

Protocol Levertransplantatie (OLT): Indicatiestelling en selectie voor levertransplantatie bij patiënten met perihilaire cholangiocarcinoom

Versie 1.0 – mei 2011
Versie 2.0 – juni 2011
Versie 3.0 – oktober 2021
Versie 4.0 – december 2025

Personalia

Auteur: Prof. Dr. R.J. Porte

Auteur : Dr. F.J.H. Hoogwater

Autorisator: Landelijk Overleg Levertransplantatie (LOL)

Autorisator UMCG: Werkgroep Levertransplantatie

E-mail: r.j.porte@erasmusmc.nl; f.j.h.hoogwater@umcg.nl; c.denhoed@erasmusmc.nl;
m.j.coenraad@lumc.nl

Dit protocol bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

Colofon

PROTOCOL LEVERTRANSPLANTATIE (OLT): INDICATIESTELLING EN SELECTIE VOOR
LEVERTRANSPLANTATIE BIJ PATIËNTEN MET PERIHILAIRE CHOLANGIOCARCINOOM

© 2025

Landelijk Overleg Levertransplantatie (LOL) van de Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV)

Email: secretariaat@transplantatievereniging.nl



Inhoudsopgave

Introductie.....	3
Levertransplantatie	3
Indicatie.....	5
Stagering.....	9
Beoordeling irresectabiliteit.....	9
Neoadjuvante behandeling (incl. rationale).....	10
Stadiëringslaparoscopie of -tomie.	11
Selectie	12
Aanmelding wachtlijst en prioritering.....	12
De levertransplantatie.....	12
Postoperatieve behandeling en immunosuppressie.....	14
Literatuur.....	15

Introductie

Het cholangiocarcinoom (CCA) is een zeldzame maligniteit uitgaande van het galwegepitheel. De ziekte kan ontstaan over de gehele lengte van de galwegen: intrahepatisch, perihilaire of distaal. CCA heeft in het algemeen een slechte prognose. In westerse landen zoals Nederland is de belangrijkste risicofactor voor CCA primaire scleroserende cholangitis (PSC). De prevalentie van het CCA bij patiënten met PSC varieert van 7-13% en is daarmee verhoogd ten opzichte van de algemene populatie. Het jaarlijks risico op het ontwikkelen van CCA bij PSC is 0,5 – 1,5%. Meer dan 90% van de CCA zijn adenocarcinomen en deze kunnen worden onderscheiden in drie typen: massavormende tumoren, periductaal infiltrerende tumoren en intraductaal groeiende tumoren. In tien procent van de gevallen betreft het een intrahepatisch (perifeer) CCA, welke meestal behoort tot het massavormende type. Het perihilaire CCA, ook wel Klatskin tumor genoemd, ontstaat in de leverhilus, ter hoogte van de confluente van de linker en rechter ductus hepaticus. De Klatskin tumor is het meest voorkomende CCA (60-70%) en behoort vaak tot het periductaal infiltrerende type. De TNM-classificatie van CCA volgens de AJCC 8^e editie, is weergegeven in Tabel 1.

In het geval van een perihilaire CCA is een radicale resectie van de extrahepatische galwegen, meestal in combinatie met een partiële leverresectie de behandelingsvorm van eerste keus met kans op curatie. Een resectie met tumorvrije snijvlakken (R0 resectie) kan echter bemoeilijkt worden door de nauwe anatomische relatie met de arteria hepatica en de vena portae. Recente studies waarbij een extrahepatische galwegresectie werd gecombineerd met een partiële leverresectie en, in enkele gevallen, vena portae resectie, tonen 5-jaarsoverlevingspercentages van 30-40%. Er is zelfs een vijfjaarsoverleving van 72% gerapporteerd bij patiënten die een zogenaamde rechtszijdige “extended” hemihepatectomie ondergingen met resectie van de vena portae bifurcatie en reconstructie van de vena portae

Levertransplantatie

Veel patiënten met een hilaire CCA presenteren zich laat, in een gevorderd stadium van hun ziekte, of hebben tevens parenchymateuze afwijkingen zoals leverfibrose of cirrose (bijvoorbeeld bij PSC). Een partiële leverresectie is dan niet altijd mogelijk. Deze groep patiënten zou gebaat kunnen zijn met een levertransplantatie. Immers, het gaat vaak om relatief jonge mensen en een totale hepatectomie gevolgd door een orthotopie levertransplantatie vergroot de kans op tumorvrije resectievlakken, zonder het risico op decompensatie van de cirrotische lever. Tot voor kort werd levertransplantatie voor het CCA als gecontraïndiceerd beschouwd gezien de lage overlevingspercentages in het verleden. Deze historische series bevatten echter veel patiënten met gevorderde CCA (> stage II), soms zelfs met T4 tumoren en positieve lymfekliermetastasen. In de Mayo Clinic heeft men met een streng selectieschema en een neoadjuvant protocol bij patiënten die een levertransplantatie ondergingen voor een perihilaire CCA een 5-jaarsoverlevingspercentage van rond de 70% gerapporteerd. In het Mayo protocol selecteert men strikt op patiënten met maximaal een stadium II CCA. De neoadjuvante behandeling is zwaar en bestaat in dit protocol uit een combinatie van uitwendige radiotherapie met intraluminale brachytherapie en chemosensitisatie middels 5-fluorouracil (5-FU). In deze al streng geselecteerde groep kan uiteindelijk maar bij een beperkt percentage (69%) van de patiënten het hele behandelprotocol succesvol worden afgerond. Omdat er nooit een gecontroleerd onderzoek is gedaan naar de waarde van dit protocol is onduidelijk of de gunstige resultaten in de Mayo Clinic zijn toe te schrijven aan het zware neoadjuvante protocol of aan het strenge selectiebeleid. Uit multicenter onderzoek in de VS is gebleken dat de resultaten na levertransplantatie voor CCA in centra met het Mayo schema versus een ander schema vergelijkbaar zijn. Ook is bij ongeveer 8% van de patiënten in de serie uit de Mayo Clinic voor de transplantatie

geen histologisch bewijs verkregen voor een CCA en is er achteraf soms geen tumor meer aantoonbaar in het explantaat, mogelijk ten gevolge van het neoadjuvante schema. Daarnaast resulteert het neoadjuvante protocol van de Mayo Clinic ook in een substantiële morbiditeit met een hoger risico op vasculaire complicaties na transplantatie. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten in de serie uit de Mayo Clinic en de vraag blijft of de acceptabele resultaten het gevolg zijn van de strenge selectie of van het neoadjuvante behandelingschema.

Naast de resultaten uit de Mayo Clinic zijn de afgelopen jaren ook multicenter series gepubliceerd uit Spanje en de Scandinavische landen waarin een 5-jaarsoverleving na levertransplantatie wordt gerapporteerd van 50% tot 58% in patiënten met maximaal een TNM stadium II CCA. Deze resultaten zijn lager dan de “overall” 5-jaarsoverlevingspercentages na levertransplantatie, maar vergelijkbaar met de resultaten bij patiënten die getransplanteerd werden voor acuut leverfalen of een retransplantatie ondergingen voor hepatitis C geïnduceerd transplantaatfalen. Op basis van deze publicaties is gesuggereerd dat met een zeer streng selectieprotocol, zonder het zware Mayo Clinic protocol met neoadjuvante chemoradiatie, ook acceptabele resultaten verkregen kunnen worden na levertransplantatie voor perihilaire CCA.

Tijdens een vergadering van het Landelijk Overleg Levertransplantatie (LOL) van 5 april 2011 is besloten om op basis van de huidige literatuur perihilaire CCA in Nederland te accepteren als indicatie voor levertransplantatie, mits patiënten geselecteerd worden volgens een strikt selectieprotocol. De resultaten van levertransplantaties volgens dit protocol zullen periodiek worden geëvalueerd en wanneer er niet sprake is van een 3-jaarsoverleving van minimaal 60% zal het protocol en de indicatiestelling worden herzien. Uiteindelijk zal een 5-jaarsoverleving van minimaal 50% behaald dienen te worden. Resultaten zullen geregistreerd worden in een prospectieve database en in de NOTR.

In dit protocol worden de selectieprocedure en behandeling beschreven voor patiënten die in aanmerking komen voor een levertransplantatie als behandeling van een perihilaire CCA.

In 2025 is na evaluatie van de uitkomsten van levertransplantatie voor perihilaire CCA in Nederland (Hoogwater, et al BJS Open 2023) besloten om één en ander te herzien aan het protocol. Het gaat hier om:

- Toevoegen van neoadjuvante chemotherapie (in de vorm van gemcitabine-cisplatin) aan het behandelprotocol;
- Galwegdrainage toegestaan middels uncovered metalen stent via ERCP, PTCD danwel via percutane drainage zonder passage van de papil van Vater en zonder achterlaten van een externe drain (zgn. TESLA protocol).

In dit protocol worden de selectieprocedure en behandeling beschreven voor patiënten die in aanmerking komen voor een levertransplantatie als behandeling van een perihilaire CCA.

Beide wijzigingen zijn hier verder beschreven.

Indicatie

Patiënten met een perihilair CCA waarbij een chirurgische resectie in de vorm van een extrahepatische galwegresectie in combinatie met een partiële leverresectie anatomisch of functioneel niet mogelijk is komen potentieel in aanmerking voor een levertransplantatie.

Voor patiënten met PSC geldt dat indien er een aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid bestaat van perihilair CCA er (ongeacht de mate van fibrose van de restlever) gescreend dient te worden voor levertransplantatie. De associatie tussen PSC en het ontwikkelen van CCA is reeds in de introductie benoemd. De helft van de patiënten die CCA ontwikkelen doen dat binnen 1 jaar na de diagnose van PSC. Patiënten met PSC-geassocieerde CCA worden op een jongere leeftijd gediagnosticeerd dan patiënten met CCA de novo. Daarbij komt ook nog een hoog risico op het ontwikkelen van multifocaal CCA. Patiënten met PSC zijn derhalve eerder transplantatiekandidaat dan dat ze in aanmerking komen voor een reguliere resectie.

De diagnose CCA dient bij voorkeur cytologisch te zijn aangetoond middels brush cytologie verkregen tijdens ERCP of PTC. Wanneer brush cytologie negatief is kan er alsnog een sterk vermoeden bestaan op CCA bij een dominante galwegstenose en ernstige dysplasie, zeker bij patiënten met PSC.

Daarnaast dienen patiënten te voldoen aan de volgende criteria:

- Leeftijd tot en met 70 jaar ten tijde van diagnose (vanwege de stricte selectiecriteria en de resultaten tot nu toe, geldt deze leeftijdsgrens voor deze indicatie nog steeds, dit is conform protocol Mayo Clinics)
- Geen eerdere percutane tumor biopsie
- Geen tumor zichtbaar op CT of MRI scan, met een radiaire diameter > 3 cm
- Geen eerder chirurgische exploratie van de galwegen waarbij er direct contact is geweest met het tumorgebied (bv poging tot resectie)
- Geen aanwijzingen voor lymfekliermetastasen (voor stageringsschema zie onder)
- Geen aanwijzingen voor peritoneaal metastasen, intrahepatische metastasen, of N2 lymfekliermetastasen bij stageringslaparoscopie danwel laparotomie. Tijdens de stageringslaparoscopie/tomie geen exploratie van de tumor regio
- Geen aanwijzingen voor doorgroei van de tumor tot in de distale galweg in de pancreaskop
- Geen algemene contra-indicaties voor levertransplantatie, zoals vermeld in het landelijke protocol selectie en indicatiestelling voor levertransplantatie

Percutane galwegdrainage (PTCD) is geen contra-indicatie meer voor levertransplantatie. De relatie tussen entmetastasen en galwegdrainage is controversieel en is in de series van de Mayo Clinic in 2 van 181 patiënten voorgekomen. Endoscopische drainage wordt tot nu toe geprefereerd, maar PTCD is geen exclusie criterium.

Endoscopische galwegdrainage voor pCCA gaat vaak gepaard met cholangitis waarvoor talrijke re-interventies. Als oorzaak wordt gegeven dat er disruptie is van de papil van Vater, waardoor de galwegen gecontamineerd worden met darminhoud. Conventionele percutane galweg drainage gaat eveneens gepaard met disruptie van de papil van Vater door het internaliseren van de catheter. De uitwendige drain zorgt bovendien voor een extra porte d'entree van huid- en darmbacteriën.

Sinds februari 2024 lijkt galwegdrainage met percutane galweg stenting met uncovered metalen stents zonder passage van de papil van Vater en zonder achterlaten van een externe drain (volgens het zogenaamde TESLA protocol) zeer veelbelovend.

Patienten dienen adequaat gedraineerd te worden door middel van ERCP/ PTCD of percutane drainage zonder passage van de papil van Vater en zonder achterlaten van een externe drain (zgn TESLA protocol). Voor nu kunnen deze verschillende manieren van drainage ingezet worden in het protocol. Er zal bijgehouden worden welke vorm van drainage plaatsvindt bij de patienten die binnen het protocol besproken worden en de resultaten zullen daarvan geëvalueerd worden.

Table 1: TNM Classification of Extrahepatic Bile Duct Tumors According to the AJCC, 8th Edition, 2018.

Primary tumor (pT)

- **TX:** primary tumor cannot be assessed
- **T0:** no evidence of primary tumor
- **Tis:** carcinoma in situ / high grade dysplasia
- **T1:** tumor confined to the bile duct, with extension up to the muscle layer or fibrous tissue
- **T2:** tumor invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue or tumor invades adjacent hepatic parenchyma
 - **T2a:** tumor invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue
 - **T2b:** tumor invades adjacent hepatic parenchyma
- **T3:** tumor invades unilateral branches of the portal vein or hepatic artery
- **T4:** tumor invades the main portal vein or its branches bilaterally or the common hepatic artery; or unilateral second order biliary radicles with contralateral portal vein or hepatic artery involvement

Regional lymph nodes (pN)

- **NX:** regional lymph nodes cannot be assessed
- **N0:** no regional lymph node metastasis
- **N1:** one to three positive lymph nodes typically involving the hilar, cystic duct, common bile duct (choledochal), hepatic artery, posterior pancreatoduodenal and portal vein lymph nodes
- **N2:** four or more positive lymph nodes from the sites described for N1
- **Notes:** regional lymph nodes are listed above, in the N1 criteria

Distant metastasis (pM)

- **M0:** no distant metastasis
- **M1:** distant metastasis

Stage grouping

- **Stage 0:** TisN0M0
- **Stage I:** T1N0M0
- **Stage II:** T2a - bN0M0
- **Stage IIIA:** T3N0M0
- **Stage IIIB:** T4N0M0

- **Stage IIIC:** any TN1M0
- **Stage IVA:** any TN2M0
- **Stage IVB:** any Tany NM1



Tabel 2. EHPBA Stageringssysteematiek (ref 16)

Label	Side/Location*	Description
Bile duct (B)†		
B1		Common bile duct
B2		Hepatic duct confluence
B3	R	Right hepatic duct
B3	L	Left hepatic duct
B4		Right and left hepatic duct
Tumor size (T)		
T1		<1 cm
T2		1-3 cm
T3		≥3 cm
Tumor form (F)		
Sclerosing		Sclerosing (or periductal)
Mass		Mass-forming (or nodular)
Mixed		Sclerosing and mass-forming
Polypoid		Polypoid (or intraductal)
Involvement (>180°) of the portal vein (PV)		
PV0		No portal involvement
PV1		Main portal vein
PV2		Portal vein bifurcation
PV3	R	Right portal vein
PV3	L	Left portal vein
PV4		Right and left portal veins
Involvement (>180°) of the hepatic artery (HA)		
HA0		No arterial involvement
HA1		Proper hepatic artery
HA2		Hepatic artery bifurcation
HA3	R	Right hepatic artery
HA3	L	Left hepatic artery
HA4		Right and left hepatic artery
Liver remnant volume (V)		
V0		No information on the volume needed (liver resection not foreseen)
V%	Indicate segments	Percentage of the total volume of a putative remnant liver after resection
Underlying liver disease (D)		Fibrosis Nonalcoholic steatohepatitis Primary sclerosing cholangitis
Lymph nodes (N)‡		
N0		No lymph node involvement
N1		Hilar and/or hepatic artery lymph node involvement
N2		Periaortic lymph node involvement
Metastases (M)§		
M0		No distant metastases
M1		Distant metastases (including liver and peritoneal metastases)

*"R" indicates right, and "L" indicates left.

Stagering

Ten behoeve van de stagering dienen de volgende onderzoeken te worden verricht:

- ERCP met brush cytologie of intraluminale biopsie of PTC
- Bij voorkeur cholangioscopie
- Endo-echografie gericht op uitbreiding van de tumor en eventuele lymfekliermetastasen (bij verdachte klieren FNA verrichten, dit geldt zowel voor N1 als N2 klieren), conform de systematiek zoals verkregen bij de POELH-studie.
- 4-fasen contrast CT-scan met 2 mm coupes van abdomen (lever) en thorax
- MRI en MRCP
- PET-CT/MRI scan
- Tumormarkers CA19.9 en CEA

Ten behoeve van een uniforme registratie zal het nieuwe EHPBA stageringssystematiek voor perihilaire CCA worden gehanteerd (Tabel 2)

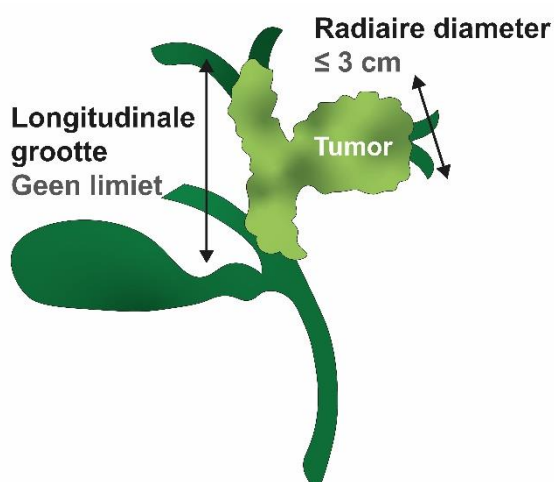
Beoordeling irresectabiliteit

Op basis van de bovenbeschreven onderzoeken dient vastgesteld te worden dat er sprake is van een tumor die niet te verwijderen is middels een extrahepatische galwegresectie in combinatie met een partiële leverresectie. Daartoe worden de resultaten van alle stageringsonderzoeken voorgelegd aan de MDO's van de drie levertransplantatiecentra waaraan ten minste drie ervaren HPB- en levertransplantatie chirurgen en een ervaren hepato-radioloog deelnemen. Door de MDO's van de drie transplantatiecentra dient te worden bevestigd dat de tumor inderdaad irresectabel is of dat de kans op succes van resectie zeer klein is (bv door hoge kans op postoperatief leverfalen bij pre-existente PSC).

Bij de beoordeling van de beeldvorming door de hepato-radioloog is het meten van de radiaire diameter de bepalende factor. De radiaire diameter is de maximale diameter loodrecht gemeten op de as van de galgang waar de tumormassa zich in bevindt.

Zie afbeelding hieronder.

De tumor mag dan niet groter zijn dan 3 cm. De longitudinale afmeting van de tumor is niet gelimiteerd, behoudens dat de tumor tot de hilus beperkt is. Dus het gebied vanaf de secundaire galwegen tot de inmonding van de ductus cysticus in de ductus choledochus.



Neoadjuvante behandeling (incl. rationale)

Na voldoende daling van de bilirubine krijgen de patienten 4 kuren gemcitabine-cisplatin (gem-cis), waarna restadiëring middels CT-scan, tumormarkers en stadiëringslaparoscopie of -tomie. Als gem-cis gestaakt moet worden door toxiciteit, dan worden de scan en de stadiëringslaparoscopie vervroegd. Patiënten continueren met gemcitabine-cisplatin terwijl ze op de wachtlijst staan tot maximaal 6 kuren. Bij pancytopenie (m.n. neutropenie) vindt overleg plaats tussen medisch oncoloog en hepatoloog ten aanzien van dosisreductie danwel staken van gemcitabine-cisplatin, zodat de patient veilig de transplantatie kan ondergaan. De chemotherapie dient gegeven te worden in het transplantatiecentrum.

Medicatie	Dosis	Dag
Cisplatin	25 mg/m ²	1, 8
Gemcitabine	1000 mg/m ²	1, 8

Interval: dag 1, dag 8, week ertussen tot volgende kuur.

In het geval er geen sluitende PA verkregen kan worden vooraf aan de neoadjuvante behandeling, dan zal er overleg zijn met de oncologen uit de andere transplantatiecentra en indien 2 van de 3 centra akkoord zijn, zal de chemotherapie gestart kunnen worden.

Na 4 kuren: Restadiëring met CT-thorax/abdomen en CA19.9 (in praktijk is dit in week 11-12 na starten chemo) en stadiëringslaparoscopie/tomie (in de praktijk is dit in week 13-14 na starten chemo, voorkeur robot-geassisteerd minimaal invasief). Er is dan een washout periode van ongeveer 2-3 weken voor de stadiëringslaparoscopie/tomie.

Ongeveer de helft van de patiënten met pCCA ontwikkelde binnen 5 jaar na levertransplantatie een recidief buiten de nieuwe lever. Deze patiënten hebben slechts beperkt baat gehad van de transplantatie. Neoadjuvante behandeling heeft een aantal potentiële voordelen. Ten eerste kan het de kans vergroten op een complete (R0) resectie. Ten tweede kan het occulte (micro)metastasen buiten de lever direct na diagnose behandelen. Tenslotte zorgt het voor een “test of time”, vergelijkbaar met de wachttijd van 6 maanden voor patiënten met HCC.

In de Verenigde Staten wordt al 2 decennia een levertransplantatie protocol voor pCCA gevolgd met neoadjuvante behandeling. Deze neoadjuvante behandeling bestaat uit chemoradiatie, lokale brachytherapie en (onderhoud) chemotherapie. De recidief-vrije overleving na 5 jaar was 65% en na 10 jaar 59% (Gastroenterology 2012;143(1):88). De lokale radiatie protocollen leiden echter tot meer vasculaire complicaties (Liver Transpl 2007;13(10):1372 en BJS open 2023 mar7,7(2)). Om deze reden zal in Nederland alleen neoadjuvante chemotherapie gegeven worden.

Gemcitabine met cisplatin (gem-cis) is de standaard systemische behandeling voor patiënten met gevorderde (i.c. niet-resectabele) biliaire kanker, waaronder pCCA. Dit is gebaseerd op de ABC-02 gerandomiseerde trial, gepubliceerd in 2010, die een verbetering in de mediane overleving vond van

12 maanden met gem-cis versus 8 maanden met alleen gemcitabine (HR0.64, 95% CI 0.52-0.80). De recente TOPAZ-1 gerandomiseerde trial vond dat de mediane overleving verder verbeterd door toevoeging van durvalumab (een immuun checkpoint inhibitor) van 11.5 naar 12.8 maanden (HR 0,80, 95% CI: 0.66-0.97) (NEJM Evid 2022;1(8)).

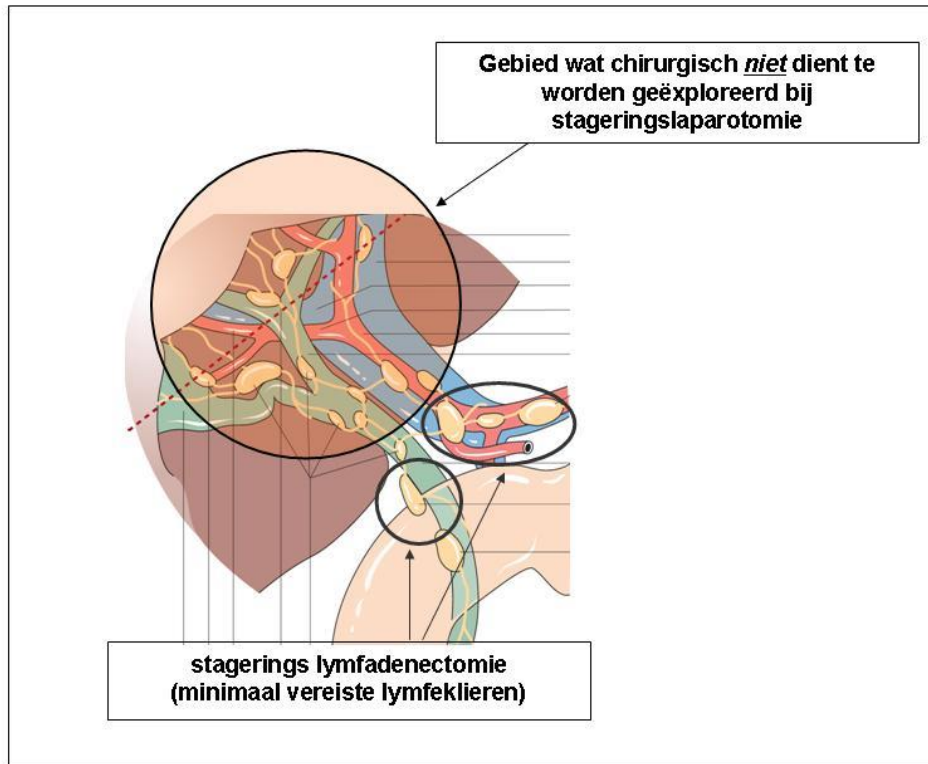
Enerzijds is systemische behandeling met gem-cis plus durvalumab wereldwijd de nieuwe standaard zorg. Anderzijds is durvalumab niet goedgekeurd door de commissie BOM gezien de beperkte overlevingswinst en wordt het in veel Europese landen niet gegeven. Bovendien is er geen ervaring met immuun checkpoint inhibition voor levertransplantatie bij pCCA en zijn er zorgen rondom immunosuppressie, hepatotoxiciteit en infectierisico's. Neoadjuvante behandeling met gem-cis lijkt daarom de beste keuze voor patiënten met niet-resectabel pCCA die in aanmerking komen voor levertransplantatie in de Nederlandse setting.

Stadiëringslaparoscopie of -tomie.

Alle patiënten dienen in principe na 4 kuren gem-cis een stageringslaparoscopie of -tomie te ondergaan ter uitsluiting van peritoneaal metastasen, intrahepatische metastasen en/of lymfekliermetastasen. Als gem-cis gestaakt moet worden door toxiciteit, dan wordt restadiëring vervroegd. Deze operatie dient te worden verricht door een ervaren HPB chirurg. De scopische techniek (liefst robot-geassisteerd) verdient hierbij de sterke voorkeur. Bij patiënten met cirrose (bij PSC) dient anesthesie te worden verzorgd door een ervaren leveranesthesist.

De gehele buik dient nauwkeurig te worden geïnspecteerd, inclusief het omentum majus, het ligament van Treitz, diafragmata, etc. Verdachte afwijkingen worden gebiopteerd of verwijderd en aangeboden voor pathologisch onderzoek. Het ligamentum hepato-duodenale wordt geïnspecteerd (en gepalpeerd). Hierbij dient dissectie dicht bij de tumor te worden vermeden!

Als er geen extrahepatische tumordeposities worden gevonden, wordt een lymfekliertoilet verricht van de N2 klieren. Dit lymfekliertoilet loopt van het distale deel van het ligamentum hepatoduodenale, langs de arteria hepatica communis, tot aan de truncus coeliacus. Deze klieren worden verzameld en aangeboden voor pathologisch onderzoek. Wanneer dit "extended" kliertoilet als te lastig en gevaarlijk wordt beoordeeld, dient ten minste één lymfeklier aan de rechterzijde en één aan de linker zijde van de distale ductus choledochus te worden verwijderd (zie Figuur 1). Tevens dient in ieder geval een biopsie te worden verricht van de klieren bij de truncus coeliacus. Het lymfekliertoilet wordt alleen tot aan het distale deel van het ligamentum hepatoduodenale verricht. Dus niet hoger op in het ligamentum hepatoduodenale. In het algemeen geldt lymfeklierstation 8a, 9 en 13 als minimaal vereiste lymfeklieren.



Figuur 1. Minimaal vereiste lymfekliertoilet tijdens de stageringslaparotomie

Selectie

Na het afronden van de onderzoeken, 4 kuren gem-cis en de stageringslaparotomie wordt een overzicht van alle resultaten aangeboden ter laatste beoordeling aan de twee andere transplantatiecentra. Wanneer twee van de drie transplantatiecentra akkoord zijn met de indicatie voor levertransplantatie, kan een patiënt worden aangemeld bij Eurotransplant.

Aanmelding wachtlijst en prioritering

Patiënten worden op de gebruikelijke wijze aangemeld bij Eurotransplant. Daarbij krijgt de patiënt een *non-standard exception* (NSE) status met 31 match-MELDNa-punten. Tijdens de wachtlijstfase worden patiënten nauwkeurig gevolgd. Wanneer de conditie van de patiënt verslechterd dient het stageringsonderzoek te worden herhaald. Als er lymfekliermetastasen aangetoond worden vervalt de indicatie voor levertransplantatie en wordt de patiënt verwijderd van de wachtlijst. Bij uitblijven van progressie is het doel om de patiënt na neoadjuvante behandeling en daarmee “test-of-time” van 3,5 maanden, binnen 6 weken na de stageringslaparotomie getransplanteerd te hebben.

De levertransplantatie

De levertransplantatie kan worden uitgevoerd met een postmortale donorlever of een deellever van een levende donor. Een postmortale lever kan zowel een full-size als een split lever zijn. In het geval van een postmortale donorlever dient de operatie bij de ontvanger te starten zodra de donorchirurg de lever als geschikt heeft beoordeeld. Daarmee kan tijd worden gewonnen voor het opgeroepen

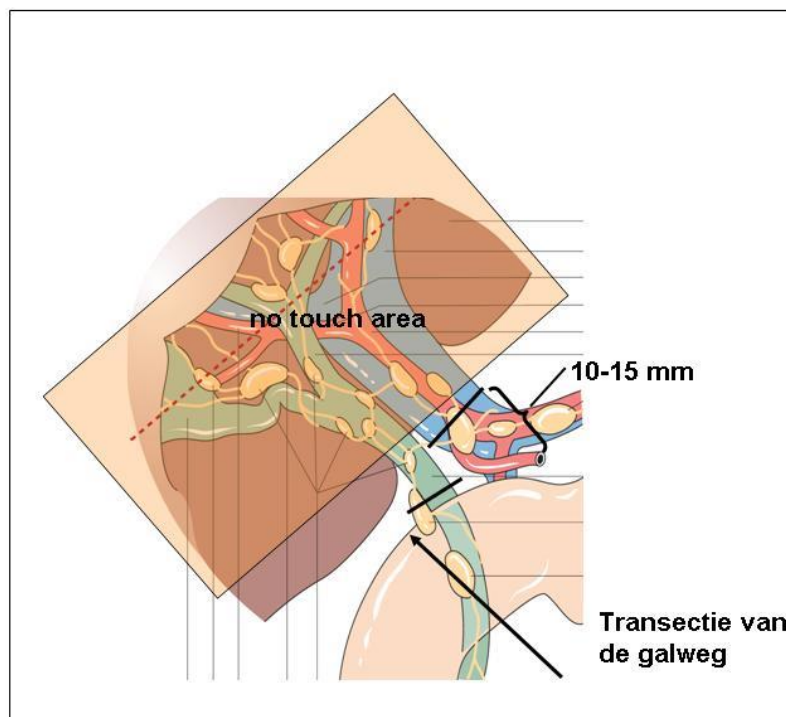
van een andere ontvanger wanneer er onverhoopt alsnog lymfekliermetastasen of peritoneaal metastasen worden aangetroffen bij de patiënt.

De transplantatie operatie begint (na zorgvuldige inspectie van de buikholte) met het samplen van N1 klieren in het ligament, tot aan de no touch area dichtbij de tumor hoog in het ligament (Figuur 2). Deze worden voor vriescoupe gestuurd. Indien er een N1 klier positief is (duidelijk maligne volgens patholoog), dan wordt de operatie afgebroken (patholoog dient tevoren gewaarschuwd te worden!).

Eurotransplant dient in dat geval zo snel mogelijk te worden geïnformeerd. Om dit proces te versnellen wordt er ten tijde van de allocatie al een “back up patiënt” uit het eigen centrum aangewezen.

Ook de regionale lymfeklieren buiten het ligamentum hepatoduodenale, dus para-aortaal en langs de truncus coeliacus en arteria hepatica communis, retropancreatisch (aorto-cavale venster) dienen te worden geïnspecteerd (voor zover deze al niet verwijderd zijn). Bij verdachte klieren, wordt vriescoupe onderzoek verricht. De distale vena portae wordt vrij gelegd zijn over een afstand van 10-15 mm craniaal van het confluens van vena lienalis en vena mesenterica superior (Figuur 2). Hierna wordt de galweg zo dicht mogelijk op de pancreaskop geligeerd en doorgenomen. Er wordt een vriescoupe verricht van het distale uiteinde van de galwegstomp. Wanneer er intraoperatief een hoge verdenking bestaat op doorgroei richting pancreaskop is het te overwegen om tevens een (en block) pancreatico-duodenectomie te verrichten. Echter, wanneer preoperatief al aanwijzingen zijn voor doorgroei richting pancreaskop zal patiënt niet in aanmerking komen voor een levertransplantatie.

Reconstructie van de galwegcontinuïteit vindt plaats met behulp van een hepatico-jejunostomie met een Roux-Y lis. Cava implantatie kan zowel “klassiek” als “piggyback”.



Figuur 2. Recipiënt hepatectomie en block met het ligamentum hepatoduodenale tot 10-15 mm van de basis van de vena portae

Postoperatieve behandeling en immunosuppressie

Postoperatieve behandeling gebeurt volgens het gebruikelijke lokale protocol. Bij voorkeur wordt 6-8 weken na de transplantatie gestart met een mtor (rapamycine / sirolimus) als immunosuppressivum.

Oncologische follow-up bestaat uit een jaarlijkse CT scan van abdomen en thorax en elke 6 maanden bepaling van het serum CA19.9. Follow-up gegevens worden iedere 6 maanden geregistreerd in de NOTR.

Evaluatie:

Het nieuwe protocol met neoadjuvante chemotherapie zal na inclusie van 12 patienten worden geëvalueerd. De tumorvrije en de overall overleving binnen het aangepaste protocol zal worden vergeleken met de historische resultaten zonder neoadjuvante chemotherapie en zonder TESLA stents.

Literatuur

- Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004; 40: 472-7.
- Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463-73.
- Jarnagin WR. Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 156-76.
- Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, et al. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1991; 213: 215.
- Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation*. 2000; 69: 1633-7.
- Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, Madariaga JR, Lee RG, Dvorchik I, Fung JJ, Starzl TE. Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation. *J Am Coll Surg*. 1998; 187: 358-64.
- Neuhaus P, Jonas S, Settmacher U, Thelen A, Benckert C, Lopez-Hanninen E, et al. Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbecks Arch Surg*. 2003; 388: 194-200.
- IJitsma AJ, Appeltans BM, de Jong KP, Porte RJ, Peeters PM, Slooff MJ. Extrahepatic bile duct resection in combination with liver resection for hilar cholangiocarcinoma: a report of 42 cases. *J Gastrointest Surg*. 2004; 8: 686-94.
- Dinant S, Gerhards MF, Rauws EA, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 872-80.
- Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, Rosove M, Ghobrial RM, Yersiz H, Chen P, Busuttil RW. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature. *Liver Transpl*. 2001; 7: 1023-33.
- Robles R, Figueras J, Turrión VS, Margarit C, Moya A, Varo E et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2004; 239: 265-71.
- Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B Jr, McCashland T et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant*. 2002; 2: 774-9.
- Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Cholangiocarcinoma: is transplantation an option? For whom? *J Hepatol*. 2007; 47: 455-9.
- Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int*. 2010; 23: 692-7.
- Friman S, Foss A, Isoniemi H, Olausson M, Höckerstedt K, Yamamoto S et al. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: Selection is essential for acceptable results. *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46: 370-5.
- DeOliveira ML, Sculick RD, Nimura Y, Rosen C, Gores G, Neuhaus P, Clavien PA. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 53:1363-71.
- Zamora-Valdes D, Heimbach J. Liver Transplant for Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology Clinics of North America* 2018; 267-280