne P., Giusspette R., Lantum D. The prevalence of anti-HCV in Cameroon school children. International symposium on Viral Hepatitis and Liver diseases April 4-8, 1990, Houston-Texas, USA, Abstract No 432.
20. Kamihira S., Momita S., Ikeda S., Yamada Y., Sohda H., et al Cohort study of hepatotropic virus and human T Lymphotropic T cell leukemia *Jpn. J. Med.* 1991; 30:492-7.
21. Uzunalimoğlu Ö., Dönderici Ö., Çetinkaya H., Karayalçın., Sipahi N. Kronik Karaciğer hastalığında hepatit C virus antikor prevalansı. *Gastroenteroloji.* 1990;1:15-7.
22. Balık İ., Onul M., Kandilci S., Tekeli E., Tunçbilek S. Çeşitli gruplarda hepatit C virus antikorlarının prevalansı *Gastroentero hepatoloji Der.* 1990;1:55-8.
23. Mathieson. Chronic liver disease following community-acquired non-A, non-B hepatitis. *Am-J Chin Pathol.* 1986;85:353-6.
24. McHutchison JG., Kuo G., Houghton M., Choo QL., Redeker AG. Hepatitis C virüs antibodies in acute icteric and chronic non-A, non-B hepatitis *Gastroenterology* 1991;101:1117-9.
25. Hollinger F.B., Lin HJ. Community-acquired hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 1992;102:1426-9.
26. Nishiguchi S., Fukuda K., Shiomi S et al. Familial clustering of HCV. *Lancet* 1992; 339:1486.
27. Wejstal R., Widell A., Mansson AS. et al. Mother to infant transmission of Hepatitis C virus. *Ann Intern Med.* 1992; 117:887-90.