

Sirotik Hastalarda Hepatoselüler Kansere Taramasında Tomografi

Arzu Tiftikçi¹, Ali Sever², Davut Tüney², Yeşim Karagöz³, Nurdan Tözün¹, Osman Özdoğan⁴

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Hepatoselüler kanser (HSK) kronik karaciğer hastalarında önemli mortalite nedenidir. Bu çalışmanın amacı sirotik hastalarda HSK taraması yapılırken 6 aylık alfa-feto protein (AFP) ve ultrasonografi (USG)'ye ek olarak yıllık bilgisayarlı tomografi (BT) takibinin etkisini ve maliyet analizini araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: İki yıl boyunca toplam 39 sirotik hasta 6 aylık USG ve AFP ölçümüne ek olarak yıllık abdominal BT ile izlendi.

Bulgular: Hastaların 22'si erkek, 17'si kadındı (ortalama yaş: 62 ± 10). Onbeş hasta hepatit B ile, 9 hasta hepatit C ile, 4 hasta hem hepatit B hem de C ile infekteydi. Ayrıca 3'ü hepatit B virusu ile infekte ve alkol kötüye kullanımı vardı. Yine bir hasta hem hepatit C ile infekteydi, hem de alkol kötüye kullanımı vardı. Yedi hasta kriptojenik siroz nedeniyle takipteydi. Hastaların siroz tanısı ile takip süreleri ortalama 3.4 ± 2.7 yıldır. Bu tanıları klinik, biyokimyasal, ultrasonografik ve endoskopik bulgularla koyuldu. Takip sırasında 39 hastanın beşinde BT'de 1,2 ile 5 cm arasında değişen karaciğer kitleleri saptandı. Bu beş kitleden sadece biri ek incelemeler sonrası rezeksiyon gerektiren malignite çıktı. Bu da HSK değil kolanjiokarsinomaydı. Diğer dört hasta da ise ek olarak yapılan abdominal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) veya BT arteriografiye rağmen herhangi bir lezyon saptanmadı. Bir hastanın altı ayda bir yapılan AFP+USG incelemesinin maliyeti 150 TL, yıllık 39 hastanın maliyeti ise 11700 TL idi. Otuz dokuz hastanın yıllık abdominal BT bedeli ise 9009 TL idi. Beş hastaya yapılan ek incelemelere baktığımızda ek incelemelerin maliyeti ise 1947 TL idi.

Sonuç: BT ile yapılan ek inceleme HSK'nin erken saptanmasını sağlamadığı gibi sirotik hastaların yıllık takip maliyetini arttırmaktadır.

Anahtar sözcükler: hepatoselüler karsinoma, tarama, bilgisayarlı tomografi

SCREENING FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH COMPUTED TOMOGRAPHY

Hepatocellular carcinoma; ultrasound; alpha-feto protein; computed tomography

Aim: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a significant cause of mortality in patients with chronic liver disease. The aim of this study was to analyze cost and the effectiveness of HCC screening in cirrhotic patients using abdominal computer tomography (CT) yearly in addition to ultrasonographic (USG) examination of the liver and serum alpha-feto protein (AFP) assay every 6 months.

Patients and Methods: A total of 39 patients were followed-up for two years by screening with USG evaluation and AFP assay every 6 months and with contrast-enhanced abdominal CT yearly.

Results: The patients comprised 22 men and 17 women (mean age: 62 ± 10 years). Fifteen patients had hepatitis B virus, 9 had hepatitis C virus, 4 had both hepatitis B and C viruses, 3 had hepatitis B virus and ethanol abuse, 1 had hepatitis C and ethanol abuse and 7 had cryptogenic cirrhosis. The mean duration of cirrhosis was 3.4 ± 2.7 years. The diagnosis of liver cirrhosis was made on clinical, biochemical, USG and endoscopic findings. In a total of 39 patients, 5 of them had suspected hepatic lesion with a size of 1.2–5 cm upon examination with abdominal CT. Only one patient was diagnosed with cholangiocarcinoma but not with HCC with additional examination with CT arteriography and was underwent resection. No lesion was determined in other 4 patients examined additionally with abdominal MRI or abdominal CT arteriography. The cost of USG examination and serum AFP assay of one patient every 6 months was approximately 150 TL. The total yearly cost of USG + serum AFP of 39 patients was 11700 TL. The total yearly cost of abdominal CT of 39 patients was 9009 TL. Considering 5 patients with suspected lesions, the total cost of additional examinations was 1947 TL.

Conclusion: Additional screening with CT did not improve the early detection of HCC but increased the yearly cost in cirrhotic patients.

Key words: hepatocellular carcinoma, screening, computed tomography

Hepatoselüler kanser (HSK) önemli bir kanser ölüm sebebidir (1). HSK gelişiminde en önemli risk faktörü zeminde karaciğerin sirotik olmasıdır (2). Özellikle öngörülen HCV epidemisi nedeniyle HSK'li hasta oranının artması beklenmektedir. HSK'nin önlenmesi ve/veya küratif tedavilerden faydalanabileceği erken dönemde saptanması, HSK'ye bağlı ölümleri azaltmak için en iyi yaklaşımlardır (1). Kabul edilmiş HSK tarama şekli özellikle sirotik hastalarda 6 ayda bir serum AFP ölçümü ve karaciğer USG ile taktır. BT'nin erken evrede HSK'yi yakaladığıyla ilgili çalışmalar bir üstünlük saptanmamış çalışmalara göre daha fazla sayıdadır. Ama HSK taramasında maliyet etkinlik analizi yapılmış fazla çalışma bulunmamaktadır. Sirotik hastalarda HSK taraması iyi seçilmiş gruplara uygulandığında maliyet etkin bulunmuştur (3). Maliyet etkinlik analizleri HSK taramasının o toplumdaki yaygınlığına, görülme oranına ve ülkenin sağlık politikalarına ayırdığı ödeneğe göre belirlenmesi önerilmektedir (4). HSK riski taşıyan hastalara önerilen tarama şekli; kan testleri (AFP), radyolojik görüntülemeler (USG, BT) veya kan testlerinin radyolojik görüntülemelerle birlikte uygulanmasıdır. Her tarama metodunun kendine göre etkinliği ve maliyeti bulunmaktadır.

Biz bu çalışmamızda sirotik hastalarda HSK taramasında 6 aylık serum AFP seviyesi ölçümü ve USG'ye ek olarak yıllık abdominal BT takibinin etkisini ve maliyet etkinliğini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışma popülasyonu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü'nde nisan 2004 – mayıs 2005 tarihleri arasında yatırılarak veya ayaktan karaciğer sirozu tanısı ile takip edilen 39 hasta çalışmaya alındı. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan, takibe gelmeyen veya daha önce HSK tanısı almış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma protokolü Helsinki deklarasyonu etik kılavuzuna göre hazırlandı. Çalışmaya alınan bütün hastalar tarama başlamadan onam formunu imzaladı. Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komisyonundan onay aldı.

Hastaların altı ayda bir serum AFP düzeyleri ölçüldü, abdominal usg'leri yapıldı. Ek olarak her hastaya yılda bir defa IV kontrastlı abdominal BT yapıldı. USG ve/veya BT'de şüpheli lezyonu olan her hastaya kontrastlı arteriyel arteriografi veya abdominal MRG (Signa Horizon, GE Medical Systems, Milwaukee, USA) ile ek inceleme yapıldı. AFP ölçümü immunoenzimoloji yöntemi ile yapıldı

(Commercial Kit Aceso Beckman Coulter). AFP düzeyi 200ng/ml üzerinde ve/veya takipte artış gösteriyorsa patolojik kabul edildi.

Ultrasonografik değerlendirme

Çalışmanın başında her hasta deneyimli bir radyolog tarafından frekans aralığı 2.0-5.0 MHz olan konveks prob kullanılarak sonografi ile değerlendirildi (Logic 400, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI).

Kontrastlı abdominal BT

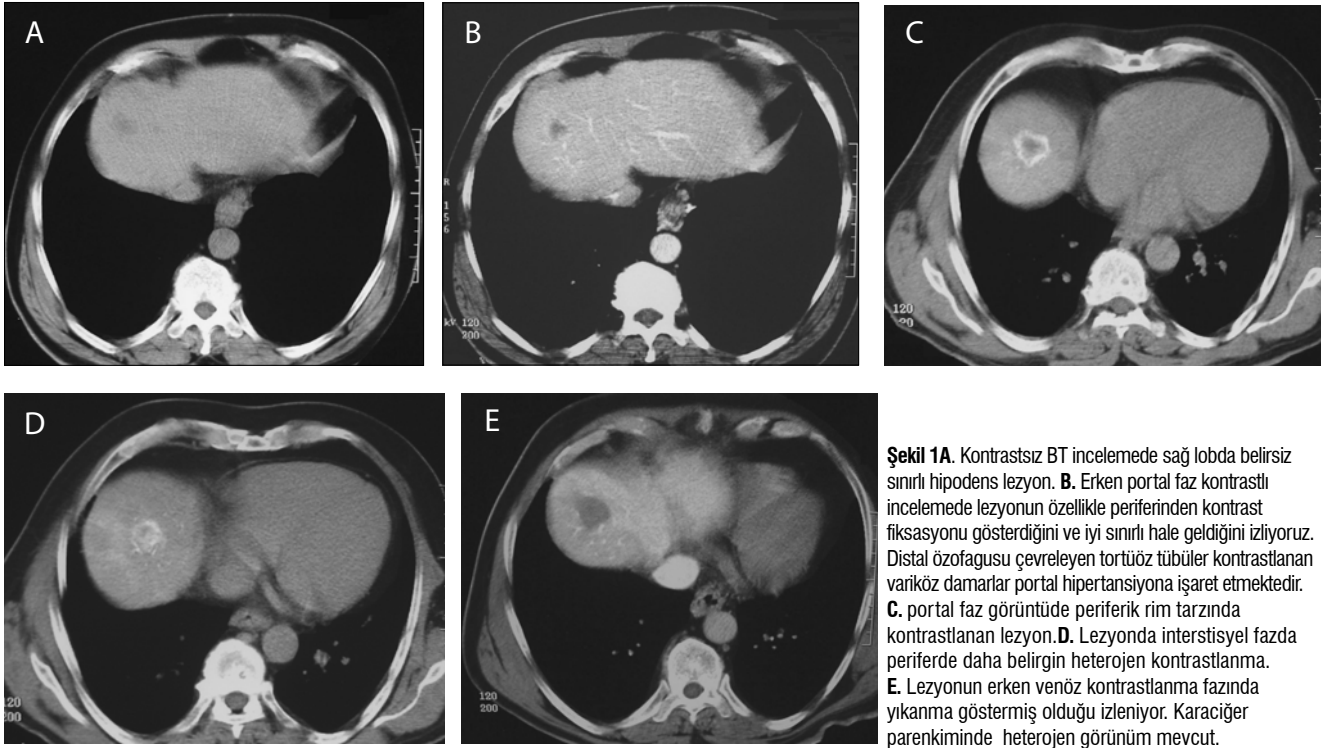
Çalışmanın başında her hastaya intravenöz (IV) kontrastlı abdominal BT'de yapıldı (HiSpeed Advantage, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI). Iopromide (Ultravist 300 mg I/mL, Schering, Berlin, Germany)'in venöz enjeksiyonu öncesinde kontrastsız rutin BT görüntüleri elde edildi. Kontrast verilmesinden 20-25 sn. sonra arteriyel faz görüntüleri alındı. 60-70 sn sonra ise geç portal venöz faz görüntüleri alındı. Tüm BT inceleme sonuçları sonografi bulgularını bilmeyen deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel analizler

Veriler SPSS 10.0 versiyonu ile yapıldı. Sonuçlar "ortalama \pm standart sapma ve uygun olduğu yerde yüzde (%) olarak verildi. Ultrasonografi ve tomografi için duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değerler hesaplandı.

Sonuçlar

Çalışmaya 22 erkek ve 17 kadın dahil edildi. Yaşları 42 ile 80 arasındaydı (ortalama: 62 ± 10). Onbeş hasta hepatit B ile, 9 hasta hepatit C ile, 4 hasta hem hepatit B hem de C ile infekteydi. Ayrıca üçü hepatit B virusu ile infekte ve alkol kullanımı vardı. Yine bir hasta hem hepatit C ile infekte hem de alkol kötüye kullanımı vardı. Yedi hasta kriptojenik siroz nedeniyle takipteydi. Siroz tanısı ile takip süreleri bir ayla on yıl arasındaydı (ortalama 3.4 ± 2.7). Hastaların Child-Pugh sınıflaması ise 19 (%49)'u A, 14(%36)'ü B, ve 6(%15)'i ise C idi. Çalışma başlangıcında serum AFP seviyesi 9.6 ± 19.4 ng/mL (0.8-84 ng/mL) idi (Tablo 1). Hastalara siroz tanısı klinik, biyokimyasal, ultrasonografik ve endoskopik bulgularla konuldu. Takip sırasında 39 hastanın beşinde tomografide 1,2 ile 5 cm arasında hepatik kitleler saptandı. Bu beş hastaya ek olarak abdominal MRG veya abdominal BT arteriografi yapıldı (Tablo 2). Bu beş hastadan sadece birinde ek olarak yapılan BT arteriografi ile rezeksiyon gerektiren malignite saptandı. Bu lezyon Şekil 1(A-E)'de görülen 2 cm çapındaki lezyondu ve bu lezyon da HSK değil kolanjiokarsinomaydı. Diğer dört hastada ise



Şekil 1A. Kontrastsız BT incelemede sağ lobda belirsz sınırlı hipodens lezyon. **B.** Erken portal faz kontrastlı incelemede lezyonun özellikle periferinden kontrast fiksasyonu gösterdiğini ve iyi sınırlı hale geldiğini izliyoruz. Distal özofagusu çevreleyen tortüöz tübüler kontrastlanan variköz damarlar portal hipertansiyona işaret etmektedir. **C.** portal faz görüntüde periferik rim tarzında kontrastlanan lezyon. **D.** Lezyonda interstisyel fazda periferde daha belirgin heterojen kontrastlanma. **E.** Lezyonun erken venöz kontrastlanma fazında yıkanma göstermiş olduğu izleniyor. Karaciğer parenkiminde heterojen görünüm mevcut.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun özellikleri (n=39).

Yaş	62 ± 10
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	22/17
Hepatit B virusüne bağlı siroz	15 (38%)
Hepatit C virusüne bağlı siroz	9 (23%)
Hepatit B + Hepatit C	4(10%)
HB virusü + alkol kötüye kullanımı	3 (8%)
HC virusü + alkol kötüye kullanımı	1(2.5%)
Kriptojenik Siroz	7(18%)
Child-Pugh sınıflaması	
A	19(49%)
B	14(36%)
C	6(15%)
AFP çalışma girişinde (ng/ml)	9.6 ± 19.4
Veriler ortalama ± SD veya n (%).	
AFP: alfa- feto protein	

ek olarak yapılan abdominal MRG veya BT arteriografiye rağmen herhangi bir lezyon saptanmadı.

Hiçbir hastada takip sırasında AFP ölçümlerinde patolojik yükselme saptanmadı. Duyarlılık analizleri tomografi için 0.96 (CI 0.86-0.99), ultrasonografi için 0.02 (CI 0.00-0.13) olarak hesaplandı. Diğer yandan özgüllük analizleri tomografi için 0.13 (CI 0.04 - 0.27) ultrasonografi için 1.00 (CI

Tablo 2. Kontrastlı abdominal BT'de şüpheli hepatik lezyon saptanan hastaların major özellikleri.

	Serum AFP (ng/mL)	BT'deki şüpheli lezyonun yer ve boyutu	USG	Ek inceleme	Son tanı
1. hasta	81	sağ lob posteriyor (10 mm)	Lezyon yok	BT arteriografi	Benign nodüler lezyon
2. hasta	4	Sol lob Lateral (3 cm)	Lezyon yok	BT arteriografi	Benign nodüler lezyon
3. hasta	20	Sağ lob anterior (5 cm)	Lezyon yok	MRG	Benign nodüler lezyon
4. hasta	1.5	sağ lob posteriyor (12 mm)	Lezyon yok	MRG	Benign nodüler lezyon
5. hasta	2.2	Sağ lob anterior (2 cm)	Lezyon yok	BT Arteriografi+ operasyon	Kolanjio-karsinoma

AFP: alfa- fetoprotein, BT: Bilgisayarlı tomografi, USG: ultrasonografi, MRG: magnetik rezonans görüntüleme

0.91-1.00) olarak hesaplandı. Ultrasonografi, lezyonu olmayan hastaları bulmakta daha özgüldü. Batın tomografisinin yanlış negatiflik oranı 0, ultrasonografinin ise 0.5 bulundu. Yanlış pozitiflik oranları ise tomografi için 0.09 ve ultrasonografi için olarak saptandı.

Ek incelemelerin maliyeti

Bir hastanın altı ayda bir yapılan AFP+USG incelemesinin maliyeti 150 TL, yıllık 39 hastanın maliyeti ise 11700 TL idi. Otuz dokuz hastanın yıllık abdominal BT bedeli ise 9009 TL idi. Beş hastaya yapılan ek incelemelere baktığımızda ek incelemelerin maliyeti ise 1947 TL idi.

Tartışma

Kanser taramasının önemli noktası kanser gelişmesi muhtemel hastaların belirlenmesi, doğru hastaya doğru testin yapılmasıdır (5). Tarama testleri tanı testi değildir, geniş bir hasta topluluğu içinde o hastalık riskini taşıyan hastaları taşımayanlardan ayırmak için kullanılan testlerdir. Bu nedenlerle HSK taramasında ideal tarama yöntemi HSK'ye yönelik olmalı ve premalign dönemde (örneğin sirotik evrede) rastlanabilecek lezyonları (rejeneratif, displastik nodüller gibi) dışlayabilmelidir. Kolay ölçülebilir, kolay uygulanabilir, minimal invaziv hem hasta hem de doktor tarafından kabul gören bir yöntem olmalıdır. Amerikan karaciğer araştırmaları derneği (AASLD) 'nin 554 üyesine sorularak yapılan ulusal bir çalışmada üyelerin %84'ü sirotik hastalarını altı aylık aralarla AFP ve USG ile takip ettiklerini belirtmişler (6). Son zamanlarda bu tür takibinde yukarıdaki ihtiyaçları ne kadar karşıladığı tartışılır olmuş, rutin takipte BT, MRG gibi daha detaylı radyolojik görüntülemelerin taramada kullanılması gündeme gelmiştir.

MR görüntülemenin, HSK tanısında BT incelemeye göre hafifçe artmış tanılabilirliğini destekler nitelikte çalışmalar mevcuttur (7, 8). Karaciğer transplantasyonlu hastalarda yapılmış prospektif bir çalışma, BT'nin duyarlılık ve özgüllük oranları (sırasıyla % 61 ve % 66) ile karşılaştırıldığında MRG'nin duyarlılık ve özgüllük oranlarının (sırasıyla % 75 ve % 76) ortalama 3.1 lik olabilirlik oranıyla HSK tanısında BT (1,8' lik olabilirlik oranı)'ye göre daha iyi olduğunu göstermiştir (9).

Bizim çalışmamızda taramaya eklediğimiz BT iki yıllık takipte HSK saptanmasına ek katkı sağlamadığı gibi benign oluşumları da HSK gibi görüp ek tetkiklerle değerlendirme zorunluluğu maliyeti arttırmıştır. Çalışma devam ederken MRG'nin daha etkin olduğu yönünde çalışmaların yayınlanması, bizim de BT'nin lezyon saptadığı hastalarda ek incelemede MRG kullanmamız aynı çalışma dizaynının MRG ile devam etmesi gereğini doğurmuş, çalışmanın BT ile takibi iki yılda sonlandırılmıştır. Hiçbir hastamızda bu takip süresince HSK gelişmemiş, USG'nin yakalayamadığı bir kolanjiokarsinom olgusunu BT saptamıştır. Bu avantajlı görülse de hem amacımızın HSK taramak olduğu, hem de diğer ek dört hastanın sadece radyolojik görüntülemelerle kitlesinin benign olarak saptandığı hatırlanmalıdır. Bizim çalışmamıza göre sirotik hastalarda altı aylık USG ve AFP takibine yıllık BT eklemek, ek tetkikleri arttırmakta sirotik hastaların takip maliyetlerini arttırmaktadır.

Kaynaklar

1. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford). 2005;7(1):26-34.
2. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1998 Jan;27(1):273-8.
3. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. Am J Med 1996; 101: 422-34.
4. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. Gut 2001; 48: 251-9.
5. Meissner HI, Smith RA, Rimer BK, et al. Promoting cancer screening: learning from experience. Cancer 2004.; 101: 1107-17.
6. Chalasani N, Said A, Ness R, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in the United States: results of a national survey. Am J Gastroenterol 1999; 94(8); 2224-9.
7. Kinsky GA, Lee VS, Thiese ND, et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explant correlation. Radiology 2001; 219: 445-54.
8. Rode A, Bancel B, Douek P, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. J Comput Assist Tomogr 2001; 25: 327-36.
9. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. Hepatology 2003; 38: 1034-42.