

Hilový Cholangiokarcinom a Transplantace Jater - IKEM

Prague Onco

27. 1. 2022

Pavel Taimr, Matěj Kočík, Jiří Froněk

Kolektiv IKEM



Kazuistika

- Žena, 62 let
 - 3/2019 bezbolestný ikterus, ERCP: těsná stenóza d.hepaticus, CA19-9 80 kU/l, norm CT, MRCP naznačeno ložisko 24x23 mm v hilu
 - 4-6/2019 EUS, ERCP těsná stenóza, cytologie neg
 - 8/2019 cholangioskopie: adenoCA, CA 19-9 387 kU/l
 - 8/2019 MDT IKEM: indikována k TX
 - Transplantace jater: 5.3.2020
 - Explantát: Tumor 60 x 45 x 40 mm, vitální, angioinvaze, perineurální šíření
 - Játra s PSC, stadium III.
 - Retransplantace D2 (7.3.2020) pro primární afunkci štěpu.
 - Dárce: 2 týdny po TX zjištěn 3 cm dobře dif. adenoCA plic dárce T2N0M0 stádium IB, rozhodnuto znovu neretransplantovat
- 1/2022: bez známek recidivy tumoru

Transplantace jater u hCCA – historická data

- Devadesátá léta – úspěšné přežití Tx u CCA okolo 18% (Pichlmayr 1997)
 - Cincinnati Transplant Tumor Register
 - 5 let OS 28%
 - Rekurence během prvních 2 let po TX 51%
- X
- *Ebata (2018): pN0 pM0 resekce 5 let OS 53%*

Pichlmayr R, W. A. (1997). Indications and role of liver transplantation for malignant tumors. *Oncologist*, 164-70.

Meyer CG, p. I. (2000). Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation*, 1633-37.

Ebata T et al: (2018) Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma, *Br J Surg*, 829-838

Změna přístupu – Mayo 2000-2004

- **De Vreede (2000)** – výběr pacientů, pouze neresekovatelný Klatskin tumor s onkologickou přípravou
 - Externího ozáření
 - Lokální radiace (brachyterapie)
 - Cytostatika (5-fluorouracil i.v.)
 - 11 pacientů
- **Heimbach (2004)** – 24 pacientů – 5ti leté přežití 82%
- Selekce pacientů – pouze okolo 10%

DeVreede, S. J. (2000). Liver transplantation.

Heimbach JK, G. G. (2004). Semin Liver Dis.

Multicentrická studie 2012

- **Darwish Murad (Gastroenterology 2012)**

- hCCA (hilový CCA), n = 287 pacientů
- 12 center USA podle neoadjuvantního Mayo protokolu
- 5ti leté přežití po TX bez rekurence 65% (versus 11% u resekce)
- Vyřazení z čekací listiny během 3,5 měsíců po neoadjuvantní léčbě – 11,5%
- Nemocní s tumorem : >3 cm, transperitoneální biopsií nebo metastázami měli výrazně nižší přežití

- Darwish Murad S, K. W. (2012). Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*, 88-98.

Neresekabilní hCCA – IKEM 2020-2021

- **INDIKACE IKEM:**

- Perihilární cholangiokarcinom (Klatskin)
- Pozitivní brush cytologie a/nebo těžká dysplázie u PSC s dominantní stenózou
- Neresekabilní pro anatomické poměry a/nebo vzhledem k základní jaterní chorobě

Screening hCCA

- ERCP s brush cytologií a intraluminární biopsie
- Nekonkluzivní PA/cytologie: nové ERCP s cholangioskopií
- EUS zaměřené na rozsah tumoru vč.uzlin (vč.uzlin malé kurvatury). FNAB u suspektních N2 uzlin (> 1 cm nebo se zn. nekrózy).
 - CAVE: ne FNAB N1 uzlin (pravidlo “nedotýkati se hilu jater“)
- CT s kontrastem podle protokolu cholangiokarcinomu
- MRI a MRCP
- PET-CT
- CA 19-9, CEA, IgG4

hCCA – TX jater v IKEM

Kontraindikace:

- Radiální průměr > 3 cm, longitudinálně může být delší
- Distální prorůstání přes odstup d.cysticus
- Předchozí perkutánní nebo transperitoneální punkce tumoru (vč. FNAB-EUS) nebo chirurgická explorace oblasti tumoru (ZV drenáž není KI)
- Intra- extrahepatální metastáza, N2 uzliny (tr.coeliacus, aortokavální)
- Progrese během předchozí chemoterapie s použitím fluoropyrimidinů
- Vaskulární invaze tumoru (encasement je ale možný)

hCCA – příprava před TX

1) Standardní screening k transplantaci jater jako u jiných indikací
(Klinika hepatogastroenterologie IKEM)

2) Adjuvantní příprava (Onkologická klinika 1.LF UK a FTN)

- Zevní radioterapie (EBRT – External beam radiation therapy – cílová dávka 4500 cGy v 30 frakcích po 150 cGy, 2x denně po dobu 3 týdnů (pondělí-pátek)
- Capecitabin orálně v dávce 665 mg/m² dvakrát denně během trvání radioterapie (včetně víkendů) Capecitabin orálně (1000 mg/m² dvakrát denně) denně 2 z každých 3 týdnů do TX

3) Staging laparoskopie (Klinika transplantační chirurgie IKEM)

Transplantace hCCA v IKEM výsledky k 1/2022

- 2020-2021 : v ambulanci či na lůžku zvažováno celkem 33 nemocných
- Kontraindikace zjištěné v průběhu vyšetřování:
 - Předchozí provedení FNAB/biopsie: 2
 - Pacient nechce transplantaci jater: 1
 - Prorůstání: do okolí hilu 6
 - Prorůstání do okolních cév (portální žíla, arterie): 4
 - Metastázy v játrech, mimo játra vč. uzlin: 9
 - Jiné kontraindikace (infekce, kardiální, zhoršení celk. stavu...) 2
 - Nesplňuje obecně transplantační kritéria: 1

Transplantace hCCA v IKEM

- T.č. ve vyšetřovacím procesu: 1
- Vyřazeno z čekací listiny pro progresi tumoru: 1
- T.č. na čekací listině: 1

- **Transplantováno: 5 (2/2020 – 1/2022)**
 - hCCA v explantátu nepotvrzen: 1
 - hCCA potvrzen: 4

- Žijí s dobrou funkcí štěpu: 4

Indikace: Klatskin nepotvrzen

- 64 let, PSC/AIH, recidivující hnisavé cholangitidy
- Stenóza hilu
- Susp.Klatskin: brush cytologie nelze rozhodnout epitelie s high-grade dysplazií nebo již mlg tumor
- CA 19-9 norm.
- V resekátu jater mlg tumor nepotvrzen
- Indikace k TX i bez malignity

Potvrzené hCCA po TX jater

- Žena, 64 let, TX 2/2020
 - Játra bez jiné základní choroby, pouze minim steatóza, vyšetřována pro hilovou stenozu
 - Tumorózní stenóza, HG dysplasie, CA 19-9 810 kU/l
 - Explantát: Tumor 30 x 25x 18 mm, ojediněle vitální nádorové buňky, perineurální propagace
 - Stage IA dle AJCC
- Žena, 62 let, TX 3/2020
 - Játra s PSC, stadium III.
 - Tumorózní stenóza 24 x 23 mm, histologie adeno CA (cholangioskopicky), CA 19-9 387 kU/l
 - Explantát: Tumor 60 x 45 x 40 mm, vitální, angioinvaze, perineurální šíření
 - Stage II dle AJCC
 - Retransplantace den 2 pro primární afunkci štěpu
- Muž, 52 let, TX 9/2020
 - Játra s fibrózou, bez cirhózy, bez PSC, vyšetřován pro stenózu hilu
 - Tumor 45 mm, Bismuth IV, poz cytologie, CA 19-9 >1300 kU/l
 - Explantát: Tumor, xx mm, vitální, perineurální invaze, není angioinvaze
 - Stage II dle AJCC, pT2
- Muž, 55 let, TX 8/2021
 - Játra se septální fibrózou biliárního charakteru
 - Tumor Bismuth IV, , poz cytologie, CA 19-9 norm
 - Explantát: 30 mm tumor, angioinvaze, vč. zavzetí portální žíly, perineurální invaze,
 - Stage IIIa dle AJCC pT3, pN0, pMX

Medián doby na WL 45,5 (4-242) dní

Rizikové faktory

Darwish Murad (Hepatology, 2012):

- Rizikové faktory pro progresi choroby a tím vyřazení z čekací listiny:
 - CA 19-9 nad 500 U/ml
 - Tumor ≥ 3 cm
 - Maligní brush/ biopsie
 - MELD ≥ 20
- Prediktory rekurence tumoru:
 - Zavzetí portální žíly do tumoru
 - Průkaz zbytkového tumoru v explantátu

- Darwish Murad S, K. W. (2012). Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 972-81

Transplantační onkologie - hCCA

- Transplantace jater je nový koncept péče o vybrané onkologické nemocné – kompletní odstranění tumoru + rizikových jater (HCC, CCA)
- IKEM – 2 roky programu hCCA s nadějnými výsledky
- Vysoká selekce nemocných (5/33)
- IKEM x Mayo: Brachyterapie není součástí protokolu (riziko vaskulárních komplikací)
- Výhled: TX pro intrahepatální CCA (iCCA), program žijícího dárce