

# Viral Baskılanma Sağlanan Kronik Hepatit B Hastasında Hepatoselüler Kanser Gelişimi

## *Hepatocellular Carcinoma in a Chronic Hepatitis B Patient With Suppressed Viral Replication*

Murat Kutlu<sup>1</sup>, Selda Sayın-Kutlu<sup>1</sup>, Aslıgül Dünya-Erdal<sup>2</sup>, Kadir Ağladioğlu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

### Özet

Kronik hepatit B tedavisinin amaçlarından biri olan hepatoselüler kanser (HSK) gelişiminin önlenmesinde, viral replikasyonun baskılanması müdahale edilebilir başlıca faktördür. Bu bildiride, antiviral tedaviyle viral baskılanma sağlanmasına rağmen HSK gelişen, 73 yaşındaki kadın olgu sunulmaktadır. Kronik hepatit B saptanan, anti-HBe-pozitif ve viral yükü  $1.01 \times 10^6$  İÜ/ml olan hastaya telbivudin tedavisi başlandı. Hızlı virolojik yanıt alınan ve viral baskılanması devam etmekte olan hastada, tedavinin 30'uncu ayında  $\alpha$ -fetoprotein değeri 121 ng/Lt olarak saptandı. Yapılan üst karın manyetik rezonans görüntülemesinde karaciğerde HSK ile uyumlu kitle saptandı ve biyopsiyle tanı doğrulandı. Hasta kemo-embolizasyon yöntemiyle tedavi edildi. Viral baskılanma sağlanmış olsa da kronik hepatit B hastalarında, bu olguda olduğu gibi ileri yaş, trombositopeni ve diğer HSK risk faktörlerinin varlığında, kontrol ve HSK taramalarının düzenli olarak yapılması yararlı olacaktır.

*Klimik Dergisi 2016; 29(3): 130-2.*

**Anahtar Sözcükler:** Hepatit B virusu, karaciğer kanseri, telbivudin.

### Abstract

Suppressing viral replication is the main intervention for prevention of hepatocellular carcinoma (HCC) development, which is one of the purposes of treatment of chronic hepatitis B. We report a case of HCC in a 73-year-old woman with chronic hepatitis B who was treated and whose viral replication was successfully suppressed with antiviral therapy. The patient had anti-HBe positivity and her viral load was  $1.01 \times 10^6$  IU/mL. Telbivudine treatment led to a decrease of HBV DNA below the detection limit on the second month of the treatment. But her  $\alpha$ -fetoprotein level increased (121 ng/L) on the 30th month of the treatment. Magnetic resonance imaging showed a mass compatible with HCC on the liver and a biopsy revealed HCC. She was treated with chemo-embolization. Although viral suppression is achieved in patients with chronic hepatitis B, follow-up and HCC screening should be done regularly in patients who have HCC risk factors such as thrombocytopenia and older age, as in this case. *Klimik Dergisi 2016; 29(3): 130-2.*

**Key Words:** Hepatitis B virus, hepatocellular carcinoma, telbivudine.

### Giriş

Kronik hepatit B tedavisinde amaç siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler kanser (HSK) gelişiminin önlenmesidir (1). Bu amaçlara ulaşmada hepatit B virusu (HBV) replikasyonunun kalıcı olarak engellenmesi en önemli koşul olup, antiviral ilaçlarla tedavi, siroz ve HSK gelişimini azaltmaktadır (1-3). Bununla birlikte virus genomunun hepatosit genomuna integrasyonu nedeniyle, viral replikasyon baskılansa da HSK gelişebilmektedir (4). Kronik hepatit B ilişkili HSK

için ırk, yaş, cinsiyet, siroz gibi çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlara ek olarak viral yükün yüksek olması, viral yük düşük olsa bile yüksek titrede HBV yüzey antijeni (HBsAg) varlığı ( $>1000$  İÜ/ml) ve "pre-core" veya "core" mutasyonu varlığı gibi virusla ilişkili çeşitli faktörler de HSK gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (5-7).

Bu makalede antiviral tedavi sonrası viral baskılanma sağlanan ancak tedavi altında HSK gelişen bir olgu sunulmaktadır.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Murat Kutlu, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

E-posta/E-mail: muratkutlu72@yahoo.com

(Geliş / Received: 20 Ekim / October 2015; Kabul / Accepted: 28 Temmuz / July 2016)

DOI: 10.5152/kd.2016.31



## Olgu

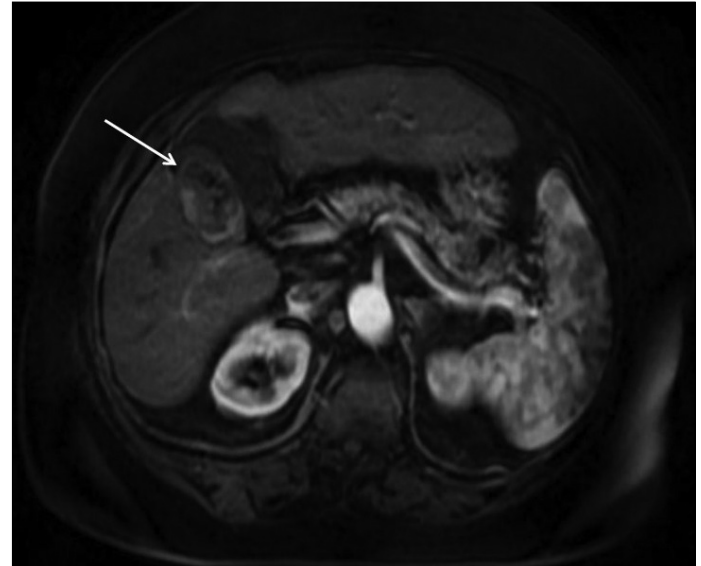
Nisan 2012'de, HBsAg-pozitif olan, 73 yaşındaki kadın hasta polikliniğe başvurdu. Yapılan tetkiklerde beyaz küre sayısı 3250 hücre/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 11.1 gr/dl, trombosit sayısı 120 000 /mm<sup>3</sup> aspartat aminotransferaz (AST) 38 İÜ/lt (normal <32 İÜ/lt), alanin aminotransferaz (ALT) 51 İÜ/lt (normal < 33 İÜ/lt), anti-HBe-pozitif ve hepatit B viral yükü (HBV DNA) 1.01x10<sup>6</sup> İÜ/ml olarak bulundu. Ultrasonografide (USG) karaciğer boyutları normal, parenkim ekojenitesi minimal heterojen, portal ven çapı normal, splenik ven çapı ve dalak büyüklüğü normalin üst sınırında saptandı. Görüntüleme eşliğinde yapılan karaciğer biyopsisinde histolojik aktivite indeksi (HAL) 9/18 ve fibroz evresi 3/6 olarak bulundu. Bu bulgularla non-sirotik olarak değerlendirilen hastaya, 2012 Haziran ayında, telbivudin 1x 600 mg/gün tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci ayında HBV DNA <1x10<sup>2</sup> İÜ/ml olup saptanabilir düzeyin altındaydı. Hastanın takipleri ve bazı laboratuvar değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Kronik hepatit B olarak tedavisi ve takibi devam eden hasta aynı dönemde trombosit ve beyaz küre sayılarındaki düşüklük nedeniyle Hematoloji Bilim Dalı ve diyabeti nedeniyle Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından da incelendi. Kemik iliği biyopsisi yapılan hasta, myelodisplastik sendrom olarak değerlendirildi.

2013 ve 2014 Haziran aylarında yapılan USG incelemelerinde tedavi öncesi yapılanla benzer bulgular saptanan ve her üç USG'de karaciğerde kitle bulgusu olmayan hastanın, Kasım 2014'teki laboratuvar değerleri AST 23 İÜ/lt, ALT 29 İÜ/lt ve HBV-DNA yine negatif olarak bulundu. Daha önce normal değerlerde bulunan  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) değeri ise bu kontrolünde 121 ng/ml olarak bulundu (Tablo 1). Bu nedenle yapılan üst karın manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde karaciğer kenarlarında düzensizlik ve karaciğer segment 5'te sınırları safra kesesinden ayırt edilemeyen, heterojen yapıda ve boyanma özelliği HSK ile uyumlu kitle lezyonu saptandı (Şekil 1). Görüntüleme eşliğinde yapılan kesici iğne biyopsisi bulguları, HSK olarak değerlendirildi. HSK nedeniyle kemoterapi ve radyoterapi gibi immün baskılayıcı tedavi uygulanma olasılığı olan hastada, kas ağrısı olması ve kreatinin fosfokinaz değerinin 368 İÜ/lt saptanması nedeniyle tedavi tenofovir olarak yeniden düzenlendi. Ocak 2015'te HSK için arteriyel kemo-embolizasyon tedavisi yapıldı. Takiplerinde AFP değerlerinde düşme eğilimi olan hastanın, görüntüleme tetkiklerinde karaciğer kitle boyutunda artış saptanmadı.

## İrdeleme

Sunulan raporda telbivudin tedavisiyle viral baskılanma sağlanan ama tedavi devam ederken HSK gelişen bir olgu

sunulmuştur. HSK, kronik hepatit B'nin kötü seyri nedeniyle, istenmeyen sonuçları arasında yer almaktadır. Saptanan risk faktörleri arasında viral yükün azaltılması, HSK gelişiminin önlenmesinde müdahale edilebilir başlıca faktör olarak gözükmektedir. Birçok çalışmada antiviral tedaviyle replikasyonun baskılanmasının, HSK gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (3). Virolojik yanıtla HSK gelişiminin değerlendirildiği 10 çalışmanın derlemesinde, yanıtız ve alevlenme olan grupta, viral baskılanma olan gruba göre HSK gelişiminin daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (8). Diğer yandan antiviral tedaviyle HSK gelişimi tamamen önlenememektedir. Hastaların %42'sinin beyaz ırktan olduğu ve Avrupa ülkelerinde yürütülen bir çalışmada entekavir tedavisiyle HSK insidansında bir azalma saptanmakla birlikte viral remisyonda HSK riskini tamamen ortadan kaldırmadığı gösterilmiştir (9). Yunanistan kohort çalışmasında ise lamivudinle virolojik remisyonda, HSK'nın önlenmesiyle bir ilişkisi bulunmamıştır (10). Benzer şekilde, Türkiye'den hastaların da yer aldığı ve beyaz ırktan olanlarda HSK gelişiminin değerlendirildiği çok ülkeli bir çalışmada entekavir veya tenofovirle virolojik remisyonda veya antiviral dirençle HSK gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır (11). Yine bu çalışmada hastalık ciddiyetiyle (dekompanse siroz, kompanse siroz ve non-sirotik KHB) HSK riskinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte non-sirotik hastalarda da HSK



Şekil 1. Üst karın manyetik rezonans görüntülemesinde karaciğer segment 5'te kitle lezyonu.

Tablo 1. Olgu İzlemi ve Bazı Laboratuvar Sonuçları

	İlk Başvuru	Tedavi Başlangıcı	İkinci Ay	Birinci Yıl	İkinci Yıl	HSK		
	Nisan 2012	Haziran 2012	Ağustos 2012	Kasım 2012	Haziran 2013	Aralık 2013	Haziran 2014	Kasım 2014
ALT (İÜ/lt)	51	49	32	29	31	26	30	23
AST (İÜ/lt)	38	44	29	32	36	30	38	29
AFP (ng/ml)	3.6	--	3.1	3.4	2.8	2.1	2.4	121
HBV DNA (İÜ/ml)	1.01x10 <sup>6</sup>	--	<1x10 <sup>2</sup>	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif

HSK: Hepatoselüler karsinom, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, AFP:  $\alpha$ -fetoprotein, HBV: Hepatit B virusu.

gelişmektedir ve bu grupta ileri yaş ve düşük trombosit sayısı HSK için risk faktörü olarak bulunmuştur. Türkiye’de İdilman ve arkadaşları (12) tarafından yapılan bir çalışmada tenofovir ve entakavirle viral baskılanma sağlandığı ama HSK gelişme riskinin azalmakla birlikte yine de devam ettiği bildirilmiştir. İleri yaş ve siroz varlığı HSK için risk faktörleri olarak bulunmuştur (12). Sunulan olguda siroz yoktur ancak ileri yaş ve myelodisplastik sendromla ilişkilendirilmiş olsa da trombosit düşüklüğü gibi risk faktörleri bulunmaktaydı.

Kronik HBV enfeksiyonunda HSK’nın erken dönemde saptanması için görüntüleme yöntemi ve kanser belirteçleriyle tarama önerilmektedir. EASL-EORTC’nin HSK yönetimine ilişkin klinik uygulama kılavuzunda ve daha yakın bir tarihte yayımlanan Asya-Pasifik hepatit B kılavuzunda non-sirotik hastalarda HSK taramasının altı ayda bir yapılması önerilmektedir (13,14). Bununla birlikte Asya-Pasifik kılavuzunda non-sirotik hastalarda her ülkenin HSK insidansı ve maliyet analizi sonuçlarına göre HSK taraması kararı vermesi gerektiği belirtilmektedir (14). Bu amaçla en yaygın kullanılan yöntemler USG ve AFP’dir. Bir sistematik derlemede ise bu yöntemlerin tek başlarına veya birlikte HSK taraması için kullanılması veya kullanılmamasını destekleyici veri olmadığı belirtilmiştir (15). Ayrıca düşük duyarlılığa sahip olması nedeniyle AFP’nin uygun bir tarama testi olmadığı düşünülmektedir (16). Avrupa kılavuzunda karaciğerde 1 cm’den küçük nodülü olanlar ve HSK nedeniyle rezeksiyon ya da embolizasyon gibi yöntemlerle tedavi edilenlerde, 3-4 ayda bir kontrol önerilmektedir. Bununla birlikte karaciğerde nodülü olmayan HBsAg-pozitif hastalar için, her iki tarama yönteminin altı aydan daha sık yapılmasına yönelik öneri bulunmamaktadır (13). Sunulan olgu altı ayda bir kontrole düzenli olarak gelmiş ve yılda bir kez görüntüleme ve yılda iki kez AFP ile HSK açısından taramış ve saptanan kanser kemo-embolizasyon yöntemiyle tedavi edilmiştir.

Sonuç olarak, bu olgu viral baskılanma olsa dahi ileri yaş, trombositopeni gibi HSK risk faktörlerine sahip kronik hepatit B hastalarında, kontrol ve HSK taramasının düzenli olarak yapılmasının yararı ve gerekliliğini vurgulamak için sunulmuştur.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

- Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, *et al.* Kronik Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klimik Derg.* 2014; 27(Suppl. 1): 2-18. [\[CrossRef\]](#)
- Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28(9): 1067-77. [\[CrossRef\]](#)
- Wu CY, Lin JT, Ho HJ, *et al.* Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology.* 2014; 147(1):143-51. [\[CrossRef\]](#)
- Rapti I, Hadziyannis S. Risk for hepatocellular carcinoma in the course of chronic hepatitis B virus infection and the protective effect of therapy with nucleos(t)ide analogues. *World J Hepatol.* 2015; 7(8): 1064-73. [\[CrossRef\]](#)
- Chen CJ, Yang HI, Su J, *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006; 295(1): 65-73. [\[CrossRef\]](#)
- Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, *et al.* High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology.* 2012; 142(5): 1140-9. [\[CrossRef\]](#)
- Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, *et al.* Role of hepatitis B virus precore/core promoter mutations and serum viral load on noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a case-control study. *J Infect Dis.* 2006; 194(5): 594-9. [\[CrossRef\]](#)
- Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol.* 2010; 53(2): 348-56. [\[CrossRef\]](#)
- Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, *et al.* Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut.* 2015; 64(8): 1289-95. [\[CrossRef\]](#)
- Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, *et al.* Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut.* 2011; 60(8): 1109-16. [\[CrossRef\]](#)
- Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, *et al.* Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol.* 2015; 62(2): 363-70. [\[CrossRef\]](#)
- İdilman R, Günsar F, Koruk M, *et al.* Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients in the real-world setting. *J Viral Hepat.* 2015; 22(5): 504-10. [\[CrossRef\]](#)
- European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol.* 2012; 56(4): 908-43. [\[CrossRef\]](#)
- Sarin SK, Kumar M, Lau GK, *et al.* Asian-Pacific Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B: A 2015 Update. *Hepatol Int.* 2016; 10(1): 1-98. [\[CrossRef\]](#)
- Aghoram R, Cai P, Dickinson JA. Alpha-foetoprotein and/or liver ultrasonography for screening of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (9): CD002799. [\[CrossRef\]](#)
- Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011; 53(3): 1020-2. [\[CrossRef\]](#)