

KLİNİK OLGU SUNUMU

# HBV'de HCC Gelişimi: Tedavi Alan Hastada Kanser Riski

Dr. Öğr. Üyesi Murtaza Öz

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

BÖLÜM I

# Hasta Profili & Klinik Başvuru

# Demografik Veriler ve Hasta Geçmişi

## Hasta Demografisi

**Yaş / Cinsiyet:** 59 yaşında, Erkek hasta.

**Eşlik Eden Durum:** Bilinen tip 2 diyabet, hipertansiyon veya obezite tablosu saptanmamıştır (BMI: 22 kg/m<sup>2</sup>).

**Soygeçmiş:** Ailede hepatosellüler karsinom (HCC) veya siroz öyküsü tanımlanmamıştır.

## Kronik HBV Öyküsü

**Tanı Yılı:** 2015 yılında kronik hepatit B tanısı konulmuştur.

**Antiviral Tedavi:** Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF) 245 mg 1x1 oral kullanımı altında stabil takip.

**Tedavi Uyumu:** Düzenli enfeksiyon hastalıkları poliklinik kontrollerine katılım ve tam tedavi uyumu mevcuttur.

# Mevcut Klinik Durum



## Başvuru Nedeni

Rutin 3 aylık takip poliklinik kontrolü amacıyla yapılan düzenli müracaat esnasında değerlendirilmiştir.



## Başvuru Şikayeti

Son 2–3 aydır devam eden, sağ üst kadranda ve epigastrik bölgede yerleşen non-spesifik karın ağrısı yakınması mevcuttur.



## Sistemik Sorgu

Ateş, bulantı, kusma, sarılık, belirgin iştahsızlık, erken doyma, istemsiz kilo kaybı veya halsizlik gibi ek bir semptom tariflememektedir.

BÖLÜM II

# Fizik Muayene & Laboratuvar Bulguları

# Klinik Fizik Muayene Bulguları

## Genel Durum & Vital Bulgular

**Genel Durum:** İyi, kooperatif, yönelim tam.

**Kan Basıncı:** 120/75 mmHg (Normal)

**Nabız:** 78 vuru/dakika, ritmik

**Ateş / SpO<sub>2</sub>:** 36.7 °C / %98 oda havasında

## Batın ve Sistem Muayeneleri

**Karın Palpasyonu:** Karaciğer lojunda (sağ hipokondriyumda) sert, düzensiz kenarlı, yaklaşık 7 × 8 cm boyutlarında ağrısız kitle saptandı.

**Asit Bulguları:** Asit varlığı yönünden yapılan muayenede bulgu saptanmadı (-), defans ve rebound (-).

**Sistemik Muayeneler:** Periferik ödem (-), splenomegali (-), palmar eritem veya jinekomasti saptanmadı.

# Biyokimyasal Profil ve Tam Kan Sayımı

| Parametre                        | Sonuç | Referans Aralığı | Parametre                | Sonuç | Referans Aralığı |
|----------------------------------|-------|------------------|--------------------------|-------|------------------|
| AST (U/L)                        | 32    | 0 - 40           | Total Bilirubin (mg/dL)  | 0.5   | 0.3 - 1.2        |
| ALT (U/L)                        | 50    | 0 - 40           | Direkt Bilirubin (mg/dL) | 0.2   | 0 - 0.3          |
| ALP (U/L)                        | 48    | 30 - 120         | Albümin (g/dL)           | 3.6   | 3.5 - 5.4        |
| GGT (U/L)                        | 35    | 0 - 60           | Kreatinin (mg/dL)        | 0.76  | 0.7 - 1.2        |
| Lökosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )   | 4.5   | 4.0 - 10.0       | Hemoglobin (g/dL)        | 14.2  | 13.5 - 17.5      |
| Trombosit ( $10^3/\mu\text{L}$ ) | 190   | 150 - 450        | INR                      | 0.95  | 0.8 - 1.2        |

# Karaciğer Fonksiyonel ve Fibrozis Skorları

| Skorlama Sistemi                    | Hesaplanan Değer | Klinik Sınıflandırma / Yorum                                            |
|-------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Child-Pugh Skoru</b>             | A (5 Puan)       | Karaciğer fonksiyonu korunmuş, dekompanse olmayan evre.                 |
| <b>MELD / MELD-Na Skoru</b>         | 6                | Düşük kısa dönem mortalite riski, stabil karaciğer rezervi.             |
| <b>FIB-4 Skoru</b>                  | 1.41             | Düşük/Orta evre fibrozis olasılığı (< 1.45 alt sınır aralığında).       |
| <b>APRI (AST / Trombosit Oranı)</b> | 0.4              | Anlamlı fibrozis veya siroz riski düşük (< 0.5 sınırında).              |
| <b>PAGE-B Skoru</b>                 | 18               | <b>Yüksek Risk Grubu (&gt;= 18 puan):</b> 5 yıllık HCC riski yüksektir. |



# Geniřletilmiř Viral Seroloji Tablosu

| HBV Belirteęleri | Sonuę   | HCV / HDV / HIV | Sonuę        | HAV / HEV Serolojisi | Sonuę        |
|------------------|---------|-----------------|--------------|----------------------|--------------|
| HBsAg            | POZİTİF | Anti-HCV        | NEGATİF      | Anti-HAV IgM         | NEGATİF      |
| Anti-HBs         | NEGATİF | HCV-RNA         | Saptanmadı   | Anti-HAV IgG         | POZİTİF      |
| HBeAg            | NEGATİF | Anti-HDV        | NEGATİF      | Anti-HEV IgM         | NEGATİF      |
| Anti-HBe         | POZİTİF | HDV-RNA         | Saptanmadı   | Anti-HEV IgG         | Saptanmadı   |
| Anti-HBc IgG     | POZİTİF | Anti-HIV 1/2    | NEGATİF      | HEV-RNA              | Saptanmadı   |
| HBV-DNA          | NEGATİF | HCV Genotip     | Belirlenmedi | HBV Genotip          | Belirlenmedi |

# Tümör Belirteci Analizi

**3000**  
Serum Alfa-Fetoprotein (AFP)  
**ng/mL**

Serum AFP referans düzeyi sağlıklı bireylerde 0 – 7 ng/mL arasındadır.

Hastanın kontrolünde saptanan 3000 ng/mL düzeyi, kronik hepatit alevlenmelerinden bağımsız olarak, hepatosellüler karsinom (HCC) kuşkusu doğurur.

Bu düzeyde bir AFP salınımı, karaciğer rejenerasyonunu aşan primer hepatik malignitelerin göstergesi olabilir.

BÖLÜM III

# Görüntüleme ve Patolojik Tanılama

# Radyolojik Tanılama Bulguları

## Görüntüleme Sonuçları

**Ultrasonografi (USG) Sonucu:** Karaciğer sağ lob segment VIII düzeyinde yerleşimli, yaklaşık 6.5 x 7 cm boyutlarında, hipoekoik, heterojen iç yapıya sahip düzensiz sınırlı solid kitle saptandı.

**Dinamik MRI Sonucu:** T1 ağırlıklı serilerde hipointens, T2 ağırlıklı serilerde heterojen hafif hiperintens kitle yapısı.

**Kontrastlanma Paterni:** Lezyon arteriyel fazda belirgin arteriyel hiperintensite göstermektedir.

# Biyopsi Histopatolojisi ve İmmünohistokimya

Primer Karaciğer Hücre Belirteçleri (Pozitif) Kitle biyopsisinde hepatosit kökenini doğrulayan HepPar-1 (+) ve yüksek özgüllüğe sahip olan Arginase-1 (+) immünreaktivitesi saptanmıştır.

Malignite Belirteçleri (Pozitif) HCC hücrelerinde aşırı eksprese edilen, tanısal gücü yüksek tümör markerı olan Glypican-3 (+) pozitifliği tümöral transformasyonu doğrulamaktadır.

Kolanjiyositik ve Metastatik Belirteçler (Negatif) Kolanjiyokarsinom veya dış organ kaynaklı metastatik adenokarsinom ayırımını sağlayan CK7 (-) ve CK19 (-) negatifliği primer hepatosit kökenini kesinleştirmiştir.

## | Radyolojik ve Histopatolojik Bulgular

**// "Hastanın klinik bulguları, 3000 ng/mL serum AFP düzeyi, dinamik MRI'daki washout paterni ve immunohistokimyasal belirteç pozitifliği bir arada değerlendirilerek kesin tanıya ulaşılmıştır."**

TANI: HEPATOSELLÜLER KARSİNOM  
(HCC)

BÖLÜM IV

# Klinik Sorular & Kılavuz Yaklaşımları



Soru 1:

HCC yönünden yüksek riskli bu hastada standart 6 aylık Ultrasonografi + AFP takibi yeterli midir?



# Soru 1: Sürveyans Sinerjisi ve Takip Sıklığı

## Görüntüleme + Belirteç Sinerjisi

**Tek Başına USG Duyarlılığı:** Erken evre küçük lezyonların saptanmasında USG duyarlılığı yaklaşık %45 düzeyinde sınırlıdır.

**USG + AFP Kombinasyonu:** AFP eklenmesiyle erken evre yakalama hassasiyeti belirgin artışla %63 seviyesine ulaşır. Kılavuzlar kombine kullanımı önerir.

## Kılavuz Önerileri (AASLD & EASL)

**Optimal Takip Sıklığı:** Tümörün iki katına çıkma hızı (yaklaşık 4–5 ay) göz önüne alınarak 6 aylık tarama aralığı en maliyet-etkin yaklaşımdır.

**Daha Sık Tarama:** Tarama aralığının 3 aya indirilmesinin ek sağkalım avantajı veya maliyet-etkililiği gösterilmemiştir.



Soru 2:

Hastada obezite veya yoğun karaciğer yağlanması  
varlığında USG yerine doğrudan dinamik MR/BT  
tercih edilmeli midir?

## Soru 2: Yağlanma ve Görüntüleme Seçimi

### Ultrasonografinin Limitasyonları

**Zorlaştırıcı Faktörler:** İleri derecede obezite, yoğun barsak gazı varlığı ve parankim ekojenitesinin artışı (steatoz) USG'nin akustik penceresini daraltır.

**Duyarlılık Kaybı:** Yağlı karaciğer zemininde izoekoik tümör kitlelerinin arka plandan ayırt edilmesi belirgin şekilde zorlaşır.

### EASL 2025 İleri Görüntüleme Kriteri

**Alternatif Tarama:** USG kalitesinin teknik olarak yetersiz kaldığı olgularda kontrastlı MR veya BT ile tarama EASL 2025 tarafından önerilmektedir.

**Rutin Sınırlandırmalar:** Kümülatif radyasyon maruziyeti (BT) ve yüksek maliyet/kontrast birikimi (MR) nedeniyle rutin hastada öncelikli tercih değildir.



Soru 3:

Bu hastada HCC risk belirlemesi yaparken PAGE-B dışında hangi güncel karaciğer risk skarlama modellerini kullanabiliriz?

## Soru 3: Alternatif Klinik Risk Skorlama Modelleri

### mPAGE-B ve PAGED-B Modelleri

---

**mPAGE-B Modeli:** Klasik PAGE-B modeline ek olarak **albümin** düzeyini ekler. Girişimsel olmayan, pratik ve hassas bir tarama modelidir.

**PAGED-B Modeli:** Replikatif, **HBeAg-pozitif** kronik hepatit B hastaları için tasarlanmıştır; **diyabet ve serum HBV-DNA** parametrelerini entegre eder.

### AASLD & EASL Klinik Konsensüsü

---

**Kafkas Kökenli Hastalar:** Yaş, cinsiyet ve trombosit temelli klasik PAGE-B skorlaması temel alınır.

**Asya Kökenli Hastalarda:** mPAGE-B

**HBeAg Pozitif Hastalarda:** PAGED-B

**Aktif Süzveyans Eşiği:** Antiviral tedavi alan non-sirotik hastalarda PAGE-B skoru  $\geq 10$  olan tüm hastalar aktif HCC tarama protokolüne alınmalıdır. (AASLD)



Soru 4:

Tanı anında TDF kullanan hastanın antiviral tedavisi  
ETV veya TAF ile değiştirilmeli midir?

# Soru 4: Antiviral Tedavi Optimizasyonu

## AASLD Kılavuz Yaklaşımı

**Birincil Potent Ajanlar:** ETV, TDF ve TAF eşit derecede direnç bariyeri yüksek, potent ajanlardır.

**Değişim Kriterleri:** Tedavi değişimi viral HCC gelişiminden ziyade hastanın renal fonksiyonları, osteoporoz derecesi ve kemik sağlığı risklerine göre yapılır.

## EASL 2025 – Tersiyer Profilaksi

**TDF Önceliği (Nüks Önleme):** Bazı kohort çalışmaları, TDF'nin ETV'ye kıyasla küratif cerrahi sonrası HCC tümör nüksünü daha fazla azaltabileceğini bildirmektedir.

**Seçim:** EASL, cerrahi rezeksiyon planlanan ve nüks riski yüksek olan bu hastalarda TDF kullanımı lehine zayıf bir öneri sunar.

# Tam Viral Baskılanmaya Rağmen Kanser Riski

cccDNA ve Viral Transkripsiyonel Kalıcılık Mevcut nükleoz(t)id analogları (TDF) hepatosit çekirdeğindeki cccDNA'yı yok edemez. Replikasyon dursa da cccDNA'dan onkojenik viral transkripsiyon süreci düşük düzeyde devam eder.

Konakçı Genomuna Entegrasyon HBV DNA'sının konakçı genomuna entegre olması, genomik instabiliteyi tetikler, proto-onkojenleri aktive eder ve hücre siklusunu bozarak tümöral transformasyon riskini sürdürür.

Geri Dönüşümsüz Karaciğer Hasarı ve İleri Yaş Tanı anında var olan fibrozis, ileri yaş (59) ve erkek cinsiyeti viral DNA negatif olsa dahi tümör sürveyansının ömür boyu kesintisiz devam etmesini zorunlu kılar.



# Güncel Klinik Seyir & Son Durum



## Yeni Tanı

Hastanın primer karaciğer malignitesi (Hepatosellüler Karsinom - HCC) tanısı yapılan klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik teyitle yeni konulmuştur.



## Virolojik Durum

Uyumlu antiviral TDF tedavisi altında son testlerde serum HBV DNA negatif / saptanamayan düzeyde tam virolojik baskılanma ile seyretmektedir.



## Cerrahi Planı

Karaciğer fonksiyon rezervi iyi düzeyde korunan (Child-Pugh A, MELD: 6) ve tek odaklı segment VIII lezyonu olan hasta için cerrahi rezeksiyon planlanmıştır.

# Tedavi Altındaki HBV Hastalarında Takip Protokolü

| Takip Parametresi                   | İzlem Yöntemi                      | Klinik Sıklık (Frekans)                              | Öncelikli Hedef ve Kritik Noktalar                                    |
|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Virolojik &amp; Biyokimyasal</b> | Serum HBV DNA ve ALT düzeyleri     | İlk dönem 3–6 ayda bir; stabil yanıtta 6–12 ayda bir | Tedavi uyumu kontrolü, viral direnç veya kısmi yanıt tespiti.         |
| <b>Serolojik Durum</b>              | Kantitatif HBsAg, HBeAg / Anti-HBe | Yılda 1 kez                                          | Serokonversiyon oranları ve fonksiyonel kür hedef analizi.            |
| <b>HCC Sürveyansı</b>               | Abdominal USG + Serum AFP düzeyi   | 6 ayda bir (Kesintisiz)                              | Siroz, ileri fibrozis, aile öyküsü veya orta-yüksek PAGE-B hastaları. |
| <b>Fibrozis Değerlendirmesi</b>     | FibroScan (LSM) / APRI / FIB-4     | 12–24 ayda bir                                       | Karaciğer sertliğinde gerileme ya da fibrozis ilerleme takibi.        |

# Katılımınız İçin Teşekkürler



Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi