



VİRAL HEPATİTLERDEN HEPATOSELÜLER KARSİNOMAYA

HBV-HCC

Dr. Eyüp Arslan

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

III. Viral İnfeksiyonlar ve Bağışıklama Simpozyumu · 4-6 Eylül 2026, İstanbul

Hepatoselüler karsinom (HCC)

Primer karaciğer kanserinin başlıca biçimi; prognoz kötü, epidemiyolojisi bölgeye göre farklılaşıyor

%90

primer karaciğer kanseri vakası
HCC'dir → önemli bir halk sağlığı
sorunu

<%20

5-yıllık sağkalım — diğer sık görülen
tümörlere görece kötü



Batı (ABD / Batı Avrupa)

HCC prevalansı artıyor; hastaların çoğunda altta yatan siroz var (geçmişte ağırlıklı HBV/HCV). Viral karaciğer hastalığına bağlı HCC azalırken, MASLD'ye bağlı HCC artışıyla dengeleniyor.



Doğu (Asya)

HBV, karaciğer sirozunun başlıca risk faktörü; en yüksek prevalans ve insidans buradadır. Sonuç: HBV-ilişkili HCC insidansı Asya'da daha yüksektir.

Küresel yük

~296 mn kronik HBV taşıyıcısı

~865 bin

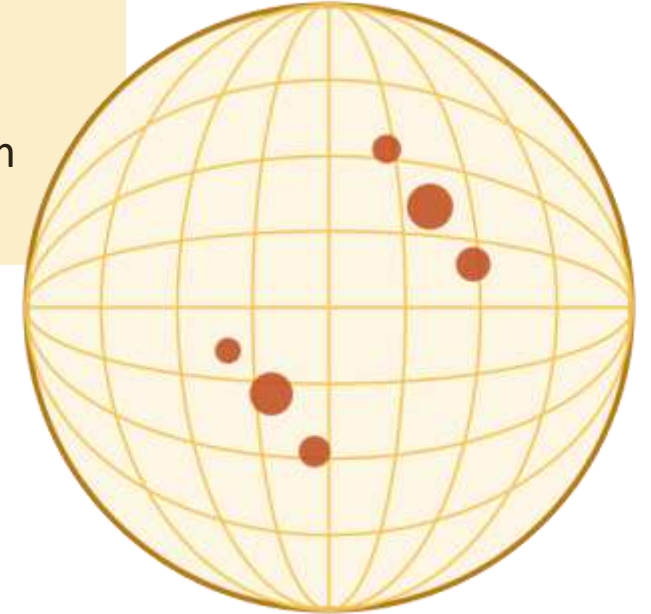
yeni primer karaciğer
kanseri

~758 bin

yıllık ölüm

3.

kansere bağlı ölüm
nedeni



- **HBV**, erişkin HCC'lerin ~%60–90'ı ile ilişkilidir; endemik bölgede çocukluk çağı HCC'sinin neredeyse tamamı.
- **HBV**, siroz yokluğunda da HCC'ye neden olabilir, ancak HBV ile ilişkili HCC vakalarının çoğu (%70-90) sirozlu hastalarda görülür
- **Yüksek prevalans:** Asya-Pasifik ve Sahra-altı Afrika

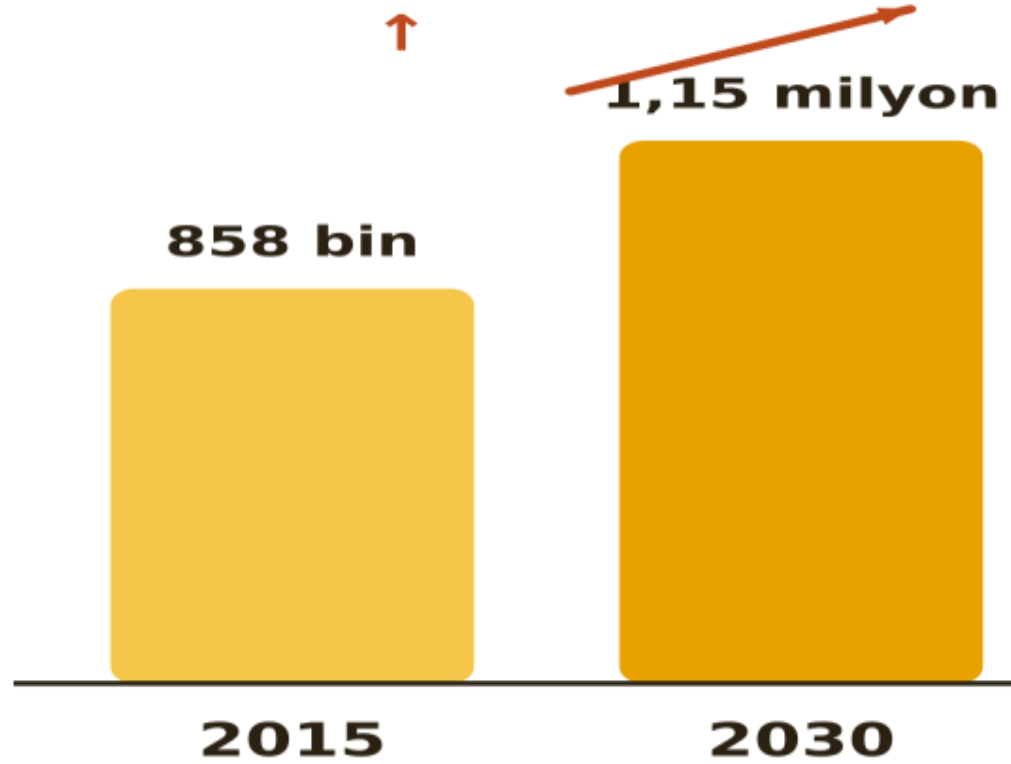
En sık 6 kanser: insidans ve mortalite (2022)

Karaciğer kanseri: yeni olguda 6., kansere bağlı ölümden 3. sırada

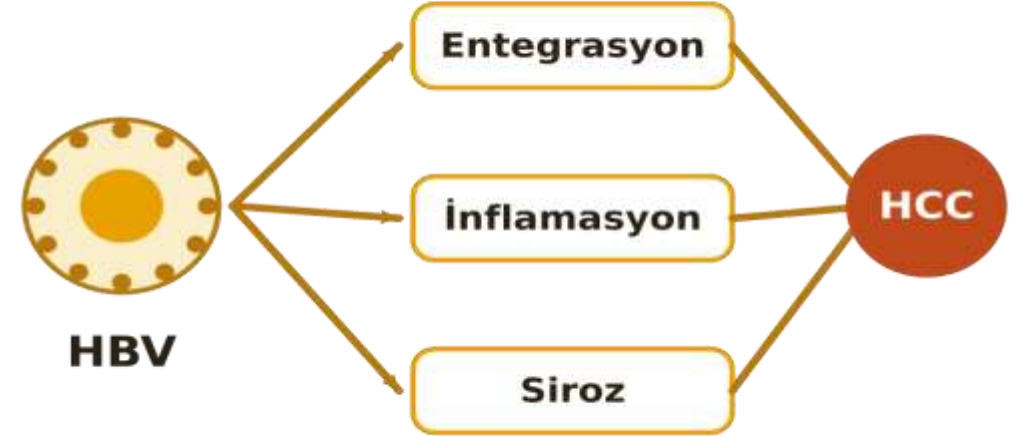
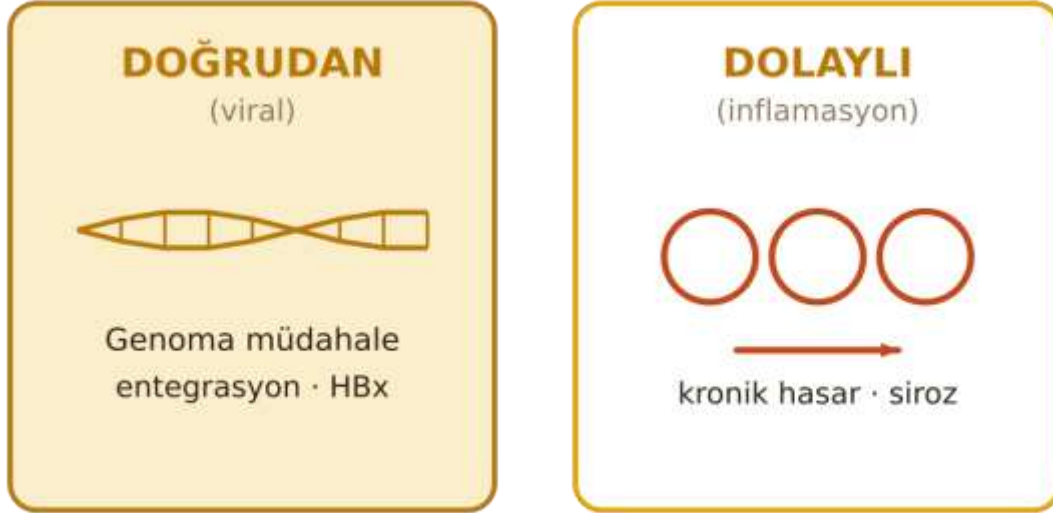
İNSİDANS				MORTALİTE		
Kanser	Sıra	Yeni olgu	Tüm kanser %	Sıra	Ölüm	Tüm kanser %
Akciğer	1	2.480.301	%12,4	1	1.817.172	%18,7
Meme (kadın)	2	2.308.897	%11,6	4	665.684	%6,9
Kolorektum	3	1.926.118	%9,6	2	903.859	%9,3
Prostat	4	1.466.680	%7,3	8	396.792	%4,1
Mide	5	968.350	%4,9	5	659.853	%6,8
Karaciğer	6	865.269	%4,3	3	757.948	%7,8

Aşıya rağmen artan yük

Mutlak yük 2030'a doğru artıyor (EASL projeksiyonu)

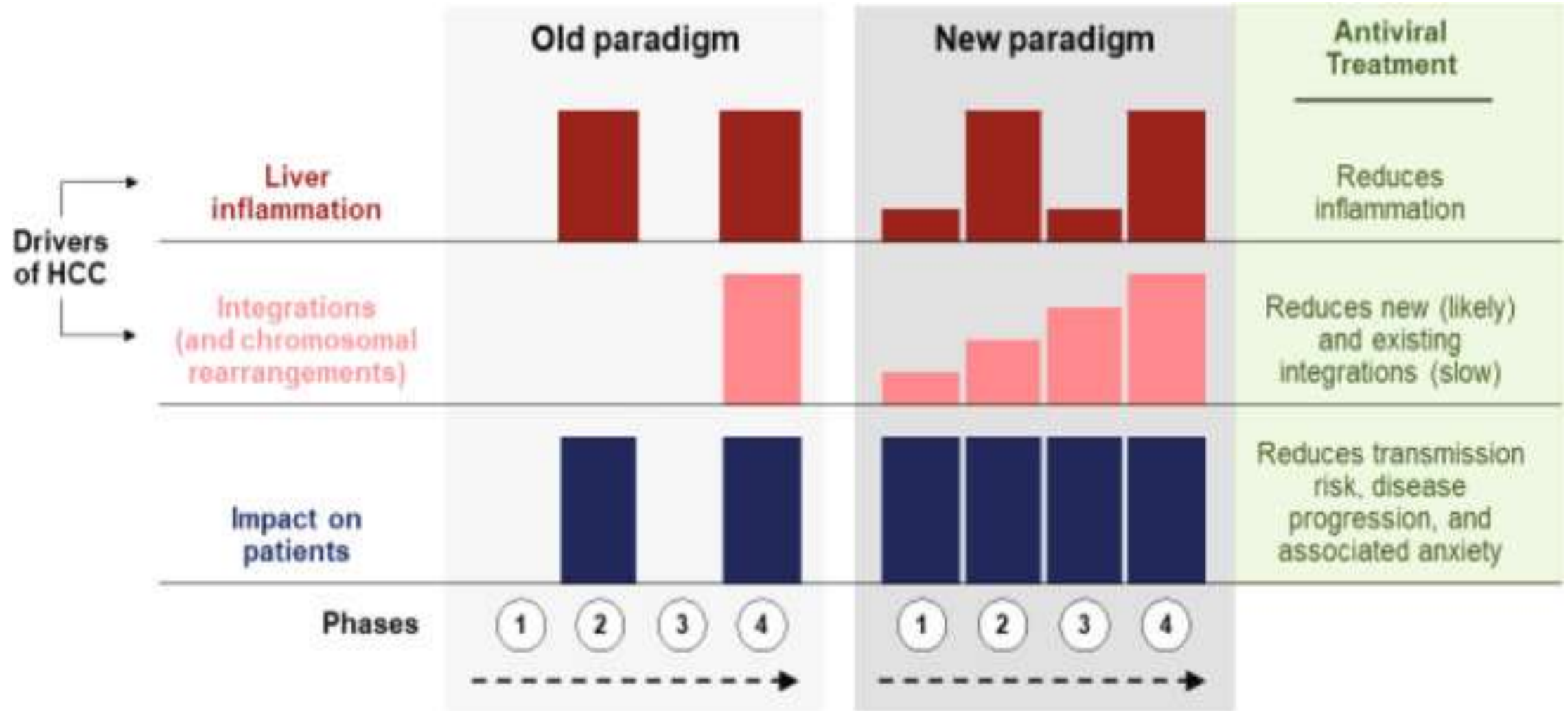


İki mekanizma



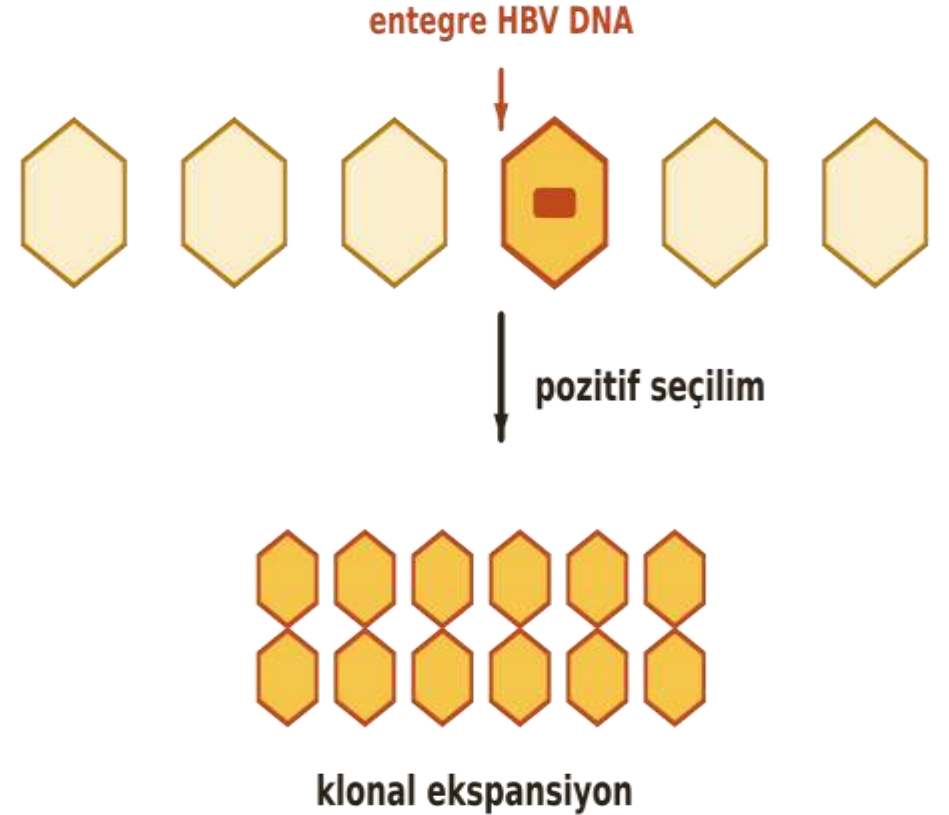
- **Doğrudan:** entegrasyon, HBx, cccDNA — sirozdan bağımsız.
- **Dolaylı:** kronik inflamasyon → fibroz → siroz.

Antiviral tedavide değişen paradigma



Mekanizma: DNA entegrasyonu

- HBV, konakçı genomuna entegre olarak mutasyonlara ve istikrarsızlığa neden olur
- Yüzey antijeni (HBsAg) ve HBx'in ekspresyonunu tetikleyebilir
- Onkogenleri ve diğer büyüme destekleyici genleri aktive edebilir, kromozomal instabiliteye neden olabilir ve epigenetik değişikliklere yol açarak tümör büyümesini teşvik edebilir.
- Erken evrelerde başlar (immuntoleran) ve uzun süreli kronik infeksiyonlardan sonra infekte hücrelerin neredeyse %100'üne entegre olur



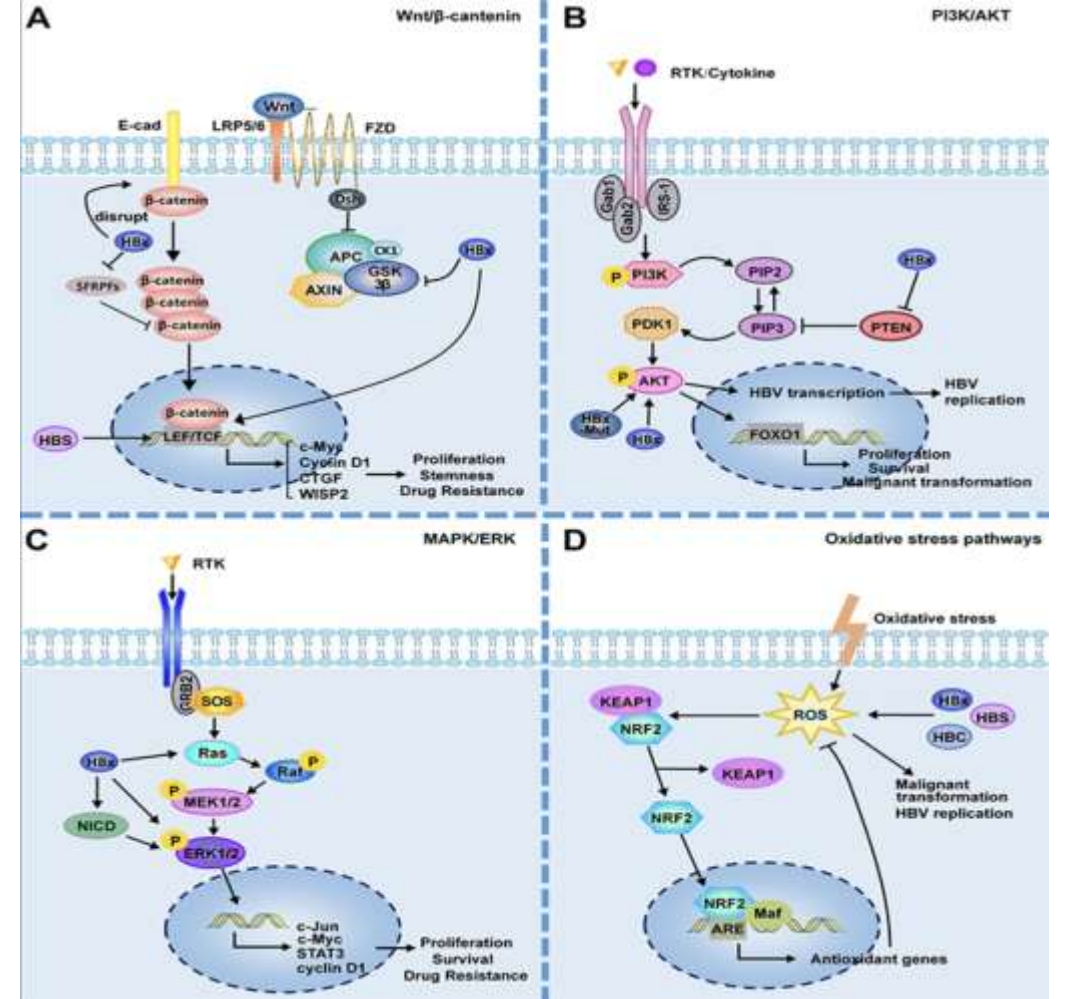
Mekanizma: Sinyal yolları aktivasyonu



Wnt/ β -Katenin sinyal yolu karaciğer gelişimi, metabolik zonasyon (iş bölümü) ve rejenerasyon için gereklidir.



Bu yolun bileşenlerini kodlayan gen mutasyonlarının karaciğer kanseri hastalarının %80'inden fazlasında bulunduğu bildirilmiştir. Wnt/ β -Katenin sinyal yolunun anormal aktivasyonunun HCC'nin tümör oluşumuna, ilerlemesine ve tedavi direncine önemli bir katkıda bulunduğu gösterilmiştir.



Mekanizma: Epigenetik deęişiklikler

Epigenetik: DNA dizisini deęiřtirmeden gen aktivitesini düzenleyen, geri dönüřümlü iřaretler



Viral: cccDNA minikromozomu

Hepatosit çekirdeęinde stabil cccDNA; viral aktivitenin epigenetik düzenlenmesi



Konak genomu

İnfekte konak hücrelerinde ve tümör karaciğer dokusunda epigenetik modifikasyonlar



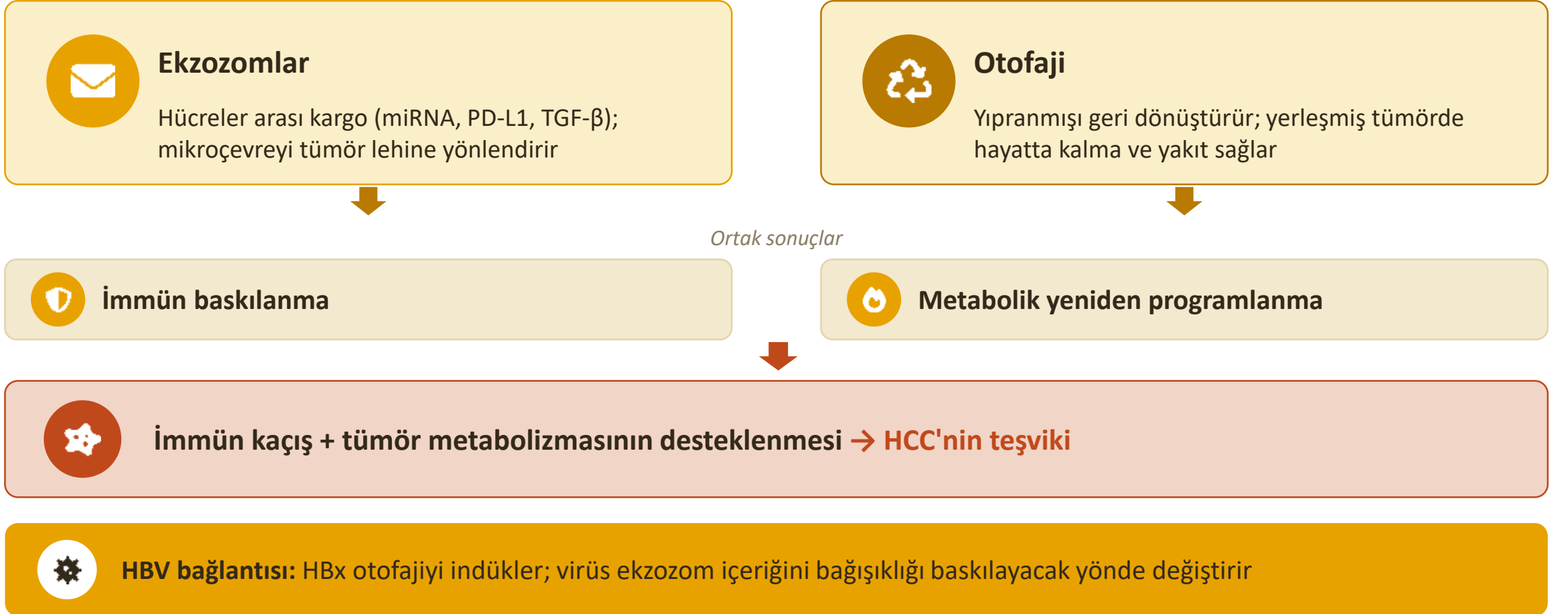
Epigenetik modifikasyonlar: DNA metilasyonu · histon deęişiklikleri



Viral aktiviteyi modüle eder; patogeneze ve kanser gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir

Mekanizma: Ekzozomlar ve otofaji

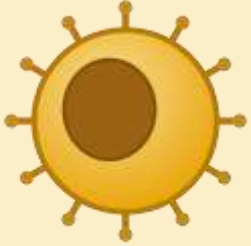
Ekzozomal sinyal ve otofaji; immün baskılanma ve metabolik değişikliklere yol aarak HCC'yi teşvik eder



Mekanizma: İmmün baskılanma

HBV kaynaklı immün baskılanma, tümör hücrelerinin bağışıklık yanıtından kaçmasına yardım ederek kanser ilerlemesini destekler

HBV kaynaklı immün baskılanma



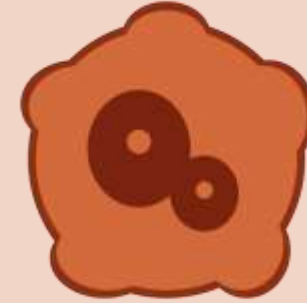
CD8+ T hücresi (sitotoksik)

Başlıca tümör öldürücü hücre; HBV baskısı altında işlevi bozulur (tükenme) → tümör öldürme ↓



Tümör ilişkili makrofaj (TAM)

İmmünosupresif kutuplaşma; T-hücre yanıtını baskılar ve tümör büyümesini destekler



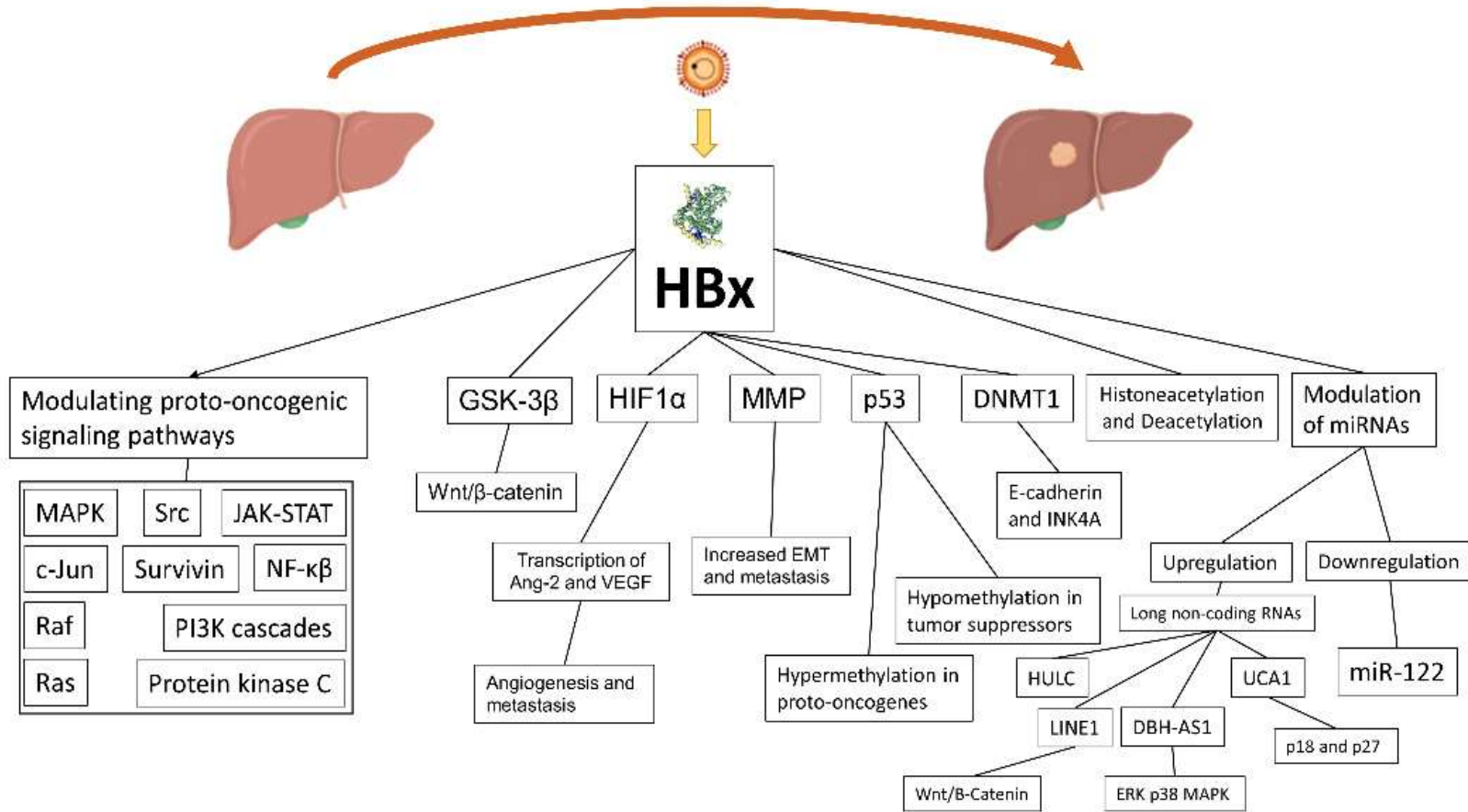
Tümör hücresi bağışıklıktan kaçır

→ **kanser ilerlemesi (HCC)**

Mekanizma: ORF (açık okuma pencereleeri)



Bu ORF, onkogeneizde ve HCC gelişiminde kilit bir faktör olan HBx proteinini kodlar.



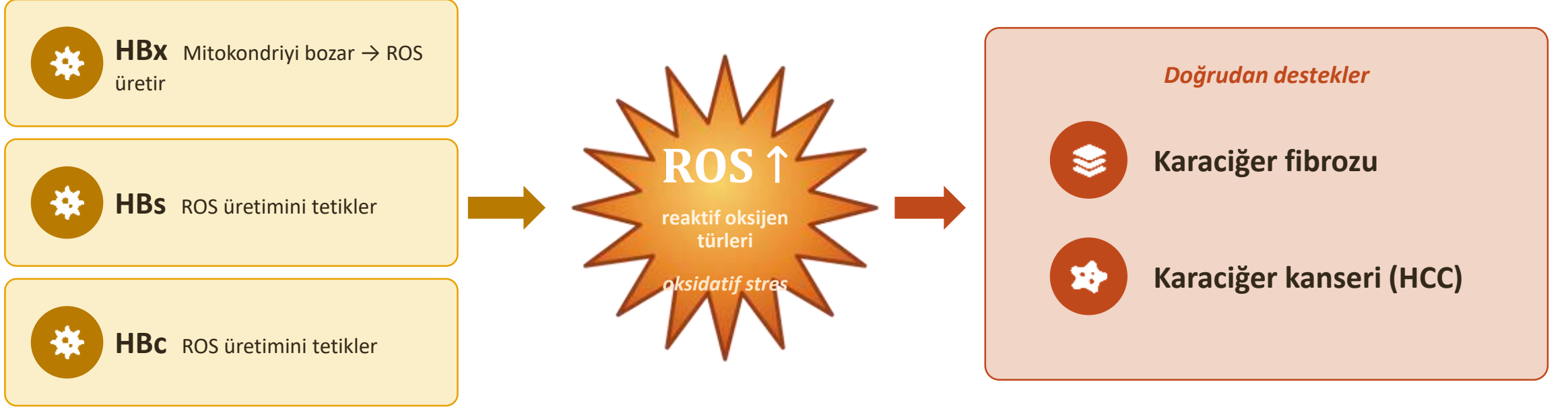
HBx: HCC gelişiminin çok yönlü sürücüsü

Küçük bir viral protein (17 kDa); DNA'ya doğrudan bağlanmadan sitoplazma, çekirdek ve mitokondride iş görerek birçok süreci aynı anda açıp kapatır



Mekanizma: Oksidatif hasar ve tümörün hayatta kalması

HBV proteinleri (HBx, HBs, HBc) oksidatif strese yol açarak karaciğer fibrozunu ve kanser gelişimini destekler



HBV-HCC genotip ilişkisi

- ¹Genotip C'nin bağımsız bir risk faktörü olarak HCC riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Genotip C, HBV'de yaygın olarak bulunan preS1 başlangıç kodonundaki delesyonun HCC ilerlemesiyle ilişkili
- ²İsveç'te KHB'li 100 hasta (eksiksiz başlangıç değerlendirmesi olan)
- 30 yıl sonra 7 hastada (%7) HCC gelişti

Genotip	HBsAg kaybı	HCC gelişimi
A	%75	0 (—)
B	%33	3 hasta (%17)
C	%0	3 hasta (%33)
D	%42	1 hasta (%2)
<i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001

1. Choi Y. M. et al. PreS1 deletions in genotype C HBV leads to severe hepatic inflammation and hepatocarcinogenesis via the IRE1-JNK axis. JHEP reports : innovation in hepatology, 7(3), 101274.

2. Eilard A. et al. Long-Term Outcome of Chronic Hepatitis B-Histological Score and Viral Genotype Are Important Predictors of Hepatocellular Carcinoma. J Viral Hepat. 2025 Mar;32(3):e70008.

KHB'de HCC takibi için riskli gruplar

KHB + Siroz olan tüm hastalar (6 ayda bir AFP + US)

- Endemik bölge, >40 yaş erkek
- Endemik bölge, >50 yaş kadın
- Afrika'dan → daha erken yaşlar
- Ailede HCC öyküsü
- PAGE-B skoru ≥ 10
- HBV+HDV
- HBV+HIV (>18 yaş erkek ve >40 yaş kadın)

HBsAg kaybolmuşsa bile (tedavi ile veya spontan)

- HBsAg kayıp yaşı; erkeklerde >40
- HBsAg kayıp yaşı; kadınlarda >50
- Ailede HCC öyküsü
- Siroz varlığı



HBV'de HCC risk sınıflama modelleri ve gelecek

Eksternal valide risk modelleri

Model	Bileşenler	Risk grupları ve eşikler
PAGE-B	Yaş, cinsiyet, trombosit sayısı	Düşük: <10 Orta: 10–17 Yüksek: ≥18
REAL-B	Yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, siroz, diyabet, trombosit, AFP	Düşük: <4 Orta: 4–7 Yüksek: 8–13
AASL-HCC	Yaş, albümin, erkek cinsiyet, siroz	Düşük: ≤5 Orta: 6–19 Yüksek: ≥20



Gelecek perspektifi: Yapay zekâ

Yapay zekâ, HCC risk tahminini güçlendiren güçlü bir araç olarak öne çıkıyor

Örnek: SMART-HCC (makine öğrenmesi)

Karaciğer sertliği ölçümü + 8 parametre (siroz etiyolojisi, yaş, ALT, ALP, kreatinin, trombosit, cinsiyet, hipertansiyon).



Yaygın kullanımdan önce daha fazla eksternal validasyon gerekli

PAGE-B skoru

Sirozsuz kronik HBV'de (entekavir/tenofovir altında) 5-yıllık HCC riskini öngörür — yalnızca yaş, cinsiyet ve trombosit

Puanlama

Yaş (yıl)	
16–29	0
30–39	2
40–49	4
50–59	6
60–69	8
≥ 70	10
Cinsiyet	
Kadın	0
Erkek	6
Trombosit (× 10 ⁹ /L)	
≥ 200	0
100–199	6
< 100	9
Toplam skor	0–25

Risk grupları ve 5-yıllık HCC insidansı

Düşük

≤ 9 puan

5-yıl HCC ≈ %0

Orta

10–17 puan

5-yıl HCC ≈ %3

Yüksek

≥ 18 puan

5-yıl HCC ≈ %17

Not: Kafkas KHB hastalarında entekavir/tenofovir altında geliştirildi; başlangıç değerleriyle hesaplanır. EASL, düşük risk grubunda (≤ 9) HCC sürveyansının ertelenebileceğini belirtir.

Serum belirteçleri: Alfa-fetoprotein (AFP)

- Kronik karaciğer hastalığı olan 1800'den fazla hastayı içeren ve 10 ila 20 ng/mL'lik bir AFP kesme düzeyi kullanan iki çalışmada;
- AFP'nin erken evre HCC'nin saptanmasında

Duyarlılık ~%60

Özgüllük ~%80

AFP

Erken evre HCC'li hastaların %20'sinden azında anormal AFP düzeyleri bulunur

İleri evre HCC'de tipik olarak daha yüksektir

Ayırıcı tanı ↓

- Kronik karaciğer hastalıkları
- Gebelik
- Gonadal tümörler (germ hücreli veya germ hücreli olmayan)
- Mide tümörleri

Diğer biyobelirteçler

Erken tanı için çok sayıda aday

Serum belirteçleri

DCP (des-gamma-carboxy prothrombin)

AFP-L3 (lens culinaris agglutinin-reactive AFP)

Dolaşımdaki (sıvı biyopsi) tm markerları

Plazma mikroRNA

Metillenmiş DNA markerları (MDM)

Dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA)

Dolaşan tümör hücreleri

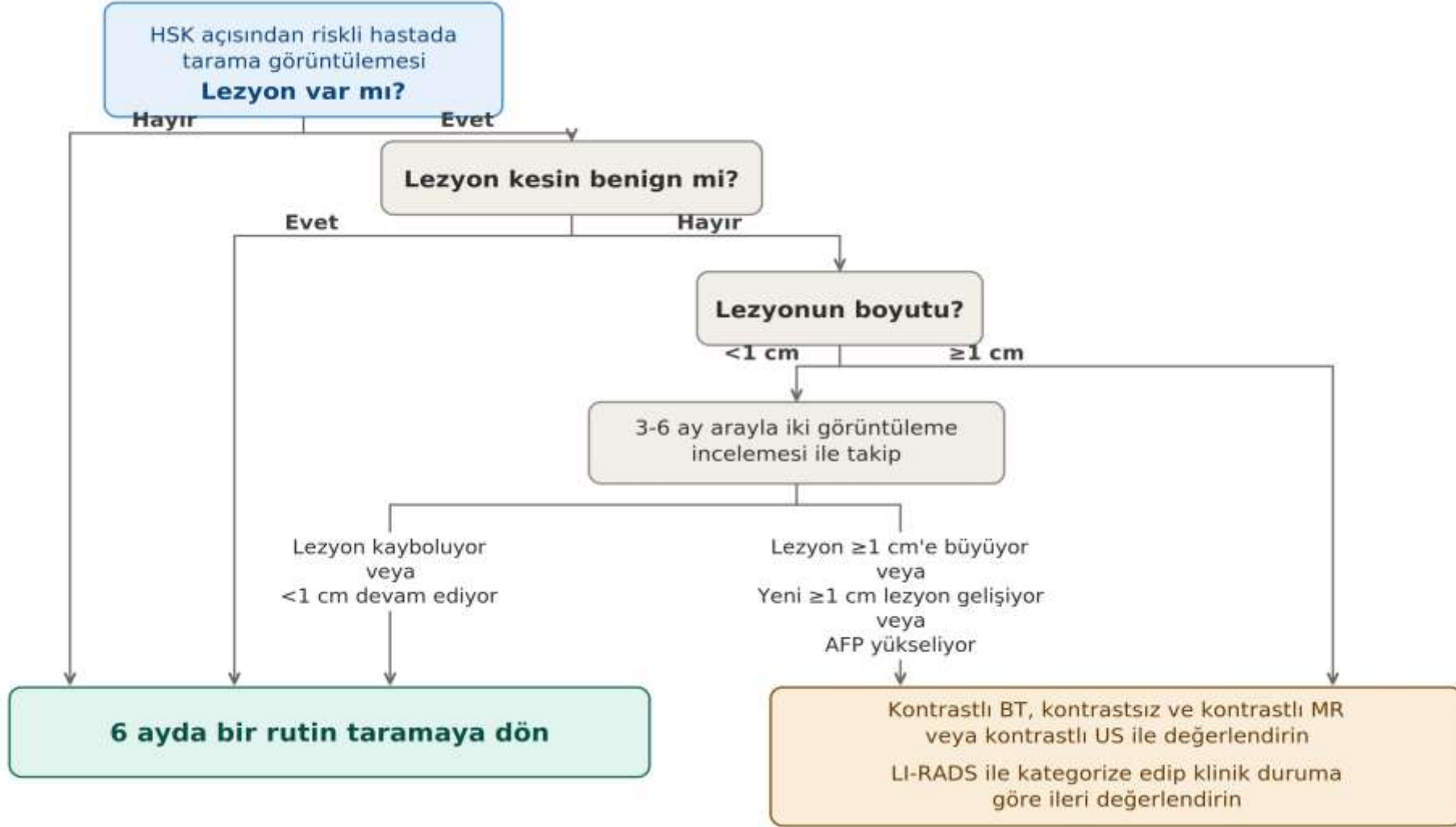
Biyobelirteç kombinasyonları

GALAD skoru

Cinsiyet + Yaş + AFP-L3 + AFP + DCP

Umut vadetmelerine rağmen henüz klinik eşikte değil

HCC riskli hastada tarama görüntülemesi



Antiviral (NA) tedavinin rolü

HBV replikasyonunun baskılanması sağkalımı artırır ve nüksü azaltır



Ömür boyu NA önerilir

Sirozlu ya da sirozsuz HCC hastalarında sürekli tedavi.



İnflamasyon ve fibroz ↓

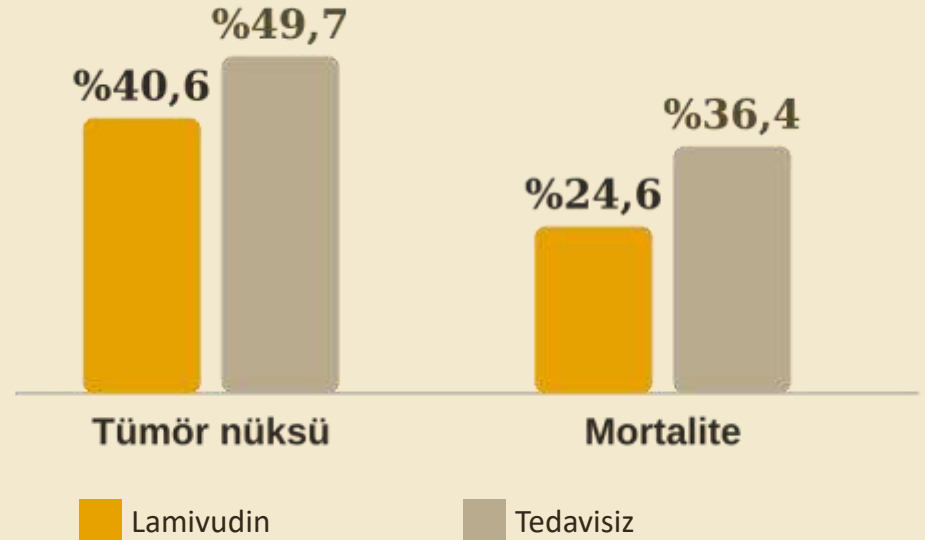
Dekompansasyon ve tümör nüksü riskini azaltır.



NA, IFN'e tercih edilir

IFN ileri sirozda dekompanseasyon riski taşır.

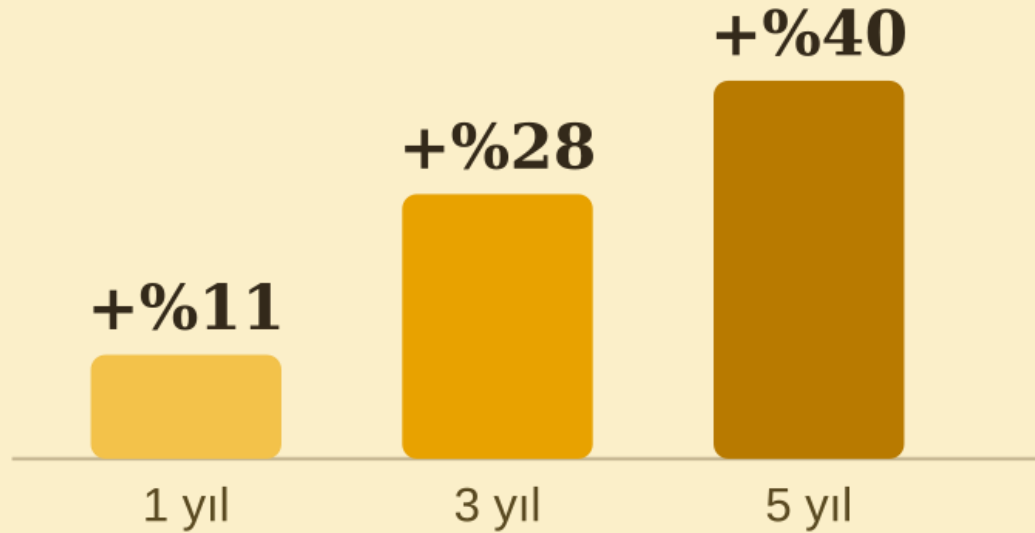
Lamivudin — rezeksiyon sonrası (tedavi vs tedavisiz)



HBV-ilişkili HCC'de antiviral tedavi ve sağkalım

Küratif tedavi sonrası uzun süreli antiviral (nükleoz(t)id analogu) tedavi, genel sağkalımı artırır ve nüksü azaltır

Genel sağkalım üstünlüğü — NA tedavisiz gruba kıyasla



Yuan ve ark., meta-analiz (NA tedavisi)

Nüks ve mortalite



Nükssüz sağkalım ↑

1-, 3- ve 5-yıllık nükssüz sağkalım iyileşir

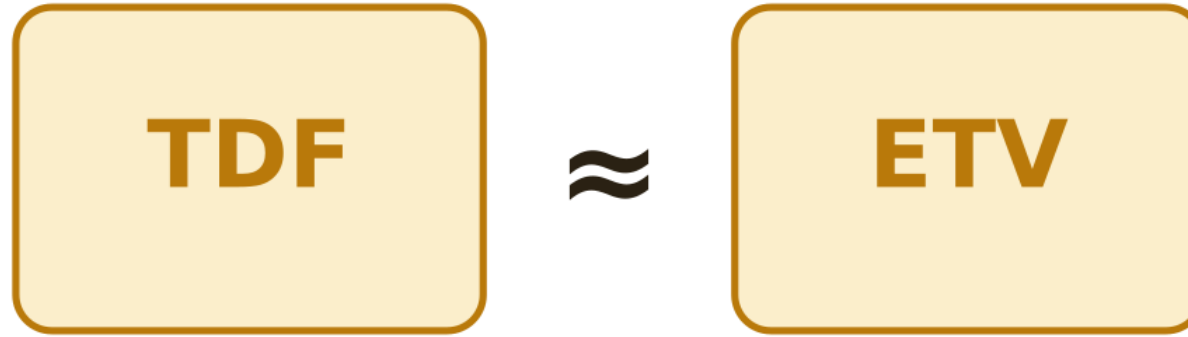


Mortalite ↓

Kansere bağlı ölüm oranı azalır

Zhang ve ark., meta-analiz — küratif rezeksiyon sonrası

TDF vs ETV: dengeli bakış



- **Tseng 2020:** 31 çalışma, 119.053 hasta.
- **Eşleştirilmemiş:** 5 yıl HCC %5,97 (ETV) vs %3,06 (TDF).
- **Eşleştirilmiş:** %3,44 vs %3,39 — fark yok ($p=0,87$); aHR 0,88.
- **Karar:** tolerabilite + erişilebilirlik

Hepatoselüler karsinomda tedavi modaliteleri

Küratif ve lokal yöntemlerden sistemik tedaviye uzanan seçenekler



Cerrahi tedavi



Karaciğer nakli



Lokal ablatif tedaviler

Termal ablasyon tedavileri

Radyasyon segmentektomisi

Eksternal ışın radyoterapisi (EBRT)



Transarteriyel tedaviler

Transarteriyel kemoembolizasyon (TACE)

Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE)



Sistemik tedavi

Antianjiyojenik hedefe yönelik tedaviler

İmmünoterapi

Karaciğer rezeksiyonu

Erken evre, iyi karaciğer fonksiyon rezervi olan hastalarda etkili küratif seçenek



Cerrahi rezeksiyon

İyi fonksiyon rezervi olan hastalarda etkili. Cerrahi rezeksiyon sonrası uzun dönem sonuçların iyileştiği gösterilmiştir.



Küçük tümörde alternatif: RFA

Çapı ≤ 3 cm olan küçük tümörlerde radyofrekans ablasyon (RFA) da benzer etkinlik göstermiştir.

Karaciğer nakli

Küratif hedefte standart tedavi — özellikle dekompanse siroz ve küçük HCC'de



Neden nakil?

Tümörü çıkarırken altta yatan karaciğer hastalığını da tedavi eder
→ uzun dönem sağkalım ve yaşam kalitesinde iyileşme.



Verici seçenekleri

Kadaverik veya canlı vericiden yapılabilir. Uygunluk ve tercih
ülke/bölgeye göre değişir.



Uygunluk: Milano ve UCSF (University of California San Francisco) kriterleri

Uluslararası kabul gören bu kriterler, tümör yükünü ve hastanın genel durumunu değerlendirerek nakil uygunluğunu ve nakil sonrası en iyi sonucu belirler.

Lokal ablasyon tedavisi

Görüntüleme (US/BT/MR) eşliğinde tümör ablasyonu; seçilmiş hastalarda rezeksiyona eş sonuçlar



Yöntemler

RFA · mikrodalga ablasyon · yüksek yoğunluklu odaklı ultrason · kriyoterapi · perkütan etanol enjeksiyonu (PEI).



Yaklaşım

Perkütan (tercih edilen; düşük maliyet, az invaziv).
Laparoskopik/açık: subkapsüler veya kapsül dışına taşan tümörlerde, ya da görüntüleme mümkün değilse.



Endikasyon

Tek tümör < 5 cm ya da ≤ 3 cm'de < 3 nodül, uzak metastaz yok.
Child–Pugh A/B'de radikal rezeksiyona benzer sonuç verir.



TACE ile kombinasyon

İnoperabl tek/çok tümörde (çap 3–7 cm) lokal ablasyon sıklıkla TACE ile birlikte uygulanır.

TACE'de HBV reaktivasyon riski artar. Profilaktik antiviral bu riski belirgin azaltır.

HBV-ilişkili HCC'de sistemik tedavi

İleri evrede tedavi Sorafenib(TKI)'den immünoterapi kombinasyonlarına kaydı



Birinci basamak: immünoterapi kombinasyonları

Atezolizumab + bevasizumab

Durvalumab + tremelimumab

Child–Pugh A ve iyi performans durumundaki hastalarda tercih edilir; sorafenibe üstün.



İmmünoterapi uygun değilse / sonraki basamak

Hedefe yönelik ilaçlar (TKI): sorafenib, lenvatinib — ya da durvalumab monoterapi. İleri basamakta: regorafenib, kabozantinib, ramusirumab (AFP $\geq$ 400).

Not: Sistemik tedavi kararı onkoloji/multidisipliner ekiple verilir.

İHKM için kritik: HBV yönetimi

Sistemik tedavi sırasında İHKM uzmanının rolü reaktivasyonu önlemek ve antiviral tedaviyi yönetmek



Reaktivasyon riski

Hem immünoterapi (ICI) hem TKI'ler HBV reaktivasyonunu tetikleyebilir; reaktivasyon kötü seyirle ilişkilidir.



Profilaktik antiviral

HBV+HCC hastalarında güçlü genetik bariyerli NA (entekavir veya tenofovir) ile profilaksi; genellikle ömür boyu sürdürülür.



Viral yük ve etkinlik

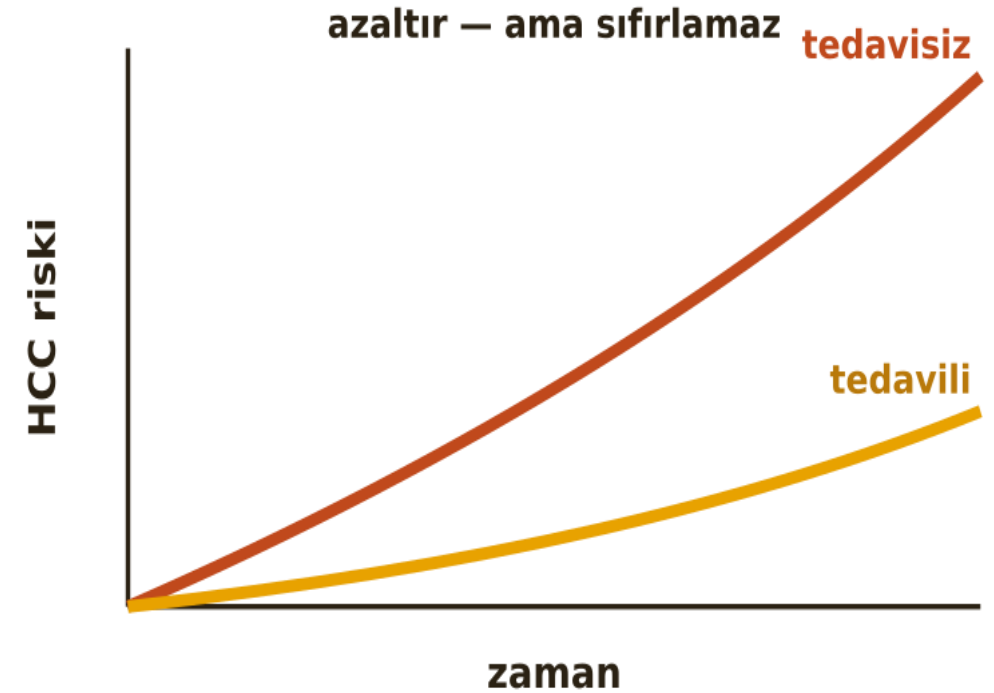
Yüksek HBV DNA yükü immünoterapi etkinliğini azaltabilir → viral baskılama, tedaviyi de destekleyebilir.



Rolümüz: Sistemik tedavi öncesi HBV taraması (HBsAg, anti-HBc) + gerekli hastada antiviral tedaviyi başlatıp sürdürmek

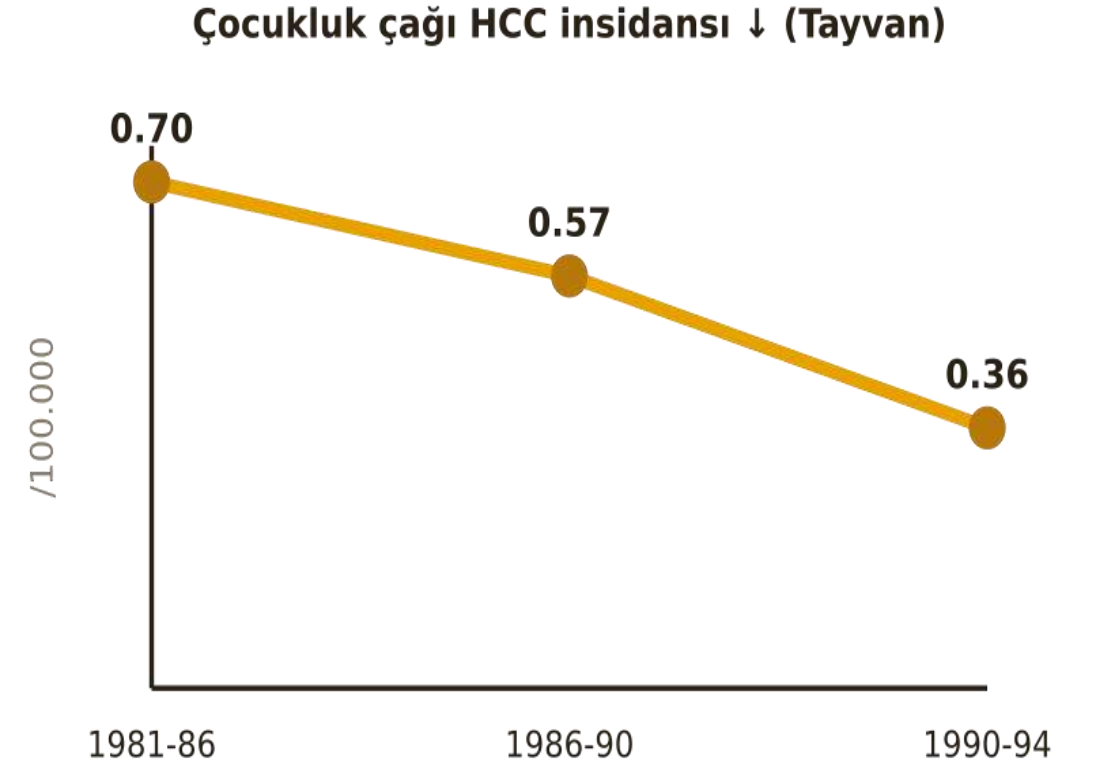
Önleme: Tedavinin HCC'ye etkisi

- **NA altında yıllık HCC:** non-sirotik %0,01–1,4; sirotik %0,9–5,4.
- **Risk azalması:** non-sirotik ~%80, sirotik ~%30.
- **Rezidüel risk:** erken entegrasyon ile açıklanır.
- **Tam viral baskılama** sağlanamazsa risk sürer.



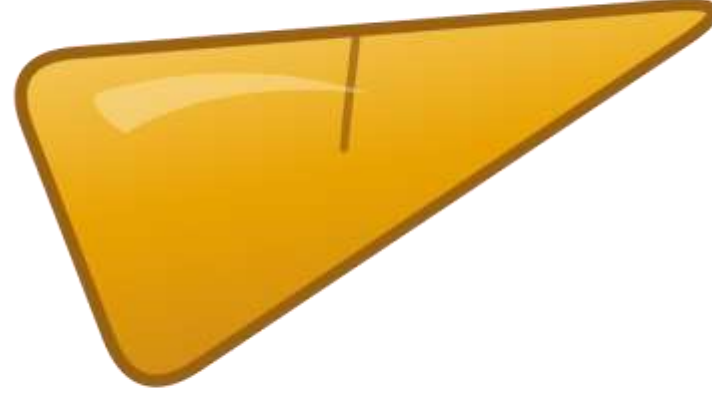
İlk “anti-kanser aşısı”

- ¹Tayvan 1984: ilk ulusal HBV aşısı programı
- Çocukluk HCC: 0,70 → 0,36 /100.000. (P<0,01)
- ²Çin LongAn ilçesi: 1986 ile 1996 yılları arasında yenidoğan aşılması (pilot bölge)
- Aşılamanın 2002’ye kadar başlatılmadığı BinYang ile karşılaştırıldı
- LongAn ilçesinde zaman içerisinde HCC ile ilişkili ölüm oranlarında önemli azalmalar izlendi



1. Chang MH et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med. 1997 Jun 26;336(26):1855-9.

2. Wang XY et al. Changing risk factors for hepatocellular carcinoma in hyperendemic regions in the era of universal hepatitis B vaccination. Cancer Epidemiol. 2020 Aug;67:101775.



Dinlediğiniz için teşekkür ederim
