Bakırköy Tıp Dergisi 2018;14:394-7
DOI: 10.4274/BTDMJB.20171206061205

Araştırma / Research

Gastrointestinal Kanserlerde Viral Hepatit Prevalansı ve Reaktivasyon Oranları

Viral Hepatitis Prevalance and Reactivation Rates in Gastrointestinal Cancers

Savaş Bayrak[1], Mehmet Emin Güneş[1], Kemal Tekeşin[2], Emre Akar[3], Deniz Tural[4]

[1]İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
[4]İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) ile olan kronik enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonların akut reaktivasyonları özellikle sitotoksik veya immünosüpresif kanser tedavilerinde aksamalara yol açabilmektedir. Literatürde solid tümörlü kanser hastalarında hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği oranlarının gösterildiği yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada gastrointestinal kanser türlerinde HBV ve HCV prevalansı ve hastalık seyrindeki reaktivasyon oranları retrospektif olarak araştırılmıştır. HBV ve HCV pozitifliği oranlarını gastrointestinal kanser alt tipleri içerisinde ve kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda; rektum kanserinde (%5,6) ve gastrik ve özofageal kanserlerde (%5,67) HBsAg pozitifliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HCV pozitifliği oranı sağlıklı popülasyonlar (%0,84) karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Reaktivasyonlar sonucu tedavi seyrinin aksamaması ve hastaların kendilerine en uygun tedaviyi alabilmeleri açısından yüksek riskteki kanser hastalarının viral hepatitler yönünden taranması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüs, hepatit C virüs, gastrik kanser, kolon kanseri, rektum kanseri

ABSTRACT

Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) are associated with significant morbidity and mortality among patients with cancer who received cytotoxic chemotherapy. To our knowledge, there are not satisfying available data in regard to hepatitis B surface antigen (HBsAg) positivity ratios in solid cancer patients. Prevalence and reactivation rates of chronic HBV and HCV infections in gastrointestinal cancer patients were retrospectively investigated. Statistical significant relationship was detected for HBsAg positivity in gastric and esophageal cancers (5.67%) and rectum cancer (5.6%). Statistical significant relationship was not detected for HCV. Screenings for viral hepatitis is required in order to prevent treatment discontinuations.

Keywords: Hepatitis B virus, hepatitis C virus, gastric cancer, colon cancer, rectal cancer

Geliş tarihi/Received: 06.12.2017 | **Kabul tarihi/Accepted:** 09.05.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Savaş Bayrak, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta/E-mail: savasbayrak74@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-9885-4738

Atıf/Citation: Bayrak S, Güneş ME, Tekeşin K, Akar E, Tural D. Gastrointestinal Kanserlerde Viral Hepatit Prevalansi ve Reaktivasyon Oranları. Bakırköy Tıp Dergisi 2018;14:394-7 https://doi.org/10.4274/BTDMJB. 20171206061205

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV), özellikle sitotoksik kemoterapi alan kanser hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. HBV taşıyıcısı olan kemoterapi alan hastalarda HBV reaktivasyon oranları %14-72 iken mortalite oranları ise %5-52 bulunmuştur (1). HCV reaktivasyonu da önemli bir sorun oluşturmasına rağmen HBV ile karşılaştırıldığında görece daha az morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1). Hepatit B ve C reaktivasyonları karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati ve ölüme neden olabilmektedir. Ayrıca kanser hastalarında hepatit reaktivasyonu nedenli kemoterapi duraksamaları ve kesilmeleri sağkalım süresinde kısalmaya yol açmaktadır (2,3). HBV reaktivasyonu gibi hepatitler nedeniyle ortaya çıkan sorunların yönetimi hematolojik malignitelerde ayrıntılandırılmış olmasına karşın, solid tümörlü kanser hastalarında bu konuyla ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır ve HBV reaktivasyonunun mekanizması ve risk faktörleri tam olarak anlaşılamamıştır. Uzak Doğu'da gerçekleştirilen sınırlı sayıdaki çalışmaya göre HBV reaktivasyonu için risk faktörleri; yüksek HBV-DNA düzeyleri, sistemik kortikosteroidlerin kullanımı ve lenfoma, meme kanseri gibi belirli kanser türleri olarak tanımlanmıştır (4). Amerika Klinik Onkoloji Derneği (The American Society of Clinical Oncology-ASCO) HBV reaktivasyonuna yol açabilecek immünosüpresif tedavi planlanan veya HBV enfeksiyonu için risk faktörlerine sahip hastalarda tarama yapılmasını önermektedir (5). Ancak kemoterapi öncesi HBV taramasıyla ilgili taramanın yapılacağı uygun hasta popülasyonunun belirlenmesi açısından cevaplanması gereken sorular bulunmaktadır.

Literatürde solid tümörlü kanser hastalarında HBV ve HCV oranları konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın da amacı gastrointestinal sistem malignitelerinde (özofagus, gastrik, kolon ve rektum) HBV ve HCV prevalans değerlerini ortaya çıkarmak ve bunu büyük bir kontrol grubuyla karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2000-2014 yılları arasında İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıbbi onkoloji birimine başvuran kanser hastaları retrospektif olarak değerlendirildi ve hepatit serolojisine ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Kan bağışında bulunmak üzere kan bankasına başvuran 96000 sağlıklı gönüllü ile kontrol grubu oluşturuldu. Her hastanın kanser türü Uluslararası Hastalık Sınıflandırılması (International Classification of Diseases for Oncology) kurallarına göre belirlendi (6). Hasta bilgileri öncelikli olarak hastanelerin hasta dosyaları ve elektronik sistemleri üzerinden edinildiği gibi direkt olarak hasta ve hasta yakınlarından da bilgi edinildi. Hastaların laboratuvar sonuç bilgilerine hasta dosyaları ve hastanelerin elektronik sistemleri üzerinden ulaşıldı. Patolojik kanser tanısı olmayan hastalar ve karaciğer kanseri olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2017/285 protokol numarası ve 2017-12-09 karar numarası ile bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına dair onay verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Kanser türleri ile hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve Anti-HCV serolojik belirteçleri arasındaki ilişki, değişkenlerin kategorisel özelliklerine uygun olarak χ^2 veya Fisher's testleri kullanılarak belirlendi. Ayrıca sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. 0,05'ten küçük olan çift kuyruklu p değerleri anlamlı kabul edildi.

TARTIŞMA

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık koruma ve Önleme Merkezi (United States Center for Disease Control and Prevention) sitotoksik ilaçlar dahil herhangi bir immünosüpresif tedavi öncesinde kanser hastalarına HBV taraması yapılmasını önermektedir (7). 2010 yılında ASCO sitotoksik kemoterapi alacak her hastada rutin HBV taraması yapılması konusunda yeterli kanıt olmadığı yönünde bir klinik görüş bildirmiştir (8).

Sitotoksik kemoterapi dahil immünosüpresif tedavi alacak olan hastaların hepatit serolojileri oldukça değerli bir bilgidir. Çünkü kemoterapötiklerle tedavi edilmekte olan hastaların HBV reaktivasyon oranları çeşitli çalışmalarda %14-72 arasında bildirilmiştir (2,3,9). Çalışmalarda elde edilen HBV reaktivasyon oranlarındaki bu değişkenliğin nedeni; hasta popülasyonlarındaki farklar, farklı tümör tipleri ve kemoterapi rejimleri, reaktivasyonun tanımı ve çalışma dizaynı şeklinde açıklanabilir (1). İmmünosüpresif tedavileri izleyen hepatit C reaktivasyonu daha nadir görülen bir durumdur (10,11). HCV reaktivasyonuna hematolojik malignitelerde daha sık karşılaşılmasına rağmen solid tümörlü hastalarda da HCV reaktivasyonu bildirilmiştir (10,12-15).

Literatürde solid tümörlü kanser hastalarında HBsAg pozitifliği oranlarının gösterildiği yeterli çalışma bulunmamaktadır. Daha önceki çalışmalar ağırlıklı olarak HBsAg seropozitifliği olan hematolojik maligniteli hastalarda sitotoksik kemoterapi uygulamalarının hepatik komplikasyonları üzerinde durmaktadır. Solid tümörlü hastalarda HBsAg seropozitifliğini ve oranlarını irdeleyen az sayıdaki çalışmadan Alexopoulos ve ark. çalışmasına göre kemoterapi alan 1008 kanser hastası arasından 54 hastada (%5,3) HBsAg tespit edilmiş ve %14 hastada gözlenen HBV reaktivasyonuna bağlanmıştır (9). Ayrıca 448 kanser hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada da HBsAg pozitifliği %4,2, anti-HCV pozitifliği oranı ise %0,7 olarak bildirilmiştir (16).

Çalışmamızda; 96000 sağlıklı kan bağışçısından oluşan kontrol grubunun HBsAg pozitifliği oranı %3.3, anti-HCV pozitifliği oranı %0,7 olarak bulunmuştur.

HBV ve HCV pozitifliği oranlarını gastrointestinal kanser alt tipleri içerisinde ve kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda; rektum kanserinde ve gastrik ve özofageal kanserlerde HBsAg pozitifliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HCV pozitifliği oranı sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Daha önceki bir çalışmada HBV enfeksiyonunun özellikle ailesel gastrik kanser öyküsü olmayan hastalarda gastrik kanser ile ilişkili olduğu bulunmuştur (17). Ancak literatürde HBV pozitifliği ile rektum kanseri veya özofageal kanser arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

2000-2014 yılları arasında hastaneye başvuran kanser hastaları retrospektif olarak değerlendirildi ve bunlar arasından hepatit serolojisine ulaşılan 3890 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma kolu ortalama yaşı 59,55±13,71 yıl (dağılım; 19-93) olan 2042 kadın (%52,48) ve 1848 erkek (%47,52) hastadan oluşmaktaydı. Bu hastalardan gastrointestinal sistem maligniteli 923 hastada ayrıca akut viral hepatit geliştirme oranları değerlendirildi.

Kontrol grubunda HBsAg pozitifliği oranı %3,3 iken anti-HCV pozitifliği oranı ise %0,84 olarak bulundu. HBsAg pozitif kanser hastaları ve kanser türleri ile kontrol grubu arasındaki alt-grup analizleri Tablo 1'de detaylandırılmıştır. Bu değerlendirmede gastrik ve özofageal kanserler (%5,67, p=0,027) ve rektum kanseri (%5,6, p=0,025) istatistiksel olarak anlamlı ve ilişkili iken kolon kanserinde (%3,8, p=0,1) anlamlı ilişki bulunamadı.

Anti-HCV pozitif kanser hastaları ve kanser türleri ile kontrol grubu arasındaki alt-grup analizleri de Tablo 1'de detaylandırılmıştır. Bu değerlendirmede ise anti-HCV

Tablo 1: Gastrointestinal kanser türlerindeki hepatit B yüzey antijeni ve anti-hepatit C virüsü pozitifliği dağılım oranları ve kontrol grubuyla karşılaştırılmaları

Kanser Türü	Toplam n	HBsAg Pozitif			anti-HCV Pozitif		
		n	%	p	n	%	p
Kontrol Grubu	96,000	3168	3,3	-	806	0,84	-
Tüm Hastalar	3890	142	3,65	0,12	48	1,2	0,09
Gastrik ve Özofageal	317	18	5,67	**0,027**	5	1,57	0,12
Kolon	446	17	3,8	0,1	6	1,3	0,14
Rektum	160	9	5,6	**0,025**	2	1,25	0,26

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, HCV: hepatit C virüsü

Tablo 2: Kanser türleri, pozitif hepatit serolojisine sahip hasta sayıları ve kanser türlerine göre reaktivasyon oranları

Kanser Türü		Hepatit Serolojisi +	Hepatit Reaktivasyon +	Toplam
Gastrik ve Özofegeal	n	28	5	33
	%	84,8	15,2	100
Kolon	n	38	4	42
	%	90,5	9,5	100
Rektum	n	15	1	16
	%	93,8	6,3	100
Total		n=81	n=10	

pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. (%2,5, p=0,0016)

Bu çalışmaya dahil edilen ve serolojisine ek olarak ayrıca klinik bilgileri ve takibi olan 91 gastrointestinal maligniteli hastanın değerlendirilmesinde toplam 10 hastada (%10,9) hepatit reaktivasyonu gelişimi izlendi. Kanser türleri ve akut viral hepatit geliştirme oranları Tablo 2'de detaylandırılmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif dizaynı ve tek merkezli oluşu kısıtlılıklarıdır.

SONUÇ

Kanser tanısı almış ve anti-kanser tedavi uygulanacak hastaların viral hepatit serolojilerinin bilinmesi ve hepatit reaktivasyonunun tespiti konusunda dikkatli olunması gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2017/285 protokol numarası ve 2017-12-09 karar numarası ile bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına dair onay verilmiştir.

Hasta Onayı: Hasta onamı alınmıştır.

Yazarlık Katkıları: Konsept: S.B., D.T., Dizayn: S.B., Veri Toplama veya İşleme: E.A., Analiz veya Yorumlama: M.E.G., K.T., Literatür Arama: S.B., M.E.G., K.T., Yazan: S.B., E.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. Nat Rev Clin Oncol 2012;9:156-66.
2. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. Gastroenterology 1991;100:182-8.
3. Law JK, Ho JK, Hoskins PJ, Erb SR, Steinbrecher UP, Yoshida EM. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. Leuk Lymphoma 2005;46:1085-9.
4. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Br J Cancer 2004;90:1306-11.
5. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, Kramer BS, et al. Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. J Clin Oncol 2015;33:2212-20.
6. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin DL, Parkinet M, al. International classification of diseases for oncology. 3rd ed. (ICD-O-3) Geneva, Switzerland. World Health Organization 2000.
7. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep 2008;57:1-20.
8. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, Giusti AF, Kramer BS, Sabichi AL, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. J Clin Oncol 2010;28:3199-3202.
9. Alexopoulos CG, Vaslamatzis M, Hatzidimitriou G. Prevalence of hepatitis B virus marker positivity and evolution of hepatitis B virus profile, during chemotherapy, in patients with solid tumours. Br J Cancer 1999;81:69-74.
10. Kawatani T, Suou T, Tajima F, Ishiga K, Omura H, Endo A, et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. Eur J Haematol 2001;67:45-50.
11. Markovic S, Drozina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. Hepatogastroenterology 1999;46:2925-30.
12. Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. Eur J Haematol 2005;74:158-65.
13. de Pree C, Giostra E, Galetto A, Perrin L, Zulian GB. Hepatitis C virus acute exacerbation during chemotherapy and radiotherapy for oesophageal carcinoma. Ann Oncol 1994;5:861-2.
14. Melisko ME, Fox R, Venook A. Reactivation of hepatitis C virus after chemotherapy for colon cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2004;16:204-5.
15. Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. Lancet Oncol 2002;3:333-40.
16. Kose S, Olmezoglu A, Gozaydin A, Ece G. Seroprevalence of hepatitis B and C among oncology patients in Turkey. J Health Popul Nutr 2011;29:652-5.
17. Wei XL, Qiu MZ, Jin Y, Huang YX, Wang RY, Chen WW, et al. Hepatitis B virus infection is associated with gastric cancer in China: an endemic area of both diseases. Br J Cancer 2015;112:1283-90.