

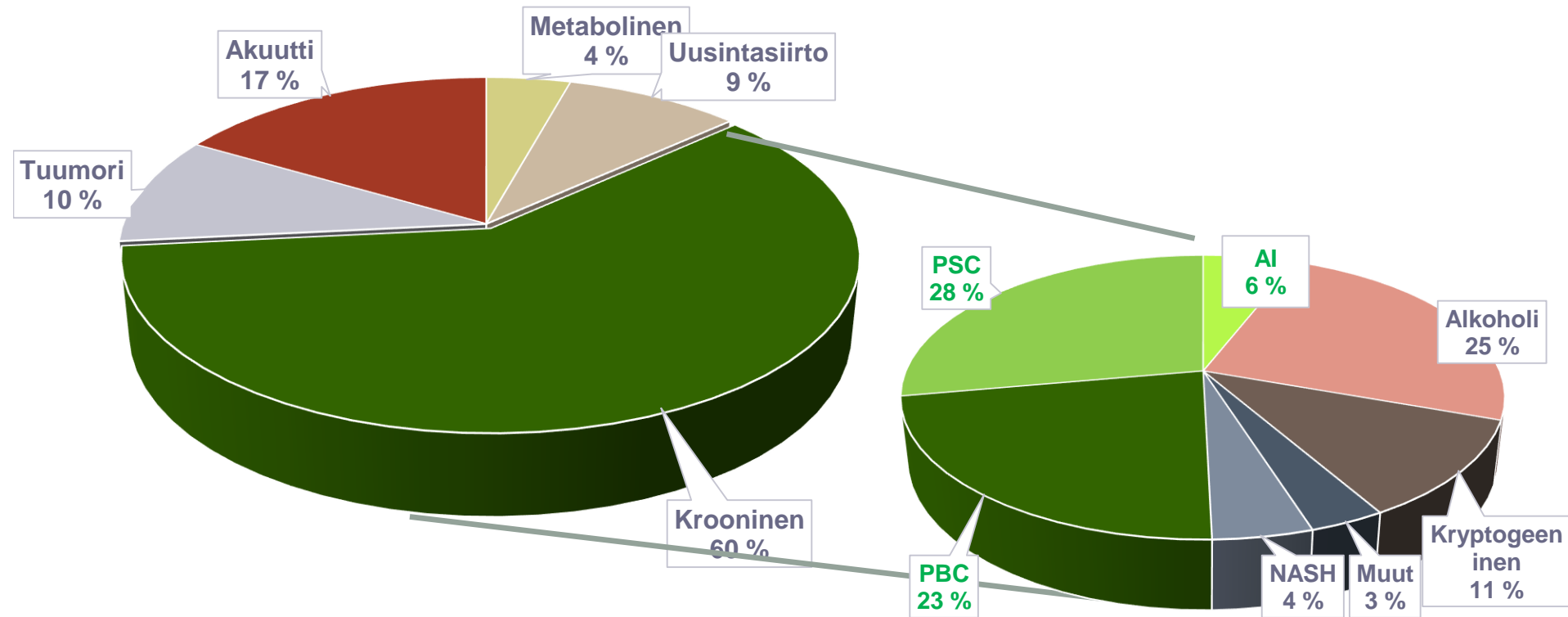


MUUTTUVAT MAKSANSIIRRON INDIKAATIOT JA PITKÄAIKAISTULOKSET



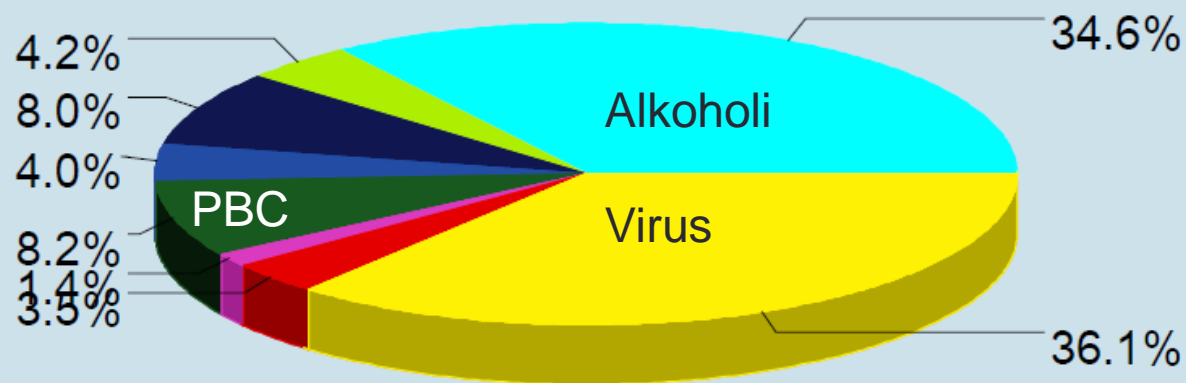
Helena Isoniemi, prof, tutkija
Elinsiirrot ja maksakirurgia
HYKS Vatsakeskus

Maksansiirtojen indikaatiot 1982 – 10/2018



Cirrhosis as Primary Disease in Europe

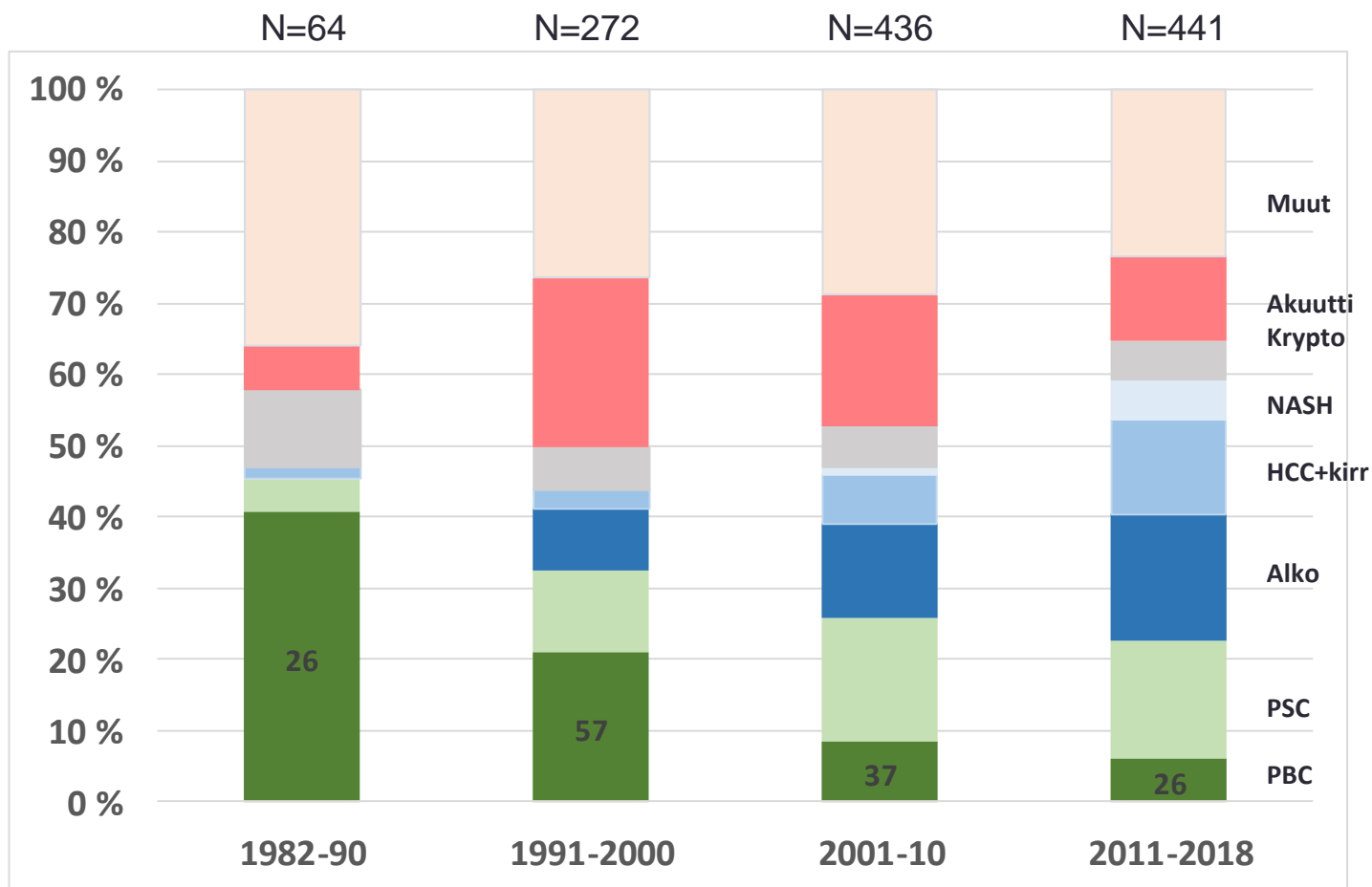
N = 74,225 (1988-2017)



Alcoholic cirrhosis : 25703
 Cryptogenic (unknown) cirrhosis : 5942
 Primary biliary cirrhosis : 6062
 Viral+Alcoholic cirrhosis : 2613

Autoimmune Cirrhosis : 3102
 Other cirrhosis : 2964
 Secondary biliary cirrhosis : 1026
 Virus related cirrhosis : 26813

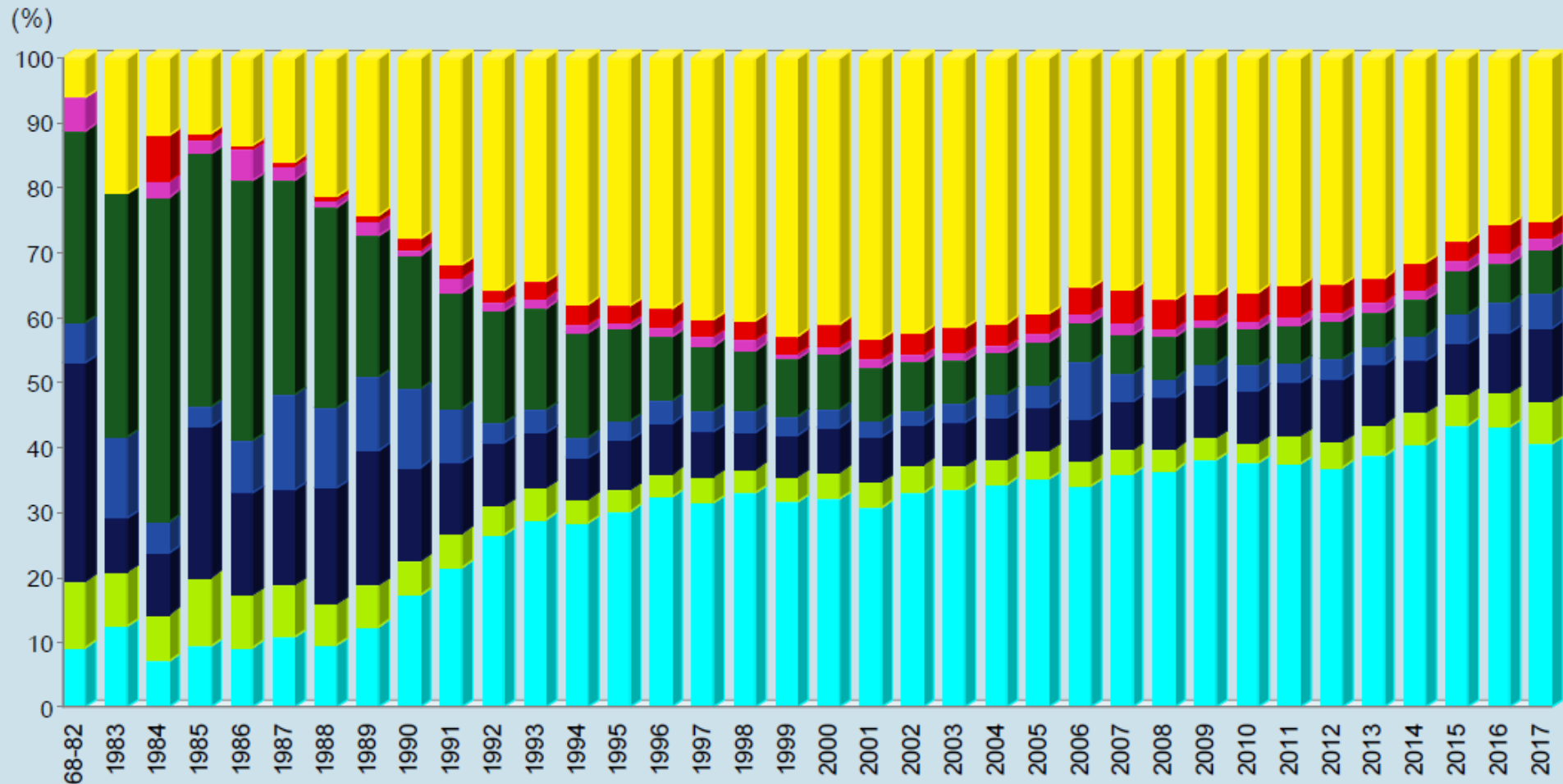
Maksansiirron indikaatioiden suhteellinen osuus eri vuosikymmeninä Helsinki



PBC

Evolution of Cirrhosis leading to Liver Transplantation in Europe

N = 74,956



Cirrhosis

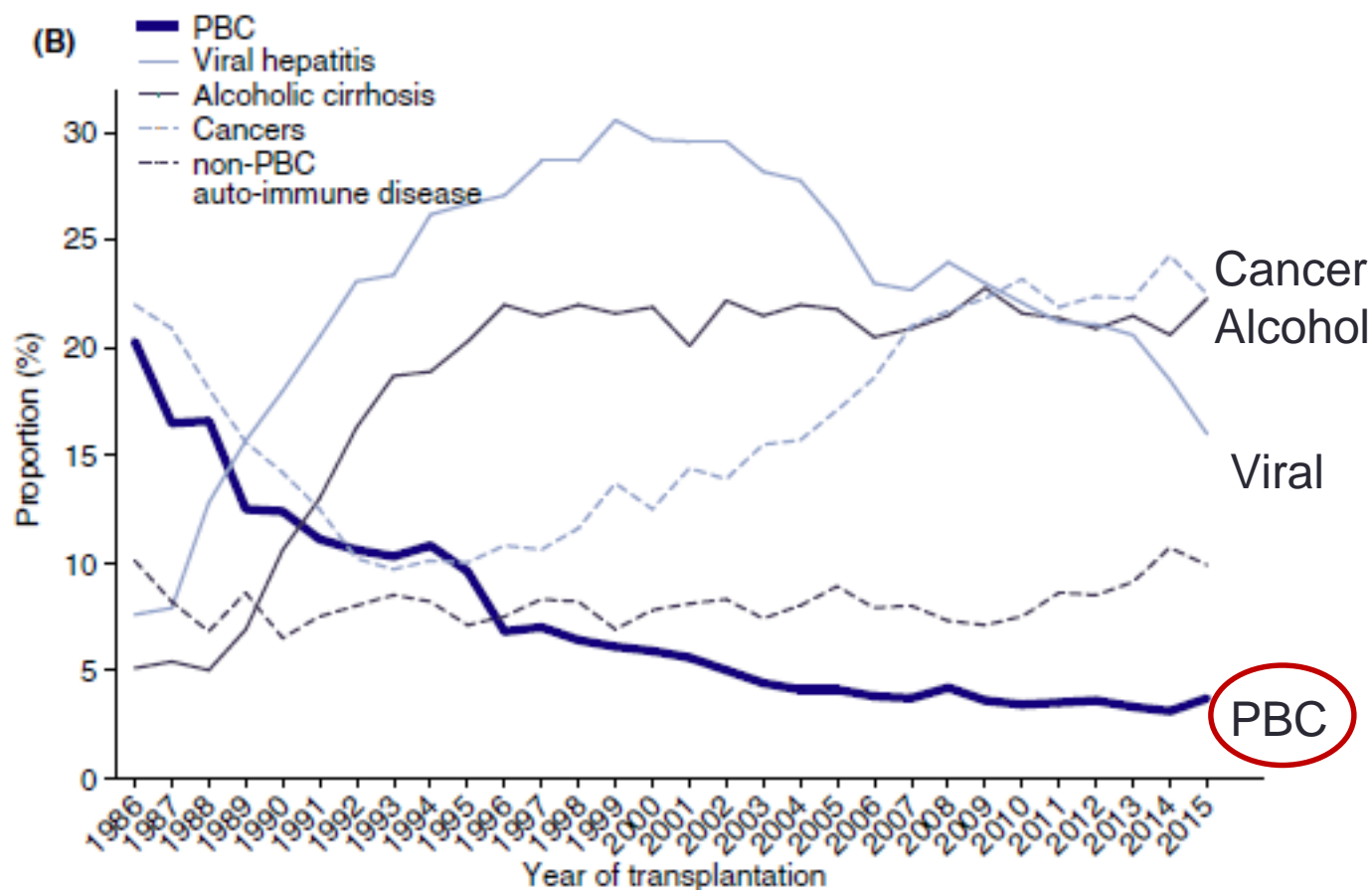
Alcoholic cirrhosis : 25775
 Other cirrhosis : 3035
 Viral+Alcoholic cirrhosis : 2620

Autoimmune Cirrhosis : 3165
 Primary biliary cirrhosis : 6327
 Virus related cirrhosis : 26911

Cryptogenic (unknown) cirrhosis : 6074
 Secondary biliary cirrhosis : 1049

Suhteellinen muutos indikaatioissa ELTR

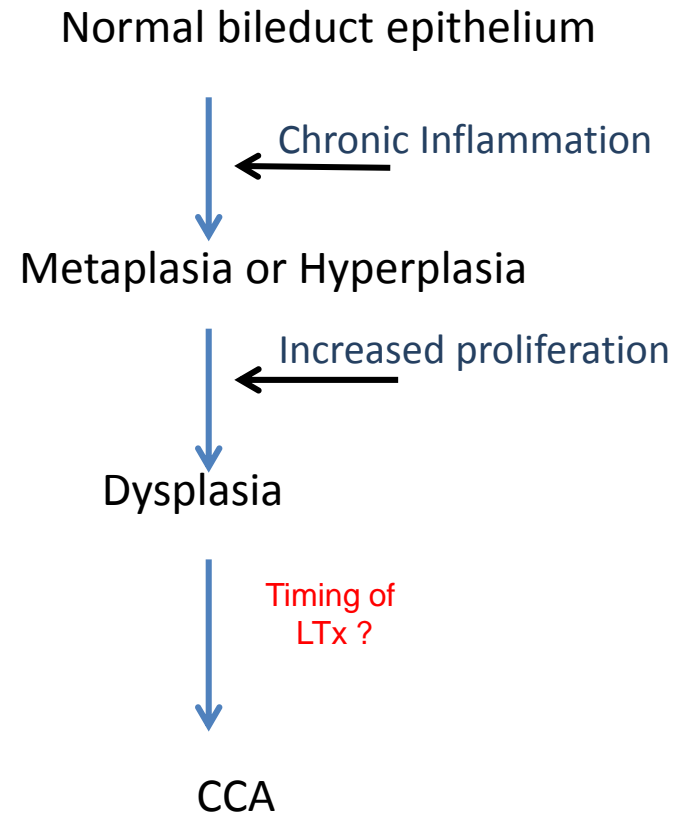
Aliment Pharmacol Ther. 2019;49:285-295.



PSC

PSC siirtoindikaatiot

- Indikaatio:
 - loppuvaiheen kirroosi
 - toistuvat hankalat kolangiitit
 - sietämätön hoitoresistentti kutina
- sappiteiden dysplasia ?
 - maligniteetin esiaste milloin ?
 - ennakoiva maksasiirto CCA riskin vuoksi



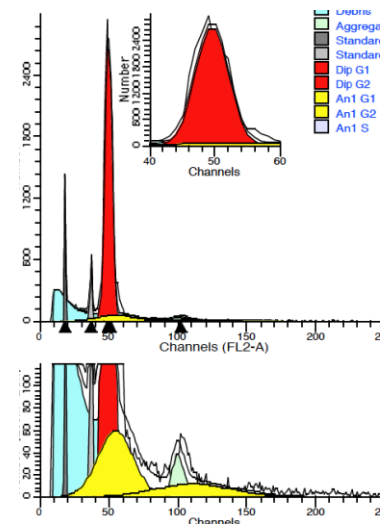
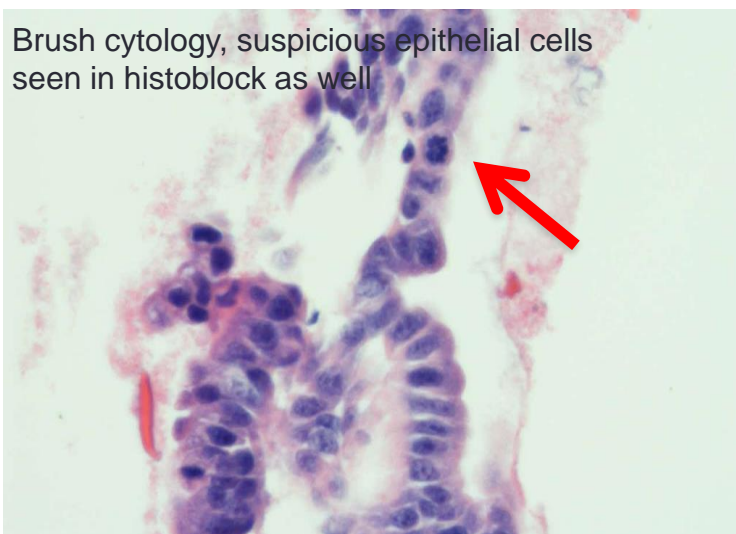
Maksansiirron ajoitus

- Primaari sklerosoiva kolangiitti
 - 10-20% elinaikainen sappitiesyövän riski

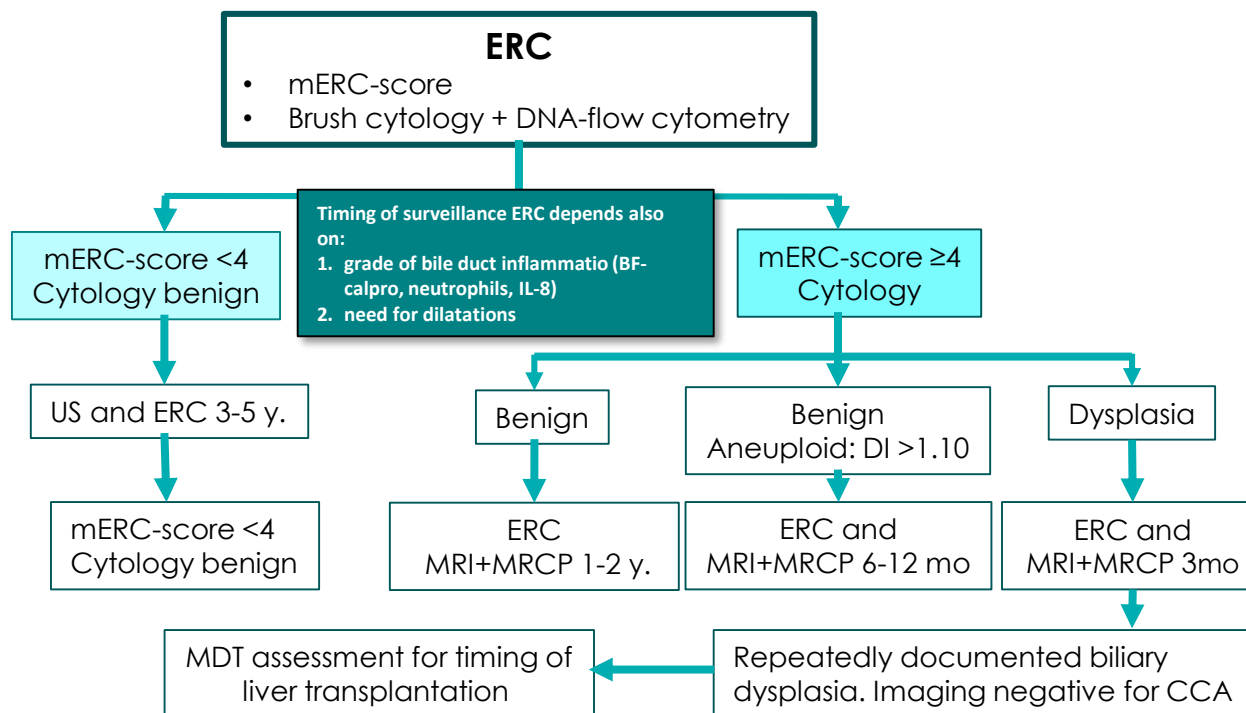
Siirron ajoitus ennen syövän ilmaantumista

- systemaattinen solumuutosten seuranta harjasolu näyttein sytologia ja flow
sytometria (ploidisuus)

Martti Färkkilä HUS endoskopiayksikkö

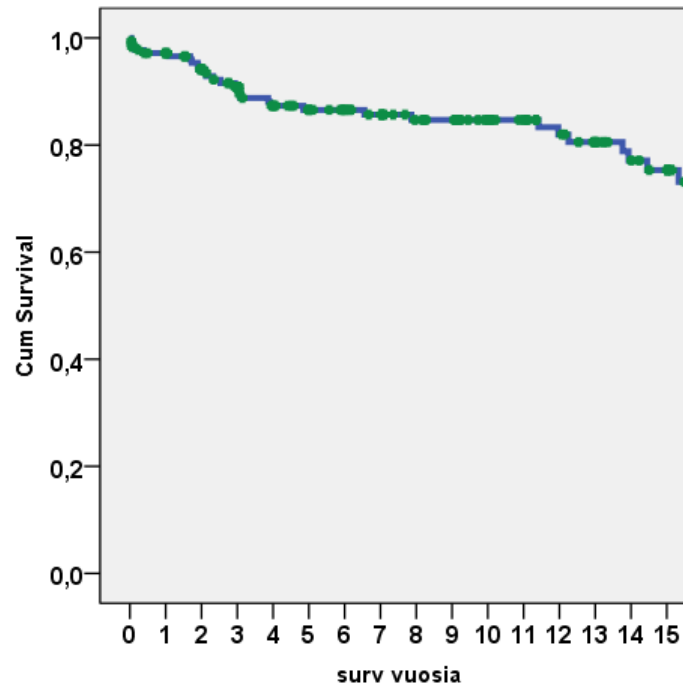


BILIARY DYSPLASIA SURVEILLANCE IN PSC HELSINKI

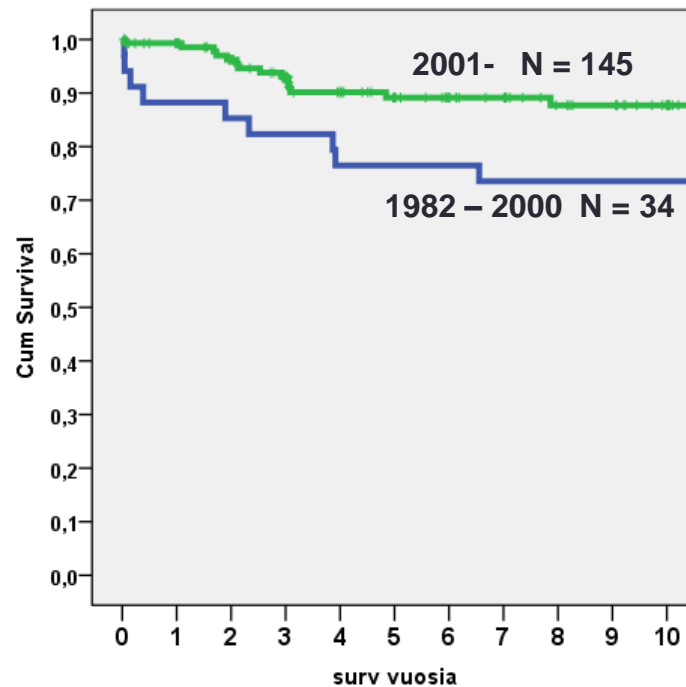


PSC potilaan eloonjäämisennuste N = 179

Helsinki siirrot 1982 - 10/2018



PSC potilaan eloonjäämisennuste



Sappitiedysplasia maksansiirto

Pro

Iso CCA riski ilman siirtoa
Jos CCA, ei enää siirtoa
Siirtotulokset hyvät

Con

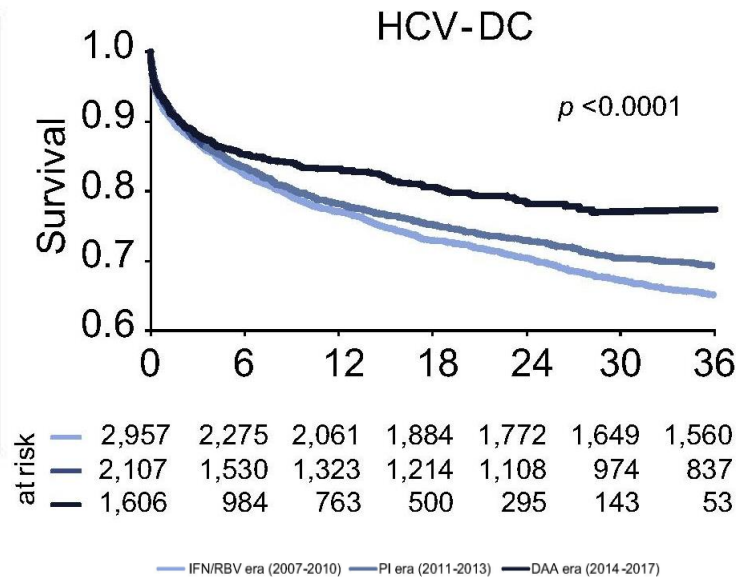
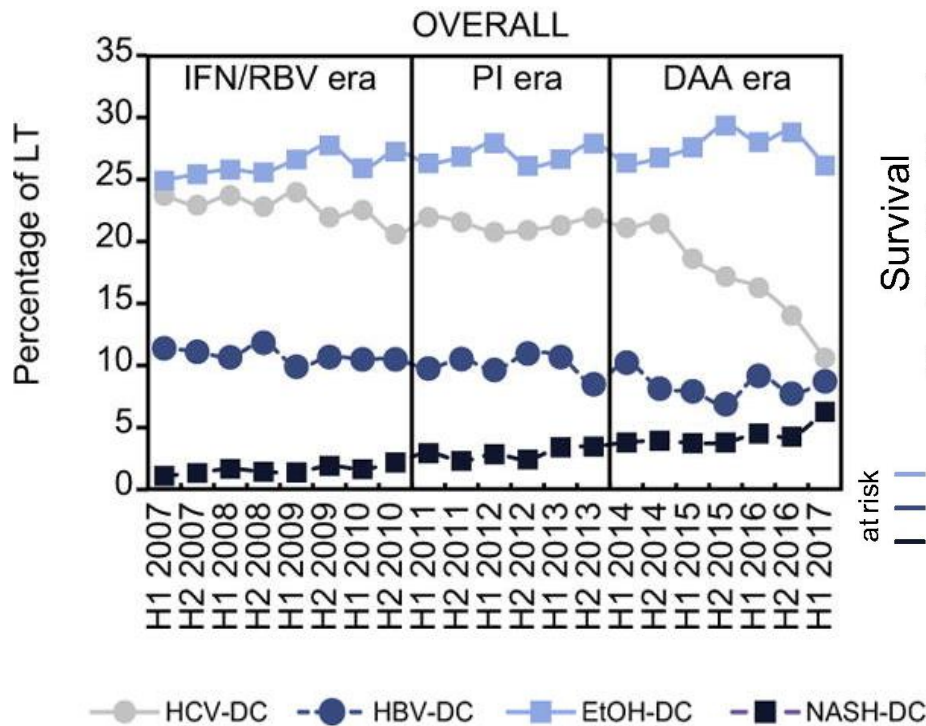
Siirron jälkeen ca-riski x 1,8
Perustauti uusii
Postop komplikaatiot
Immunosuppression haitat

Parantaako maksansiirto dysplasia indikaatiolla potilaan ennustetta ?

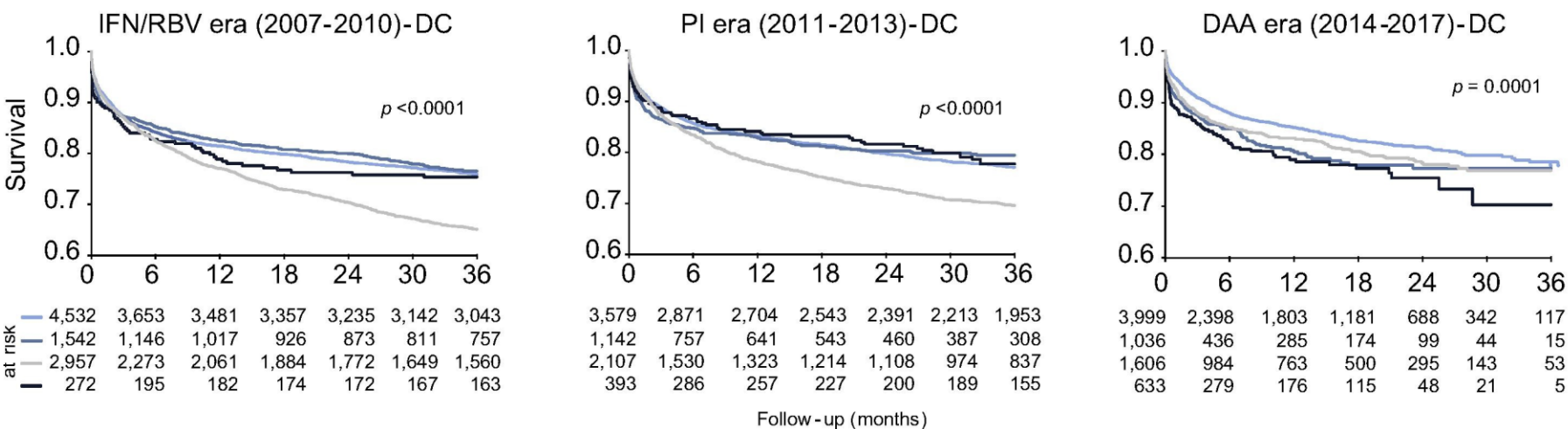
Jokainen potilas käsiteltävä moniammatillisessa ryhmässä, jossa punnitaan yksilön kohdalla siirron hyödyt ja haitat

HCV

HCV osuus maksansiirrosta eri ajanjaksoina

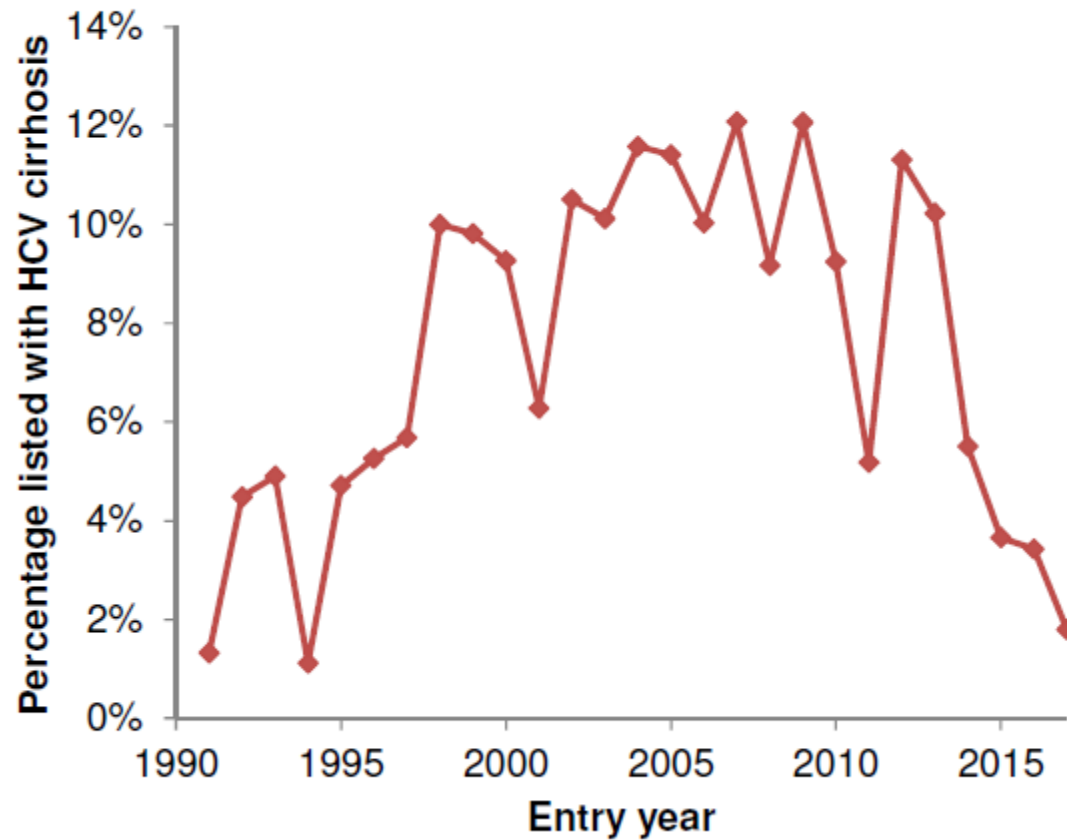


Ennuste eri ajanjaksoina



— EtOH
 — HBV
 — HCV
 — NASH

NLTR annual report 2017



HCV ja DAAs

Highlights



- ❑ DAAs have dramatically improved the outcome of cirrhotic patients with HCV infection.
- ❑ Since the advent of DAAs there has been a 50% decline in the number of liver transplants.
- ❑ At least 600 liver grafts every year can currently be allocated to indications other than HCV.
- ❑ Survival of LT recipients with HCV infection is currently comparable, because of DAAs.

NASH JA ALKO

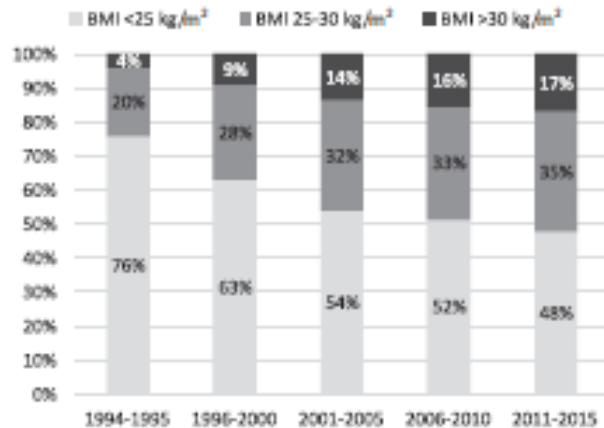
NASH

- Lisääntyy siirron indikaationa
- ELTR rekisteriin vasta alkuvuodesta 2008
- NLTR loppuvuodesta 2008
- Osuus kryptogeenisistä ?
- Voi altistaa myös HCC:lle ilman kirroosia
- Ohittanut HCV indikaationa monessa yksikössä

Nonalcoholic fatty liver disease is an increasing indication for liver transplantation in the Nordic countries

Magnus Holmer^{1,2}  | Espen Melum^{3,4,5} | Helena Isoniemi⁶ | Bo-Göran Ericzon⁷ |
 Maria Castedal⁸ | Arno Nordin⁶ | Nicolai Aagaard Schultz⁹ | Allan Rasmussen⁹ |
 Pål-Dag Line^{10,11} | Per Stål^{1,2} | William Bennet⁸ | Hannes Hagström^{1,2} 

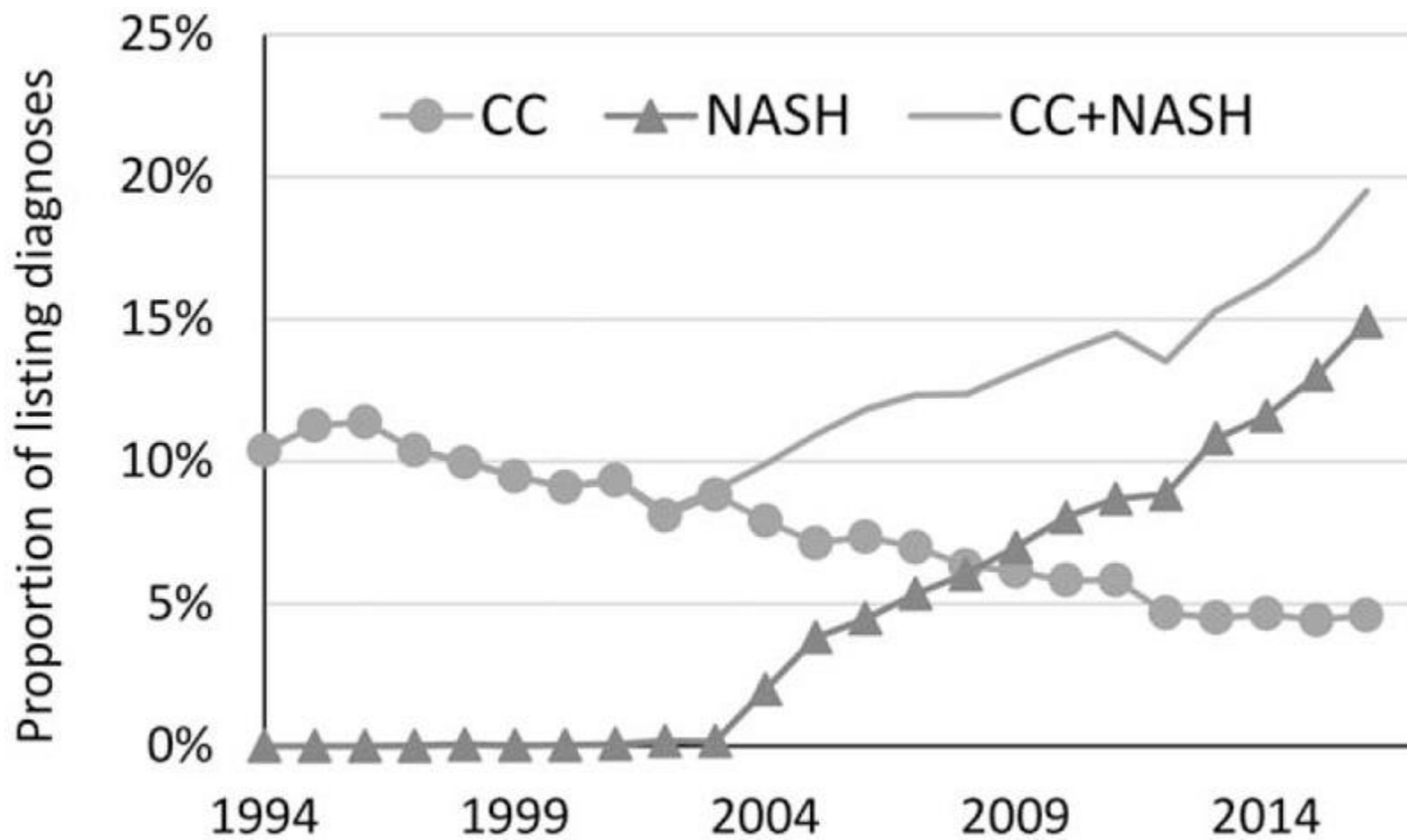
- NLTR 1994-2015:
 NAFLD/steatohepatitis tai kryptogeeninen kirroosi ja BMI>25 sekä muut syyt poissuljettu



NAFLD from 2% to 6,2% in the last period

Conclusion: NAFLD is an increasing indication for liver transplantation in the Nordic countries. Despite more advanced liver disease, NAFLD patients have a comparable survival to other patients listed for liver transplantation.

Kryptogeeninen kirroosi (CC) ja NASH

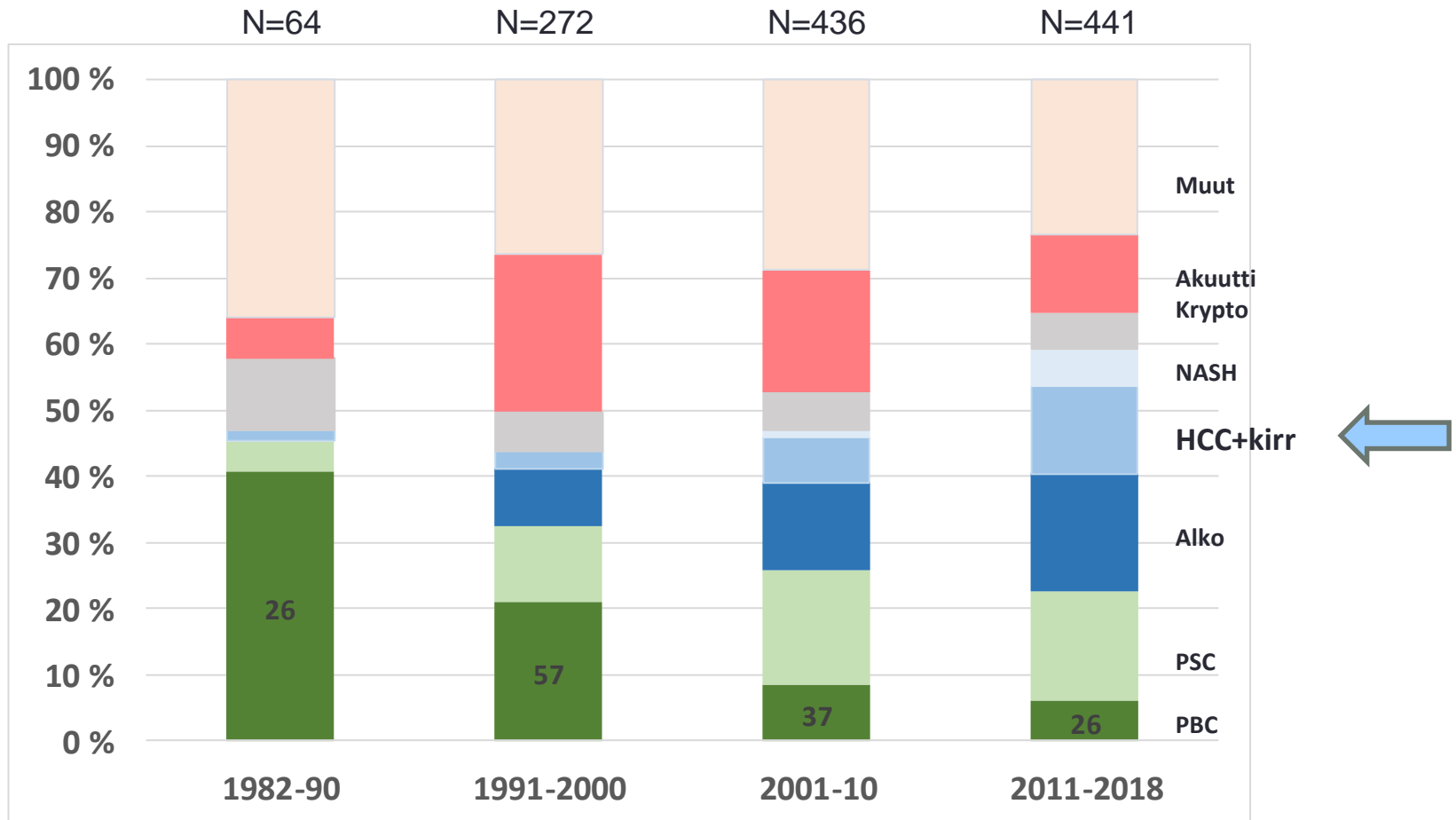


Alkoholi

- alkoholikirroosi potilaat
 - abstinenssi vaatimus
 - ei saa kuulua 4A kerhoon
- alkoholihepatiitti ??
- **A**mmatti, **A**sunto, **A**jokortti, **A**v(i)oliitto

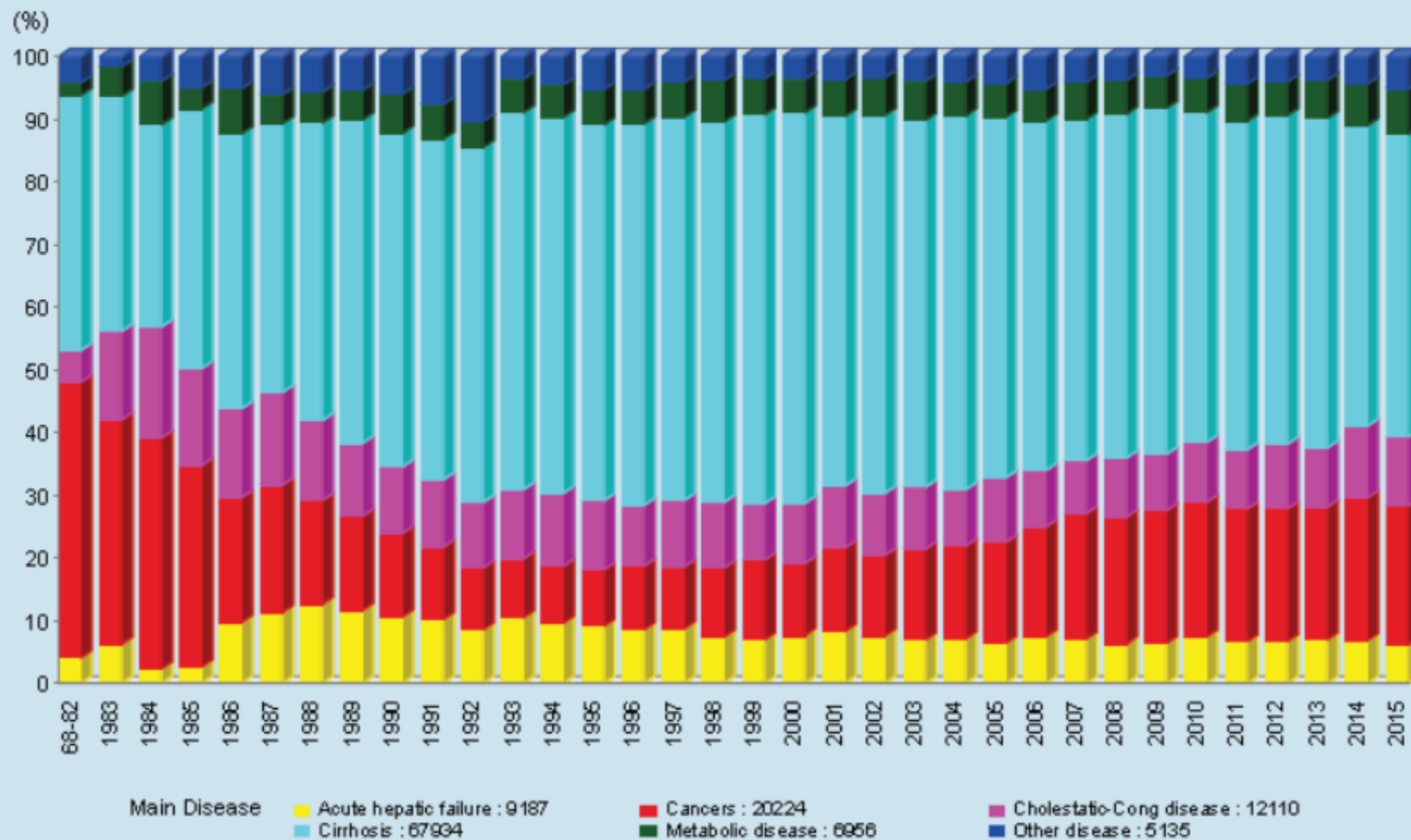
MALIGNITEETIT

Maksansiirron indikaatioiden suhteellinen osuus eri vuosikymmeninä Helsinki

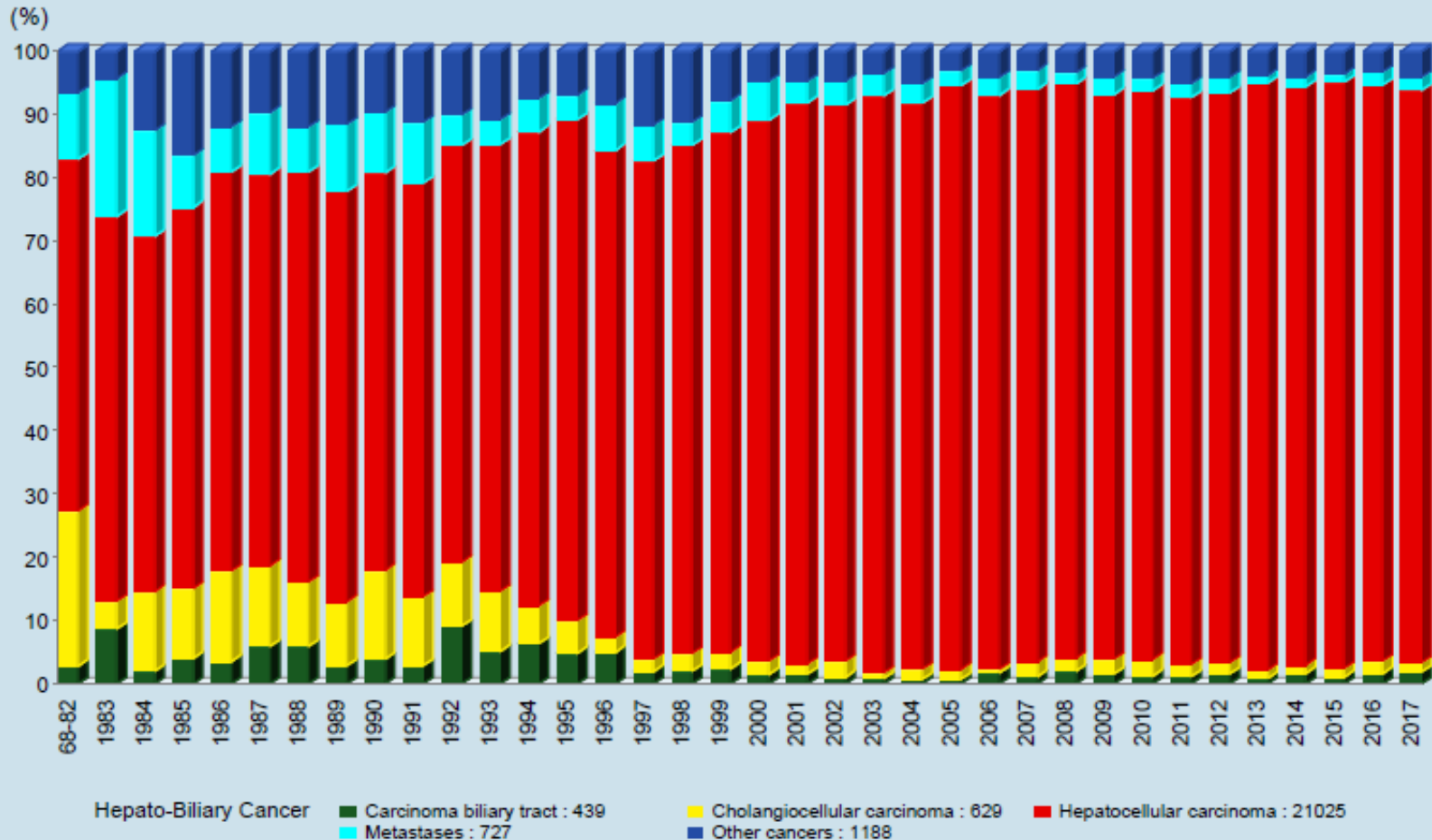


Evolution of Primary Disease Leading to Liver Transplantation in Europe

N = 121,546



Evolution of Hepato-Biliary Cancer Leading to Liver Transplantation in Europe N = 24,008

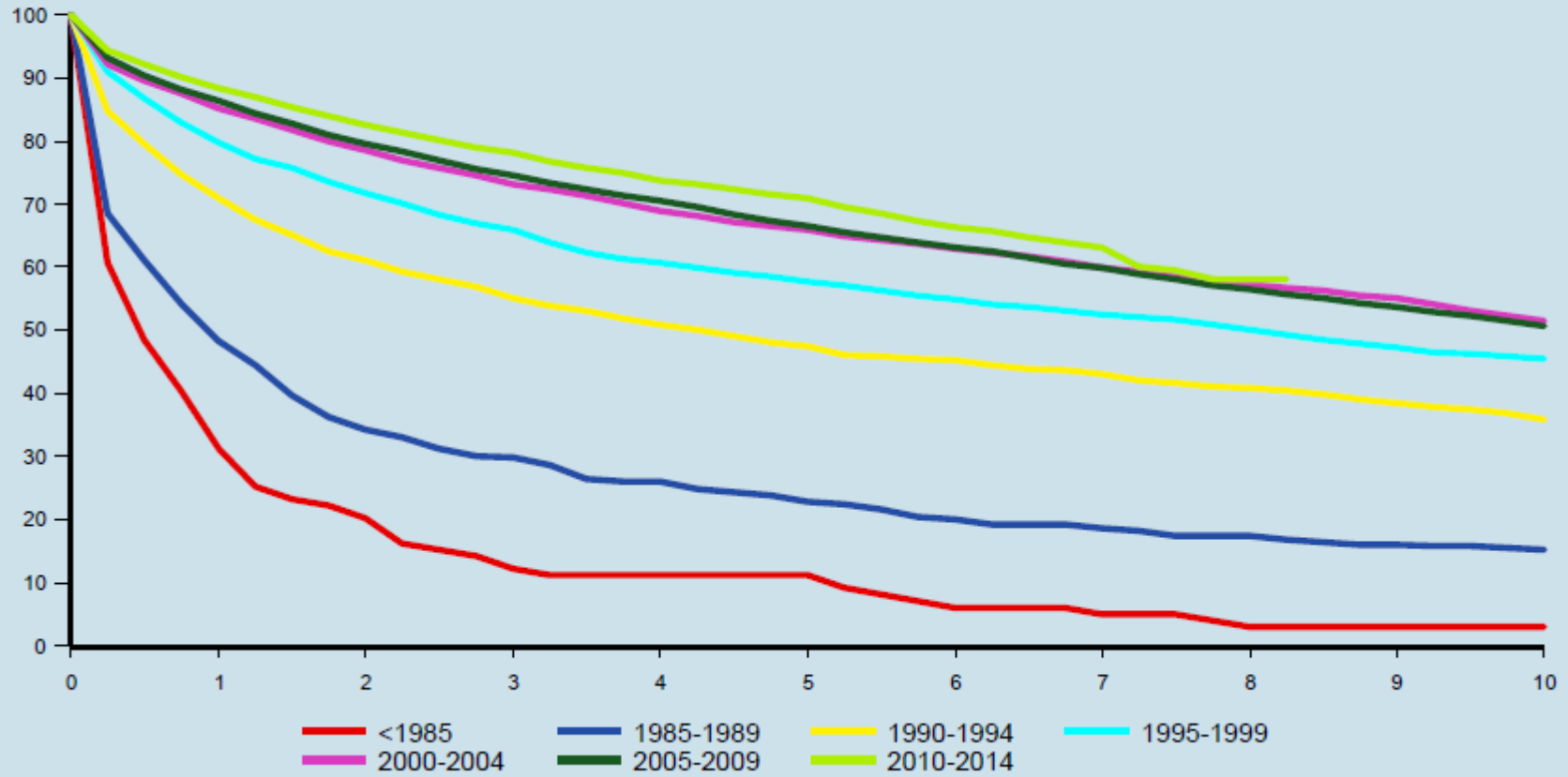




Patient Survival vs Period of Liver Transplantation : HCC

N = 17,142 (1968-2017)

Global Log Rank p = <0.0001



The European Policy for Liver Allocation in Patients Affected by Hepatocellular Carcinoma

Review article covering all transplant organizations in Europe

- Indications in HCC Milan or Modified Milan criteria
- Absence of a common organ allocation policy over the European countries

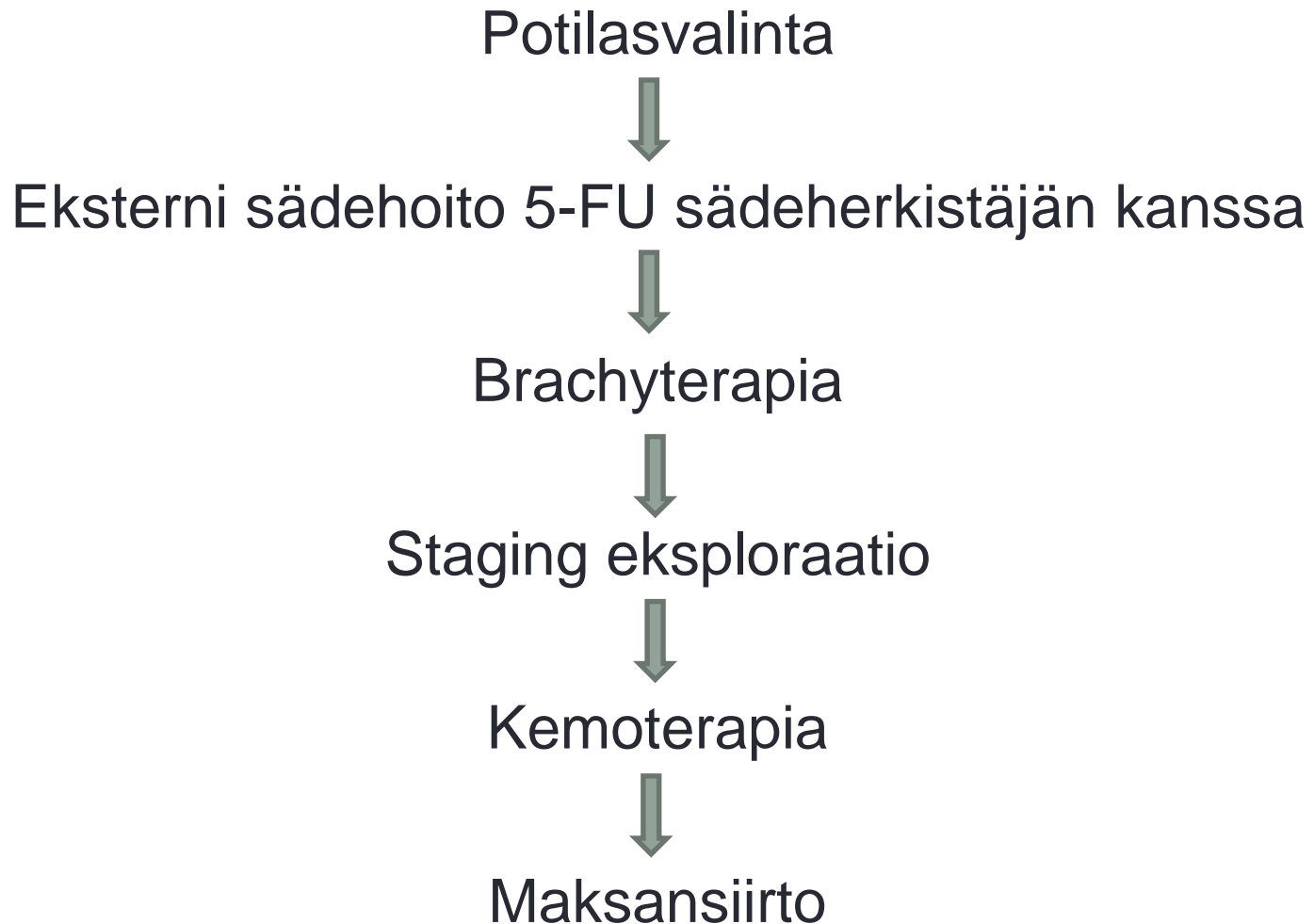
DiSandro Chirurgia 2017

Hilaarinen CCA (Klatskin)

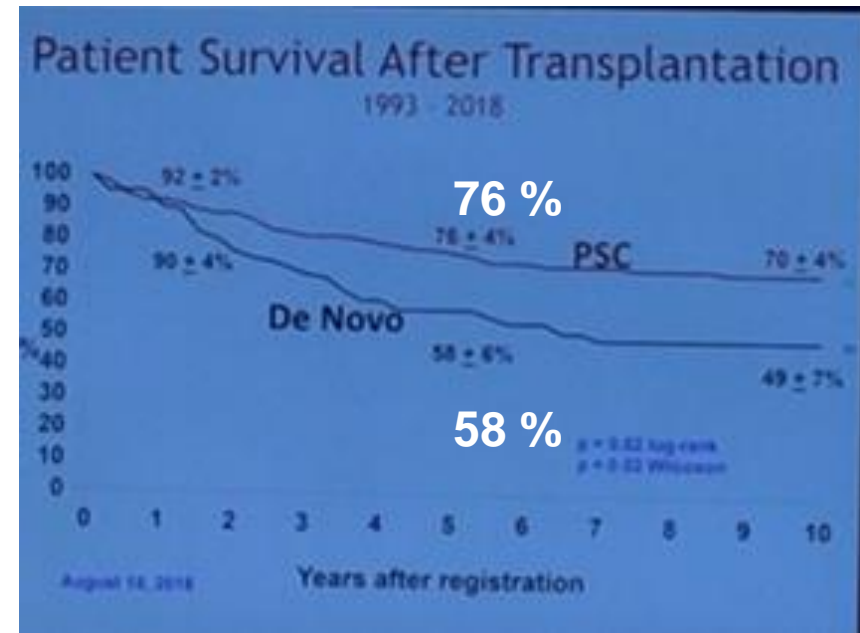
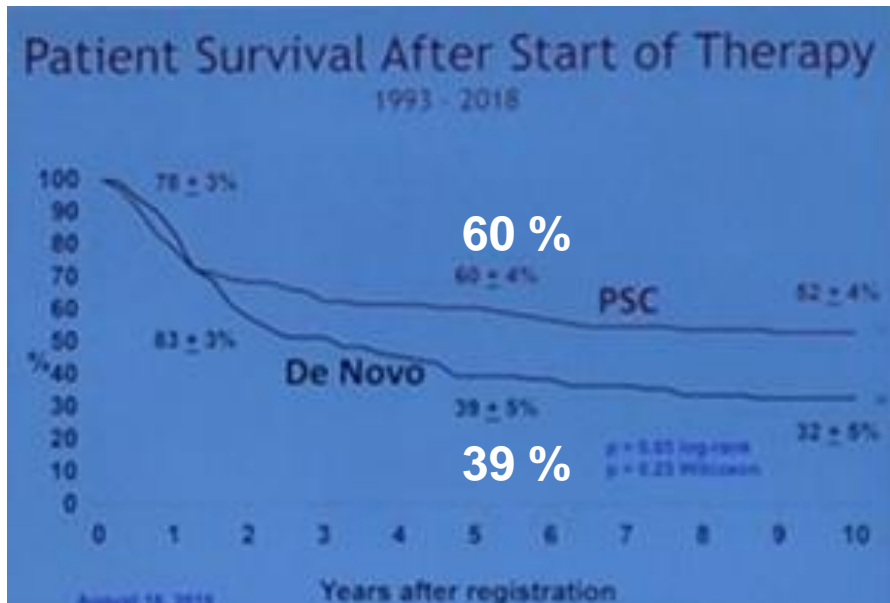
Potilasvalinta Mayo

- Ei resekoitavissa oleva tuumori kystikus lähtökohdan yläpuolella – radiaalinen läpimitta <3cm
 - Resekoitavissa oleva tuumori PSC:ssä
- Kolangiokarsinooma diagnoosi (Klatskin)
 - Transluminaalinen biopsia tai harjasolunäyte
 - Malignin näköinen striktuura JA
 - CA 19-9 > 100 mg/ml TAI
 - Biliary ploidity by FISH TAI
 - Mass at site of the stricture
- Ei intra- tai ekstrahepaattista leviämistä
- Muuten maksansiirtoon soveltuva

Mayo klinikan protokolla



Mayo tulokset esitetty 9/2018 Lontoo ILCA kokous ajalta 1993-2018



MAYO PROTOKOLLAN ONGELMAT

Potilasvalinta

45 – 52 %:lla potilaista striktuura eikä malignia patologiaa missään vaiheessa ole osoitettu*

* Tieto vuoden 2012 julkaisuista kun 136 maksansiirtoa (87 PSC)

Intrahepaattinen CCA

- Kontraindikaatio maksansiirrolle
- “Very early iCCA may become candidates for liver transplantation”

	Koko/lkm	Läpimitta	Uusiutuu 3v postTx	PS 3v
iCCA	< 2cm	1.6 cm	18%	84%
iCCA	>2cm tai useita	3.1 cm	47%	50%

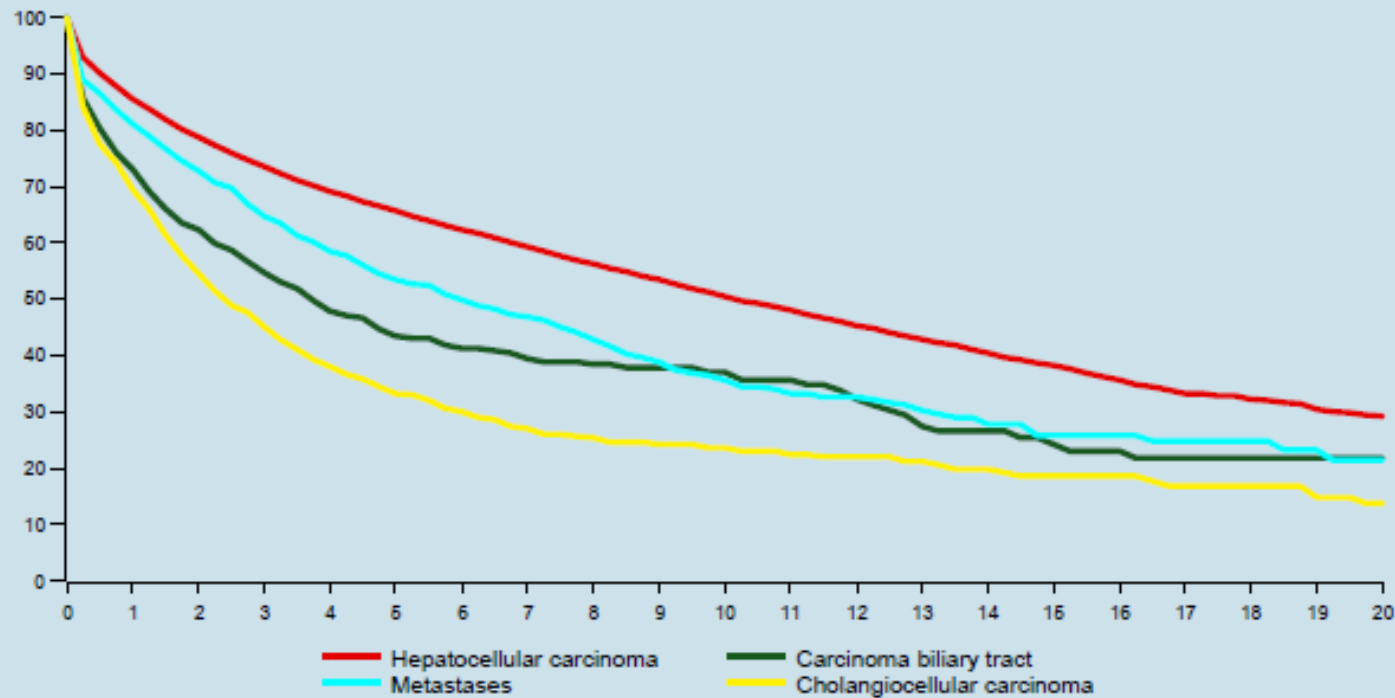
Sapisochin et al Hepatology 2016

Patient Survival *vs* Hepato-Biliary Cancer

N = 22,230 (1988-2017)



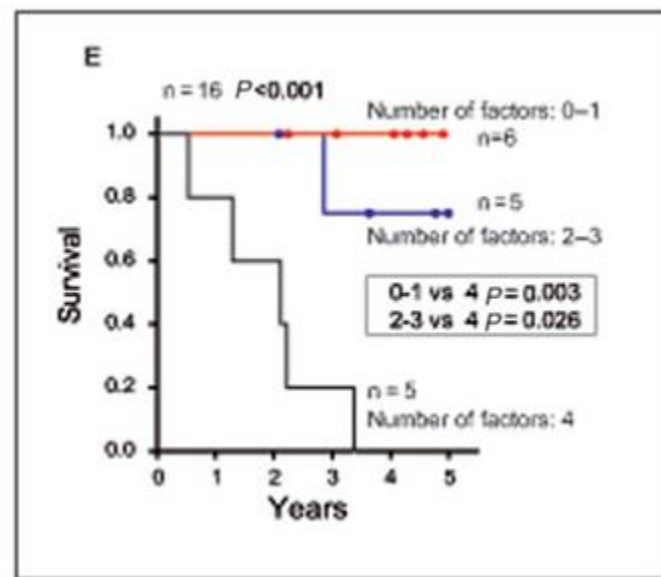
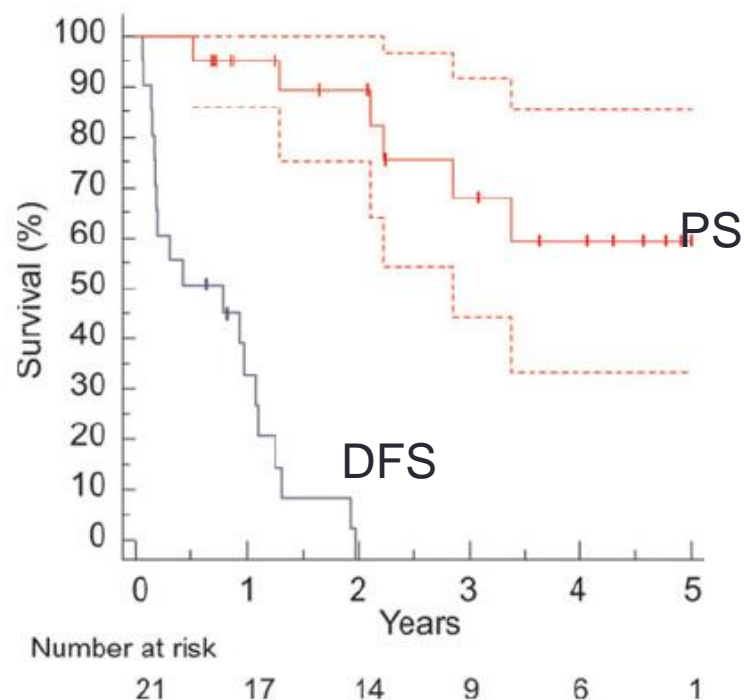
Global Log Rank p = <0.0001



Survival %

Hepato-Biliary cancers	1 yr	3 yrs	5 yrs	8 yrs	10 yrs	12 yrs	14 yrs	16 yrs	18 yrs	20 yrs
Hepatocellular carcinoma	86%	74%	66%	58%	50%	45%	41%	36%	32%	29%
Carcinoma biliary tract	73%	55%	44%	38%	37%	32%	27%	23%	22%	22%
Metastases	81%	65%	53%	43%	36%	33%	28%	26%	25%	21%
Cholangiocellular carcinoma	70%	45%	33%	25%	24%	22%	20%	19%	17%	14%

Oslo: kolorektaalisyövän etäpesäke ja maksansiirto



- Pesäke <5.5cm
- CEA<80
- <2v primaarista
- hoitovaste kemolle

Maksansiirto mCRC Clinical Trials Gov

- **ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03803436**
MonikeskuS Milano vetoinen, 22 potilasta, alkanut Jan 2019, multicenter, non-randomized, open-label, controlled, prospective, parallel trial,
Title: Improving Outcome of Selected Patients With Non-resectable Hepatic Metastases From Colo-rectal Cancer With Liver Transplantation: a Prospective Parallel Trial (a phase III Italian RCT on triplet chemotherapy+antiEGFR Panitumomab +mFOLFOX)
- **ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03488953**
Saksa Jena ja Tübingen Huhtikuu 2018 40px
Title: Two-stage hepatectomy combined with transplantation of left-lateral lobe from a living donor
- **ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02597348**
Monikeskus, Pariisi johtoinen, 90 potilasta, **prospektiivinen randomisoitu** tutkimus, alkanut syyskuu 2015
- **Title:** Curative Potential of Liver Transplantation in Patients With Definitively Unresectable Colorectal Liver Metastases (CLM) Treated by Chemotherapy: a Prospective Multicentric Randomized Trial
- **ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02864485**
Toronto 20 potilasta alkanut elokuu 2016
Title: Live donor liver transplantation for the treatment of unresectable colorectal cancer liver metastases

NLTR

Liver transplantation in the Nordic countries, 1982-1998: changes of indications

1485 siirtoa yhteensä

- PBC 237 (16%) ensimmäinen siirto 1985
- PSC 195 (13%) ensimmäinen siirto 1982
- ALF 184 (12%)
- Maligniteetti (9.0%)
- Alko kirroosi (8.9%) ensimmäinen siirto 1988
- Metabolinen (8.4%)
- Kryptogeeninen (6.3%)
- Biliari atresia (5%)
- HCV (3.6%) ensimmäinen siirto 1991

NLTR



	1982-90	1991-97	1998-02	2003-07	2008-12	2013-17	2017
Primary sclerosing cholangitis	10.8%	13.7%	15.2%	15.3%	16.3%	17.2%	18.8%
Hepatocellular carcinoma and cirrhosis	10.8%	4.6%	5.9%	8.2%	12.4%	17.5%	16.7%
Alcoholic cirrhosis	1.9%	9.1%	12.3%	11.8%	11.8%	12.2%	14.4%
Metabolic disease	9.6%	7.1%	5.9%	5.2%	7.3%	8.7%	10.3%
Acute liver failure - other	8.7%	10.1%	6.8%	6.6%	5.1%	5.7%	6.4%
Autoimmune cirrhosis	2.8%	3.8%	3.6%	4.6%	3.8%	5.1%	4.4%
Cirrhosis - unknown	0.6%	3.0%	2.6%	2.4%	6.6%	5.9%	3.9%
Extrahepatic biliary atresia	6.8%	5.0%	5.0%	3.9%	2.5%	2.4%	3.1%
Polycystic disease	0.3%	1.2%	1.0%	1.5%	1.6%	2.4%	3.1%
Acute liver failure - toxic	0.6%	2.6%	5.0%	3.9%	3.2%	2.9%	2.8%
Primary biliary cirrhosis	22.6%	13.1%	7.2%	7.3%	6.1%	4.4%	2.3%
Post hepatitis C cirrhosis		4.0%	9.1%	11.1%	9.5%	4.8%	1.8%
Secondary liver tumors	0.9%	0.4%	0.9%	1.4%	2.0%	1.8%	1.8%
Cholangiocarcinoma	1.5%	0.8%	0.9%	0.8%	0.5%	0.4%	1.3%
Biliary tract carcinoma				0.3%	0.8%	0.6%	1.0%

HUOM 2017
40,3% HCC
potilaista oli HCV
positiivisa

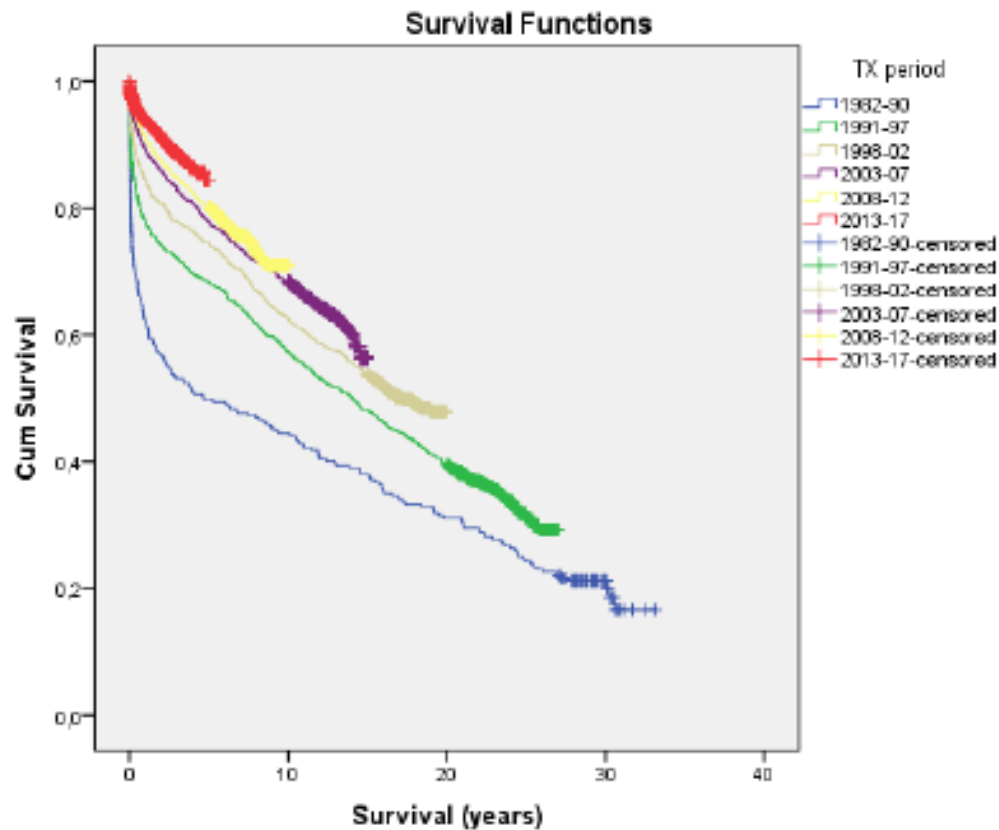
NLTR annual report 2017

www.scandiaintransplant.org

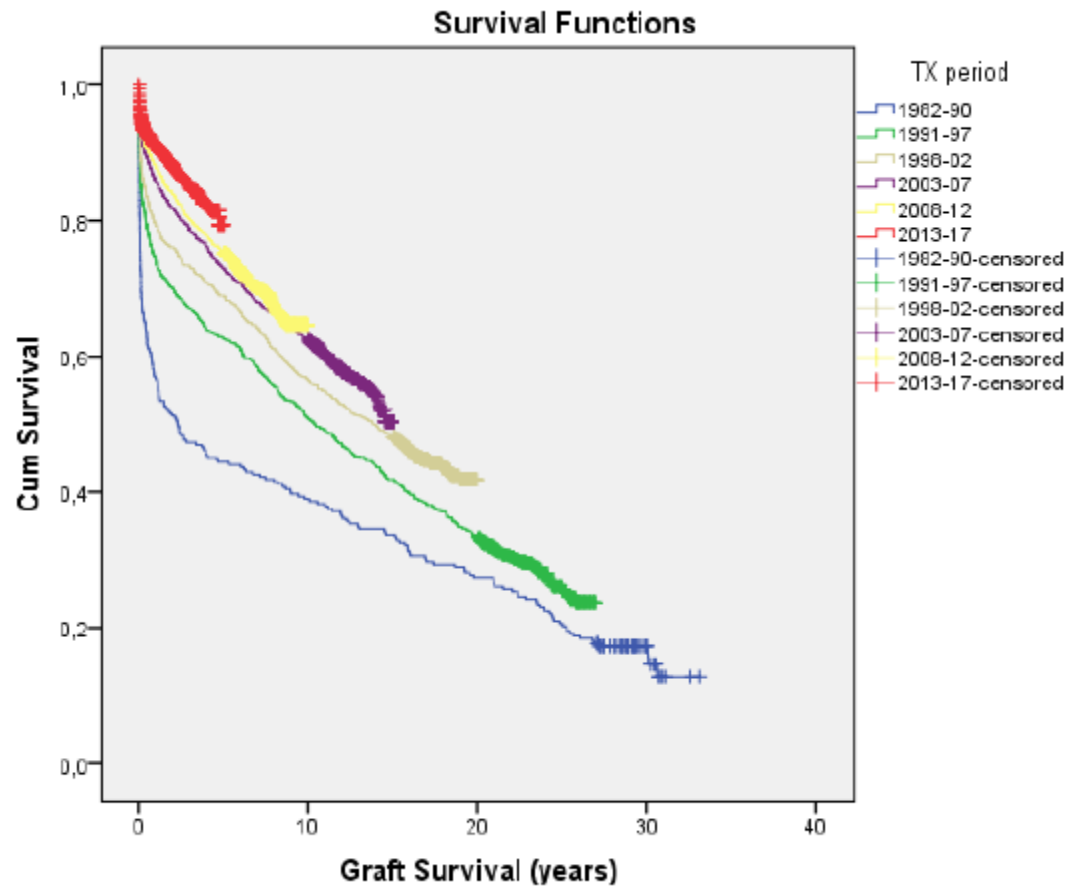
PS kahtena eri ajanjaksona

	1990-2004			2005->		
	Median age	1-year survival (%)	5-year survival (%)	Median age	1-year survival (%)	5-year survival (%)
Primary sclerosing cholangitis	45.4	86 %	78 %	43.3	97 %	89 %
Hepatocellular carcinoma	54.9	72 %	45 %	59.4	93 %	70 %
Alcoholic cirrhosis	52.1	82 %	74 %	57.4	93 %	85 %
Listed as highly urgent	41.7	79 %	69 %	43.0	83 %	78 %

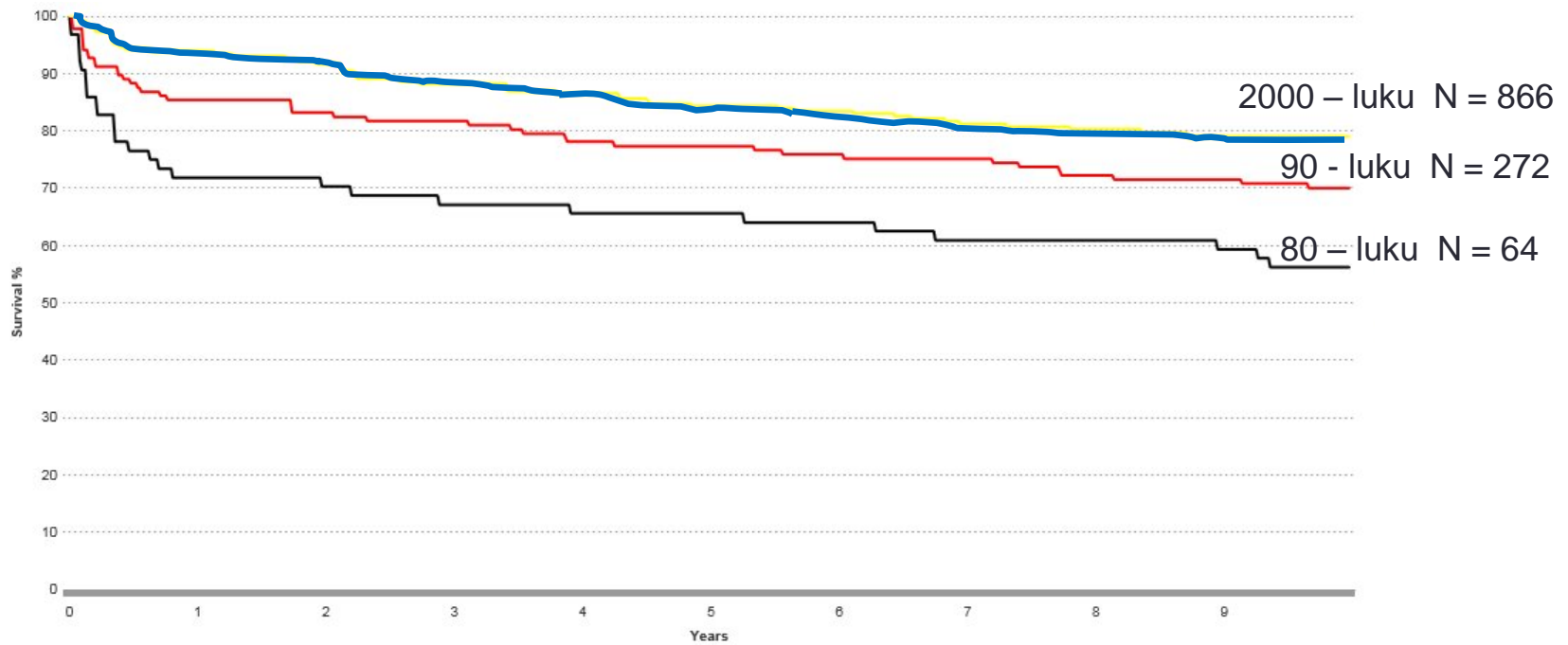
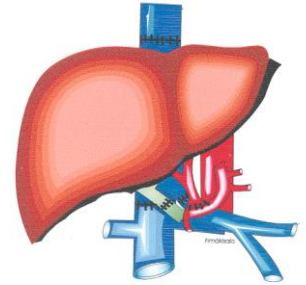
NLTR report 2017 PS



NLTR report 2017 GS



Maksansiirron saaneiden ennuste Suomessa eri ajanjaksoina



Maksarekisteri 24.10.2018

Yhteenveto muuttuvista indikaatioista ja tuloksista

- HCV indikaationa häviämässä
- HCV tulokset parantuneet samalle tasolle muiden kanssa
- NASH indikaationa lisääntyy
- PBC laskenut n 4% tasolle
- ”akuutti” ASH indikaationa muualla lisääntyy
- PSC dysplasian rooli indikaationa ?
- hilus CCA indikaationa useammassa keskuksessa
- mCRC joissakin keskuksissa, trialeissa

- Pitkäaikaistulokset parantuneet mutta suurin vaikutus on ollut 1v tulosten paranemisella

Maksansiirtopotilaiden kuolinsyyt

