

Gloria Golf Resort Belek /
Antalya

9-12 Mart 2022

KLİMİK
2022
HİBRİT

Kronik Viral Hepatitli Hastalarda HSK Tanı ve Yönetimi

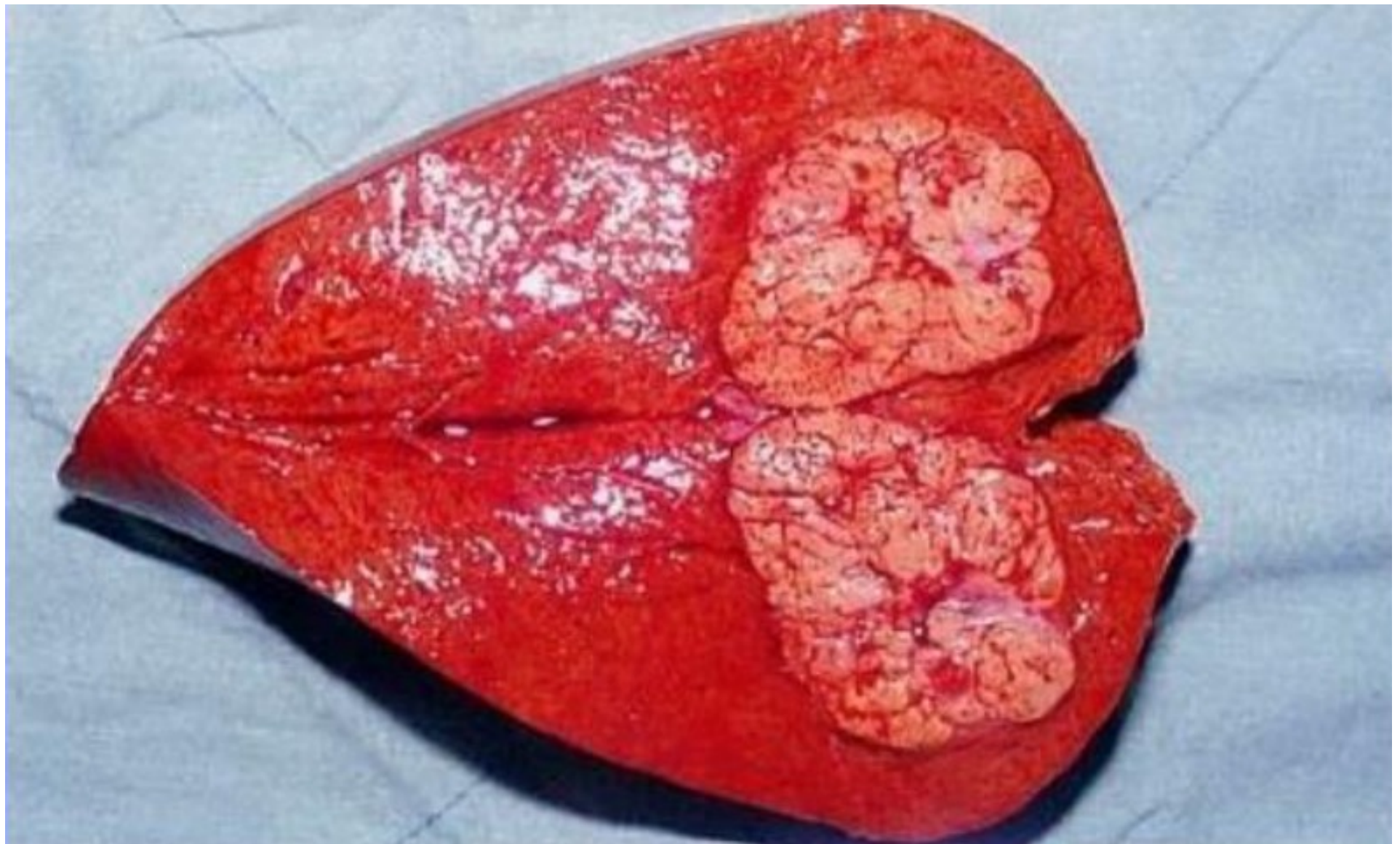
Dr. Mehmet Demir

Mustafa Kemal Üniversitesi

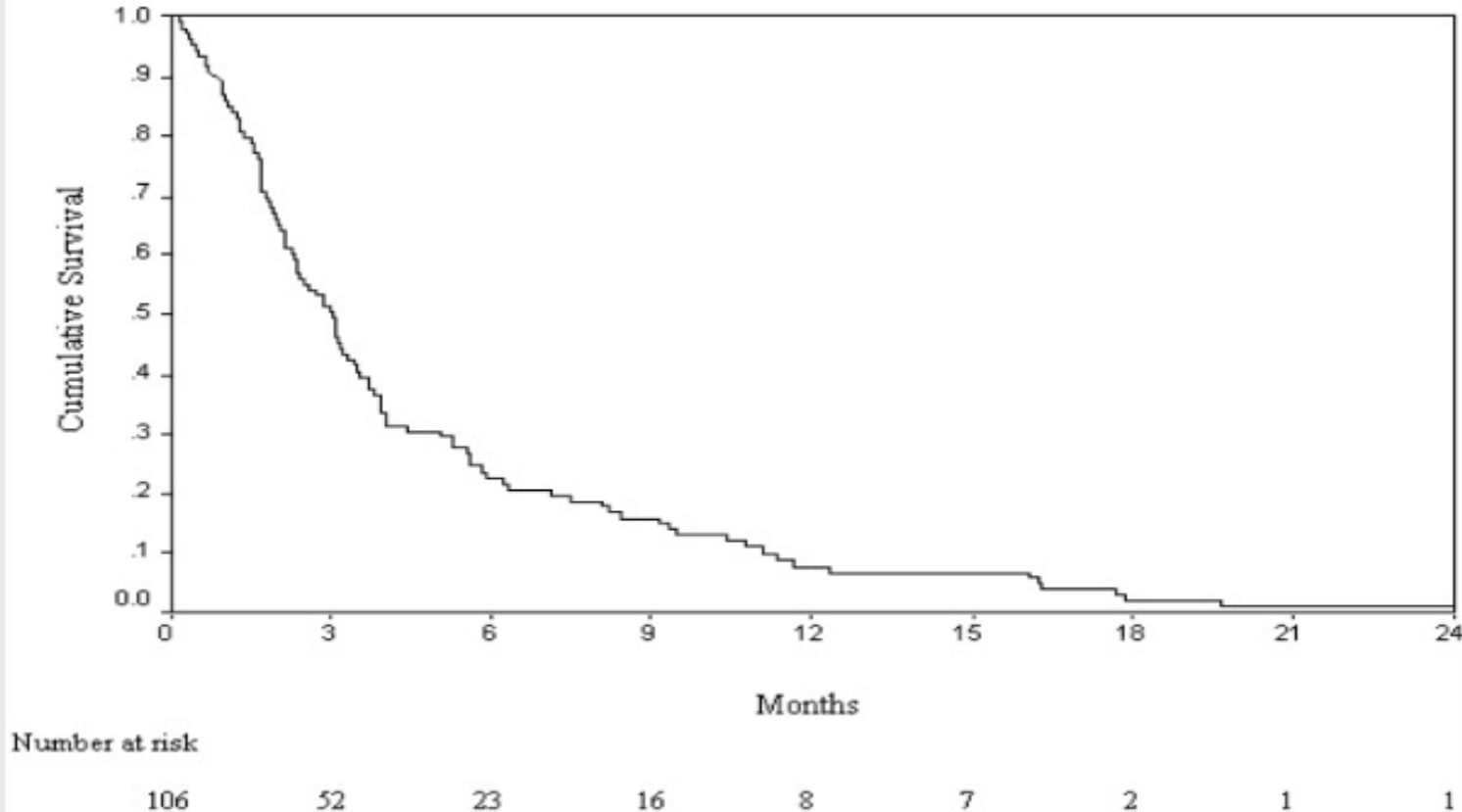
Sunum Akışı

Kronik Viral Hepatitli Hastalarda HSK Tanı ve Yönetimi

- Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri
- Hepatokasinogenez
- Tarama ve erken tanı
 - Tanı
 - Tedavi
- Korunma

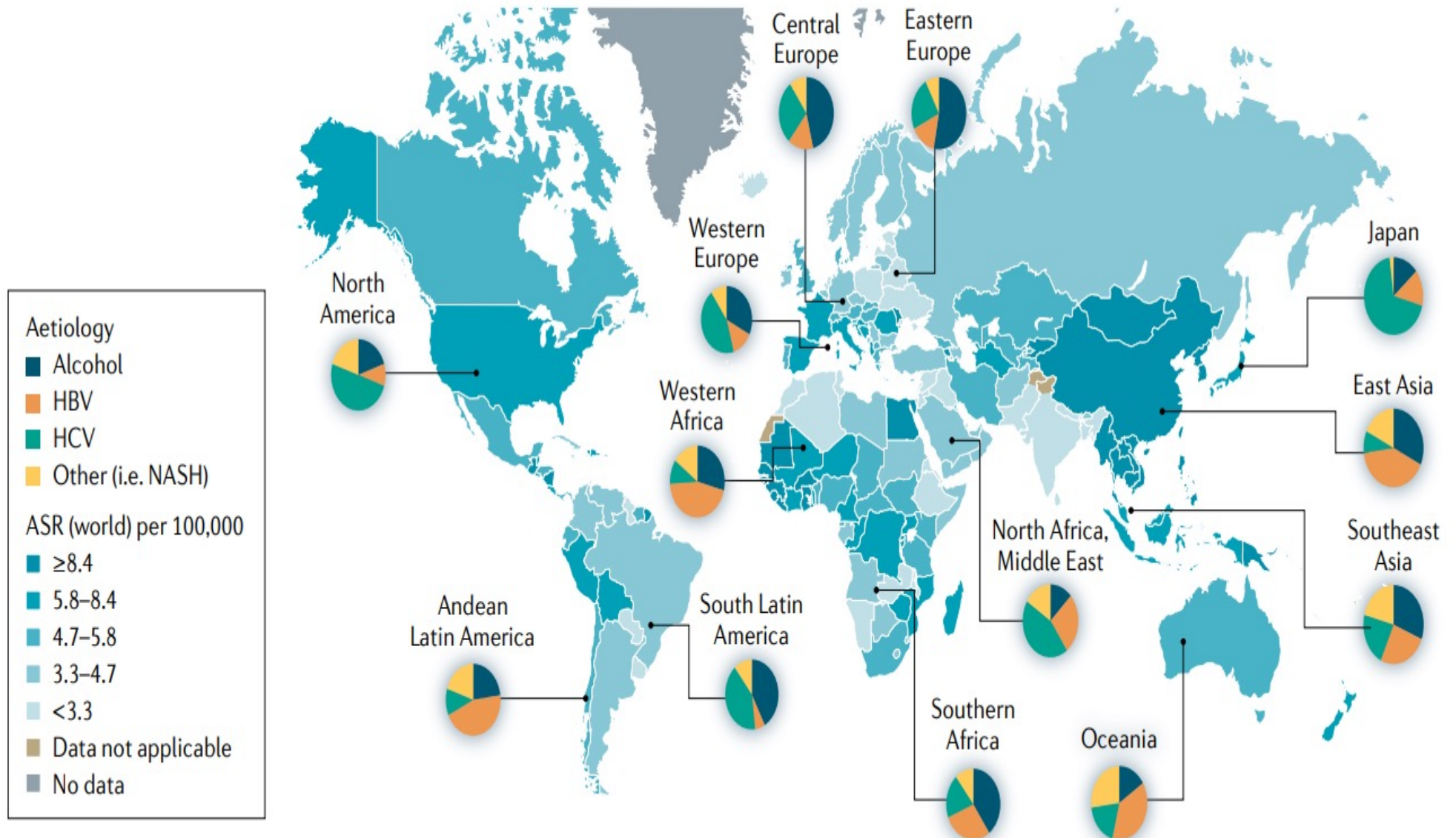


HCC Doğal seyir



Overall survival of 106 untreated hepatocellular carcinoma patients.

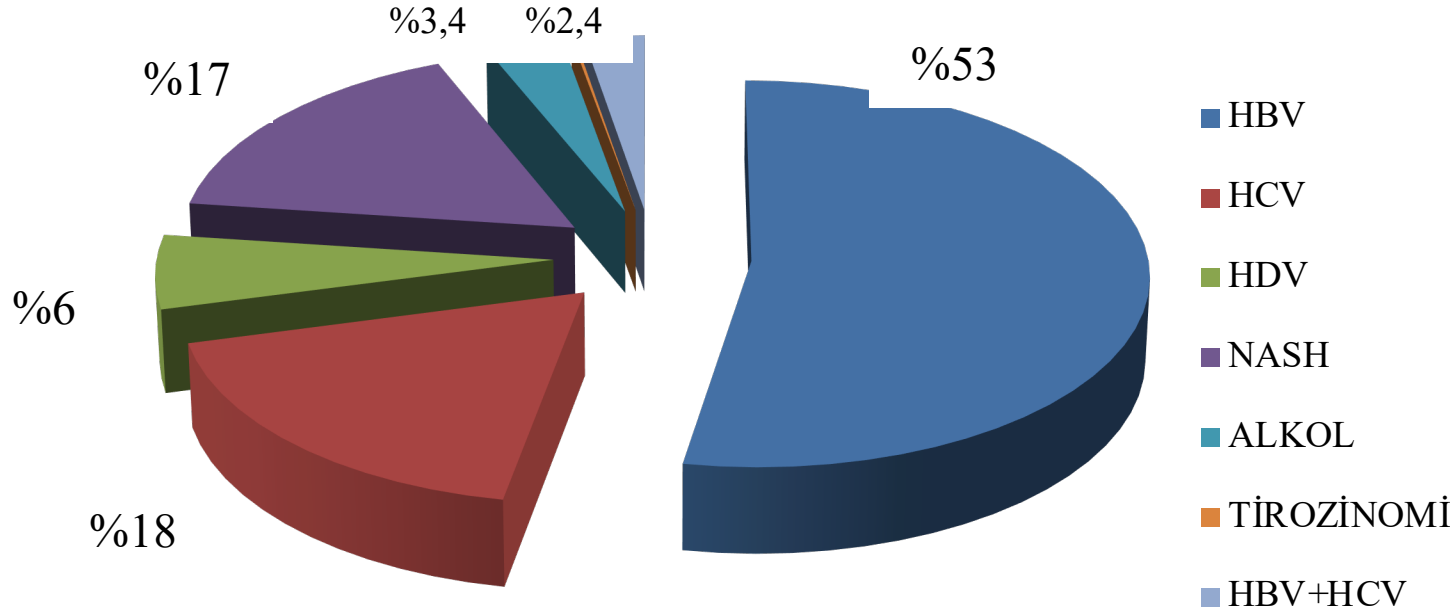
Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri



Llovet JM et al, Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jan 21;7(1):6.

Hepatosellular Karsinoma'da Risk Faktörleri

Total 2492 hasta



Etiyoloji	Sayı	%
HBV	1317	53
HCV	450	18
HDV	154	6
NASH	416	17
ALKOL	84	3.4
HBV+HCV	67	2,4
Tirozinomi	4	0,2

“Charactristics of hepatocellular carcinoma agressiveness factors in Turkish Patients”

Çukurova Ü, Dicle Ü, Florence Nightingale H, Memorial H, İnönü Ü, Ankara Ü, Mersin Ü, Hacattepe Ü, Erciyes Ü, Fırat Ü, Dokuz Eylül Ü, Kent H, Mustafa Kemal Ü, Eskişehir Osmangazi Ü, İstanbul Ü.Selçuk Ü, GATA

Akkız et. al. Oncology 2017

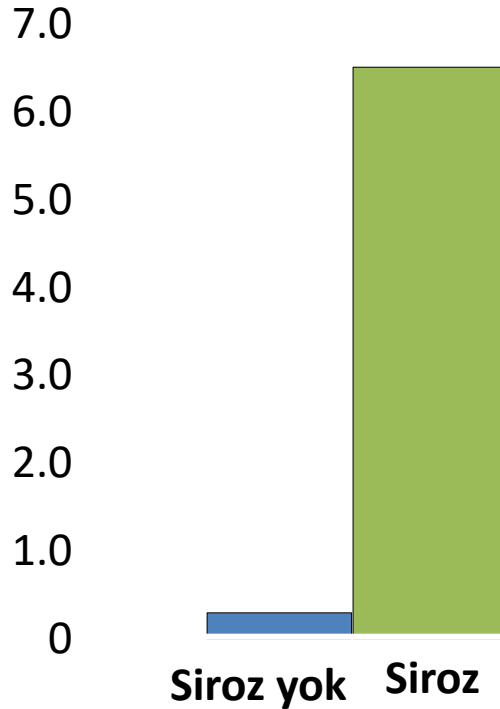
HCC ile ilişkili kronik viral hepatitler

- HBV
- HCV
- HDV
- HEV?

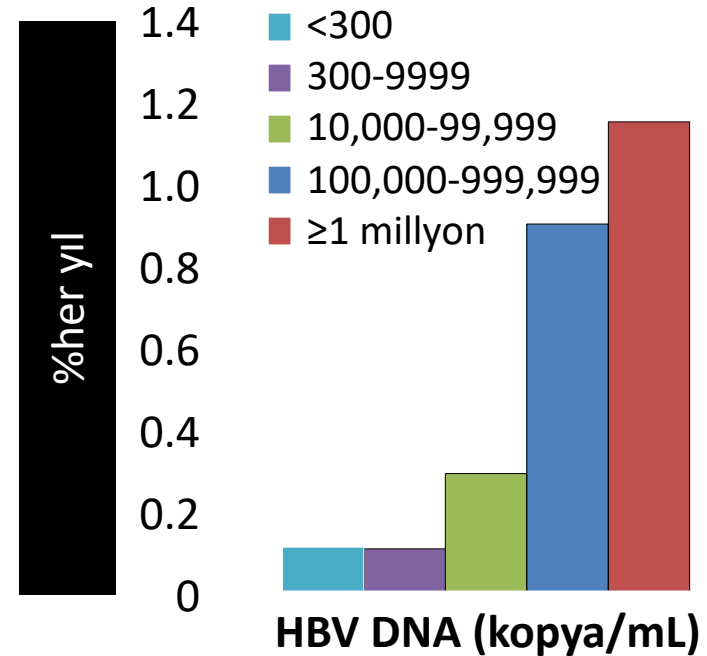
REVEAL: Kronik Hepatit B Hastalarında HCC Riski

- Tayvan'da 3653 tedavi edilmemiş HBsAg-pozitif yetişkin ortalama 11.4 yıl boyunca takip edildi; başlangıçta %85 HBeAg negatif

Siroz ve siroz olmayanlarda HCC insidansı

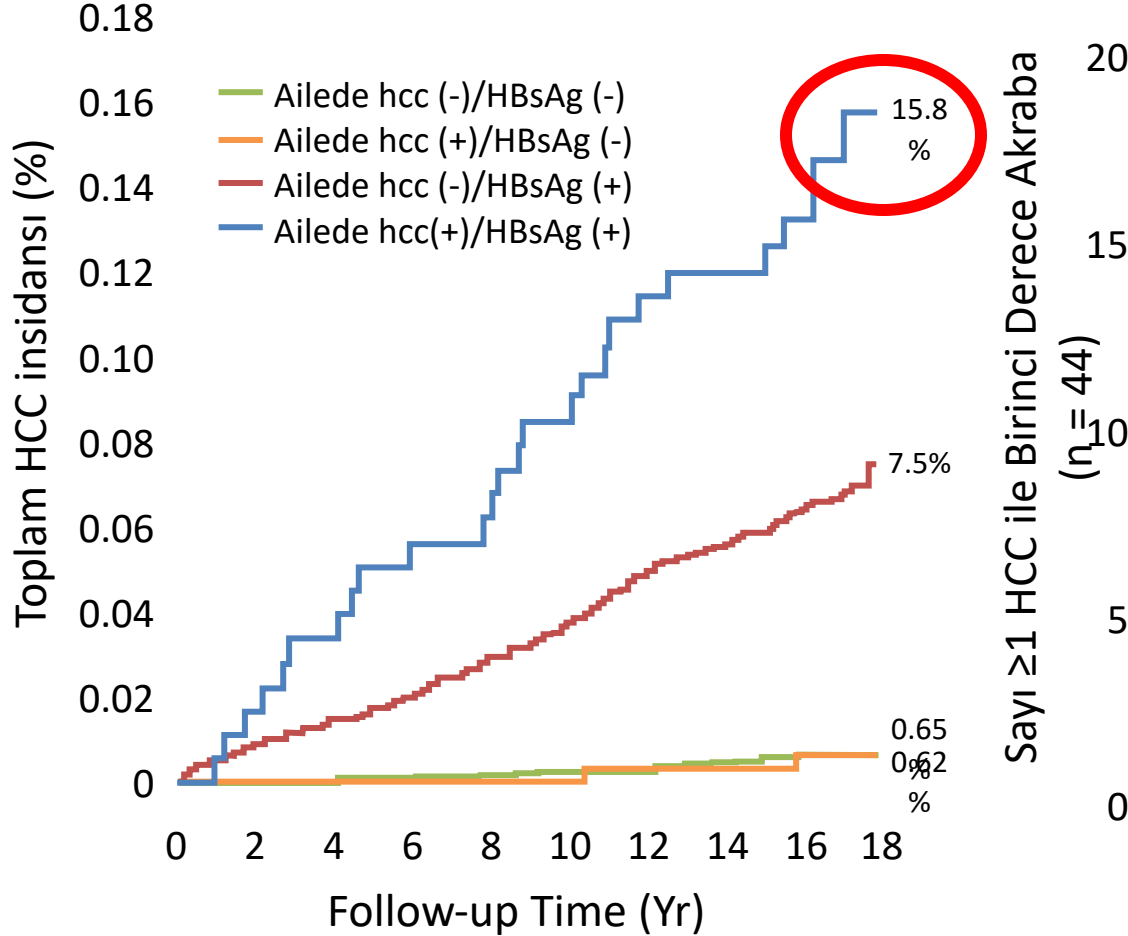


HBVDNA düzeyine göre HCC sıklığı

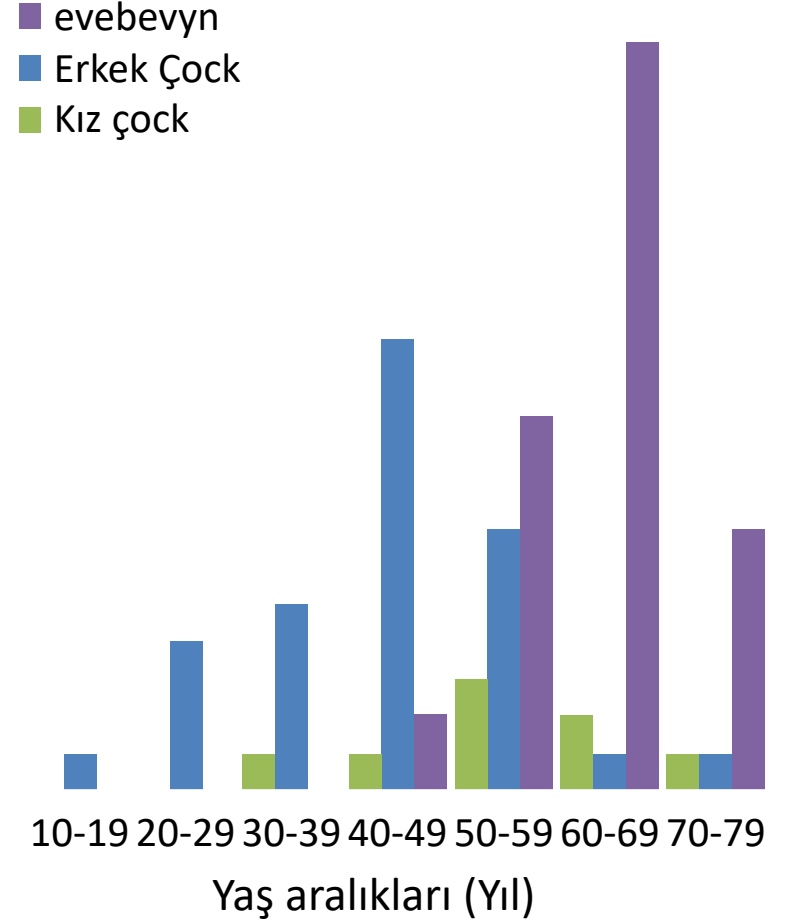


Ailede HCC hikayesi olanlarda HCC riski

Ailesinde HCC olanlarda HBsAg durumuna göre HCC insidansı



Ailelerde HCC Başlangıcının Yaş Dağılımı



HBV ve HCV durumuna göre HCC riski

Çalışmanın özelliği	Çalış sayısı	Vaka sayısı/kontrol sayısı			HCC riski için OR (95% CI)			P _{heterojenite} *	Birlikte enfeksiyonun HCC üzerine etkisi
		Sadece HCV	Sadece HBV	HBV + HCV	Sadece HCV	Sadece HBV	HBV + HCV		
Tün çalışmalar	22	933/670	2002/2807	233/143	27.6 (20-38)	23.4 (17-32)	51.1 (34-78)	.003	Toplam etki
▪ Vaka kontrol	20	921/241	3343/994	229/35	27.0 (19-39)	25.4 (18-36)	62.2 (38-103)	.002	Toplamından fazla
▪ Kohort	2	12/429	81/2231	4/108	19.7 (12-32)	22.1 (7-66)	27.2 (14-52)	.452	Toplamından az
▪ HBV endemik	16	459/596	1855/2764	186/142	23.0 (16-34)	24.7 (17-35)	52.4 (32-85)	.005	Additive
▪ HCV dominat	5	474/74	147/43	47/1	45.3 (25-81)	38.9 (14-109)	142.3 (43-469)	.074	Supraadditive
▪ Non endemik	1	Not provided	Not provided	Not provided	17.3 (12-25)	9.2 (4.5-19)	15.0 (5.0-40)	.824	Subadditive

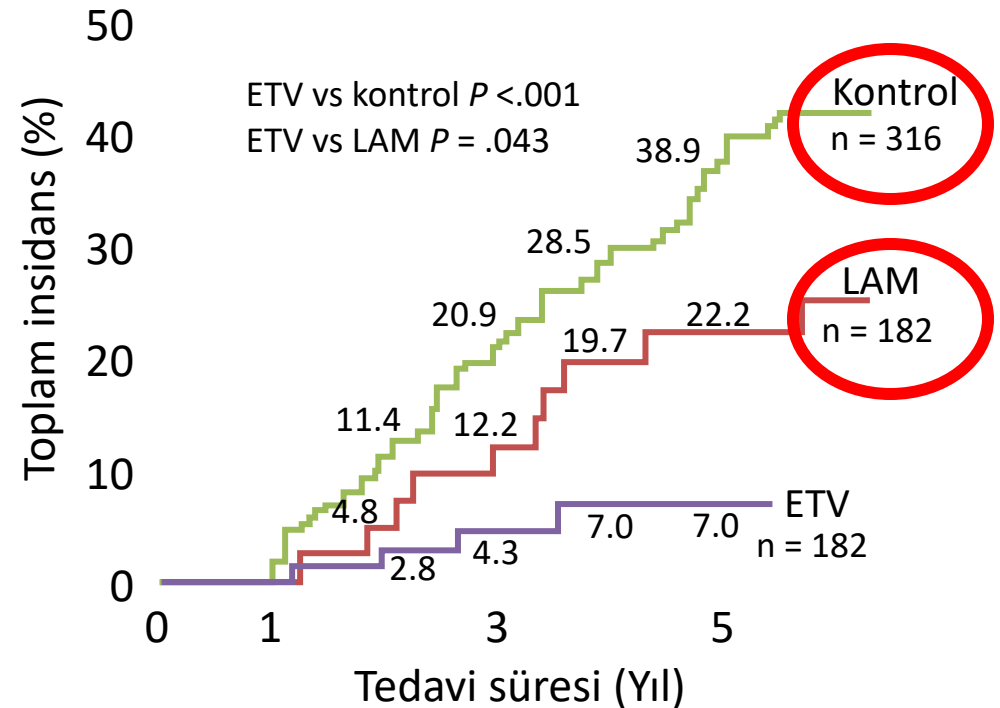
Çalışma dizaynı

Çalışma bölgesi

HCC gelişimi için diğer önemli risk faktörleri

- Alkol kullanımı, Sigara, Erkek cins
- DM/metabolik send/Yağlı KC
- HbeAg pozitifliği (ileri yaşlarda)
- HBsAg 1000 IU/ml (AntiHbe+ düşük vire)
- HDV, HIV
- HBV genotip
 - C vs B Asya'da¹
 - F1 Alaska yerlilerinde²
- Antiviral tedavi yetersizliği veya yokluğu¹

ETV ve LAM ted alan ve tedavisiz kontrol HBV sekonder sirotik hastalarda HCC riski propensity-matched cohort analizi



HBV/Yağlı KC sıklığı

**Kronik Hepatit Tanısı ile Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastalarda
Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Sıklığı**
**Mehmet Demir¹, Nurel Gyursel Mustafa², Tümay Özgür³, İlke Evrim
Seçinti³**

1. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD

2. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD

3. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji ABD

Nash Aktivite Skoru	Yüzde (Sayı)
0-2	%74.4 (n=61)
2-4	%12.2 (n=10)
5 ve üzeri	%13.4 (n=11)

DM okült HBV HCC risk artışı

> Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008 Jul;20(7):668-73. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f55e1e.

The prevalence of occult hepatitis B virus infection in type 2 diabetes mellitus patients

Mehmet Demir ¹, Ender Serin, Savaş Göktürk, Nevin Akcaer Ozturk, Sevsen Kulaksizoglu, Uğur Yılmaz

Affiliations + expand

PMID: 18679070 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f55e1e

Conclusion: These data suggest that the prevalence of occult HBV infection is higher in diabetics compared with healthy controls and this may contribute to the increased prevalence of primary hepatocellular carcinoma in diabetics.

- HBsAg klirensi genel olarak olumlu bir prognoza rağmen, HCC riskini ortadan kaldırmamaktadır (2).

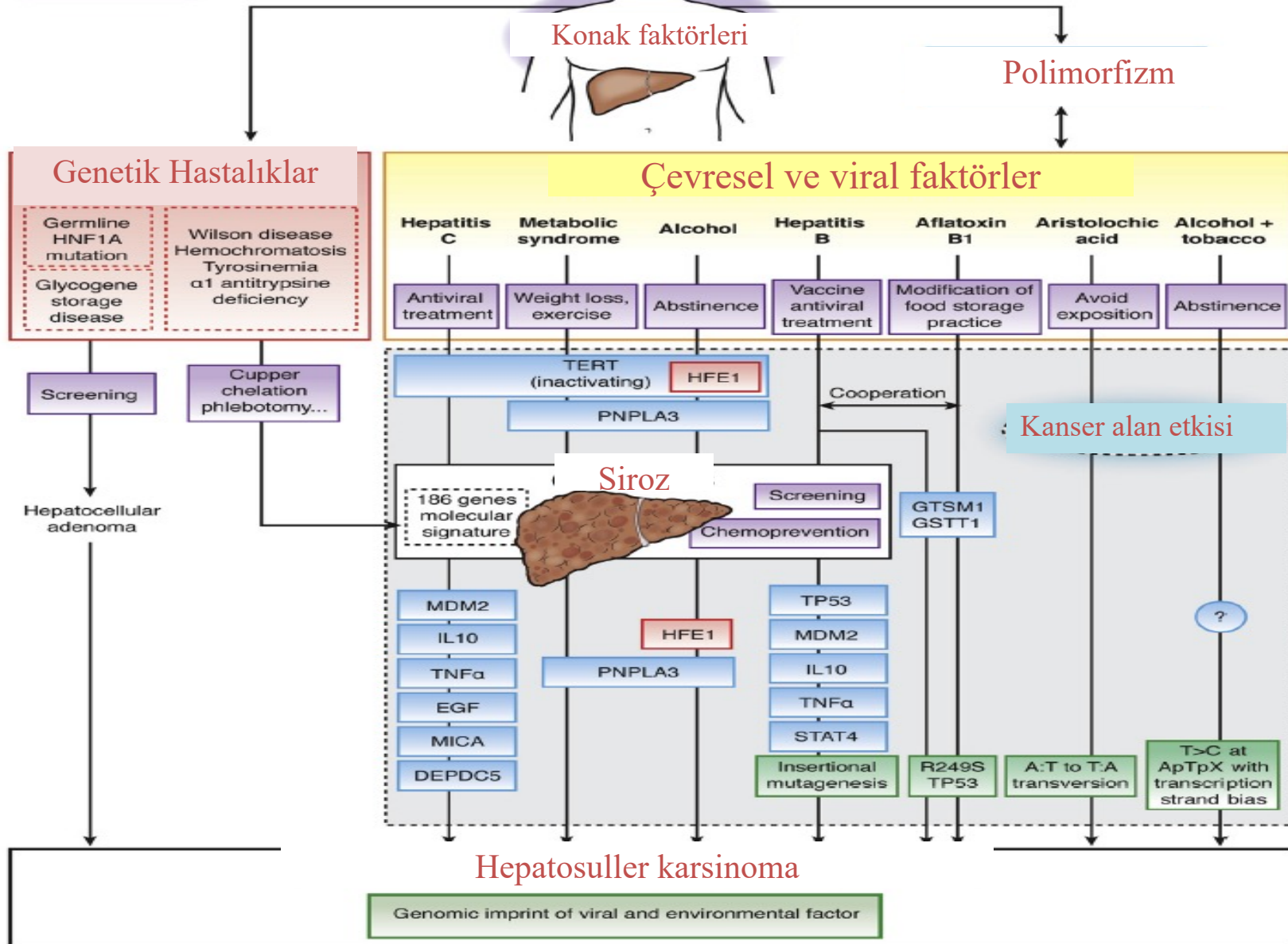
HCV'de HCC için risk faktörleri

- Hemen hemen sadece siroz
- Her yıl %1-4 oranında
- Erkek cinsiyet, alkol ve sigara kullanımı,
- Obezite ve diabetes mellitus,
- Diğer virüsler ile koenfeksiyonlar (HIV, HBV)

Hepatokarsinogenez

Viral enfeksiyon ile Hepatokarsinogenez - Mekanizmalar

- Mendelian disease
- Polymorphism
- Genomic imprint of genotoxic
- Potential treatment



Viral Enfeksiyon İle İlişkili Hepatik Karsinogenez

Kronik viral enfeksiyonlu hastalarda hepatik karsinogenez mekanizmaları.

	Ana Mekanizmalar	İlgili yollar
HBV	- Hepatik hücelere entegre HBVDNA	WNT-sinyalleme
	- Nükleer transkripsiyon faktörleri ve transdüksiyon yolları ile X protein etkileşimi	PI3K/Akt/mTOR Ras/ERK1/2
	- Aflatoksin maruziyeti	p53 (aflatoksin maruziyeti)
HDV	- Bağışıklık cevabında değişiklikler	TGF- β , Smad3, STAT3, NF κ B
	- Epigenetik değişiklikler	İnterferon Sisteminin Kaçınılması
	- Oksidatif stres	
HCV	- Oksidatif stres	Yağ asitlerinin birikmesi-NF κ B
	- Mikrobiyal strese uyum	TERT, β -katenin, p53, Rb, KEAP
	- Antijen sunan hücreler	IFN- β , IL-1 β , IL-6, TNF- α artı

Tarama ve erken tanı

Erken tanı ve tarama

Yazı Tipi: Calibri, 11, Metni Kaydır, Genel, Sayı, Koşullu Biçimlendirme, Tablo Olarak Biçimlendir, Hücre Stilleri, Ekle, Sil, Biçim, Otomatik Toplam, Dolgu, Temizle, Sırala ve Filtre Uygula, Bul ve Seç

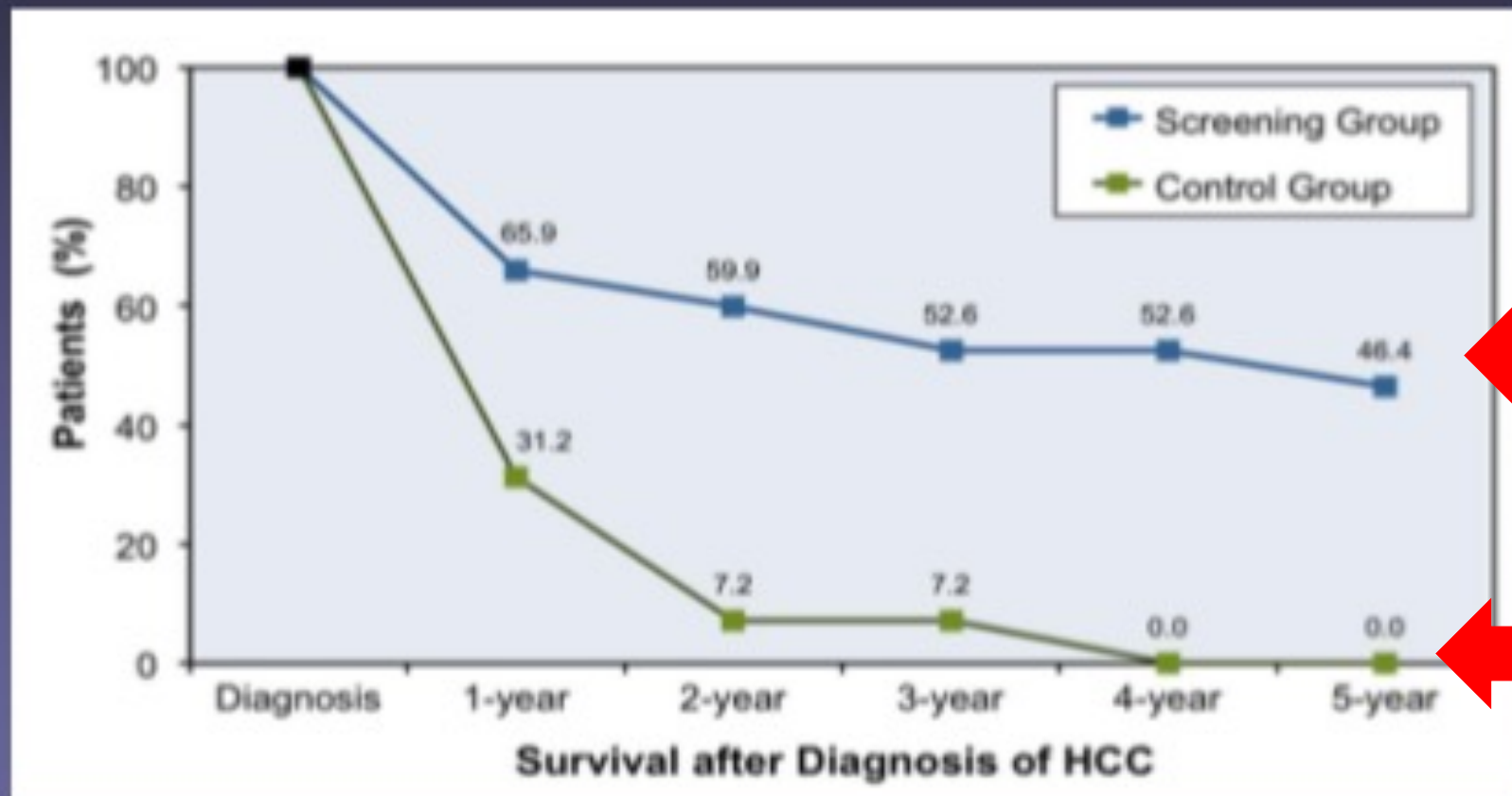
7

176000

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK
MEHN	74	E	HATAY	5287	YOK	YOK	NEGATIF	140	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	POZITIF	VAR	13(C)	27			7X9,5CM	yok					pozitif			YOK	9AY	takipte,yz	7,20	23,3	302000		
SEMN	29	K	HATAY	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	5(A)	6			49X67MM	YOK						pozitif		YOK	8. ay	takipte,yz	11,90	35,2	358000		
AHME	48	E	REYHANU	NEGATIF	NEGATIF	5,99	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK					5,5X5,4CM	YOK							YOK	3AY	3.ay	13,60	42,7	114000			
KAMU	63	E	REYHANU	4017	NEGATIF	7,51	0,277	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	VAR					4,6X4,8CM	YOK								ULAŞILAMIYOR		12,20	36,3	71000			
MEHN	76	E	HATAY	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	VAR					2,5CM	YOK					pozitif			17. ay		17	6,90	22,4	135000	18,8	
HAYD	85	E	İSKENDER	NEGATIF	18,43	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK					14,8X11,1	YOK								1,5AY	takipte,yz	8,90	30,4	242000			
GÜLER	53	K	YAYLADAİ	NEGATIF	NEGATIF	0,28	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK					11X11X7,5	VAR								2 ay	2.ay	8,50	28,8	416000			
KASIM	70	E	SURİYE	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	NEGATIF	NEGATIF	YOK					6X5CM	YOK								4. ay	4.ay	10,80	33,8	21000			
MERY	53	K	REYHANU	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	NEGATIF	NEGATIF	YOK					20X15 CM	YOK								ULAŞILAMIYOR		12,30	39	364000			
ISMAİ	68	E	REYHANU	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	NEGATIF	NEGATIF	YOK						YOK								ULAŞILAMIYOR							
MIRA	56	K	HATAY	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	NEGATIF	NEGATIF	VAR					3 cm	YOK					pozitif			36 AY	takipte,yz	9,09	25,8	221000			
YUNU	71	E	ANTAKYA	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	NEGATIF	NEGATIF	YOK					4	YOK					pozitif	pozitif		31	takipte,yz	8,60	28,1	73000			
İSME	80	E	İSKENDER	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	NEGATIF	NEGATIF	YOK					3,5CM	YOK					pozitif				4AY	takipte,yz	11,00	31,9	161000		
ISMAİ	76	E	HATAY	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	NEGATIF	NEGATIF	YOK											pozitif				12AY	12. ay	7,90	26,8	107000	36,6	
YUNU	80	E	HATAY	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														1AY	1.ay	11,60	34,7	268000			
NEDİN	89	E	SAKARCAİ	NEGATIF	31,2	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														1.ay	1 ay	11,40	40,3	695000			
HİDİR	82	E	REYHANU	NEGATIF	26,2	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														ULAŞILAMIYOR		12,40	37,4	502000			
MEHN	85	E	KAVASU	NEGATIF	165,9	POZİTİF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														2.ay	2.ay	10,20	31,3	49000	210		
EMİNİ	83	K	KIRIKHAN	NEGATIF	854	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														ULAŞILAMIYOR		10,60	34,2	130000	32,3		
RAMA	62	E	MELIKANL	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														36AY	takipte,yazıyor						
GÜLS	57	K	HASSA	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														1.ay	1.ay	15,50	47,5	294000			
MEHN	74	E	CURCULU	NEGATIF	10,3	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														ULAŞILAMIYOR		11,60	33,3	96000			
AHME	74	E	HATAY	POZİTİF	NEGATIF	POZİTİF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														ULAŞILAMIYOR		9,68	28,5	60300			
HAYA	60	K	HATAY	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														2AY	2.ay	9,50	29,2	229000			
EMİNİ	94	K	HATAY	NEGATIF	POZİTİF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														1.ay	1.ay	9,12	27,2	266000			
DURS	78	K	HATAY	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														1.ay	1.ay	9,12	26,9	533000			
AŞİR	73	E	HATAY	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														3.ay	3.ay	14,00	45,4	132000			
HİKM	67	E	HATAY	POZİTİF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														7AY	takipte,yz	9,90	32,3	295000			
MESL	90	E	HATAY	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK														25AY	25. ay						
BEDİA	87	K	HATAY	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK														ULAŞILAMIYOR							
OSMA	57	E	HASSA	POZİTİF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	VAR	11(C)	21			5 cm	yok								pozitif	12. ay	takipte,yz	7,73	21,2	180000		
MEHN	74	E	MELIKANL	NEGATIF	POZİTİF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	6(A)	9			4 cm	yok						pozitif		VAR	7. ay	takipte,yz	12,80	38,5	140000		
MEHN	88	E	ALTINÖZÜ	POZİTİF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	POZİTİF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	10C	8				yok	VAR	POZİTİF						VAR	ULAŞILAMIYOR						
AVİNİ	82	E	ANTAKYA	NEGATIF	POZİTİF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	POZİTİF	145.000	NEGATIF	NEGATIF	VAR	10C	25		15MM	YOK					pozitif	pozitif	YOK	17.ay	takipte,yz	10,60	30,4	267000		
OSMA	87	E	KIRIKHAN	POZİTİF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	88				73X95X85	YOK						pozitif		YOK	12AY	12. ay	8,13	24,9	420000		
HATİC	60	K	KİLİS	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	78				19X17MM	yok								YOK	pozitif	29.ay	takipte,yz	14,60	45,3	300000	
MEHN	86	E	HASSA	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	5A				20CM	yok								YOK	1 ay	1.ay	7,60	24,2	225000		
MUST	81	E	HATAY	POZİTİF	POZİTİF	NEGATIF	NEGATIF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	VAR	13C				46X41MM	yok						pozitif		YOK	6 AY	takipte,yz	10,70	34,8	144000	
MEHN	88	E	REYHANU	NEGATIF	POZİTİF	YOK	YOK	NEGATIF	POZİTİF	NEGATIF	POZİTİF	POZİTİF	726.000	NEGATIF	NEGATIF	VAR	98				120MM	yok								YOK	3AY	3. ay	11,90	35,9	282000	
MAHİR	50	E	ANTAKYA	POZİTİF	NEGATIF	YOK	YOK	POZİTİF	NEGATIF	YOK	NEGATIF	YOK	POZİTİF	POZİTİF	YOK	98				7CM	yok						pozitif		YOK	5AY	5.ay	9,00	28,5	202000		
0 KEMA	73	E	HATAY	POZİTİF	NEGATIF	YOK	YOK	POZİTİF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	NEGATIF	NEGATIF	YOK	10C				2X3CM	yok								YOK	ULAŞILAMIYOR		12,50	36	2666000		
1 SABAH	59	E	SAMANDI	NEGATIF	POZİTİF	YOK	YOK	NEGATIF	POZİTİF	YOK	POZİTİF	1042000	POZİTİF	NEGATIF	NEGATIF	VAR	13C				7X10CM	yok					pozitif	pozitif	YOK	31AY	31 ay	9,70	32,1	137000		
2 ZEHR	72	K	KIRIKHAN	NEGATIF	POZİTİF	YOK	YOK	NEGATIF	POZİTİF	YOK	NEGATIF	YOK	NEGATIF	NEGATIF	YOK	78				5X8CM	yok						pozitif		YOK	24.ay	24. ay	11,70	38,3	345000		
3 ABDU	81	E	HATAY	POZİTİF	NEGATIF	YOK	YOK	YOK	POZİTİF	YOK	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	YOK	10C				17X21MM	yok							VAR		16AY	takipte,yz	14,90	41,3	179000		
4 SERİF	83	E	HATAY	NEGATIF	POZİTİF	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	POZİT																							

Tarama İşe Yarıyor mu?

- ❖ n=18000 hasta (çoğu HBV)
- ❖ RCT bir çalışma



Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis

Amit G. Singal^{1,2,3*}, Anjana Pillai⁴, Jasmin Tiro^{2,3}

Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis

- Medline 1990-2014 yılları arasındaki HSK taraması etkinliği ile ilgili çalışmaların taranması
- Toplam 47 çalışma dahil edilmiş
- 9 prospektif, 38 retrospektif kohort çalışması
- Toplam 15.158 hasta

Sonuç:

- HSK taraması erken evrede HSK saptama ile ilişkili (odds ratio [OR] 2.08, 95% CI 1.80–2.37)
- HSK taraması küratif tedavi ile ilişkili (OR 2.24, 95% CI 1.99–2.52)
- HSK taraması uzamış survival ile ilişkili (OR 1.90, 95% CI 1.67–2.17)

Erken tanı ve tarama; kimi tarayalım?

	AASLD (2018)	EASL (2018)	APASL (2017)
Tarama popülasyonu	Aşağıdaki tüm HBsAg pozitif hastalar	Child Pugh A ve B Sirotik hastalar,	Sirotik hastalar
	Siroz	Child Pugh C karaciğer	Sirotik olmayan
	Kırkı yaş üstü Asyalı	nakli bekleyen sirotik	HBsAg pozitif
	veya siyah erkekler	hastalar	hastalar:
	Elli yaş üstü Asyalı	Sirotik olmayan ancak orta	50 yaşından büyük
	kadınlar	veya yüksek HCC riski	Asyalı kadınlar
	HCC öyküsü olan 1.	olan HBV hastaları	40 yaş üstü Asyalı
	derece akraba	(PAGE-B skoru sırasıyla	erkekler
	Hepatit D enfeksiyonu ile	10–17 ve ≥ 18 puan,	20 yaşından büyük
	birlikte enfeksiyon	Kafkas hastaları)	Afrikalı hastalar
		Sirotik olmayan ancak F3	Ailede HCC öyküsü
		hastaları olanlar bireysel	
		risk değerlendirmesine	
		dayalı olarak taranmalı	

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 2018, 69, 182–236.
 Terrault, N.A.; Lok, A.S.F.; McMahon, B.J.; Chang, K.M.; Hwang, J.P.; Jonas, M.M.; Brown, R.S., Jr.; Bzowej, N.H.; Wong, J.B. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018, 67, 1560–1599.
 Omata, M.; Cheng, A.L.; Kokudo, N.; Kudo, M.; Lee, J.M.; Jia, J.; Tateishi, R.; Han, K.H.; Chawla, Y.K.; Shiina, S.; et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: A 2017 update. Hepatol. Int. 2017, 11, 317–37

Risk skorlamaları

Kronik HBV'li hastalarda HCC riskinin değerlendirilmesi için yayınlanan skorlama sistemleri

İsim (Ref.)	Antiviral Tedavi Kullanımı	Hastalar (Sayı ve Etnik Köken)	Puana Dahil Edilen Değişkenler	Risk Kategorileri (Skorlar)	Risk Kategorisine Göre HCC İnsidansı	NPD (%)
GAG-HCC (77)	Yok	820 Asyalı ve Kafkasyalı	Yaş, cinsiyet, HBV-DNA, siroz	Düşük (<101) Yüksek risk (>101)	Veri yok	10 yılda %99
CU-HCC (78)	Yok	1055 Asyalı ve Kafkasyalı	Yaş, HBV-DNA, siroz, bilirubin, albümin	Düşük (<5), Orta (5-20) Yüksek riskli (>20)	5 ve 10 yıllık HCC'siz sağkalım oranları: Düşük: %98,3 ve %97,1 Orta: %90,5 ve %71,0 Yüksek: %78,9 ve %67,7	10 yılda %97
RSW-HCC (80)	Yok	538 Asyalı ve Kafkasyalı	Cinsiyet, siroz, AFP	Düşük (<4.5) Yüksek riskli (>4.5)	Veri yok	10 yılda %98.8
PAGE-B (81)	Entekavir/tenofovir	1325 Asyalı ve Kafkasyalı	Yaş, cinsiyet, PLT	Düşük (<9), Orta (10-17) Yüksek riskli (>18)	Düşük: 5 yılda %0 Orta: 5 yılda %3 Yüksek: 5 yılda %17	5 yıl %100
REAL-B (82)	Var (belirtilmemiş)	5365 Etnik köken mevcut değil	Yaş, cinsiyet, alkol kullanımı, siroz, AFP, PLT, diyabet	Düşük (<3) Orta (4-7), Yüksek riskli (8-13)	Düşük: 5 yılda < %1,38 ve 10 yılda <3,28 Orta: 5 yılda <%10.24 ve 10 yılda <22.82 Yüksek: 5 yılda %90,37'ye kadar ve 10 yılda %99,63'e kadar	Veri yok

HCC: hepatoselüler karsinom, NPV: negatif prediktif değeri; AFP: alfa-fetoprotein, PLT: trombosit sayısı

HCC risk stratification after cure of hepatitis C in patients with compensated advanced chronic liver disease

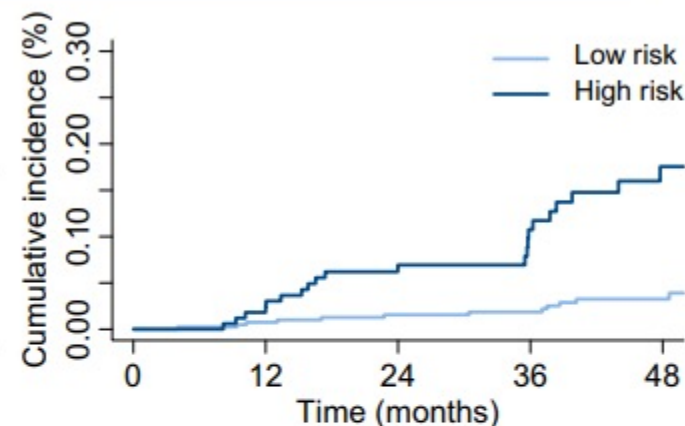
Georg Semmler^{1, 2}, Elias Laurin Meyer³, Karin Kozbial¹, Philipp Schwabl^{1, 2}, Stefanie Hametner-Schreil⁴, Alberto Zanetto⁵, David Bauer^{1, 2}, David Chromy^{1, 2}, Benedikt Simbrunner^{1, 2}, Bernhard ...^{1, 2, 3, 4, 5}

HCC risk stratification after cure of hepatitis C in patients with cACLD

AFP/LSM/albumin-based

AFP ≥ 4.6 ng/ml → 3 points
Age ≥ 59 years → 2 points
LSM ≥ 19 kPa → 1 point
Albumin < 42 g/L → 1 point
Optionally: Alcohol consumption
 > 30 g/d ♂ / > 20 g/d ♀ → 2 points

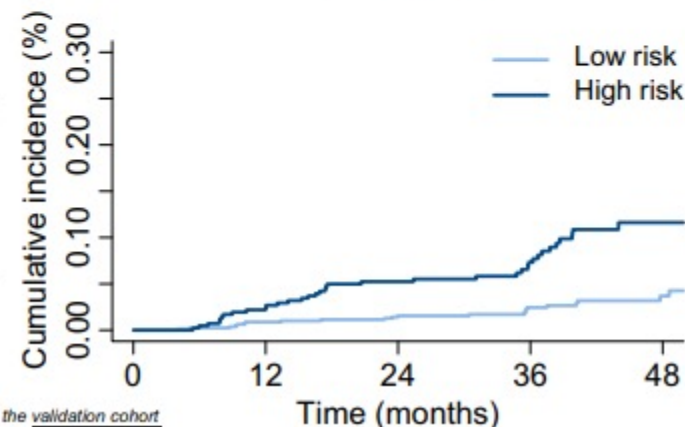
Risk group	Proportion of patients	HCC incidence at 4 years (%)	HCC per 100py
Low-risk (0-3)	 70.8%	3.3	0.9
High-risk (≥ 4)	 29.2%	17.5	4.4



LSM/albumin-based

Age ≥ 59 years → 3 points
LSM ≥ 19 kPa → 2 points
Albumin < 42 g/L → 2 points
Optionally: Alcohol consumption
 > 30 g/d ♂ / > 20 g/d ♀ → 2 points

Risk group	Proportion of patients	HCC incidence at 4 years (%)	HCC per 100py
Low-risk (0-3)	 66.1%	3.7	0.9
High-risk (≥ 4)	 33.9%	11.6	3.0



One time assessment 12-48 weeks after end of treatment

Ne ile tarayalım?

	AASLD (2018)	EASL (2018)	APASL (2017)
Tarama yöntemi	6 ayda bir ultrason	6 ayda bir ultrason	6 ayda bir ultrason ve
	AFP monitörizasyonunun eklenmesi için veya eklenmesine karşı yetersiz kanıtlar mevcut	Erken tümör tespiti için AFP kullanımı hakkında herhangi bir öneri yapılamaz	serum AFP kombinasyonu Rutin HCC sürveyansı için tek başına AFP ölçümü önerilmez
Diğer yorumlar	Nakil bekleme listesinde değil ise Child Pugh C'li sirozlu hastaların taranması önerilmiyor	HCC geliştirme riskini değerlendirmek için evrensel bir prognostik model henüz yoktur.	Dekompanse Child Pugh C sirozu olanlarda sürveyans stratejileri, karaciğer nakli yapılmayacak ise maliyet etkin olmayabilir.

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 2018, 69, 182–236.
 Terrault, N.A.; Lok, A.S.F.; McMahon, B.J.; Chang, K.M.; Hwang, J.P.; Jonas, M.M.; Brown, R.S., Jr.; Bzowej, N.H.; Wong, J.B. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018, 67, 1560–1599.
 Omata, M.; Cheng, A.L.; Kokudo, N.; Kudo, M.; Lee, J.M.; Jia, J.; Tateishi, R.; Han, K.H.; Chawla, Y.K.; Shiina, S.; et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: A 2017 update. Hepatol. Int. 2017, 11, 317–37

- keywords: ("surveillance" OR "screening") AND ("compliance" OR "adherence") AND "hepatocellular carcinoma" AND ("Hepatitis B" OR "Hepatitis C" OR "Cirrhosis")
- 17 Mart 2017 yılına kadar PubMed ve Scopus veri tabanları taraması
- Toplam 22 çalışma (13 Amerika, 8 Avrupa, 1 Asya), n=19.511

Zhao, C., Jin, M., Le, R. H., Le, M. H., Chen, V. L., Jin, M., ... Nguyen, M. H. (2017). Poor adherence to hepatocellular carcinoma surveillance: A systematic review and meta-analysis of a complex issue. *Liver International*, 38(3), 503–514.

Windows'u Etkinleştir
Windows'u etkinleştirmek için Ayarlar'a gidin.

- ❖ HCC için yüksek riskli hastalarda
- ❖ HCC sürveyans kılavuzlarına uyum tüm çalışmalarda % 52
- ❖ retrospektif olanlarda % 39 (gerçek dünya ile daha uyumlu)

Uyumu etkikleyen birçok etken var, uyumu engelleyen etkenler çalışılmalı

- ✓ hastalar,
- ✓ sağlık görevlileri
- ✓ hastalığın sosyal bağlamı
- ✓ bakımın sağlandığı klinik alan

Windows'u Etkinleştir

Windows'u etkinleştirmek için Ayarlar'a gidin.

Tarama testlerin problemleri

EASL- HCC TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2018

- ❖ HCC taraması, tüm yüksek riskli popülasyonlarda
- ❖ deneyimli uygulayıcı tarafından
- ❖ altı ayda bir abdominal ultrason kullanılarak yapılmalıdır
- ❖ Doğru erken teşhis için tümör biyobelirteçleri hala eksiktir.
- ❖ Mevcut veriler, test edilen biyobelirteçlerin (AFP, AFP-L3 ve DCP) erken HCC'nin rutin sürveyansı için maliyet etkililik açısından yetersiz olduğunu göstermektedir.

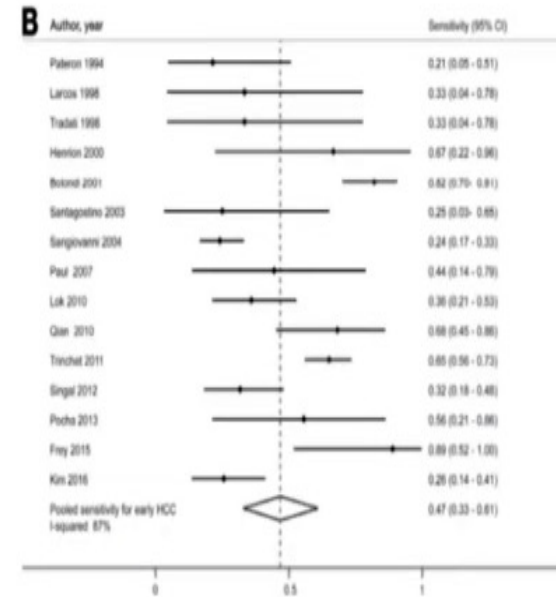
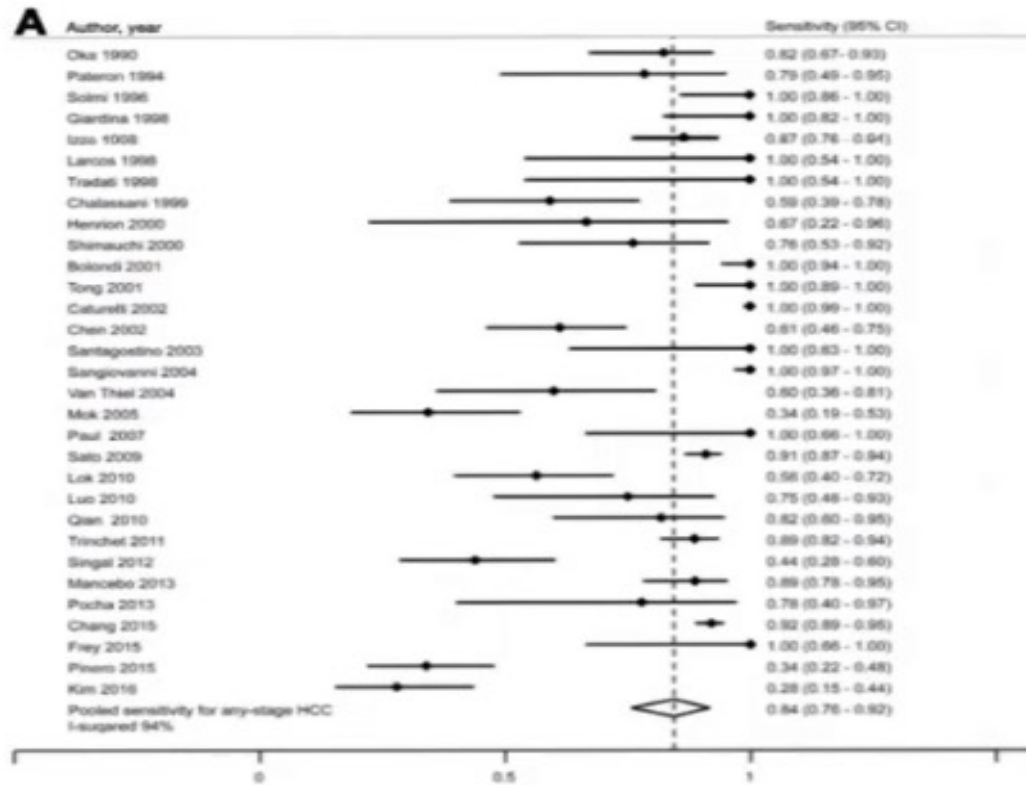
Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis



Kristina Tzartzeva,^{1,*} Joseph Obi,^{1,*} Nicole E. Rich,¹ Neehar D. Parikh,² Jorge A. Marrero,¹ Adam Yopp,³ Akbar K. Waljee,^{2,4} and Amit G. Singal^{1,5}

¹Department of Internal Medicine, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas; ²Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; ³Department of Surgery, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas; ⁴VA Center for Clinical Management Research, VA Ann Arbor Health Care System, Ann Arbor, Michigan; and ⁵Department of Clinical Sciences, University of Texas Southwestern, Dallas, Texas

- Medline ve SCOPUS Ocak 1990-Ağustos 2016 yılları arasındaki HSK taraması etkinliği ile ilgili çalışmaların taranması
- Toplam 32 çalışma dahil edilmiş
- Toplam 13.367 hasta



**USG'nin
Herhangi bir evre
HCC saptama
%84**

**USG'nin
Erken evre
HCC saptama
%43**

Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma

• Sonuçlar:

	Genel Duyarlılık (%)	PPV (%)
USG	59,3	77,4
CEUS	84,4	89,3
BT	73,6	85,8
MRG	77,5	83,6
MRG (Gadoksetat ile)	85,6	94,2

- Gadoxetat ile MRG en yüksek duyarlılığa sahip bulunmuş,
- Gadoliniumlu MRG ile BTnin PPV leri arasında fark saptanmamış,
- CEUS ile yapılan çalışmaların sadece eksplant kolu yok, fazla tahmin olabilir. Çalışmaya ihtiyaç var.

Görüntüleme Yöntemlerinin HCC saptamada Sensitivitesi

Saptanan Lezyonlar	US Sensitivitesi % (n/N)	BT Sensitivitesi, % (n/N)	MR Sensitivitesi, % (n/N)
Nodül başına	46 (92/200)	65 (123/194)	72 (126/175)
<2 cm	21 (20/96)	40 (35/88)	47 (33/70)
2-4 cm	62 (44/71)	80 (59/74)	86 (66/77)
≥4 cm	85 (28/33)	100 (32/32)	96 (27/28)
Hasta başına	64 (88/138)	76 (113/149)	85 (99/117)

Boyut arttıkça tüm yöntemlerin sensitivitesi de artmakta.

- Riskli hastalar en az bir kere dinamik MR çekilmeli

Alfa fetoprotein (AFP)

- Tümör veya rejeneratif hepatositlerle üretilerek artabilir.
- AFP vakaların %75'nde artar, HCC surveyansında spesifitesi %75-91
 - HBV enfeksiyonunda serokonversiyonu takiben (tipik olarak geçici inflamasyon alevlenmesini indükleyerek) artabilir,
 - Kronik aktif hepatit C hastalarında sıklıkla artar (200-300 ng/mL değerleri nadir değil) ancak değerler dalgalıdır ve progresif artış göstermez.
 - KC rezeksiyonu sonrası (rejenerasyon tamamlanana kadar geçici olarak),
 - Toksik hasardan düzelme dönemi,
- 20 ng/mL AFP düzeyi: pratikte HCC yönünden değerlendirme için en sık kullanılan eşik değer:
 - sensitivite %60 (%39-97), spesifite %90 (%76-95) civarında, pozitif prediktif değeri (PPV) %9-32.

Alfa-fetoprotein: Eşik değeri?

- AFP doğruluğunu artırmak için > 200 ng/dl değeri eşik olarak önerilmiş (APASL).
 - Radyolojik bulguların eşlik ettiği uygun klinik durumlarda > 400 ng/ml düzeyler genelde tanısaldır ($>95\%$ spesifite ile): HCC'lerin $<20\%$ 'sinde AFP bu düzeyde.
- **Seri AFP ölçümleri** ile takiple sensitivite ve spesifite 20 ng/mml eşik değere göre artabilir.
- AFP'nin **spesifitesi nonviral siroz ve post SVR hepatit C durumlarında daha yüksektir.**
 - Viral nedenlerin azalması NASH etyolojinin baskın hal almasıyla AFP'nin doğruluğu artabilir
 - Farklı siroz etyolojilerine göre farklı cut-off değerler alınabilir,
 - HBV –pozitif ve –negatif hasta popülasyonlarında AFP'nin HCC saptanmasında sensitivitesi farklılıklar gösterebilir.
 - HCC için küratif tedavi alanlarda veya antivirallerle başarılı bir şekilde tedavi edilenlerde 20 ng/dl cut-off değeri oldukça değerli görünmektedir

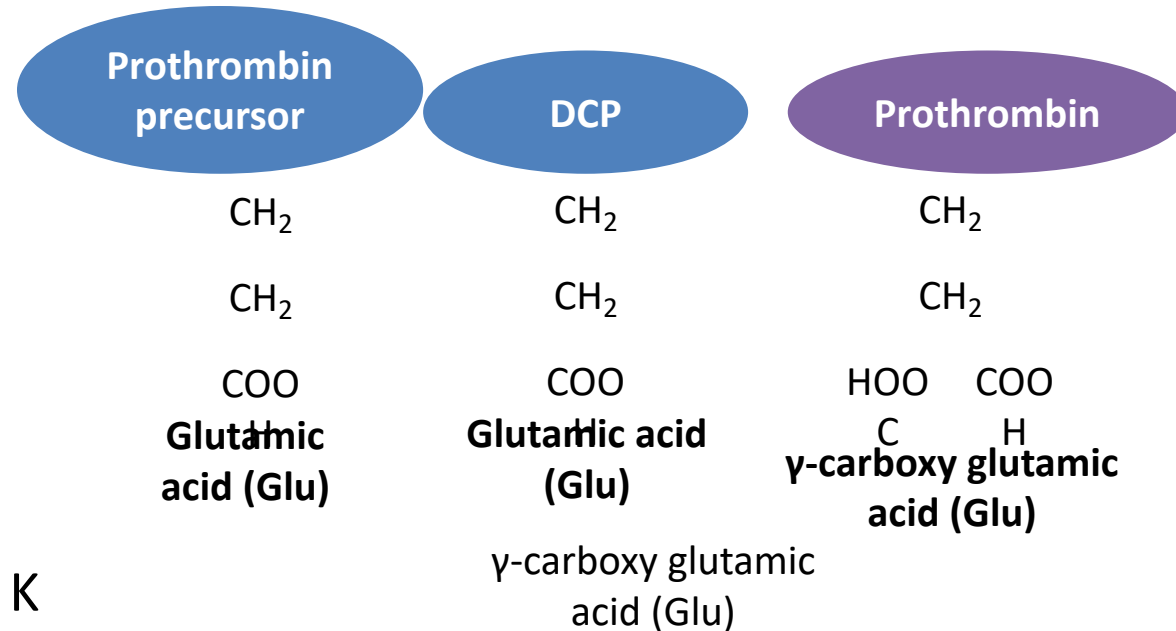
HCC Surveyansında Tümör Markerı Kullanımı

APASL Önerileri

- Küçük HCC'de AFP teyit edici test olarak önerilmemekte,
- Surveyans programlarında USG ile kombine kullanımda AFP cutoff değeri 200 ng/mL olarak alınmalıdır
- Rejenerasyon ve nekroinflamasyon ile beraber olan aktif hepatit yüksek AFP seviyeleri ile birlikte, surveyans için daha yüksek cutoff değerleri alınmalıdır.
- Antivirallerle supresyon tedavisi alan KHB populasyonlarında cutoff daha düşük değerlerde alınabilir.

HCC Risk Biyomarkeri: DCP/PIVKA-II

- Normal hepatositler protrombini sekrete olmadan önce karboksiller
- Serum DCP protrombinin bir immatür, nonkarboksile formudur
 - “proteins induced by vitamin K absence-II” veya PIVKA-II olarak da bilinir
 - **HCC¹ (vitamin K eksikliği veya warfarin kullanımı) gibi vitamin K bağımlı karboksilaz eksikliği durumlarında artar.**



Reduced vitamin K Oxidized vitamin K

Vitamin K–Dependent Carboxylation of DCP and Prothrombin Precursors²

AFP, AFP-L3 ve DCP serum biyomarkelerinin HCC tanısındaki performanslarını değerlendiren metanalizlerin özeti

Biomarker	Meta-analysis	Sensitivity	Specificity	AUC	Reference
AFP	60 studies; 11,731 patients	61% (60%-62%)	86% (86%-87%)	0.83	Zhang et al. ⁽⁷⁵⁾
	326 studies, 144,570 patients	60% (58%-62%)	84% (82%-86%)	-	Colli et al. ⁽⁹⁸⁾
	20 studies; 12,906 patients	89% (88%-90%)	82% (81%-83%)	0.75	Chen et al. ⁽⁹⁹⁾
	16 studies; 4,573 patients	59% (57%-61%)	83% (81%-85%)	0.73	Chen et al. ⁽¹⁰⁰⁾
	12 studies; 2,426 patients	64% (54%-73%)	96% (91%-98%)	0.88	Sun et al. ⁽¹⁰¹⁾
	11 studies; 1,838 patients	54% (51%-57%)	83% (80%-85%)	0.79	Xu et al. ⁽¹⁰²⁾
AFP-L3	12 studies; 2,245 patients	48% (46%-51%)	93% (92%-94%)	0.75	Yi et al. ⁽⁸⁸⁾
	16 studies; 4,573 patients	56% (54%-58%)	90% (88%-91%)	0.84	Chen et al. ⁽¹⁰⁰⁾
DCP	20 studies; 5,911 patients	67% (58%-74%)	92% (88%-94%)	0.89	Gao et al. ⁽¹⁰³⁾
	38 studies; 11,124 patients	66% (65%-68%)	88% (87%-90%)	0.90	De et al. ⁽¹⁰⁴⁾
	12 studies; 3,058 patients	71% (68%-73%)	84% (83%-86%)	0.89	Zhu et al. ⁽¹⁰⁵⁾
	20 studies; 12,906 patients	69% (68%-70%)	88% (87%-89%)	0.88	Chen et al. ⁽⁹⁹⁾

HCC Surveyansı ve tanısında Biyomarkerların GALAD modeline uygulanması ile yeni bir yaklaşım

- UK medikal bir merkezden 670 hastanın (331 HCC, 339 kronik KC hastası) katıldığı bir istatistik modeli geliştirilmiş;
- **Kronik KC hastalarında HCC gelişme olasılığını ön görür**
 - Bağımsız kohortlarda internal ve eksternal olarak **valide edilmiş**; prospektif çalışmalara ihtiyaç var
- $HCC \text{ olasılığı} = \exp(Z) / [1 + \exp(Z)]$

G – Gender

A – Age

L – AFP-L3

A – AFP

D – DCP

- GALAD score **Z** = $-10.32 + 0.10 \times [\text{age}] + 1.39 \times [\text{gender}] + 2.43 \times \log[\text{AFP}] + 0.040 \times [\text{AFP-L3}] + 1.45 \times \log[\text{DCP}]$

– Gender: male = 1, female = 0

HCC surveyansı için mevcut ve araştırılan biyomarkerlar

FDA onaylı testler

1. AFP
2. AFP-L3
3. DCP

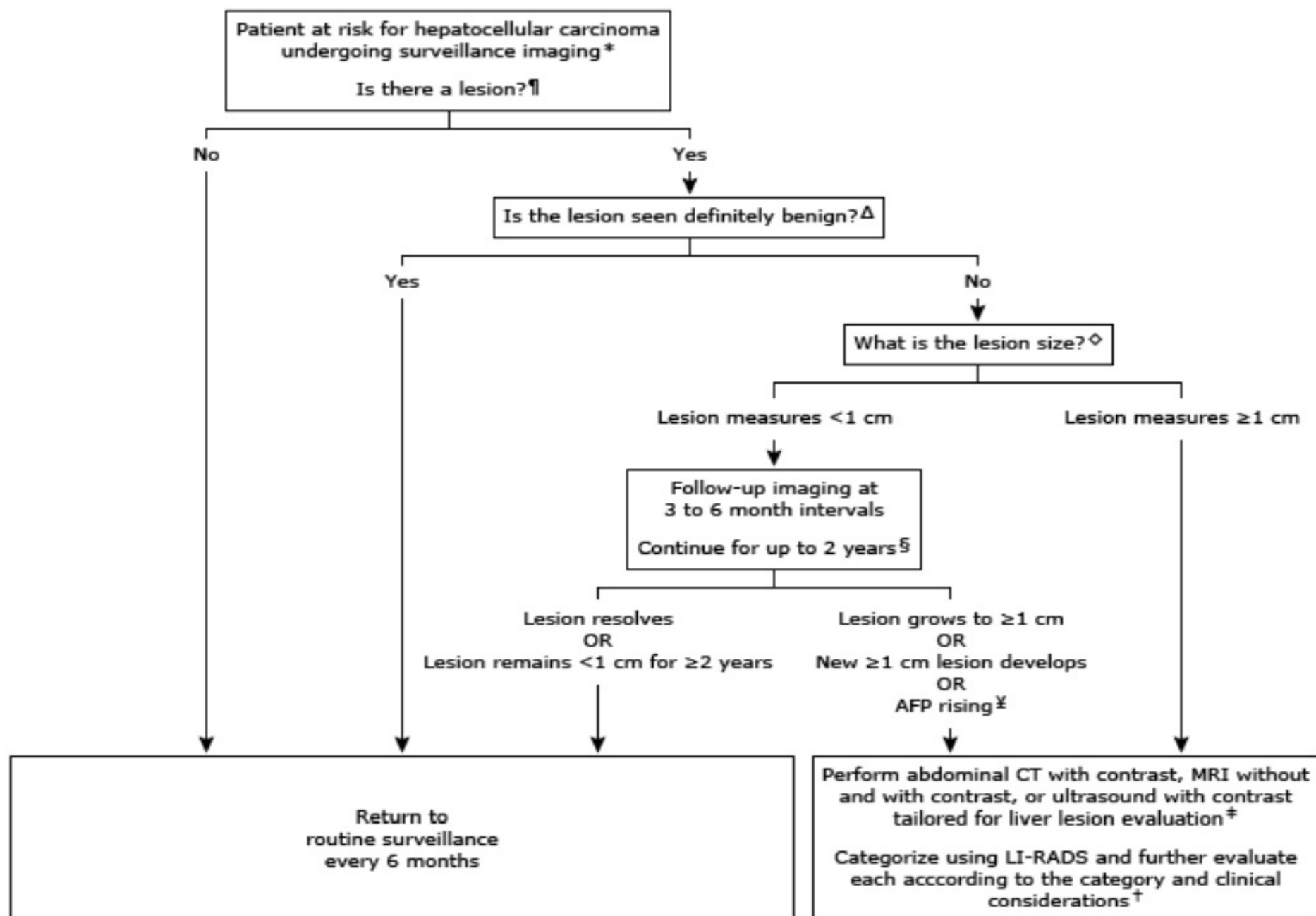
Yeni Geliştirilen Protein Biyomarkerlar

1. GPC3
2. OPN
3. MDK
4. DKK1
5. SCCA

Yeni Geliştirilen Likit biyopsi Biyomarkerlar



Tanı



LI-RADS Raporlama Sistemi

- Siroz
- Kronik hepatit B
- Yeni veya önceden gelişmiş HCC
- KC nakli sonrası hastalarında
- **Hepatik bir lezyonun HCC olma olasılığını değerlendirmek için geliştirilen bir radyolojik raporlama sistemi**
- Uygun olmadığı hastalar:
 - < 18 yaş
 - Konjenital hepatik siroz veya vasküler hastalık nedenli sirozlar

Arteriye kontrastlanma, boyut, Washout, kapsül görünümüne göre

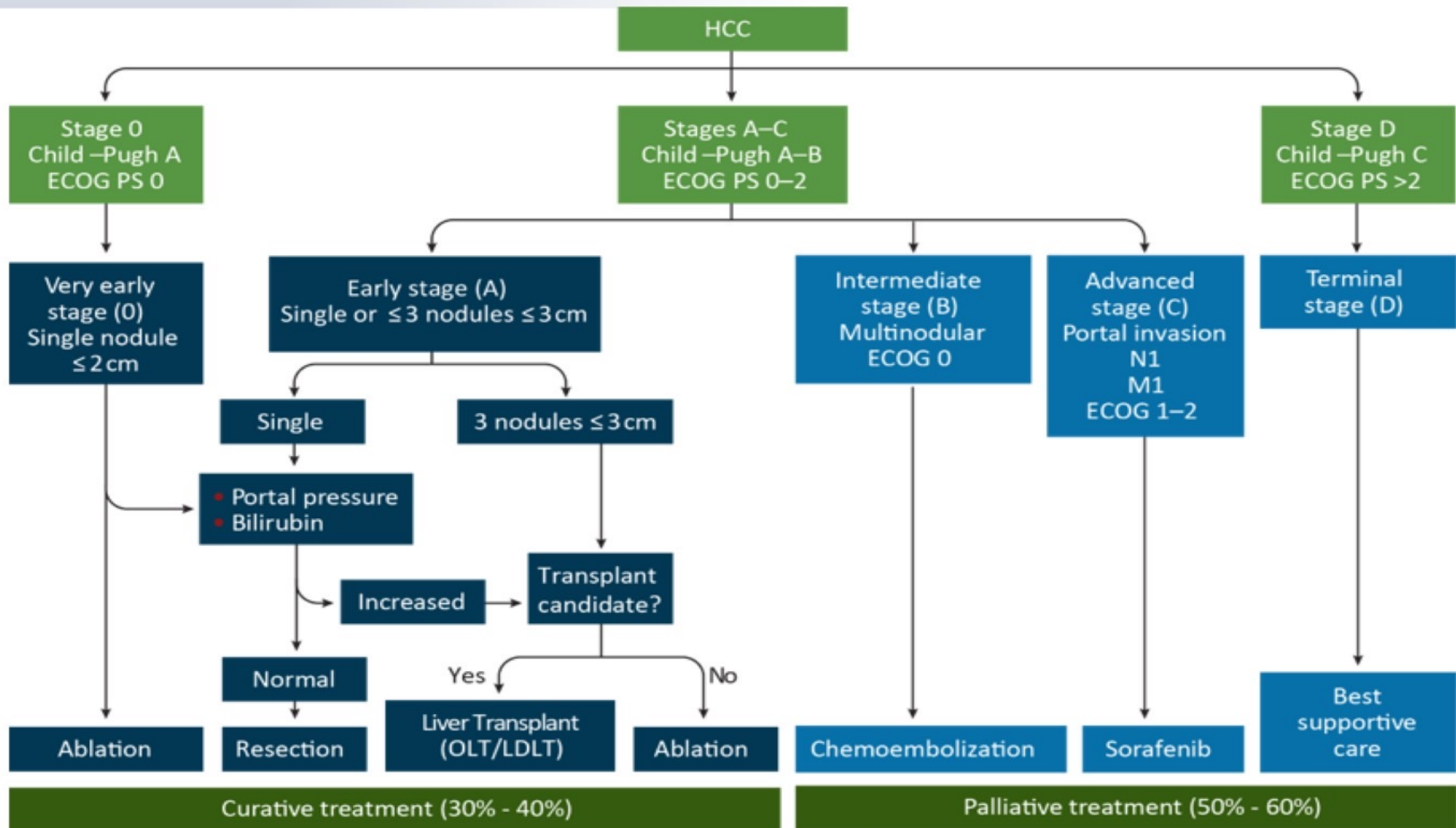
Category	Interpretation
LI-RADS 1	Benign
LI-RADS 2	Probably benign
LI-RADS 3	Intermediate probability for HCC
LI-RADS 4	Probably HCC
LI-RADS 5	Definite HCC
LI-RADS M	Non-HCC malignancy
LI-RADS TIV	Tumor in vein
LI-RADS NC	Noncategorizable

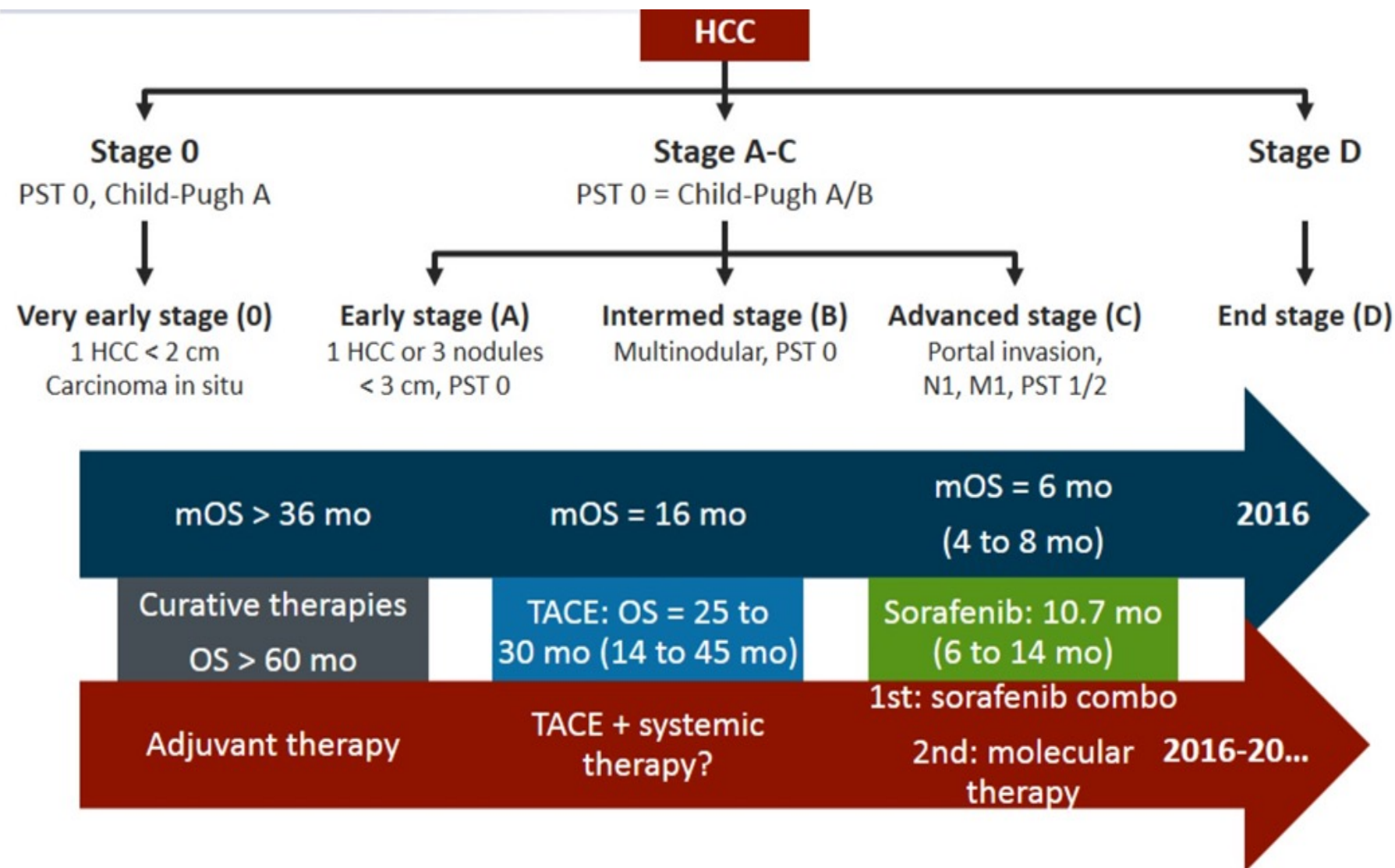
Tedavi

Tedavi seçenekleri

- Karaciğer nakli
- Rezeksiyon
- Radyofrekans ablasyon
- Perkütan ethanol yada asetik asid ablasyon
- Radyoembolizasyon
- Cryoablasyon
- Radyoterapi ve sterotaktik radioterapi
- Moleküler hedef tedaviler

BARCELONA EVRELEME SİSTEMİ VE TEDAVİ STRATEJİSİ

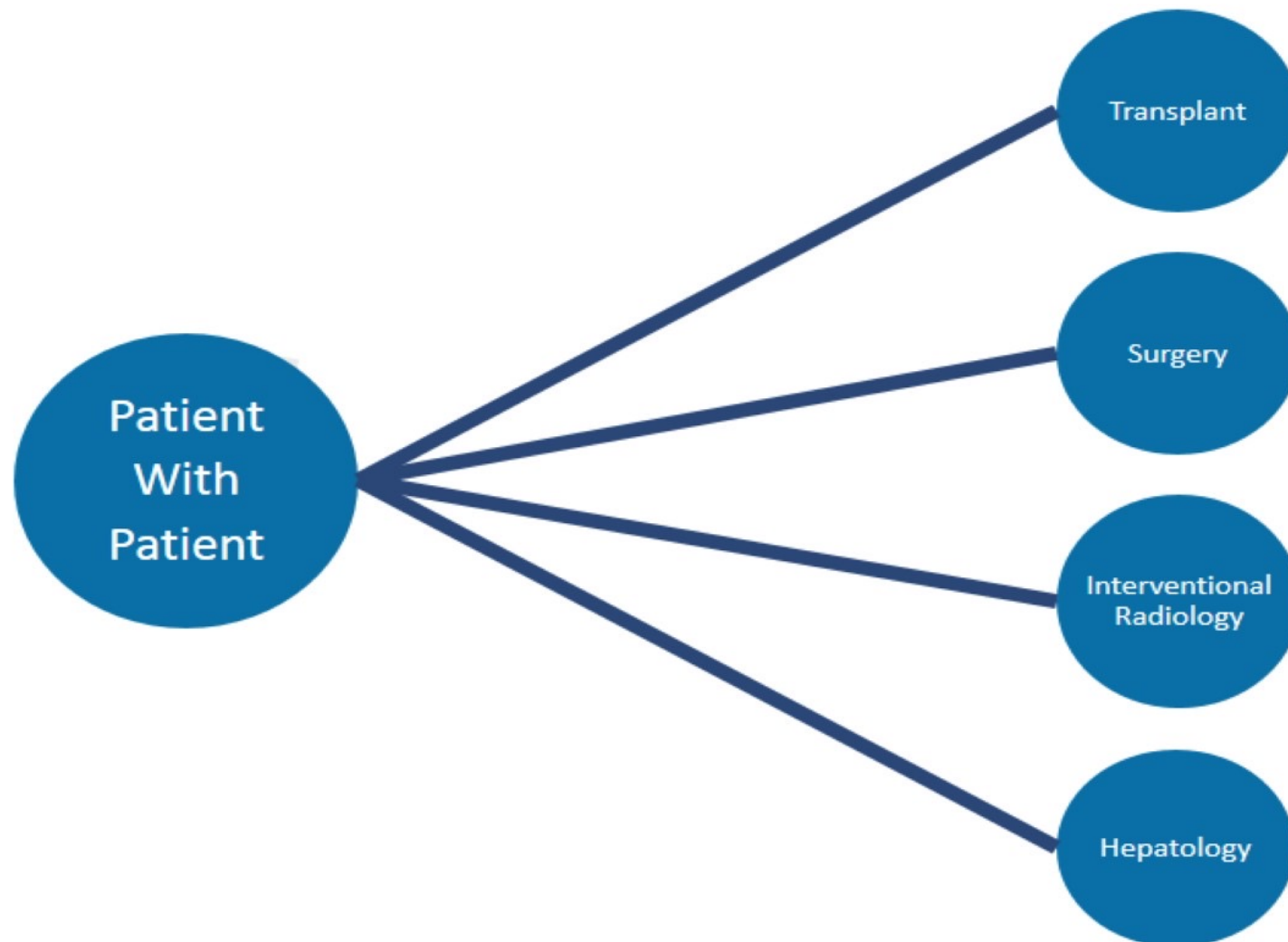




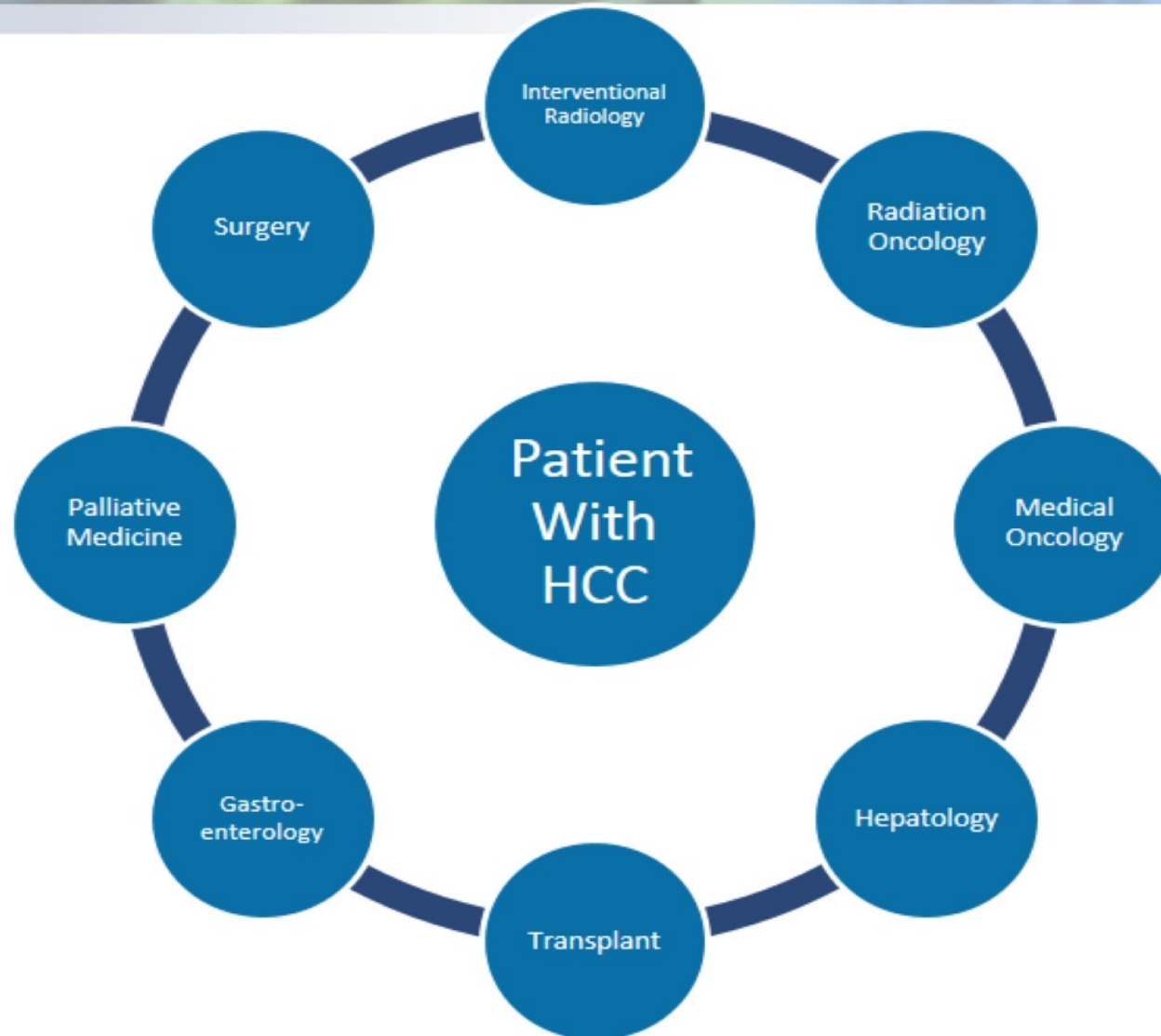
Hepatosellüler karsinomlu hastalar için karaciğer transplantasyon kriterleri

Kriterlerin Adı	Parametre	PostTx-Sürvi
Milan Kriterleri		
Tek tümör ≤ 5 cm ya da 3 tümörler ≤ 3 cm	Sadece tümör büyüklüğü	%85/4 yıl
UCSF kriterleri		
Tek tümör ≤ 6.5 cm ya da 3 tümör ≤ 4.5 cm ve TTB ≤ 8 cm	Sadece tümör sayısı ve büklüğü	%80.9/5 yıl
Up to 7 kriterleri		
Maksimum tümör çapının toplamı Ve sayı < 7	Sadece tümör sayısı ve büklüğü	MK dışı %71/5 yıl
Toplam Tümör Hacmi (TTV)		
Toplam tümör hacmi ≤ 115 cm ³ AFP ≤ 400 ng / mL	Tümör sayısı ve büyüklüğü Biyolojik marker	%74.6/ 4 yıl
Genişletilmiş Toronto kriterleri		
Boyut ve sayı sınırı yok Vasküler invazyon yok Ekstrahepatik bir hastalık yok Kansere bağlı semptomlar yok En büyük tümörün biyopsisi kötü diferansiye olmayacak	Tümör sayısı ve büyüklük sınırı yok Tümör biyolojik davranışı	% 68/5 yıl
Kyoto Kriterleri		
Sayı ≤ 10 tümör Boyut ≤ 5 cm DCP ≤ 400 mAU / mL	Boyut ve sayı ve biyolojik marker	% 65/5 yıl

The Old Days



Today

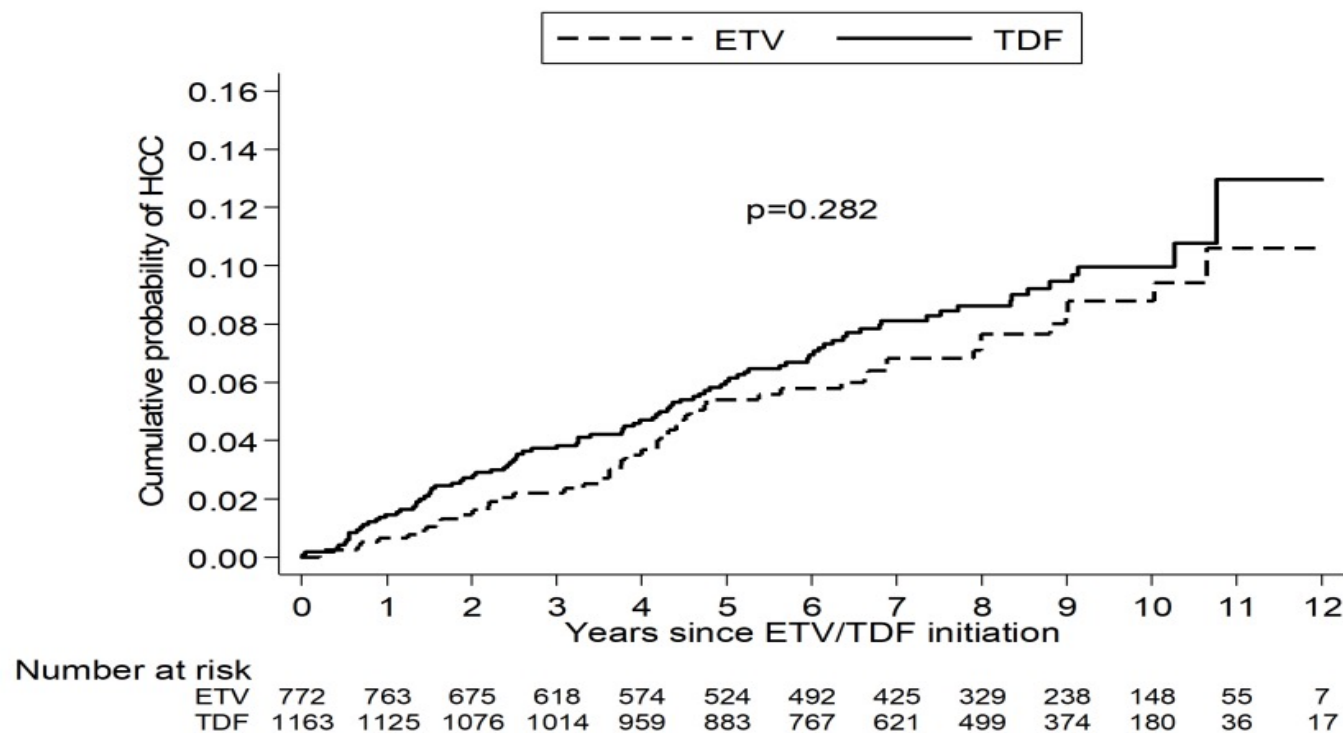


Korunma

HBV ile ilişkili HCC den korunma (APASL)

- *Primer profilaksi: Bebeklerde evrensel HBV aşısı tüm ülkelerde, özellikle HBV'nin endemik olduğu bölgelerde uygulanmalıdır (A1)*
- *Sekonder profilaksi: Kronik hepatit B enfeksiyonu ve aktif karaciğer hastalığı olan tüm hastalarda etkili ve potansiyel olarak uzun süreli antiviral tedavi başlatılmalıdır (B1)*
- *TNF? ETK?*

Cumulative incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in Caucasian chronic hepatitis B patients treated with entecavir (ETV) or tenofovir disoproxil fumarate (TDF). P value by log-rank test.



Papatheodoridis G.V., Dalekos G.N., Idilman R., Sypsa V., Van Boemmel F., Buti M., Calleja J.L., Goulis J., Manolakopoulos S., Loglio A., et al. Similar risk of hepatocellular carcinoma during long-term entecavir or tenofovir therapy in Caucasian patients with chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2020;73:1037–1045.

- HCC tedavisi ile antiviral tedavinin kombinasyonunun sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (1).
- NA ile antiviral tedavi diğer faktörlerden bağımsız olarak, kemoembolizasyon gibi küratif olmayan tedavi gören hastalarda da iyileştirilmiş sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (2-4).
- Hem entekavir hem de tenofovirin HCC'nin hem erken hem de geç nüksünü bağımsız olarak önlediği gösterilmiştir (5)

Chong CC, Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jan; 41(2):199-208.

2. Jian Z.W., Dig. Dis. Sci. 2019;64:2187–2198.

3. Toyoda H., J. Vasc. Interv. Radiol. 2012;23:317–322.

4. Zhou Z.G., Chin. J. Cancer. 2015;34:205–216.

5. Yuan G., Yao J., Yu J., Xie X., He S. Letter to the Editor: Tenofovir vs. Entecavir on Recurrence of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma After Surgical Resection. Hepatology. 2021;73:1240.

- HCV antiviral tedavi (hem IFN hem de DAA ile)
Sirotik olmayan hastalarda HCC riski yok
Sirotik hastalarda KVC HCC riskini azaltıyor ama yok
etmiyor
Rekürrens riskini

Sapena V.,. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: An individual patient data meta-analysis. Gut. 2022 Mar; 71(3):593-604.

Idilman R, Demir M, Aladag M et al, [Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma following ledipasvir and sofosbuvir treatment in a real-world chronic hepatitis C patients cohort.](#) J Viral Hepat. 2019 Jun;26(6):666-674.

- Metformin,
- Statinler,
- Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar,
- Kahve kullanımı,
- Diyetle beyaz et, balık, omega-3 yağ asitleri, yeşil sebze tüketimi, E vitamin alımı,
- Fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri

Schwartz JM., Carithers RL, Sirlin CB. Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma. Uptodate 2022.

Sonuç

- Viral enfeksiyon ile ilişkili hepatosellüler kanser
- Önlenebilir bir hastalık
- Tarayalım, erken tanı konulabilir
- Küratif tedavi edilebilir
- Gelişimi önlenebilir



Anadolu Gastroenterohepatoloji
ve İç Hastalıkları Derneği

Anasayfa Dernek ▼ Duyurular Etkinlikler İletişim

Anadolu Gastroenteroloji Günleri 2022 Şanlıurfa

17-19 Mart 2022

Detaylar



- Sabrınız için teşekkür ederim