

Tumori nakon transplantacije jetre

Tumors after Liver Transplantation

ZRINKA MIŠEĆIĆ DOLIĆ¹, BRUNO ŠKURLA¹, TINA BORČIĆ¹, NINO KUNAC¹, DIANA ILIĆ¹, ANA BAINRAUCH¹, LOVRO DOLIĆ²

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

SAŽETAK _____ Sve dulje preživljenje nakon transplantacije jetre povezano je s porastom kasnih komplikacija. Najčešći uzrok mortaliteta godinama nakon transplantacije jetre su *de novo* maligne bolesti i recidivi malignih bolesti. Najčešće *de novo* maligne bolesti nakon transplantacije jetre su maligni tumori kože, posttransplantacijska limfoproliferativna bolest, maligni tumori pluća i maligni tumori gastrointestinalnog sustava. Kako bismo prevenirali i u ranom stadiju dijagnosticirali malignu bolest kod pacijenta kojem je transplantirana jetra, potrebno je educirati pacijenta, provoditi redovite kontrolne preglede te odabrati imunosupresivnu terapiju prilagođenu pacijentu. U slučaju dijagnosticirane maligne bolesti kod pacijenta s transplantiranim jetrom potrebno je provoditi odgovarajuće liječenje čime značajno utječemo na produljenje preživljenja i poboljšanje kvalitete života pacijenata nakon transplantacije jetre.

KLJUČNE RIJEČI: transplantacija jetre, komplikacije, maligne bolesti, tumori

SUMMARY _____ More prolonged survival after liver transplantation is associated with an increase in late complications after liver transplantation. The most common causes of death years after liver transplantation are *de novo* malignant diseases and recurrences of malignant diseases. The most common *de novo* malignant diseases after liver transplantation are malignant skin tumors, post-transplantation lymphoproliferative disease, lung tumors, and gastrointestinal tumors. In order to prevent and diagnose malignant disease in liver transplant patients at an early stage, it is necessary to educate patients, carry out regular check-ups, reduce immunosuppressive therapy, and adapt it to the patient. In the case of a diagnosed *de novo* malignant disease in liver transplant patients at an early stage, it is necessary to educate patients, carry out regular check-ups, reduce immunosuppressive therapy, and adapt it to a patient. In the case of a diagnosed *de novo* malignant disease in patients after liver transplant, it is necessary to carry out adequate treatment. In this way, we can prolong patients' survival after liver transplantation and improve their quality of life.

KEY WORDS: liver transplantation, complications, malignant diseases, tumors



Uvod

Republika Hrvatska je među vodećim zemljama u svijetu po stopi transplantacija jetre (1). Unatrag nekoliko godina maligne su bolesti u porastu među indikacijama za transplantaciju jetre gdje predstavljaju 26 % indikacija s hepatocelularnim karcinomom kao najčešćom indikacijom (81 %). Potom slijedi hilarni kolangiocelularni karcinom nakon neoadjuvantne terapije kod odabranih pacijenata (75 %), dok je treća vodeća maligna bolest kao uzrok transplantacije jetre (19 %) metastatski neuroendokrini tumor (2). Stopa transplantacije jetre u Republici Hrvatskoj je 23 do 33 na milijun stanovnika (3).

Najčešći uzroci mortaliteta nakon transplantacije jetre su smrti zbog prirodnih uzroka (21,6 %), maligne bolesti (20,9 %), infekcije (18,7 %), recidivi bolesti jetre (18,7 %) (4).

Maligne bolesti nakon transplantacije jetre i recidivi maligne bolesti

Maligne bolesti nakon transplantacije jetre su *de novo* maligne bolesti i recidivi maligne bolesti dijagnosticirane prije transplantacije jetre. *De novo* maligne bolesti nakon

transplantacije jetre definiramo kao maligne bolesti dijagnosticirane najmanje 30 dana od dana transplantacije, nisu relaps metastatske bolesti dijagnosticirane prije transplantacije i nisu nastale prijenosom od donora.

U studiji u kojoj je sudjelovalo 2100 pacijenata starijih od 18 godina kojima je transplantirana jetra između siječnja 2006. i prosinca 2017., 21 (1 %) je oboljelo od *de novo* maligne bolesti nakon transplantacije (20 muškaraca i 1 žena u dobi od 50 ± 8,8 godina). Sedam pacijenata oboljelo je od *de novo* orofaringealnoga karcinoma, 4 od *de novo* karcinoma pluća, 2 od skvamoznoga karcinoma kože, 2 od limfoma, po 1 od malignoma mozga, debelog crijeva, želuca, jajnika, gušterače i prostate. Ovi *de novo* malignomi dijagnosticirani su u medijanu praćenja od 42 mjeseca (32 – 73) nakon transplantacije jetre. Za vrijeme medijana praćenja od 38 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze *de novo* maligne bolesti, 6 pacijenata je umrlo. Pacijenti koji su transplantirani zbog alkoholne ciroze jetre imali su veću učestalost *de novo* maligne bolesti u odnosu na pacijente transplantirane zbog drugih etioloških uzroka ciroze jetre (5). Oko 30 % smrti deset godina nakon transplantacije jetre

uzrokovano je *de novo* malignom bolešću. Rizični čimbenici *de novo* malignih bolesti uključuju imunosupresivnu terapiju, dob pacijenta, anamnezu alkoholne bolesti jetre ili primarnoga sklerozirajućega kolangitisa, pušenje, infekciju onkogenim virusima i druge (6).

Kako prevenirati odbacivanje jetrenog presatka?

Kako bismo prevenirali odbacivanje jetrenog presatka, pacijenti kojima je transplantirana jetra moraju redovito uzimati imunosupresivnu terapiju koja ima značajne nuspojave, a jedna od njih je povećana incidencija malignoma.

Skupine imunosupresivnih lijekova su:

1. Kortikosteroidi koje u većim dozama primjenjujemo tijekom transplantacije jetre, a zatim smanjujemo dozu do prekida ili doze održavanja.
2. Kalcijneurinski inhibitori su imunosupresivi koji su osnova imunosupresivne terapije održavanja i primjenjuju se cijelo vrijeme trajanja jetrenog presatka. Imunosupresivi iz grupe kalcijneurinskih inhibitora (ciklosporin, takrolimus) induciraju neke značajne nuspojave kao što su akutna i kronična nefrotoksičnost, neurotoksičnost, arterijska hipertenzija, dislipidemija i nastanak malignoma (7). Početna se doza ubrzo nakon transplantacije jetre snižava na dozu održavanja.
3. Antimetaboliti (mikofenolat mofetil, azatioprin) su imunosupresivi čija primjena počinje tijekom same transplantacije i nastavlja se dok traje presadak. Najčešće nuspojave antimetabolita su supresija koštane srži, mučnina, povraćanje, a rijetko i hepatitis.
4. mTOR inhibitori (engl. *mammalian target of rapamycin*), čiji su glavni predstavnici sirolimus i everolimus, imunosupresivi su poznati po svojim antiproliferativnim učincima, smanjenju rizika recidiva ili *de novo* maligne bolesti nakon transplantacije jetre. Najčešće su im nuspojave hiperlipidemija i trombocitopenija (8).
5. Poliklonalna antitijela obuhvaćaju antilimfocitne globuline (AGL) i antitimocitne globuline (ATG). Oni smanjuju mogućnost pojave akutnog odbacivanja presatka i produljuju život presatka. Njihova primjena omogućuje kasnije uvođenje ciklosporina što smanjuje njegovu nefrotoksičnost.
6. Monoklonska antitijela (mAB) su imunosupresivi od kojih u transplantaciji jetre primjenjujemo deplecijska monoklonska antitijela, a ona dovode do destrukcije limfocita (muromonab-CD3, alemtuzumab).

Kako imunosupresivi u dugotrajnoj primjeni povećavaju incidenciju *de novo* malignoma i recidiva malignoma nakon transplantacije jetre, potrebno je ordinirati odgovarajuću imunosupresivnu terapiju.

Najčešći *de novo* maligni tumori i recidivi malignih tumora nakon transplantacije

Maligni tumori kože

Maligni tumori kože najčešći su *de novo* malignomi nakon transplantacije jetre kod odraslih primatelja. Najčešći su bazocelularni i planocelularni karcinomi. Njihova je incidencija u porastu. Desetogodišnja incidencija raste od 10 % u Italiji, 20 % u sjevernoj Europi, do čak 70 % u Australiji (9). Više od 50 % nemelanomskih karcinoma kože nalazi se na dijelovima tijela koji su izloženi suncu kao što su glava i ruke. Primjer pacijenta s tumorima kože na dijelovima tijela izloženim suncu kojemu je transplantirana jetra, a koji nije odlazio na preporučene dermatološke kontrole je pacijent s tumorom kože frontalne regije glave (slika 1.) i tumorom kože lica (slika 2.). Transplantirani pacijenti koji su liječeni od karcinoma kože imaju 49 puta veći rizik recidiva u odnosu na one koji nisu liječeni od karcinoma kože. Infekcija humanim papiloma virusom, životna dob, tip kože, prethodni malignomi kože, plave ili svijetlo smeđe oči, CD4 limfocitopenija i aktinička keratoza u anamnezi u vezi su s učestalijim tumorima kože nakon transplantacije jetre (9, 10). Dugoročno kliničko iskustvo pokazuje da je ciklosporin jači prediktor *de novo* malignoma kože nakon transplantacije jetre, odnosno pacijenti liječeni ciklosporinom obole od *de novo* malignoma kože u kraćem vremenskom intervalu, nego pacijenti liječeni takrolimusom, što čini ciklosporin specifičnim rizičnim čimbenikom za *de novo* karcinom kože kod pacijenata nakon transplantacije jetre. U istraživanju Rademachera naveden je obrnut trend s padom incidencije malignoma kože kod transplantirane populacije što povezujemo s povećanim korištenjem zaštitnih sredstava protiv sunčeva zračenja, izbjegavanja izlaganju izravnome UV zračenju i primijenjenom protokolu imunosupresivne terapije. Godišnji dermatološki pregled kože i fotoprotekcija moraju biti obvezni kod svih transplantiranih pacijenata. Rana dijagnoza, agresivna terapija suspektne lezije uz što je moguće veću redukciju imunosupresivne terapije i konverzija u terapiju mTOR inhibitorima neke su od mjera smanjenja incidencije nemelanomskih posttransplantacijskih karcinoma kože (10).

Kaposijev sarkom

Kaposijev sarkom je angioproliferativni mukokutani tumor koji se javlja kod imunokompromitiranih pacijenata inficiranih humanim herpesvirusom 8. Kaposijev sarkom javlja se kod pacijenata s transplantiranom jetrom 500 puta češće nego među općom populacijom. Iskustvo pokazuje da je prevođenje pacijenta s protokola koji uključuje kalcijneurinski inhibitor na terapiju mTOR inhibitorom najbolja opcija zaustavljanja rasta ovog tumora (11).

Poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest

Poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest (PTLD) drugi je najčešći *de novo* maligni tumor kod pacijenata na-

SLIKA 1. Tumor kože na frontalnom dijelu glave kod pacijenta nakon transplantacije jetre



kon transplantacije jetre. Mnogi slučajevi PTLD-a povezani su s infekcijom Epstein-Barrovim virusom (EBV). Ako je transplantirani pacijent u prošlosti imao EBV infekciju, ona se može ponovo aktivirati kod imunosupresijom oslabljene imunološke odgovora. Ako pacijent s transplantiranom jetrom prije transplantacije jetre nije bio u kontaktu s EBV-om, nakon transplantacije mogu se pojaviti donorske EBV-om inficirane stanice. Pacijent koji prije transplantacije jetre nije bio u kontaktu s EBV-om, a inficiran je donorskim EBV-om, češće oboli od PTLD-a, koji se kod pacijenata s transplantiranom jetrom najčešće javlja u prvim mjesecima nakon transplantacije jetre kada su doze imunosupresiva koje pacijent uzima veće (12). Četiri su glavna tipa PTLD-a: rani PTLD, polimorfni PTLD, monomorfni PTLD i klasični Hodgkinov PTLD. U ranom PTLD-u limfociti i druge imunološke stanice nalaze se u limfnom čvoru, nisu kancerogene, ali imaju kancerogeni potencijal ako bolest ne liječimo. Rani PTLD obično liječimo reduciranjem doze ili promjenom imunosupresivne terapije. U slučaju da redukcija doze imunosupresivne terapije nije dovoljna ili to pacijent ne može tolerirati, u terapiju se uvodi rituksimab. U polimorfnom PTLD-u nastaju različiti abnormalni limfociti. Mogu biti u limfnom čvoru ili ekstranodalno. Liječimo ga reduciranjem doze imunosupresivne terapije uz rituksimab s kemoterapijom ili bez kemoterapije (CHOP protokol). Monomorfni PTLD je najčešći tip. Liječenje monomorfnog B staničnog PTLD-a provodimo reduciranjem imunosupresivne terapije uz monoterapiju rituksimabom i kemoterapiju. Kod pacijenata bez komorbiditeta s izraženim simptomima liječenje provodimo imunokemoterapijom. Klasični Hodgkinov limfom PTLD javlja se rijetko. Može nastati kao kasna komplikacija nakon transplantacije jetre. Liječimo ga reduciranjem imunosupresivne terapije, rituksimabom i kemoterapijom uz moguću radioterapiju (13).

SLIKA 2. Tumor kože lica kod pacijenta nakon transplantacije jetre



Stopa preživljenja je značajno bolja kod pacijenata na imunosupresivnom protokolu koji uključuje takrolimus u odnosu na protokole s ciklosporinom (81,2 % vs. 50 % poslije pet godina od dijagnoze PTLD-a). Multidisciplinarni pristup koji uključuje prilagodbu imunosupresivne terapije, interferon, kirurške zahvate, radioterapiju i kemoterapiju primjenjujemo s ciljem smanjenja incidencije, liječenja ili recidiva posttransplantacijskih limfoproliferativnih bolesti (14).

Tumori glave i vrata

Tumori glave i vrata su manje učestali, ali su jedni od najmalignijih *de novo* tumora kod pacijenata s transplantiranom jetrom. Pisellijska studija rađena na 2770 pacijenata kojima je transplantirana jetra potvrdila je sklonost obolijevanju od *de novo* malignoma glave i vrata kod pacijenata s nikotinizmom i alkoholnom bolešću jetre u anamnezi. Petogodišnja stopa preživljenja je 35 % sa standardiziranom stopom incidencije koja raste do 11,2 % kod pacijenata s transplantiranom jetrom zbog alkoholne ciroze jetre (15). Nikotin je povezan s nastankom tumora ždrijela i jezika, dok alkohol igra predominantnu ulogu u nastanku *de novo* malignoma orofaringealne regije i malignoma gornjega aerodigestivnog trakta kod pacijenata s transplantiranom jetrom. Redoviti godišnji pregledi uha, grla i nosa trebaju biti provedeni kod transplantiranih pacijenata s nikotinizmom i alkoholizmom u povijesti bolesti.

Karcinom pluća

Karcinom pluća jedan je od najčešćih malignoma dijagnosticiranih nakon transplantacije jetre. Međutim, rizik karcinoma pluća kod pacijenata nakon transplantacije jetre u usporedbi s općom populacijom je nejasan. Metaanaliza

koja uključuje 15 studija, u kojoj je 76 897 pacijenata kojima je transplantirana jetra, pokazuje značajno veći rizik oboljevanja od karcinoma pluća kod pacijenata kojima je transplantirana jetra u odnosu na netransplantirane pacijente (SIR 2,06). Metaanaliza pokazuje da pacijenti kojima je transplantirana jetra dvostruko češće obole od karcinoma pluća u odnosu na opću populaciju (16).

Kolorektalni karcinom

Pacijenti kojima je transplantirana jetra imaju veću prevalenciju kolorektalnoga karcinoma u odnosu na opću populaciju. Kod ovih pacijenata malignom kolona najčešće bude dijagnosticiran između prve i četvrte godine nakon transplantacije jetre. Rizik raste do 5,6 % kod pacijenata transplantiranih zbog primarnoga sklerozirajućega kolangitisa. Iako su podaci o pacijentima oboljelim od primarnoga sklerozirajućega kolangitisa i upalne bolesti crijeva još uvijek oskudni, veći rizik nastanka kolorektalnoga karcinoma dobro je poznat. Nakon 5 godina od transplantacije jetre rizik se povećava na 15 % pa praćenja moraju biti češća s ciljem rane detekcije nastanka tumora. Unatoč otkrivanju u ranom stadiju prognoza kolorektalnih metastaza kod pacijenata s transplantiranom jetrom je lošija nego kod opće populacije najvećim dijelom zbog imunosupresije koja smanjuje imunološki odgovor na tumorske stanice (17).

Karcinom dojke

Karcinom dojke i drugi ginekološki tumori učestaliji su kod pacijentica koje su na imunosupresivnoj terapiji nakon transplantacije jetre, nego u prethodno zdravoj populaciji. Brojne studije pokazuju vezu između imunosupresivne terapije i porasta onkogenih virusa što govori da imunosupresija vodi k povećanju rizika ovih malignoma zbog replikacije onkogenih virusa kao što su EBV, *herpes simplex* 1 i 2, humani papiloma virus (18). U provedenim istraživanjima interval između transplantacije jetre i dijagnoze *de novo* malignoma dojke bio je duži kod pacijentica koje su bile na terapiji takrolimusom u odnosu na pacijentice koje su bile na terapiji ciklosporinom. Interval od transplantacije jetre do dijagnoze karcinoma dojke kod pacijentica na terapiji takrolimusom bio je 53,6 mjeseci, a interval do pojave karcinoma dojke kod transplantiranih pacijentica na terapiji ciklosporinom bio je 33,7 mjeseci. U smislu prevencije ovih malignoma preporučujemo dati prednost takrolimusu u odnosu na ciklosporin te redovitu mamografiju, ultrazvuk dojki i ginekološki pregled (18).

Hepatocelularni karcinom

Hepatocelularni karcinom (HCC) najčešći je maligni tumor jetre. Sedmi je karcinom po učestalosti kod muškaraca, a

deveti kod žena. Najčešći je maligni tumor kod muškaraca Afrike i Jugoistočne Azije (19). Najveći rizik nastanka hepatocelularnoga karcinoma imaju bolesnici koji boluje od ciroze jetre. Bolesnike oboljele od ciroze jetre potrebno je redovito kontrolirati ehosonografski, magnetskom rezonancijom ili računalnom tomografijom kako bismo u ranoj fazi dijagnosticirali hepatocelularni karcinom (20). Najčešći etiološki čimbenici ciroze jetre u kojima nastaje hepatocelularni karcinom su alkohol, virusna etiologija (hepatitis C, B) i nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) (21). Najbolji način liječenja HCC-a je operacijsko liječenje ako se radi o resektabilnom tumoru u necirotičnoj jetri ili transplantacija jetre ako se radi o hepatocelularnom karcinomu unutar Milanskih kriterija u cirotičnoj jetri. Hepatocelularni karcinom je unutar Milanskih kriterija ako se radi o jednoj leziji promjera manjeg od 5 cm ili do 3 lezije od kojih je najveća promjera do 3 cm. Milanske kriterije danas iskustveno smatramo previše restriktivnima i ograničavajućima za mnoge pacijente kod kojih proširenim kriterijima za liječenje hepatocelularnoga karcinoma transplantacijom jetre možemo postići dobre kliničke rezultate. Istraživanja su pokazala da pacijenti koji imaju hepatocelularni karcinom unutar San Francisco kriterija imaju slične ishode nakon transplantacije jetre zbog hepatocelularnoga karcinoma s tumorom unutar Milanskih kriterija. San Francisco kriteriji su sljedeći: postojanje jedne lezije promjera do 6,5 cm ili 3 ili manje od 3 lezije od kojih je lezija najvećeg promjera do 4,5 cm, a ukupni promjer lezija je do 8 cm. Pacijenti oboljeli od hepatocelularnoga karcinoma su kandidati za transplantaciju jetre ako zadovoljavaju morfološke kriterije u kombinaciji s histološkim i biološkim markerima koji određuju biološke karakteristike tumora. Marker koji su u primjeni su alfa fetoprotein (AFP), des-gama-karboksi-protrombin (PIVKA-II), *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR), 18F-FDG PET/CT, tekuća biopsija s izoliranjem cirkulirajućih tumorskih stanica i dr. Kombinacija ovih karakteristika tumora određuje i njegov odgovor na lokoregionalnu terapiju (22).

Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju jetre zbog hepatocelularnoga karcinoma su prisutnost vaskularne invazije tumorom, prisutnost metastaza te bolest izvan Milanskih odnosno San Francisco kriterija (23).

Kod bolesnika koji boluju od HCC-a, uvrštenih na listu za transplantaciju jetre i čekaju transplantaciju, od velikog je značaja uloga lokoregionalne terapije u *downstagingu* ili *bridgingu*. Izvodi se u transplantacijskim centrima na način da je odabir pacijenata koji su kandidati za lokoregionalnu terapiju multidisciplinarnan. Procjenjuje se ne samo veličina tumora, funkcija jetre i opće stanje pacijenta nego i očekivano vrijeme čekanja na transplantaciju i korist lokoregionalne terapije za svakoga pojedinog pacijenta. Među različitim lokoregionalnim terapijama izbor metode

ovisi o veličini, broju i položaju tumora. Stopa preživljenja bolesnika koji su tretirani lokoregionalnom terapijom i tako dovedeni ili zadržani unutar Milanskih kriterija na listi za transplantaciju jetre slična je stopi preživljenja pacijenata koji su transplantirani zbog tumora koji je bez lokoregionalne terapije bio unutar Milanskih kriterija (24).

Hepatocelularni karcinom – najčešći recidiv tumora nakon transplantacije jetre

Hepatocelularni karcinom najčešći je recidiv tumora nakon transplantacije jetre. Recidiv ovog malignoma nakon transplantacije jetre liječimo ovisno o proširenosti bolesti. Odluku o izboru metode liječenja donosimo ovisno o lokalizaciji i proširenosti recidiva hepatocelularnoga karcinoma. Promjena doze i promjena vrste imunosupresivne terapije prvi je korak u liječenju. Imunosupresivni protokoli s ranim smanjenjem kalcijneurinskih inhibitora kod transplantiranih pacijenata s hepatocelularnim karcinomom dovode do rjeđe pojave recidiva tumora. Kada je recidiv resektabilan, terapija izbora je kirurško liječenje. Multiple udaljene metastaze recidiva hepatocelularnoga karcinoma nakon transplantacije jetre kontraindikacija su za kurativno kirurško liječenje. Resekcija transplantata kod intrahepatalnog recidiva hepatocelularnoga karcinoma ima najbolju prognozu u smislu preživljenja. Ako resekcija nije izvediva, primjenjujemo lokoregionalnu terapiju: transarterijsku kemoembolizaciju (TACE), radiofrekventnu ablaciju (RFA), mikrovalnu ablaciju (MWA). Stereotaksijska radioterapija (SBRT) je alternativa kod intrahepatalnih i ekstrahepatalnih recidiva (25).

U slučaju sistemske bolesti primjenjujemo inhibitore tirozin kinaze (TKIs), imunoterapiju i kemoterapiju ili multimodalno liječenje koje uključuje 2 ili više modaliteta terapije.

Klasični citostatici u terapiji recidiva HCC-a nakon transplantacije jetre nisu ciljana terapija, imaju brojne nuspojave i citotoksični su. Terapija doksorubicinom i FOLFOX-om (fluorouracil, leukovorin, oksaliplatin) ima insuficijentnu antitumorsku aktivnost u liječenju HCC-a, a izaziva ekscesivnu toksičnost kod pacijenata s cirozom jetre u podlozi HCC-a. Stoga je u tijeku razvoj sistemske terapije hepatocelularnoga karcinoma koja ima ciljano sistemsko djelovanje. U veliki broj ciljanih lijekova za liječenje HCC-a ubrajamo inhibitore tirozin kinaze (TKIs: sorafenib, regorafenib, lenvatinib, cabozantinib), monoklonalna protutijela (ramucirumab) i imunoterapiju (nivolumab i pembrolizumab) (26).

Kolangiocelularni karcinom

Transplantacija jetre metoda je liječenja kod selekcioniranih pacijenata s kolangiocelularnim karcinomom. Kolangiocelularni karcinom drugi je najčešći primarni malignom jetre

nakon HCC-a. Incidencija mu raste u posljednjim desetljećima. Intrahepatalni kolangiocelularni karcinom (iCCA) čini 20 % svih kolangiocelularnih karcinoma. Recentne analize rezultata liječenja intrahepatalnoga kolangiokarcinoma transplantacijom jetre pokazuju kako je transplantacija jetre potencijalno izvediva opcija za visoko selekcionirane pacijente. Transplantacija jetre kod iCCA prvenstveno je relevantna u dva slučaja. Prvi slučaj odnosi se na pacijente s vrlo ranom bolešću: jedan tumor veličine do 2 cm u cirotičnoj jetri kod koje resekcija jetre ne može biti opcija liječenja. Drugi su slučaj pacijenti s lokalno uznapredovalim intrahepatalnim kolangiocelularnim karcinomom kod kojih je lokalna uznapredovalost suviše proširena da bi resekcija bila izvediva. Preliminarni rezultati opisuju transplantaciju jetre u selektiranih grupa pacijenata s lokalno proširenim intrahepatalnim kolangiocelularnim karcinomom koji su odgovorili na neoadjuvantnu terapiju i u fazi su stabilne bolesti. Potrebno je istraživati rezultate studija koje uključuju transplantaciju jetre kao način liječenja intrahepatalnoga kolangiokarcinoma, izazove i mogućnosti u budućnosti. Kod pacijenata s neresektabilnim kolangiocelularnim karcinomom indicirana je sistemska terapija. Pacijenti s intrahepatalnim kolangiocelularnim karcinomom nisu kandidati za radiofrekventnu ablaciju (RFA) ili transarterijsku kemoembolizaciju (TACE) prema NCCN smjernicama, dok RFA može biti primijenjena kod selekcioniranih pacijenata koji ne mogu biti kandidati za resekciju jetre zbog loše jetrene funkcije ili rekurentnoga intrahepatalnoga kolangiocelularnoga karcinoma prema JSH smjernicama. Kemoterapijski protokol kod kolangiocelularnih karcinoma zasniva se na terapiji gemcitabinom i cisplatinom (27, 28).

Neuroendokrini tumori

Neuroendokrini tumori (NET) su rijetki tumori obično sporog napredovanja čije se metastaze najčešće šire u jetru u vidu multiplih tumora difuzno u jetri pa je često resekcija tumora iz tog razloga nemoguća. U slučaju neresektabilnih metastaza i isključenja ekstrahepatalne proširenosti bolesti pacijente s metastazama NET-a liječimo transplantacijom jetre. Ciljane terapije nakon transplantacije jetre zbog NET-a su terapija everolimusom (5 mg dnevno) ili sunitinibom 37,5 mg dnevno kod NET-a G1 i G2 u palijativne svrhe da produžimo vrijeme do pojave recidiva bolesti. Rezultati nakon liječenja transplantacijom jetre u navedenoj indikaciji komparabilni su rezultatima preživljenja pacijenata nakon transplantacije jetre s drugim indikacijama. Petogodišnja stopa preživljenja je 47 do 71 %. Međutim, stopa recidiva NET-a nakon transplantacije jetre je visoka (31 do 57 %). Kod pacijenata s recidivom NET-a nakon transplantacije jetre liječenje se provodi najčešće kombinacijom mTOR inhibitora u kombinaciji sa sistemskom kemoterapijom (29).

Zaključak

Rezultati studije koja uključuje 1793 odrasla pacijenta kojima je transplantirana jetra u Nacionalnom sveučilištu u Seulu pokazuju da je *de novo* maligna bolest vodeći uzrok smrti pet godina nakon transplantacije jetre, ali ne i u prvih pet godina nakon transplantacije jetre (30).

De novo maligne bolesti ključni su čimbenik koji utječe na dugoročno preživljenje nakon transplantacije jetre. Kvalitetan probir i edukacija pacijenata i liječenje od strane multidisciplinarnog tima izuzetno su važni za poboljšanje dugog preživljenja i što bolju kvalitetu života pacijenata kojima je transplantirana jetra.

LITERATURA

- Mah J, Johnston-Webber C, Prionas A i sur. Organ Donation in Croatia: The Importance of a National Champion, a Comprehensive Plan, and International Collaborations. *Transpl Int.* 2023 May 25;36:11011. doi: 10.3389/ti.2023.11011.
- Mrzljak A, Mikulic D, Basic M, Vukovic J, Jadrijevic S, Kocman B. Liver Transplantation in Croatia: "David Among Goliaths". *Transplantation.* 2021 Jul 1;105(7):1389-1391. doi: 10.1097/TP.0000000000003453.
- IRODaT - The International Registry of Organ Donation and Transplantation. Dostupno na: <https://www.irodat.org/>. Datum pristupa: 25. 1. 2024.
- Nensi A, Chandok N. Causes of death after liver transplantation. *Ann Hepatol.* 2012 May-Jun;11(3):415-7.
- Tiwari A, Saigal S, Choudhary NS i sur. De Novo Malignancy After Living Donor Liver Transplantation: A Large Volume Experience. *J Clin Exp Hepatol.* 2020 Sep-Oct;10(5):448-452. doi: 10.1016/j.jceh.2020.02.001.
- Singh A, De A, Singh V. Post-transplant malignancies in alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 5;5:30. doi: 10.21037/tgh.2019.11.18.
- Safarini OA, Keshavamurthy C, Patel P. Calcineurin Inhibitors. 2023 Nov 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
- Nashan B. mTOR Inhibition and Clinical Transplantation: Liver. *Transplantation.* 2018 Feb;102(2S Suppl 1):S19-S26. doi: 10.1097/TP.0000000000001690.
- Otley CC, Pittelkow MR. Skin cancer in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2000 May;6(3):253-62. doi: 10.1053/lv.2000.6352.
- Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. *Dermatol Surg.* 2012 Oct;38(10):1622-30. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02520.x.
- Burra P, Rodriguez-Castro KI. Neoplastic disease after liver transplantation: Focus on *de novo* neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 7;21(29):8753-68. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8753.
- Kamdar KY, Rooney CM, Heslop HE. Posttransplant lymphoproliferative disease following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011 Jun;16(3):274-80. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283465715.
- Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013 Sep;8(3):173-83. doi: 10.1007/s11899-013-0162-5.
- Zimmermann H, Trappe RU. Therapeutic options in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Ther Adv Hematol.* 2011 Dec;2(6):393-407. doi: 10.1177/2040620711412417.
- Piselli P, Burra P, Lauro A i sur; Italian Transplant and Cancer Cohort Study. Head and neck and esophageal cancers after liver transplant: results from a multicenter cohort study. Italy, 1997-2010. *Transpl Int.* 2015 Jul;28(7):841-8. doi: 10.1111/tri.12555.

16. Fu C, Li X, Chen Y, Long X, Liu K. Lung cancer incidences after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2023 Aug;12(15):16119-16128. doi: 10.1002/cam4.6265.
17. Manzia TM, Angelico R, Gazia C i sur. De novo malignancies after liver transplantation: The effect of immunosuppression-personal dana and review of literature.. *World J Gastroenterol.* 2019 Sep 21;25(35):5356-5375. doi: 10.3748/wjg.v25.i35.5356
18. Oruc MT, Soran A, Jain AK, Wilson JW, Fung J. De novo breast cancer in patients with liver transplantation: University of Pittsburgh's experience and review of the literature. *Liver Transpl.* 2004 Jan;10(1):1-6. doi: 10.1002/lt.20025.
19. Muñoz N, Bosch N. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. U: *Neoplasms of the Liver*. Dostupno na: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-4-431-68349-0_1. Datum pristupa: 25. 1. 2024.
20. Tarao K, Nozaki A, Ikeda T i sur. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases-meta-analytic assessment. *Cancer Med.* 2019 Mar;8(3):1054-1065. doi: 10.1002/cam4.1998.
21. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog.* 2017 May 29;16:1. doi: 10.4103/jcar.JCar_9_16.
22. Shimamura T, Goto R, Watanabe M, Kawamura N, Takada Y. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: How Should We Improve the Thresholds? *Cancers (Basel).* 2022 Jan 14;14(2):419. doi: 10.3390/cancers14020419.
23. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and contraindications for liver transplantation. *Int J Hepatol.* 2011;2011:121862. doi: 10.4061/2011/121862..
24. Crocetti L, Bozzi E, Scalise P i sur. Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 5;13(21):5558. doi: 10.3390/cancers13215558.
25. Sarici B, Isik B, Yilmaz S. Management of Recurrent HCC After Liver Transplantation. *J Gastrointest Cancer.* 2020 Dec;51(4):1197-1199. doi: 10.1007/s12029-020-00498-6.
26. Wai Ling Khoo TS, Rehman A, Olynyk JK. Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. In: Tirnitz-Parker JEE, editor. *Hepatocellular Carcinoma [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019 Oct 24. Chapter 7.*
27. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Feb;15(2):95-111. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
28. 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.
29. Kim J, Zimmerman MA, Hong JC. Liver transplantation in the treatment of unresectable hepatic metastasis from neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Oncol.* 2020 Jun;11(3):601-608. doi: 10.21037/jgo.2019.11.03.
30. Kim S, Rovgaliyev B, Lee JM, Lee KW, Hong SK, Cho JH, Yoon KC, Yi NJ, Suh KS. Clinical Significance of De Novo Malignancy After Liver Transplant: A Single-Center Study. *Transplant Proc.* 2021 Jan-Feb;53(1):200-206. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.148.



ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

Zrinka Dolić Mišetić, dr. med.
 Zavod za gastroenterologiju, KB Merkur
 Zajčeva 19, 10 000 Zagreb
 e-mail: Zrinka.Misetic-Dolic@kb-merkur.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

24. siječnja 2024./January 24, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

30. siječnja 2024./January 30, 2024

