

Literatürden Seçmeler

Bölüm Editörü: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Diyabetin, viral hepatit olgularında primer karaciğer kanserinin cerrahi tedavi sonrası nüks üzerine etkisi

Komura T, Mizukoshi E, Kita Y, Sakurai M, Takata Y, Arai K, Yamashita T, Ohta T, Shimizu K, Nakamoto Y, Honda M, T Akamura T, Kaneko S.

Am J Gastroenterol 2007;102:1939-46.

Komura ve ark., bu çalışmada, diyabetin primer karaciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon uygulanan olgularda post-operatif nüks üzerindeki etkisini araştırmışlar. Bu çalışmadaki çıkış noktaları, kronik hepatit C enfeksiyonunda diyabet varlığı, karaciğer fibrozisi ve primer karaciğer kanseri gelişimi için risk taşıdığını bildiren raporların mevcudiyetidir. Bununla beraber halen, diyabetin rezeksiyon edilmiş karaciğer kanserli olgularda nüks için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı bilinmemektedir. Bu konuda farklı raporlarda, farklı hatta tamamen zıt sonuçlar bildirilmektedir. Karaciğer hastalığının nedenlerindeki farklılıklar, bu raporlarda elde olunan değişik sonuçların sorumlusu olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmada, küratif rezeksiyon uygulanmış 90 primer karaciğer kanserli olgu (30 diyabetik ve 60 diyabetik olmayan) hepatit C virus (HCV) ve hepatit B virus (HBV) ilişkili karaciğer kanseri olarak 2 gruba ayrılmışlar. Olgularda diyabet tanısının Amerikan Diyabet Derneğinin Tip II diyabet kriterine göre konmuş olduğu ifade edilmektedir. Kan örnekleri HBs antijen ve HCV-antikör için immunassay yöntemle test edilmiş ve alfa-fetoprotein düzeyi enzim immunoassay ile ölçülmüş olduğunu görmekteyiz. Primer karaciğer kanseri tanısının, ultrasonografi (USG), tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve abdominal anjiyografi verilerine dayanılarak konulduğu raporlanmaktadır. Anjiyografide tipik hipervasküler tümör boyanımı ve dinamik BT'de erken fazda hiperatenuasyon ve geç fazda hipotenuasyon gösterilmesi tanı için gerekli kriterler olarak alınmıştır. Opere edilen bu 90 hasta, tek lezyonlu, uzak metastazı olmayan, vasküler tutulumu bu-

lunmayan, Child A ve B sınıfında olan Karnofsky skoru 80 üzerinde saptanan olgular olarak raporlanmıştır. Küratif rezeksiyon cerrahi sınırlarda tümör olmaması ve ameliyattan 6 ay sonra lokal nüks gelişmesi olarak tanımlanmıştır. Hastalar 3 ay süre ile abdominal USG, dinamik BT veya MRI ile, 3 ayda bir 60 ay süre ile ayaktan takip edilmişler. Nüks tanısı, dinamik BT veya MRI ile konmuş ve nüks tarihi HCC nüksünün saptandığı tetkik tarihi olarak tanımlanmıştır. Nüksü karaciğer kanserli hastalarda nüksüz dönem, cerrahi tarihi ile nüks tarihi arasındaki dönem olarak tespit edilmiştir.

Gruplar arasındaki farklılıkların, sayısal veriler için Student's-t test ve tanımsal veriler için Yates x2 düzeltme testi ve uygun olan durumlarda, Fisher'in exact test kullanılarak değerlendirildiği ifade edilmektedir. Tüm sağkalım ve nüksüz sağkalım değerlerinin, Kaplan-Meier metodu kullanılarak ve değişikliklerin log-rank testi ile değerlendirildiği bildirilmektedir. Hepatik rezeksiyon sonrası karaciğer kanseri nüksünü etkileyen faktörlerin, Cox'un orantılı risk metodu kullanılarak tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yöntemleri ile test edilmiş olduğu yazılmıştır. Önemli olarak toplam 17 değişkenin (Yaş, cinsiyet, etyoloji, alkol kullanımı, vücut kitle indeksi, diyabet, HbA1c düzeyi, karaciğer fibrozis derecesi, Child-Pugh skorları, trombosit sayısı, ALT, total bilirubin, albümin, alfa-fetoprotein değerleri, tümör boyutu, tümör differansiyasyon derecesi ve vasküler invazyon) analiz edildiğini görmekteyiz.

Bu çalışmada, diyabetik olan ve olmayan gruplar arasında HbA1c dışında gruplar arasındaki temel

özelliklerde anlamlı fark saptanmamış ve üstelik diyabetik gruptaki HOMA-IR oranının Japon sağlıklı örneklerle oranla daha yüksek olmasına rağmen arada anlamlı istatistiksel fark saptanmadığı bildirilmiştir. Önemli olarak, total sağ kalım oranları diyabetik grupta cerrahi tedavi sonrasında 1., 2., 3., 4. ve 5. yılda sırayla %100, %88.9, %75, %63.6, %45.5 iken, diyabeti olmayan 60 kişilik grupta %100, %98, %88.9, %85.7 ve %76.3 olarak ifade edilmiştir. Dikkat çekici olarak diyabetik grupta 3 yıldan uzun süren sağ kalım oranları, diyabeti olmayan gruba göre anlamlı oranda daha az olarak raporlanmıştır.

Ayrıca, olgular HBs antijen ve HCV antikor pozitifliğine göre 2 gruba ayrılmışlardır. Diyabet varlığına göre, 25 HBs antijen pozitif ve 62 HCV antikor pozitif olgu, diyabetik olan ve olmayan olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar içinde hem Hbs antijen hem de HCV antikor pozitif 3 hasta çalışmadan çıkartılmıştır. HBs antijen pozitif grupta diyabetik olan ve olmayan grup arasında albumin ve alfa-fetoprotein düzeyleri dışında, diğer özellikler açısından anlamlı fark saptanmadığı rapor edilmiştir. Benzer olarak HCV enfeksiyonlu grupta diyabetik olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark yokmuş. Ancak, diyabetik hastalarda hemoglobin A1c düzeyleri daha yüksek olarak bulunmuştur.

HBV ile enfekte olgularda diyabetik olan ve olmayan grupta nüks olmadan sağ kalım ve total sağ kalım süreleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamışken, HCV enfeksiyonlu grupta diyabetik olgularda nüks olmadan sağ kalım oranları 1., 2., 3., 4. ve 5. yıl için sırasıyla %75, %38.9, %22.2 %11.1 ve %11.1 iken, diyabeti olmayan grupta sırasıyla %94, %83.9, %62.1, %35, %29.2 bulunmuş olup, diyabetik hasta grubunda nüks olmadan elde olunan yaşam süreleri anlamlı oranlarda daha düşük raporlanmıştır. HCV enfeksiyonlu grupta cerrahi sonrası toplam sağ kalım oranları, diyabetik grupta 1., 2., 3., 4. ve 5. yıl sırasıyla %100, %88.9, %76.5, %64 ve %43.8 iken, diyabetik olmayan grupta %100, %100, %96.7, %92.5 ve %82.8 olarak bulunmuştur. Arada istatistiksel anlamlı farklılık olduğu raporlanmıştır.

Tek değişkenli analiz Child-Pugh sınıflamasının post-operatif kanser nüksüne anlamlı ölçüde katkısı olduğunu, çok değişkenli analiz ise, Child-Pugh sınıflaması B (risk 40,0,%9 SCI 4,4-362,1 p:0,001) ve insülin tedavisini (risk3,9 %95CI 1,0-15,3 p:0,049) post-operatif karaciğer kanseri nüksüne

neden olan faktörler olarak gösterdiğini raporlamışlardır.

Sonuç olarak, bu raporda HCV ilişkili primer karaciğer kanser olgularında insülin kullanımı ve Child skor B olmasının, post-operatif nüks açısından önemli olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, yazarların bu olgularda yakın kan şekeri kontrolünün nüksü azaltabileceği şeklinde spekülatif bir önerileri vardır.

Yorum: Bilindiği gibi kronik HCV enfeksiyonunun neden olduğu fibrozis, diyabet varlığında daha belirgin olmaktadır. Diyabet mellitus, bir çok raporda primer karaciğer kanseri için risk faktörü olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada, HBV enfeksiyonlu olgularda diyabet varlığının, primer karaciğer kanseri için küratif rezeksiyon sonrası nüks gelişimi ve toplam sağ kalım üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Literatürde benzer veriler bildiren raporlar mevcuttur (*Poon RT, et al. Am J Gastroenterol 2002;97:1480-8, Toyoda H, et al. Cancer 2001;91:957-63. Bressac B, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:1973-7*). Bu çalışmada, yazarlar HCV ile ilişkili primer karaciğer kanser olgularında diyabet varlığının, hem rezeksiyon sonrası nüks gelişiminde, hem de total sağ kalımda önemli bir negatif etkiye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak, HCV olgularında böyle bir durumun varlığı söz konusu iken, HBV enfeksiyonunda diyabetin benzer bir etkisinin olmaması tuhaf görünmektedir. Bununla beraber, bildirildiği üzere HBV ve HCV ile ilişkili karaciğer kansinogenezi farklı mekanizmalar içermektedir. HBV virüsü DNA'sını hücre genomuna entegre ederken, HCV etkeni için böyle bir durumun olmadığını biliyoruz. Yani kanserogeneizde sinerjizm HBV ile diyabet mellitustan daha çok HCV ile diyabet varlığı arasında beklenebilir.

Hayvan modellerinde, insülinin kolon karsinogenezi uyardığı (promoter etki), in vitro ortamda bir çok tümör için büyüme faktörü gibi rol oynadığı ortaya konmuştur (*Giovannucci E, et al. Horm Met Res 2003;35:694-704, Tran TT, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;5:1013-15*). Yakın tarihli bir çalışmada da, insülin kullanımının post-operatif kolorektal kanser nüksünü arttırdığı ifade edilmektedir Yüksek insülin düzeylerinin HCV ile enfekte olgularda kronik inflamasyon ve oksidatif stresi artırıp, hepatosit ölümüne ve sonuçta rezüdü hepatositlerde artmış rejenerasyon sinyallerine yol açabileceği bilinmektedir. Aslında, karaciğerde gen ekspresyon profili diyabetik olgularda fibrojenik, anjiogenik ve tümörogenik bir

fenotip yönünde değişmektedir (*Takamura T, et al. Diabetologia 2004;47:638-47*). Bu verilere dayanarak diyabet varlığının fibrogenezi artırarak, HCV ile enfekte olgularda primer karaciğer kanser oluşumunu hızlandırabileceği raporlanmıştır (*Fong DG, et al. Hepatology 2000;32:3-10*). Yani diyabet varlığının HBV ile enfekte olgularda çok az sinerjistik etkisinin olmasına rağmen, HCV ile enfekte olgularda ise bu etkinin çok güçlü sinerjistik yönde olması daha mümkün olarak gözükmemektedir.

Ancak, Komura ve ark tarafından yapılan bu çalışmanın sonuçlarını sınırlayıcı metodolojik yetersizliklerin olduğunu görmekteyiz. Bu retrospektif bir çalışmadır ve içerdiği hasta sayısı güçlü istatistiksel kanıt ileri sürebilmek için yeterli gözükmemektedir. Diğer bir husus ise literatürde benzer olarak HCV ile ilişkili olgularda diyabet varlığının, post-operatif nükse etkisinin araştırıldığı ve diyabet varlığının herhangi bir etkisinin olmadığını ileri süren bir çalışma da mevcuttur (*Huo T, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:1203-8*). Bu çalışma analiz edildiğinde, hakikaten klinik

karakteristikleri, tümör çapı, altta yatan karaciğer histolojisinin Komura ve ark. tarafından yapılan çalışmadan farklı olduğu görülmektedir. Ayrıca, Huo ve ark tarafından yapılan çalışmada, Child skorlama ve tümörün vasküler invazyonu hakkında herhangi bir bilginin olmadığını görmekteyiz. Belki bu farklılıklar bu 2 çalışma arasındaki zıt sonuçların oluşmasında rol oynamış diye düşünülebiliriz.

Sonuç olarak, insulinin fizyopatolojik etkilerinin karaciğerde, kolon ve rektumda veya diğer bir çok organ sisteminde tümör oluşumunu kolaylaştırabileceği deneysel hayvan modelleri ve in-vitro çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu etkinin klinik anlamda sonuçları, özellikle karaciğer kanseri olgularında post-operatif nüksün artması ile ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır. Yazarların bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak ileri sürdükleri gibi postoperatif dönemde yakın kan şekeri kontrolünün, diyabetik primer karaciğer kanserli olgularda nüksü azaltabileceğini söylemek henüz mümkün görünmemektedir.

Güray CEYLAN, Yücel ÜSTÜNDAĞ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak