

HCC a nowe terapie przeciwwirusowe anty HCV przed przeszczepieniem wątroby

Monika Pazgan- Simon

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego,
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

I Oddział Zakaźny Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala im. J.Gromkowskiego we
Wrocławiu

Kierownik/Ordynator: prof.zw. dr hab.n. med Krzysztof Simon

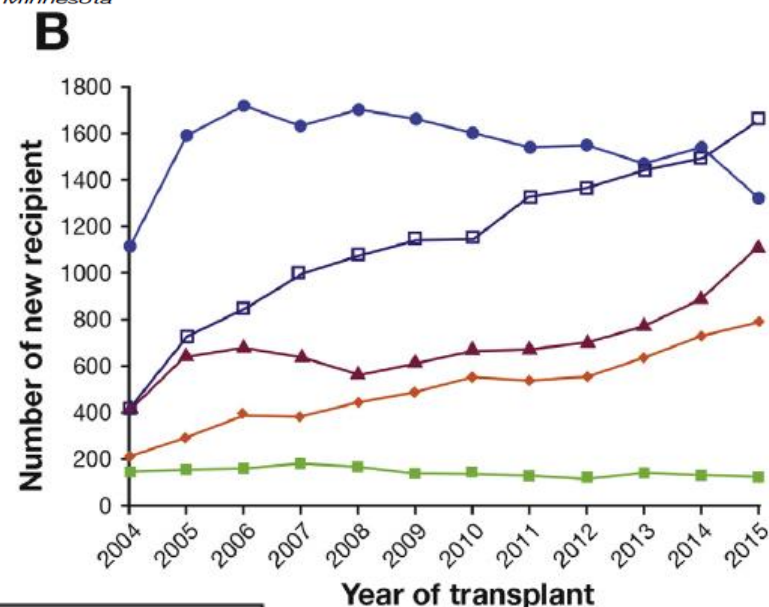
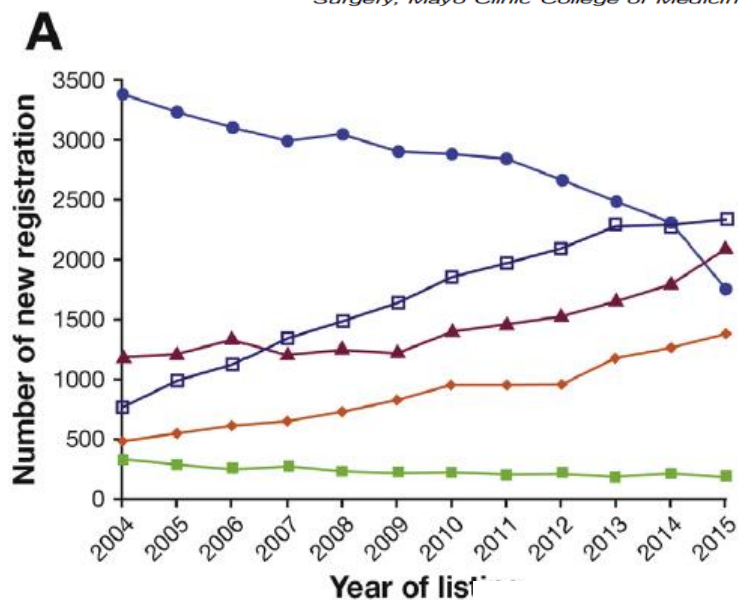
HCC jako główne wskazanie do przeszczepienia wątroby- statystyki z USA

Hepatocellular Carcinoma Is the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States

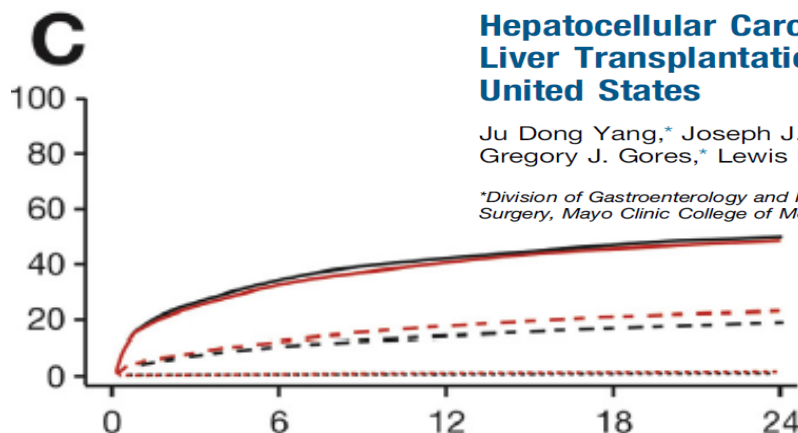


Ju Dong Yang,^{*} Joseph J. Larson,[‡] Kymberly D. Watt,^{*} Alina M. Allen,^{*} Russell H. Wiesner,^{*} Gregory J. Gores,^{*} Lewis R. Roberts,^{*} Julie A. Heimbach,[§] and Michael D. Leise^{*}

^{*}Division of Gastroenterology and Hepatology; [‡]Division of Biomedical Statistics and Informatics; [§]Division of Transplant Surgery, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota



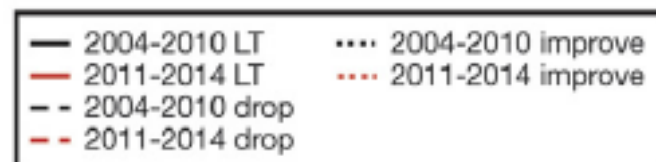
Pozycja HCC nie zmienia się na liście wskazań do przeszczepienia



Hepatocellular Carcinoma Is the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States

Ju Dong Yang,^{*} Joseph J. Larson,[‡] Kymberly D. Watt,^{*} Alina M. Allen,^{*} Russell H. Wiesner,^{*} Gregory J. Gores,^{*} Lewis R. Roberts,^{*} Julie A. Heimbach,[§] and Michael D. Leise^{*}

^{*}Division of Gastroenterology and Hepatology; [‡]Division of Biomedical Statistics and Informatics; [§]Division of Transplant Surgery, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota



		6m	12m	18m	24m
LT [*]	Era 1	34%	42%	47%	50%
	Era 2	32%	40%	45%	48%
Drop [*]	Era 1	10%	14%	17%	19%
	Era 2	12%	17%	21%	23%
Improve [*]	Era 1	0.1%	0.2%	0.4%	0.6%
	Era 2	0.1%	0.5%	1.1%	1.7%

Diagnostyka HCC przed przeszczepieniem wątroby- rezonans magnetyczny z kontrastem gadolinowym

TABLE 1. Sensitivity, Specificity, PPV, and NPV for the Detection of 113 HCCs on a Per-Lesion Basis

Modality*	Observer 1				Observer 2			
	Sensitivity (%) [†]	PPV (%) [‡]	Specificity (%) [§]	NPV (%)	Sensitivity (%) [†]	PPV (%) [‡]	Specificity (%) [§]	NPV (%)
All lesions (n = 113/47)								
Gadoxetic acid set	71.7 (81)	97.6 (2)	95.7 (45)	58.4 (32)	72.6 (82)	97.6 (2)	95.7 (45)	59.2 (31)
Combined set	78.8 (89)	96.7 (3)	93.6 (44)	64.7 (24)	78.8 (89)	95.7 (4)	91.5 (43)	64.2 (24)
P value	0.02 [¶]	0.44	0.27	0.04 [¶]	0.03 [¶]	0.65	0.13	0.21
Lesions < 1.0 cm (n = 18/23)								
Gadoxetic acid set	55.6 (10)	90.9 (1)	95.7 (22)	73.3 (8)	55.6 (10)	90.9 (1)	95.7 (22)	73.3 (8)
Combined set	61.1 (11)	84.6 (2)	91.3 (21)	75.0 (7)	61.1 (11)	84.6 (2)	91.3 (21)	75.0 (7)
P value	0.31	0.37	0.27	0.56	0.31	0.37	0.27	0.56
Lesions of 1.0-2.0 cm (n = 50/23)								
Gadoxetic acid set	62.0 (31)	96.9 (2)	95.7 (22)	53.7 (19)	64.0 (32)	97.0 (2)	95.7 (22)	55.0 (18)
Combined set	72.0 (36)	97.3 (1)	95.7 (22)	61.1 (14)	72.0 (36)	94.7 (2)	91.3 (21)	60.0 (14)
P value	0.07	0.16	1.00	0.04 [¶]	0.12	0.28	0.30	0.11
Lesions > 2.0 cm (n = 45/1)								
Gadoxetic acid set	88.9 (40)	100.0 (0)	100.0 (1)	16.7 (5)	88.9 (40)	100.0 (0)	100.0 (1)	16.7 (5)
Combined set	93.3 (42)	100.0 (0)	100.0 (1)	25.0 (3)	93.3 (42)	100.0 (0)	100.0 (1)	25.0 (3)
P value	0.12	—	—	0.31	0.12	—	—	0.31

*Numbers in parentheses are the numbers of HCCs and benign lesions, respectively.

[†]Numbers in parentheses are the numbers of true-positive lesions.

[‡]Numbers in parentheses are the numbers of false-positive lesions.

[§]Numbers in parentheses are the numbers of true-negative lesions.

^{||}Numbers in parentheses are the numbers of false-negative lesions.

[¶]Significant P values.

LIVER TRANSPLANTATION 20:1436–1446, 2014

ORIGINAL ARTICLE

Pretransplant Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma by Gadoxetic Acid-Enhanced and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging

Jiyoung Hwang,¹ Young Kon Kim,² Jong Man Kim,³ Won Jae Lee,² Dongil Choi,² and Seong Sook Hong¹

¹Department of Radiology, Seonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Republic of Korea; and ²Department of Radiology and Center for Imaging Science and ³Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Czułość i specyficzność badania NMR u pacjentów z HCC i w skali CHP

TABLE 2. Sensitivity, Specificity, PPV, and NPV for the Detection of 113 HCCs According to Child-Pugh Class

Modality*	Gadoxetic Acid Set				Combined Set			
	Sensitivity (%) [†]	PPV (%) [‡]	Specificity (%) [§]	NPV (%)	Sensitivity (%) [†]	PPV (%) [‡]	Specificity (%) [§]	NPV (%)
Observer 1								
Child-Pugh class A (n = 36/17)	94.4 (34)	100.0 (0)	100.0 (17)	89.5 (2)	97.2 (35)	100.0 (0)	100.0 (17)	94.4 (1)
Child-Pugh class B (n = 41/17)	73.2 (30)	93.8 (2)	88.2 (15)	57.7 (11)	82.9 (34)	91.9 (3)	82.4 (14)	66.7 (7)
Child-Pugh class C (n = 36/13)	47.2 (17)	100.0 (0)	100.0 (13)	40.6 (19)	55.6 (20)	100.0 (0)	100.0 (13)	44.8 (16)
P value	0.01 [¶]	0.19	0.32	0.01 [¶]	0.01 [¶]	0.23	0.10	0.02 [¶]
Observer 2								
Child-Pugh class A (n = 36/17)	97.2 (35)	100.0 (0)	100.0 (17)	94.4 (1)	97.2 (35)	100.0 (0)	100.0 (17)	94.4 (1)
Child-Pugh class B (n = 41/17)	73.2 (30)	93.8 (2)	88.2 (15)	57.7 (11)	82.9 (34)	91.9 (3)	82.4 (14)	66.7 (7)
Child-Pugh class C (n = 36/13)	47.2 (17)	100.0 (0)	100.0 (13)	40.6 (19)	55.6 (20)	95.2 (1)	92.3 (12)	44.8 (16)
P value	0.01 [¶]	0.23	0.32	0.02 [¶]	0.01 [¶]	0.27	0.18	0.02 [¶]

*Numbers in parentheses are the numbers of HCCs and benign lesions, respectively.

[†]Numbers in parentheses are the number of true-positive lesions.

[‡]Numbers in parentheses are the numbers of false-positive lesions.

[§]Numbers in parentheses are the number of true-negative lesions.

^{||}Numbers in parentheses are the numbers of false-negative lesions.

[¶]Significant P values.

LIVER TRANSPLANTATION 20:1436-1446, 2014

ORIGINAL ARTICLE

Pretransplant Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma by Gadoxetic Acid-Enhanced and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging

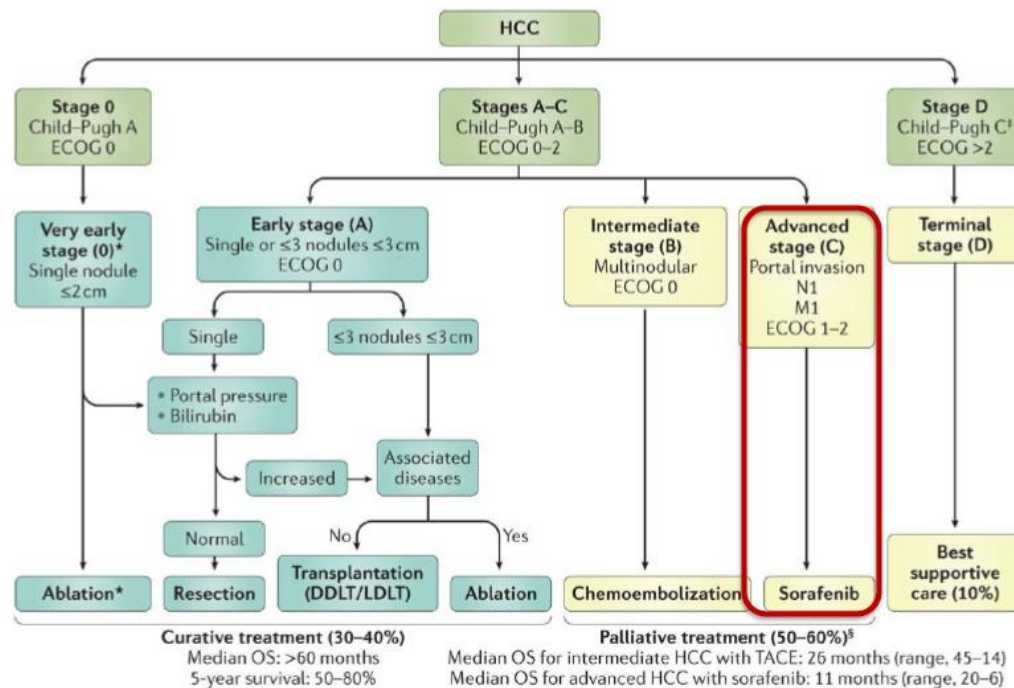
Jiyoung Hwang,¹ Young Kon Kim,² Jong Man Kim,³ Won Jae Lee,² Dongil Choi,² and Seong Sook Hong¹

¹Department of Radiology, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Republic of Korea; and ²Department of Radiology and Center for Imaging Science and ³Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Ocena zawaansowania HCC- skala BCLC

BCLC Staging and treatment schedule

Endorsed by AASLD, EASL, EORTC, ESMO



Nature Reviews | Disease Primers

536

Llovet JM et al. Nat Rev Dis Primers 2016

Czy leczyć zakażenie HCV u czekających na przeszczepienie wątroby z powodu HCC?

- **Korzyści**
- Poprawa funkcji wątroby
- Poprawa jakości życia i powikłań wątrobowych
- Potencjalnie możliwości uniknięcia Ltx
- Unikania interakcji lekowych po przeszczepieniu
- Prewencja reaktywacji zakażenia HCV po przeszczepieniu
- **Zahamowanie progresji HCC?**
- **Straty**
- Progresja w skali MELD
- Wzrost ciężkich powikłań zagrażających życiu
- Mniejszy SVR u pacjentów z marskością zdekompensowaną
- Unikanie dawców zakażonych HCV
- **Może wzrost ryzyka nawrotu HCC?**
- **Wzrost agresywności guza?**

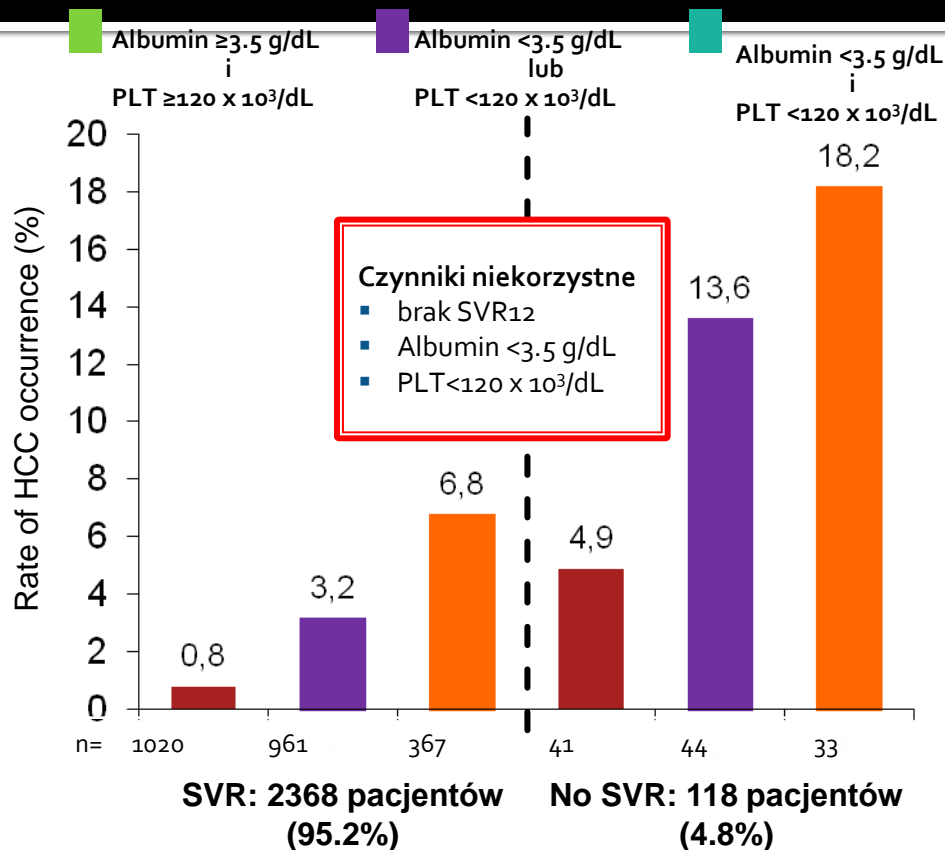
ITLS Consensus Statement on HCV Therapy of LT candidates 2017 Terrault, Transplantation
AM J Transplant 2017 Levitzky

Current Gastroenterology Report 2018,
Kimberly, Said, Consideration When Treating
Hepatitis C in Cirrhotic Transplant Candidate

Występowanie HCC u pacjentów z HCV leczonych z DAA

- RESIST-HCV: Prospective Sicilian cohort
- 2466 pacjentów z marskością wątroby + leczeniem DAA
- USG wątroby co 6 miesięcy – 14 miesięcy obserwacji od rozpoczęcia DAA
- 78 de novo HCCs (3.1%) w czasie 14 miesięcy
- SVR, zapadalność 2.4%; brak SVR, zapadalność 7.5%
- Spełnianie kryteriów Milan SVR, 84.4%; bez SVR 42.8%

Multivariate Cox's regression				
		HR	HR (95% CI)	P
Albumin (mg/dl):	≥3.5 <3.5	1.82	1.15–2.90	0.011
Platelets (x10 ³ /dL):	≥120 <20	3.83	2.08–7.04	<0.001
SVR12	No SVR12	3.29	1.83–5.29	<0.001



- SVR była nie związana z wzrostem ryzyka HCC ani bardziej agresywnym przebiegiem
- Do czynników zwiększonego ryzyka należą albuminy (<3.5 mg/dL) and wartość PLT (<120,000/dL) i brak SVR

Wznowa HCC po leczeniu DAA

- 185 pacjentów z HCC i DAA , którzy osiągnęli SVR byli obserwowani przez 9.9 miesiąca
- 156 osób CHP -A, 29 CHP -B,
- Częstość nawrotu HCC -13 % (24/185)
 - Postać guzkowa 83 %
 - Postać naciekowa guza 17 %
 - 1 pacjent zmarł w trakcie obserwacji
 - Cabibo G, ILC-2017-RS-2577

Nawrót HCC po terapii DAA u pacjentów leczonych wcześniej na HCC

- 124 pacjentów leczonych DAA (2014-2016) i całkowitą odpowiedzią na leczenie HCC i brakiem guzków charakterystycznych
- **Nawrót o szybkim wzroście guza i agresywnym przebiegu**
- Nawrotowość 27,3 % (21/77):
- 2 pacjentów z BCLC 0-1
- 1 z BCLC 0- BCLC D
- Z BCLC A- 1 B, 3C, 2 D
- Terapia wznowy:
- 8/21 ablacja, resekcja , Ltx
- 10/21 terapia systemowa, tace
- 3/21 leczenie wspomagające

REIG M, ILC 2017-RS-3163

Wznowa nowotworu wątroby po terapii DAA u pacjentów wcześniej leczonych z powodu nowotworu przebiega szybciej i bardziej agresywnie

- Ocena wznowy HCC u pacjentów hiszpańskich po rozpoczęcia terapii DAA therapy przegląd od października 2014 to marca 2016
 - n=124 (5 pacjentów rezydualne HCC, 9 brak całkowitej odpowiedzi, 16 guzki rezydualne, 2 LTFU, 11 wcześniej terapia IFN, 2 LT, 2 leczonych w innych centrach)
 - 77 odpowiedź całkowita na DAA

Wyjściowa charakterystyka	
Wiek, średnia, n lata (rozpiętość)	67 (45–83)
Płeć M/K, n	53/24
Marskość Y/N, n	73/4
C-P A/B/C, n	66/5/2
BCLC o/A/B, n	20/55/2
AFP	9.84 (1–369)
HCV genotyp, n	
G1a	11
G1b	57
G2	1
G3	4
G4	4

HCV terapia	
TN/TE, n	43/34
HCV-RNA log ₁₀ IU/mL, średnia (range)	6.02 (3.11–6.99)
DAA kombinacja, n	
LDV/SOF	29
OBV/PTV/RTV+DSV	21
SOF+SMF	16
SOF+RBV	3
SOF+DCV	7
SMV+DCV	2
Użycie RBV, n	64
Czas terapii 12/16/20/24 W, n	56/1/1/18
Leczenie HCC przed terapia DAA n	
Resekcja	28
Ablacja	41
Chemoembolizacja	8

BCLC:Barcelona Cancer Liver Clinic; AFP: alpha-feto protein;

HCC całkowita odpowiedź na leczenie przed DAA (n=105)
HCC nawrót 36/102 (35.3%)
Potwierdzone HCC radiologicznie po rozpoczęciu terapii DAA bez czynników (n=77)
HCC nawrót 24/77 (31.2%)

Wznowa nowotworu wątroby po terapii DAA u pacjentów wcześniej leczonych z powodu nowotworu przebiega szybciej i bardziej agresywnie

Cała kohorta (n=77)	
Średni czas obserwacji po leczeniu miesiące	12.4 (IQR: 8.4-18.7)
HCC progresja	n= 24 (31.2%)
śmierć	n=5 (6.5%)
HCC nawrót (n=24)	
Średni czas pomiędzy startem DAA a pierwszym nawrotem HCC miesiące	3.5 (IQR: 2-7.6)
Drugi nawrót lub progresja	n=10
Średnia czasu między 1-2 nawrotem/progresją choroby- miesiące	6 (IQR:3.2-8.2)
Nawrót /progresja w czasie 5 miesięcy od pierwszej wznowy	6/20 (30%)
śmierć	n=5 (20.8%)

16.7%
Leczenie
wspomagające

37.5 %
Ablacja
Resekcja
LT

45.8 %
TACE
Sorafenib
Regorafenib
TARE
Clinical Trials

Doniesienia na temat występowania HCC po terapii DAA są przeciwstawne

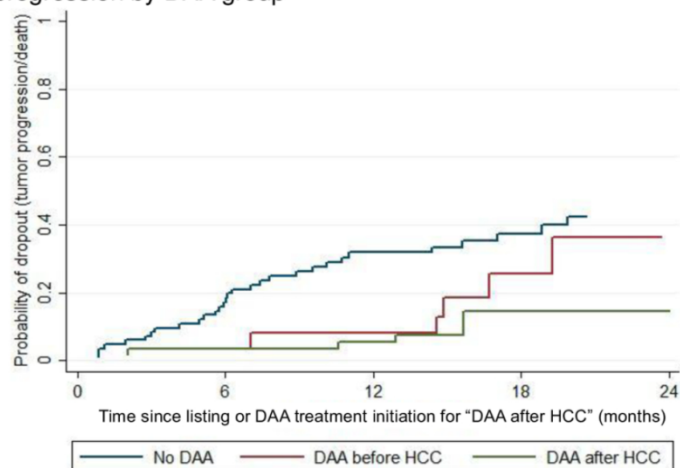
- Wzbogacenie populacji o czynniki prowadzące do rozwoju HCC niezależnie od rodzaju terapii
- Spadek częstości HCC u pacjentów z marskością i SVR
- Debata trwa

Terapia DAA nie zwiększa ryzyka nawrotu HCC po terapii miejscowej (LRT) ani spadku z listy pacjentów oczekujących na przeszczepienie

Kohortowe badanie retrospektywne 178 kandydatów do przeszczepienia wątroby z HCV i HCC z MELD w jednym ośrodku akademickim między 2013-2016

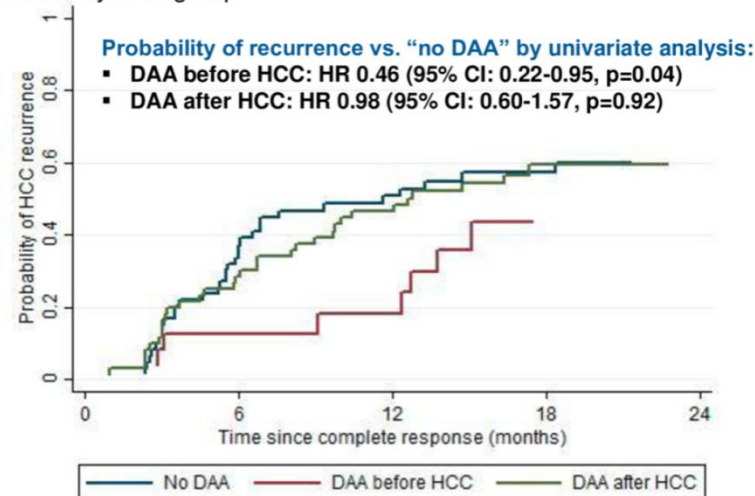
WAITLIST DROPOUT DUE TO TUMOR PROGRESSION OR DEATH

Figure 1a. Cumulative incidence of waitlist dropout due to tumor progression by DAA group



HCC RECURRENCE AFTER COMPLETE RESPONSE

Figure 1b. Cumulative incidence of HCC recurrence while on waitlist by DAA group



Stosowanie DAA nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wznowy HCC ani spadkiem z listy oczekujących na przeszczepienie u pacjentów z HCV i HCC z wcześniejszą kompletną odpowiedzią po leczeniu regionalnym

Terapie pomostowe do LTR

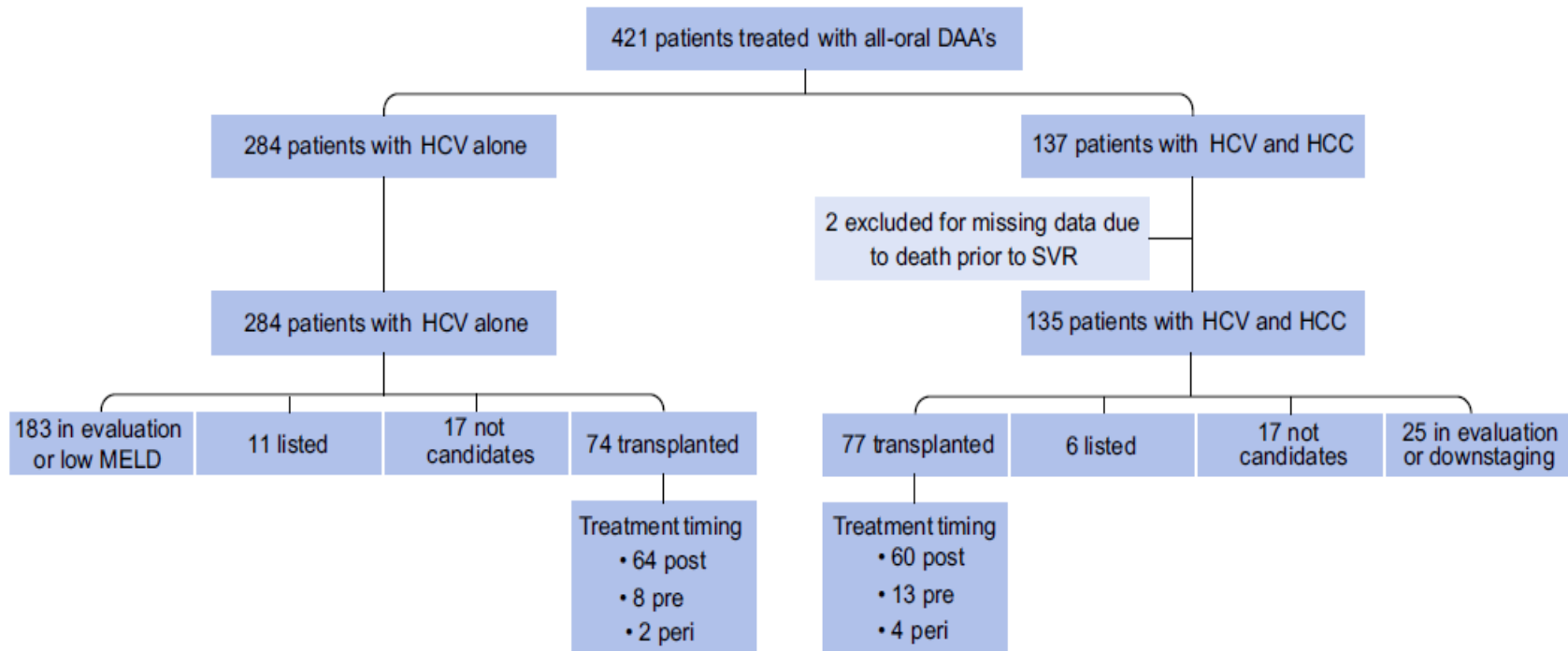
Chemoembolizacja-
zmniejszanie wielkości guza

- Resekcja- oczekiwanie na przeszczepienie po wycięciu zmiany

**Terapia HCV ?- TAK
ale, po 3 miesiącach od zabiegu i
przy braku wznowy**

ITLS Consensus Statement on
HCV Therapy of LT candidates
2017 Terrault, Transplantation

HCC zmniejsza skuteczność terapii DAA



Research Article



EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals

Stacey B. Prenner¹, Lisa B. VanWagner^{1,2}, Steven L. Flamm¹, Riad Salem³, Robert J. Lewandowski³, Laura Kulik^{1,*}

¹Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Northwestern University, Chicago, IL, USA; ²Department of Preventive Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; ³Department of Radiology, Section of Interventional Radiology, Northwestern University, Chicago, IL, USA

Terapie DAA stosowane u pacjentów z HCV/HCC

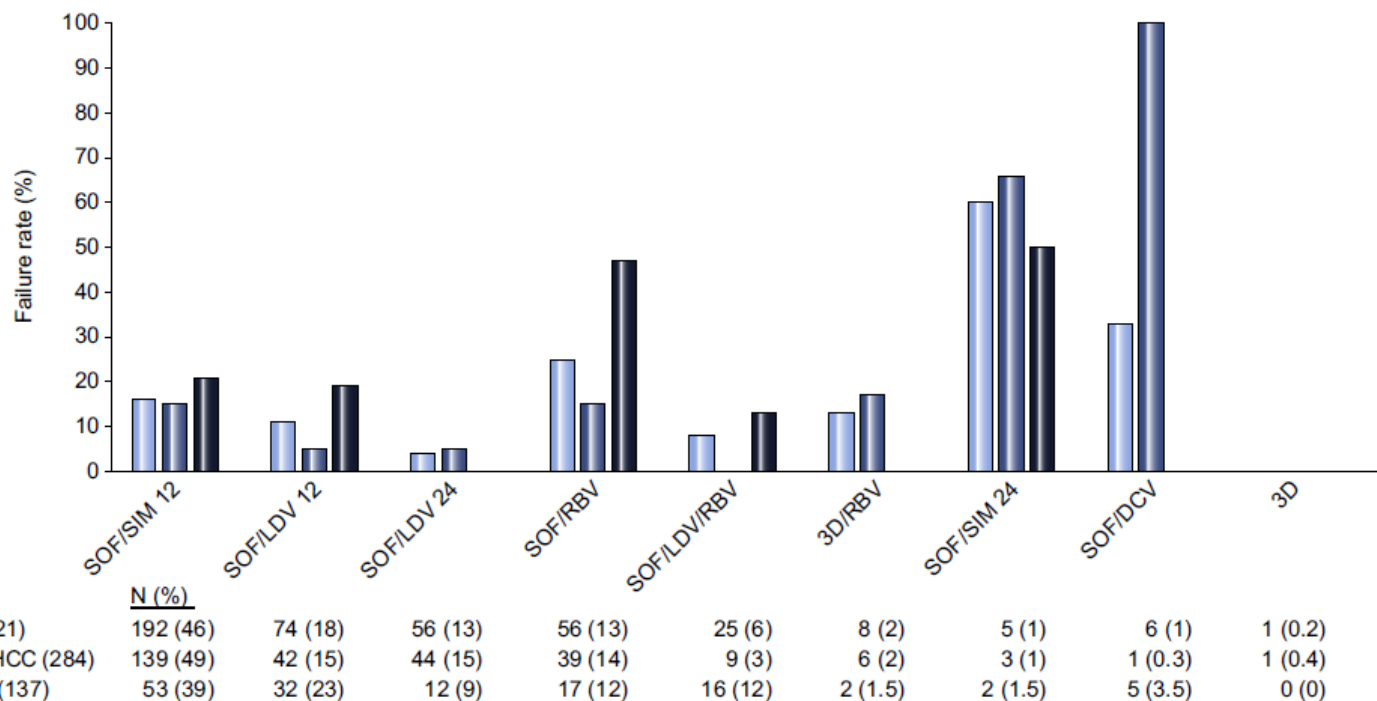


Fig. 3. Failure rate of DAA therapy by treatment regimen received. SOF, sofosbuvir; SIM, simeprevir; RBV, ribavirin; LDV, ledipasvir; DCV, dechlorvir; 3D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Research Article



EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals

Stacey B. Prenner¹, Lisa B. VanWagner^{1,2}, Steven L. Flamm¹, Riad Salem³, Robert J. Lewandowski³, Laura Kulik^{1,*}

¹Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Northwestern University, Chicago, IL, USA; ²Department of Preventive Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; ³Department of Radiology, Section of Interventional Radiology, Northwestern University, Chicago, IL, USA

Brak skuteczności terapii na zakończenie i 12 tygodni po terapii

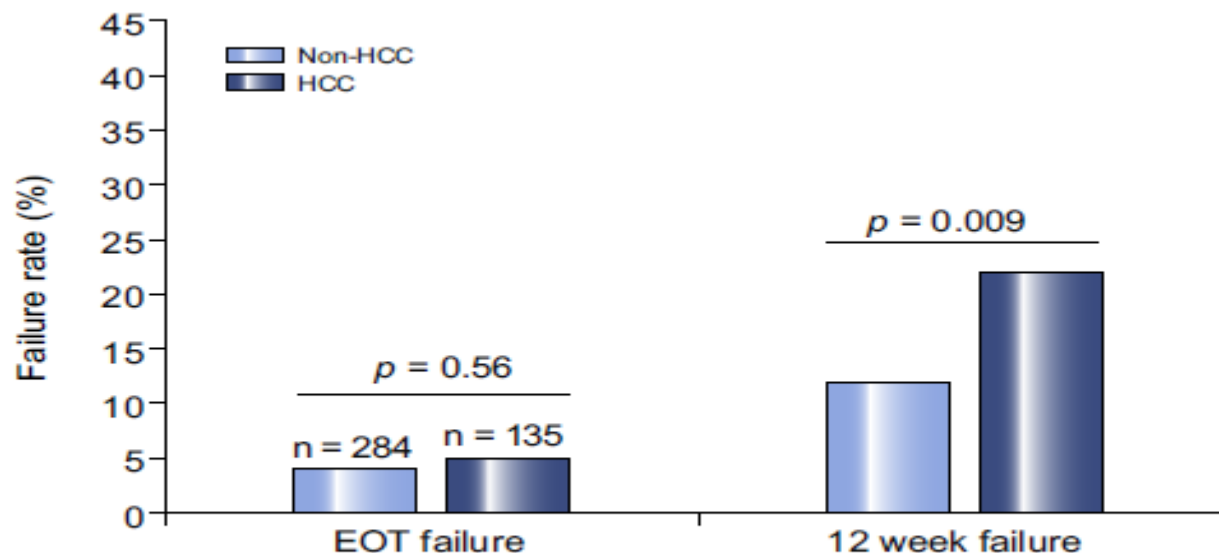


Fig. 2. Percentage of patients who failed hepatitis C therapy at the end of treatment and at 12 weeks post-treatment. EOT, end of treatment; HCC, hepatocellular carcinoma. **t* test used for statistical analysis.

Research Article



EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

2017

Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals

Stacey B. Prentner¹, Lisa B. VanWagner^{1,2}, Steven L. Flamm¹, Riad Salem³, Robert J. Lewandowski³, Laura Kulik^{1,*}

¹Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Northwestern University, Chicago, IL, USA; ²Department of Preventive Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; ³Department of Radiology, Section of Interventional Radiology, Northwestern University, Chicago, IL, USA

Terapia HCV u pacjentów czekających na przeszczepienie

- Reaktywacja zakażenia HCV po przeszczepieniu zmniejsza szanse przeżycia i graftu i pacjenta
- U pacjentów, którzy 4 tygodnie przed przeszczepieniem mieli HCV RNA ujemne zastosowanie sofosbuwiru z rybawiryną ogranicza reinfekcje zakażenia HCV
- U pacjentów ze schyłkową chorobą wątroby leczonych kombinacją z SOF i obecnym/nieobecnym HCV RNA 4 tygodnie przed przeszczepieniem należy kontynuować tę terapię po przeszczepieniu -skut.94%


Received: 10 June 2016 | Accepted: 12 November 2016

DOI: 10.1111/iv.13322

VIRAL HEPATITIS

WILEY  Liver INTERNATIONAL

Prevention of hepatitis C recurrence by bridging sofosbuvir/ribavirin from pre- to post-liver transplant: a real-life strategy

Maria Francesca Donato¹ | Cristina Morelli² | Renato Romagnoli³  | Federica Invernizzi¹ | Chiara Mazzarelli⁴ | Rosa Maria Iemmo⁵ | Marzia Montalbano⁶ | Ilaria Lenci⁷ | Sherrie Bhoori⁸ | Giulia Pieri⁹ | Sonia Berardi² | Paolo Caraceni¹⁰ | Silvia Martini¹¹ | ITACOPS-SOF Bridging Study Group

Wyniki leczenia pacjentów terapią bezinterferonową

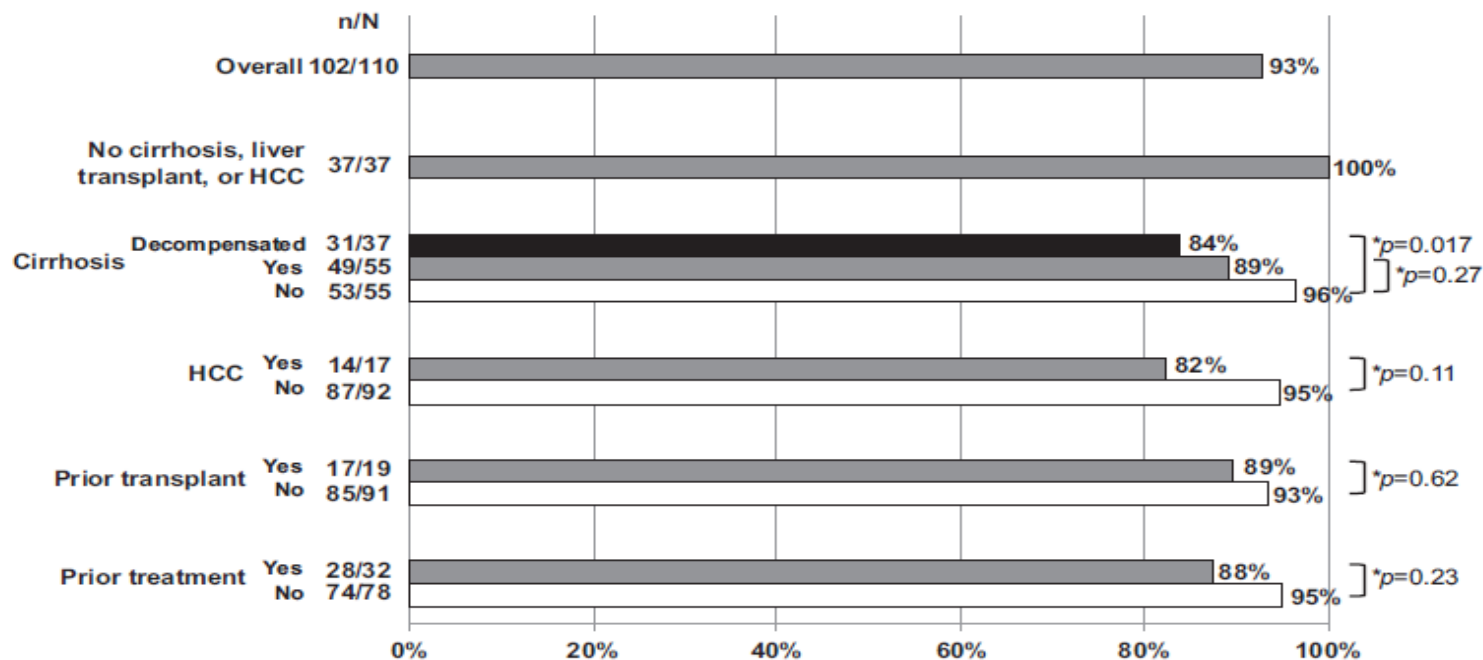


Figure 2. SVR12 rates by cirrhosis and HCC status, and history of prior liver transplant and HCV treatment.

Chang et al. Medicine (2017) 96:6



Podsumowanie

- Terapia DAA jest skuteczną formą terapii również dla pacjentów z HCC, w tym czekających na przeszczepienie i niesie z sobą szereg korzyści m.in. poprawę funkcji wątroby
- W przypadku pacjentów u których stosuje się metody pomostowe, należy terapię DAA zacząć 3 miesiące po zabiegu chirurgicznego i upewnieniu się, że pacjent nie ma cech wznowy
- W przypadku braku pewności co do SVR na 4 tygodnie przed przeszczepieniem warto włączyć sofosbuvir z rybawiryną

- Dziękuję za uwagę