

Transplantacija jetre u primatelja sa zloćudnim bolestima

Liver Transplantation in Recipients with Malignant Disease

TAJANA FILIPEC KANIŽAJ^{1,2}, MAJA MIJIĆ¹, MILOŠ LALOVAC¹, BOŽENA DELIJA¹, IVONA ŠARIĆ¹, HRVOJE PREMEC¹, SANDRA TIPURIĆ¹, STJEPAN SKOK², NIKOLA SOBOČAN^{1,2}

¹Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb; ²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

SAŽETAK — Kirurška resekcija i transplantacija jetre (TJ) jedine su potencijalno kurativne opcije liječenja primarnih tumora jetre, kao što su hepatocelularni i kolangiocelularni karcinom, te izoliranih metastaza jetre raznih primarnih tumora. Općenito, ti su tumori vrlo agresivni. U vrijeme postavljanja dijagnoze bolesnici često imaju uznapredovalu bolest i rijetko su podobni za radikalnu kiruršku resekciju (RO). TJ je sve više prihvaćen kao potencijalno najbolja kurativna opcija liječenja selekcioniranih skupina tih bolesnika jer nudi proširenje granica sigurne kirurške resekcije primarno neresektibilnih tumora primjenom različitih transplantacijskih kirurških tehnika i izlječenje od osnovne bolesti jetre koja služi kao supstrat za formiranje novih tumora. Zbog visokog rizika od recidiva bolesti, čak i kod RO resekcije, najbolji rezultati liječenja postižu se (neo)adjuvantnim onkološkim liječenjem prije i nakon TJ-a, dodatno individualnim pristupom imunosupresivnoj terapiji. Uvođenjem onkoloških indikacija u postupak TJ-a stvorilo se novo multidisciplinarno područje transplantacijske medicine – transplantacijska onkologija. Ono ne uključuje samo moderne kirurške tehnike već i istraživanje najboljeg pristupa odabiru kandidata za TJ, (neo)adjuvantnom onkološkom liječenju, tumorskoj i transplantacijskoj imunologiji, genskom profiliranju i imunogenomici tumora.

KLJUČNE RIJEČI: transplantacija jetre, zloćudne bolesti, neoadjuvantno onkološko liječenje, transplantacijska onkologija

SUMMARY — Surgical resection and liver transplantation are the only potentially curative treatment options for primary liver cancers such as hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma, as well as isolated liver metastatic disease of various primary tumors. Generally, these tumors are highly aggressive. At the time of diagnosis patients often present an advanced stage of disease and only a small proportion may be eligible for radical surgical resection. Liver transplantation has gained increased acceptance as a potentially best curative treatment option in highly selected groups of patients because it offers an extension of the limits of safe surgical resection by applying various transplant surgical techniques and is also the cure of baseline liver disease which serves as a substrate for the formation of new tumors. Due to the high risk of disease recurrence, even with RO resection, the best treatment results are achieved with (neo)adjuvant oncological treatment before and after liver transplantation, as well as an individual approach to immunosuppressive therapy. Transplant oncology is a relatively new multidisciplinary field that involves not only extended surgical techniques but also incorporates research focused on the best approach to candidate selection, (neo)adjuvant oncological treatment, tumor and transplant immunology, cancer gene profiling and immunogenomics.

KEY WORDS: liver transplantation, malignant diseases, neoadjuvant oncological treatment, transplantation oncology

Uvod

Transplantacija jetre (TJ) priznata je kurativna opcija liječenja akutnog zatajenja jetre, komplikacija ciroze jetre s portalnom hipertenzijom i selekcioniranih bolesnika s primarnim tumorima jetre ili izoliranim jetrenim metastazama tumora drugoga primarnog sjela. Posljednjih godina onkološke su indikacije u porastu i čine 30 – 50 % svih indikacija prvenstveno zbog porasta incidencije primarnih i sekundarnih tumora jetre, potom modela alokacije organa koji prioriziraju onkološke bolesti, ali i sve većeg prepoznavanja uloge TJ-a u liječenju ovih bolesti.

Radi osiguranja pravila svrsishodnosti očekivano

preživljenje primatelja jetre u onkološkim indikacijama mora biti podjednako ostalim neonkološkim indikacijama uz jednogodišnje i petogodišnje preživljenje primatelja > 80 – 95 % i > 70 – 75 %. Prihvaćene indikacije za TJ u primarnim tumorima jetre su: hepatocelularni karcinom (HCC), hilarni kolangiocelularni karcinom (Klatskin tumor, hCCA), primarni hepatalni hemangioendoteliom (HEHE), u dječjoj dobi i hepatoblastom. U izoliranoj metastatskoj bolesti jetre najčešća su indikacija izolirane jetrene metastaze neuroendokrinih tumora (NETLM). Uloga TJ-a istražuje se i u mnogim drugim onkološkim indikacijama, poglavito intrahepatalnih kolangiocelularnih karcinoma

(IHCCA) i metastaza kolorektalnog karcinoma (CRCM). Širenje onkoloških indikacija za TJ otvorilo je eru takozvane transplantacijske onkologije, novoga multidisciplinarnog područja nastalog spajanjem onkološke i transplantacijske kirurgije.

Hepatocelularni karcinom (HCC)

HCC je najčešći (90 %) primarni tumor jetre i peti najčešći tumor u odrasloj populaciji. Incidencija je u porastu, različita diljem svijeta i ovisna o prevalenciji kroničnih bolesti jetre. U Hrvatskoj iznosi oko 470 na 100 000 stanovnika (1). Najčešće se pojavljuje u bolesnika s cirozom jetre (95 %), tek u manjeg dijela bolesnika neovisno o njoj i uglavnom u bolesnika s visokim stadijem fibroze, kroničnim hepatitisom B ili metaboličkim sindromom povezanim s masnom bolesti jetre (engl. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* – MASLD) (2). Preporučuje se provođenje programa probira u rizičnim populacijama bolesnika s ciljem otkrivanja rane faze bolesti koja omogućava kurativno liječenje.

Danas dostupne terapijske opcije liječenja HCC-a su kirurška resekcija, transplantacija jetre (TJ), lokoregionalne intervencije (LRT) i sistemsko onkološko liječenje. BCLC (engl. *Barcelona clinic liver cancer*) je univerzalno prihvaćen sustav koji HCC bolesnike svrstava u stadije bolesti s ciljem predviđanja ishoda i optimalnog pristupa liječenju (3). Sustav inkorporira faktore povezane s općim statusom i komorbiditetima bolesnika, težinom jetrene bolesti i stupnjem proširenosti HCC-a. Kako bi se u potpunosti obuhvatili parametri tumorske i jetrene bolesti, komorbiditeti i prilagodile individualizirane opcije liječenja, preporučuje se bolesnike liječiti u okvirima multidisciplinarnih timova. Prezentacija bolesnika na multidisciplinarnom konziliju može promijeniti interpretaciju morfoloških i histoloških nalaza u 18,4 % odnosno 10,9 % bolesnika, posljedično se i planovi liječenja mijenjaju u gotovo 41,7 % svih bolesnika (4). Liječenje koje se preporučuje za pojedini stadij BCLC sustavom odabire se kao najbolja opcija prve linije liječenja, međutim, u okvirima multidisciplinarnih timova, kod visoko selekcioniranih bolesnika s parametrima blizu pragova kriterija, strategija migracije na niži ili viši stadij može se ponuditi kao povoljnija opcija liječenja.

Resekcija tumora i TJ-a prve su opcije liječenja ranih stadija (BCLC 0 i A) HCC-a, kod bolesnika dobrog općeg statusa i bez značajnih komorbiditeta. Obje metode omogućavaju izlječenje od maligne bolesti. Zbog višeg rizika recidiva HCC-a u resekiranih tumora (70 % tijekom 5 godina), TJ se smatra dugoročno najpovoljnijom opcijom liječenja (5). TJ dodatno omogućava liječenje i neresektabilnih HCC-a te izlječenje osnovne bolesti – ciroze jetre, a dugoročno smanjuje rizik povrata HCC-a (< 15 % tijekom 5 godina)

i jetrene dekompenzacije (6). U visoko selekcioniranih bolesnika liječenih kirurškim opcijama (resekcija i TJ) omogućava se petogodišnje preživljenje za 65 – 80 % HCC bolesnika.

Uz MAFLD, HCC je najbrže rastuća indikacija za TJ. U mnogim zapadnim zemljama čini 20 – 35 % svih indikacija. TJ se preporučuje u prvoj liniji liječenja HCC bolesnika koji nisu prikladni za resekciju ako zadovoljavaju Milanske kriterije (MC). Milanski kriteriji su definirani postojanjem jednoga tumorskog čvora < 5 cm ili do tri čvora maksimalnoga pojedinačnog promjera < 3 cm (7). Makrovaskularna invazija i ekstrahepatične metastaze apsolutna su kontraindikacija za TJ. MC su najčešće korišteni i općeprihvaćeni kriteriji za odabir i prioritizaciju kandidata s HCC-om za postupak TJ-a. Ujedno su i mjerilo za usporedbu ishoda liječenja prema ostalim, tzv. proširenim kriterijima. Zbog činjenice da se većina (> 80 %) bolesnika s HCC-om detektira u stadiju proširene bolesti, a kirurške tehnike omogućavaju najbolje ishode liječenja, nameće se pitanje proširenja kriterija za TJ. Optimalni pristup ovom problemu nije definiran. Činjenica je da mnogi centri u svijetu provode postupke TJ-a izvan MC-a s usporedivim ishodima onima u MC-u. Vanjsku validaciju zadovoljili su UCSF kriteriji (engl. *University of San Francisco criteria*) koji sačinjavaju jedan tumorski čvor ≤ 6,5 cm ili 2 – 3 čvora ≤ 4,5 cm uz zbroj maksimalnih promjera tumora ≤ 8 cm, a primjenjuju se i u KB-u Merkur. Potom tzv. Up-to-7, TTV i AFP (engl. *total tumor volumen*) te AFP-francuski model (8 – 12).

Osim proširenja veličine i broja tumorskih čvorova, sve se više u kriterije uključuju i markeri biologije tumorskog rasta (primjerice, razina tumorskih markera, odgovor na prethodne terapijske opcije – neoadjuvantno liječenje i sl.). Od LRT liječenja danas se najčešće primjenjuju perkutane (radiofrekventna ablacija, mikrovalna i krioblacija) i transarterijske tehnike (engl. *transarterial chemoembolisation*, TACE). U vrlo ranom i ranom stadiju (BCLC 0 i A) perkutane tehnike mogu imati učinak podjednak kirurškoj resekciji. U BCLC B stadiju kao prva terapijska opcija liječenja uglavnom se koristi TACE. U mnogim centrima TACE se koristi i u svrhu smanjivanja vijabilnih tumora do razine MC-a (engl. *downstaging*) radi osiguravanja podobnosti za postupak TJ-a. Kod bolesnika na listi TACE se koristi kao premoštenje (engl. *bridging*) do TJ-a, s ciljem smanjenja rizika progresije bolesti, ako je očekivano čekanje organa > 6 mjeseci (13). Pod uvjetom da se liječenje bolesnika u proširenim kriterijima metodom TACE-*downstaginga* provodi unutar definiranih neoadjuvantnih protokola, ishodi liječenja TJ-a omogućavaju usporedive rezultate onima u MC-u (14). U prvoj kontroliranoj studiji uspoređeni su rezultati liječenja HCC bolesnika BCLC B stadija nakon uspješnog TACE-*downstaginga* metodom TJ-a u odnosu na nastavak liječenja isključivo TACE

procedurom. Kod bolesnika s TJ-om utvrđeno je statistički značajno bolje preživljenje u odnosu na one koji su nastavili samo s TACE procedurom (5 godina 77,5 % vs. 31,2 %) (15). U ovoj i mnogim drugim studijama utvrđeno je da se odgovor na LRT može smatrati izvrsnim markerom biologije tumora koji omogućava odabir kandidata za TJ prema proširenim kriterijima s izvrsnim ishodima transplantacijskog liječenja (16). Neoadjuvantna primjena radijacijskih tehnika kao TARE/SIRT (engl. *transarterial radioembolization/selective internal radiation therapy*) ili SBRT (engl. *stereotactic body radiation therapy*) u mnogim studijama pokazale su dobre rezultate, ali se optimalni odabir kandidata i protokol primjene u HCC-u još istražuju. Uvođenjem novih kemoterapijskih protokola s poboljšanim učincima na liječenje HCC-a postavljeno je pitanje TJ-a nakon uspješnog odgovora na sistemno liječenje. Sadašnja saznanja ne isključuju mogućnost TJ-a nakon imunomodulatorne terapije inhibitorima kontrolnih točaka (engl. *check point inhibitors*), ali uz opasku da je preporučljivo prije TJ-a omogućiti razdoblje bez lijeka od minimalno 3 mjeseca radi smanjenja negativnog učinka na rizik odbacivanja presatka (17, 18).

Generalni konsenzus o proširenju kriterija za TJ u HCC-u limitiran je nedostatkom kontroliranih studija, dodatno i činjenicom da je osim usporedivih rezultata liječenja, primjenom proširenih kriterija potrebno osigurati podjednaku smrtnost na listi za TJ kandidata u ostalim indikacijama. Posljednje je ograničeno nedostatkom organa u mnogim zemljama svijeta. Problem se nastoji riješiti povećanjem udjela bolesnika transplantiranih organima marginalne kvalitete ili dijelom jetre. Dok je udio organa marginalne kvalitete značajan, doprinos transplantacije dijela kadaverične jetre (engl. *split liver*) ili živućeg donora (engl. *living donor liver transplantation*, LDLT) u Europi još je uvijek minoran (< 10 %). Zbog kompleksnosti procedure i rizika komplikacija za donora i primatelja ove opcije treba primjenjivati u usko selekcioniranih bolesnika i centrima s iznimno visokom razinom iskustva.

Kolangiocelularni karcinom (CCA)

Kolangiocelularni karcinom (CCA) drugi je najčešći primarni tumor jetre u odrasloj populaciji, čini 3 % svih gastrointestinalnih tumora i 10 % tumora jetre. Prema lokalizaciji i posljedično pristupu liječenju, dijeli se u hilarni (hCCA) koji je ujedno i najčešći (60 – 70 %), potom distalni (20 – 30 %) i intrahepatalni (5 – 10 %). Sveukupno ovi su tumori iznimno loše prognoze (petogodišnje preživljenje 5 – 10 %) zbog nepostojanja adekvatne metode probira populacije pod rizikom i posljedično kasnog otkrivanja i agresivnog tijeka bolesti.

TJ se pokazao učinkovitom opcijom liječenja odabranih bolesnika s neresektabilnim hCCA. Potreba za TJ-om u

ovoj indikaciji nametnula se zbog činjenice da 50 – 75 % bolesnika s hCCA ima uznapredovalu/neoperabilnu bolest prilikom postavljanja dijagnoze ili kirurške eksploracije, a primjenom samo onkološkog liječenja petogodišnje preživljenje ovih bolesnika iznosi 14 %. Jedan od najpovoljnijih rezultata preživljenja primatelja postignut je primjenom protokola klinike Mayo, a inačica kojeg se primjenjuje i u KB-u Merkur (19, 20). Uključni kriteriji su: 1. rani stadij lokalno neoperabilnog hCCA, 2. tumorska masa (CT-om ili MR-om) uz pojavu maligne strikture na kolangiogramu i dodatno minimalno 1 od 4 kriterija: a) tumor < 3 cm u promjeru bez znakova diseminacije, b) pozitivna transkateterska biopsija ili citologija, c) pozitivna bilijarna aneuploidija ili FISH, d) CA 19-9 > 130 IU/mL. Isključni kriteriji su: makroskopsko ili mikroskopsko zahvaćanje tumorom niže od pripoja duktusa cistikusa, transperitonealna biopsija, nekontrolirana infekcija, diseminirana bolest, IHCCA, ranija kemo/radio/kirurška terapija. Zahvaćanje vaskularnih struktura nije kontraindikacija za TJ. Važno je naglasiti da FNA ili CT/MR-om vođena biopsija tumorskog tkiva može rezultirati širenjem malignih stanica biopsijskim traktom i kompromitirati kandidata, koji inače ispunjava uvjete u pristupanju postupku TJ-a. Stoga se preporučuje, prije nego što se nastavi s uzorkovanjem tkiva, raspraviti opcije s transplantacijskim timom. Prema protokolu Mayo klinike, svi bolesnici primaju neoadjuvantnu eksternu i transkatetersku radioterapiju te kemoterapiju 5-fluorouracilom odnosno kapecitabinom. Po završetku neoadjuvantne terapije provodi se procjena prisutnosti metastaza u limfnim čvorovima (EUS-om i/ili kirurškom eksploracijom) i ako je negativna, bolesnik se upućuje na postupak TJ-a (21). Ovim pristupom moguće je očekivati petogodišnje preživljenje bolesnika 76 % i preživljenje bez povrata bolesti 60 % (22, 23).

Kod bolesnika s resektabilnim hCCA očekivano petogodišnje preživljenje iznosi 10 – 47 %. Dodatno je problem što udio bolesnika kojima se postiže R0 resekcija tijekom kirurške intervencije iznosi 20 – 80 %, a čak i s postignutom R0 resekcijom rizik recidiva CCA iznosi > 50 % uz petogodišnje preživljenje 30 – 40 % (24). Postavlja se logično pitanje treba li učiniti TJ i u resektabilnih hCCA. Podaci retrospektivnih analiza čine se povoljnijim za TJ u odnosu na kiruršku resekciju, pri čemu je u primatelja TJ-a postignuto više R0 resekcija i bolesnika koji su primili neoadjuvantnu terapiju. Za definitivnu poziciju TJ-a u resektabilnih hCCA potrebna su kontrolirana ispitivanja (25, 26).

IHCCA danas se smatraju kontraindikacijom za TJ. Iskustva s TJ-om ograničena su malim brojem studija uglavnom za bolesnike s PSC-om ili incidentalomima u TJ-u radi drugih indikacija. TJ se preporučuje primjenjivati u ovoj indikaciji isključivo u kontekstu kliničkih ispitivanja (27).

Hepatalni epitelooidni hemangioendoteliom (HEHE)

Hepatalni epitelooidni hemangioendoteliom (HEHE) iznimno je rijedak primarni tumor jetre koji čini 1 % vaskularnih tumora (28). Izolirano zahvaćanje jetre prisutno je u 21 % bolesnika. Tijek bolesti iznimno je nepredvidiv što otežava definiranje optimalnog pristupa liječenju. Bolesnike s opsežnim, višestrukim neresektabilnim jetrenim lezijama, simptomatskom i progresivnom bolesti potrebno je razmotriti za TJ uz očekivano desetogodišnje preživljenje 80 %. Analizom rezultata europskog registra postojanje ograničene metastatske bolesti ne utječe na ishod TJ-a u HEHE (29).

Izolirane jetrene metastaze neuroendokrinih tumora (NETLM)

Neuroendokrini tumori (NET) čine heterogenu grupu tumora varijabilnoga malignog potencijala. Potječu iz različitih dijelova raširenoga neuroendokrinog sustava, vrlo su rijetki i u > 85 % slučajeva nastaju u želucu, crijevima i gušterači. Bolesnici se u postupku liječenja prvenstveno razmatraju za kiruršku resekciju, a ovisno o proširenosti bolesti i obilježjima tumora, za terapiju analogima somatostatina, lokoregionalno i/ili onkološko liječenje. U vrijeme postavljanja dijagnoze 60 % bolesnika ima prisutne metastaze, pri čemu je jetra izolirano mjesto metastaza 50 % bolesnika (30). Važno je istaknuti da 60 – 70 % navedenih bolesnika ima difuzno raspoređene metastatske promjene koje nisu pogodne za kiruršku resekciju. U postojećim algoritmima liječenja europskog društva za NET, TJ je opcija liječenja visoko selekcioniranih bolesnika mlađe dobi s karcinoidnim sindromom ili drugim funkcionalnim NET-ima, uznapredovalom neresektabilnom metastatskom bolesti jetre otpornom na višestruke linije sistemnog liječenja nakon prethodne uspješne R0 resekcije primarnog tumora (29).

Budući da se radi o rijetkoj indikaciji (0,3 % svih TJ-a) i heterogenoj populaciji bolesnika, pristup i ishodi TJ-a u ovoj indikaciji značajno se razlikuju među centrima (31). Očekivano petogodišnje preživljenje bolesnika iznosi 50 – 97 %, a povrat bolesti 30 – 57 % (32). Rezultati milanske grupe istraživača (MilanNET) ukazuju na povoljne ishode liječenja uz striktno uključne kriterije, koji se primjenjuju i u KB-u Merkur (33). Čini ih potvrđena dijagnoza tumora niskog stupnja malignosti G1/2 ili Ki67 < 10 %, prethodno odstranjen primarni tumor područja drenaže portalnog sustava s postignutom R0 resekcijom, bez znakova ekstrahepatičnog širenja, < 50 % tumorskog zahvaćanja parenhima jetre, dobar odgovor na terapiju ili 6 mjeseci stabilne bolesti i dob < 55 godina (34). Za bolesnike koji zadovoljavaju MilanNET kriterije, TJ omogućava povoljnije ishode liječenja u odnosu na kiruršku resekciju (petogodišnje preživljenje 93 % vs.

75 %, preživljenje bez povrata bolesti 52 % vs. 18 %) (35). Varijabilne i vrlo visoke stope recidiva NET-a uz izvrsne rezultate preživljenja bolesnika nakon TJ-a sukcesivno su dovele članove transplantacijske zajednice do preispitivanja uloge TJ-a u metastatskoj bolesti ne samo kao kurabilne opcije liječenja već i kao izvrsne opcije dugotrajne palijacije kod metastatskih tumora koji ne reagiraju na konvencionalne opcije onkološkog liječenja (36). Optimalan pristup još nije definiran, kao ni uloga (neo)adjuvantne terapije prije i nakon TJ-a (37).

Izolirane jetrene metastaze kolorektalnog karcinoma (CRCM)

Kolorektalni karcinom (CRC) je treći najčešći maligni tumor u svijetu. Više od 30 – 50 % bolesnika s CRC-om razvija jetrene metastaze, čija resektabilnost iznosi 10 – 30 %, međutim, glavnina njih razvit će rekurentnu bolest unutar 3 godine od resekcije. Očekivano petogodišnje preživljenje neresektabilnih bolesnika liječenih sistemnom terapijom iznosi oko 10 % (38). Kao i u NETLM-u postavilo se pitanje mogućnosti liječenja bolesnika s neresektabilnim CRCM-om postupkom TJ-a. Inicijalni rezultati bili su razočaravajući, a situacija se radikalno promijenila objavom rezultata SECA 1 (engl. *secondary cancer*) pilot studije koja je izvijestila o 60 % petogodišnjem preživljenju 21 bolesnika s neoperabilnim CRCM-om podvrgnutih TJ-u (39). Ova studija pokazala je da unatoč visokoj stopi recidiva CRC-a u plućima bolesnici mogu postići dugotrajno preživljenje koje je značajno povoljnije u odnosu na konvencionalno liječenje. Ovu su studiju slijedile druge iz iste i drugih istraživačkih skupina koje su izvijestile o još boljim ishodima (petogodišnje preživljenje 83 %, trogodišnje preživljenje bez povrata bolesti 35 %) s restriktivnijim uključnim kriterijima. Dosad poznati faktori povezani s povoljnim ishodom transplantacijskog liječenja dio su kompozitnih skorova FCRS (engl. *font clinical risk score*) i Oslo skor, a čine ih: tumorski volumen < 70 cm³, broj i veličina (< 5 cm) jetrenih metastaza, razina karcinoembrionalnog antigena (CEA) < 80 µg/L, negativan nalaz limfnih čvorova, vrijeme od resekcije primarnog tumora do TJ-a > 2 godine i nepostojanje progresije tumora tijekom primjene kemoterapije (40, 41). Kao i u NETLM-u, i za CRCM se preispituje uloga TJ-a ne samo kao kurabilne opcije liječenja već i kao izvrsne opcije dugotrajne palijacije kod metastatskih tumora koji ne reagiraju na konvencionalne opcije onkološkog liječenja. Uloga adjuvantne kemoterapije nakon TJ-a još zahtijeva daljnju procjenu. Problematika pristupu TJ-u u CRCM-u iznimno je izazovna i zbog visoke prevalencije tumora.

U svim onkološkim indikacijama izazov je optimalni pristup prioritizaciji na transplantacijskoj listi. Važno i neistraženo područje je i uloga individualizirane imunosupresije na tijek bolesti nakon TJ-a. Rezultati objavljenih istraživanja

upućuju na povoljne učinke upotrebe mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*) inhibitora, dok je optimalan pristup primjeni uobičajenih imunosupresivnih režima, kao što su inhibitori kalcijneurina, nedovoljno proučavan (42). Buduće studije trebat će se usredotočiti na

to kako imunosupresija utječe na recidiv tumora, s obzirom na ulogu koju imunološko mikrokruženje ima na razvoju tumora i njegovu progresiju u jetri.

LITERATURA

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Erratum in: *J Hepatol.* 2019 Apr;70(4):817.
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018 Mar 31;391(10127):1301-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
3. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38. doi: 10.1055/s-2007-1007122.
4. Zhang J, Mavros MN, Cosgrove D i sur. Impact of a single-day multidisciplinary clinic on the management of patients with liver tumours. *Curr Oncol.* 2013 Apr;20(2):e123-31. doi: 10.3747/co.20.1297.
5. Vitale A, Farinati F, Pawlik TM i sur. The concept of therapeutic hierarchy for patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter cohort study. *Liver Int.* 2019 Aug;39(8):1478-1489. doi: 10.1111/liv.14154.
6. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J i sur; Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2008 May 21;100(10):698-711. doi: 10.1093/jnci/djn134.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R i sur. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14;334(11):693-9. doi: 10.1056/NEJM199603143341104.
8. Yao FY, Ferrell L, Bass NM i sur. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 001 Jun;33(6):1394-403. doi: 10.1053/jhep.2001.24563.
9. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R i sur; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Jan;10(1):35-43. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5.
10. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology.* 2009 Mar;49(3):832-8. doi: 10.1002/hep.22693.
11. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R i sur. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology.* 2015 Jul;62(1):158-65. doi: 10.1002/hep.27787.
12. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T i sur; Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012 Oct;143(4):986-94.e3; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.052.
13. Reig M, Forner A, Rimola J i sur. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022 Mar;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
14. Tan DJH, Lim WH, Yong JN i sur. UNOS Down-Staging Criteria for Liver Transplantation of Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis of 25 Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jun;21(6):1475-1484. doi: 10.1016/j.cgh.2022.02.018.
15. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S i sur. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):947-956. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30224-2. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Aug;21(8):e373. .
16. Filipec Kanižaj T, Dinjar Kujundžić P, Ostojić A i sur. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma - should we perform downstaging? *Croat Med J.* 2022 Aug 31;63(4):317-325. doi: 10.3325/cmj.2022.63.317.
17. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS i sur. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):358-380. doi: 10.1002/hep.29086.
18. Singal AG, Llovet JM, Yarrow M i sur. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2023 Dec 1;78(6):1922-1965. doi: 10.1097/HEP.000000000000466. Epub 2023 May 22. Erratum in: *Hepatology.* 2023 Oct 16.
19. De Vreede I, Steers JL, Burch PA i sur. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2000 May;6(3):309-16. doi: 10.1053/lv.2000.6143.
20. Heimbach JK, Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma after aggressive neoadjuvant therapy: a new paradigm for liver and biliary malignancies? *Surgery.* 2006 Sep;140(3):331-4. doi: 10.1016/j.surg.2006.01.010.
21. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM i sur. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology.* 2012 Jul;143(1):88-98.e3; quiz e14. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.008.

22. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Surgery for cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2008;10(3):186-9. doi: 10.1080/13651820801992542.
23. Gores GJ, Darwish Murad S, Heimbach JK, Rosen CB. Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma. *Dig Dis*. 2013;31(1):126-9. doi: 10.1159/000347207.
24. Machairas N, Kostakis ID, Tsilimigras DI, Prodromidou A, Moris D. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020 Jan;34(1):100516. doi: 10.1016/j.trre.2019.100516.
25. Moris D, Kostakis ID, Machairas N i sur. Comparison between liver transplantation and resection for hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Jul 31;14(7):e0220527. doi: 10.1371/journal.pone.0220527.
26. Shannon AH, Ruff SM, Schenk AD, Washburn K, Pawlik TM. Updates and Expert Opinions on Liver Transplantation for Gastrointestinal Malignancies. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jul 13;59(7):1290. doi: 10.3390/medicina59071290.
27. Sapisochin G, Ivanics T, Heimbach J. Liver Transplantation for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Ready for Prime Time? *Hepatology*. 2022 Feb;75(2):455-472. doi: 10.1002/hep.32258.
28. Lerut J, Iesari S. Vascular tumours of the liver: a particular story. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep 14;3:62. doi: 10.21037/tgh.2018.09.02.
29. Lerut JP, Orlando G, Adam R i sur; European Liver Transplant Registry. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epitheloid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg*. 2007 Dec;246(6):949-57; discussion 957. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815c2a70.
30. Pavel M, O'Toole D, Costa F i sur; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85. doi: 10.1159/000443167.
31. Gedaly R, Daily MF, Davenport D i sur. Liver Transplantation for the Treatment of Liver Metastases From Neuroendocrine Tumors: An Analysis of the UNOS Database. *Arch Surg*. 2011;146(8):953-958. doi:10.1001/archsurg.2011.186.
32. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I i sur. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery*. 2017 Sep;162(3):525-536. doi: 10.1016/j.surg.2017.05.006.
33. Ilić D, Kunac N, Borčić T i sur. Liver transplantation in patients with neuroendocrine tumors: a case series and literature review. *Croat Med J*. 2021 Feb 28;62(1):44-51. doi: 10.3325/cmj.2021.62.44.
34. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J i sur. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *Am J Transplant*. 2016 Oct;16(10):2892-2902. doi: 10.1111/ajt.13831.
35. Maspero M, Rossi RE, Sposito C, Coppa J, Citterio D, Mazzaferro V. Long-term outcomes of resection versus transplantation for neuroendocrine liver metastases meeting the Milan criteria. *Am J Transplant*. 2022 Nov;22(11):2598-2607. doi: 10.1111/ajt.17156.
36. Citterio D, Coppa J, Sposito C i sur. The Role of Liver Transplantation in the Treatment of Liver Metastases from Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2023 Nov;24(11):1651-1665. doi: 10.1007/s11864-023-01124-w.
37. Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V i sur. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2015 Jan;17(1):23-8. doi: 10.1111/hpb.12308.
38. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B i sur; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Nov;14(12):1208-15. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9.
39. Hagness M, Foss A, Line PD i sur. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2013 May;257(5):800-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182823957.
40. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM i sur. Survival Following Liver Transplantation for Patients With Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases. *Ann Surg*. 2020 Feb;271(2):212-218. doi: 10.1097/SLA.0000000000003404.
41. Dueland S, Grut H, Syversveen T, Hagness M, Line PD. Selection criteria related to long-term survival following liver transplantation for colorectal liver metastasis. *Am J Transplant*. 2020 Feb;20(2):530-537. doi: 10.1111/ajt.15682.
42. Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 May;49(10):1260-1273. doi: 10.1111/apt.15253.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju, KB Merkur
Zajčeva 19, 10 000 Zagreb
e-mail: Tajana.Filipec.Kanizaj@kb-merkur.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

17. siječnja 2024./January 17, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

22. siječnja 2024./January 22, 2024

