

49. TRANSPLANTACE JATER U PRIMÁRNÍCH TUMORŮ A JATERNÍCH METASTÁZ

1. Kolorektální karcinom

Jaterní transplantace neresekabilního metastatického kolorektálního karcinomu

Přibližně 15–20 % nemocných je primárně diagnostikováno se synchronním jaterním postižením a dalších 15 % v průběhu onemocnění vyvine metachronní jaterní metastázy, které zásadně určují prognózu. U nemocných, kteří jsou na základě rozhodnutí MDT trvale neresekabilní, je dosavadním standardem systémová léčba, jejíž kurativní potenciál je omezený – pětileté přežití při paliativní chemoterapii se pohybuje přibližně kolem 10 %.

U pečlivě vybraných nemocných s jaterně-limitovaným onemocněním může transplantace dosahovat pětiletého celkového přežití přibližně 60 % až 83 % (SECA-I, SECA-II). Tyto výsledky znamenaly první důkaz, že transplantace může u části pacientů představovat potenciálně kurativní strategii a dosahovat přežití srovnatelného s jinými standardními indikacemi k transplantaci jater.

Kdy referovat pacienta s metastázami kolorektálního karcinomu ke zvážení transplantace jater:

- Synchronní, metachronní metastázy jater, včetně recidivy po předchozí resekci jater
- Ponechaný primární tumor není kontraindikací transplantace
- Neresekabilita jaterních metastáz
- Bez extrahepatální choroby

Podmínky transplantace jater (posoudí transplantační centrum IKEM):

A) Onkologické podmínky

- *Histologicky ověřený adenokarcinom tlustého střeva/rekta*
- *Primární tumor radikálně ošetřen (R0 resekce) (výjimky pouze individuálně, ne standard)*
- *Rektum řešeno standardně chemoradioterapií – pokud indikovaná*
- *BRAF nemutovaný*
- *MSI-S*
- *Metastatické postižení:*
 - *pouze jaterní postižení*
 - *Neresekabilita potvrzena rozhodnutím multidisciplinárního týmu (transplantační centrum IKEM)*

B) Staging

- *Kompletní restaging do 4–6 týdnů před indikací*
 - *CT hrudník + břicho + pánev s kontrastem*
 - *FDG PET/CT kontrastní preferovaně*
 - *MRI jater s hepatobiliárním kontrastem*
- *vyloučení extrahepatální nemoci (vč. uzlin mimo porta hepatis)*

C) Odpověď na systémovou léčbu

- *rozhodující je biologická povaha nádoru*
- *prokazatelná stabilizace nebo odpověď na systémové terapii u metachronních metastáz ≥ 3 měsíce, u synchronních ≥ 6 měsíců*
- *CEA pokles (významná dynamika)*

D) Transplantační podmínky

- *výkonnostní stav typicky ECOG 0–1 (2 jen výjimečně)*
- *bez závažných kontraindikací LT (kardiopulm., infekce, compliance)*
- *věk není kontraindikací transplantace, individuálně k posouzení*

Metodika

1) Potvrzení neresekabilní nemoci a vyloučení extrahepatální nemoci (Lokální MDT / IKEM)

2) Indukční systémová léčba- podle volby pracoviště

FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI (u fit pacientů, vyšší konverzní potenciál)

RAS WT – anti-EGFR – cetuximab, panitumumab

RAS mut – anti VEGFR – bevacizumab

u metachronních metastáz podle předléčení

Délka léčby 3–6 měsíců

3) Restaging: CT + MRI jater + PET/CT

- posouzení odpovědi na léčbu

4) Indikace k transplantaci (MDT IKEM)

Indikace:

- Synchronní, metachronní i recidiva po předchozí resekci jater
- ponechaný primární tumor není kontraindikací transplantace
- Neresekabilita jaterních metastáz
- Bez extrahepatální choroby
- Stabilita na chemoterapii ≥ 3 měsíce u metachronních ≥ 6 měsíců u synchronních
- CEA pokles (významná dynamika)
- BRAF nemutovaný

Kontraindikace:

- Extrahepatální postižení včetně postižení LU mimo porta hepatis
- Progredující onemocnění včetně dynamiky CEA
- BRAF Mutace
- MSI-High

5) Udržovací léčba

- Léčba do transplantace s doporučením pokračovat v nejvíce efektivním režimu, podle předléčení a závažnosti dosavadních vedlejších účinků s výhledem až k 6měsíční léčbě s restagingem po 3 měsících terapie, pokud nedojde k transplantaci
- FOLFIRI preferenčně
- FOLFOX – pokud není vyčerpaná kumulativní dávka oxaliplatinu
- FUFA deGramont
- Cetuximab, panitumumab lze podávat až do transplantace
- Bevacizumab je z hlediska transplantace rizikový, významně zvyšuje perioperační riziko. Doporučený bezpečný odstup minimálně 6 týdnů od transplantace.

6) Transplantace – možnosti

- Transplantace jater od zemřelého nebo žijícího dárce

7) Potransplantační sledování

Po transplantaci jater pro metastázy kolorektálního karcinomu není indikována pooperační onkologická léčba

- 1.–2. rok
- CT hrudník/břicho/pánev každé 3 měsíce
- CEA každé 6–12 týdnů
- PET/CT pokud indikováno
- 3.–5. rok
- CT každých 6 měsíců
- CEA každé 3–6 měsíců

2. Hepatocelulární karcinom

Transplantace jater u HCC představuje **kurativní léčebnou metodu**. Indikace je přísně selektivní a vychází z onkologických kritérií a biologického chování tumoru.

Při správné selekci dosahuje 5leté přežití přibližně 70–80 % a riziko rekurence je <15 %.

Vzhledem k těmto výsledkům by měla být transplantace **zvážena u každého pacienta s HCC**, který splňuje nebo může splnit indikační kritéria. Zásadní je včasné referování nemocného do transplantačního centra a projednání případu v rámci multidisciplinárního týmu (MDT)

Kdy není transplantace indikovaná:

- Resekabilní HCC v necirhotických játrech
- Extrahepatální postižení
- Makrovaskulární invaze
- Nepříznivá biologická povaha nádoru, G3 a AFP>300
- Ve všech ostatních případech reference na MDT IKEM

1) Posouzení vhodnosti nemocného – MDT IKEM

HCC v necirhotických játrech – neresekalbilní nález

- Není extrahepatální rozsev HCC
- Není makrovaskulární invaze v játrech dle CT/MRI

HCC v cirhotických játrech, tzv.“IKEM kritéria“

- Není extrahepatální rozsev
- Není makrovaskulární invaze
- Splňující Milánská kritéria
- Nesplňující Milánská kritéria
- AFP <100 ng/ml transplantovat
- AFP 100–300 ng/ml provést biopsii největšího ložiska, transplantovat dobře a středně diferencované HCC (grade 1 a 2)
- AFP > 300 ng/ml netransplantovat

2) Na čekací listině

- kontrolní CT břicha (kontrast) každé 3 měsíce, CT hrudníku každých 6 měsíců
- lokoregionální ošetření každého HCC (TACE, MWA/RFA), pokud technicky lze provést
- při nekontrolované progresi – kontraindikace transplantace, vyřazení z čekací listiny

3) Po transplantaci:

- CT/MR + AFP každých 3–6 měsíců první 2 roky
- Dále podle rizika

3. Karcinomy žlučových cest

Transplantace jater pro intrahepatální cholangiocelulární karcinom (iCCA) není vhodnou metodou léčby z důvodu vysokého rizika časně rekurence s 5letým přežitím < 30 %. Transplantace jater pro perihilární cholangiocelulární karcinom (pCCA neboli Klatskin) je přínosem pro přísně selektovanou skupinu nemocných, kde není radikální chirurgické řešení možné. 5leté přežití dosahuje 60–70 %.

Vzhledem ke složitosti rozhodovacího procesu je zásadní včasné referování nemocného do transplantačního centra a projednání případu v rámci multidisciplinárního týmu (MDT).

Indikační kritéria:

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

Kontraindikační kritéria:

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

Metodika:**Screening CCA:**

- ERCP s brush cytologií a intraluminární biopsie
- Nekonzkluzivní 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. nekrozy. 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

Neoadjuvatní chemoradioterapie před zařazením:

- Zevní radioterapie (EBRT – External beam radiation therapy – cílová dávka 4500 cGy v 30 frakcích po 150 cGy, 2× denně po dobu 3 týdnů (pondělí-pátek, vynecháme víkendy)
- Capecitabin orálně v dávce 665 mg/m² dvakrát denně během trvání radioterapie (včetně víkendů)
- (brachyterapie dle Mayo je v protokolu IKEM zrušena)
- Capecitabin orálně (1000 mg/m² dvakrát denně) denně 2 z každých 3 týdnů

Staging laparoskopie s možností konverze

- Lymfatické uzliny N2 (nedotýkati se jaterního hilu !), tj. v okolí distálního choledochu, a.hepatika a malé kurvatury žaludku (i když budou norm. makroskopického vzhledu)

Zařazení na čekací listinu na indikačním semináři středa 15 hod

- Urgence 1
- Kontrolní PET-CT a MR abdomen každé 3 měsíce, častější ambulantní kontroly, tj. minim. 1× měsíčně

Poznámky:

- Staging laparoskopie s možností konverze: Nezbytné odebrat FNAB z uzlin v blízkosti a.hepatika a z uzlin v blízkosti distálního žlučovodu, bez ohledu na jejich US vzhled (Mayo protokol - 15-20% meta).
- Staging laparoskopie/laparotomie – po ukončení neoadjuvantní léčby a těsně před zařazením na WL

4. Neuroendokrinní tumory

Transplantace jater u metastatického NET je vysoce selektivní indikace pro velmi úzkou skupinu nemocných splňujících přísná kritéria. Podle dostupných dat lze očekávat 5-leté přežití: cca 50–70 % a 10-leté přežití: cca 40–50 %.

Kdy zvažovat transplantaci:

- Neresekabilní jaterní metastázy NET
- Postižení jaterního parenchymu < 50 %
- Primární tumor odstraněn nebo plně kontrolován (může být odstraněn během transplantace)
- Dobře diferencovaný NET (G1–G2)
- Ki 67 < 10 %
- Stabilní onemocnění na léčbě minimálně 6 měsíců

Prezentace MDT IKEM k indikaci:

- 3. vyšetřovací metody
- CT, MRI, Dotatoc-PET, dále podle doporučení MDT

Transplantační program na CKTCH Brno

Indikační kritéria pro zařazení do transplantačního programu na CKTCH Brno se v jednotlivostech mohou lišit. Podle potřeby je nejrychlejší přímá konzultace CKTCH Brno.