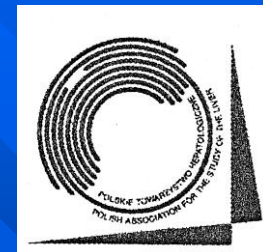


Wznowa HCC po LTx u zakażonych HCV i/lub HBV - diagnostyka i leczenie



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

Piotr Małkowski



Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego,
Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego,
Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej WUM

Forum wirusologiczne Łódź: 20-21 IV 2018

Konflikt interesu/conflict of interest

- Piotr Małkowski otrzymywał wynagrodzenie za wykłady od: Gilead, AbbVie, BMS, MSD, Bayer, Alfa Wassermann oraz jako konsultant Gilead
- Piotr Malkowski has received lecture fees from: Gilead, Abbvie, BMS, MSD, Bayer, Alfa Wassermann and consultant fee from Gilead



Nawroty HCC po LTx

■ Czynniki ryzyka :

* **Zaawansowanie: wielkość, liczba, inwazja naczyń, histologia**

* **AFP**

* „**biologia**”: **PET, terapie pomostowe**

* **choroby współistniejące: zakażenie HBV, HCV, cukrzyca**

* **czas oczekiwania na LTx**

* **Immunosupresja**

■ **Wczesne wykrycie nawrotu**

■ **Leczenie nawrotów**

■ **Wyniki LTx w HCC**

Nawroty HCC po LTx

■ Czynniki ryzyka :

* **Zaawansowanie: wielkość, liczba, inwazja naczyń, histologia**

* **AFP**

* „**biologia**”: PET, terapie pomostowe

* **choroby współistniejące: zakażenie HBV, HCV, cukrzyca**

* **czas oczekiwania na LTx**

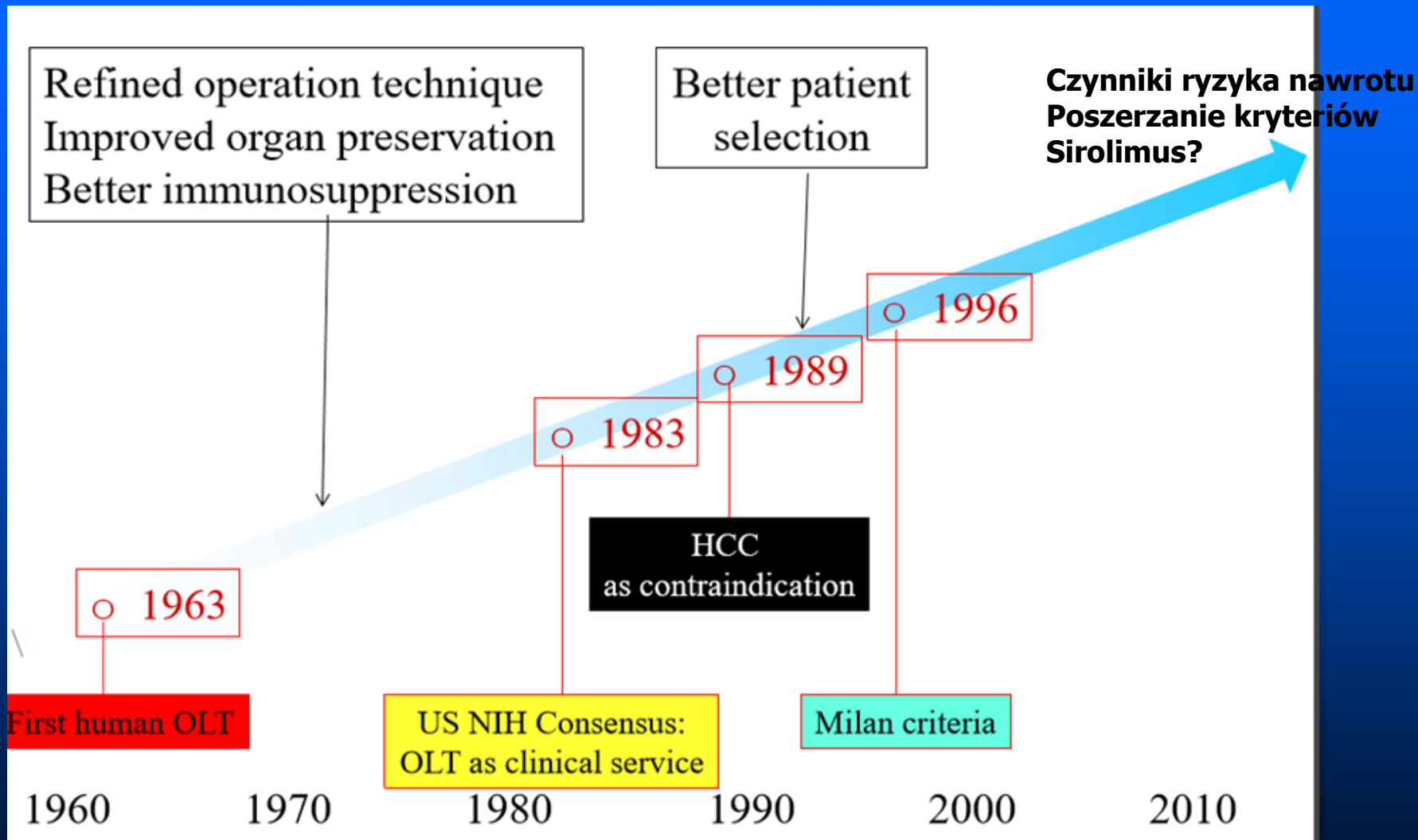
* **Immunosupresja**

■ **Wczesne wykrycie nawrotu**

■ **Leczenie nawrotów**

■ **Wyniki LTx w HCC**

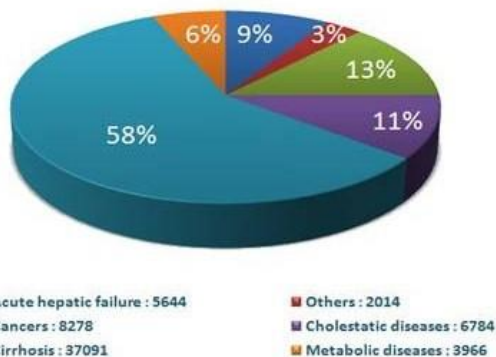
Ewolucja



Ewolucja – LTx w HCC - wyniki

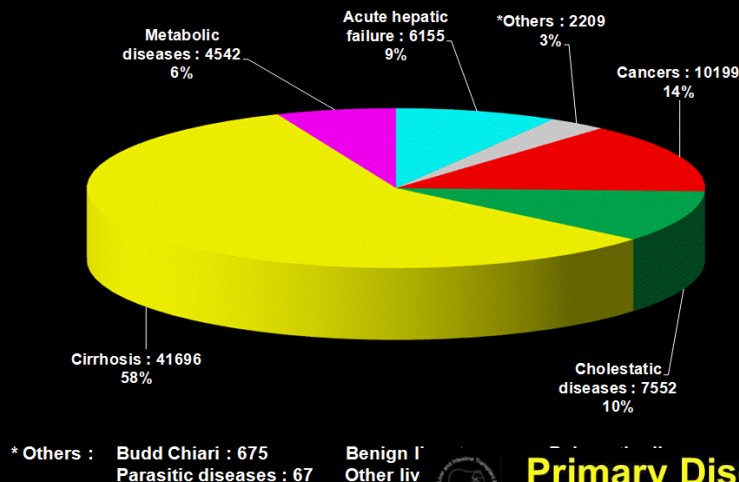
Author	Year	Patients	Operative Mortality (%)	Recurrence (% Survivors)	Survival		
					1 Year (%)	3 Years (%)	5 Years (%)
Iwatsuki (16)	1985	37*	24†	43	68	25	—
O'Grady (17)	1988	19	31‡	69	43	32	32
Ringe (18)	1989	29	34‡	32	35	20	20
Ismail (19)	1990	10	70†	66	10	0	0
Ringe (21)	1991	79	30°	—	38	15	15
Iwatsuki (25)	1991	71	15‡	—	70	52	49
Haug (26)	1992	16	17‡	23	63	32	—
Mc Peake (27)	1993	40	29‡	48	—	—	—
Bismuth (12)	1993	60§	5	35	75	49	—
Chung (28)	1994	29*	31‡	0	61	46	—
Romani (29)	1994	27¶	11**	8	82	71	—
Schwartz (30)	1995	57	19‡	7	75	60	—
Selby (31)	1995	105*	—	43	66	39	36
Tan (32)	1995	15	13	15	80	63	—
Olthoff (33)	1995	25*	0	16	75	46	—
Mazzaferro (34)	1996	48	6	8	—	83‡(4 yr)	—
Figueras (35)	1997	38¶	—	8	82	75	63
Colella (36)	1998	55	—	—	—	72	68
Bechstein (37)	1998	52¶	—	—	88††	—	60††
Otto (38)	1998	50*‡‡	8	36	—	53††	—
Llovet (39)	1998	58	13‡	8	84	74	74
Present series		125	3	22	82	68	59
		45§§	3	11	82††	76††	74††

Primary disease leading to Liver Transplantation in Europe
01/1988 - 06/2007

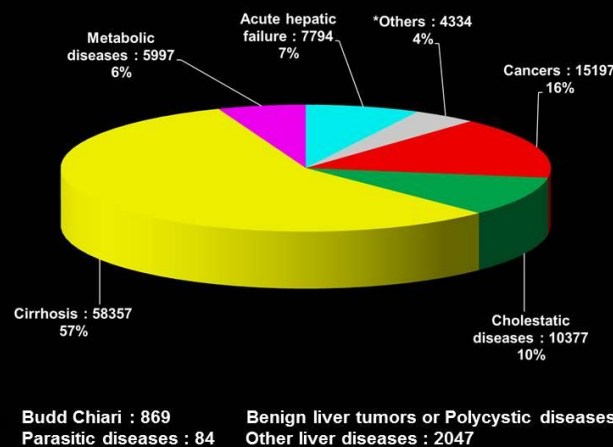


LTX w HCC

Primary Diseases leading to Liver Transplantation in Europe
01/1988 - 12/2008

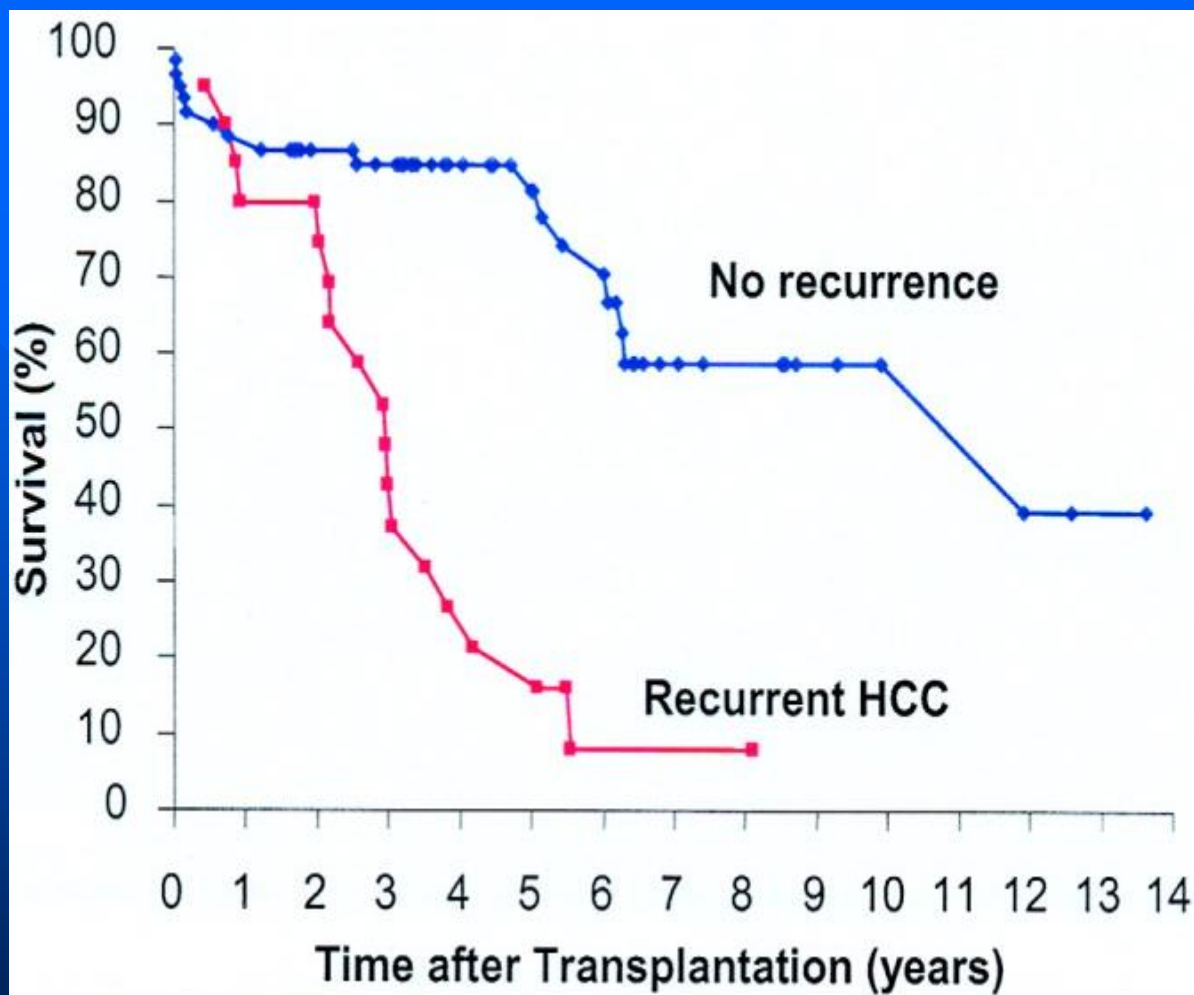


Primary Diseases leading to Liver Transplantation in Europe
01/1988 - 12/2013



W Europie i w USA odsetek LTx wykonanych z powodu HCC przekracza 16% wszystkich transplantacji wątroby i rośnie. W Azji ok 50%.
W klinice w latach: 2013-2017 ponad 25% LTx z powodu HCC. Ponad 70% HCC w przebiegu HCV i/lub HBV

Przeżycia chorych po LTx z nawrotem HCC / bez nawrotu



/Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: Use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence Jeremy R. Parfitt et al. Liver Transpl. 2007 Apr;13(4):543-51/

Nawroty - „biologia”guza

„Why a small percentage of early-stage tumors still recur after OLT, whereas some larger tumors exceeding the Milan criteria do not?

Thus the biologic behavior of HCC and factors that reliably predict prognosis after OLT are still incompletely understood”

Francis Y. Yao, UCLA

/Liver Transpl.2006,12:1189-1191/

Cechy zaawansowanie HCC - ryzyko wznowy

/liczne prace/

- Liczba guzów, niskie zróżnicowanie, zajęcie naczyń
/Ann Surg. 2007, 3:502-9/
- Zajęcie naczyń, guz > 3cm, mikrosatelity, AFP > 1000j, niskie zróżnicowanie, OKT3
/Liver Transpl.2007,4:543-51/
- Guz>5cm, 3 guzy o średnicy > 4,5 cm, mikrosatelity, niskie zróżnicowanie, wysoka AFP
/Eur J Surg Oncol.2007,7:868-73/
- Łączny wymiar guzów (TTD) >10cm - 4x częstsze nawroty i większa śmiertelność
/Liver Transplant 2011,DOI:10.1002/It.22336/
- Całkowita objętość guzów > 115 cm³ oraz AFP >400j- złe rokowanie
/Hepatology,2009;49:832-38/

Inwazja naczyń - ryzyko wznowy

Makroinwazja - głównie z wrotnej i żż wątrobowych-
widoczne w CT/NMR przed LTx

Mikroinwazja- nie widoczna w badaniach obrazowych
(z wyjątkiem PET?), stwierdzana w badaniu
patologicznym usuniętej wątroby

-zajęcie naczyń:

guz 2 cm -20%

guz 2-5 cm -30-60%

guz > 5 cm -60-90%

/Cancer,2004,101;796-802/

↑ PIVKA -proteina
stymulowana

brakiem vit K –
gammacarboxy-
protrombina,

↑ AFP

AFP – parametr „biologii” (agresywności) HCC

Author, year	No. of patients	cut-off level of AFP
Figueras, 2001	307	AFP < 300 ng/mL
Ravaioli, 2004	70	AFP <= 300 ng/mL
Shetty, 2004	109	AFP <= 300 ng/mL
Leung, 2004	144	AFP <= 100 ng/mL
Todo, 2004	316	AFP <= 20 ng/mL
Yang, 2007	63	AFP <= 200 ng/mL
Zheng, 2008	195	AFP <= 400 ng/mL
Ravaioli, 2008	177	AFP <300 ng/mL
Toso, 2009	6478	AFP <= 400 ng/mL

Łączenie morfologicznych i biologicznych parametrów

■ Model of recurrence after liver transplant **MORAL**

Recurrence After Liver Transplantation for HCC: A New MORAL to the Story

Halazun KJ et al., NYC; Ann Surg 2016, september

Original Investigation

ONLINE FIRST FREE

November 13, 2016

Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant

Neil Mehta, MD¹; Julie Heimbach, MD²; Denise M. Harnois, DO³; [et al](#)

Roberts JP, Yao F

[» Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA Oncol. Published online November 13, 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5116

Ocena ryzyka nawrotu

„biologia” guza - PET

¹⁸F-FDG-Uptake of Hepatocellular Carcinoma on PET Predicts Microvascular Tumor Invasion in Liver Transplant Patients



Wizualizacja HCC w wątrobie świadczy o znacznej agresywności guza oraz inwazji naczyniowej (**chorzy PET+**)

W przypadkach **mniejszej złośliwości, bez naciekania naczyń** guz w badaniu nie jest widoczny (**chorzy PET-**)

„biologia” guza- odpowiedź na terapię pomostowe

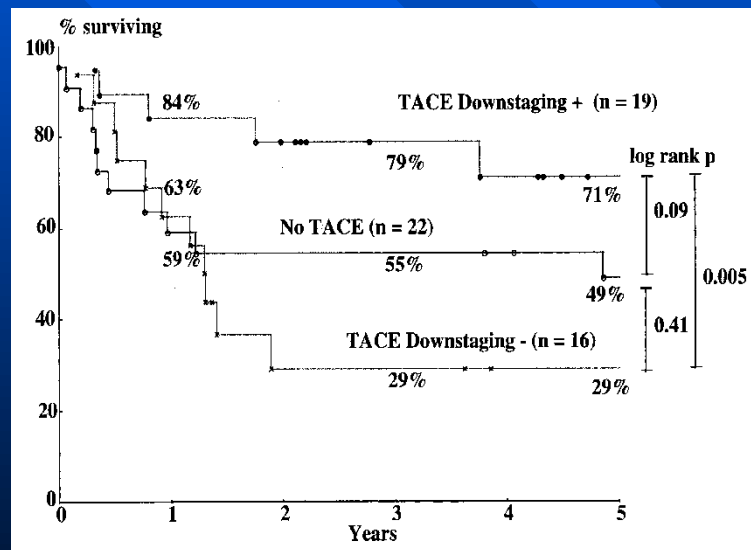
*Response to TACE as a Biological Selection Criterion for LTX in HCC

/Gerd Otto et al. Liver Transpl 2006,12:1260-67/

U chorych bez progresji lub z poprawą – nawroty po LTx: 5,5%.

Chorzy z progresją podczas oczekiwania- wznowy: 64,6%

*



Yao FY Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. Hepatology. 2008 Sep;48(3):819-27

Czynniki ryzyka: choroby współistniejące

- *Cukrzyca – ryzyko nawrotu większe, szczególnie u leczonych insuliną */World J Gastroenterol. 2008,14(37):5695-700/*
- *Marskość kryptogenna-NASH znacznie częstsza u chorych z nawrotami */Liver Transpl. 2007,(4):543-51/*
- *Zakażenie HBV-nawroty HCC związane z nawrotem HBV (mimo leczenia): replikacja wirusa w komórkach raka */Gastroenterol.2008.7:1890-99, TransplantProc.2008,5:1511-7*
- *U biorców z reinfekcją HCV- 5 letnie przeżycie bez wznowy guza –36,8% v 60,8% u chorych bez reinfekcji */Liver Transpl.2007,6:807-13/*

W zakażeniach wirusowych ryzyko powstania/**nawrotu HCC rośnie**

- Z poziomem wirerii
- Z płcią męską i wiekiem chorych
- Ze stopniem zaawansowania marskości
- W koinfekcjach HCV, HBV, HIV
- W otyłości, cukrzycy, NASH
- oraz w innych sytuacjach np. w przypadku sumowania się działania alkoholu, zakażeń wirusowych oraz innych czynników pobudzających onkogenezę

Milan monothematic conference on DAAs use in LTx (04.2016)

DAA u oczekujących na LTx z powodu HCC

- Leczenie przed LTx gdy:
- Nie ma progresji raka po leczeniu pomostowym (RFA, TACE)
- Czas oczekiwania >3 mies.
- Guz z niskim ryzykiem nawrotu po LTx (kryteria Mediolańskie)

International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Candidates

Norah A. Terrault, MD, MPH,¹ Geoff W. McCaughan, MD, BS, PhD,² Michael P. Curry, MD,³ Edward Gane, MD,⁴ Stefano Fagiuoli, MD,⁵ James Y. Y. Fung, MD,⁶ Kosh Agarwal, MD,⁷ Les Lilly, MD,⁸ Simone I. Strasser, MBBS, MD,⁹ Kimberly A. Brown, MD,¹⁰ Adrian Gadano, MD,¹¹ Paul Y. Kwo, MD,¹² Patrizia Burra, MD,¹³ Didier Samuel, MD,¹⁴ Michael Charlton, MD,¹⁵ Mario G. Pessoa, MD,¹⁶ and Marina Berenguer, MD¹⁷

(*Transplantation* 2017;101: 945–955)

Recommendation 1.1

We suggest that waitlisted HCV-infected patients with compensated cirrhosis and HCC be treated with antiviral therapy.

Quality of evidence: Low

Strength of recommendation: Conditional

Recommendation 3.1:

We suggest that HCV-infected patients with decompensated cirrhosis and HCC, who are not expected to undergo liver transplantation within a short time (3–6 months), be treated with antiviral therapy.

Quality/Certainty of Evidence: Very Low

Strength of Recommendation: Conditional

Recommendation 3.2:

We suggest that HCV-infected patients with decompensated cirrhosis and HCC, who are expected to undergo liver transplantation within a short time (3–6 months), should not be treated with antiviral therapy.

Quality/Certainty of Evidence: Very Low

Strength of Recommendation: Conditional

Rekomendacje ILTS:
terapia DAA u chorych z HCC
kwalifikowanych do LTx

Table. DAA Interactions With Calcineurin Inhibitors

	Cyclosporine (CSA)	Tacrolimus (TAC)
Sofosbuvir (SOF)	4.5-fold ↑ in SOF AUC, but GS-331007 metabolite unchanged; no a priori dose adjustment	No interaction observed; no a priori dose adjustment
Ledipasvir	No data; no a priori dose adjustment	No data; no a priori dose adjustment
Paritaprevir / ritonavir / ombitasvir + dasabuvir (PrOD)	5.8-fold ↑ in CSA AUC; modeling suggest using 1/5 of CSA dose during PrOD treatment, monitor CSA levels and titrate CSA dose as needed	57-fold ↑ in TAC AUC; modeling suggests TAC 0.5 mg every 7 days during PrOD treatment, monitor TAC levels and titrate TAC dose as needed
Elbasvir / grazoprevir (EBR/GZR)	15-fold ↑ in GZR AUC and 2-fold ↑ in EBR AUC; combination is not recommended	43% ↑ in TAC; no a priori dose adjustment
Velpatasvir	No interaction observed; no a priori dose adjustment	No data; no a priori dose adjustment
Glecaprevir / pibrentasvir (GLE/PIB)	5-fold ↑ in GLE AUC with higher doses (400 mg) of CSA; not recommended in patients requiring stable CSA doses >100 mg/day	1.45-fold ↑ in TAC AUC; no a priori dose adjustment, monitor TAC levels and titrate TAC dose as needed
Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (SOF/MEL/VOX)	9.4-fold ↑ in VOX AUC; combination is not recommended	No data; no a priori dose adjustment

AUC=area under the curve

The screenshot shows the AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) and IDSA (Infectious Diseases Society of America) HCV Guidance website. The page is titled 'HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C'. The navigation menu includes 'Test, Evaluate, Monitor', 'Treatment-Naive', 'Treatment-Experienced', 'Unique Populations', and 'About'. The 'Unique Populations' section is active, displaying the breadcrumb 'Home > Unique Populations >' and the search results for 'Patients Who Develop Recurrent HCV Infection Post Liver Transplantation'.

September 2017

Leczenie HBV u chorych z HCC

- ETV lub TDF powinien być włączony u każdego chorego z HCC z pozytywnym HBsAg, nawet w przypadku nie wykrywalnej wiremii i prawidłowych ALT
- Terapia HBV zawsze przed leczeniem HCC (resekcja, RFA, TACE) i kontynuowana przez minimum 6 miesięcy
- Konieczność monitorowania antygeny i wiremii
- Chorzy kwalifikowani do LTx- leczenie p-wirusowe co najmniej 2-3 miesiące przed operacją. Profilaktyka nawrotu- HBIG z ETV lub TDF

Management of hepatitis B virus infection after liver transplantation

Miguel Jiménez-Pérez, Rocío González-Grande, José Mostazo Torres, Carolina González Arjona, Francisco Javier Rando-Muñoz

Table 1 Risk of de novo hepatitis B in recipients of anti-HBc-positive organs

Recipient status	Naive	AntiHBc ⁺	AntiHBc ⁺	AntiHBc ⁻
		AntiHBs ⁻	AntiHBs ⁺	AntiHBs ⁺
No prophylaxis	> 40%	13%	< 2%	10%
With prophylaxis	12%	< 4%	< 2%	< 2%
	High risk	Intermediate risk	Low risk	Intermediate risk

World J Gastroenterol 2015; November 14; 21(42): 12083-12090

/Yuan-Qing Zhang et al. Antiviral therapies for hepatitis B virus-related HCC, World J Gastroenterol, 2015; 21(13): 3860-66/

Leczenie HBV u chorych z HCC zmniejsza śmiertelność

- **Reaktywacja** HBV wywołana zaburzeniami immunologicznymi podczas resekcji wątroby występuje nawet u 28% chorych i może pojawić się do roku po operacji
- Podobnie **reaktywacja** HBV może nastąpić po leczeniu HCV z zastosowaniem DAA (w 2,1% -57,1% u chorych z HBsAg i w 0%-0,014% u chorych z anty-HBc)
- 3 letnie przeżycie bez nawrotu HCC jest niższe u chorych z **reaktywacją** zakażenia w porównaniu z chorymi bez reaktywacji (34,15% vs 46%)
- Odsetek niewydolności wątroby i zgonów po resekcjach jest większy u chorych z **reaktywacją** HBV w porównaniu z chorymi bez reaktywacji (76,3% vs 2%)

Podsumowanie terapii anty-wirusowych

HBV

- Leki przeciwwirusowe obniżają ryzyko nawrotu HCC jak i *de novo* u przewlekle zakażonych i u chorych z marskością
- Każdy chory przed leczeniem HCC powinien być poddany terapii p-wirusowej, pod kontrolą wiremii i HBsAg
- Uwaga na reaktywację zakażenia !!

HCV

- DAA obniżają ryzyko HCC *de novo*
- Chorzy z HCC i HCV oczekujący na LTx powinni być leczeni DAA

Badania przesiewowe po leczeniu p-wirusowym i po LTx:

- AFP i USG co 3- 6 miesięcy, szczególnie u starszych (>45) mężczyzn, z cukrzycą, a przede wszystkim w grupie ryzyka nawrotu HCC

Czas oczekiwania na LTx

- Czas oczekiwania na LTx dłuższy-
większy odsetek skreśleń z listy i większy
odsetek nawrotów,
ale z drugiej strony
po minimum 6 miesiącach na liście pozostają
chorzy z najmniej agresywną postacią HCC, z
najmniejszym ryzykiem nawrotu

/Liver Transplant.2006,12:1519-22, ATC-Chicago 2017/

Czynniki pooperacyjne: immunosupresja

CsA zwiększa odsetek nawrotów HCC u zwierząt doświadczalnych po LTx
/Transplantation 1999,67(4):510-3/

Odsetek nawrotów HCC wzrasta wraz ze wzrostem, ponad 200ng/ml, stężenia CsA w surowicy chorych po LTx
/Liver Transpl. 2005 May;11(5):497-503/

Zmniejszenie dawki sterydów lub ich odstawienie redukuje odsetek nawrotów HCC
/World J Gastroenterol. 2007 21;13(39):5273-6/

Stosowanie OKT3 i ATG- niezależne czynniki wpływające na wzrost odsetka nawrotów HCC
/World J Gastroenterol 2006,12(45):7319-25/

W modelach eksperymentalnych RAPA hamuje HCC a CsA pobudza rozwój przerzutów w wątrobie */Nature Medicine 8,2002; 128-135/*

Tacrolimus w połączeniu z RAPA nie stymuluje rozwoju komórek HCC, bez RAPA wykazuje takie działanie
/World J Gastroenterol. 2005;14;11(10):1420-5/

Nie stosujemy: cyklosporyny, sterydów i przeciwciał. To wiemy od dawna, a co z rapamycyną?

Czynniki pooperacyjne: immunosupresja

- „*Sirolimus-based immunosuppression following LTx for HCC*” MA Zimmerman, Denver, Liver Transpl.2008,14(5):633-8

97 LTx:

45 pts: RAPA + inhibitor calcyneuryny(CNIs);

52 pts: CNIs, sterydy, MMF

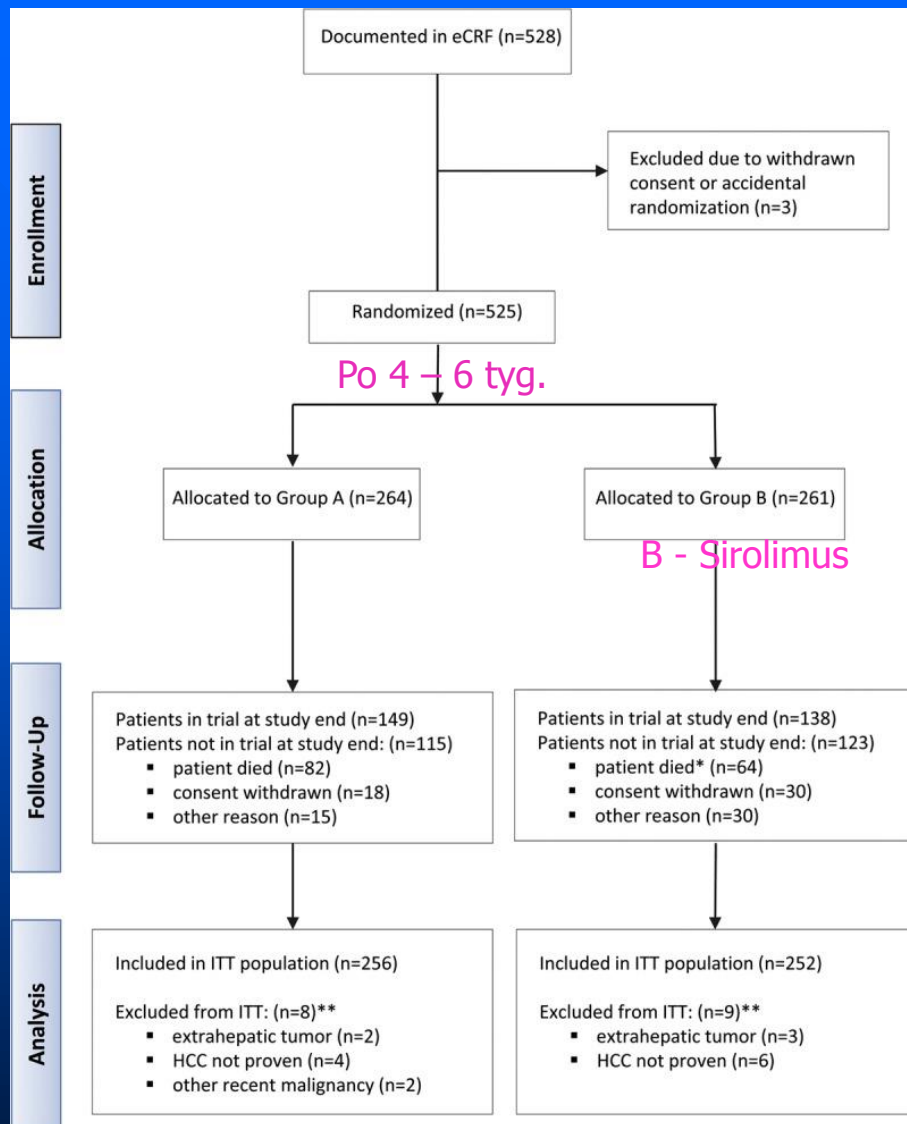
RAPA + CNIs v CNIs, sterydy, MMF:

1 roczne przeżycie: 95,5% v 78,8%

5 letnie przeżycie: 83% v 62%

Przeciwdziała nawrotom, zmniejsza odsetek niewydolności nerek- brak jedynie randomizowanej oceny

Czynniki pooperacyjne: immunosupresja



SILVER: 45 ośrodków, 42-Europa, 2-Kanada, 1- Australia
Od 2006 do 2009 + 5 lat follow up

Obie grupy spełniały wstępne kryteria
Mediolańskie.

Niskie ryzyko- kryteria Mediolańskie-
po LTx

Wysokie ryzyko- przekroczone kryteria
po Ltx

Badano:
przeżycie bez nawrotu (RFS)

i
ogólne przeżycie (OS)

/Transplantation. 2016 Jan;100(1):116-25. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial/

Czynniki pooperacyjne: immunosupresja

CONCLUSIONS: Sirolimus in LTx recipients with HCC does not improve long-term RFS beyond 5 years. However, a RFS and OS benefit is evident in the first 3 to 5 years, especially in low-risk patients. This trial provides the first high-level evidence base for selecting immunosuppression in LTx recipients with HCC.

Przeżycie bez nawrotu oraz przeżycie ogólne dłuższe w grupie B, ale bez znaczenia statystycznej.
Znaczenie występuje jedynie od 1 do 5 roku po LTx.
W grupie B leczonej Sirolimusem lepsze wyniki u chorych w kryteriach Mediolańskich oraz < 60 lat.
W gr B lepsze wyniki w monoterapii w porównaniu z terapią mieszaną: RFS-82,9%, OS-85,4%
vs 68,2% i 72,3%

*/Transplantation. **2016** Jan;100(1):116-25. **Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial.***

Nawroty HCC po LTx

■ Czynniki ryzyka :

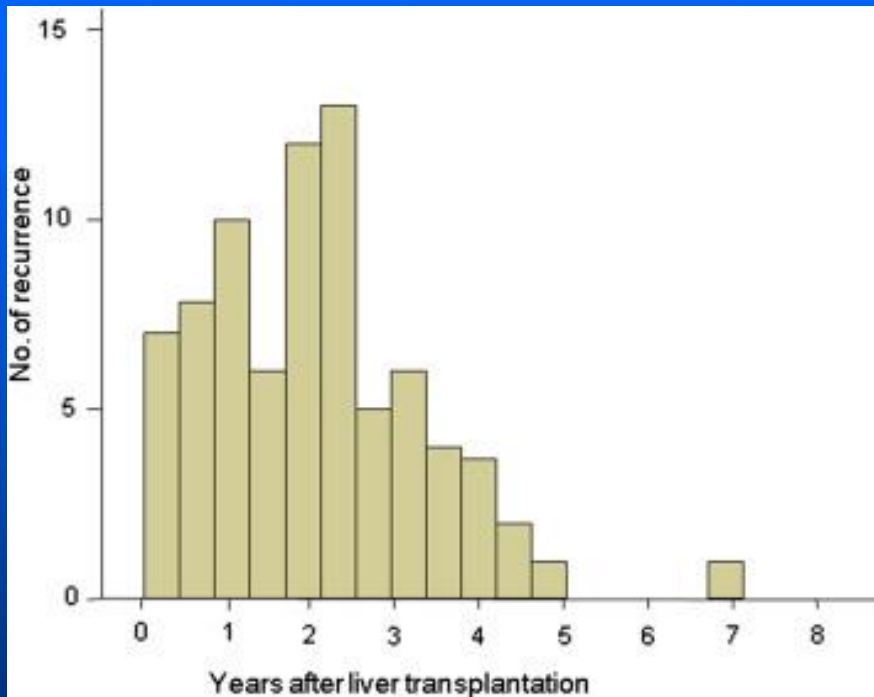
- * Zaawansowanie: wielkość, liczba, inwazja naczyń, histologia
- * AFP
- * „biologia”: PET, terapie pomostowe, „downstaging”
- * choroby współistniejące: zakażenie HBV, HCV, cukrzyca
- * czas oczekiwania na LTx
- * Immunosupresja

■ **Wczesne wykrycie nawrotu**

■ Leczenie nawrotów

■ Wyniki LTx w HCC

Wczesne wykrycie nawrotu



The distribution of recurrent HCC patients after liver transplantation

Jiwei Huang, Lunan Yan, Hong Wu, Jiayin Yang, Mingheng Liao, Yong Zeng

Is radiofrequency ablation applicable for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation?

Journal of Surgical Research, Volume 200, Issue 1, 2016, 122–130

Wczesne wykrycie nawrotu

Czas

- 50% nawrotów po 15 miesiącach po LTx
- 80% nawrotów po 2,5 roku po LTx

Lokalizacja

- **50% nawrotów wątroba, 50% poza wątrobowa lokalizacja** (płuca 25%, kości, mózg, przepona, powłoki)
- 59% płuca, 41%- inna lokalizacja: jama brzuszna i miednica, wątroba, kości, opłucna i śródpiersie, mózg

Wczesne wykrycie nawrotu

- **Ustalenie stopnia ryzyka** (stan sprzed LTx: zaawansowanie, liczba, hist-pat, inwazja naczyń, kryteria, AFP, PET, efekt leczenia pomostowego, TTD, MORAL, RETREAT..), WZWC (DAA), WZWB, cukrzyca..
- CT całego ciała co 3-6-12 miesięcy i AFP w zależności od stopnia ryzyka

/Clinical Transplantation 2012, Volume 26, Issue 2, pages E125-E131, Herrero JJ: Screening of de novo tumors after liver transplantation, J Gastroenterol Hepatol: 2012;27,6:1011-1016, Journal of Surgical Research, Volume 200, Issue 1, 2016, 122–130/

Nawroty HCC po LTx

■ Czynniki ryzyka :

- * Zaawansowanie: wielkość, liczba, inwazja naczyń, histologia
- * AFP
- * „biologia”: PET, terapie pomostowe, „downstaging”
- * choroby współistniejące: zakażenie HBV, HCV, cukrzyca
- * czas oczekiwania na LTx
- * Immunosupresja

■ Wczesne wykrycie nawrotu

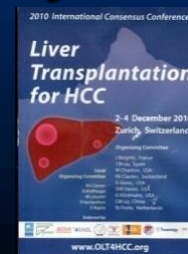
■ Leczenie nawrotów

■ Wyniki LTx w HCC

Leczenie nawrotów

Zależnie od stopnia zaawansowania nawrotu ,
wydolności wątroby i stanu chorego

- Resekcja
- RFA
- Sorafenib, Regorafenib
- Leczenie podtrzymujące
- Retransplantacja nie jest rekomendowana,
chyba że narząd pochodzi od dawcy żywego



Jak postępować w profilaktyce i nawrocie HCC po LTx? - podsumowanie

- Precyzyjna kwalifikacja oparta na kryteriach Mediolańskich poszerzonych o kryteria „biologii” raka (AFP, TTD, PET, MORAL, RETREAT lub odpowiedź na leczenie pomostowe)
- Leczenie przeciw wirusowe przed lub po LTx
- Identyfikacja biorców w grupie ryzyka nawrotu HCC
- Immunosupresja oparta na Sirolimusie lub klasyczna, bez sterydów, bez Cyklosporyny i bez przeciwciał
- Do 3-5 lat po LTx największa czujność onkologiczna w kontekście nawrotu, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka (CT całego ciała, AFP)
- Resekcja i RFA najlepszymi metodami leczenia, a w rakach zaawansowanych Sorafenib i Regorafenib (lek II rzutu)

Nawroty HCC po LTx

■ Czynniki ryzyka :

- * Zaawansowanie: wielkość, liczba, inwazja naczyń, histologia
- * AFP
- * „biologia”: PET, terapie pomostowe, „downstaging”
- * choroby współistniejące: zakażenie HBV, HCV, cukrzyca
- * czas oczekiwania na LTx
- * Immunosupresja

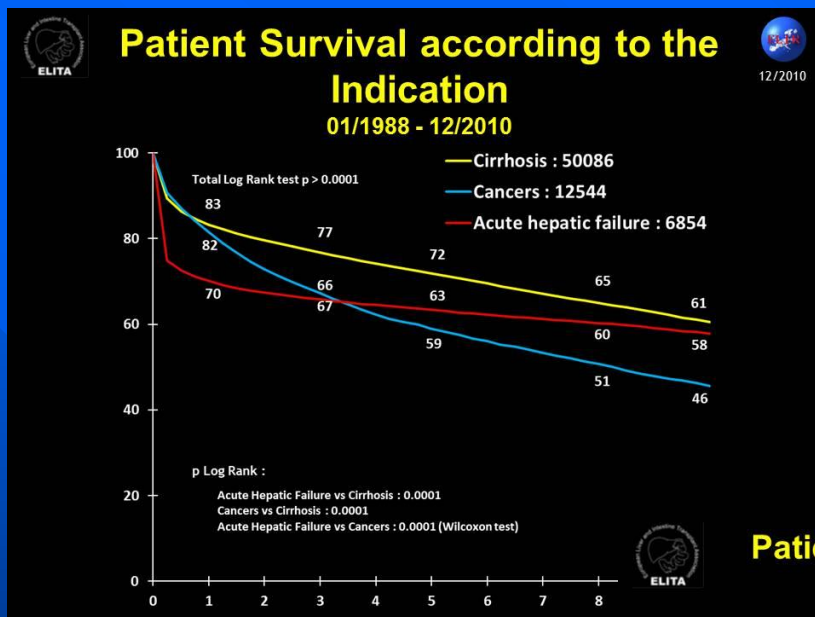
■ Wczesne wykrycie nawrotu

■ Leczenie nawrotów

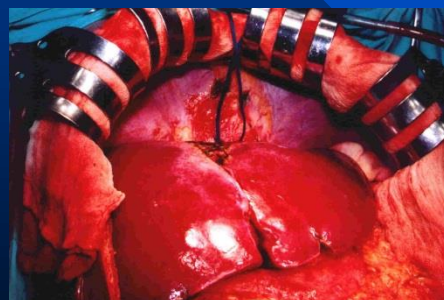
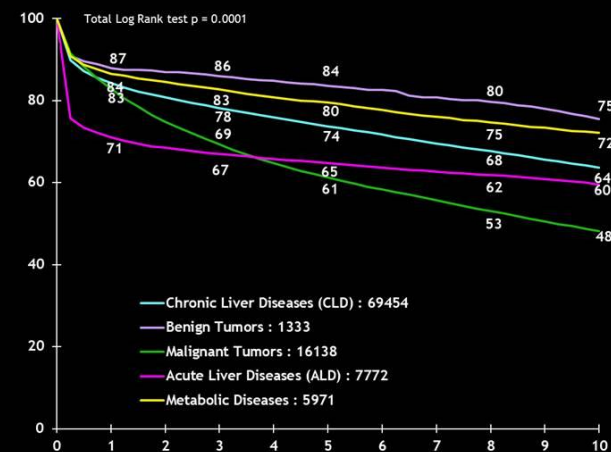
■ Wyniki LTx w HCC

■ 10 letnie przeżycie: 2010 - 46%

2013 – 48%, 2015 – 49%



Patient Survival according to the 1st Indication
01/1988 – 12/2013

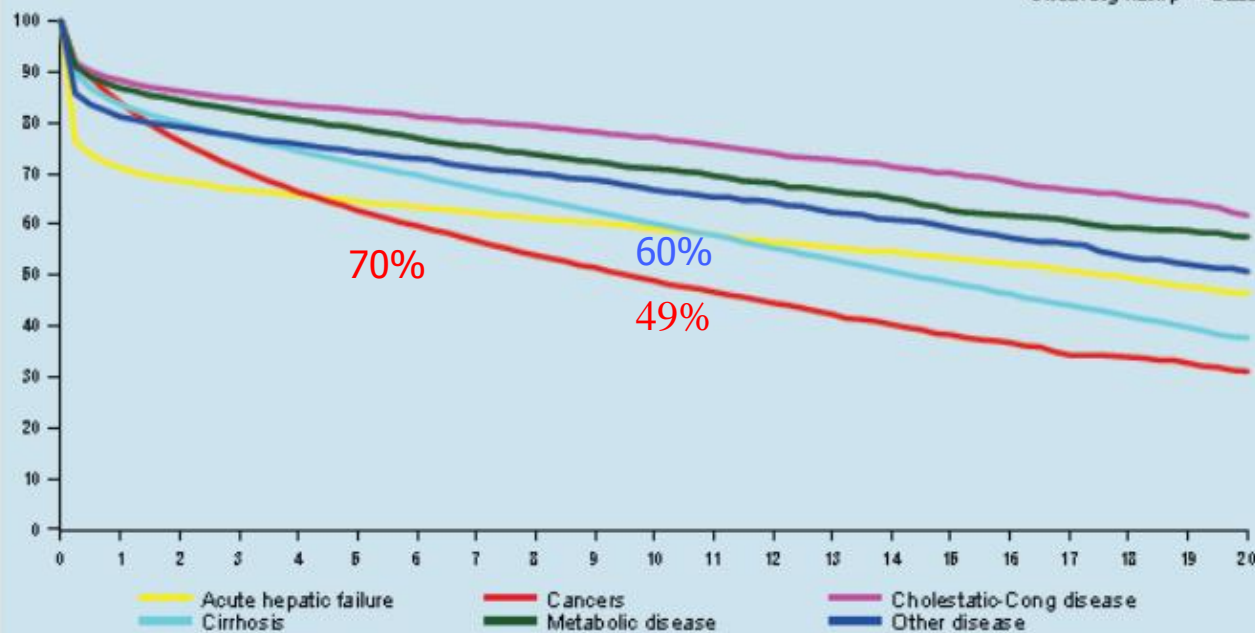




Patient Survival vs Primary Disease

N = 117,654 (1988-2015)

Global Log Rank p = <0.0001



Details : Log rank p

		probs
Acute	Ex	0.65
Acute	Chol_	<0.0001
Acute	Cirrh	<0.0001
Acute	Metab	<0.0001
Acute	Oth	<0.0001
Ex	Chol_	<0.0001
Ex	Cirrh	<0.0001
Ex	Metab	<0.0001
Ex	Oth	<0.0001
Chol_	Cirrh	<0.0001
Chol_	Metab	<0.0001
Chol_	Oth	<0.0001
Cirrh	Metab	<0.0001
Cirrh	Oth	<0.0001
Metab	Oth	<0.0001

Survival %

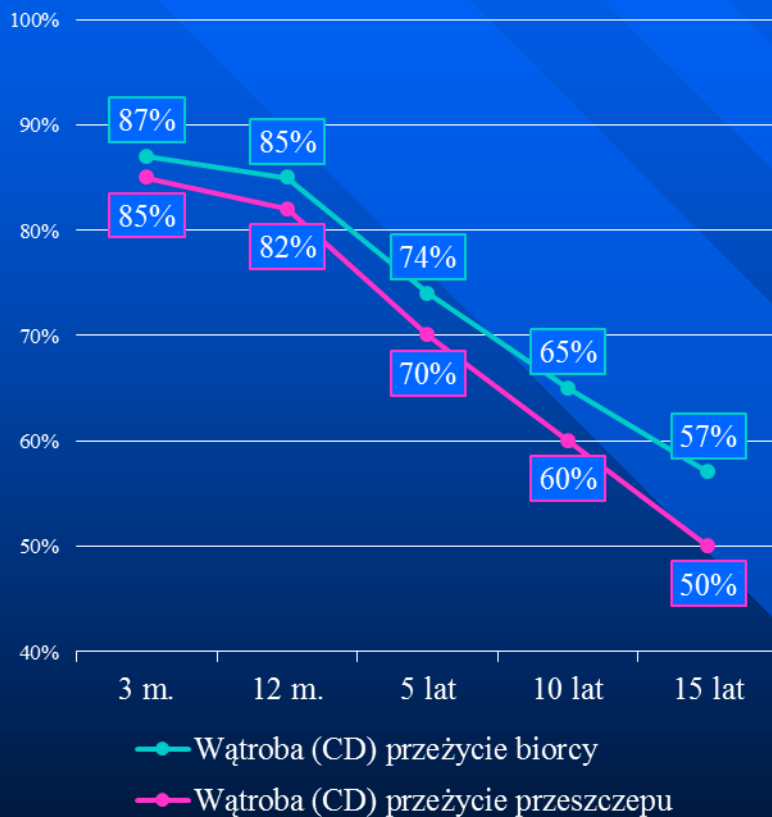
Main_disease	1 yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
Acute hepatic failure	71%	61%	64%	61%	59%	57%	55%	52%	49%	46%
Cancers	84%	71%	63%	54%	49%	44%	40%	37%	34%	31%
Cholestatic-Cong disease	88%	85%	82%	79%	77%	74%	71%	68%	66%	62%
Cirrhosis	84%	77%	72%	65%	60%	55%	51%	46%	42%	38%
Metabolic disease	87%	82%	79%	74%	71%	68%	65%	62%	59%	57%
Other disease	81%	77%	74%	70%	67%	64%	61%	57%	53%	51%

Number of exposed patients

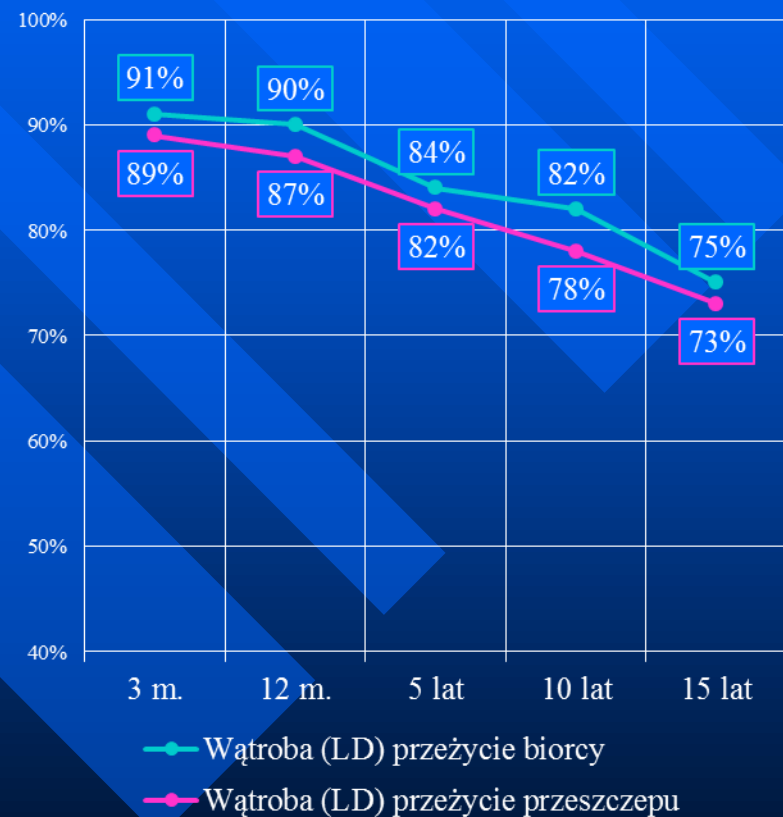
	Total	1 yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
Acute hepatic failure	8836	5390	4177	3420	2410	1872	1434	1076	768	512	323
Cancers	19623	13910	8946	6150	3266	2137	1375	853	523	286	166
Cholestatic-Cong disease	11968	8601	6693	5388	3629	3055	2299	1649	1168	725	427
Cirrhosis	66051	48282	36983	29347	19652	14905	10775	7514	4886	2972	1700
Metabolic disease	6636	4843	3721	2939	1893	1481	1096	789	555	360	235
Other disease	4940	3427	2583	2172	1605	1236	924	688	504	365	222

Wyniki przeszczepiania wątroby w Polsce na podstawie przeszczepień wykonanych w latach 1996-2016

Dawca zmarły



Dawca żywy



Dziękuję



Medycyna transplantacyjna dla pielęgniarek

Luty 2017

**Redakcja naukowa
Piotr Małkowski
Jarosław Czerwiński**

Podręcznik powstały w 50-tą rocznicę przeszczepienia nerki w Polsce

Milan monothematic conference on DAAs use in LTx (04.2016)

Terapia DAA nawrotu HCV po LTx:

- **Terapia pre-emptive nie jest rekomendowana**
(niewydolność wątroby po LTx, niewydolność nerek, DDI /drug-to drug interactions/)
- **Wskazania: wczesne uszkodzenie wątroby z biochemicznymi oraz histologicznymi (F1) wykładnikami zakażenia HCV. Wcześniejsza terapia (niezależna od uszkodzenia wątroby)- do rozważenia w przypadku poza wątrobowej manifestacji HCV (niewydolność nerek, oporność na insulinę, krioglobulinemia)**

Interakcje lekowe

Table 18. Drug–Drug Interactions Between HCV Therapies and Immunosuppressants^[EASL HCV]

HCV Therapy	Immunosuppressant
Simeprevir	Cyclosporine* Everolimus Sirolimus Tacrolimus
Daclatasvir	Everolimus
Ledipasvir/sofosbuvir	Cyclosporine Everolimus Sirolimus Tacrolimus
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir 3D	Cyclosporine Everolimus* Mycophenolate Sirolimus Tacrolimus

SOFOSBUVIR- bez interakcji

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015

Journal of Hepatology

Volume 63, Issue 1, Pages 199-236 (July 2015)

DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025

Drug-drug interactions between HCV DAAs and immunosuppressants.

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Azathioprine	•	•	•	•	•
Cyclosporine	•	•	•	•	•
Etanercept	•	•	•	•	•
Everolimus	•	•	•	•	•
Mycophenolate	•	•	•	•	•
Sirolimus	•	•	•	•	•
Tacrolimus	•	•	•	•	•

SIM, simeprevir; DCV, daclatasvir; SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir.

Pharmacokinetics and Dose Recommendations for Cyclosporine and Tacrolimus When Coadministered With ABT-450, Ombitasvir, and Dasabuvir

P. Badri*, S. Dutta, E. Coakley, D. Cohen, B. Ding, T. Podsadecki, B. Bernstein, W. Awni and R. Menon
AbbVie Inc., North Chicago, IL

Table 3: Projected cyclosporine (CsA) and tacrolimus C_{trough} (C_{24}) values for posttransplant patients who initiate 3D treatment

	C_{trough} before 3D treatment ¹ (ng/mL)	C_{trough} during 3D treatment (ng/mL)
CsA dose	250 mg BID (500 mg daily)	100 mg QD (1/5th total daily dose)
	70–90	90–120
	100–120	100–120
Tacrolimus dose	2 mg (BID)	0.5 mg every 7 days
	5–7	6–12
	8–10	8–12
	2 mg (BID)	0.5 mg every 14 days
	5–7	3–4
	8–10	3–6
	2 mg (BID)	0.2 mg² every 72 h
	5–7	5–8
	8–10	8–9

Table. DAA Interactions With Calcineurin Inhibitors

	Cyclosporine (CSA)	Tacrolimus (TAC)
Sofosbuvir (SOF)	4.5-fold ↑ in SOF AUC, but GS-331007 metabolite unchanged; no a priori dose adjustment	No interaction observed; no a priori dose adjustment
Ledipasvir	No data; no a priori dose adjustment	No data; no a priori dose adjustment
Paritaprevir / ritonavir / ombitasvir + dasabuvir (PrOD)	5.8-fold ↑ in CSA AUC; modeling suggest using 1/5 of CSA dose during PrOD treatment, monitor CSA levels and titrate CSA dose as needed	57-fold ↑ in TAC AUC; modeling suggests TAC 0.5 mg every 7 days during PrOD treatment, monitor TAC levels and titrate TAC dose as needed
Elbasvir / grazoprevir (EBR/GZR)	15-fold ↑ in GZR AUC and 2-fold ↑ in EBR AUC; combination is not recommended	43% ↑ in TAC; no a priori dose adjustment
Velpatasvir	No interaction observed; no a priori dose adjustment	No data; no a priori dose adjustment
Glecaprevir / pibrentasvir (GLE/PIB)	5-fold ↑ in GLE AUC with higher doses (400 mg) of CSA; not recommended in patients requiring stable CSA doses >100 mg/day	1.45-fold ↑ in TAC AUC; no a priori dose adjustment, monitor TAC levels and titrate TAC dose as needed
Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (SOF/MEL/VOX)	9.4-fold ↑ in VOX AUC; combination is not recommended	No data; no a priori dose adjustment

AUC=area under the curve

September 2017

Milan monothematic conference on DAAs use in LTx (04.2016) (ELITA guidelines 2015)

Terapia DAA nawrotu HCV po LTx- Drug-Drug Interaction (DDI)

- Sofosbuvir i daklatasvir bez korekty dawki immunosupresji (DAC-everolimus). SOF+ledipasvir(LED)-korekta dawki i kontrola stężenia: CsA, Tac i m-TOR. Sineprevir- nie można z CsA; Tac i m-TOR wymagają kontroli. 2D i 3D – wymagają kontroli dawki i stężenia wszystkich leków immunosupresyjnych
- DDI DAA z lekami: na grzybicę i antybiotykami (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, worykonazol, erytromycyna), lekami nasercowymi (odstawić amiodaron, o 50% zmniejszyć dawkę amlodypiny), hormonalnymi
- Konieczność modyfikacji dawki sofosbuviru przy $GFR < 30 \text{ mL/min}$
- Pod koniec leczenia DAA konieczna kontrola dawki i stężenia immunosupresji (brak wpływu DAA oraz poprawa funkcji wątroby i lepszy metabolizm CsA, Tac, m-TOR)

The Evolving Story of De Novo and Recurrent Hepatocellular Carcinoma Amongst Those Treated With Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Virus

Ju Dong Yang; Michael D. Leise

DISCLOSURES | Liver International. 2017;37(6):809-811.

Badania przesiewowe po terapii DAA w kierunku HCC

In summary, the analyses suggesting a temporal relationship between DAA initiation and early recurrence of HCC require further study in a prospective manner. The data associating increased risk of incident (de novo) HCC after DAA treatment are tenuous and based on small to intermediate sized studies with some methodologic limitations. However, one cannot completely refute this idea, and from a practical standpoint, the need to continue to monitor patients with F3-F4 fibrosis after SVR12 with ultrasound ± AFP level every 6 months for HCC continues to be the standard of care for these individuals as they do clearly remain at risk for HCC.

BMC Med. 2017; 15: 52.

PMCID: PMC5348895

Published online 2017 Mar 14. doi: [10.1186/s12916-017-0815-7](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0815-7)

Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the era of new generation antivirals

Thomas F. Baumert,^{1,2,3} Frank Jühling,^{1,2} Atsushi Ono,^{4,5} and Yujin Hoshida⁴

Post-SVR HCC risk factors

It is noteworthy that SVR does not necessarily mean elimination of HCC risk despite the substantially decreased incidence. In fact, HCC can occur even more than 10 years after successful HCV clearance (Table 1). The annual post-SVR HCC incidence of approximately 1% is still higher than the cancerous conditions in other organs, and the volume of HCC-developing patients will remain substantial given the vast size of the HCV-infected population [1].