

Transplantacija jetre kod primarnih i sekundarnih tumora jetre

Ćorić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:661552>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-01**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U
ZAGREBU
MEDICINSKI
FAKULTET**

Marija Ćorić

**Transplantacija jetre kod primarnih i
sekundarnih tumora jetre**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Anne Mrzljak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS I OBJAŠNJENJE KORIŠTENIH KRATICA

AFP – alfa-fetoprotein

AFP-L3 – frakcija AFP-a koja reagira s aglutininom leće

ALPPS – eng. Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy

anti-HBc – protutijela na anti-hepatitis B core antigen

BCLC – eng. Barcelona Clinic Liver Cancer system

CCA – kolangiokarcinom

CRLM – jetrene metastaze kolorektalnog karcinoma, eng. Colorectal Liver Metastases

CT – kompjuterizirana tomografija, eng. Computed Tomography

ctDNA – cirkulirajuća tumorska DNA, eng. circulating tumor DNA

CTLA-4 – citotoksični T-limfocitni antigen 4, eng. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

CTP – Child-Turcotte-Pugh skor

DAA – izravno djelujući antivirusni lijekovi, eng. direct-acting antivirals

DBD – donacija nakon moždane smrti, eng. donation after brain death

dCCA – distalni kolangiokarcinom, eng. Distal Cholangiocarcinoma

DCD – donacija nakon srčane smrti, eng. donation after circulatory death

DCP – des-gama-karboksilni protrombin, eng. Des-gamma-carboxy Prothrombin

DDLT – transplantacija jetre preminulog donora, eng. deceased donor liver transplantation

ELTR – eng. European Liver Transplantation Registry

ET – Eurotransplant

FLR – funkcionalni volumen jetre, eng. Future Liver Remnant

Gd-EOB-DTPA MRI – MRI s kontrastnim sredstvom gadolinij etoksibenzil dietilentrijamin pentaacetat, eng. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI

GLOBOCAN – Globalni registar raka

HBV – hepatitis B virus

HCC – hepatocelularni karcinom, eng. Hepatocellular Carcinoma

HCV – hepatitis C virus

HEHE – hepatalni epitelioidni hemangioendoteliom

iCCA – intrahepatalni kolangiokarcinom, eng. intrahepatic Cholangiocarcinoma

ICPI – inhibitori imunoloških kontrolnih točaka, eng. immune checkpoint inhibitors

INR - međunarodni normalizirani omjer, eng. International Normalized Ratio

IVC – donja šuplja vena, eng. inferior vena cava

KBC Zagreb - Klinički bolnički centar Zagreb

KB Merkur - Klinička bolnica Merkur

LDLT – transplantacija jetre živog donora, eng. Living Donor Liver Transplantation

LRT – lokoregionalna terapija, eng. Locoregional Therapy

MASLD - metabolički sindrom povezan s masnom bolesti jetre, eng. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

MELD – model završne faze bolesti jetre, eng. Model of end stage liver disease

MODEL – eng. The Model of Recurrence After Liver Transplantation

MRD – minimalna rezidualna bolest, eng. Minimal residual disease

MRI – magnetna rezonanca, eng. Magnetic Resonance Imaging

MT2 – Metroticket 2.0

MVI – mikrovaskularna invazija

NET – neuroendokrini tumori

NETLM – jetrene metastaze neuroendokrinih tumora, eng. Neuroendocrine Tumor Liver Metastases

NLR – omjer neutrofila i limfocita, eng. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

OS – ukupno preživljenje, eng. Overall Survival

pCCA – perihilarni kolangiokarcinom, eng. perihilar Cholangiocarcinoma

PD-1 – protein programirane stanične smrti 1, eng. Programmed Cell Death Protein 1

PEI – perkutana injekcija etanola, eng. Percutaneous Ethanol Injection

5-FU – 5-fluorouracil

PVE – embolizacija portalne vene, eng. Portal Vein Embolization

RETREAT – eng. The Risk Estimation of Tumour Recurrence After Transplant

RFA – radiofrekventna ablacija

RFS – preživljenje bez povrata bolesti, eng. Recurrence-Free Survival

SAD – Sjedinjene Američke Države

SBRT – stereotaktička radioterapija cijelog tijela, eng. Stereotactic Body Radiation Therapy

TACE – transarterijska kemoembolizacija, eng. Transarterial Chemoembolization

TEG - tromboelastografija

TARE – transarterijska radioembolizacija, eng. Transarterial Radioembolization

TJ - transplantacija jetre (TJ)

TNM – eng. Tumor Nodes Metastasis system

UCSF – Sveučilište u Kaliforniji, San Francisco, eng. University of California, San Francisco

UNOS – eng. United Network for Organ Sharing

UPTS – eng. Up-to-7

UZV – ultrazvuk

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija, eng. World Health Organization

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2.. RAZVOJ TRANSPLANTACIJSKE ONKOLOGIJE	2
2.1 Počeci.....	2
2.2 Razvitak tehnika	2
2.2.1 DDLT	3
2.2.2 LDLT.....	4
2.3 Odabir kandidata.....	4
2.4 Multidisciplinarni pristup	6
2.5 Udruženja.....	7
2.6 Inovacije u transplantacijskoj onkologiji.....	7
3. PRIMARNI TUMORI JETRE.....	8
3.1 Hepatocelularni karcinom (HCC).....	8
3.1.1 Dijagnostika	8
3.1.2 Klasifikacija	9
3.1.3 Opcije liječenja.....	10
3.1.4 Kriteriji za transplantaciju.....	11
3.1.5 Povrat bolesti.....	12
3.2 Kolangiocelularni karcinom (CCA)	15
3.3 Hepatalni epitelioidni hemangioendoteliom (HEHE)	18
4. SEKUNDARNI TUMORI JETRE	19
4.1 Jetrene metastaze neuroendokrinih tumora (NELM)	19
4.2 Jetrene metastaze kolorektalnog karcinoma (CRLM).....	20
5. TRANSPLANTACIJSKA ONKOLOGIJA U HRVATSKOJ	22
6. ZAKLJUČAK	24
7. ZAHVALE	25
8. LITERATURA.....	26
9. ŽIVOTOPIS	37

SAŽETAK

TRANSPLANTACIJA JETRE KOD PRIMARNIH I SEKUNDARNIH TUMORA JETRE

Marija Ćorić

Transplantacija jetre predstavlja važnu metodu liječenja za različite maligne bolesti jetre. Dok se glavna transplantacija u malignomima provodi uslijed hepatocelularnog karcinoma, indikacije za transplantaciju se kontinuirano proširuju te se transplantacija danas primjenjuje i za određene oblike kolangiokarcinoma, hepatalni epitelioidni hemangioendoteliom, kao i za izolirane jetrene metastaze kolorektalnog karcinoma i neuroendokrinih tumora. Transplantacijska onkologija polje je koje spaja brojne grane medicine, a njenom razvoju znatno je doprinijelo unaprjeđenje kirurških tehnika, proširenje izbora donora, optimizacija kriterija za odabir primatelja, formiranje multinacionalnih udruženja sa svrhom bolje dostupnosti transplantata, primjena novih imunosupresivnih protokola, bolje razumijevanje biologije tumora i mnogi drugi uspjesi medicine. Hepatocelularni karcinom često je povezan sa cirozom jetre. Transplantacija jetre je ključna opcija liječenja za neresektabilni HCC. Objava Milanskih kriterija značila je preokret pri odabiru kandidata. Kriteriji su prošireni nastankom UCSF kriterija, a danas se koriste i različiti noviji sustavi, kao što su MT2, French AFP ili UPTS, koji u obzir uzimaju i biologiju tumora. Transplantacija jetre za kolangiokarcinom se koristi selektivno zbog visokog rizika povrata, ali može biti uspješna u pažljivo odabranim slučajevima intrahepatalnog kolangiokarcinoma. Hepatoepitelijalni karcinom je rijedak tumor jetre gdje transplantacija često nudi dobre dugoročne rezultate. Neuroendokrine metastaze u jetri mogu se liječiti transplantacijom u slučaju dobro diferenciranih tumora bez ekstrahepatalnih metastaza, dok je transplantacija jetre za kolorektalne metastaze pokazala poboljšane ishode u novijim studijama, ali još nije standardna praksa. Hrvatska se istaknula kao zemlja s visokom stopom transplantacija jetre, posebice u kontekstu malignih bolesti.

Ključne riječi: hepatocelularni karcinom; jetra; transplantacijska onkologija

SUMMARY

LIVER TRANSPLANTATION IN PRIMARY AND SECONDARY LIVER TUMORS

Marija Ćorić

Liver transplantation is an important treatment method for various malignant liver diseases. While the majority of transplants for malignancies are performed due to hepatocellular carcinoma, the indications for transplantation are continually expanding. Today, transplantation is also used for certain forms of cholangiocarcinoma, hepatic epithelioid hemangioendothelioma, as well as for isolated liver metastases from colorectal cancer and neuroendocrine tumors. Transplant oncology is a field that integrates numerous branches of medicine, significantly benefiting from advancements in surgical techniques, the expansion of donor selection, optimization of recipient selection criteria, the formation of multinational associations aimed at improving transplant accessibility, the application of new immunosuppressive protocols, a better understanding of tumor biology, and many other medical achievements. Hepatocellular carcinoma is often associated with liver cirrhosis. Liver transplantation is a key treatment option for unresectable HCC. The publication of the Milan criteria marked a turning point in candidate selection. These criteria were expanded with the creation of the UCSF criteria, and today various newer systems are also used, such as MT2, French AFP, or UPTS, which consider tumor biology. Liver transplantation for cholangiocarcinoma is used selectively due to the high risk of recurrence, but it can be successful in carefully selected cases of intrahepatic cholangiocarcinoma. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma is a rare liver tumor where transplantation often offers good long-term outcomes. Neuroendocrine liver metastases can be treated with transplantation in the case of well-differentiated tumors without extrahepatic metastases, while liver transplantation for colorectal metastases has shown improved outcomes in recent studies, but it is not yet standard practice. Croatia has distinguished itself as a country with a high rate of liver transplants, especially in the context of malignant diseases.

Keywords: hepatocellular carcinoma; liver; transplant oncology

1. UVOD

Transplantacija jetre (TJ) jedina je kurativna opcija liječenja pacijenata s nepovratnim akutnim ili kroničnim zatajenjem jetre. Razvila se od eksperimentalne metode s vrlo visokim mortalitetom u gotovo rutinski zahvat s dobrim stopama preživljavanja (1).

Hepatocelularni karcinom (HCC) i intrahepatalni kolangiokarcinom (iCCA) su najčešći primarni tumori jetre. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) i Globalnom registru raka (GLOBOCAN), HCC čini između 75% i 90% svih primarnih tumora jetre ovisno o geografskim i populacijskim razlikama. Na primjer, u regijama s visokim prevalencijom hepatitisa B i C infekcija, poput Azije i Afrike, HCC je dominantan. S druge strane, u područjima gdje su prisutni specifični faktori rizika, poput jugoistočne Azije, učestalost iCCA-a može biti značajno viša, dosežući i do 15% (2,3).

HCC i CCA godišnje se dijagnosticiraju u 841 000 pacijenata i uzrokuju 782 000 smrti. Kolorektalni karcinom se godišnje dijagnosticira u 1,8 milijuna ljudi, a procjenjuje se kako čak pola ovih karcinoma razvija jetrene metastaze (CRLM) (2,4).

Indikacije za transplantaciju mijenjale su se tijekom godina. Unatoč nižim posttransplantacijskim stopama preživljenja pri malignim indikacijama u odnosu na druga stanja, upravo je pri malignomima transplantacijom jetre postignut najveći napredak u preživljenju s obzirom na osnovnu bolest, što je uzrokovalo značajan porast učestalosti transplantacije u ovoj skupini pacijenata (5,6). Prema European Liver Transplantation Registryju (ELTR), u otprilike polovici svih transplantacija jetri provedenih do sada, indikacija je bio malignom jetre (7,8).

Uz zajednički razvoj transplantacije, onkologije i hepatologije razvila se era tzv. transplantacijske onkologije (9). Ovaj koncept nije nov, ali je nedavno zadobio novu pozornost (10). Smatra se kako je sam pojam „transplantacijska onkologija“ uveden 2015. godine (11), a prvi međunarodni konsenzusni sastanak o transplantacijskoj onkologiji, na temelju kojeg su objavljene prve zajedničke smjernice, održan je 2019. (12–14) Jetra je, za sada, jedini solidni organ u kojeg je postignuto uspješno liječenje malignoma metodom transplantacije organa (15,16).

2. RAZVOJ TRANSPLANTACIJSKE ONKOLOGIJE

2.1 Počeci

Prvu transplantaciju jetre u povijesti izveo je Thomas E. Starzl 1963. kada je ortotopno transplantirana jetra u trogodišnjeg primatelja koji je bolovao od bilijarne atrezije. Sama operacija rezultirala je smrću već na operacijskom stolu, ali je predstavljala početak nove ere u liječenju bolesti jetre (17). Prvom uspješnom transplantacijom jetre u čovjeka smatra se upravo transplantacija provedena uslijed maligne indikacije – 1967. Starzl je sa suradnicima transplantirao jetru u pacijenta dijagnosticiranog s hepatoblastomom, a posttransplantacijski vijek bio je 18 mjeseci, prije smrti uslijed metastatske bolesti (18).

2.2 Razvitak tehnika

Početni rezultati transplantacije jetre u liječenju malignoma pokazali su se lošima (19), ali od tada do danas postojale su brojne prekretnice u ovom polju, poput uvođenja kriterija moždane smrti 1968. (20), unaprjeđenja kirurških tehnika te razvitka imunosupresivnih lijekova poput ciklosporina 1979. (21) Za korekciju prvotnih koagulopatskih komplikacija velik doprinos pružila je tromboelastografija (TEG) (22). Hemodinamske nestabilnosti vezane uz isprva korištenu metodu veno-venskog bypassa otklonjene su uvođenjem „piggy-back“ metode. Naime, klasična metoda uklanjanja cijele jetre zajedno s dijelom donje šuplje vene (IVC) zahtijevala je privremeni zastoje protoka krvi, dok je nova metoda presijecanja samo donjeg i gornjeg kraja jetrene vene ostavila središnji dio IVC netaknut, omogućujući time kontinuirani venski protok tijekom operacije (23). Ranom postoperativnom mortalitetu u zaćecima TJ značajno je doprinosila bilijarna sepsa i opstrukcija, što se razriješilo rutinskim stvaranjem bilijarnih anastomoza putem T-tuba ili korištenjem Roux-en-Y rekonstrukcija. 1988. godine jedna od značajnih prekretnica u transplantaciji jetre bila je uvođenje hladne ishemijske perfuzije jetre. Ova metoda uključuje skladištenje jetre na niskim temperaturama (hipotermija), što omogućuje dulje skladištenje organa prije transplantacije i posljedično smanjuje vaskularne i bilijarne komplikacije (24,25). Jedan od značajnih doprinosa očuvanju doniranih organa bila je kasnije i normotermijska perfuzijska prezervacija jetre preminulog donora koja je smanjila ranu posttransplantacijsku disfunkciju presatka i ishemijske bilijarne komplikacije, dok je najznačajniji doprinos ove metode bila mogućnost korištenja jetara nakon cirkulacijske smrti

uz dodatnu procjenu jetara koje su formalno smatrane neprikladnima za transplantaciju (26,27). Važnu ulogu u transplantaciji imalo je i uvođenje u široku upotrebu izravno djelujućih antivirusnih lijekova (DAA), što je posljedično dovelo do značajnog pada potrebe za transplantacijom u pacijenata s HCV-om i povećalo bazen dostupnih jetara za druge indikacije (28).

2.2.1 DDLT

U području transplantacije jetre, oduvijek je bila prisutna diskrepancija između dostupnih doniranih transplantata i broja potrebitih primatelja (29). Kroz godine su se razvijale različite strategije s ciljem povećanja broja dostupnih jetara od preminulih donora (30).

Široko je rasprostranjena i dobro prihvaćena donacija jetre nakon moždane smrti (eng. donation after brain death, DBD), dok je donacija nakon srčane smrti (eng. donation after circulatory death, DCD) u nekim državama još uvijek pitanje rasprave. Rezultati nakon DCD transplantacije manje su uspješni nego nakon DBD transplantacije. Trogodišnje stope neuspjeha presađivanja kod DCD-a iznose 27,3%, dok su za DBD značajno manje – 18,2% (31). Ipak, presađivanje od donora sa srčanom smrću je sve više prisutno u praksi. U sustavu Eurotransplanta, DCD je prihvaćen nešto sporije nego u sustavu UNOS-a (30). Među preminulim donorima jetre, sve je veći broj i onih starije dobi (30). Fond donora proširuje se i korištenjem organa marginalne kvalitete, što sa sobom nosi i znatan rizik za potrebom retransplantacije (32). Doprinos transplantaciji dala je i transplantacija podijeljene jetre (eng. split liver donation). Prvu takvu transplantaciju izveo je Rudolph Pichlmayr 1988. (10) Optimalno se transplantati razdvajaju u prošireni desni režanj za odraslog primatelja i lijevi lateralni režanj za pedijatrijskog primatelja. Mogu se izvoditi i puni rascjepi, gdje se desni i puni lijevi režanj doniraju za dva odrasla primatelja (33).

Apsolutne kontraindikacije za preminule donore su karcinom i nekontrolirane infekcije. Stanja poput srčanog udara, hipotenzije, visokih razina serumskog natrija i jetrene steatoze zahtijevaju pažljivu procjenu, ali ne isključuju automatski mogućnost donacije organa (30). Za procjenu kvalitete donirane jetre važno je procijeniti i njen makroskopski izgled.

2.2.2 LDLT

U brojnim državama svijeta DDLT je zbog religijskih, kulturnih i političkih pitanja, vrlo rijetka praksa, što je značajno potaknulo razvoj transplantacije jetre od živog donora (eng. living donor liver transplantation, LDLT) (34,35). Ova je metoda sve prisutnija u svijetu transplantacije (30).

Glavne prednosti transplantacije od živog donora jesu odabir optimalno zdravog donora, minimalno vrijeme ishemije, elektivnost zahvata i određivanje vremena transplantacije prema potrebama i zdravstvenom stanju primatelja, a ne prema dostupnosti organa preminulog donora. Važna prednost LDLT-a u odnosu na DDLT je i mogućnost AB0-nekompatibilne transplantacije (30,36).

Ipak, ova revolucionarna metoda ima i određene manjkavosti. Morbiditet živoga donora jetre iznosi 30%, a mortalitet do 0,8% (37). Također, LDLT je kirurški zahtjevnije izvesti od transplantacije čitavoga organa (30). Preostalo tkivo jetre donora obnavlja se u prosjeku u roku tri mjeseca do 90% svog prvotnog volumena (30).

2.3 Odabir kandidata

Adekvatnog kandidata za transplantaciju jetre važno je u proces potrage za organom uključiti što ranije moguće. Ipak, prije uvrštavanja pacijenta na listu čekanja, potrebno je provesti detaljnu sustavnu evaluaciju (30).

Na temelju provedenih anamnestičkih, laboratorijskih, seroloških, radioloških i brojnih drugih pretraga, multidisciplinarni tim, u pacijenta koji će postati kandidat za transplantaciju, mora isključiti apsolutne kontraindikacije i raspraviti relativne kontraindikacije (30).

Potrebno je odgovoriti i na neka dodatna pitanja, poput:

- Je li pacijent u stanju preživjeti operaciju i postoperativni period?
- Koji je očekivani posttransplantacijski vijek života i kakva je njegova očekivana kvaliteta?
- Kakva je suradljivost razmatranog pacijenta?
- U pacijenta s anamnestičkim podatkom o šestomjesečnoj apstinenciji od alkohola/droge – kolika je vjerojatnost da će se pridržavati apstinencije dugoročno?
- Postoje li psihološke poteškoće pacijenta ili nedostatak podrške u njegovoj okolini koji bi značajno mogli utjecati na dugoročni rezultat transplantacije?

- Je li LDLD opcija? (30)

Model završne faze bolesti jetre (eng. Model of end stage liver disease, MELD score), prvobitno stvoren radi predviđanja preživljenja nakon postupka transjugularnog intrahepatičnog portosustavnog šanta, danas je prepoznat kao alat za bodovno rangiranje pacijenata na listi čekanja za jetru, kao i za predviđanje preživljenja pacijenata s krajnjim stadijem bolesti jetre (38,39). MELD skor se određuje na temelju serumskog kreatinina, međunarodnog normaliziranog omjera (INR) i bilirubina (30).

Formula za računanje MELD-a je sljedeća:

$$\text{MELD} = 3,78 \times \ln(\text{bilirubin}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,57 \times \ln(\text{kreatinin}) + 6,43 \quad (38).$$

Pacijenti dijagnosticirani s primarnim jetrenim malignomom ili jetrenim metastazama tumora drugih primarnih sijela uobičajeno se prezentiraju dobrom kliničkom slikom s niskim MELD-om te je u ovim slučajevima, kad standardni MELD bodovi ne reflektiraju u potpunosti realno težinu stanja određenog kandidata za transplantaciju, potrebno iznimno MELD-bodovanje, tzv. „exceptional MELD“, kako bi se omogućila pravovremena transplantacija (1). Ovakvo bodovanje dozvolilo je pacijentima koji su prošli neoadjuvantnu terapiju i zadobili novu povoljnu operativnu procjenu, modifikacijom njihovih bodova, uvrštavanje na listu čekanja za LT s MELD skorom ekvivalentnim onom kod HCC-a stadija 1, koji je uzet kao standard indikacije za TJ (40).

Za razliku od MELD skora, koji je standard za procjenu kandidata za transplantaciju, pacijenti sa cirozom i kroničnom bolešću jetre procjenjuju se i na temelju Child-Turcotte-Pugh skora (CTP) koji, osim laboratorijskih, u obzir uzima i kliničke parametre. CTP se temelji na sljedećim vrijednostima:

- bilirubin
- albumin
- INR
- ascites
- encefalopatija.

CTP klasificira pacijente u tri kategorije (A, B, C) na osnovu ukupnog skora, što ukazuje na različite stupnjeve oštećenja jetre i rizika od komplikacija (41).

Uvođenje Milanskih kriterija 1996. godine predstavljalo je prekretnicu u transplantacijskoj onkologiji jetre, postavljajući jasne kriterije koji će postati zlatni standard za selekciju pacijenata s hepatocelularnim karcinomom za koje se predviđaju optimalni ishodi transplantacije (42).

Posljednjih godina razvilo se dublje razumijevanje značaja tumorske biologije. Postupno, ovakav pristup dovodi do drugačije selekcije pacijenata, pomičući fokus od statičkih, morfoloških kriterija prema dinamičkim značajkama tumora (43).

Transplantacija jetre danas je opcija liječenja za puno širi spektar oboljenja od „primarnih karcinoma jetre, kongenitalnih atrezija žučnih putova i terminalnog stadija ciroze“, kako je u samim njenim začecima pretpostavio Starzl (17). Indikacija je, s napretkom transplantacije, sve više, dok je kontraindikacija sve manje (44). Transplantacija jetre razmatra se u onih pacijenta kod kojih se predviđa da bi se njome moglo postići ukupno preživljenje koje premašuje očekivani životni vijek uz temeljnu bolest ili bi se njome moglo postići značajno povećanje kvalitete života (1).

Malignomi koji su trenutno indikacija za transplantaciju jetre, pod pomno razrađenim kriterijima, uključuju hepatocelularni karcinom (HCC), hepatalni epitelioidni hemangioendoteliom (HEHE), hepatoblastom i jetrene metastaze neuroendokrinih tumora (NELM), uz značajan porast interesa za transplantacijom i u kolangiokarcinomu (CCA) i jetrenim metastazama kolorektalnog karcinoma (CRLM) (6).

2.4 Multidisciplinarni pristup

Velik naglasak u razvitku transplantacijske onkologije stavljen je na obradu pacijenata u multidisciplinarnim timovima. Kandidati za transplantaciju jetre su kompleksni pacijenti koji zahtijevaju detaljnu obradu onkološke bolesti, stanja jetre, različitih komorbiditeta, a opcije liječenja moraju biti pažljivo individualizirane, prilagođene pojedinom pacijentu. Postoje podaci da diskusija pacijenata na multidisciplinarnim konzilijima može promijeniti prvotne morfološke i histološke nalaze i, posljedično, dovesti do promjene plana liječenja u oko 41,7% pacijenata (45). Važna uloga multidisciplinarnih timova je da u pacijenata s parametrima blizu pragova kriterija, po potrebi, donesu odluku o prelasku na niži ili viši stadij bolesti u svrhu optimalnijeg liječenja (46).

2.5 Udruženja

Značajan napredak u razvitku transplantacije jetre postignut je i osnivanjem organizacija kao što su United Network for Organ Sharing (UNOS) u SAD-u 1984. i Eurotransplant (ET) u Nizozemskoj 1967. koje danas, u pripadajućim područjima, čine obol u spašavanju života pravovremenim, pravičnim raspodjelama i transplantacijama organa. Hrvatska je uključena u međunarodno transplantacijsko udruženje Eurotransplant, gdje se, osim nje, nalazi još sedam država: Austrija, Belgija, Njemačka, Luksemburg, Nizozemska, Slovenija i Mađarska (47,48).

2.6 Inovacije u transplantacijskoj onkologiji

Značajan napredak u smanjenju HCC-a neprikladnih za uvrštavanje na transplantacijsku listu, odnosno napredak u terapiji premoštavanja (eng. bridging) dogodio se uvođenjem u upotrebu inhibitora imunoloških kontrolnih točaka (eng. immune checkpoint inhibitors, ICPI). Navedeni lijekovi djeluju inhibirajući stanične receptore, poput CTLA-4 i PD-1 receptora, na citotoksičnim T-limfocitima, koji imaju ulogu smanjivanja citotoksične aktivnosti ovih stanica. Na taj način, ICPI-jevi smanjuju perifernu toleranciju tumorskih stanica (49,50).

Unatoč dobrim rezultatima, ovi lijekovi nose rizik od odbacivanja i gubitka transplantata. Studije su pokazale kako samo 15% pacijenata s neresektabilnim HCC-om pretransplantacijski liječenih ICPI-jevima razvijaju neželjene događaje i zahtijevaju prekid terapije. Ipak, potrebna su dodatna istraživanja radi određivanja najoptimalnijeg režima i određivanje perioda neoadjuvantne imunoterapije (49). Ponekad se terapija ICPI-jevima koristi i posttransplantacijski u svrhu palijativnog liječenja, međutim na ovom polju su posebno potrebna daljnja istraživanja (51).

Transarterijska kemoembolizacija (TACE) dodatna je perspektivna metoda u pretransplantacijskom snižavanju stadija HCC-a. I u ovom području potrebna su dodatna istraživanja i usuglašavanja jer postoje određena razilaženja u rezultatima različitih studija o učinkovitosti TACE-a za poboljšanje ukupnog preživljenja (eng. overall survival, OS) i preživljenja bez povrata bolesti (eng. recurrence-free survival, RFS). Trenutno se TACE, uz kemoterapiju i imunoterapiju, smatra dijelom standardne neoadjuvantne terapije (51).

Značajan doprinos u posttransplantacijskom praćenju maligniteta jetre pružilo je i otkriće metode analize cirkulirajuće tumorske DNA (ctDNA), odnosno tekuća biopsija, kojom se, na neinvazivan način, može uočiti i pratiti minimalna rezidualna bolest (MRD) (52).

3. PRIMARNI TUMORI JETRE

3.1 Hepatocelularni karcinom (HCC)

Hepatocelularni karcinom (HCC) je peti najčešći karcinom odraslih u svijetu (53). Triput je učestaliji u muškaraca (54), u kojih je i drugi najčešći karcinomski uzrok smrti, nakon karcinoma pluća (53). HCC je ujedno i najčešća maligna indikacija za TJ (5).

U 95% slučajeva, HCC se razvija kod bolesnika sa cirozom jetre, dok se u manjeg broja slučajeva javlja neovisno o cirozi, često kod pacijenata s visokim stadijem fibroze, kroničnim hepatitisom B ili metaboličkim sindromom povezanim s masnom bolesti jetre (eng. metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) (55). Čak će 85% ciroza jetre rezultirati nastankom hepatocelularnog karcinoma (56).

U podlozi svih HCC-a u svijetu, u oko 56% slučajeva je hepatitis B virus (HBV), dok je hepatitis C virus (HCV) uzrok oko 20% njih (57). Hepatitis B može uzrokovati HCC i u odsutnosti ciroze, međutim u više od 80% HCC-a uzrokovanih HBV-om prisutna je ciroza jetre (58). S druge strane, tek manji broj slučajeva kroničnog hepatitisa C uzrokovat će HCC bez prethodnog uzrokovanja ciroze (59). U podlozi ovakve razlike u patogenezi je u velikoj mjeri činjenica da je HBV DNA virus koji ima mogućnost integriranja u genom stanice, dok je HCV RNA virus i direktnu karcinogenezu može ostvariti samo posrednim mehanizmima (57). U određenim dijelovima svijeta, posebice u zapadnim zemljama, MASLD kao etiološki faktor HCC-a udjelom premašuje HBV infekciju i postaje vodeći uzrok HCC-a (60). Sljedeći važan čimbenik nastanka HCC-a je alkohol, koji je u Sjedinjenim Američkim Državama u podlozi čak 30% ovih karcinoma (61). U određenim dijelovima svijeta, poput subsaharske Afrike i jugoistočne Azije, značajan čimbenik je i mikotoksin aflatoxin B1 kojeg proizvode plijesni roda *Aspergillus* (62).

3.1.1 Dijagnostika

Incidencija HCC-a je u svijetu u značajnom porastu, a dijagnoza se često postavlja kada je karcinom već uznapredovao. Stoga se preporuča, u rizičnih pacijenata, provoditi program probira (63).

Rizične pacijente možemo podijeliti na one sa cirozom – pacijenti s HBV ili HCV infekcijom, alkoholnom cirozom, genetskim uzrocima (hemokromatoza, tirozinoza), MASLD-om, 4. stupnjem primarnog bilijarnog kolangitisa, deficitom alfa-1 antitripsina i drugim uzrocima; te one bez ciroze – HBV prijenosnici s familijarnom povijesti HCC-a, Azijati, muškarci ≥ 40 god., žene ≥ 50 god., sjevernoamerički ili afrički crnci inficirani HBV-om (64,65). Metoda izbora za detekciju HCC-a je ultrazvuk (UZV) (63,64,66). Ostaje diskutabilno je li alfa-fetoprotein (AFP) prikladan za rutinski HCC probir, stoga što virusna replikacija i podliježeća bolest u ranim fazama HCC-a često dolaze s urednim razinama AFP-a (63,64,67). Proučava se i učinkovitost drugih biomarkera, poput frakcije AFP-a koja reagira s aglutininom leće (AFP-L3) i des-gama-karboksilnog protrombina (DCP), o čijim učinkovitostima i isplativostima pri probiru također postoje različita stajališta (64,68,69). Prema preporukama većine smjernica, probir bi u pojedinog visokorizičnog pacijenta trebao trajati 6 – 12 mj. (70,71)

Konačna dijagnoza HCC-a postavlja se na temelju slikovne metode (dinamički kontrastom pojačani CT/MRI i Gd-EOB-DTPA MRI) ili biopsije. Zahvaljujući napretku slikovnih tehnika, biopsija je nužna samo u iznimnim slučajevima (63). Biopsija potencijalno može rezultirati diseminacijom tumora van jetre. Ukupna incidencija širenja tumora putem ubodnog puta nakon biopsije HCC-a iznosi 0,9-2,7% godišnje (72). Nadalje, negativan rezultat biopsije ne isključuje u potpunosti postojanje HCC-a ako je riječ o čvoru koji napreduje u veličini (65).

3.1.2 Klasifikacija

S obzirom da se kirurška intervencija i dalje smatra najboljom opcijom liječenja HCC-a s petogodišnjim OS-om oko 80% (64), praktički se svi klasifikacijski sustavi zasnivaju na determiniranju tumorske resektabilnosti,

Za procjenu prognoze hepatocelularnog karcinoma ključna su dva faktora: opterećenje tumorom, odnosno veličina, broj i širenje lezija, te funkcionalno stanje jetre. Stoga, iako je koristan za klasifikaciju mnogih vrsta raka, TNM za HCC nije adekvatan sustav jer ne uzima u obzir funkcionalno stanje jetre, ni opće zdravstveno stanje pacijenta, što su važni čimbenici za pacijenta s navedenim karcinomom. Za stupnjevanje HCC-a posljedično su razvijeni alternativni klasifikacijski sustavi, a u najširoj je primjeni Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) sustav. Prema BCLC klasifikaciji, pacijenti s HCC-om dijele se u pet stadija: 0, A, B, C i D te su, sukladno stadiju, navedene i odgovarajuće preporuke liječenja (57). Dok je opterećenje tumorom u BCLC sustavu određeno s obzirom na veličinu i broj lezija,

ekstrahepatalno širenje i prisutnost makrovaskularne invazije, za procjenu funkcionalnog stanja jetre koriste se različiti skorovi. U praksi se najčešće koriste CTP i MELD skor (57).

3.1.3 Opcije liječenja

Algoritam liječenja HCC-a se konstantno mijenja uz proširenje kriterija za resekciju, napredak u lokoregionalnoj terapiji (eng. locoregional therapy, LRT), uvođenje novih ciljanih sistemskih terapija, razvitak tehnika unutarnjeg i vanjskog zračenja i porast mogućnosti primitka transplantata jetre (73).

BCLC stadij 0, koji podrazumijeva očuvanu funkciju jetre, optimalan funkcionalni opći status pacijenta bez ograničenja i solitaran nodul do 2 cm, kao i stadij A kod kojeg je funkcija jetre također očuvana, opći status također bez ograničenja, a solitarni nodul prelazi 2 cm, smatraju se stadijima HCC-a koji su pogodni za liječenje kirurškom resekcijom (74). Ako je tumor procijenjen resektabilnim, može se liječiti kirurškom resekcijom ili radiofrekventnom ablacijom (RFA) (za tumor malog promjera) (73).

Prva opcija liječenja HCC-a koji nisu prikladni za resekciju, a zadovoljavaju transplantacijske kriterije, je transplantacija jetre (42). U pacijenata u kojih nisu zadovoljeni transplantacijski kriteriji, a procjenjuje se kako su za to podobni, provodi se spuštanje stadija tumora (engl. downstaging) primjenom različitih LRT-ova. Također, i većina će pacijenata koji su prvotno uvršteni na listu čekanja za TJ proći neki oblik tzv. premostiteljske LRT (engl. bridging). LRT modaliteti liječenja uključuju: trans-arterijsku kemoembolizaciju (eng. trans-arterial chemoembolization, TACE), radioembolizaciju, radiofrekventnu ablaciju (eng. radiofrequency ablation, RFA), mikrovalnu ablaciju i stereotaktičku radioterapiju tijela (engl. stereotactic body radiation therapy, SBRT). Ovakvi premostiteljski modaliteti liječenja sprječavaju uklanjanje kandidata s liste čekanja za transplantaciju zbog progresije tumora. Vrlo često korištena metoda premoštenja je TACE koja se primjenjuje u pacijenata za koje očekivano vrijeme čekanja na listi za transplantaciju premašuje 6 mjeseci. Postoje podaci kako se primjena već samo jednog lokoregionalnog terapijskog pristup povezuje s 49% nižim rizikom za uklanjanje pacijenta s liste čekanja (75–77).

Ako je HCC neresektabilan, ne zadovoljava kriterije za transplantaciju i postupkom premoštavanja se ne može postići snižavanje stadija tumora radi transplantacije, pristupa se LRT-u, terapiji sorafenibom ili suportivnom liječenju, ovisno o individualnim karakteristikama

pacijenta (uključujući svojstva tumora, funkciju jetre i mogućnosti samog centra u kojem se pacijent liječi) (73).

RFA i perkutana injekcija etanola (PEI) najčešće su korišteni oblici ablativnog liječenja. Smatraju se standardnim liječenjem za HCC u stadijima BCLC 0 – A koji nije pogodan za operaciju. Dokazano je kako RFA ili PEI, kao prva linija liječenja, u tumora manjih od 2 cm u promjeru, BCLC stadija 0, mogu polučiti rezultate usporedive kirurškoj resekciji (78,79).

Posljednjih godina intervencijska terapija HCC-a toliko je napredovala da je prerasla i u zasebnu subspecijalizaciju. TACE se prometnula u primarnu opciju za BCLC stadij B (80,81). U određenim studijama se transarterijska radioembolizacija (TARE) pokazala uspješnijom od TACE-a u svrhu snižavanja stadija tumora (82,83).

Sistemska terapija sorafenibom tradicionalna je metoda liječenja za BCLC stadije C ili B koji progrediraju nakon TACE-a. Ovaj se lijek pokazao sigurnim i učinkovitim u produženju OS-a (84,85). Lenvatinib se pokazao otprilike jednako učinkovitim (86). Međutim, novije studije pokazale su superiornost određenih lijekova nad sorafenibom. IMbrave150 studija iz 2020. dokazala je kako kombinacija atezolizumaba i bevacizumaba (atezo/beva) povećava OS s 13,4 na 19,2 mjeseca u usporedbi sa sorafenibom, dok je RFS uz ovu terapiju porasao s 4,3 na 6,9 mjeseci (87). HIMALAYA studija iz 2022. pokazala je da dualna terapija inhibitorima kontrolnih točaka durvalumabom i tremelimumabom (durva/treme), iako bez učinka na RFS, ima pozitivan učinak na OS u odnosu na sorafenib (88).

3.1.4 Kriteriji za transplantaciju

Najznačajnija studija u razvoju optimalnih kriterija za odabir pacijenata s HCC-om koji će biti kandidati za TJ provedena je 1996., a njome su ustanovljeni tzv. Milanski kriteriji. Kriteriji su navedeni u Tablici 1.

Tablica 1 - Milanski kriteriji (42)

MILANSKI KRITERIJI:

1 lezija promjera ≤ 5 cm ili ≤ 3 lezije promjera ≤ 3 cm

bez makrovaskularne invazije

bez ekstrahepatalnog širenja

U pacijenata sa zadovoljenim Milanskim kriterijima posttransplantacijski petogodišnji OS iznosio je oko 70%, dok je RFS bio 83% (42).

Nova spoznaja o kriterijima za TJ u ovoj indikaciji prikazana je 2001. godine u studiji provedenoj na Sveučilištu u Californiji, San Francisco (UCSF). Tada je dokazano kako manje proširenje Milanskih kriterija o veličini tumorskih lezija ne utječe značajno na OS i RFS bolesnika. Rezultati ove studije pokazali su kako je petogodišnje preživljenje za pacijente s jednim tumorskim čvorom $\leq 6,5$ cm u promjeru ili 2 – 3 čvora $\leq 4,5$ cm s kumulativnim promjerom ≤ 8 cm iznosilo 75%. Ovakva praksa proširenih Milanskih kriterija je zaživjela u mnogim centrima u svijetu i učinila dostupnom transplantaciju značajno široj skupini pacijenata s HCC-om (89).

Iako se Milanski kriteriji smatraju temeljem odabira kandidata za transplantaciju i u Eurotransplantu i u UNOS-u, s vremenom su se razvili brojni novi koncepti na ovom području. Bitan nedostatak Milanskih kriterija bio je taj što su njime u potpunosti izostavljene biološke značajke tumora. Tako su se, posljedično, razvili kriteriji kao što su Up-to-7 (UPTS), French AFP (AFP) i Metroticket 2.0 (MT2) (90–92).

Uspoređujući jednogodišnji, trogodišnji i petogodišnji RFS i OS pri primjeni trenutno postojećih kriterija za TJ, pokazalo se kako su u svim kategorijama najbolji rezultati postignuti primjenom MT2 kriterija, osim u petogodišnjem OS-u, gdje su se Milanski kriteriji pokazali najuspješnijima (93).

AFP se smatra pokazateljem agresivnosti tumora i prognostičkim faktorom za loš OS i RFS jer se visoke vrijednosti AFP-a javljaju kod progresivne mikrovaskularne invazije i slabe diferenciranosti tumora uz intrahepatalne metastaze (94). Stoga MT2 model, osim tumorske morfologije, u obzir uzima i biologiju tumora te preporuča da se transplantacija ne provodi pri vrijednostima AFP-a višim od 1000 ng/ml (92). MT2 kriteriji bazirani su na tzv. Metroticket paradigmi. Metafora "Metroticket" koristi se za opisivanje sljedećeg odnosa - što je "voznja" (ili tumorsko opterećenje) veća, to je "cijena karte" (ili rizik od recidiva) viša. Ovaj koncept ilustrira ideju da širenje kriterija za transplantaciju jetre kod HCC povećava rizik od recidiva (91).

3.1.5 Povrat bolesti

Zahvaljujući diseminaciji cirkulirajućih tumorskih stanica ili postojanju mikrometastaza, povrati HCC-a viđaju se i u pomno selektiranih kandidata za TJ (95). U ovoga karcinoma

uobičajen je rani povrat bolesti, uz medijan od 12,3 mjeseca nakon TJ (96). HCC se vraća u oko 10%-15% pacijenata nakon TJ (97,98), a najčešća sijela su pluća (oko 44,0%), kosti (oko 29,8%), jetra (oko 26,2%) i peritonej (oko 26,2%) (99). Postoji nekoliko dokazanih prediktora potencijalnog povrata bolesti HCC-a. Jedan je svakako mikrovaskularna invazija (MVI), čija prisutnost otkrivena na eksplantiranoj jetri bolesnika pretpostavlja 3,8 – 4,9 puta veći rizik od povrata karcinoma nakon što se provede transplantacija (99,100). MVI je moguće previdjeti, kao i pogrešno procijeniti stadij tumora, metodom biopsije. Napredak u ovakvim propustima pruža radiogenomika – mogućnost vezanja slikovnih karakteristika tumora uz njegov pripadajući genski profil (101). Loš prognostički čimbenik je i prethodno navedeni AFP, kao i veći broj tumorskih lezija, visoki gradus, kraće vrijeme čekanja na transplantaciju i slab odgovor na LRT (91,102–104).

Tako je nastalo nekoliko modela koji predviđaju rizik povrata HCC-a nakon TJ. Jedan od primjera je The Risk Estimation of Tumour Recurrence After Transplant (RETREAT) skor koji u obzir uzima povišene razine AFP-a, MVI u eksplantatu, broj tumorskih čvorova i promjer najvećega od njih. Njihovo bodovanje prikazano je u Tablici 2. Ukupan RETREAT zbroj bodova 0 predviđa jednogodišnji i petogodišnji rizik povrata od oko 1,0%, dok su za RETREAT zbroj od 5 i više navedeni postoci 39,3% i 75,2% (99).

Tablica 2 - RETREAT skor (99)

rizični čimbenici	RETREAT bodovi	
AFP (ng/ml)	0-20	0
	21-99	1
	100-999	2
	≥1000	3
MVI		2
promjer najveće lezije (cm) + broj lezija	0	0
	1,1-4,9	1
	5,0-9,9	2
	≥10	3

Postoji, primjerice, i The Model of Recurrence After Liver Transplantation (MORAL) koji u obzir uzima pretransplantacijski najveći promjer lezije, AFP i omjer neutrofila i limfocita (eng. neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) te posttransplantacijski gradus tumora, broj lezija, najveći

promjer i vaskularnu invaziju. Pokazalo se kako pretransplantacijske vrijednosti NLR-a ≥ 5 ukazuju na loš posttransplantacijski ishod kod HCC-a (104).

Na temelju navedenih skorova određuje se potreba za praćenjem rizičnih pacijenata. Kod RETREAT sustava za ukupan zbroj bodova 1-3 preporučuje se praćenje svakih 6 mjeseci tijekom 2 godine, za zbroj bodova 4 svakih 6 mjeseci tijekom 5 godina, dok kod zbroja bodova 0 praćenje idućih 5 godina nije preporučeno (99).

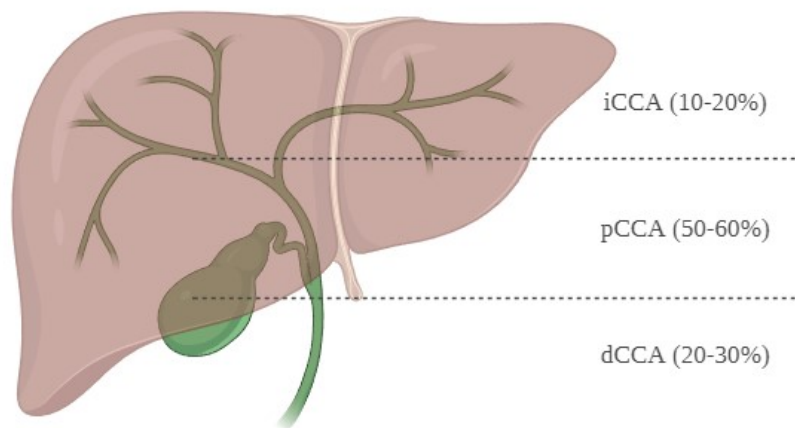
3.2 Kolangiocelularni karcinom (CCA)

Kolangiokarcinom je rijedak, agresivan maligni tumor intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova (105,106). Prognoza je općenito vrlo loša te ukupno petogodišnje preživljenje za sve podtipove i stadije ne prelazi 10% (107).

Prema anatomskoj lokalizaciji, kolangiocelularni karcinom možemo podijeliti na intrahepatalni (iCCA) koji čini 10-20%, perihilarni (pCCA) koji čini 50-60% i distalni (dCCA) kolangiokarcinom koji čini 20-30% kolangiokarcinoma (3,105).

Navedene skupine tumora nalaze se unutar sljedećih anatomskih granica:

- iCCA: proksimalno do žučnih vodova drugog reda
- pCCA: između ogranaka drugog reda desnog i/ili lijevog hepatičnog kanala i spoja sa cističnim kanalom
- dCCA: između spoja s cističnim kanalom i Vaterove ampule (108).



Created in BioRender.com 

Slika 1. Anatomska klasifikacija kolangiokarcinoma

Kirurška je resekcija jedina kurativna metoda CCA-a, ali, u većini slučajeva, u vrijeme postavljanja dijagnoze, bolest je toliko napredovala da resekcija nije ostvariva (109). Petogodišnje preživljenje u reseciranim kolangiokarcinoma iznosi 20–30% za distalne lezije i

9–18% za one lokalizirane proksimalnije (110). Za neresektabilne pacijente sa CCA-om liječene palijativnom kemoterapijom medijan preživljenja je tek 11,7 mj. (111)

Zbog specifičnosti anatomije, lokalizacije, agresivnosti i učestalih povrata ovih tumora, resekcije su zahtjevne i pri njima je važno osigurati čiste rubove, ali i adekvatan preostali funkcionalni volumen jetre (eng. future liver remnant, FLR) (112). Posljednje se nekad postiže izazivanjem hipertrofije preostalog jetrenog tkiva, najčešće metodom preoperativne embolizacije ogranaka portalne vene (eng. portal vein embolization, PVE), a ciljni volumen procjenjuje se na više od 30%, odnosno 40% prvotne jetre u pojedinaca bez, odnosno sa cirozom (113,114). Još jedna tehnika porasta FLR-a je i ALPPS (eng. associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy), ali se ona u pCCA većinski smatra kontraindiciranom zbog visokog perioperativnog mortaliteta (115). Za dobre ishode resekcije CCA naglasak se stavlja i na osiguravanju adekvatnog dotoka i otjecanja krvi. Danas se, u slučajima venske infiltracije, rekonstrukcije provode s perioperativnim morbitetom i OS-om usporedivim onima u stanjima bez venske infiltracije (116), dok su pri arterijskim infiltracijama i rekonstrukcijama rezultati lošiji, ali i dalje značajno superiorniji u odnosu na palijativne metode liječenja (115,117).

Čak 30% pacijenata sa CCA-om ima metastatsku bolest koja bi ih izuzela iz resekcije, a radiološki se previdi, pa je kod ovog oblika karcinoma prije provođenja laparotomije od posebnog značaja dijagnostička laparoskopija (112).

Navedene limitacije u liječenju CCA-a resekcijom dovele su do postupnog razmatranja TJ kao alternativne opcije (118). Kolangiokarcinom je bio jedna od indikacija pri prvim transplantacijama jetre uopće. Međutim, kao i u ostalih indikacija, i u CCA su počeci rezultirali vrlo slabim ishodima (17). Određeni su centri isprobavali različite multimodalitetne pristupe liječenju (118).

Mayo klinika provela je pilot-studiju koja je primjenom radikalnog multimodalnog režima dovela do nove faze u liječenju CCA-a. U pažljivo odabranoj skupini kandidata koristili su neoadjuvantnu kemoradijaciju, nakon koje je uslijedila ortotopna transplantacija jetre. Za neoadjuvantni protokol kombinirana je vanjska radijacija, infuzija 5-FU i oralni kapecitabin, kao i intraluminalna brahiterapija, a prije transplantacije bilo je nužno utvrditi stadij I ili II CCA-a eksploracijskom laparotomijom. Navedeni pristup doveo je do jednogodišnjeg preživljenja 92%, trogodišnjeg 82%, a petogodišnjeg 12%, dok je povrat bolesti bio 0% nakon godinu dana, 5% nakon tri godine, 12% nakon pet godina, što je sve skupa označavalo velik

napredak (119). Kasnije je provedena još jedna studija Mayo klinike koja je pokazala petogodišnje OS i RFS od 76, odnosno 60% (120).

Pacijenti s radiološki utvrđenim ranim stadijem hCCA-a (čvor <3 cm, bez metastaza i zahvaćanja regionalnih limfnih čvorova) koji je neresektabilan upućuju se na endoskopski ultrazvuk i aspiraciju tankom iglom (eng. fine-needle aspiration) regionalnih limfnih čvorova. Ako su limfni čvorovi negativni, primjenjuje se kemoradioterapija 5 tjedana. Nakon provedenog neoadjuvantnog protokola, provodi se laparoskopska ili otvorena abdominalna eksploracija kako bi se potpuno isključila prisutost metastaza prije same TJ (121,122).

Pacijenti s ranim stadijima CCA liječeni neoadjuvantnom radiokemoterapijom danas imaju dugoročne posttransplantacijske rezultate usporedive s onima u drugim indikacijama za TJ (118). Postoje i podaci kako transplantacija jetre može rezultirati pozitivnijim ishodom i u resektabilnih kolangiokarcinoma u odnosu na samu resekciju (123).

Prehodno navedene skupine CCA-a, osim prema lokalizaciji, razlikuju se i prema biologiji i fenotipu, odnosno načinu rasta, genetskom sastavu, reakciji na terapiju i drugim važnim osobinama (124). Dok, zahvaljujući razvitku Mayo protokola, transplantacija u pCCA postaje sve prihvaćenija, iCCA je i dalje diskutabilan, iako postoje pozitivne naznake da će se i ovo ograničenje u budućnosti mijenjati (125).

Trenutno dostupni podaci govore kako je petogodišnje preživljenje kod transplantacije jetre kod pCCA bez neoadjuvantne terapije 31,6%, dok uz neoadjuvantnu terapiju iznosi 51,7%. Trogodišnje preživljenje bez povrata bolesti, a bez neoadjuvantne terapije, iznosi 51,7%, dok je uz neoadjuvantnu terapiju 24,1%. Iz navedenog možemo iščitati značajnost neoadjuvantne terapije u ovoj indikaciji (109).

3.3 Hepatalni epitelioidni hemangioendoteliom (HEHE)

Hepatalni epitelioidni hemangioendoteliom iznimno je rijedak maligni tumor koji čini tek 1% vaskularnih tumora jetre (126). Nastaje od vaskularnog endotela predominantno u mladih žena (118).

Zbog svoje multifokalne prirode, često se pogrešno dijagnosticira kao metastatska bolest. Iako bi potencijalno dug klinički tijek ove bolesti trebao favorizirati resekciju u njenu liječenju, resekcija je rijetko metoda izbora upravo zbog multifokalnog zahvaćanja jetre, što posljedično daje prednost transplantaciji (118). Također, smatra se kako resekcija u ovih pacijenata potencijalno potiče tumorski rast, moguće uzrokovano angiogenezom regenerirajuće jetre (118).

Rezultati transplantacije jetre u liječenju HEHE-a pokazali su se vrlo uspješnima – jednogodišnje i petogodišnje preživljenje iznose oko 90% i 76%, dok petogodišnje preživljenje bez povrata bolesti iznosi od 71 do 76% (8,127,128).

Na temelju trenutno dostupnih podataka, ne može se jasno utvrditi učinak nekirurških metoda; poput radioterapije, RFA, arterijske embolizacije, kemoembolizacije; u ovoj indikaciji. Ipak, procjenjuje se kako bi agensi poput alfa-interferona, talidomida ili vinkristina mogli imati značajnu ulogu u neoadjuvantnoj terapiji prije transplantacije jetre (118).

Posebnost hepatalnog epitelioidnog hemangioendotelioma u odnosu na druge primarne tumore jetre jest u tome da prisutnost ekstrahepatalnih metastaza ne korelira s dugoročnim preživljenjem te se ovakve pacijente također uzima u obzir kao kandidate za transplantaciju (129,130).

Važna diferencijalna dijagnoza HEHE-a je angiosarkom – brzorastući tumor vrlo loše prognoze, s medijanom preživljenja šest mjeseci koji se pretežito javlja u muškoj populaciji. Za razliku od transplantacije u HEHE-u, transplantacija jetre u angiosarkomu pokazala je iznimno loše rezultate zbog ranog povrata bolesti. Većina pacijenata operirana zbog angiosarkoma preminula je unutar godinu dana od transplantacije (131).

4. SEKUNDARNI TUMORI JETRE

Samo manji broj pacijenata s jetrenim metastazama neuroendokrinih tumora i kolorektalnog karcinoma kandidati su za standardno liječenje kirurškom resekcijom kojoj često prethodi neoadjuvantna terapija. Za većinu pacijenata ipak je jedina opcija palijativno liječenje sa svrhom usporavanja progresije postojećih neresektabilnih jetrenih metastaza. Kao alternativa u izoliranim neresektabilnim sekundarnim tumorima jetre pojavila se transplantacija jetre (132). Da bi se transplantacija jetre smatrala standardom, potrebno je postići ukupno petogodišnje preživljenje od približno 75% (92). Prvi rezultati pokušaja transplantacije u metastatskim indikacijama pretežito su se pokazali lošima (133,134).

Cilj liječenja jetrenih metastaza metodom transplantacije jetre prolongiranje je ukupnog preživljenja i preživljenja bez povrata bolesti (135).

Pacijenti s jetrenim metastazama imaju diseminiranu malignu bolest, što podrazumijeva i povećani rizik od povrata bolesti (132). Nadalje, kronična imunosupresivna terapija, koja čini standardan dio posttransplantacijske skrbi, potencijalno povisuje rizik od pojave *de novo* maligniteta, kao i mogućnost relapsa maligniteta u jetri (132). Zbog navedenih činjenica, pri oskudici dostupnih jetrenih transplantata, u navedenim je indikacijama važno strogo razlučiti najpogodnije rješenje, što i danas ostaje pitanje brojnih istraživanja.

4.1 Jetrene metastaze neuroendokrinih tumora (NELM)

Neuroendokrini tumori (NET) su rijetka heterogena skupina tumora s incidencijom nešto većom od 5 na 100 000 (136). Nastaju od bronhopulmonarnih, gastrointestinalnih ili gušteračnih neuroendokrinih stanica (137). Tumori mogu metastazirati u različite organe, uključujući jetru, kosti i pluća. U vrijeme postavljanja dijagnoze, 40-80% bolesnika ima prisutnu metastatsku bolest (138). U oko 50% slučajeva riječ je o metastazama u jetri, što je i najčešće sjelo metastaziranja (139).

Ishod transplantacije jetre u NELM-u na poseban način ovisi o karakteristikama primarnog tumora. Nekoliko je studija dokazalo kako je u slučaju metastaza NET-a pankreasa petogodišnji OS lošiji od onoga pri gastrointestinalnom NET-u (140).

Trenutno postojeći podaci procjenjuju petogodišnje i desetogodišnje preživljenje nakon transplantacije jetre u izoliranih neresektabilnih jetrenih metastaza neuroendokrinih tumora na 97, odnosno 89%, što upućuje na izuzetan benefit odabira ovakve terapijske opcije (139).

Podaci o povratu bolesti nakon transplantacije jetre variraju, s obzirom na različite uključene kriterije koji se koriste u različitim centrima, a pri primjeni strogih NET-Milanskih kriterija povrat bolesti tijekom 5 godina iznosi tek oko 13% (139).

Tablica 3 - NET-Milanski kriteriji (139)

NET-MILANSKI KRITERIJI:

NET niskog gradusa (G1-G2) potvrđen histološki

drenaža primarnog tumora je putem portalnog sistema

primarni tumor u potpunosti otklonjen u zasebnoj operaciji prije razmatranja za transplantaciju jetre

metastaze jetre zauzimaju manje od 50% jetrenog volumena

stabilna bolest ili pozitivan odgovor na terapiju najmanje 6 mjeseci prije uključivanja na listu

dob manja od 60 god. (relativan kriterij)

S obzirom na visoku učestalost posttransplantacijskog povrata bolesti s jedne i visoke stope posttransplantacijskog OS-a s druge strane, transplantacija se razmatra i kao palijativna opcija liječenja u ovih bolesnika (141).

4.2 Jetrene metastaze kolorektalnog karcinoma (CRLM)

Najčešći sekundarni tumori jetre metastaze su kolorektalnog karcinoma (142).

Interes za uvođenjem transplantacije jetre kao opcije liječenja kolorektalnih jetrenih metastaza proizašao je iz visoke prevalencije primarne bolesti i rastuće incidencije u mlađoj populaciji. Nadalje, kolorektalne jetrene metastaze, ne samo da su česte, već su i u više od 70% slučajeva neresektabilne (143).

Mnogi pacijenti koji su na dugotrajnom kemoterapijskom liječenju ovih metastaza razvijaju značajnu jetrenu disfunkciju (143).

1980-ih godina se javljaju prvi pokušaji transplantacije jetre u kolorektalnih jetrenih metastaza. Sami počeci pokazali su se manje uspješnima, o čemu svjedoči i Muhlbacherova studija iz 1991. koja je pokazala petogodišnje posttransplantacijsko preživljenje u kolorektalnih jetrenih metastaza oko 12% (134,144,145). Tada je praksa djelomično zanemarena, sve do napretka medicine u vidu kirurških tehnika transplantacije, imunosupresije, selekcije pacijenata te 2000-ih godina ovakva transplantacija jetre postaje sve učestalija. Značajna prekretnica u pogledu kolorektalnih metastaza bila je SECA I studija provedena od 2006. do 2014. u Norveškoj. Studija je procijenila kako je transplantacija jetre pacijentima s CRLM-om donijela petogodišnji OS oko 60%, dok je jednogodišnji RFS bio oko 35% (146).

Postoje studije koje su pokazale kako transplantacija jetre u pacijenata s neresektabilnim izoliranim CRLM-om ima značajan benefit na preživljenje, s 5-ogodišnjim OS-om od 56% uz LT, a 9% uz kemoterapiju (147).

Zbog velike potražnje i manjka transplantata, preostaje značajan skepticizam prema transplantiranju jetre u skupine bolesnika s CRLM-om. Stoga će biti potreban intenzivan rad u ovom polju prije nego navedene metastaze postanu redovna indikacija u transplantaciji jetre (143).

5. TRANSPLANTACIJSKA ONKOLOGIJA U HRVATSKOJ

Transplantacija organa, posebice jetre, predstavlja ključnu metodu liječenja za mnoge onkološke pacijente u Hrvatskoj. Transplantacijska onkologija, koja se bavi transplantacijom organa kod pacijenata s malignim bolestima, ima značajan utjecaj na ishode liječenja i kvalitetu života oboljelih. Prva TJ u Hrvatskoj provedena je 1990. u Kliničkom bolničkom centru Zagreb (KBC Zagreb). 1998. započeo je program TJ i u Kliničkoj bolnici Merkur (KB Merkur). Od tada do danas Hrvatska broji preko 1500 transplantiranih jetara (148).

U Hrvatskoj, transplantacija organa regulirana je nacionalnim programima i zakonodavstvom koje nadzire Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske (148). Najveći transplantacijski centri, KB Merkur i KBC Zagreb, predvode u području transplantacijske onkologije. KBC Zagreb ima jedan od najrazvijenijih programa transplantacije jetre u regiji, koji obuhvaća i onkološke indikacije kao što su HCC i CCA (149). Provode se transplantacije od preminulog i živog donora, transplantacije podijeljene jetre, multi-organ transplantacije pri kojima se simultano s jetrom transplantira bubreg ili gušterača (150).

Prema podacima Ministarstva zdravstva, Hrvatska ima relativno visoke stope TJ u usporedbi s drugim zemljama u regiji. Medijan čekanja na listi za LT u Hrvatskoj danas je manji od tek mjesec dana (151,152). Godišnje se obavi oko 100 transplantacija jetre, od čega je u 64% slučajeva riječ o cirozi, pretežito uzrokovanoj alkoholnom bolešću jetre, dok su malignomi indikacija za 26% TJ u Hrvatskoj. 81% malignih indikacija čini HCC, a navedeni udio je u porastu (8,153). Izuzevši HCC, CCA u odabраниh pacijenata nakon neoadjuvantne radioterapije čini 75% preostalih malignih indikacija, dok 19% čini NELM (8).

Kao i u većini zapadnih zemalja, DDLT čini većinu TJ u Hrvatskoj. 98% primatelja do sada primilo je cijelu jetru DBD donora, a tek ih je 2% primilo djelomični graft od DBD donora ili živoga donora (152). Medijan dobi preminulih donora u Hrvatskoj je trenutno 61 godina, dok je u Eurotransplantu nešto niži i iznosi 54 godine. Dodatan doprinos velikom broju transplantacija u zemlji pružilo je i korištenje steatotičnih jetara i jetara od anti-HBc pozitivnih donora (150).

Jednogodišnji i petogodišnji OS nakon TJ iznose 83% i 70%, što je blago niže od europskog prosjeka od 86% i 74% (8).

Hrvatska je u posljednja tri desetljeća značajno napredovala u TJ i, od gotovo nepostojećeg programa transplantacije, osigurala mjesto među vodećim zemalja Europe po dostupnosti transplantacije jetre (150). Unatoč napretku, transplantacijska onkologija u Hrvatskoj suočava se s brojnim izazovima. Nedostatak donora, potrebe za kontinuiranim obrazovanjem medicinskog osoblja te unaprjeđenje post-transplantacijske skrbi ključni su problemi koji zahtijevaju pozornost (8). Zahvaljujući naporima nacionalnih institucija i medicinskih centara, očekuje se daljnji napredak u ovoj važnoj medicinskoj grani (154).

6. ZAKLJUČAK

Transplantacija jetre predstavlja efikasnu terapiju za odabrane pacijente s primarnim i sekundarnim tumorima jetre, omogućujući im produženje života i poboljšanje njegove kvalitete. Važno je pažljivo odabrati pacijente koji će imati najveću korist od transplantacije, uzimajući u obzir faktore poput veličine tumora, lokalnog invazivnog rasta, metastaze i općeg zdravstvenog stanja pacijenta. Ovo je područje medicine kroz godine znatno napredovalo, ali bit će potrebno još mnogo rada i istraživanja za bolje razumijevanje učinkovitosti transplantacije u malignomima, posebice u vidu dugoročnih rezultata i preživljenja bez povrata bolesti. Individualizirani, multidisciplinarni pristup bit će ključan u navedenom procesu.

U kontekstu Hrvatske, transplantacija jetre predstavlja izazovno područje zbog potrebe za visoko specijaliziranim zdravstvenim timovima i ograničenim resursima. Uz daljnji razvoj kirurških tehnika, naprednu medicinsku tehnologiju, kontinuirano unaprjeđenje dijagnostičkih i terapijskih strategija te sustavno praćenje i evaluaciju rezultata, očekuje se nastavak pozitivnog trenda razvoja ovog kompleksnog medicinskog postupka u Hrvatskoj.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Anni Mrzljak na svom strpljenju, susretljivosti i savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Tijekom studija, bila je primjer stručnosti i posvećenosti, a svojim razumijevanjem nadahnuće i uzor za moj budući rad.

Zahvaljujem se svojoj obitelji – majci Vesni, ocu Anti, braći Luki i Marku što su mi svojom nesebičnom ljubavlju, brigom, smijehom, podrškom i molitvama sve ove godine školovanja učinili lakšim i vedrijim.

Zahvaljujem se i svojim prijateljima koji su mi bili oslonac i radost bez kojih studentski dani ne bi bili zamislivi.

Na poslijetku, zahvaljujem se dragom Bogu što me vodio u svemu.

8. LITERATURA

1. Hackl C, Schlitt HJ, Kirchner GI, Knoppke B, Loss M. Liver transplantation for malignancy: current treatment strategies and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5331–44.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
3. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014 Jun;60(6):1268–89.
4. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018 Jan 15;18(1):78.
5. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018 Dec;31(12):1293–317.
6. Talakić E, Janek E, Mikalauskas S, Schemmer P. Liver Transplantation in Malignancies: A Comprehensive and Systematic Review on Oncological Outcome. *Visc Med*. 2021 Aug;37(4):302–14.
7. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):433–85.
8. European Liver Transplant Registry - ELTR [Internet]. [cited 2024 Jun 15]. Available from: <http://www.eltr.org/>
9. Hibi T, Sapisochin G. What is transplant oncology? *Surgery*. 2019 Feb;165(2):281–5.
10. Sapisochin G, Hibi T, Ghobrial M, Man K. The ILTS Consensus Conference on Transplant Oncology: Setting the Stage. *Transplantation*. 2020 Jun;104(6):1119–20.
11. Lai Q, Levi Sandri GB, Lerut J. Selection tool alpha-fetoprotein for patients waiting for liver transplantation: How to easily manage a fractal algorithm. *World J Hepatol*. 2015 Jul 28;7(15):1899–904.
12. Mehta N, Bhangui P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. 2020 Jun;104(6):1136–42.
13. Hibi T, Rela M, Eason JD, Line PD, Fung J, Sakamoto S, et al. Liver Transplantation for Colorectal and Neuroendocrine Liver Metastases and Hepatoblastoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. 2020 Jun;104(6):1131–5.
14. Sapisochin G, Javle M, Lerut J, Ohtsuka M, Ghobrial M, Hibi T, et al. Liver Transplantation for Cholangiocarcinoma and Mixed Hepatocellular Cholangiocarcinoma: Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. 2020 Jun;104(6):1125.

15. Abdelrahim M, Esmail A, Abudayyeh A, Murakami N, Saharia A, McMillan R, et al. Transplant Oncology: An Evolving Field in Cancer Care. *Cancers*. 2021 Jan;13(19):4911.
16. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic Resection Versus Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery*. 1991 Sep;214(3):221.
17. STARZL TE, MARCHIORO TL, KAULLA KNV, HERMANN G, BRITTAİN RS, WADDELL WR. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surg Gynecol Obstet*. 1963 Dec;117:659–76.
18. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*. 1968 Sep;168(3):392–415.
19. Yokoyama I, Todo S, Iwatsuki S, Starzl TE, Iwatsuki S. Liver Transplantation in the Treatment of Primary Liver Cancer. *Hepatology*. 1990 Apr;37(2):188–93.
20. Shapiro HA. Brain death and organ transplantation. *J Forensic Med*. 1968;15(3):89–90.
21. Starzl TE, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schröter GP, Weil R, Koep LJ, et al. Liver transplantation, 1980, with particular reference to cyclosporin-A. *Transplant Proc*. 1981 Mar;13(1 Pt 1):281–5.
22. Gillies BS. Thromboelastography and liver transplantation. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21 Suppl 4:45–9.
23. Gurusamy KS, Pamecha V, Davidson BR. Piggy-back graft for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD008258.
24. Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, D’Alessandro AM, Hoffmann RM, Pirsch JD, et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet*. 1988 Mar 19;1(8586):617–9.
25. Belzer FO, D’Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, Reed A, Pirsch JD, et al. The use of UW solution in clinical transplantation. A 4-year experience. *Ann Surg*. 1992 Jun;215(6):579–85.
26. Impact of Portable Normothermic Blood-Based Machine Perfusion on Outcomes of Liver Transplant: The OCS Liver PROTECT Randomized Clinical Trial | *Surgery | JAMA Surgery | JAMA Network* [Internet]. [cited 2024 Jun 12]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2787486>
27. Pullen LC. New Organ Transport Support Technology is a Game Changer: Innovative systems, such as those using perfusion, have the potential to revolutionize the transport and management of donor organs. *American Journal of Transplantation*. 2022 May 1;22(5):1285–6.
28. Pullen LC. Alcohol Transforms Liver Transplantation: Arbitrary criteria and ethics questions fuel debate on transplant candidacy for patients with alcohol-associated liver disease. *American Journal of Transplantation*. 2022 Feb 1;22(2):331–2.
29. Krendl FJ, Bellotti R, Sapisochin G, Schaefer B, Tilg H, Scheidl S, et al. Transplant oncology – Current indications and strategies to advance the field. *JHEPReport* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Jun 20];6(2). Available from: [https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559\(23\)00296-3/fulltext](https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559(23)00296-3/fulltext)
30. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 May 1;4(5):a015602.

31. Callaghan CJ, Charman SC, Muiesan P, Powell JJ, Gimson AE, van der Meulen JHP, et al. Outcomes of transplantation of livers from donation after circulatory death donors in the UK: a cohort study. *BMJ Open*. 2013 Sep 3;3(9):e003287.
32. Busuttill RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003 Jul;9(7):651–63.
33. Gundlach M, Broering D, Topp S, Sterneck M, Rogiers X. Split-cava technique: liver splitting for two adult recipients. *Liver Transpl*. 2000 Nov;6(6):703–6.
34. Lee SG, Moon DB. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 2013;190:165–79.
35. Moon DB, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Ha TY, et al. More than 300 consecutive living donor liver transplants a year at a single center. *Transplant Proc*. 2013 Jun;45(5):1942–7.
36. Song GW, Lee SG, Hwang S, Ahn CS, Moon DB, Kim KH, et al. Successful experiences of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation in a single institute: no immunological failure in 10 consecutive cases. *Transplant Proc*. 2013;45(1):272–5.
37. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, et al. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):468–76.
38. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464–70.
39. Koffron A, Stein JA. Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery, and posttransplant complications. *Med Clin North Am*. 2008 Jul;92(4):861–88, ix.
40. Gores GJ, Gish RG, Sudan D, Rosen CB, MELD Exception Study Group. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for cholangiocarcinoma or biliary dysplasia. *Liver Transpl*. 2006 Dec;12(12 Suppl 3):S95-97.
41. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e | AccessMedicine [Internet]. [cited 2024 Jun 20]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=159213747&bookid=2129>
42. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693–9.
43. Ilmer M, Guba MO. Liver Transplant Oncology: Towards Dynamic Tumor-Biology-Oriented Patient Selection. *Cancers*. 2022 Jan;14(11):2662.
44. Dababneh Y, Mousa OY. Liver Transplantation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559161/>
45. Zhang J, Mavros MN, Cosgrove D, Hirose K, Herman JM, Smallwood–Massey S, et al. Impact of a single-day multidisciplinary clinic on the management of patients with liver tumours. *Curr Oncol*. 2013 Apr;20(2):e123–31.
46. Kanižaj TF, Mijić M, Lalovac M, Delija B, Premec H, Tipurić S, et al. Transplantacija jetre u primatelja sa zloćudnim bolestima.

47. Children's Hospital of Pittsburgh [Internet]. [cited 2024 Jun 20]. United Network for Organ Sharing | Children's Hospital Pittsburgh. Available from: <https://www.chp.edu/our-services/transplant/about/patient-family-resources/about-unos>
48. Eurotransplant [Internet]. [cited 2024 Jun 20]. Cooperating saves lives. Available from: <https://www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/cooperating-saves-lives/>
49. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports - PMC [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966895/>
50. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition - PubMed [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558876/>
51. Transplant Oncology: An Emerging Discipline of Cancer Treatment - PMC [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10670243/>
52. Ono A, Fujimoto A, Yamamoto Y, Akamatsu S, Hiraga N, Imamura M, et al. Circulating Tumor DNA Analysis for Liver Cancers and Its Usefulness as a Liquid Biopsy. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep;1(5):516–34.
53. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-386.
54. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):1683–91.
55. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1301–14.
56. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;5(8):938–45, 945.e1-4.
57. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jun 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559177/>
58. Thiele M, Gluud LL, Fialla AD, Dahl EK, Krag A. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naïve hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses. *PLoS One*. 2014;9(9):e107177.
59. Nash KL, Woodall T, Brown ASM, Davies SE, Alexander GJM. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2010 Aug 28;16(32):4061–5.
60. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Aii S, Imai Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 May;9(5):428–33; quiz e50.
61. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: a review and a point of view. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 21;20(43):15943–54.

62. Unsal H, Yakicier C, Marçais C, Kew M, Volkmann M, Zentgraf H, et al. Genetic heterogeneity of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jan 18;91(2):822–6.
63. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358–80.
64. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018 Jul;69(1):182–236.
65. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 May 1;19(5):541–65.
66. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017 Jul;11(4):317–70.
67. NCCN [Internet]. [cited 2024 Jun 25]. Treatment by Cancer Type. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
68. Huang J, Zeng Y. Current clinical uses of the biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Drug Discov Ther*. 2014 Apr;8(2):98–9.
69. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, Takayama T, Kubo S, Shimada M, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res*. 2019 Oct;49(10):1109–13.
70. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):291–7.
71. Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnù L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol*. 2002 Mar;97(3):734–44.
72. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels J a. C, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1592–6.
73. Wen N, Cai Y, Li F, Ye H, Tang W, Song P, et al. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Biosci Trends*. 2022 Mar 11;16(1):20–30.
74. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2015 Aug;62(2):440–51.
75. Lai Q, Vitale A, Iesari S, Finkenstedt A, Mennini G, Onali S, et al. The Intention-to-Treat Effect of Bridging Treatments in the Setting of Milan Criteria-In Patients Waiting for Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2019 Jul;25(7):1023–33.
76. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022 Mar;76(3):681–93.

77. Kim B, Kahn J, Terrault NA. Liver transplantation as therapy for hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2020 Feb;40 Suppl 1:116–21.
78. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology.* 2008 Jan;47(1):82–9.
79. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, Liang HH, Guo RP, Shi M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology.* 2012 Mar;262(3):1022–33.
80. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology.* 2006 Aug;131(2):461–9.
81. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev.* 2011 May;37(3):212–20.
82. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant.* 2009 Aug;9(8):1920–8.
83. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology.* 2010 Jan;138(1):52–64.
84. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24;359(4):378–90.
85. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Jan;10(1):25–34.
86. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018 Mar 24;391(10126):1163–73.
87. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology.* 2022 Apr 1;76(4):862–73.
88. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Plain language summary of the HIMALAYA study: tremelimumab and durvalumab for unresectable hepatocellular carcinoma (liver cancer). *Future Oncol.* 2023 Dec;19(38):2505–16.
89. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001 Jun;33(6):1394–403.
90. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012 Oct;143(4):986-994.e3; quiz e14-15.

91. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. 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.
92. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(1):128–39.
93. Lozanovski VJ, Ramouz A, Aminizadeh E, Al-Saegh SAH, Khajeh E, Probst H, et al. Prognostic role of selection criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. *BJS Open.* 2022 Jan 6;6(1):zrab130.
94. Costentin CE, Bababekov YJ, Zhu AX, Yeh H. Is It Time to Reconsider the Milan Criteria for Selecting Patients With Hepatocellular Carcinoma for Deceased-Donor Liver Transplantation? *Hepatology.* 2019 Mar;69(3):1324–36.
95. Kienle P, Weitz J, Klaes R, Koch M, Benner A, Lehnert T, et al. Detection of isolated disseminated tumor cells in bone marrow and blood samples of patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2000 Feb;135(2):213–8.
96. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl.* 2004 Apr;10(4):534–40.
97. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology.* 2015 Jun;61(6):1968–77.
98. Levi DM, Tzakis AG, Martin P, Nishida S, Island E, Moon J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in the model for end-stage liver disease era. *J Am Coll Surg.* 2010 May;210(5):727–34, 735–6.
99. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):493–500.
100. Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM, Samstein B, Griesemer AD, Guarrera JV, et al. Recurrence After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A New MORAL to the Story. *Ann Surg.* 2017 Mar;265(3):557–64.
101. Banerjee S, Wang DS, Kim HJ, Sirlin CB, Chan MG, Korn RL, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015 Sep;62(3):792–800.
102. Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrinpar A, Kaldas FM, Farmer DG, Yersiz H, et al. A novel prognostic nomogram accurately predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: analysis of 865 consecutive liver transplant recipients. *J Am Coll Surg.* 2015 Apr;220(4):416–27.
103. Kim DJ, Clark PJ, Heimbach J, Rosen C, Sanchez W, Watt K, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma: importance of mRECIST response to chemoembolization and tumor size. *Am J Transplant.* 2014 Jun;14(6):1383–90.
104. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JPA, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2008 Aug;32(8):1757–62.

105. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, Khan SA, Loukas A, Sirica AE, et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Sep 9;7(1):65.
106. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1303–14.
107. Bile Duct Cancer Survival Rates | Cholangiocarcinoma Survival Rates [Internet]. [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>
108. Borakati A, Froghi F, Bhogal RH, Mavroeidis VK. Stereotactic radiotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2022 Aug 15;14(8):1478–89.
109. Borakati A, Froghi F, Bhogal RH, Mavroeidis VK. Liver transplantation in the management of cholangiocarcinoma: Evolution and contemporary advances. *World J Gastroenterol*. 2023 Apr 7;29(13):1969–81.
110. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WMC, Taylor-Robinson SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut*. 2002 Nov;51 Suppl 6(Suppl 6):VII-9.
111. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 8;362(14):1273–81.
112. Elvevi A, Laffusa A, Scaravaglio M, Rossi RE, Longarini R, Stagno AM, et al. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review. *Ann Hepatol*. 2022;27(5):100737.
113. Menon G, Garikipati SC, Roy P. Cholangiocarcinoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jun 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560708/>
114. Tran Cao HS, Vauthey JN. Portal Vein Embolization for Perihilar Cholangiocarcinoma: A Story Worth Repeating. *Ann Surg Oncol*. 2020 Jul;27(7):2120–1.
115. Alikhanov R, Dudareva A, Trigo MÁ, Serrablo A. Vascular Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Current Considerations. *J Clin Med*. 2021 Aug 26;10(17):3829.
116. Reames BN, Ejaz A, Koerkamp BG, Alexandrescu S, Marques HP, Aldrighetti L, et al. Impact of major vascular resection on outcomes and survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis. *Journal of surgical oncology*. 2017 Aug 1;116(2):133–9.
117. Sugiura T, Uesaka K, Okamura Y, Ito T, Yamamoto Y, Ashida R, et al. Major hepatectomy with combined vascular resection for perihilar cholangiocarcinoma. *BJS Open*. 2021 Jul 6;5(4):zrab064.
118. Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int*. 2008 Dec;21(12):1107–17.
119. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, Rosen CB, Gunderson LL, Haddock MG, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*. 2000 May;6(3):309–16.

120. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Pedersen R, Kremers W, et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation*. 2006 Dec 27;82(12):1703–7.
121. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB, et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*. 2004 Oct;10(10 Suppl 2):S65-68.
122. Azad AI, Rosen CB, Taner T, Heimbach JK, Gores GJ. Selected Patients with Unresectable Perihilar Cholangiocarcinoma (pCCA) Derive Long-Term Benefit from Liver Transplantation. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 27;12(11):3157.
123. Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, Adams AB, Fields RC, Doyle MB, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg*. 2018 May;267(5):797–805.
124. Ilyas SI, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Feb;15(2):95–111.
125. NHS Blood and Transplant. Annual Report on Liver Transplantation - 2020/2021 [Internet]. 2021 Sep [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/24593/nhsbt-liver-transplant-report-2021-final.pdf>
126. Lerut J, Iesari S. Vascular tumours of the liver: a particular story. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:62.
127. Madariaga JR, Marino IR, Karavias DD, Nalesnik MA, Doyle HR, Iwatsuki S, et al. Long-term results after liver transplantation for primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Surg Oncol*. 1995 Nov;2(6):483–7.
128. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery*. 1991 Oct;110(4):726–34; discussion 734-735.
129. Mehrabi A, Kashfi A, Schemmer P, Sauer P, Encke J, Fonouni H, et al. Surgical treatment of primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Transplantation*. 2005 Sep 27;80(1 Suppl):S109-112.
130. Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg*. 2007 Dec;246(6):949–57; discussion 957.
131. Bonaccorsi-Riani E, Lerut JP. Liver transplantation and vascular tumours. *Transpl Int*. 2010 Jul;23(7):686–91.
132. Line PD, Dueland S. Liver transplantation for secondary liver tumours: The difficult balance between survival and recurrence. *J Hepatol*. 2020 Dec;73(6):1557–62.
133. Starzl TE. The Saga of Liver Replacement, with Particular Reference to the Reciprocal Influence of Liver and Kidney Transplantation (1955–1967). *J Am Coll Surg*. 2002 Nov;195(5):587–610.
134. Mühlbacher F, Huk I, Steininger R, Gnant M, Götzinger P, Wamser P, et al. Is orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver? *Transplant Proc*. 1991 Feb;23(1 Pt 2):1567–8.

135. Kuncewicz M, Jaszczyszyn IP, Karaban K, Rykowski P, Krasnodębski M, Morawski M, et al. Predictors of Long-Term Outcomes After Liver Transplantation for Unresectable Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Transplant*. 2023 Nov 21;28:e941212.
136. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1;3(10):1335–42.
137. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med*. 2017 Oct;33(5):324–30.
138. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol*. 2007 Oct;47(4):460–6.
139. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, Miceli R, Bhoori S, Bongini M, et al. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *Am J Transplant*. 2016 Oct;16(10):2892–902.
140. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J, Belghiti J, Jouve E, Lerut J, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe—results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg*. 2013 May;257(5):807–15.
141. Citterio D, Coppa J, Sposito C, Busset MDD, Viridis M, Pezzoli I, et al. The Role of Liver Transplantation in the Treatment of Liver Metastases from Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2023;24(11):1651–65.
142. de Ridder J, de Wilt JHW, Simmer F, Overbeek L, Lemmens V, Nagtegaal I. Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):55368–76.
143. Simoneau E, D’Angelica M, Halazun KJ. Liver transplantation for colorectal liver metastasis. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Apr;24(2):175–81.
144. Moris D, Tsilimigras DI, Chakedis J, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, et al. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *J Surg Oncol*. 2017 Sep;116(3):288–97.
145. Line PD, Hagness M, Dueland S. The Potential Role of Liver Transplantation as a Treatment Option in Colorectal Liver Metastases. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan 17;2018:8547940.
146. Foss A, Adam R, Dueland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transpl Int*. 2010 Jul;23(7):679–85.
147. Dueland S, Guren TK, Hagness M, Glimelius B, Line PD, Pfeiffer P, et al. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann Surg*. 2015 May;261(5):956–60.
148. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske.
149. Naslovnica [Internet]. [cited 2024 Jun 21]. Available from: <http://www.kbc-zagreb.hr/>
150. Mrzljak A, Mikulic D, Busic M, Vukovic J, Jadrijevic S, Kocman B. Liver Transplantation in Croatia: “David Among Goliaths.” *Transplantation*. 2021 Jul;105(7):1389.
151. IRODaT - International Registry on Organ Donation and Transplantation [Internet]. [cited 2024 Jun 26]. Available from: <https://www.irodat.org/>

152. Eurotransplant [Internet]. [cited 2024 Jun 26]. Eurotransplant homepage. Available from: <https://www.eurotransplant.org/>
153. Ljubičić N. Liver transplantation in Croatia: Current status and future perspectives. *Acta Med Croatica*. 2020;
154. Yao F. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: Analysis of the Mayo Clinic experience. *Hepatology*. 2008;

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17. srpnja 1999. u Zagrebu. Odrasla sam u Rovišću gdje sam završila Osnovnu školu Rovišće. Srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Prirodoslovno-matematičkoj gimnaziji Bjelovar te u Glazbenoj školi Vatroslava Lisinskog Bjelovar, smjer klavir. 2018. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija, sudjelovala sam na brojnim studentskim kongresima gdje sam prezentirala različite slučajeve, pretežito iz područja interne medicine. Bila sam dio ženske košarkaške studentske sekcije. Svakodnevno se koristim engleskim jezikom, a služim se i njemačkim jezikom na B2 razini.