

Nakil Öncesi ve Sonrası HCC Takibi

Prof. Dr. Murat KIYICI
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

HCC Surveyans

- Tüm siroz hastaları ve bazı HBV hastaları HCC riski altındadır
- Surveyans belli aralıklarla yapılan tarama demektir
- Surveyansın amacı hastalığı erken yakalamak ve mortaliteyi azaltmaktır
- Bu amaçla laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılır

Surveyans Mortaliteyi Azaltmaktadır

n = 19.200 Çinli hasta
HBV + - Siroz
5 yıllık takip
6 ayda bir US + AFP

Table 2 Stage distribution, treatment and survival of patients with HCC in the screened and control groups (*TACE* transcatheter arterial chemoembolization, *PEI* percutaneous ethanol injection)

	Screening group (86)	Control group (67)
Stage ^a		
Stage I	52(60.5%)	0(0%)
Stage II	12(13.9%)	25(37.3%)
Stage III	22(25.6%)	42(62.7%)
Small HCC	39(45.3%)	0
Treatment		
Resection	40(46.5%)	5(7.5%)
TACE/PEI	28(32.6%)	28(41.8%)
Conservative treatment	18(20.9%)	34(50.7%)
Survival (%) ^b		
1-year	65.9	31.2
2-year	59.9	7.2
3-year	52.6	7.2
4-year	52.6	0
5-year	46.4	0

^a $\chi^2 = 61.41, p < 0.01$

^b Log-rank $\chi^2 = 35.50, p < 0.01$

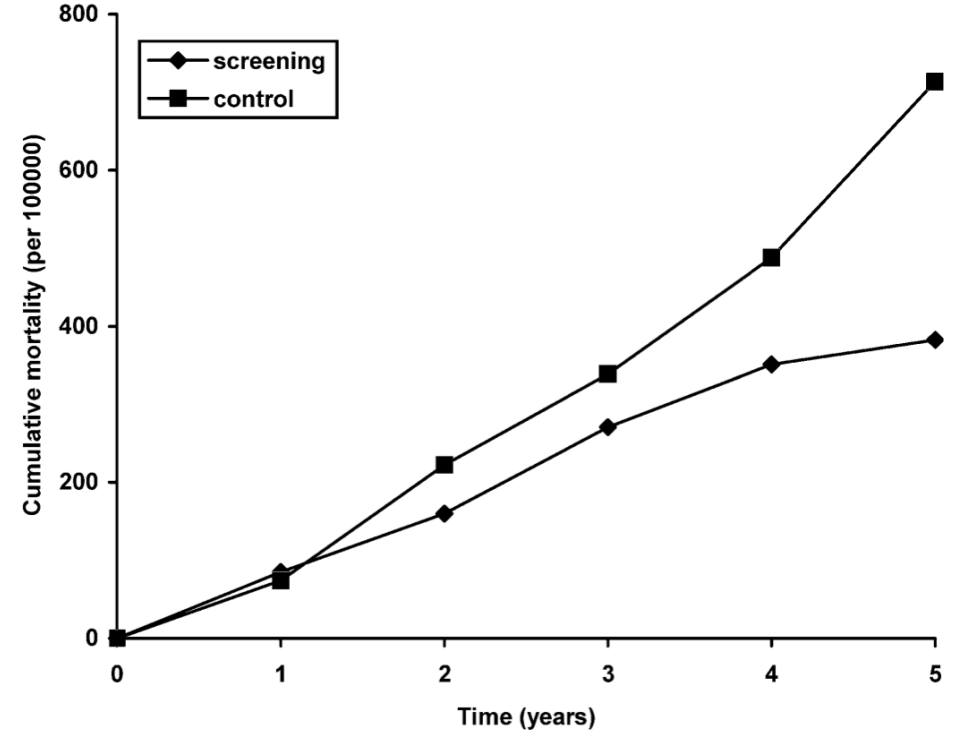


Fig. 5 Cumulative survival in different stages HCC patients

1990 – 2014 Literatür Taraması

- 38 çalışma
- >10.000 hasta
- 3 yıllık survi
 - Surveyans %51
 - Kontrol %28
 - [OR] 1.9, 95% CI 1.7-2.2

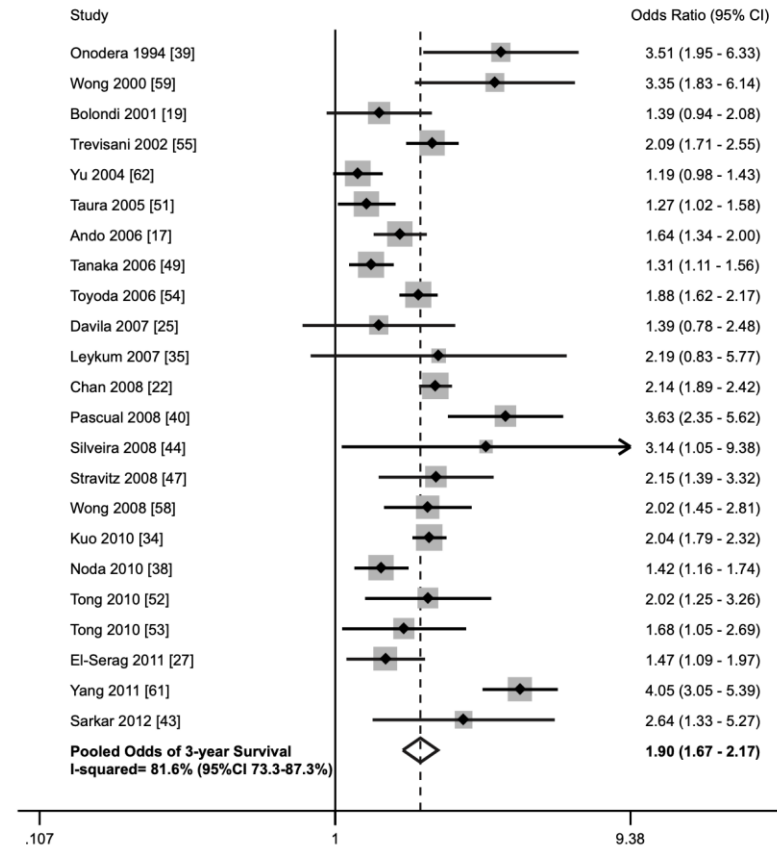


Figure 4. Association between HCC surveillance and survival.
doi:10.1371/journal.pmed.1001624.g004

1990 – 2014 Literatür Taraması

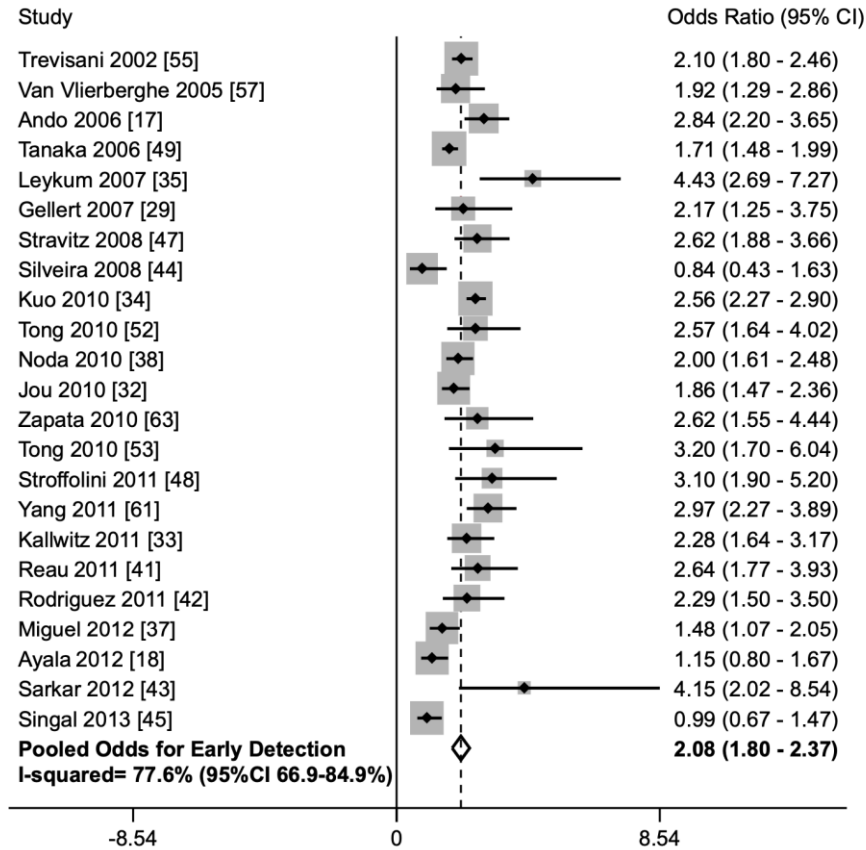


Figure 2. Association between HCC surveillance and early tumor detection rates.
doi:10.1371/journal.pmed.1001624.g002

HCC surveyansı erken tümör yakalama ile ilişkili idi

[OR] 2.08, 95% CI 1.80-2.37)

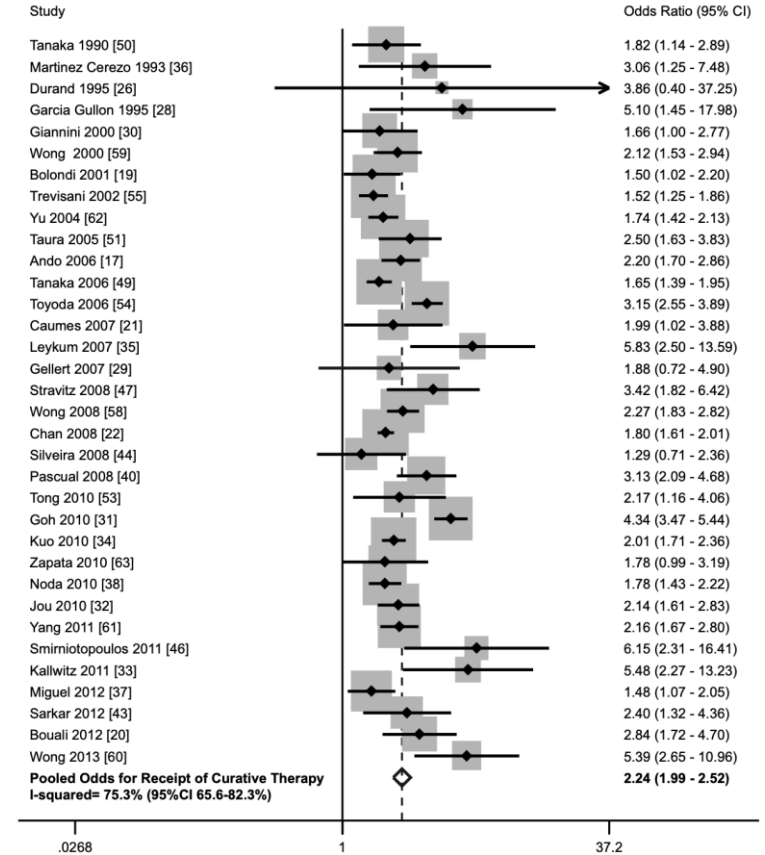
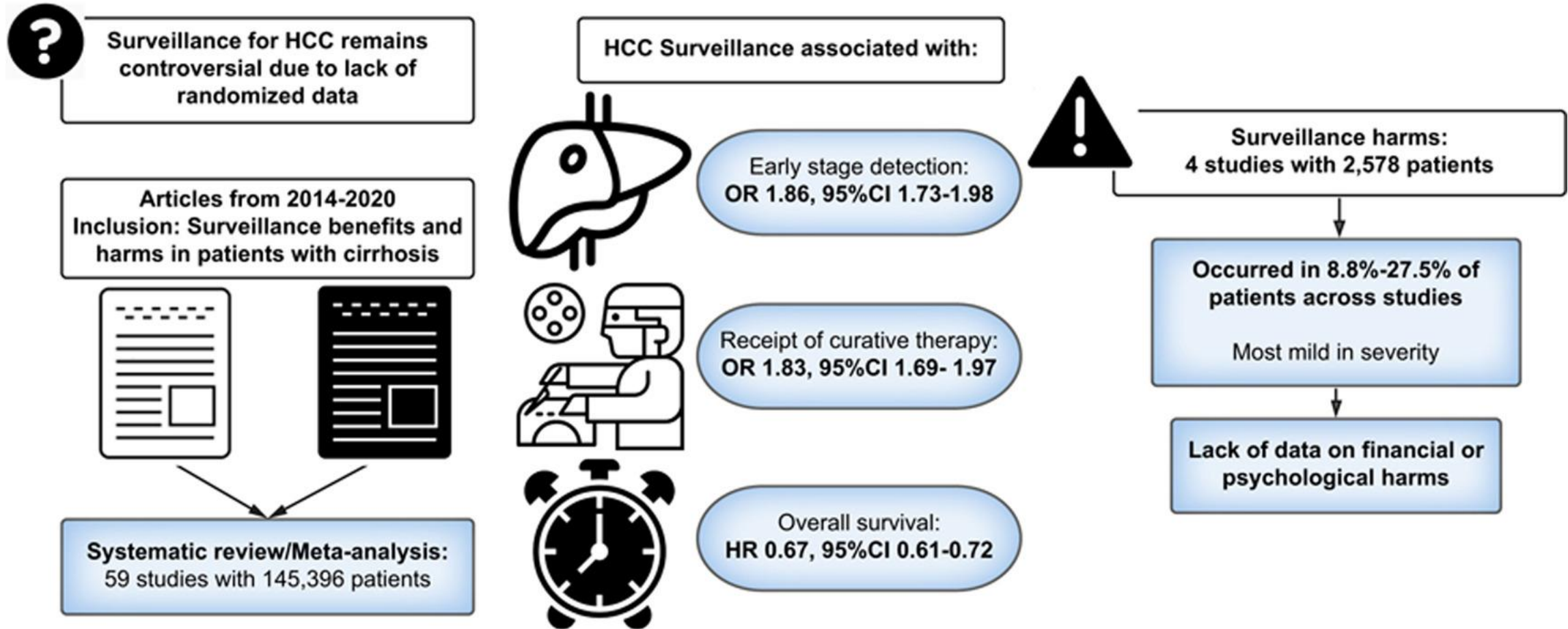


Figure 3. Association between HCC surveillance and curative treatment rates.
doi:10.1371/journal.pmed.1001624.g003

HCC surveyansı küratif tedavi ile ilişkili idi
(OR 2.24, 95% CI 2.0-2.5)

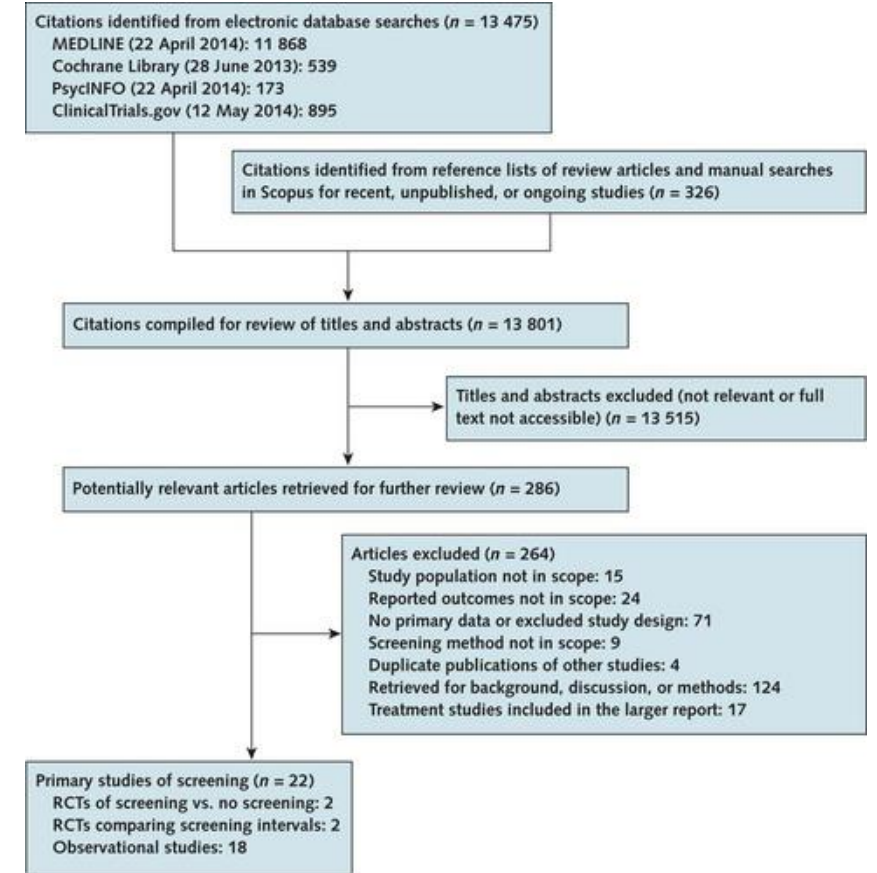
Singal AG. PLoS Med 2014.

HCC surveillance is associated with improved early detection, curative treatment receipt and overall survival in patients with cirrhosis

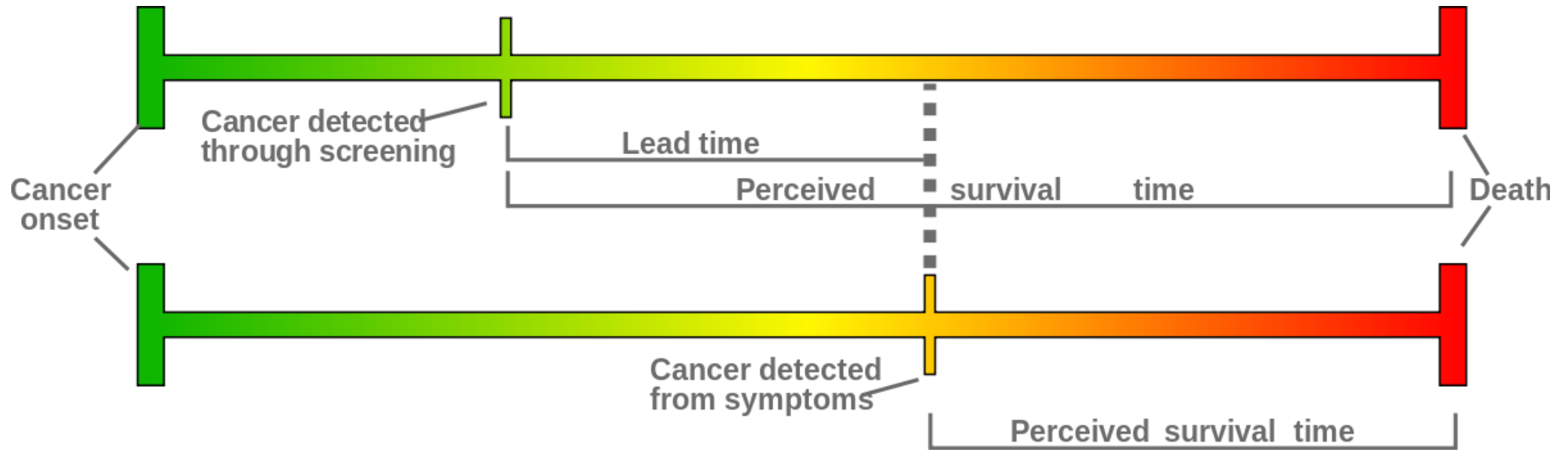


Surveyansın Etkinliđi

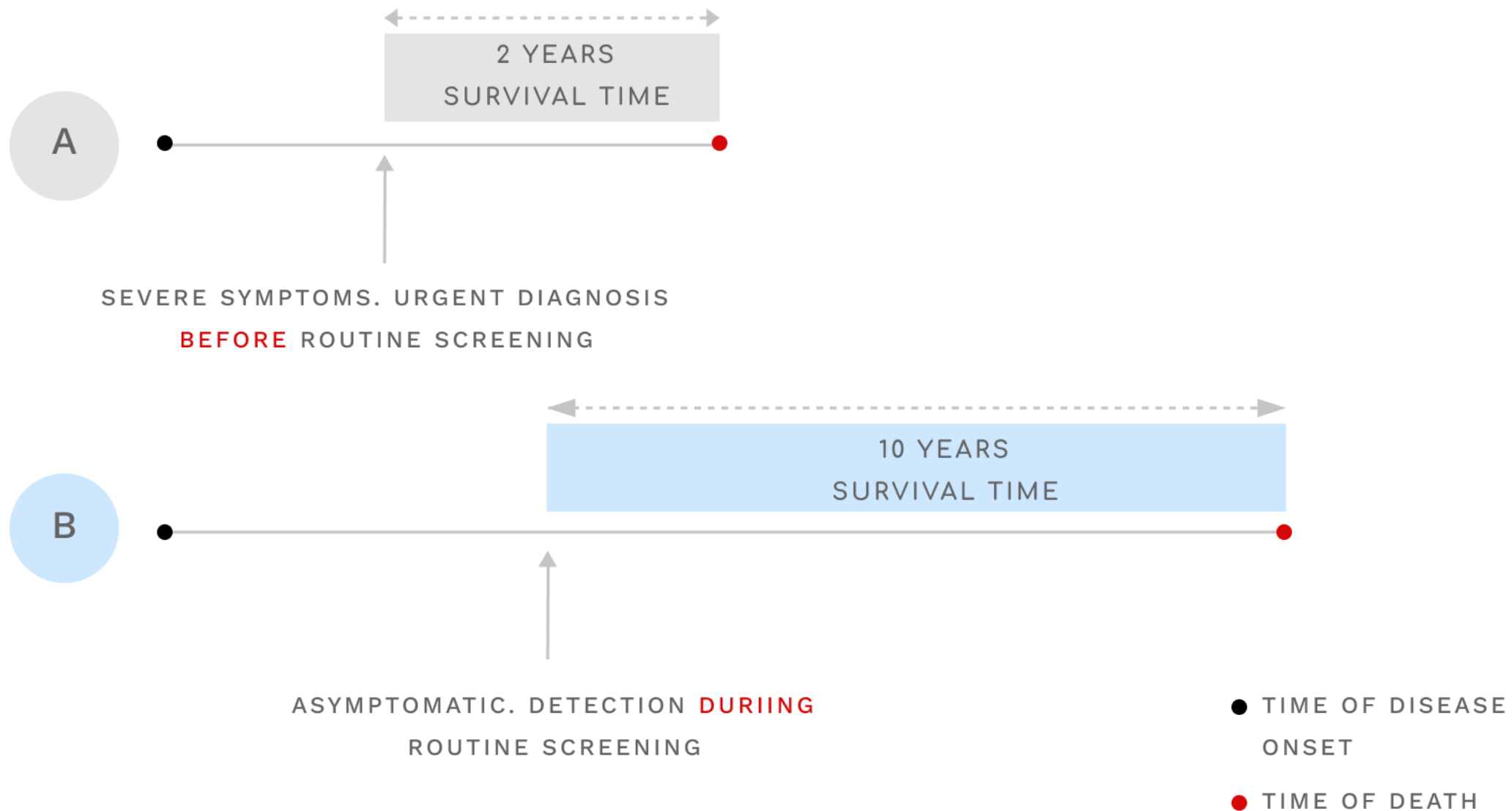
- 2014 e kadar Medline ve 2013 e kadar Cochrane veritabanı taraması
- 22 alıřma (2 RCT ve 20 Gzlemsel)
- HCC surveyansının etkinliği **düşüktür**
- Lead-time bias
- Length-time bias
- Büyük alışmalar sadece HBV hastalarını almış

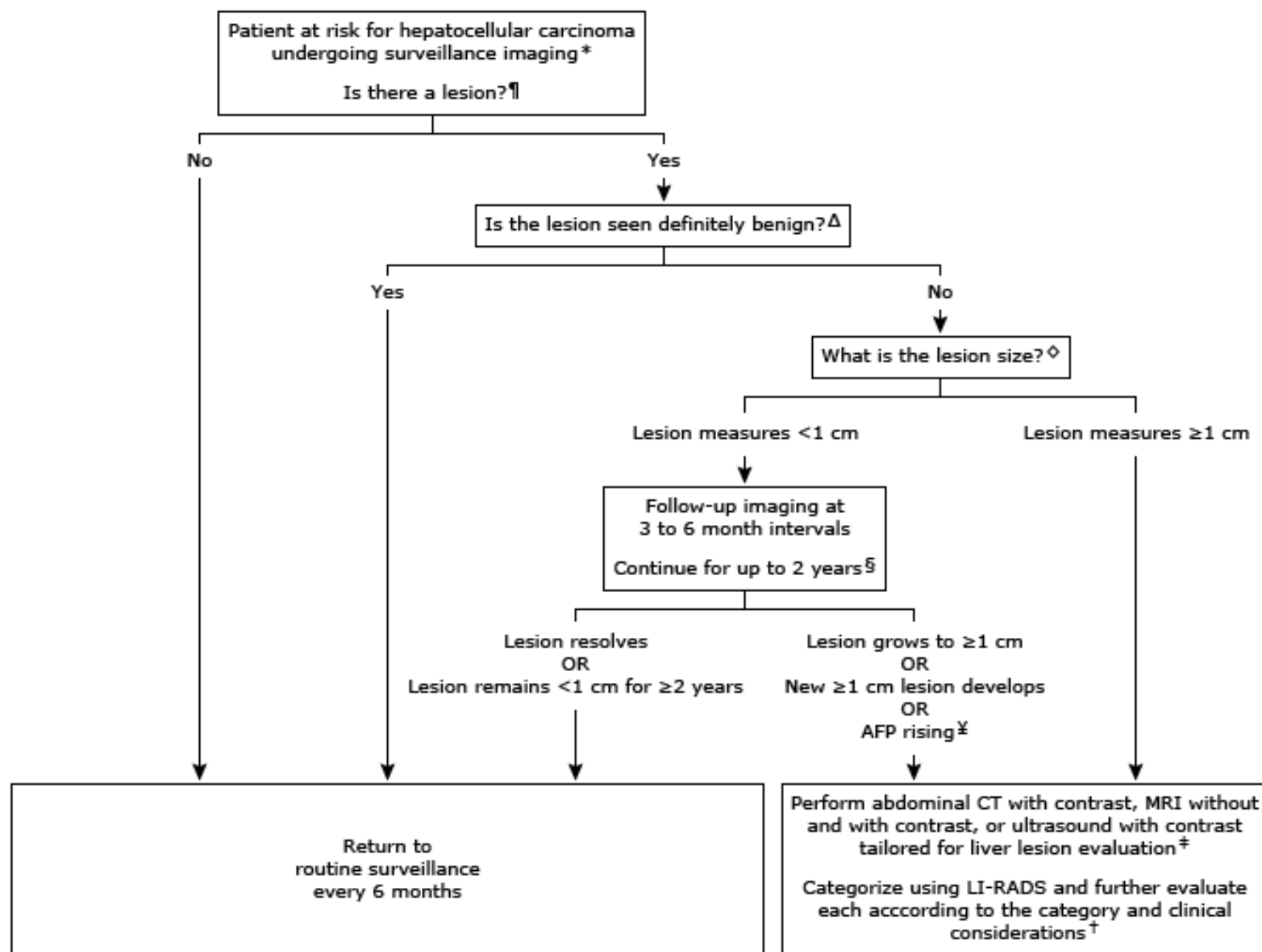


Lead-Time Bias



LENGTH TIME BIAS





Yüksek Riskli Gruplar

- Child-Pugh A ve B siroz hastaları
- Child-Pugh C siroz hastaları (KC Tx listesinde bekliyorsa)
- Nonsirotik HBV hastalarından
 - Aktif hepatiti olanlar (ALT yüksek ve/veya viral yükü fazla)
 - Ailede HCC öyküsü varsa
 - Afrikalılar ve Afrikalı Amerikalılar
 - 40 yaş üstü Asyalı erkekler
 - 50 yaş üstü Asyalı kadınlar
- Kr. Hepatit C hastalarında F>3 ise
- NAFLD hastaları siroz gelişmedikçe sürveyansa alınmaz

EASL: Yüksek Riskli Gruplar

Table 3. Recommendations for HCC surveillance: Categories of adult patients in whom surveillance is recommended.

- Cirrhotic patients, Child-Pugh stage A and B (**evidence low; recommendation strong**)
- Cirrhotic patients, Child-Pugh stage C awaiting liver transplantation (**evidence low; recommendation strong**)
- Non-cirrhotic HBV patients at intermediate or high risk of HCC* (according to PAGE-B[†] classes for Caucasian subjects, respectively 10–17 and ≥18 score points) (**evidence low; recommendation weak**)
- Non-cirrhotic F3 patients, regardless of aetiology may be considered for surveillance based on an individual risk assessment (**evidence low; recommendation weak**)

*Patients at low HCC risk left untreated for HBV and without regular six months surveillance must be reassessed at least yearly to verify progression of HCC risk.

[†]PAGE-B (Platelet, Age, Gender, hepatitis B) score is based on decade of age (16–29 = 0, 30–39 = 2, 40–49 = 4, 50–59 = 6, 60–69 = 8, ≥70 = 10), gender (M = 6, F = 0) and platelet count (≥200,000/μl = 0, 100,000–199,999/μl = 1, <100,000/μl = 2): a total sum of ≤9 is considered at low risk of HCC (almost 0% HCC at five years) a score of 10–17 at intermediate risk (3% incidence HCC at five years) and ≥18 is at high risk (17% HCC at five years).¹¹⁴

Siroz Hastaları

- Etyolojisine bakılmaksızın tüm siroz hastaları
- Ancak bunlardan tedaviye aday olanlar sürveyansa alınmalıdır
 - Child-Pugh **A** ve **B** siroz hastaları
 - Child-Pugh **C** siroz hastaları (**KC Tx** listesinde bekliyorsa)
- Bu gruplarda yıllık HCC insidansı **%1.5**
- Sürveyans maliyet-etkindir
- CP-**C** hastalar Tx adayı değilse sürveyansa alınmaz
 - Beklenen survi kısadır
 - Lokal HCC tedavilerini tolere edebilecek rezervleri yoktur

Nonsirotik HBV hastaları

- Aktif hepatiti olanlar (ALT yüksek ve/veya viral yükü fazla)
- Ailede HCC öyküsü varsa
- Afrikalılar ve Afrikalı Amerikalılar
- 40 yaş üstü Asyalı erkekler
- 50 yaş üstü Asyalı kadınlar
- Bu grupta yıllık HCC insidansı ortalama %0.2
- Asyalılarda yıllık HCC insidansı %0.4-0.6
- Afrikalılarda daha genç yaşta HCC olmaktadır

Ailede HCC öyküsü olanlar

Table 1. Cumulative risk (one per 1000) of HCC in a cohort of 4808 HBsAg-positive men aged 30–65 years (from 1988 through 1999)*

Family history	Age, y				
	30–39	40–49	50–59	60–69	≥70†
Negative					
No. at risk	4422	4415	2311	917	273
Person-years	44 201.5	34 658.5	15 131.0	5761.0	629.5
Cumulative No. of HCCs	6	33	63	101	105
Cumulative risk	1.4	9.4	28.3	88.9	111.0
95% CI of cumulative risk	0.3–2.4	6.1–12.6	20.7–35.9	67.9–109.9	78.9–143.1
Positive					
No. at risk	386	386	203	58	8
Person-years	3860.0	3150.5	1196.5	283.0	12.0
Cumulative No. of HCCs	0	8	13	19	19
Cumulative risk	0.0	27.1	67.1	235.6	235.6
95% CI of cumulative risk	—	8.3–45.9	27.7–106.5	95.3–375.9	95.3–375.9
Positive versus negative					
Risk ratio	0	2.88	2.37	2.65	2.12
95% CI	—	1.34–6.29	1.24–4.52	1.40–5.03	1.09–4.12

*HCC = hepatocellular carcinoma, HBsAg = hepatitis B surface antigen, and CI = confidence interval.

†In the group without a first-degree family history of HCC, no HCC cases occurred after 73 years of age.

In the group positive for the family history, no HCC cases occurred after 68 years of age.

- n = 5283 HBsAg (+) hasta...
- Ailede bir HCC öyküsü varsa (adjusted rate ratio [ARR] 2.4)
 - Ailede >2 HCC öyküsü varsa (ARR 5.6)
 - 70 yaş hastalarda aile öyküsü olanlarda HCC %23.6 vs %8.9.

Aktif HBV Hastaları

- Yüksek ALT
- HBV DNA >20.000 IU/mL ise srveyans önerilir
- Anti-Delta (+) olanlar da risk altındadır
- Alkol, Sigara, Aflatoksin riski arttırmaktadır
 - Chen CJ. JAMA 2006.
 - Iloeje UH. Gastroenterology 2006.
- Non-sirotik, tedavi-naif, ALT normal, HBV DNA <2000 IU/mL ise HCC çok nadirdir ve rutin srveyans önerilmez
 - Manno M. Gastroenterology 2004.
 - Bellentani S. J Hepatol 2002.
- Meta-analiz: 17 çalışma, 5031 hasta
 - 12 Çalışmada İFN kontrole göre HCC riskini %34 azaltmış (RR 0.66, 95% CI 0.48-0.89).
 - 5 Çalışmada oral antiviraller HCC riskini %78 azaltmış (RR 0.22, 95% CI 0.10-0.50).
 - Sung JJ. Aliment Pharmacol Ther 2008.

İleri Fibrozisli HCV Hastaları

- HCV + **F>3** olan hastalarda genellikle surveyans önerilir
- AASLD maliyet-etkin olmadığı için surveyans önermemektedir
 - Özellikle Elastografi **<10 kPa ise önerilmez**
- SVR sağlanan hastalarda da HCC riski devam etmektedir
 - İFN ile SVR sağlananlarda rölatif risk 0.24. Morgan RL. Ann Intern Med 2013
 - DAA tedavisi görenlerde HCC riski yüksek. Reig M. J Hepatol 2016
 - Sonraki meta-analizde DAA ile risk artışı yok. Waziry R. J Hepatol 2017
 - Sirotik HCV de DAA sonrası **de-novo HCC artmış** bulunmuştur. Kwong AJ. Hepatology 2018
- HCV hastalarında risk **10-15 kat** artmaktadır

Alkol ve Alkol-İlişkili KC Hastalığı

- Ağır alkol içimi HCC ile ilişkilidir
- CPS-A ve B siroz hastalarında HCC insidansı **%2.5**. Mancebo A. Clin Gastroenterol Hepatol 2013
- 10 yıl süreyle 80 gr/g alkol içimi HCC riskini **5 kat** arttırır. Morgan TR. Gastroenterology 2004
- Alkol + viral hepatit sinerjistik etkili
- Yaş <55 ve Plt >125 ise surveyans maliyet-etkin değil. Morgan TR. Gastroenterology 2004
- Tüm alkolik siroz hastaların takibi önerilmektedir

NAFLD Hastaları

- Batı toplumunda yükü giderek artmaktadır
- Retrospektif analizde kümülatif HCC insidansı: Ascha MS. Hepatology 2010
 - NAFLD sirozda %2.6
 - HCV sirozda %4.0
- Non-sirotik NAFLD hastalarında surveyans gerekli değil

Nadir HCC Sebepleri

- Herediter Hemokromatoz
 - İsveç çalışmasında **20 kat** risk artışı gösterildi. Elmberg M. Gastroenterology 2003
 - AASLD takip öneriyor
- PBC
 - PBC sirozda HCC riski artmaktadır. Silveira MG. Hepatology 2008
 - Risk HCV siroz kadar bulunmuştur. Caballeria L. Am J Gastroenterol 2001
- OİH
 - OİH sirozda yıllık HCC insidansı **%1.5** bulunmuştur. Tansel A. Clin Gastroenterol Hepatol 2017
 - Formal öneri olmasa bile surveyans mantıklıdır
- A1AT eksikliği
 - Küçük bir çalışmada yıllık HCC insidansı **%0.88** bildirilmiş. Antoury C. World J Hepatol 2015
 - Yine de takip önerilmektedir

Surveyans Metodları

- AASLD önerisi → 6 ayda bir US ± AFP
- US → Ucuz, non-invaziv, radyasyon Ø
 - Yeterli mi? Meta-analiz: Singal A. Aliment Pharmacol Ther 2009
 - HCC yakalama duyarlılığı %94
 - Erken HCC de duyarlılığı %63
 - Her 6 ayda bir tarama duyarlılığı %70 e çıkarıyor
 - AFP ek duyarlılık artışı sağlamıyor
 - Child A ve B hastalarda US + AFP eklenerek duyarlılık %32 → %65 Singal AG. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012
 - US tekniği: Yapılan US' lerin 1/5 i yetersizdir: Obesite, siroz etkiler...
 - Küçük lezyonları yakalamak güçtür
- Simmons O. Aliment Pharmacol Ther 2017
 - Della Corte C. Semin Oncol 2012

BT veya MR

- Pocha et al → 163 siroz hastasını randomize etmiş
 - 6 aylık US duyarlılığı **%71.4**
 - Yıllık BT duyarlılığı **%66.7**
 - US maliyet-etkin çıkmış

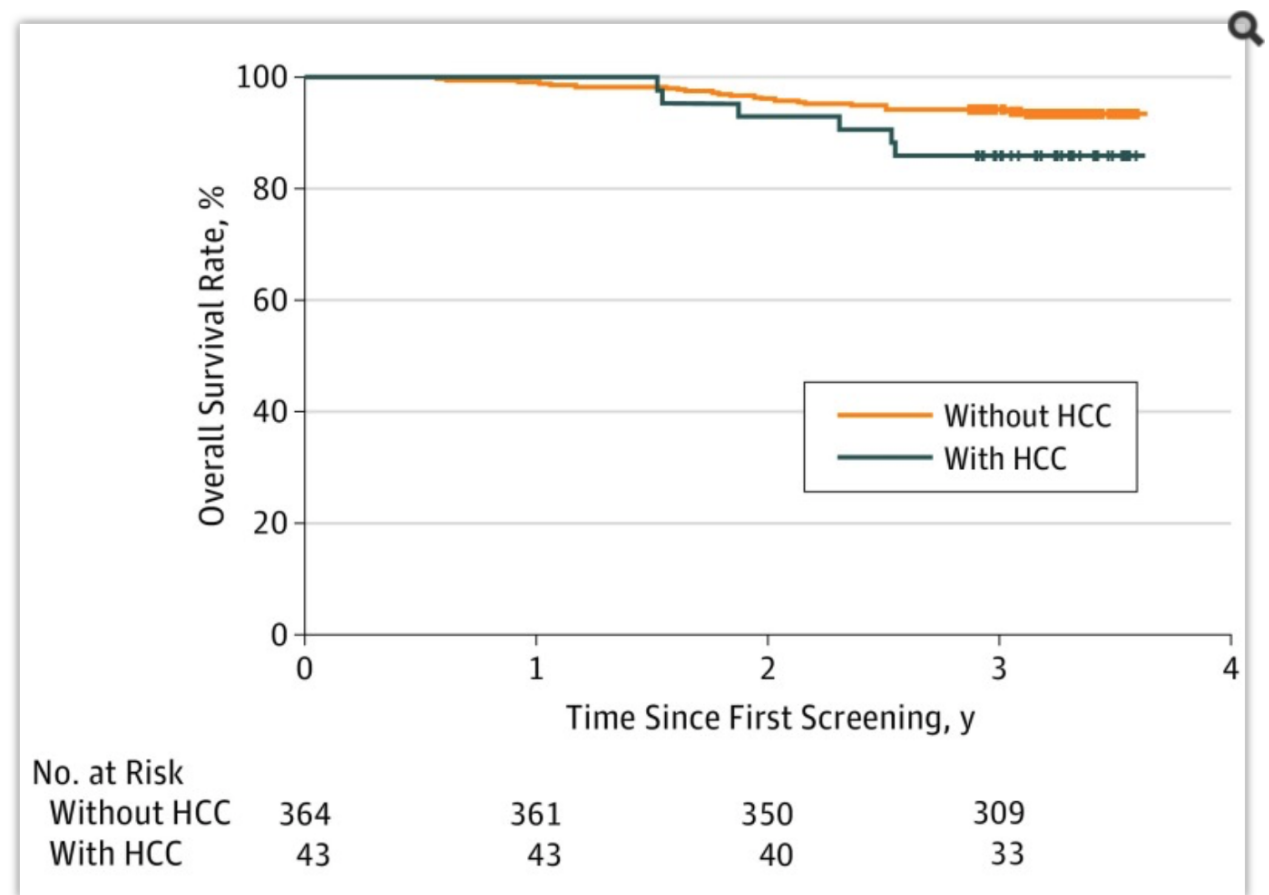
• Pocha C. Aliment Pharmacol Ther 2013

- MR → HCC için en duyarlı yöntem...
 - Güney Kore Çalışması → n = 407, %70 HBV sirozu hastası
 - KC-spesifik kontrast ile yapılan MR ile çok-erken evre (<2 cm) HCC yakalama duyarlılığı **%84.8**
 - US ile çok-erken evre (<2 cm) HCC yakalama duyarlılığı **%27.3**

• Kim SY. JAMA Oncol 2017

HCC Surveyansında MR

Alpha-fetoprotein, median (IQR), ng/mL	5 (3-10)
Tumor size, median (IQR), cm ^b	1.5 (1.1-1.8)
No. of tumors, No. (%)	
1	39 (90.7)
2	3 (7.0)
3	1 (2.3)
Vascular invasion, No. (%)	1 (2.3)
HCC stage, No. (%) ^c	
Very early	32 (74.4)
Early	10 (23.3)
Advanced	1 (2.3)



Avantajlar – Dezavantajlar

US

- Kullanıcıya bağımlı
- Obesite

BT

- Radyasyon
- Renal hasar

MR

- Pahalı
- Ulaşım zor

Serum Biyomarkerları

- AFP
 - AASLD **yılda 2 kez** US ile beraber bakılmasını önermektedir
 - Retrospektif analiz: Gopal P. Clin Gastroenterol Hepatol 2014
 - AFP >20 ng/mL HCC için **%70** duyarlı ve **%90** özgül bulunmuş
 - US yanına AFP eklenmesi: Singal AG. PLoS Med 2014
 - Küratif tedavi sıklığı artmış
 - 3-yıllık survi artmış
 - AFP HCV sirozlarda daha az duyarlı?
 - Erken HCC' lerin sadece **%10-20'** sinde AFP yükselir
 - EASL Kılavuzu surveyansta AFP' ye yer **vermemektedir.**

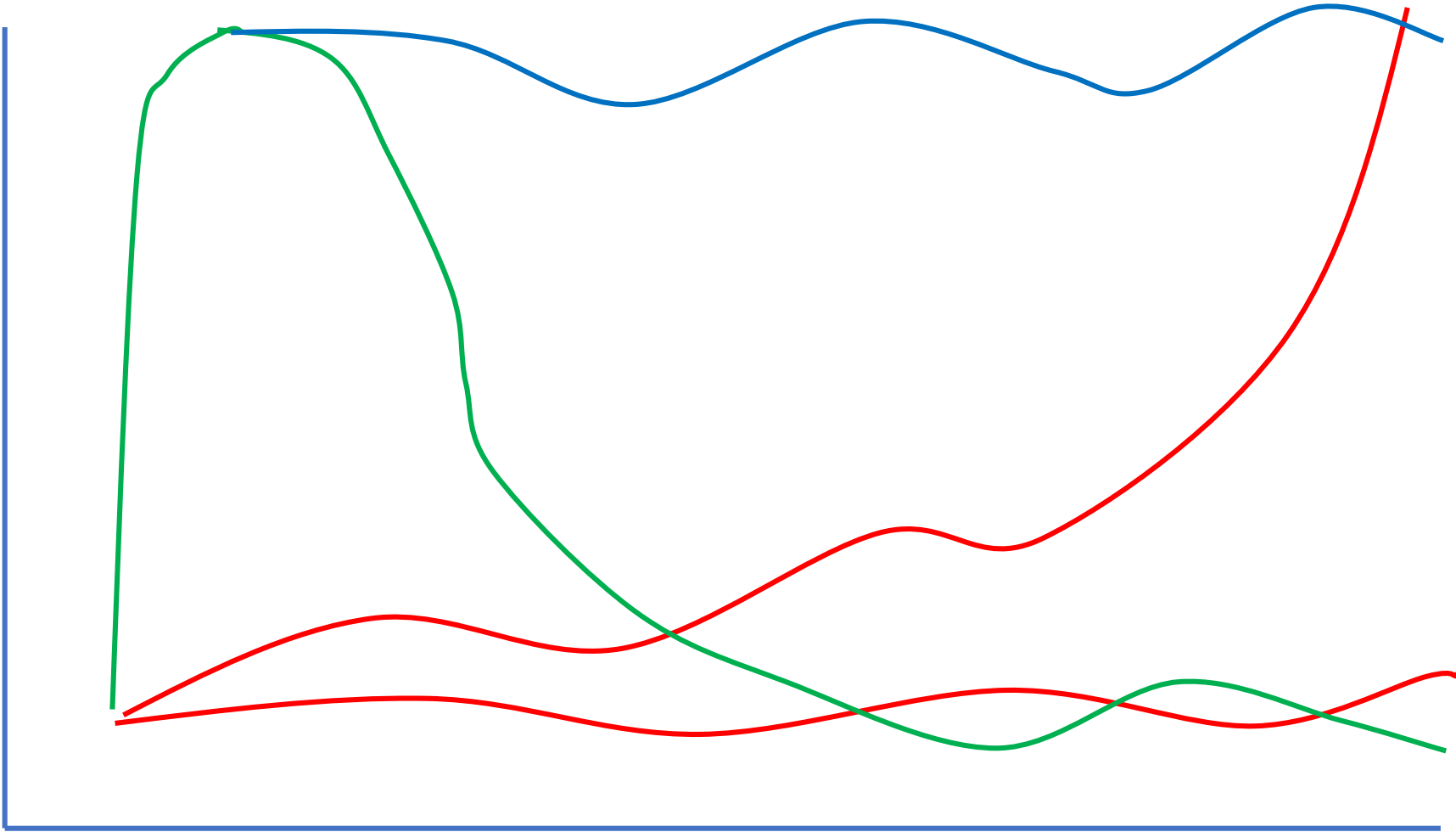
Performance Characteristics of AFP for detection of HCC at different cut-offs

	Sensitivity	Specificity	Percent Correctly Classified	Positive Likelihood Ratio	Negative Likelihood Ratio
11 ng/mL	78.1%	81.8%	80.3%	4.3	0.27
20 ng/mL	70.1%	89.8%	81.9%	6.9	0.33
200 ng/mL	50.0%	99.4%	79.6%	84.4	0.50
400 ng/mL	44.0%	99.9%	77.5	297	0.56

AFP'nin Handikapları

- Tutarsız performans
 - HCV sirozu, NASH sirozu, alkole-baęlı siroz, ve yüksek-riskli HBV enfeksiyonu
- Akut inflamasyonda da yükselmesi
- Eşik-deęeri problemleri
 - Her etyolojide farklı mı olmalı?
 - Non-HCV sirozda **11 ng/mL** eşik-değeri önerilmiştir. Gopal P. Clin Gastroenterol Hepatol 2014
- **US duyarlılığını ek olarak %6-8 arttırır, ancak çok fazla yanlış-negatif sonuç vermektedir**

AFP Paternleri



AFP + hs-CRP

Table I. Patient demographic and clinical characteristics.

Characteristic	Group			
	HC	CHB	LC	HCC
Total, n	47	137	169	187
Age, mean years \pm SD	39 \pm 12.1	34 \pm 10.6	46 \pm 10.2	48 \pm 10.6
Gender ratio, M:F	39:8	110:27	131:38	144:43
HBeAg status, n				
HBeAg positive	NA	87	45	42
HBeAg negative	NA	50	124	145
HBV DNA, mean logIU/ml \pm SD	NA	3.26 \pm 2.25	2.90 \pm 2.72	3.35 \pm 2.71
ALT, mean IU/l \pm SD	19.80 \pm 13.17	131.33 \pm 181.22	101.78 \pm 177.24	53.64 \pm 66.04
AFP, mean ng/ml \pm SD	4.48 \pm 1.29	16.15 \pm 43.35	104.08 \pm 186.30	492.61 \pm 544.00
AFP status, n				
AFP negative	NA	NA	64	65
AFP positive			105	122
hs-CRP, mean mg/l \pm SD	0.59 \pm 0.53	1.53 \pm 2.70	2.83 \pm 3.05	17.34 \pm 22.61
Child class (A:B:C), %	NA	NA	47:53:69	52:75:60
MELD score, mean \pm SD	NA	NA	9.0 \pm 6	11.5 \pm 4

Table II. CRP expression in non-tumor and HCC tissue samples.

Tissue type	n	CRP staining intensity, n (%)				Total positive rate, %	CRP staining score
		-	+	++	+++		
Non-tumor	126	27 (21.43)	42 (33.33)	32 (25.40)	25 (19.84)	78.57	21.40 \pm 38.72
HCC	134	10 (7.46)	6 (4.48)	56 (41.79)	62 (46.27)	92.54	64.04 \pm 91.52

-, negative; +, weakly positive; ++, moderate positive; +++, strongly positive; CRP, C-reactive protein; HCC, hepatocellular carcinoma.

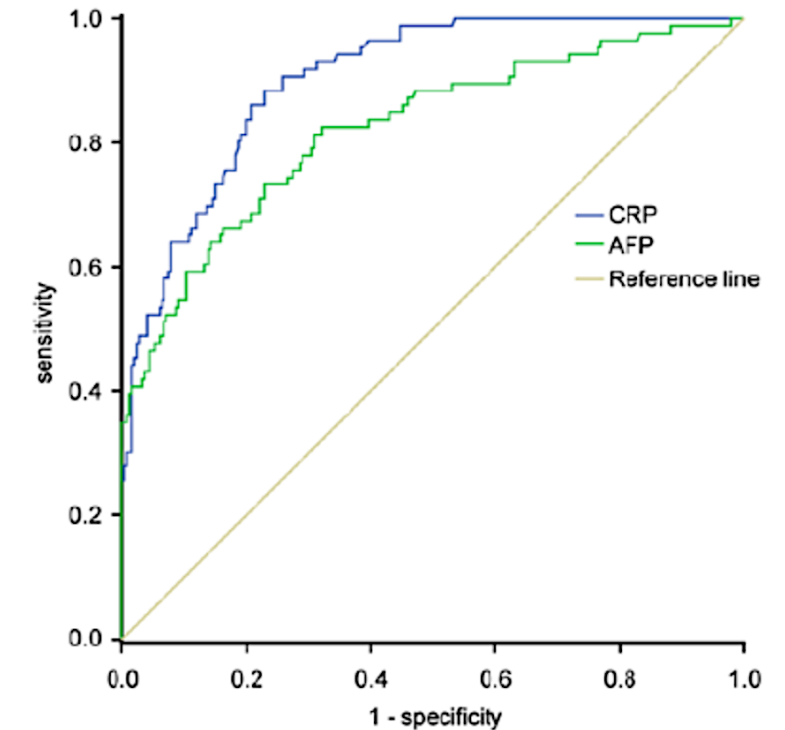


Figure 2. Receiver operating characteristic curve for CRP and AFP in patients with hepatocellular carcinoma compared with the controls. AFP, α -fetoprotein; CRP, C-reactive protein.

Table IV. Assessment of serum hs-CRP, AFP and CRP+AFP in the diagnosis of hepatocellular carcinoma.

Parameter	AUC	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %
AFP	0.824	74.42	55.63	51.60	89.00
CRP	0.903	84.16	61.59	59.44	85.32
CRP+AFP	0.998	94.06	37.75	81.36	90.00

The diagnostic cutoff values of serum CRP and AFP were 2.17 mg/l and 20 ng/l, respectively. hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; AFP, α -fetoprotein; AUC, area under the curve; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

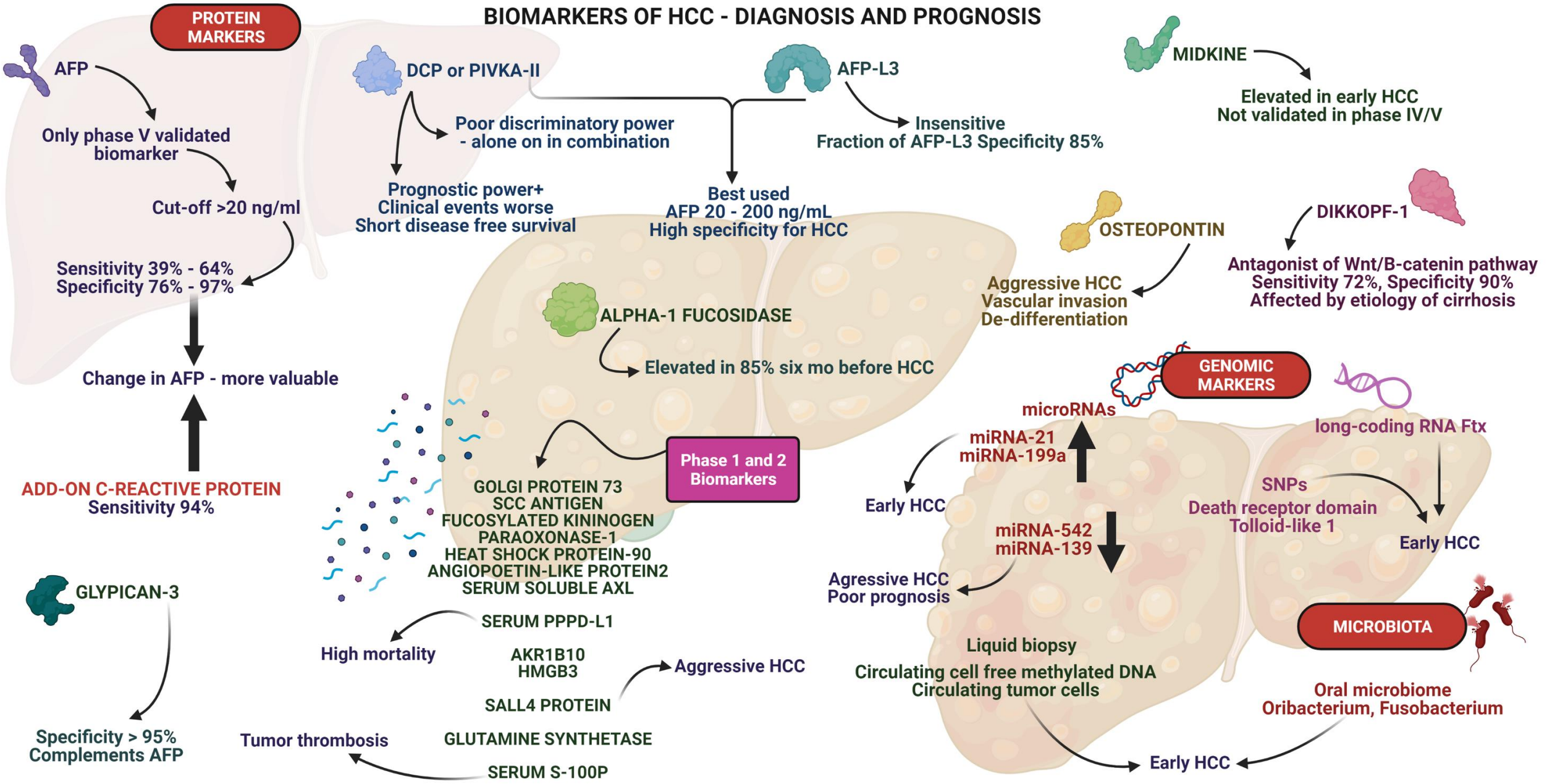
Diğer Serum Biyomarkerleri

- Osteopontin,
- Midkine,
- AFP-L3,
- DCP,
- GPC3,
- Alfa-1-fukosidaz

Table 1. Candidate biomarkers and phase of biomarker development.					
Biomarker	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV	Phase V
AFP					X
Osteopontin			X		
Midkine			X		
GALAD score			X		
AFP-L3		X			
Dickkopf-1		X			
DCP		X			
GPC3		X			
α -1-Fucosidase		X			
Golgi protein-73		X			
Squamous cell carcinoma antigen		X			
miRNA	X	X			
Metabolomics	X				
Proteomics	X	X			
Cell-free DNA	X				

AFP: α -Fetoprotein; DCP: Des-carboxyprothrombin; GPC3: Glypican-3.

BIOMARKERS OF HCC - DIAGNOSIS AND PROGNOSIS



Prediktif Model: GALAD

- Faz III biomarker
 - Cinsiyet
 - Yaş
 - AFP
 - AFP-L3
 - Des-carboxy prothrombin (DCP)
- HCC – CCCa – Siroz ayrımında valide edilmiştir.
- İngiltere’de 2 merkez 833 hasta (394 HCC ve 439 Siroz)
- Japonya, Almanya ve Hong Kong’ tan 6834 hasta (2430 HCC ve 4404 Siroz).
- 1038 hastada erken dönem HCC saptanmış (<3 cm).
- Duyarlılığı **%80-91**, Özgüllük **%81-90**
- Faz IV prospektif validasyon çalışmaları devam ediyor...

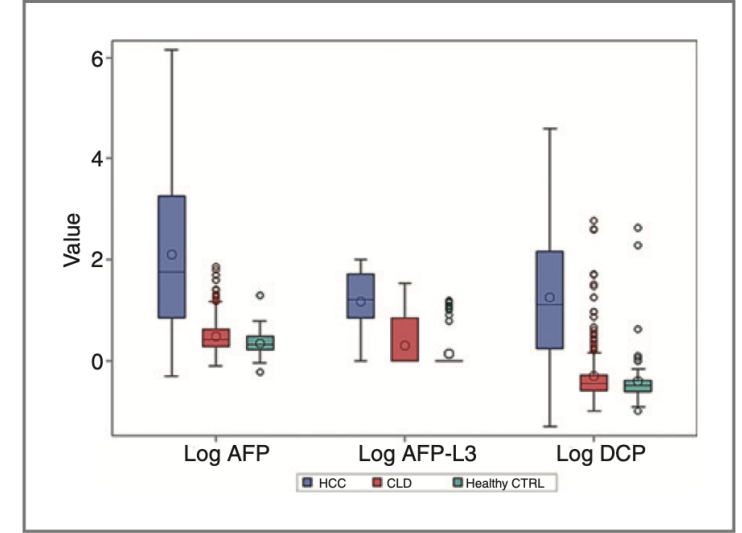


Figure 1. Log AFP, log AFP-L3, and log DCP values in the hepatocellular carcinoma, CLD, and healthy control patient cohorts, showing the median value and 25th and 75th percentiles. Outliers are shown as empty circles.

- Johnson PJ. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014.
 - Berhane S. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016.

GALAD Skoru

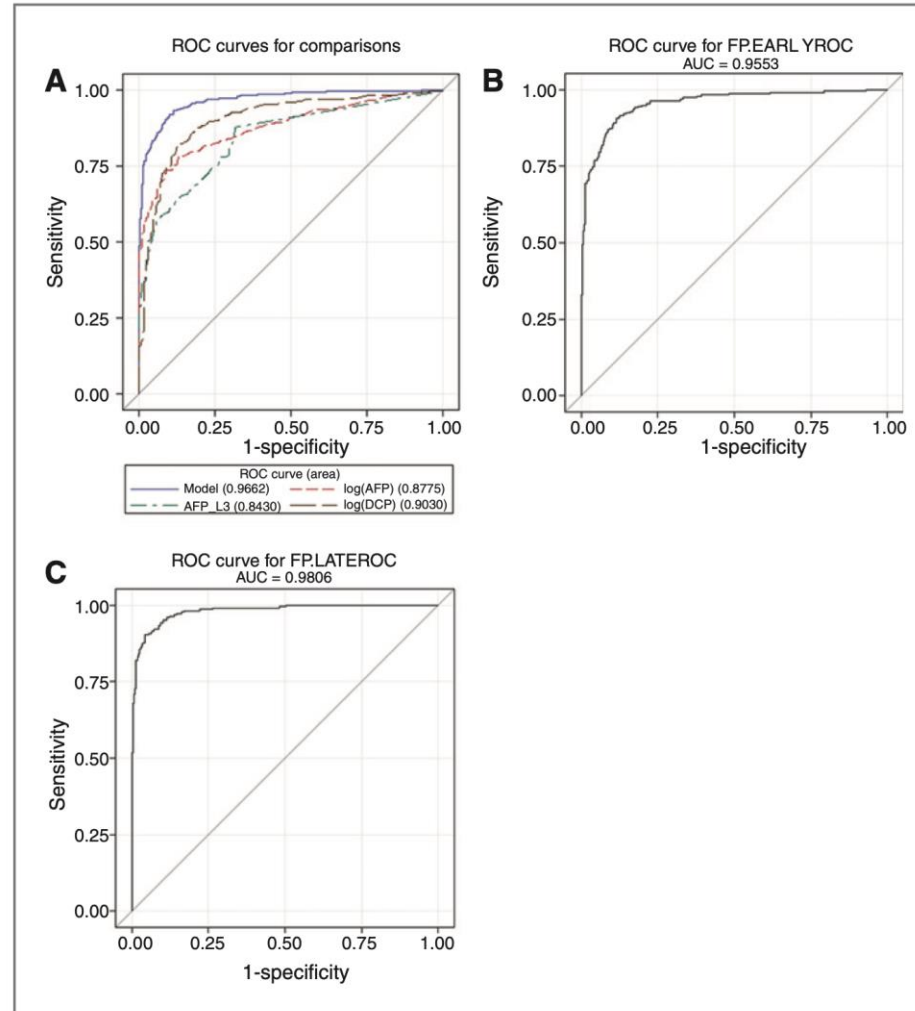


Figure 2. A–C, ROC curves showing the performance of model 3 (based on all Birmingham data) in comparison with individual biomarkers (A), patients with early disease as classified by TNM 6 (B), and in patients with late disease also classified by TNM 6 (C).

Surveyans Aralıkları

- Santi et al → 6 aylık ve 12 aylık surveyansı karşılaştırdı. Santi V. J Hepatol 2010
 - **6 aylıkta** erken evre HCC yakalama, küratif tedavi uygulama oranı ve survi daha iyi çıktı
- Singal et al → **6 aylık** surveyansın erken-evre HCC saptama duyarlılığı yıllık olandan daha iyi idi. Singal A. Aliment Pharmacol Ther 2009
- Çok-merkezli RCT → 3 aylık surveyans 6 aylıktan daha iyi çıkmadı
 - Küçük HCC saptama oranı
 - Survi

- Trinchet JC. Hepatology 2011

Hasta Uyumu

- KRK surveyansında ilk kolonoskopiye gelmeyen hasta oranı %40
 - Turner BJ. Ann Intern Med 2004
- HCC de surveyans programına uymayan hasta oranı %3
 - Singal AG. Prev Res Phila 2012
- İlk basamak – 2.-3. Basamak takiplerinde fark var
 - İlk basamakta takip oranı %16.7
 - GE uzmanı takip oranı %51.7
 - Beyaz ırk dışı ve düşük sosyoekonomik durum ile surveyans oranı düşüyor
 - Singal AG. J Gen Intern Med 2012
- Otomatik hatırlatıcı içeren surveyans programları
 - Surveyans oranı 3 yılda %73 den %90' a çıkmış
 - Aberra FB. Dig Dis Sci 2013

Takip Politikası – EASL ve AASLD

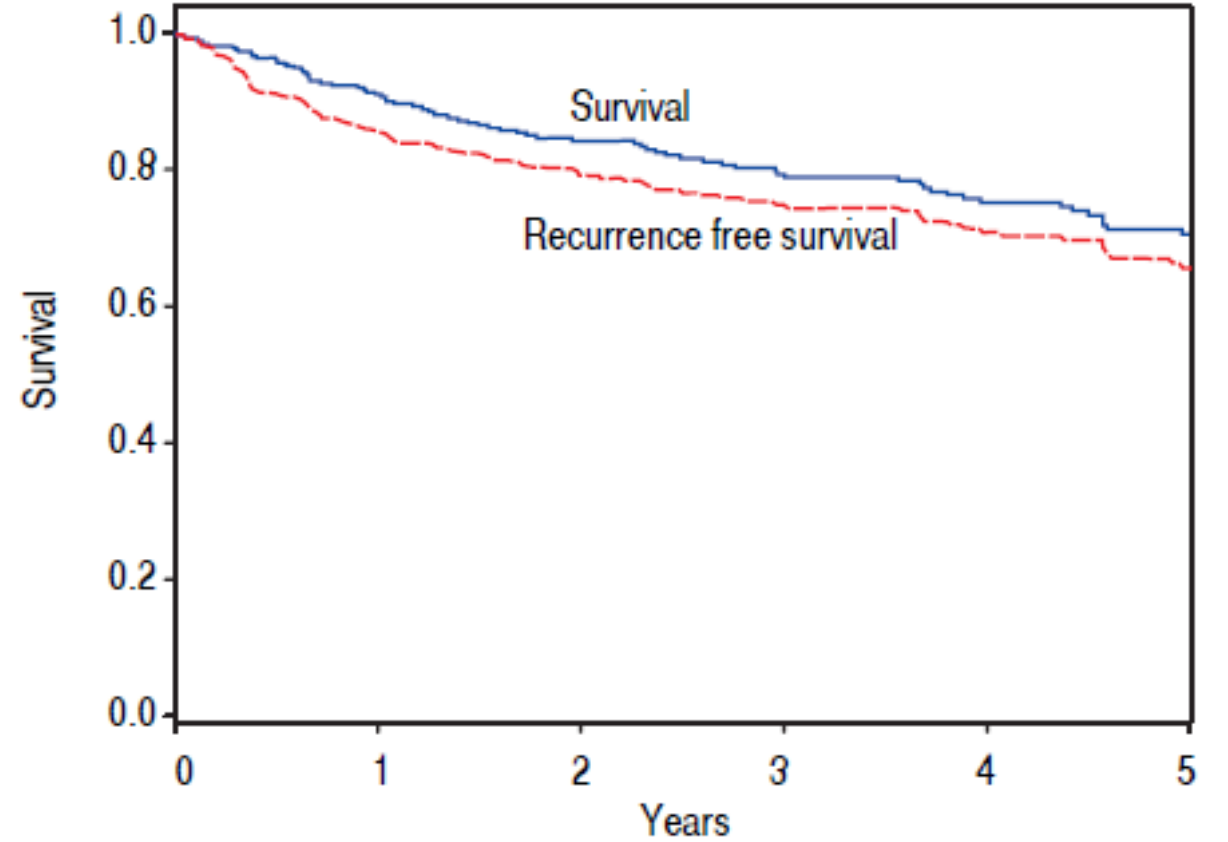
Recall policy

- In cirrhotic patients, nodules less than 1 cm in diameter detected by ultrasound should be followed every 4 months the first year and with regular checking every 6 months thereafter (**evidence 3D; recommendation 2B**)
- In cirrhotic patients, diagnosis of HCC for nodules of 1-2 cm in diameter should be based on non-invasive criteria or biopsy-proven pathological confirmation. In the latter case, it is recommended that biopsies are assessed by an expert hepatopathologist. A second biopsy is recommended in case of inconclusive findings, or growth or change in enhancement pattern identified during follow-up (**evidence 2D; recommendation 1B**)
- In cirrhotic patients, nodules more than 2 cm in diameter can be diagnosed for HCC based on typical features on one imaging technique. In case of uncertainty or atypical radiological findings, diagnosis should be confirmed by biopsy (**evidence 2D; recommendation 1A**)

- **AASLD Kılavuzu 2018**
- **<1 cm** lezyonlar **3-6 aylık** aralıklarla **US** (AFP li veya AFP siz) takip edilir
- **>1 cm** lezyonlar LIRADS göre takip edilir
- **LI-RADS 4** (muhtemel HCC) veya **LI-RADS M** (malign ancak kesin HCC değil) lezyonlara **biyopsi** yapılır

Tx Sonrası Senaryolar ve Survi

- 1. HCC Nüks Etmeyenler
- 2. HCC Nüks Edenler (%15-20)
- 3. *de novo* HCC gelişenler



Post-Tx HCC Nüksünü Belirleyen Faktörler

Table 1 Factors possibly associated with the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation

Related to the tumor	Related to the patient	Related to the treatment
Tumor staging	Obesity	Pretransplantation:
Vascular invasion	Viral etiology	Percutaneous tumor biopsy
Differentiation's grade	HCV treatment	Waiting time
	NAFLD	Bridging therapy
		Peri-transplantation:
Alpha-fetoprotein		Donor's age
Neutrophil-lymphocyte ratio		Ischemia time
		Surgical technique
		Posttransplantation:
Enhanced uptake in PET scan		Immunosuppression
MRI findings with gadoxetic acid		Adjuvant sorafenib
Response to LRT		

MRI: Magnetic resonance imaging; LRT: Locoregional therapy; HCV: Hepatitis C virus; NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease.

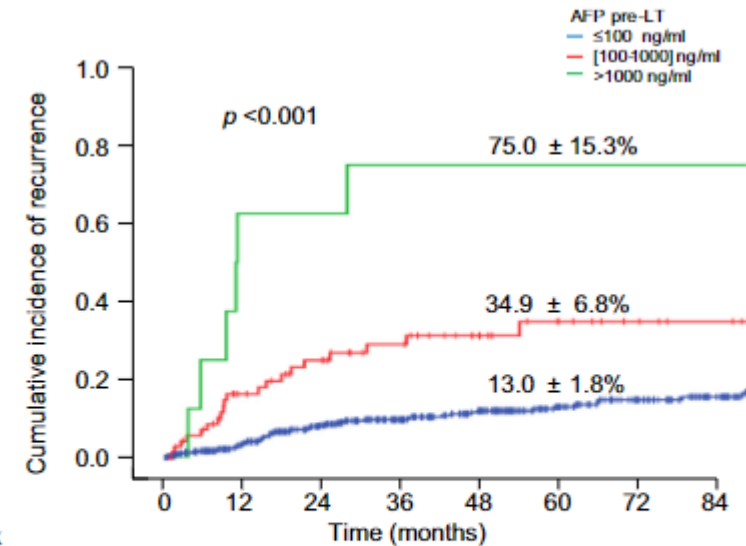
Pre-Tx AFP Düzeyi Post-Tx Nüksü Belirler

Table 1. Simplified, user-friendly version of the AFP model.

Variables	β coefficient	Hazard ratio	Points
Largest diameter			
≤3 cm	0	1	0
3–6 cm	0.272	1.31	1
>6 cm	1.347	3.84	4
Number of nodules			
1–3	0	1	0
4 and more	0.696	2.01	2
AFP level (ng/ml)			
≤100	0	1	0
[100–1000]	0.668	1.95	2
>1000	0.945	2.57	3

The score is calculated by adding the individual points for each obtained variable. A cut-off of 2 separates between patients at high and low risk of recurrence. In this simplified version, a cut-off of 2 selected exactly the same patients as the original Cox score 0.7 cut-off.

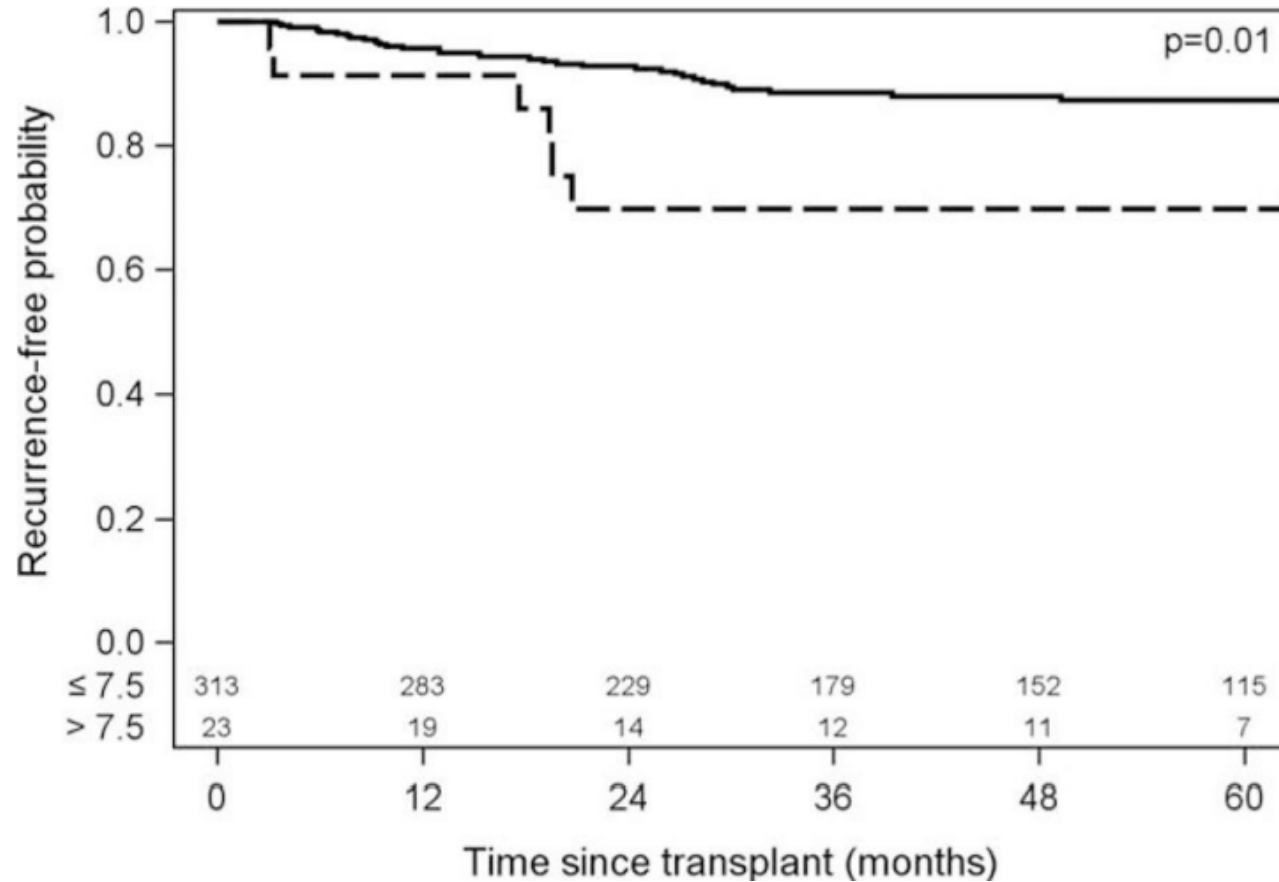
Taken from Duvoux *et al.* Gastroenterology 2012 [11].



At risk	0	12	24	36	48	60	72	84
AFP ≤100	492	399	328	268	216	162	125	92
AFP [100-1000]	73	51	41	33	22	15	11	8
AFP >1000	8	3	3	2	2	2	2	2

Fig. 1. Risk of recurrence according to pre-LT AFP thresholds as defined in the AFP model. (This figure appears in colour on the web.)

Post-Tx AFP Artış Trendi Surviyi Etkilemektedir



Univariate analysis of AFP kinetics as predictors of post-LT HCC recurrence

AFP evaluation	Univariate HR (95% CI)	P	AIC
Static AFP at LT	1.00 (1.00–1.00)	0.04	431
AFP (continuous)	2.61 (0.93–7.35)	0.07	431
AFP > 400	2.23 (0.69–7.25)	0.18	432
AFP > 500			
AFP slope (continuous)	1.00 (1.00–1.00)	0.10	432
AFP slope > 7.5 ng/mL per month	2.90 (1.21–6.92)	0.02	429

Post-Tx Surveyans

- Takip protokolü için konsensus yoktur
 - Hangi modaliteler kullanılacak?
 - Takip sıklığı?
 - Takip süresi?
- Çoğu merkez → 2-3 yıl boyunca **3-6 aylık** aralarla **TAP BT + AFP**
 - Kemik ağrısı varsa Sintigrafi veya PET BT
- Konsensus konferansı önerisi → **6-12 aylık** aralarla **BT/MR + AFP**
- UpToDate → HCC için Tx yapılan veya explant KC de HCC saptanan hastalarda;
 - **Yıllık MR** ve/veya **6 aylık US** ve
 - **AFP** ölçümleri ile surveyans önerilmektedir...

RETREAT Score

Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation

Table 2 RETREAT score to estimate the risk of tumor recurrence after liver transplantation in patients with tumors within the Milan criteria and proposed protocol for tumor recurrence screening^[74]

Risk factor	Score
Alpha-fetoprotein level before LT	
0-20 ng/mL	0
21-99 ng/mL	1
0-999 ng/mL	2
> 1000 ng/mL	3
Microvascular invasion	2
Sum of the diameter of the largest viable tumor and the number of viable nodules	
0	0
1.1-4.9	1
5.0-9.9	2
≥ 10	3
RETREAT Score	Screening Protocol
0 points	Screening not needed
1-3 points	Screening every 6/6 mo for 2 yr
4 points	Screening every 6/6 mo for 5 yr
≥5 points	Screening every 3-4 mo for 2 yr Exams every 6 mo between the 2nd and 5th year

TR: Tumor recurrence; LT: Liver transplantation.

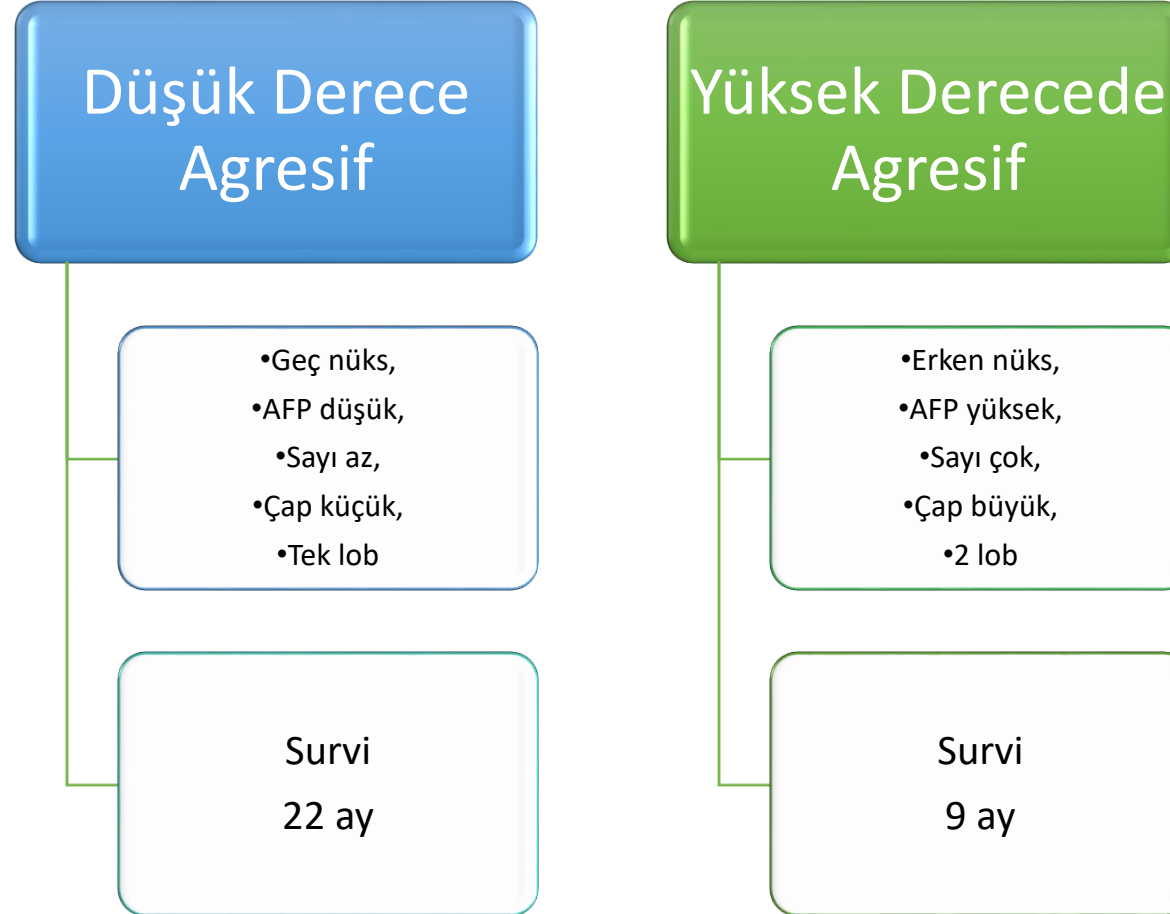
Post-Tx HCC Nüksünün Kliniđi

- Nüks genellikle Tx sonrası ilk 12-16 ayda olur
 - Nükslerin **%75'** i ilk 24 ayda görülür. Toso C. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013
 - 4 yıl sonrası nüks **%10**. Bodzin AS. Ann Surg 2017
- Nüks sonrası survi 7-16 aydır
- Metastaz sıktır (%70) → AC, kemik, LAM, Adrenal gland
- Surviyi etkileyen faktörler:

- Nutrisyonel durum
- Kemik met varlığı
- AFP seviyesi

- Lenfopeni varlığı
- Multipl organ tutulumu
- Küratif tedavi yapılamaması

Post-Tx Nüks HCC Davranış Tipleri



Post-Tx HCC Nüksü Sonrası Prognostik Skor

Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation

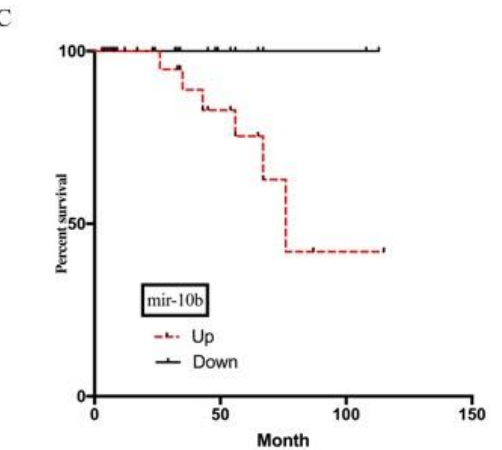
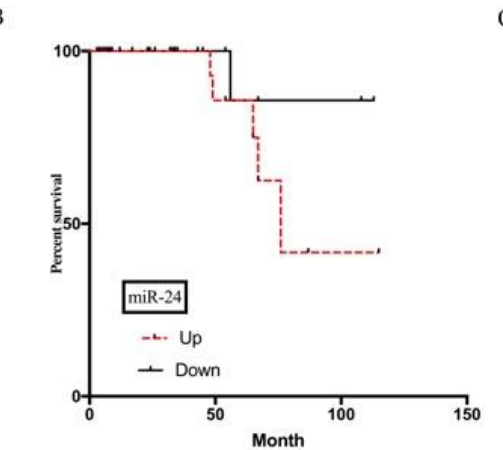
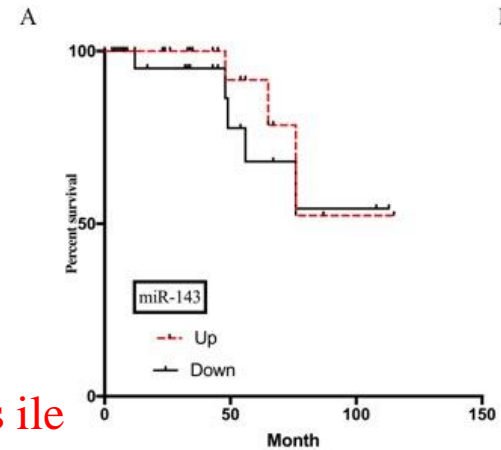
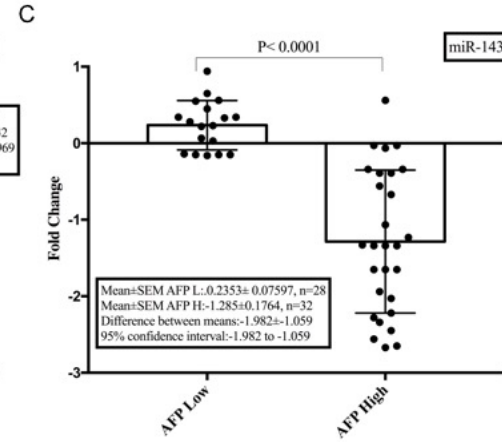
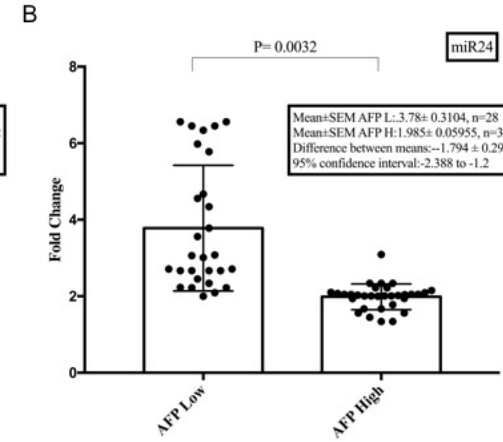
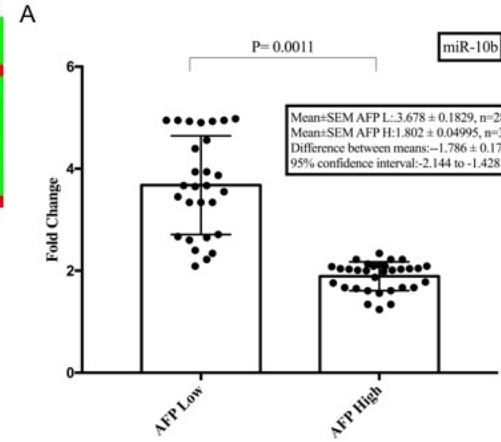
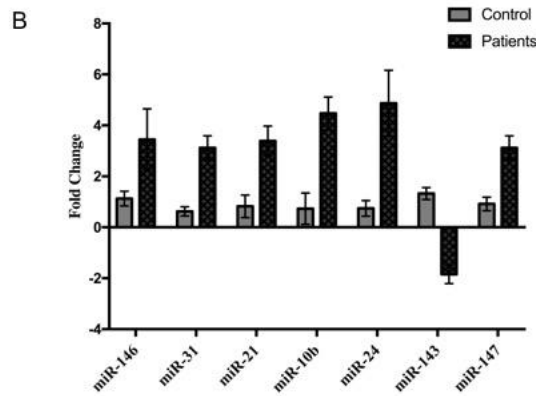
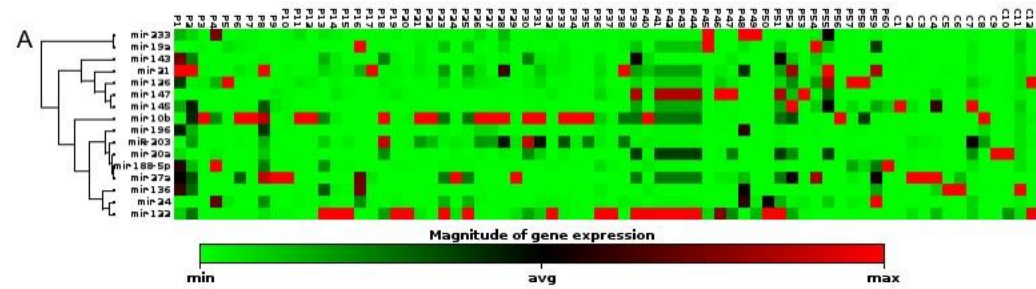
Table 3 Prognostic score for the prediction of survival after hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation^[7]

Poor prognostic variables		
Early tumor recurrence (during the first year after transplantation)		
AFP \geq 100 ng/mL at the time of the TR		
Tumor not susceptible to curative therapy		
Score	Prognostic score	1st year survival after TR
No variable	Good prognosis	73%
1 or 2 variables	Moderate prognosis	55%
3 variables	Poor prognosis	17%

TR: Tumor recurrence.

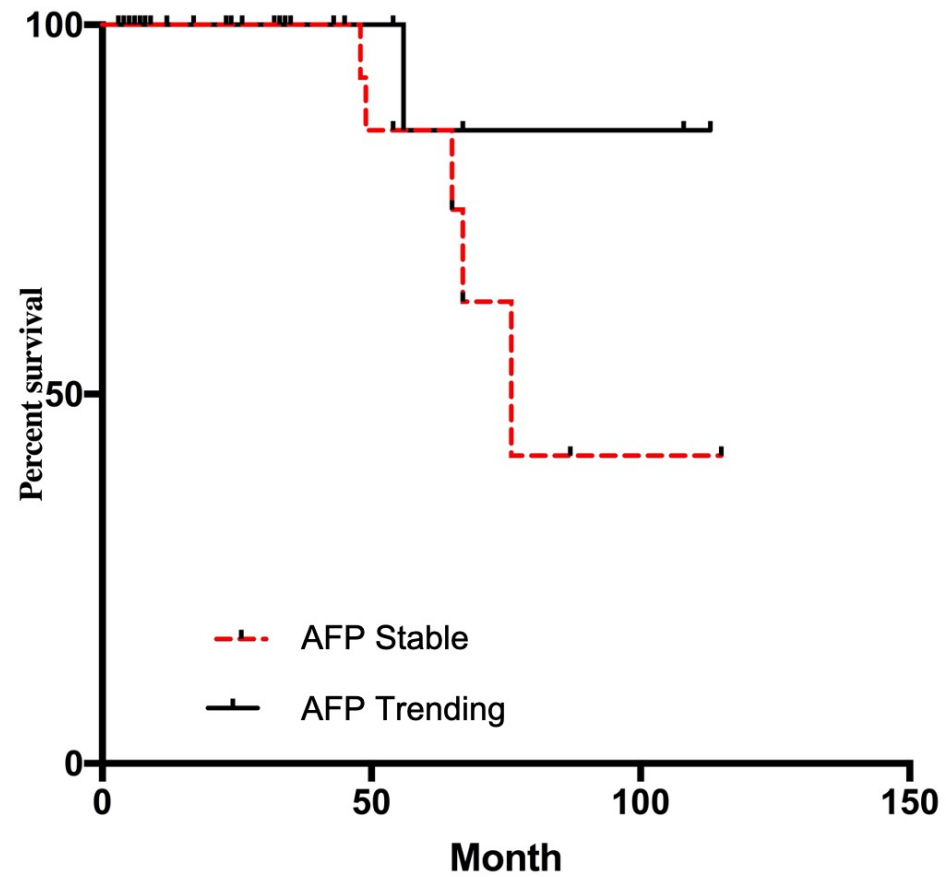
Progresif Yükselen AFP

- 60 HBV/HCV + HCC Tx hastası
 - 28 normal AFP
 - 32 giderek artan AFP
- 24 KCS Tx (HCC yok)
- 12 Kontrol



- miR-24, miR-10b exp artış ve miR-143 exp azalış ile AFP nüüsü arasında AFP yükselen grupta ilişki var
- miR-10b aşırı exp HCC survisi daha kötü.

Progresif Yükselen AFP



Sonuç olarak;

- Surveyans ile **HCC survisi** artmaktadır
 - Erken yakalanan lezyonlarda küratif seçenekler olduğu için Lead-Time Bias ve Length-Time Bias daha az sorun oluşturmaktadır
- Ayrıca HCC erken yakalandığı zaman KC nakli, rezeksiyon veya lokal tedaviler ile 5 yıllık survi **%70** civarındadır
- Bu nedenle surveyans programları riskli hasta gruplarında **erken lezyonların yakalanmasını** hedeflemelidir
- AFP yüksekliği surviyi etkileyebilir, ancak tanıda **AFP trendi** daha yararlıdır
- Takipte **US** yapmalıyız, ancak riskli hastalara ülkemizde **MR** takipleri uygun olabilir
- Post-Tx HCC nüksü genellikle **ilk 2 yılda** olur ve survisi kısadır