



Sayı:292

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

Bu hafta hepatoloji literatüründe öne çıkan iki önemli çalışmayı sizler için derledik.

İlk makalemiz, *Journal of Hepatology* dergisinde yayımlanan ve kronik hepatit B'de antiviral tedavinin sonlandırılmasının uzun dönem sonuçlarını değerlendiren önemli bir çalışmaya odaklanmaktadır. Bu çalışma, klinik pratikte sıkça karşılaştığımız tedavi kesme kararına ilişkin kritik sorulara ışık tutmaktadır.

İkinci makalemiz ise yine *Journal of Hepatology*'de yayımlanan, tedaviye dirençli ileri evre primer karaciğer tümörlerinde genomik profilin klinik uygulanabilirliğini ve moleküler hedefe yönelik tedavilerin etkinliğini araştıran dikkat çekici bir çalışmanın bulgularını ele almaktadır.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde bu hafta, *Hepatology* dergisinde yayımlanan yeni bir derlemenin öne çıkan yönlerini sizlerle paylaşıyoruz.

Her zamanki gibi “Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu” köşemizde yeni bir soru sizleri beklerken, geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtını da bu sayımızda bulabilirsiniz.

Bu sayının günlük klinik pratiğinize katkı sağlamasını ve bilimsel merakınızı canlı tutmasını diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Kronik Hepatit B'de NA Tedavisi Kesimi: RETRACT-B Kohortunun Uzun Dönem Sonuçları

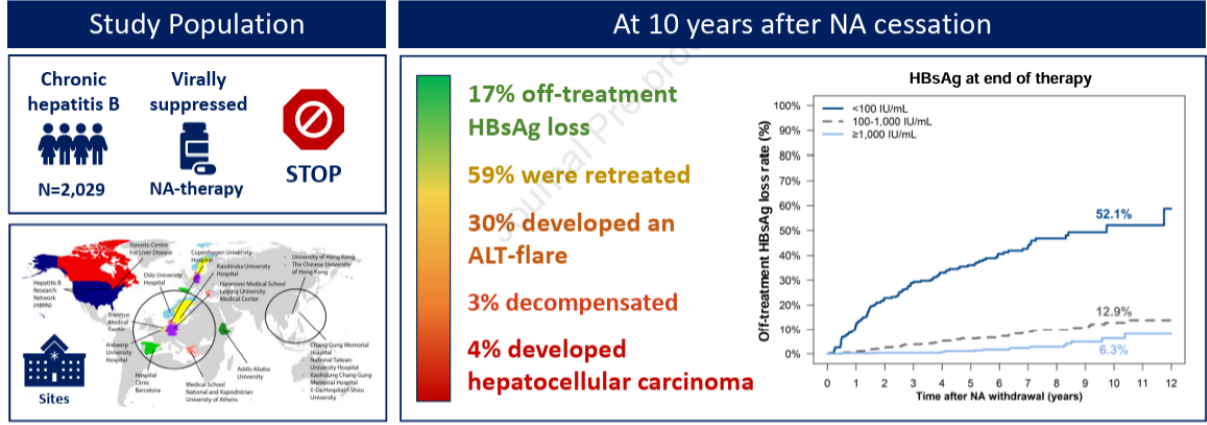
Journal of Hepatology dergisinde geçtiğimiz günlerde çevrim içi yayınlanan ‘Long-term outcomes after nucleos(t)ide analogue cessation in chronic hepatitis B follow-up from the RETRACT-B cohort’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Bu çalışma, kronik hepatit B hastalarında nükleoz(t)id analogu tedavisinin kesilmesinin uzun dönem klinik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çok merkezli geniş bir kohort üzerinden, tedavi kesilmesinin virolojik yanıt, yeniden tedavi gereksinimi ve advers olaylar üzerindeki etkileri analiz edilmiştir.

- Çalışmada kronik hepatit B’li ve antiviral tedavisi kesilmiş 2029 hastada uzun dönem sonuçlar değerlendirilmiştir; ortalama takip süresi yaklaşık 65 ay olup çok merkezli ve çok etnikli bir kohort kullanılmıştır .
- Tedavi kesildikten sonra 10 yıl içinde hastaların **%17’sinde HBsAg** kaybı gözlenmiş; bu oran tedavi sonu HBsAg düzeyi <100 IU/mL olan hastalarda %52’ye kadar çıkarken ≥ 1000 IU/mL olanlarda %6 civarında kalmıştır .
- Hastaların **%59’u yeniden tedavi almak zorunda kalmış olup**, yeniden tedavi gereksinimi özellikle yüksek HBsAg düzeyine sahip hastalarda anlamlı derecede artmıştır.
- **HBsAg kaybı sonrası seroreversiyon nadir (%5,3)** olup çoğu vakada yeniden HBsAg kaybı gerçekleşmiştir; bu durum yanıtın genellikle kalıcı olduğunu göstermektedir.
- ALT alevlenmeleri (hepatik flare) 10 yılda yaklaşık %30 oranında görülmüş, ancak düşük HBsAg düzeyine sahip hastalarda daha düşük insidans saptanmıştır .
- **Hepatik dekompanstasyon %3,3 ve hepatoselüler karsinom (HCC) %3,9** oranında gelişmiş; özellikle siroz öyküsü olan hastalarda bu riskler belirgin şekilde artmıştır .
- HCC gelişimi için ileri yaş, erkek cinsiyet, siroz öyküsü ve düşük trombosit düzeyi bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır .
- Düşük HBsAg düzeyi, daha genç yaş ve Asya dışı etnik köken, tedavi sonrası HBsAg kaybı olasılığı ile ilişkili bulunmuştur.
- RETRACT-B durdurma kriterlerini karşılayan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek HBsAg kaybı oranları elde edilmiştir.
- Bulgular, HBsAg <100 IU/mL olan hastalarda tedavi kesilmesinin uygun olabileceğini, ancak ≥ 1000 IU/mL düzeylerinde ve özellikle siroz varlığında tedavi kesilmesinin önerilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, tedavi kesilmesi seçilmiş hasta gruplarında özellikle düşük HBsAg düzeyine sahip bireylerde faydalı olabilirken, yüksek HBsAg düzeyine sahip veya sirotik hastalarda bu yaklaşım önerilmemektedir. Bulgular, hasta seçiminde dikkatli risk değerlendirmesi ve yakın izlem gerekliliğini vurgulamaktadır. (1)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz.



İleri Evre Karaciğer Kanseri Genomik Rehberli Tedavi

Journal of Hepatology dergisinde yayımlanan ‘Molecularly guided therapies for advanced primary liver cancers refractory to systemic treatment: Results from the 2025 French Genomic Medicine Initiative’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Bu çalışma, ileri evre ve sistemik tedavilere dirençli primer karaciğer kanserlerinde (HCC, CCA ve diğer nadir alt tipler) kapsamlı genomik profilin klinik uygulanabilirliğini ve hedefe yönelik tedaviye katkısını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Sekiz merkezde yürütülen çalışmada **120 hasta** dahil edilmiş ve tümör örnekleri WGS, WES ve RNA sekanslama ile analiz edilmiştir .

Analiz edilebilir 103 hastanın %65’inde en az bir hedeflenebilir genomik değişiklik saptanmış olup bu oran standart NGS panellerinin ötesinde bir kapsayıcılık sağlamıştır. Bulgular incelendiğinde:

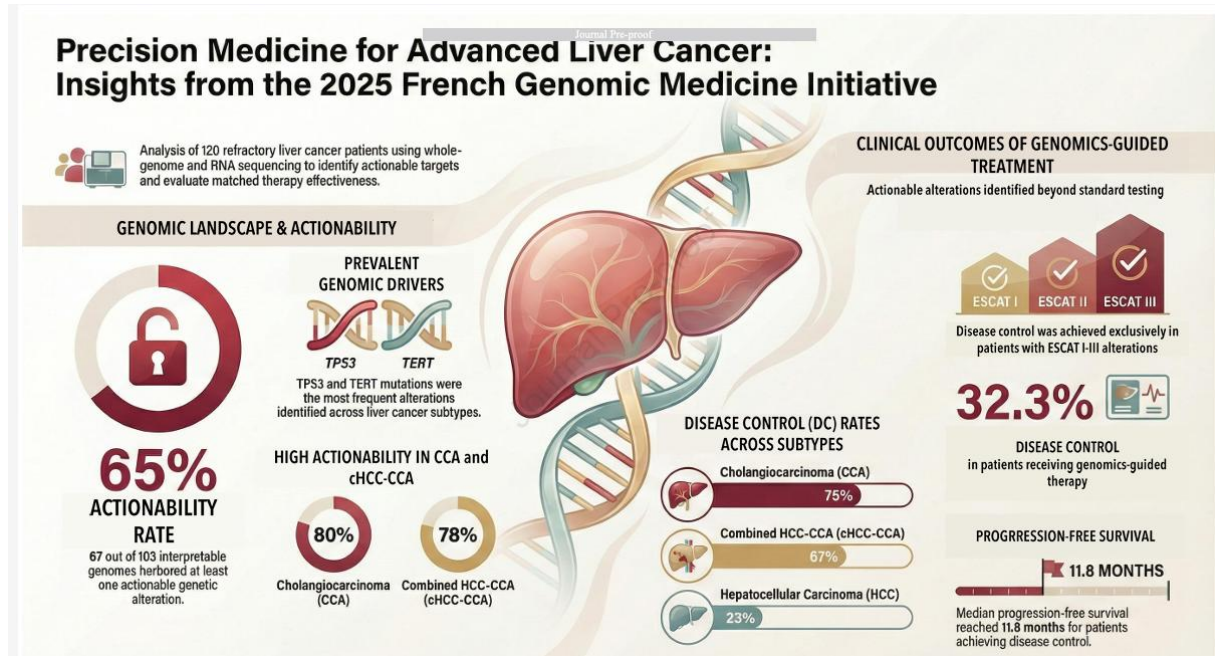
- En sık mutasyonlar HCC’de TP53 (%46), TERT (%44) ve CTNNB1 (%20) olarak saptanmıştır
- CCA’da TP53 (%55), ARID1A ve BAP1 (%20) ön planda bulunmuştur
- cHCC-CCA’da TP53 (%67) ve PIK3CA (%22) dikkat çekmiştir
- Hastaların %35’inde tek, %29’unda birden fazla hedeflenebilir değişiklik saptanmıştır
- ESCAT sınıflamasına göre en sık değişiklikler ESCAT III düzeyinde (%59.7) bulunmuştur.

Toplam **31 hastaya genomik bulgulara göre eşleştirilmiş tedavi** uygulanmış olup bu hastaların büyük çoğunluğu ≥ 2 basamak tedavi almış ileri evre olgulardan oluşmaktadır. Klinik sonuçlar değerlendirildiğinde:

- **Hastalık kontrol oranı %32.3** olarak bulunmuştur

- Alt gruplarda bu oran HCC’de %23, CCA’da %75 ve cHCC-CCA’da %67’dir
- Hastalık kontrolü yalnızca ESCAT I–III hedeflere yönelik tedavi alanlarda gözlenmiştir (%41.7)
- ESCAT IV hedeflerde klinik fayda izlenmemiştir
- Medyan progresyonsuz sağkalım hastalık kontrolü sağlananlarda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (11.8 ay vs 2.4 ay; p=0.009) .

Sonuç olarak, geniş kapsamlı genomik profilin ileri evre karaciğer kanserlerinde uygulanabilir olduğu ve özellikle ESCAT I–III düzeyindeki hedeflere yönelik tedavilerle seçilmiş hasta grubunda klinik fayda sağladığı gösterilmiştir. Bulgular, erken dönemde geniş moleküler analiz yapılmasının tedavi eşleşmesini artırabileceğini ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabileceğini desteklemektedir.(2)



GÜNCEL GELİŞMELER

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) tarafından hazırlanan *fibrolamellar karsinom (FLC)* tanı ve tedavi derlemesi, **2026 yılında Hepatology dergisinde yayımlanmıştır (18 Mart 2026)**. Bu rehber, nadir bir tümör olan FLC’ye yönelik şimdiye kadarki en kapsamlı multidisipliner yaklaşımı sunması açısından dikkat çekicidir.

Kılavuzun en önemli yenilikleri arasında, hastalığın artık klasik HCC’den tamamen ayrı bir biyolojik entite olarak ele alınması ve tanıda **DNAJB1::PRKACA füzyonunun zorunlu moleküler kriter olarak tanımlanması** öne çıkmaktadır. Tanı algoritmasına moleküler

doğrulama (RNA-based testler), HER2 boyaması ve amonyak düzeyi gibi yeni yardımcı testler eklenmiştir.

Tedavi yaklaşımında cerrahinin merkezi rolü vurgulanırken, önceki yaklaşımlardan farklı olarak **agresif cerrahi ve tekrarlayan rezeksiyon stratejileri güçlü şekilde önerilmektedir**. Ayrıca lenf nodu diseksiyonunun rutin hale getirilmesi önemli bir değişikliktir.

Sistemik tedavide ise standart bir rejimin olmaması nedeniyle, **GEMOX ± lenvatinib ve ipilimumab + nivolumab kombinasyonları ön plana çıkarılmış**, klinik araştırmalara yönlendirme güçlü şekilde önerilmiştir.

Son olarak, rehberde ilk kez FLC'ye özgü hedefe yönelik tedaviler (füzyon proteini aşılari, metabolik hedefler) ve genç hasta grubuna yönelik psikososyal bakımın önemi detaylı şekilde ele alınmıştır. (3)

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Aşağıdaki ifadelerden hangisi hepatoblastlar için doğrudur?

- A. Sadece hepatositlere dönüşebilirler
- B. Sayıları yaş ilerledikçe artar
- C. Fetal karaciğer parankimi boyunca yaygın olarak bulunurlar
- D. Erişkinlerde Luschka kanallarında bulunurlar
- E. Kupffer hücrelerinden köken alırlar

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Pediyatrik popülasyonda primer sklerozan kolanjit (PSC) ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A. Yenidoğanlarda PSC, ülseratif kolit ile ilişkilidir
- B. Ursodeoksikolik asidin transplantasyonsuz sağkalımı artırdığı gösterilmiştir
- C. **PSC'li çocukların %25–30'unda otoimmün hepatit ile örtüşme (overlap) sendromu vardır**
- D. PSC ve otoimmün hepatit overlap sendromu olan çocuklarda prednizon ve azatiyoprinin yeri yoktur
- E. PSC, karaciğer nakli sonrası çocukların %50'sinden fazlasında nüks eder

Cevap: PSC'li çocukların %25–30'unda otoimmün hepatit ile örtüşme sendromu görülür. Pediatrik popülasyonda yapılan kontrolsüz çalışmalarda, bu örtüşme sendromunda hem prednizon hem de azatioprinin bir miktar fayda sağladığı gösterilmiştir. Daha büyük çocuklar ve erişkinlerdeki PSC'nin aksine, yenidoğanlarda PSC ülseratif kolit ile ilişkili değildir. Son olarak, karaciğer transplantasyonu yapılan pediatrik hastaların yaklaşık %10'unda PSC nüks eder.

KAYNAKLAR

1. Dongelmans E, Hirode G, van Bömmel F, Jeng WJ, Chien RN, Chen CH, et al. Long-term outcomes after nucleos(t)ide analogue cessation in chronic hepatitis B - follow-up from the RETRACT-B cohort. J Hepatol. 2026.
2. Campani C, Puig PL, Villeret F, Benmerabet Y, Netter J, Chouik Y, et al. Molecularly guided therapies for advanced primary liver cancers refractory to systemic treatment: Results from the 2025 French Genomic Medicine Initiative. J Hepatol. 2026.
3. O'Neill AF, Zeme EL, Abou-Alfa GK, Baretti M, Bondoc AJ, Church A, et al. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of fibrolamellar carcinoma. Hepatology. 2026.