

AĞIZ KAVİTESİ LARİNK VE NAZOFARİNK SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM HASTALARINDA HEPATİT C'nin GÖRÜLME SIKLIĞININ İNCELENMESİ*

PREVALANCE OF HEPATITIS C IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ORAL CAVITY LARYNX AND NASOPHARYNX

EMEL ÖZCAN[†], GÖKHAN H. ALPASLAN[‡]

ÖZET

Skuamöz hücreli karsinom'un (Squamous cell carcinoma, SCC); oral kavite, larinks ve nazofarinksde en sık karşılaşılan kanser şekli olduğu bildirilmiştir. Herpes simpleks virüsüne (HSV) karşı antikor titrasyonunun, oral kanserli hastalarda, sağlıklı bireylerden oluşturulan kontrol gruplarına oranla daha yüksek olduğu bildirilmekle birlikte ağız kanserleri için viral etioloji şimdilik kanıtlanamamıştır. Son zamanlarda flavivirüs ailesinden bir RNA virüsü olan Hepatit C virüsünün (HCV) oral kanser oluşumunda rol oynadığını öne süren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda, oral bölgedeki hücrelerin, tükürük ve serumda bulunan HCV'üne sürekli olarak maruz kaldığı ve bunun da hücrelerde genetik dengesizlik riskini artırdığı ileri sürülmüştür. Bu hipotez diğer çalışmalarla da desteklenmiştir. Bu çalışmada; HCV ile SCC arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelik olarak; opere edilmiş oral, larinks ve nazofarinks kanserli 150 hastada anti-HCV değerleri incelenmiştir. Kontrol grubu olarak Türkiye'deki kan donörleri ve normal populasyon alınmıştır. Deney ve kontrol gruplarından elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler : Hepatit C virüsü, skuamöz hücreli karsinom

SUMMARY

Squamous cell carcinomas (SCC) are most common type cancer in the oral cavity, larynx and naso-pharynx. Controversially, virutic aetiology of oral cancers could not be well documented at the moment. Although the anticore titration against to Herpes Simplex virus (HSV) in oral cancer cases is higher than the control groups which are composed of healthy, non symptomatic individuals. There are large number of studies suggesting that the Hepatitis C virus (HCV) can play a role in the aetiology of oral cancer. Continuous exposure of cells to salivary or serum HCV in the oral region results in an increased risk of genetic instability was stated. This hypothesis is supported by the other studies. The aim of this study was to evaluate the relation between HCV and SCC in 150 patients whom operated for oral, larynx and naso-pharynx cancers. Patients were assessed for anti-HCV levels and compared with that of blood donors and normal population in Turkey. Statistical analysis revealed no significant difference between study and control groups.

Key words : Hepatitis C virus, squamous cell carcinoma

* Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 6. Uluslararası Bilimsel Kongresinde sunulmuştur.

† Dt. GÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

‡ Prof. Dr. GÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

GİRİŞ

Oral kanserler, bütün tümörlerin %5'ini oluşturmakta ve 50 yaş üzerindeki erkekler, kadınlardan daha sık etkilenmektedirler¹. Larinks karsinomu tüm kanserlerin ancak %2'sini oluşturmakta ve 40 yaşın üstündeki erkeklerde daha sık görülürken nasofa-

rinks karsinomu daha nadir gözlenmektedir¹⁶. Skuamöz hücreli karsinom (Squamous Cell Carcinoma, SCC)'nin oral kavite, larinks ve nasofarinkste en sık karşılaşılan kanser şekli olduğu bildirilmiştir^{6,16}. SCC ağız kavitesinde en sık dilin yan kenarlarında ve ağız tabanında gelişmektedir, damakta ve dil sırtında ise oldukça seyrek görülmektedir. Oral kanserlerle ilişki-

li başlıca etiyolojik faktörlerin; tütün kullanımı, alkol tüketimi ve daha az kanıtlanmış olarak virüslerin olduğu vurgulanmıştır⁶.

Hayvan deneylerinde çok sayıda virüsün onkojenik karakterde olduğu kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra bazı insan kanserlerinin de virüs kökenli olduğunu kanıtlamaya yönelik çalışmalar artmaktadır. En güçlü ilişki sık görülmeyen bir T - hücre lösemi/lenfoması türünün özel bir HTLV - 1 retrovirüsü ile bağlantısıdır. Bir DNA virüsü olan Epstein-Barr virüsünün (EBV) Burkitt lenfomasının endemik Afrika tipi ile ilişkisine yönelik güçlü kanıtlar vardır. Bununla birlikte bu virüsün nasofarinks karsinomunun etyolojisinde yer aldığı öne sürülmüştür. Bununla beraber Sitomegalovirüs (CMV)'üne kaposi sarkomunda; Herpes Simplex Virus (HSV) tip II'ye uterus serviks karsinomunda rastlandığı bildirilmiştir⁵.

Oral karsinomlar için viral etiyoloji kanıtlanmamıştır ancak HSV'üne karşı antikor titrasyonunun oral kanserli hastalarda, sağlıklı bireylerden oluşturulan kontrol gruplarına oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁶. Murrar ve arkadaşları¹¹ HSV tip I ile tütün kullanımının oral kanserlerde sinerjistik bir etki oluşturabileceğini bildirmişlerdir. D'Costa ve arkadaşları⁵ EBV'nün oral kanserlerin etyolojik faktörlerinin arasında olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Human papilloma virüs (HPV)'ün oral kanser oluşumundaki rolünü araştıran çalışmalar yapılmıştır^{9,9}. Bunun yanısıra Hepatit C virüsü (HCV)'nün ve Hepatit G virüsü (HGV)'nün oral kanserler ile ilişkisi araştırılmıştır^{14,13}.

HCV filavivirus ailesinden bir RNA virüsü olup, deng humması, sarı humma gibi hastalık oluşturan patojenleri ve ayrıca sığır viral diyare virüsü ve domuz kolera virüsü gibi hayvan kökenli patojenleri içerir. HCV enfeksiyonu tüm dünyada görülür ve gelişmiş ülkelerin çoğunda HCV antikorunun (anti-HCV) serumdaki prevalansı % 1 - 2 dir. Doğu Avrupa ve Afrika'da daha anlamlı düzeyde enfeksiyon oranlarına rastlanmıştır ve en yüksek prevalans oranlarından birine sahip olan Mısır'da genel popülasyonun yaklaşık %15'inde Hepatit C görülür¹. Türkiye'de HCV prevalansı, kan donörleri ve normal popülasyonda % 0.3 - 1.8 arasında değişen değerlerdedir².

Hepatit C kan yolu ile bulaşan bir enfeksiyon olduğu için kan ve kan ürünleri verilenler ve kan ile temas eden sağlık personeli, I.V. ilaç kullananlar, hemodiyaliz hastaları ve organ transplantasyonu geçiren hastalar yüksek risk grubunu oluştururlar. HCV'nin anneden fetüse bulaşma riskinin %5 olduğu ve cinsel yolla bulaşmanın yaygın olmadığı bildirilmiştir. Çalışmalarının çoğunda, düşük sosyoekonomik düzey risk faktörü olarak bulunmuştur. Traş bıçağı ve diş fırçasının ortak kullanımı, perkütan bulaşma risk faktörleri arasında yer alır. Hepatit C' nin bu kadar uzun süre karanlıkta kalmasının bir nedeni, çoğu zaman klinik yönden sessiz kalmasıdır. Akut enfeksiyonlu hastaların çoğu semptomsuzdur ve küçük bir kısmında sarılık görülür. Kronik HCV enfeksiyonu yorgunluk, eklem ağrısı ve batının üst sağ kadranında rahatsızlık gibi spesifik olmayan semptomlara yol açar ancak yalnızca kronik karaciğer hastalığı veya karaciğer dışı belirtiler ortaya çıktığında hastalarda semptomlar gelişir. Hastaların % 20' sinde HCV enfeksiyonunun ilk 10 - 20 yılında siroz gelişebilir. Hepatoselüler Ca gelişmesinde bir HCV genotipinin etkili olduğu öne sürülmüştür. HCV enfeksiyonu hastaların yaklaşık % 85'inde kronikleşir ve bu HCV RNA'sının serumda sürekli görülmesi ile anlaşılır. HCV enfeksiyonu tanısı esas olarak serumda anti-HCV varlığı ile konulur. Yalnızca akut HCV enfeksiyonunun erken safhalarında ve kronik karaciğer yetmezliği ve AIDS gibi hastalıklarla bağışıklığı baskılanmış olan bireylerde anti-HCV saptanamaz. Bu durumlarda HCV RNA'sını saptayarak dolaşımda virüsün kendisini belirlemek daha uygundur. HCV enfeksiyonunun tedavisinde interferon alfa (INT α) en etkin olarak kullanılan ajandır¹.

Hepatit C'nin birçok karaciğer dışı hastalıkla ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür. B hücreli non-hodgkin lenfoma, Porfria katanea tarda, moorhen kornea ülseri, hipertiroidizm ve hipotiroidizm HCV enfeksiyonu ile ilişkisi tam anlaşılmayan hastalıklardandır¹. HCV'nin siyaloadenitis ve Sjogren's sendromu, oral liken planus (OLP) ve oral kanserler ile ilişkisini ortaya koymayı amaçlayan bir çok çalışma yapılmıştır^{3,4,7,12,13,17}.

HCV' nin oral kanser oluşumunda rol oynadığını ileri süren bir çalışmada; oral bölgedeki hücrelerin

tükrük ve serumda bulunan HCV'ye sürekli maruz kaldığı ve bunun da hücrelerde genetik dengesizlik riskini arttırdığı bildirilmiş, özellikle SCC tipinde gelişen oral kanser hastalarında, anti-HCV ve HCV RNA'sının yüksek prevalansta olduğu rapor edilmiştir¹³.

Çalışmamızda; oral kavite, larinks ve nazofarinksde görülen SCC ile HCV arasında bir ilişkinin var olup olmadığı ve var ise bu ilişkinin niteliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi KBB kliniğinde 1997 Ocak - 1998 Temmuz tarihleri arasında SCC tanısı ile opere edilmiş, yaşları 38 ile 72 (ortalama yaş 55) arasında değişen 138'i erkek, 12' si kadın toplam 150 hasta dahil edilmiştir. Hazırlanan standart formlara hastaların ad, soyad, yaş, cinsiyet, meslek, telefon numarası, sistemik rahatsızlıkları, kan transfüzyonu yapıp yapılmadığı, sigara ve alkol tüketimi ve ailelerinde HCV enfeksiyonu ve kanser hikayesi olup olmadığı gibi anamnez bilgileri ile birlikte anti-HCV seropozitifliğinin yanısıra anti-HBs (HBsAb) değerleri de kaydedilmiştir. Olguların hastalara göre dağılımı Tablo I de görülmektedir. Kontrol grubu, Türkiye'deki kan donörleri ve normal populasyondan oluşturulmuştur.

Tablo I. Olguların hastalara göre dağılımı

Anatomik lokalizasyon	Olgu Sayısı	Erkek / Kadın
Larinks Ca	98	94 / 4
Nazofarinks Ca	8	7 / 1
Dil Ca	15	12 / 3
Dudak Ca	17	15 / 2
Ağız tabanı Ca	12	10 / 2

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen, oral, nazofarinks ve larinks bölgesinde SCC gelişen ve bu nedenle opere edilmiş toplam 150 hastanın sadece 2'sinde anti-HCV seropozitifken, 127'sinin ortalama 20 yıldan beri kronik sigara kullanıcısı, 64'ünün ise anti-HBs seropozitif olduğu bulgulanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

HCV enfeksiyonu tüm dünyada görülme sıklığı ile birlikte HCV antikorunun görülme sıklığı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Türkiye'de, kan donörleri ve normal populasyonda %0.3-%1.8 arasında değişen değerlerde Hepatit C görüldüğü bildirilmiştir².

HCV'nin OLP, Sjörger sendromu ve oral kanserler ile ilişkisini araştırmayı amaçlayan çalışmalar yapılmıştır^{3,4,7,12,13,17}. OLP oral mukozada lokalize kronik enflamatuvar bir lezyondur ve %0.5-2.5 oranında malign transformasyon potansiyeline sahiptir¹⁰. OLP ile HCV arasındaki ilişkinin mekanizması hakkında pek çok görüş ileri sürülmüştür. HCV'nin sıklıkla otoimmün bozukluklarla birlikte görülebildiği ve OLP'un da bunun bir sonucu olarak ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür⁷. Alpaslan ve arkadaşları³, anti-HCV pozitif 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, HCV ile OLP arasında bir ilişki bulamadıklarını ve HCV prevalansındaki farklılıkların bölgesel özelliklerden kaynaklanabileceği bildirmişlerdir.

Nagao ve arkadaşları¹³, Japonya'da en fazla Hepatit C görülen bölge olan Kuzey Kyushu bölgesinde oral kanserler ve sindirim sisteminin diğer kanserleri ile Hepatit C virüsü arasındaki ilişkiyi incelemişler ve oral kanser hastalarında HCV görülme sıklığının test edilen gruplar arasında en yüksek değerde olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada 100 oral kanserin 88'i histolojik olarak SCC'dir ve SCC hastalarının 23'ünde serumda anti-HCV veya HCV-RNA'sı saptanmıştır. Bu sonuca dayanarak, HCV pozitifliği ile oral kanserler arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu ileri sürmüşler, ancak buna sebep olan mekanizmanın henüz belirlenememiş olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar, bu mekanizma ile ilgili olarak, oral bölge hücrelerinin serum ve tükrükteki HCV ile sürekli olarak temaslarını etken olarak göstermişlerdir. Skuamöz hücrelerin bir hastalığı olan, OLP ile HCV arasında da benzer bir mekanizmanın etkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Ayrıca oral kanser hastalarında HCV-RNA'sının, dental tedavi gören ve malign hastalığı olmayan bireylerden oluşturulan kontrol grubundan 1-5 kat fazla olmasının bu düşüncelerini desteklediğini bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmalarında ise Hepatit C'nin tedavisinde kullanılan interferonun

OLP oluşumuna katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir¹². Yapısal olarak HCV'ne benzeyen bir RNA virüsü olan Hepatit G virüsü (HGV)'nün de oral kanser ve OLP'de tek başına etken olup olmadığını araştırmışlar, ancak ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir¹⁴.

Çalışmamızda ise 150 hastadan sadece 2'nin anti-HCV pozitifliği dikkat çekicidir. Özellikle bu iki hastadan birinin daha önce SCC nedeni ile opere edilmiş ve kan transfüzyonu yapılmış olması, anti-HCV pozitifliğinin işlem sırasında bir kontaminasyona da bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bunun sonucu olarak eldeki anti-HCV pozitifliği ile SCC arasındaki ilişki iyice zayıflamaktadır.

Çalışma sonuçları itibari ile değerlendirildiğinde; HCV'nin direkt olarak oral kavite, nazofarinks ve larynx SCC'ları üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak bu sonuçla ilgili olarak, çalışma grubunun kısıtlı sayıda olması nedeni ile kesin bir yargıya varılamaması, çalışma grubunun artırılması gerektiği ve ancak bu konudaki çalışmaların yoğunlaştırılması ile kesin sonuçların ortaya çıkabileceği gerçeğini de ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Adrian M. Hepatitis C. The Lancet 351: 351-355, 1998.
2. Aktaş F. Hepatit C. Galenos Mart : 18-23, 1998.
3. Alpaslan C, Arslan A. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda Hepatit C virüsü ve oral liken planus arasındaki ilişkinin araştırılması. GÜ Dişhek. Fak. Derg. 16:33-36, 1999.
4. Bagan JV, Ramon C, Gonzales L, Diago M, Millian MA, Cors R, Lioria E, Cardona F, Jimenez Y. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 85:532-536, 1998.

5. D'Costa J, Saranath D, Sanghvi V, Mehta AR. Epstein Barr virus in tobacco induced oral cancers and oral lesions in patients from India. J Oral Pathol Med 27:78-82, 1998.
6. Eversole LR. Ağız Boşluğu ve Dişler: Uluoğlu Ö. Patoloji: Güneş Kitabevi Ankara, 640-657, 1987.
7. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C. Lymphocytic sialadenitis of Sjorgen's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 339:321-323, 1992.
8. Lakshmi S, Nair SA, Pillai MR. Oral cancer and human papillomaviruses: is there a link? J Surg Oncol 52:193-196, 1993.
9. Mao EJ, Oda D, Haigh WG, Beckmann AM: Loss of the adenomatous polyposis coli gene and human papillomavirus infection in oral carcinogenesis. Eur J Cancer B Oral Oncol 32B:260-263, 1996.
10. Mc Cartan BE, Jontell M, Jungel P. Meeting Report. Third European Congress of Oral Medicine. Oral Diseases 3:43-48, 1997.
11. Murrah VA, Gilchrist EP, Moyer MP: Attenuation of the natural course of herpes simplex virus infection in human oral epithelial cell cultures by smokeless tobacco extracts suggests the possibility of a synergistic mechanism for carcinogenesis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 81:63-69, 1996.
12. Nagao Y, Sata M, Ide T, Suziki H, Tanikawa K, Itoh K, Kameyama T. Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. Eur J Clin Invest 26:1171-1174, 1996.
13. Nagao Y, Sata M, Naguchi S. High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with oral cancer. J Oral Pathol Med 24: 354-360, 1995.
14. Nagao Y, Sata M, Naguchi S, Mizokami M, Kameyama T, Tanikawa K. GB virus infection in patients with oral cancer and oral lichen planus. J Oral Pathol Med 26:138-141, 1997.
15. Robbins SL, Kumar V. Neoplazi: Uluoğlu Ö. Patoloji. Güneş Kitabevi Ankara, 232-271, 1987.
16. Robbins SL, Kumar V. Solunum Sistemi: Uluoğlu Ö. Patoloji. Güneş Kitabevi Ankara, 525-592, 1987
17. Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. J Oral Pathol Med 19:389-396, 1990.

Yazışma adresi

Dt Emel Özcan
GÜ Dişhekimliği Fakültesi
Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi
Anabilim Dalı
06510 Emek-ANKARA