

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikola Sršan**

**Maligne bolesti nakon transplantacije  
jetre**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice “Mercur” pod vodstvom doc.dr.sc. Tajane Filipec-Kanižaj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Mentor rada: doc. dr. sc. Tajana Filipec-Kanižaj

## Sadržaj:

Sažetak

Summary

1. UVOD.....	1
2. DE NOVO POJAVA MALIGNIH BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE.....	2
2.1. Karcinomi kože.....	2
2.2. Kaposijev sarkom.....	2
2.3. Posttransplantacijska limfoproliferativna bolest (PTLD).....	3
2.3.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	3
2.3.2. ETIOLOGIJA.....	3
2.3.2.1. Utjecaj imunosupresije.....	4
2.3.2.2. EBV – serostatus .....	4
2.3.2.3. Ostali čimbenici rizika za razvoj PTLD.....	5
2.3.3. KLINIČKA SLIKA.....	5
2.3.4. DIJAGNOZA.....	6
2.3.4.1. Laboratorijska dijagnostika.....	6
2.3.4.2. RTG.....	6
2.3.4.3. PET.....	6
2.3.4.4. PHD.....	6
2.3.5. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	8
2.3.6. TERAPIJA.....	8
2.3.6.1. Vrste terapije PTLD.....	8
2.3.6.2. Pristup terapiji PTLD dijeli se prema stadijima pojave bolesti.....	9
2.3.7. Prognoza.....	10
2.3.8. Prevencija .....	10

3. POVRAT MALIGNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE.....	11
3.1. Kolangiovelularni karcinom (CCC).....	11
3.2. Primarni neuroendokrini tumori jetre.....	11
3.3. Hepatocelularni karcinom jetre (HCC).....	11
3.3.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	11
3.3.2. ETIOLOGIJA.....	12
3.3.3. KLINIČKA SLIKA.....	13
3.3.4. DIJAGNOZA.....	13
3.3.4.1. Laboratorij.....	13
3.3.4.2. Alfa – fetoprotein (AFP).....	14
3.3.4.3. Slikovne dijagnostičke pretrage.....	14
3.3.4.4. Perkutana biopsija.....	16
3.3.4.5. Detekcija ekstrahepatičnih metastaza.....	16
3.3.4.6. EASL iz 2012. godine.....	17
3.3.5. TERAPIJA.....	18
3.3.5.1. Transplantacija jetre.....	18
3.3.5.1.1. Indikacije .....	19
3.3.5.1.2. Kontraindikacije.....	19
3.3.5.1.3. Preoperacijska evaluacija.....	19
3.3.5.1.4. Odabir primatelja organa.....	20
3.3.5.1.5. Odabir donora organa.....	20
3.3.5.1.6. Komplikacije.....	20
3.3.5.1.7. Imunosupresija.....	21
3.3.5.1.8. Kvaliteta života nakon.....	21
3.3.5.2. Resekcija jetre.....	21
3.3.5.3. „Bridge therapy“.....	21
3.3.6. PROGNOZA.....	22
Zahvala.....	23
Literatura.....	24
Životopis.....	27

## Sažetak

### Maligne bolesti nakon transplantacije jetre

Nikola Sršan

Transplantacije jetre u bolesnika sa teškim zatajenjem funkcija jetre jedini je oblik terapije koji može značajno produžiti život pacijenata. Razvoj znanosti na više područja doprinio je boljim rezultatima toga zahvata. Transplantacija jetre, kao i većina tako radikalnih zahvata, dovodi do niza komplikacija od čega je pojava malignih bolesti jedan od važnijih uzroka smrti među pacijentima. Maligne bolesti u pacijenata nakon transplantacije jetre nastaju zbog primjene imunosupresije, virusne infekcije, rezidualnih stanica tumora... Imunosupresija je važan dio terapije koji štiti alotransplantat od odbacivanja, no kao posljedicu ima smanjenu mogućnost organizma da se brani od infekcija i tumorskih stanica. Postoje dva oblika pojave malignih bolesti u pacijenata pod imunosupresijom ; novonastali tumori, te ponovna pojava tumora.

Novonastali tumori definiraju se kao tumori koji nastaju kod pacijenata u kojih nema podataka od prethodnim oboljenju od malignih bolesti. Oni se dijele na kožne, limfoproliferativne, kolorektalni tumor.

Ponovna pojava tumora definira se kao pojava tumorskih stanica koje su prije transplantacije bile prisutne. Može se razvijati u području transplantiranoga organa, peritonealnoj šupljini, zdjelici, regionalnim limfnim čvorovima i/ili udaljenim metastazama. Najčešći su hepatocelularni karcinomi, kolangiocelularni karcinomi, neuroendokrini tumori.

Zbog učestalije pojave tumora kod pacijenata sa imunosupresijom potrebna je redovita kontrola pacijenata čime se smanjuje smrtnost pravodobnim tretmanom i smanjuju troškovi liječenja pacijenata. U nekim slučajevima potrebna je ponovna transplantacija jetre. Liste čekanja su dugačke i zbog toga postoje zahvati koji povećavaju preživljenje pacijenata do pronalaska prikladnoga donora.

**Ključne riječi:**

maligne bolesti jetre

transplantacija jetre

ponovna pojava tumora

novonastali tumori

## Summary

### Malignant diseases after liver transplantation

Nikola Sršan

Liver transplantation in patients with severe renal dysfunction of the liver is the only form of therapy that can significantly extend the life expectancy of patients. The development of science in several areas contributed to the better results of liver transplantation procedure. Liver transplantation, as well as most of such radical operations, is leading to a series of complications of which the occurrence of malignant disease is one of the major causes of death among the patients. Malignant tumors in patients after liver transplantation occur due to the application of immunosuppression, viral infections, residual tumor cells ... Immunosuppression is an important part in therapy by protecting the allograft from rejection. As consequence there is a reduced possibility of the body to defend against infections and tumor cells. There are two forms of malignant diseases in patients that undergo immunosuppression ; newly tumors, and recurrence of the tumor.

De novo tumors are defined as tumors arising in patients in whom there is no data from previous malignant diseases. They are divided into skin, lymphoproliferative, colorectal tumors.

Recurrence of the tumors is defined as the reoccurrence of tumor cells that were present before transplantation. It can be developed in the transplanted organ, the peritoneal cavity, pelvic cavity, regional lymph nodes and /or distant metastases. The most common tumors are hepatocellular carcinomas, kolangiocelularni cancer, neuroendocrine tumors.

Due to the frequent incidence of tumors in patients with immunosuppression regular follow up in patients are required to reduce the mortality and reduce treatment costs of patients. In some cases retransplantation is required. Waiting lists are long, but there are interventions that increase the survival rates of patients while waiting a suitable donor.

**Key words:**

malignant diseases of the liver

liver transplantation

recurrence of the tumors

de novo tumors



## 1. UVOD

Razvoj tehnike transplantacije jetre omogućio je liječenje pacijenata sa teškim akutnim i kroničnim zatajenjem u zadnjim stadijem kroničnog oštećenja jetre. Transplantacija jetre indikacija je kod nedostatka jetrene funkcije, a ne za liječenje primarne bolesti. Unatoč razvoju vještina kirurga, bolje logistike nabave organa, kriterija odabira primatelja organa i novih tehnologija u transplantaciji - u posttransplantacijskom razdoblju zamijetile su se učestalije pojave malignih bolesti. Pod moguće uzroke svrstali su se izloženost suncu, imunosupresija, virusna infekcija, alkoholizam... Izloženost tim čimbenicima rizika, kod pacijenata recipijenta, dovodi do veće učestalosti pojave malignih bolesti u odnosu na opću populaciju.

Maligne bolesti nakon transplantacije jetre javljaju se u dva oblika; kao novonastale bolesti ili kao aktivacija dosad prikrivenih bolesti u pacijenata primatelja transplantata. Postoji više smjernica o dijagnostici, terapiji takvih tumora, odabiru donora i recipijenta. Nažalost nijedna metoda nije savršena, te svaka ima svojih nedostataka koji variraju od jednog do drugoga centra z transplantaciju organa. Stoga je potrebno pratiti i provoditi nova istraživanja na tome području kako bi se omogućila najbolja moguća skrb za pacijente.

## 2. DE NOVO POJAVA MALIGNIH BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

U svrhu očuvanja transplantiranoga organa recipijent mora kontinuirano primati imunosupresivnu terapiju. Jedana od nuspojava terapije je veća učestalost, u odnosu na opću populaciju, malignih bolesti koje mogu nastati de novo ili kao aktivacija dosad latentnih malignih bolesti.

De novo maligne bolesti nastaju u pacijenata koji prethodno nisu imali maligne bolesti prije transplantacije. Najčešće tumorske bolesti u toj skupini su maligne bolesti kože, limfoproliferativne, kolorektalne... Uz postojeću imunosupresiju dodatni čimbenici rizika su prekomjerna izloženost sunčevoj svjetlosti, onkogeni virusi, prekomjerna konzumacija alkohola... Stoga se preporučuje napraviti testove probira na čimbenike rizika prije transplantacije jetre, te dodatne godišnje preglede pacijenata na pojavu malignih bolesti.

### 2.1. Karcinomi kože

Učestalija je pojava bazocelularnog i planocelularnog karcinoma kože, dok se melanomi rijede javljaju. Uglavnom su dobre prognoze zbog ranoga otkrivanja i rijetkoga metastaziranja.

### 2.2. Kaposijev sarkom

Učestalija je geografska raspodjela Kaposijeva sarkoma među mediteranskom populacijom, židovskim stanovništvu, te u stanovnika afričkoga podrijetla. Dodatan čimbenik rizika je infekcija sa HHV-8 virusom.

### 2.3. Posttransplantacijska limfoproliferativna bolest (PTLD)

Posttransplantacijska limfoproliferativna bolest nastaje zbog povećane limfocitne/plazmacitne proliferacije (najčešće B-limfocita) koja se javlja u solidnim organima ili u hematopoetskom sustavu kao posljedica imunosupresije. Smatra se najtežom komplikacijom nakon transplantacije organa. Često je povezana je uz EBV infekcije. (Swerdow et. al., 2008)  
PTLD u pacijentima recipijentima dijeli se na 3 generalne skupine: (2008. WHO klasifikacija)

- Rane lezije – poliklonalne mononuklearne proliferacije B limfocita; bez znakova maligne transformacije.
- Prolimorfne PTLD – limfoidne poliklonalne/ monoklonalne proliferacije sa dokazanim malignim transformacijama, ali sa nezadovoljenim kriterijima za B, T/ NK stanični limfom u imunokompetentnih pacijenata.
- Monomorfne PTLD – limfoidne monoklonalne proliferacije sa zadovoljenim kriterijima za B, T/ NK stanični limfom u imunonekompetentnih pacijenata.

#### 2.3.1. EPIDEMIOLOGIJA

Nakon nemelanomskih karcinoma kože i in situ karcinoma cerviksa, PTLD je najčešća komplikacija imunosupresije kod transplantacije jetre.

Incidencija varira između transplantacijskih centara zbog zastupljenosti različitih populacija. Za prosječnu incidenciju uzima se 80% u 1. godini, 1-2% do 5.godine, te pada na 1% do 10. godine. U općoj populaciji incidencija je 30 do 50 puta veća, a uzrokom se smatra vrsta i doza imunosupresije, te EBV serostatus recipijenta. (Tsai DE, 2008)

#### 2.3.2. ETIOLOGIJA

Učestalost pojave PTLD je češća kod imunosupresiranih osoba, te se zbog toga nalaze čimbenici rizika poput smanjenja razine T limfocita, negativnoga serostatusa recipijenta, vrijeme proteklo od transplantacije, starost recipijenta, etničko/ geografsko podrijetlo... Kombinacija čimbenika rizika uvećava vjerojatnost maligne bolesti. Rizik od PTLD raste za 8% u pacijenata sa 2 kriterija, te za 22% u pacijenata sa 4 kriterija.

### 2.3.2.1. Utjecaj imunosupresije

Kod indukcije daje se veća doza imunosupresivnih lijekova, u tome stadiju dolazi do veće T – limfocitne deplecije i posljedično veće incidencije malignih bolesti. Primjetilo se da razina doze i neke vrste imunosupresivnih lijekova dovode do povećane incidencije PTLD. To se odnosi na dva lijeka: Belatacept (anti-CTLA4) i Efalizumab (anti-limfocitni antigen 1). Dovedi su do povećanoga rizika od razvoja maligne bolesti unatoč slabijoj efikasnosti u GVHD. (Durrbach A, 2010)

### 2.3.2.2. EBV – serostatus

90% opće populacije je EBV seropozitivno. Nalazi u latentnome stanju unutar B – limfocita (nemaju prezentirane antigene EBVa na svojim površinama membrana) i može se reaktivirati nakon pada T – imunosti. EBV inficirani limfociti kada se reaktiviraju u recipijentu eksprimiraju se sustavnom infekcijom, dok oni preneseni sa EBV inficiranim alotransplantatom dovode do maligne transformacije u alotransplantatu. Razvoj PTLD otkriven je u case control istraživanju gdje je među slučajevima sa nerazvijenim PTLD (recipijenti jetre) bila povišena EBV-DNA, dok je u kontrolnoj skupini bila normalna razina kopija. (Randhawa PS, 1992)

U slučaju EBV – seronegativnog recipijenta i EBV – seropozitivnog donora; rizik od PTLD bio 24 puta viši u odnosu na EBV – seropozitivne recipijente. Razlog tome smatra se da je nedostatak senzibiliziranih T limfocita koji djeluju na virus i time samnjuju njegovo umnožavanje u organizmu.

Kao posljedicu ima povećan rizik razvoja B – limfoblasta i od razvoja maligne bolesti. U seronegativnih EBV pacijenata sa PTLD (30%) razmatraju se infekcije humanim herpes virusom tipa 6 (HHP-6). (Shaahinian, 2003)

### 2.3.2.3. Ostali čimbenici rizika za razvoj PTLD

Rizik za razvoj PTLD bio je veći kod osoba sa prethodno dijagnosticiranim malignim bolestima (RR 3.5), slabije HLA podudarnosti (RR 1.32), djeca (RR 1.91), neke vrste kemoterapije – ATG (RR 1.55). (Caillard S et al, 2005)

HLA-B51 alel u recipijenta smatra se da je dodatni mogući čimbenik rizika. (Görzer I et al, 2007)

### 2.3.3. KLINIČKA SLIKA

PTLD javlja se sa blagim i nespecifičnim simptomima, nalik na virusnoj infekciji. Najčešće su to nespecifični simptomi poput: povišene tjelesne temperature, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, te mučnina. Rijeđi simptomi su gubitak funkcije alotransplantata, pojava ekстранodalnih masa, kompresija okolnih organa.

U više od 50% slučajeva ekстранodalne mase javljaju se u gastrointestinalnom sustavu, plućima, koži, jetri i CNSu. Do 25% više u CNSu nego u generalnoj populaciji gdje se rijetko pojavljuje i 20-25% u alograftu. (Penn I et al, 1995)

Pojava kliničke slike ovisi i o podrijetlu B – limfocita. Simptomi se javljaju multisustavno kod podrijetla B -limfocita od recipijenta (76 mjeseci), a u alograftu kod podrijetla B -limfocita od donora (5 mjeseci). (Petit B et al, 2002)

Klinička slika ovisi o EBV serostatusu recipijenta. Kod seronegativnih kasnija je pojava (6.4 godina) i veća je virulencija (preživljenje 1 mjesec). Kod seropozitivnih PTLD javlja se ranije (1.5godina), virulencija (37 mjeseci). Ovisi o kopijama EBV-DNA, ali svaka se PTLD mora potvrditi sa PHD tkiva. (Wagner HJ et al, 2001)

#### 2.3.4. DIJAGNOZA

Za dijagnozu PTLD potrebno je imati na umu mogućnost pojave malignoga karcinoma kao komplikacije nakon transplantacije organa. Simptomi su nespecifični i nalik na virusnu infekciju, ali je informacija o transplantaciji organa (pogotovo unatrag godine dana) vrlo važna za daljnju dijagnostiku. (Tsai DE, 2008)

##### 2.3.4.1. Laboratorijska dijagnostika:

U serumu su povišeni LDH, kalcij i urati. U KKSu prisutna je pancitopenija, prisutnost monoklonalnih proteina u serumu i/ ili urinu – koristi se za probir pacijenata sa 71% osjetljivosti i 27% specifičnosti. Od molekularnih metoda koristi se EBN – DNA najviše u ranoj dijagnozi i prognozi. (Badley AD et al, 1996)

##### 2.3.4.2. RTG: Prisutne su ektranodalne mase

##### 2.3.4.3. PET: Povećan metabolički odgovor u području pojave lezija.

##### 2.3.4.4. PHD

Dijagnoza se mora obavezno potvrditi histološkom analizom tkiva dobivenog (idealno) ekscizijom tkiva. Tkivo se analizira morfološki, serološki na prisutnost EBV, imunofenotipizacija, te genetski.

Prema morfologiji PHDa razlikujemo slijedeće vrste PTLD: (Perry AM et al, 2015)

- Rane lezije: to su benigne poliklonalne limfoproliferacije koje su karakterizirane plazmocitnom hiperplazijom, te je nalik na infektivnu mononukleozu. (nesgmentirani leukociti). Arhitektura organa je očuvana uz sliku folikularne hiperplazije.
- Polimorfni: karakterizirani su pleomorfnim limfoidnim infiltratima, ali bez dovoljno kriterija za B, T/NK – stanični limfom. Arhitektura organa je izbrisana imunoblastima, plazma stanicama, malim/ intermedijarnim limfoidnim stanicama. Moguće je napredovanje do geografske nekroze.

- Imunofenotipizacija: B - limfociti mogu demonstrirati kapa/lambda klase lakih lanaca
- Genetsko testiranje: promijenjen klinalni imunoglobulin gen
- Monomorfni: karakterizirani su monomorfnom limfoidnim infiltrati sa dovoljnim brojem kriterija za B, T/ NK – staničnim limfomom. Arhitektura organa je narušena sa varijacijama limfocitima po veličini i obliku.

Najčešći su B velikostanični stanični limfom, te rijede Burkittov limfom ili multipli mijelom. Maleni B – limfostanični limfom i MALT se ne smatraju pod PRLD.

- Difuzni B velikostanični limfom: je heterogena skupina tumora sastavljena od velikih B limfocita; sa velikim nukleusima i bazofilnom citoplazmom.
- Burkittov limfom: je monomorfna skupina tumora sastavljena od B limfocita srednje veličine, okruglih/ multiplih jezgri sa bazofilnom citoplazmom, često sa istaknutim lipidnim vakuolama.
- Plazmacitom: je monomorfna skupina tumora sastavljena od zrelih/ nezrelih plazma stanica. Sadrži kapa ili lamda lake lance u citoplazmi bez površnog imunoglobulina.
- Nespecificirani periferni T – stanični limfom: je heterogena skupina tumora sastavljena od atipičnih limfocita različitih oblika i veličina.
- Klasični HL nalik na PTLID: je vrlo rijetka skupina PTLIDa sa klasičnim Reed – Sternbergovim stanicama i upalnim infiltratom.

Za dijagnostičku obradu pacijenta sa sumnjom na PTLID potrebno je znati podatak o prethodnoj transplantaciji jetre i serostatus recipijenta/ donora. Uz simptome taj podatak je dovoljan razlog za daljnu dijagnostičku obradu. LDH u serumu i EBV – DNA su povišeni. Potvrda se dobije sa PHD. (Baker et al, 2006)

### 2.3.5. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Postoje slične bolesti koje se javljaju također sa povišenom temperaturom, noćnim znojenjem, gubitkom težine i mučninom. U obzir dolaze oportunističke infekcije (mikobakterije, gljivične infekcije). Za diferencijaciju od tih bolesti radi se hemokultura, uzima se sputum na mikrobiološku analizu (plućne manifestacije) i lumbalna punkcija (manifestacije unutar CNSa). Za razlikovanje od odbacivanja transplantiranog organa radi se imunofenotipizacija B/ T limfocitnih antigena (lambda i kapa lanaci), PCR, in situ hibridizacija EBV EBER RNA, serum/urin protein elektroforeza, te imiging metode pregleda transplantiranoga organa. (Baker et al, 2006)

### 2.3.6. TERAPIJA

Terapija PTLD zasniva se na redukciji imunosupresivne terapije, te uvođenju kemoterapije, bioloških lijekova i radioterapije.

Izbor terapije ovisi o vrsti, stadiju, odgovoru na terapiju, te pojavi nuspojava kod primjene terapije protiv PTLD. Osnovni cilj terapije je očuvati transplantirani organ i eradicirati PTLD. To često bude zahtijevno, jer balansiranje vrste i doze terapije vrši se individualno na temelju stadija PTLD, pojavi komplikacija i kliničkoj slici pacijenta.

#### 2.3.6.1. Vrste terapije PTLD

- Smanjenje imunosupresivne terapije:

Imunosupresija je razlog razvoja PTLD, te je potrebno samnjiti dozu kako bi se spriječio daljnji razvoj bolesti. Balansiranje između odbacivanja transplantata i razvoja PTLD je teško postići. Stoga je potreban individualni pristup, koji varira između centara za transplantaciju. Kriteriji koji se uzimaju u obzir su stadij i težina bolesti, te opće stanje pacijenta.

- Biološka terapija (Rituximab):

Rituximab je biološka terapija koja se sastoji od monoklonalnih protutijela senzibiliziranih na antigene (CD20) koji se nalaze na površini B limfocita. Ti „pametni lijekovi“ djeluju ciljano i imaju malo nuspojava. Nedostatak je što ne djeluju kod CD20 PTLD negativnih pacijenata, što



znači da se kod njega ne prikazuju CD20 antigeni na B limfocitima. U tome slučaju upotreba Rituximaba nema učinka na daljnji razvoj PTLD, te se lijek nebi trebao koristiti. Zamijena za lijek je kemoterapija.

- Kemoterapija(CHOP):

Kemoterapija djeluje na sve stanice u organizmu, no pravom titracijom može se najviše ograničiti na brzoreplicirajuće stanice poput malignih stanica. Kemoterapija djeluje i na ostale stanice u organizmu pa dovodi do mnogih pacijentu neugodnih i opasnih nuspojava od kojih je najčešće leukopenija (infekcije).

Kod PTLD najčešće su u upotrebi 4 citostatika; Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vinkristin i Prednison. Kao podpora liječenju daju se i faktori rasta za ublažavanje nuspojava(pancitopenija). Doziranje se vrši prema iskustvu i pojavi nuspojava.

- Antivirusna profilaksa:

Acyclovir se koristi kod infekcija Herpes simplex virusom. Valganciclovir/ Ganciclovir kod infekcija Citomegalovirusom. Antivirusna terapija koristi se u prevenciji bolesti tijekom probira pacijenata, te kod pojave simptoma infekcije koja nastaje zbog imunosupresije.

- Kirurški zahvati

Kirurški zahvati indicirani su radi položaja maligne bolesti koja dovodi do opstrukcije ili perforacije organa.

- Radioterapija

#### 2.3.6.2. Pristup terapiji prema stadijima pojave bolesti (McDiarmid SV et al, 1998)

- Rane lezije: Terapija se zasniva na smanjenju imunosupresije. U slučaju da smanjenje imunosupresije nije dovoljno ili pacijent ne može tolerirati smanjenje imunosupresiju uvodi se Rituximab.
- Polimorfni PTLD: Uz smanjenje imunosupresije u terapiju se uvodi Rituximab sa ili bez kemoterapije (CHOP). Kirurški zahvati indicirani su radi položaja maligne bolesti koja dovodi do opstrukcije ili perforacije organa.
- Monomorfni PTLD: Uz smanjenje imunosupresije i terapiju Rituximabom uvodi se kemoterapija kod pacijenata koji mogu podnijeti agresivniju terapiju i koji imaju dovoljno izražene simptome bolesti. Kirurški zahvati indicirani su radi položaja maligne bolesti koja dovodi do opstrukcije ili perforacije organa.

- Klasični PTLD sličan Hodkinov limfom: Uz smanjenje imunosupresivne terapije, Rituximab i kemoterapiju moguća je primjena radioterapije.

### 2.3.7. Prognoza

Prognoza ovisi o vrsti, stadiju bolesti, te o kliničkoj slici pacijenta. Čimbenici povećanog rizika su: dijagnoza manje od 6 mjeseci od transplantacije organa, starija dob, multipla sjela, sjela izvan transplantiranoga organa. (Trofe J et al, 2005)

Sveukupno preživljenje od PTLD je 25-35% . (Savage P et al, 1997)

Mortalitet kod monomorfnog PTLD je 80%. (Penn I et al, 1992)

Preživljenje nakon retransplantacije je 74-86%. (Johnson SR et al, 2006)

### 2.3.8. Prevencija

Pacijenti pod imunosupresijom imaju veću šansu razvoja malignih i infektivnih bolesti. Stoga se redovitom kontrolom i pravovremenom detekcijom tih bolesti može puno postići u dobrobit pacijenata, ali i centra u kojima se ti pacijenti liječe. Antivirusna profilaksa uključuje primjenu antivirusnih lijekova: acyclovir (Herpes simplex virus), Valganciclovir/ Ganciclovir (Citomegalovirus). Virusi doprinose razvoju PTLD u transplantiranih pacijenata, pa spriječenjem njihova razvoja sprječavamo i mogućnost razvoja malignih bolesti.

Za procijenu zdravstvenoga stanja pacijenta, prije imunosupresivne terapije, potrebno je napraviti: (McDiarmaid SC et al, 1998)

- Laboratorijski testovi: KKS, DKS, elektroliti, jetreni enzimi, bubrežna funkcija, LDH, albumini, IgM-HIV, IgG-HIV, IgM-HBV, IgG-HBV, EBV-DNA, CMV-DNA
- CT prsa, trbuha, zdjelice. Može se raditi u kombinaciji sa PET-CTom
- Biopsiju koštane srži
- Gadolinium MRI: zahvaćenost CNSa
- Lumbalnu punkciju: zahvaćenost CNSa
- UZV srca: procijena stanja srca prije primjene R-CHOPa
- Konzultacija sa fertilnim osobama o posljedicama terapije i načinima očuvanja spolnih stanica

### 3. POVRAT MALIGNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

#### 3.1. Kolangiocelularni karcinom (CCC)

Kolangiocelularni karcinom jetre nastaje iz epitelnih stanica žučnih vodova unutar ili izvan jetre. Prognoza CCCa je lošija od HCCa.

#### 3.2. Primarni neuroendokrini tumori jetre

Primarni neuroendokrini tumori jetre ekstremno su rijetki tumori. Dosad je zabilježeno samo oko 150 slučajeva na engleskom govornom području.

#### 3.3. Hepatocelularni karcinom jetre (HCC)

Transplantacija jetre dovodi do vrlo dobrih prognoza za pacijente koji su prethodno bolovali od HCCa. Vrijeme do pronalaska primjerenog donora može se odgoditi sa nekoliko postupaka koji se nazovaju „bridge terapija“. Odstranjenjem jetre koja je zahvaćena tumorom odstranjuje se sjelo tumora, no glavni problem koji se javlja u tih pacijenata je povrat primarne maligne bolesti. Ponovna pojava HCCa jako varira od pacijenta do pacijenta, jer dobrodiferencirane tumorske stanice mogu biti dugotrajno prisutne u organizmu u latentnom stanju bez znakova aktivacije.

##### 3.3.1. EPIDEMIOLOGIJA

87% tumorskih stanica prenosi se hematogeno. Od toga 62% u jetru, 56% pluća, 18% kosti. Kod mlađih pacijenata učestalija je pojava HCCa ekstrahepatalno, dok je kod starijih intrahepatalno. Tijekom vremena incidencija varira s obzirom na broj godina nakon transplantacije, tako da je najveća incidencija intrahepatalne/ ekstrahepatalne pojave u prvoj godini i nakon toga se smanjuje: 41% prve godine, 28% druge godine, 10% treće godine, 20.5% nakon treće godine. S obzirom na spol opaženo je da se rana ponovna pojava bolesti češće javlja kod žena, a kasnija ponovna pojava kod muškaraca. (Schlitt HJ et al, 1999)

### 3.3.2. ETIOLOGIJA

Ponovna pojava HCCa u osoba koje su primile transplantiranu jetru objašnjava se na 3 puta širenja tumorskih stanica:

- Limfoidne metastaze: Utjecaj limfoidnih metastaza smatra se da rijetko dovode do ponovne pojave HCCa.
- Peritonealne metastaze: Tumorske stanice mogu biti slučajno zaostajati nakon hepatektomije ili biti u sklopu prolivene limfne tekućine kod resekcije hilusa jetre. Češće se javljaju kod mladih osoba bez ciroze. Dobrodiferencirane tumorske stanice perzistiraju u latentnome obliku u peritoneumu dugo vremena (prije njihove detekcije).
- Hematogene metastaze: Tumorske stanice ulaze u alotransplantat hematogeno. Češće su prisutne u mlađih osoba, te osoba sa vaskularnom infiltracijom u jetri prije transplantacije.

Čimbenici rizika kod ponovne pojave HCCa:

- Neostatak ciroze jetre
- Lezije u jetri veće od 5 centimetra
- Više od 5 lezija u jetri
- Vaskularna infiltracija
- IV.A stadij (UICC klasifikacija)

Češća ponovna pojava bolesti je podijeljena i prema spolu. Tako da se kod žena javlja s kraćom, a kod muškaraca s dužom latencijom. To može ukazivati na hormonsku povezanost HCCa, no taj čimbenik rizika je potrebno dodatno istražiti. (Schlitt HJ et al, 1999)

### 3.3.3. KLINIČKA SLIKA

Kod osoba koje su transplantirale jetru uvijek postoji mogućnost ponovne pojave HCCa . Stoga potrebno usmjeriti dodatnu pozornost na redovite preglede pacijenata. HCC nema karakterističnih simptoma koji bi nam ukazivali na pojavu bolesti. Simptomi koji se javljaju posljedica su dekompenzacije kronične bolesti jetre. To su simptomi ciroze jetre: ascites, žutica, krvarenje iz vaskoziteta. Kod nekih pacijenata u naprednoj fazi HCCa može biti prisutna blaga bol u gornjem dijelu abdomena, palpabilna masa u gornjem dijelu abdomena, gubitak na težini, slab apetit. Rijedi simptomi su: hemobilija, diareja, bol u kostima, dispnea, intraperitonealno krvarenje, povišena temperatura (nekroza tumora), paraneoplastički sindrom, piogeni jetreni apsces. Uzrok teških diareja najčešće je paraneoplastičko stvaranje hormona koji potječu sekreciju u crijevima (VIP i gastrin). U statusu može se vidjeti hepatomegalija, splenomegalija, ascites, žutica, varikozne vene. Kožne promjene su nespecifične za dijagnozu, no javljaju se češće nego u općoj populaciji. Npr. dermatomiozitis, pemfigus foliaceus, multiple seboroične keratoze, pirtiasis rotundra, porfirija cutanea tarda. (Sugano S et al, 1994)

### 3.3.4. DIJAGNOZA

#### 3.3.4.1. Laboratorij

Nalazi su nespecifični i uglavnom prikazuju vrijednosti karakteristične kao kod ciroze jetre: hiperbilirubinemija, hipoalbuminemija, hipotrombinemija, hipoprotrombinemija, anemija, hiponatriemija, hipokalijemija, metabolička alkalozasmanjen unos vode ili primjena diuretika), te abnormalne vrijednosti AST/ALT, AF, GGT.

Hipoglikemija je uzrokovana velikim metaboličkim zahtjevima tumora. Kod težih hipoglikemija može se prezentirati u obliku letargije i konfuzije. U 5% slučajeva HCC proizvode IGF-2 koji dovodi do teške hipoglikemije već u ranoj fazi bolesti.

Eritrocitoza može nastati u ranijoj fazi HCCa zbog paraneoplastičnog lučenja eritropoetina, no kod dijagnoze većina pacijenata je anemična zbog djelovanja tumora.

Hiperkalcemija nastaje zbog osteolitičnih metastaza, te paraneoplastičnog stvaranja hormona nalik na paratiroidni hormon.

Kod paraneoplastičnoga sindroma mogu postojati dodatne abnormalne vrijednosti: hipoglikemija, anemija, hiperkalcemija, teška diareja. Svaka od tih vrijednosti, izuzev anemije, ukazuje na lošu prognozu.

#### 3.3.4.2. Alfa – fetoprotein (AFP)

Alfa – fetoprotein je glikoprotein kojeg se normalno nalazi tijekom fetalnoga razvoja, a kasnije se javlja samo još u trudnoći, akutnim/ kroničnim virusnim hepatitisu, HCCu, gonadalnim tumorima i nekim želučanim tumorima. Razina AFP ne korelira sa veličinom, razvijenošću ili agresivnošću tumora. Pacijenti koji imaju konstantno povišen AFP uz cirozu jetre imaju visok rizik od pojave HCCa. Te se takve osobe moraju dodatno dijagnostički obraditi. Osjetljivost je 41 - 65%, a specifičnost 80 – 94%.

Razina AFP iznad 1000 mcg/L prikazuje visoki rizik od ponovne pojave HCCa nakon transplantacije jetre.

U 40% slučajeva malih HCCa neam povišenja AFP. (Bruix J et al, 2005)

#### 3.3.4.3. Slikovne dijagnostičke pretrage

Jedina stvarno uspješna dijagnoza HCCa je kada se kod rizične osobe praćene UZVom svaka 6 mjeseca primjeti rast čvorića. U tom slučaju se dodatnom dijagnozom pravovremeno postavi dijagnoza HCCa i može pravovremeno započeti terapija.

- Ultrazvuk (UZV)

Ultrazvuk je širokodostupna dijagnostička metoda koja je, u usporedbi sa ostalim slikovnim dijagnostičkim metodama, neškodljiva i jeftina. Posebnu ulogu ima u probiru pacijenata, te praćenju pacijenta pod rizikom. U kombinaciji sa AFP daje dobre rezultate osjetljivosti i specifičnosti, no nije samostalno dovoljan da bi se postavila dijagnoza. Zato je vidljivi nalaz na UZVu potrebno potvrditi sa ostalim slikovnim metodama. Samostalna primjena UZVa ima osjetljivost 60%, specifičnost 97% (u odnosu na patohistološki nalaz). Na nalazu mali čvorovi HCCa vide se kao hiperehogene tvorbe koje rastom postanu izoehogene do hiperehogene. Rubovi su slabo vidljivi i grubo odvojeni od okolnoga tkiva. Dodatna prednost je vidljivost

vaskularne invazije, prokrvljenost dijelova jetre, a može se koristiti intraoperativno za otkrivanje sitnih tumorskih čvorova (tijekom resekcije jetre). Uzroci slabije vidljivosti su meteorizam, pretila osoba i pregled jetre ispod desne hemidijafragme. Učinkovitost endoskopskog UZVa u kombinaciji sa patohistološkim nalazom (u odnosu na ostale slikovne metode) potrebno je dodatno istražiti.

- Kompjuterizirana tomografija (CT)

Kompjuterizirana tomografija koristi se za potvrdu dijagnoze HCCa kada se sumnja postavila na temelju pozitivnih UZV/ AFP nalaza. Neki medicinski centri koriste tu metodu u primarnome probiru pacijenata sa cirozom jetre.

Osjetljivost metode je 68%, specifičnost 93% u odnosu na patohistoliški nalaz. Primjena kontrasta prije snimanja povećava osjetljivost na 90%, no učinkovitost je upitna na tumore manje od 1 - 2 centimetara. Neki tumori ne pokazuju promijene u arterijskoj/venskoj fazi. Primjena kontrastnog sredstva Lipiodola povećava osjetljivost metode na 93-97%. Problem kod tog kontrastnog sredstva je intraarterijski put primjene koji dovodi do nelagode kod pacijenta, te dodatnih komplikacija. Primjena CTa bez kontrastnog sredstva se se smatra inferiornim UZV/AFP i MRI. (Colli A et al, 2006)

- Magnetna rezonanca (MR)

Magnetna rezonanca je povoljna metoda zbog slika visokih rezolucija i kontrastnih sredstava koja nisu nefrotoksična. Primjena MRa je superornije u razlikovanju regeneraturnih čvorova i HCCa od CT i UZV/ AFP.

Osjetljivost te metode je 81%, a specifičnost 85%. U kombinaciji sa UZVom osjetljivost je 85 - 87% u odnosu na patohistološku analizu. (Park MJ et al, 2012)

HCC prikazuje smanjen intezitet u T1, a povećan u T2 modu.

MRI angiografija ima osjetljivost 76% u odnosu na CT angiografiju. Njezina uloga u dijagnostici se još procijenjuje. MRI je dobra metoda kod osoba sa bubrežnim zatajenjem, alergija na kontrastna sredstva (CT), te u razlikovanju hemangioma i masnih nakupina u jetri.

Glavni nedostatak MRI je skupoća opreme i dugotrajnost samog postupka.(Colli A et al, 2006)

- Angiografija

Angiografija je invazivna slikovna dijagnostička metoda koja je današnje vrijeme zamijenjena sa ostalim slikovnim metodama. Koristi se u terapiji kemoembolizacije i za kontrole krvarenja u HCCu.

#### 3.3.4.4. Perkutana biopsija

Patohistološki uzorak se uzima pod kontrolom UZVa. Uzimanje cijeloga uzorka tkiva je bolje u dijagnostici od uzimanja bioptata zbog boljeg prikaza struktura stanica u tkivu (dok se u bioptatu vidi samo razmaz stanica). Stanice u uzorku variraju od dobrodiferenciranih do slabodiferenciranih anaplastičnih stanica s acidofilnim citoplazmatskim inkluzijama. Kod te metode postoji rizik od krvarenja i širenja tumorskih stanica (1.5 – 5.0%) kroz ubodni kanal u okolna tkiva. (Bru C et al, 1989)

#### 3.3.4.5. Detekcija ekstrahepatičnih metastaza

Ekstrahepatalno širenje je rijetko. Kriteriji koji nam mogu ukazivati na povećan rizik od ekstrahepatalnog širenja su čvorovi veći od 5 centimetara.

PET ima veću osjetljivost u detekciji ekstrahepatalnoga širenja HCCa od Cta i MRa.

CT prsiju nema dodatnu ulogu u stagingu HCCa pogotovo u osoba koje ispunjavaju Milanske kriterije. Ta metoda se nalazi u UNOS (United Network for Organ Sharing) smjernicama, ali se danas ne koristi u te svrhe.



#### 3.3.4.6. European Association for the Study of the Liver (EASL) iz 2012. godine

- UZV čvorovi <1cm
  - UZV svaka 4 mjeseca
    - Ako čvor raste potrebne su dodatne pretrage
    - Ako čvor ne raste nastaviti UZV kontrolu svaka 4 mjeseca prvu godinu i svaka 6 mjeseca svaku iduću godinu
- UZV čvorovi 1 – 2 centimetara
  - Radi se CT **i/ili** MR (kontrast)
  - Ako slikovne metode nisu dale jasan rezultat radi se PHD
    - Kod nesigurne 1. PHD radi se 2. PHD
    - Kod nesigurne 2. PHD radi se UZV svaka 4 mjeseca i prati se rast čvora
    - Ako se primijeti rast čvora (UZV) radi se PHD
- UZV čvorovi >2 centimetara
  - Radi se CT **ili** MR (kontrast)
  - Ako slikovne metode nisu dale jasan rezultat radi se PHD
    - Kod nesigurne 1. PHD radi se 2. PHD
    - Kod nesigurne 2. PHD radi se UZV svaka 4 mjeseca i prati se rast čvora
    - Ako se primijeti rast čvora (UZV) radi se PHD

### 3.3.5. TERAPIJA

Ponovna pojava HCCa u bolesnika sa transplantiranom jetrom smatra se da je rezultat nedijagnosticiranoga sijela metastaze, rasap tumorskih stanica kod operacija jetre... Pacijenata sa transplantiranom jetrom postoji probir pacijenata kojim se nastoji serijom UZV/ AFP kontinuiranih pretraga ponovnu pojavu bolesti otkriti u ranome stadiju. Time se poboljšavaju izgledi za preživljenje bolesnika. Ove mjere preporučuju se kod pacijenata za koje se čekanje novog organa procijenjuje na više od 6 mjeseci.

#### 3.3.5.1. Transplantacija jetre

Razvoj tehnologije u području imunologije, interne medicine i kirurgije omogućio je pacijentima sa akutnim i kroničnim zatajenjem jetre značajno produži životni vijek.

Postoji nekoliko vrsta transplantacije jetre: (Vrhovac B et al, 2008)

- Ortotropna transplantacija jetre: Ortotropna transplantacija jetre je metoda kojom se alotransplantat postavlja na mjesto prethodnog položaja jetre. Najčešće su to donirane jetre od umrlih osoba.
- Transplantacija jetre sa živog davatelja: Zbog nedostatka prikladnih organa, u zadnje vrijeme se koristi i transplantacija jetre sa živih (najčešće srodnih) osoba. Metoda koja se pri tome koristi je parcijalna transplantacija jetre gdje podijeljeni dijelovi jetre hipertrofiraju i budu dostatni za funkciju u obadvije osobe.
- Parcijalna transplantacija jetre: Kada je moguće jetra se može donirati dvijema osobama posebnom tehnikom kod osoba koje zahtijevaju kriterije te vrste transplantacije.

#### 3.3.5.1.1. Indikacije

Zbog teških posljedica koje mogu nastupiti nakon transplantacije jetre, te zbog malog broja organa za transplantaciju potrebno je pažljivo odabrati osobe koje će ubuduće primiti donirani organ. Glavne indikacije za transplantaciju jetre su: (Zakim D, Boyer T, 2002)

- Akutno zatajenje jetre gdje u kratkome vremenu dolazi do dekompenzacije jetre sa prisutnom encefalopatijom. U tome slučaju neposredno je ugrožen pacijentov život i on stavlja kao prioritet na transplantacijskoj listi.
- Ciroza predstavlja posljedni stadij kronične bolesti jetre. Kod dekompenzacije jetre dolazi do pojave klasičnih simptoma ciroze uz encefalopatiju.
- HCC

#### 3.3.5.1.2. Kontraindikacije

Kontraindikacije dijele se na apsolutne i relativne, te variraju između centara za transplantaciju. Apsolutne kontraindikacije su: sepsa, teške kardiorespiratorne bolesti, ekstrahepatalna maligna bolest unatrag 5 godina, te nepridržavanje onkološkog liječenja.

Relativne kontraindikacije su: osobe starije od 65 godina sa komorbiditetima, AIDS infekcija.

#### 3.3.5.1.3. Preoperacijska evaluacija

Za odabir kandidata za transplantacijsku listu i njegovo rangiranje potrebno je obraditi pacijenta: (Colle IO et al, 2003)

- Kardiorespiratorna evaluacija se sastoji od procijeni stanja koronarnih arterija, valvula/ isključiti postojanje kardiomiopatija, opstruktivne ili restriktivne plućne bolesti, plućne hipertenzije.
- Psihološka evaluacija uključuje motiviranost pacijenta za povoljan ishod bolesti, podršku okoline koja će se brinuti za njega, odvikavanje od štetnih ovisnosti.

#### 3.3.5.1.4. Odabir primatelja organa

Danas se vrijeme primanja doniranoga organ određuje na temelju MELD bodovnoga sustava (od 2002. godine).

MELD (Model for End-stage Liver Disease) je bodovni sustav koji se temelji na izračunu bodova na temelju 3 vrijednosti: serumski bilirubin, serumski kreatinin, INR (International Normalized Ratio). Osobe koje imaju više bodova nakon izračuna imaju veću šansu preživljenja nakon transplantacije jetre. Time se smanjio posttransplantacijski mortalitet. Smatra se da je dropout pacijenata na listi čekanja 10-20%. (Sheth M, Riggs M, Patel T, 2002)

#### 3.3.5.1.5. Odabir donora organa

Dostupnost prikladnih donora ograničeno je zbog karakteristika po kojima se razlikuju od primatelja. Davatelj organa trebao bi biti mlađi od 65 godina, ABO kompatibilan, odgovarajuće veličine jetre, bez jetrenih ili ekstrahepatalnih malignih bolesti (unatrag 5 godina), te bez teške infekcije.

#### 3.3.5.1.6. Komplikacije

Komplikacije koje nastaju nakon transplantacije jetre dijele se na:

- Primarnu nefunkcija organa koje nastaje kao posljedica odbacivanja organa (50% bolesnika), hepatotoksičnih virusnih infekcija, te funkcionalne kolestaze.
- Kirurške komplikacije su postoperativno krvarenje, tromboza/ stenoza arterija/ vena, te curenje žući u peritonealnu šupljinu.
- Internističke komplikacije su infekcije (55 – 85% bolesnika), metabolički/ elektrolitni poremećaji, te kardiorespiratorne i urogenitalne komplikacije. (Vrhovac B et al, 2008)

#### 3.3.5.1.7. Imunosupresija

Imunosupresija je potrebna u svakog primatelja, jer ona čuva donirani organ od odbacivanja. Ona je također i glavni uzrok komplikacija, jer se imuni sustav više ne može braniti od infekcija i malignih aliteracija. Imunosupresija bi se trebala uzimati doživotno.

Primijenjuje se trojna terapija: kortikosteroid, ciklosporin/ takrolimus i azatioprin. Novi lijek koji se koristi je mikofenolat mofetil. (Vrhovac B et al, 2008)

#### 3.3.5.1.8. Kvaliteta života nakon transplantacije jetre

Prva godina nakon transplantacije jetre je najkritičnija. U to vrijeme se javlja najveći broj komplikacija poput infekcija, odbacivanja organa, pojava tumora. Komplikacije se mogu prvodobno otkriti pomoću redovitih pregleda i suradljivošću pacijenta.

Nakon kritične prve godine pacijenti se dobro oporave sa dobrom kvalitetom života. (Kasper DL et al, 2005)

#### 3.3.5.2. Resekcija jetre

Kod odstranjenja tumora postoji opasnost od ponovne pojave HCCa, jer pojedine stanice mogu zaostati u peritonealnom prostoru. Smatra se da primjena ove metode dovodi do lošijega ishoda kasnije transplantacije jetre i slabijeg dugotrajnog preživljenja.

#### 3.3.5.3. „Bridge therapy“

Pronalazak prikladnog alotransplantata i nemogućnost resekcije jetre osnovna su indikacija za bridge terapiju. Tim se postupcima pokušava povećati preživljenje pacijenata do pronalaska prikladnoga organa, ali i poboljšati preživljenje nakon transplantacije organa. Očekivani dropout kod pacijenata koji se nalaze na listi čekanja iznosi 10-20%. (Lladó L et al, 2000).

Vrste bridge terapije su:

- Transarterijska kemoembolizacija (TACE): TACE dovodi do boljih posttransplantacijskih rezultata, te do downstaging HCCa. Downstaging se odnosi na MELD kriterije kojima se stanje pacijenta vidi kao poboljšano i pacijent ima više bodova za dobivanje novog

organa, no za MELD se uzima vrijednost prije provedbe TACE. Preporučuje se u pacijenata sa 2 – 3 manje lezije, uz očuvanu funkciju jetre. (Brown DB et al, 2008)

- Radioembolizacija: U radioembolizaciji koriste se mikrosfere označene sa Yttrium-90 radioaktivnim elementom.
- Radiofrekventna embolizacija (RFA)
- Stereostatska radioterapija: U stereostatskoj radioterapiji koriste se visoke doze zračenja na malo/lokalizirano područje. Uspješnost primjene te metode u praksi se još istražuje.
- Perkutana injekcija etanola (PEI): Perkutana injekcija etanola izvodi se uobičajeno pod kontrolom UZVa u područje HCCa. Nedostatak je ove metode pojava boli, a prednost da ne dolazi do rasapa tumorskih stanica.

### 3.3.6. PROGNOZA

Prognoza ponovne pojave HCCa ovisi o nekoliko faktora: broju, veličini, lokaciji, stadiju (ALTSG), histološka diferencijacija, mikrovaskularna/ makrovaskularna invazija, AFP, ekstrahepatalna proširenost tumorskih stanica. (Berry K et al, 2013)

Najveći problem kod prognoze je vrijeme provedeno na listi čekanja, jer se sa dužim vremenom čekanja stanje pacijenta pogoršava i dovodi do smanjenoga posttransplantacijskoga preživljenja. Čekanje, sa manje posljedica, može se ublažiti sa bridge terapijom (>6 mjeseci očekivano čekanje). Kao kriterij selekcije može se uzeti i osnovni uzrok bolesti jetre. Npr. HCC uzrokovan virusnim hepatitisom C ima bolju prognozu (funkcija jetre, karakteristike tumora) od HCC uzrokovan virusnim hepatitisom B.

Dobre prognostičke vrijednosti za 75% preživljenja su: < 5 centimetara, < 3 čvorova (< 3 centimetara), bez dokaza vaskularne invazije, bez dokaza udaljenih metastaza.

Upotreba Sirolimusa u imunosupresiji nakon transplantacije jetre djeluje antiproliferativno na HCC, te je zabilježena manja ponovna pojava HCCa. Sirolimus se ne koristi izvan eksperimentalnih istraživanja, jer je potrebno više randomiziranih istraživanja. (Vivareli M et al, 2010)

## ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici doc.dr.sc. Tajani Filipec – Kanižaj na strpljenju, pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem članovima povjerenstva prof.dr.sc. Slobodanki Ostojić i prof.dr.sc. Jasenki Markeljević.

Hvala kolegama i prijateljima koji su bili uz mene i učinili mi ovih 6 godina studija medicine prelijepim razdobljem života.

Najveće hvala roditeljima i obitelji na razumijevanju i podršci tijekom studiranja.

## LITERATURA

1. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89:1221.
2. Badley AD, Portela DF, Patel R, et al. Development of monoclonal gammopathy precedes the development of Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorder. *Liver Transpl Surg* 1996; 2:375.
3. Bakker NA, Pruijm J, de Graaf W, et al. PTLD visualization by FDG-PET: improved detection of extranodal localizations. *Am J Transplant* 2006; 6:1984.
4. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2013; 19:634.
5. Brown DB, Chapman WC, Cook RD, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma: patient status at presentation and outcome over 15 years at a single center. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:608.
6. Bru C, Maroto A, Bruix J, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1765.
7. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208.
8. Chen MG, Prosnitz LR, Gonzalez-Serva A, Fischer DB. Results of radiotherapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1979; 43:1245.
9. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. (2003) Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology*; 37:401.
10. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:513.
11. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, et al. A Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Kidney Transplants from Extended Criteria Donors (BENEFIT-EXT Study). *Am J Transpl* 2010; 10:547.
12. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:908.
13. Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W, Margreiter R, Vogel W *Am J Transplant*. 2009 Oct;9(10):2355-61
14. Görzer I, Puchhammer-Stöckl E, van Esser JW, et al. Associations among Epstein-Barr virus subtypes, human leukocyte antigen class I alleles, and the development of posttransplantation lymphoproliferative disorder in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2007; 44:693.
15. Hans J. Schlitt, Michael Neipp, Arved Weimann et al, *J Clin Oncol* 17:324-331. r1999 by American Society of Clinical Oncology.



16. Johnson SR, Cherikh WS, Kauffman HM, et al. Retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disorders: an OPTN/UNOS database analysis. *Am J Transplant* 2006 ; 6:2743.
17. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (2005)  
Harrison's principles of Internal Medicine, 10<sup>th</sup> edition, Mc Graw Hill.
18. Lladó L, Virgili J, Figueras J, et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2000; 88 :50.
19. Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011; 100:86.
20. McDiarmid SV, Jordan S, Kim GS, et al. Prevention and preemptive therapy of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. *Transplantation* 1998; 66:1604.
21. McDiarmid SV, Jordan S, Kim GS, et al. Prevention and preemptive therapy of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. *Transplantation* 1998; 66:1604.
22. Osborne BM, Robboy SJ. Lymphomas or leukemia presenting as ovarian tumors. An analysis of 42 cases. *Cancer* 1983; 52:1933.
23. Park MJ, Kim YK, Lee MW, et al. Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoteric acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns. *Radiology* 2012; 264:761.
24. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010; 149:693.
25. Penn I, Porat G. Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995; 59:240.
26. Perry AM, Aoun P, Coulter DW, et al. Early onset, EBV(-) PTLN in pediatric liver-small bowel transplantation recipients: a spectrum of plasma cell neoplasms with favorable prognosis. *Blood* 2013; 121:1377.
27. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008; 26:2258.
28. Petit B, Le Meur Y, Jaccard A, et al. Influence of host-recipient origin on clinical aspects of posttransplantation lymphoproliferative disorders in kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 73:265.
29. Randhawa PS, Jaffe R, Demetris AJ, et al. Expression of Epstein-Barr virus-encoded small RNA (by the EBV-1 gene) in liver specimens from transplant recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease. *N Engl J Med* 1992; 327:1710.
30. Savage P, Waxman J. Post-transplantation lymphoproliferative disease. *QJM* 1997; 90:497.
31. Shahinian VB, Muirhead N, Jevnikar AM, et al. Epstein-Barr virus seronegativity is a

- risk factor for late-onset posttransplant lymphoproliferative disorder in adult renal allograft recipients. *Transplantation* 2003; 75:851.
32. Sheth M, Riggs M, Patel T (2002) Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol*; 2:2.
  33. Shikama N, Ikeda H, Nakamura S, et al. Localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity: a survey by the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1228.
  34. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:184.
  35. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press, Lyon 2008.
  36. Trofe J, Buell JF, Beebe TM, et al. Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Am J Transplant* 2005; 5:775.
  37. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant* 2008; 8:1016.
  38. Vivarelli M, Dazzi A, Zanella M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2010; 89:227.
  39. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (2008) *Interna medicina*, Zagreb, Naklada Ljevak.
  40. Wagner HJ, Wessel M, Jabs W, et al. Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation* 2001; 72:1012.
  41. Zakim, D, Boyer, T (2002) *Hepatology A Textbook of Liver Disease*, 4th ed, WB Saunders Company, Philadelphia.
  42. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:20.

#### 4. ŽIVOTOPIS

Zovem se Nikola Sršan i rođen sam 02.12.1990. godine u Čakovcu.

Od 1997. do 2005. pohađao sam Osnovnu školu Podturen u Podturnu.

Po završetku osnovne škole 2005. godine upisujem sam Školu za medicinske setre i tehničare Vinogradska u Zagrebu, te sam maturirao 2009. godine.

Iste godine upisujem Medicinski fakultet u Rijeci, a 2010. godine upisujem drugu godinu medicine u Zagrebu.

U trenutku pisanja diplomskog rada sam student 6.godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Od stranih jezika aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.