

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Išplėstinės kepenų transplantacijos ribos esant onkologiniams kepenų susirgimams

Extended Criteria for Liver Transplantation in Patients with Cancer

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Klaudija Bičkaitė**, VI kursas, 3 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos institutas.
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Akad. Prof. Habil. dr. Kęstutis Strupas
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas

Gyd. Augustinas Baušys
(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Akad. Prof. Habil. dr. Kęstutis Strupas
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-19

Studento elektroninio pašto adresas: klaudija.bickaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Įvadas ir tikslas: Ekstrahepatiniai onkologiniai susirgimai ir šių navikų metastazės kepenyse šiuo metu yra absoliučios kontraindikacijos kepenų transplantacijai. Pirmieji bandymai atlikti kepenų transplantaciją pritaikius išplėstinius kriterijus buvo nesėkmingi. Tobulėjant sisteminiam onkologinių susirgimų gydymui, chirurginei bei anesteziologinei technikai ir mažėjant pooperacinių komplikacijų po kepenų transplantacijos dažniui šiuo metu vėl susidomėta kepenų transplantacija kaip gydymo metodu kepenų onkologiniams susirgimams gydyti. Šio darbo tikslas yra apžvelgti šiandieninius įrodymus apie nestandartinį kepenų transplantacijos pritaikymą gydant onkologinius kepenų susirgimus.

Literatūros šaltinių atrankos strategija: Duomenų bazėje PubMed pagal raktažodžius ir įtraukimo kriterijus atlikta straipsnių paieška. Visų leidinių pavadinimai ir santraukos buvo atidžiai peržiūrėti ir atrinkti tik atitinkantys šios literatūros apžvalgos temą. Atrinkus temą atitinkančius leidinius pagal pavadinimą ir santrauką, buvo išanalizuoti leidinių pilni tekstai. Siekiant atlikti išsamią literatūros apžvalgą papildomai buvo atrenkami leidiniai pagal gautų mokslinių straipsnių literatūros sąrašus.

Rezultatai: Šiame darbe apžvelgtos 6 studijos, kuriose hepatoceliulinės karcinomos gydymui pritaikyti išplėstiniai kepenų transplantacijos kriterijai. Taip pat apžvelgtos 4 studijos, kuriose išplėstiniai kepenų transplantacijos kriterijai pritaikyti gydant kolorektalinio vėžio metastazes kepenyse. Išnagrinėtos 3 multicentrinės studijos, kuriose atlikta išplėstinių ribų kepenų transplantacija gydant neuroendokrininių navikų metastazes kepenyse. Aptarti šiandieniniai įrodymai apie kepenų transplantacijos taikymą gydant melanomos metastazes kepenyse.

Išvados: Šių dienų moksliniai tyrimai rodo, jog išplėstinių kepenų transplantacijos kriterijų panaudojimas gydant įvairius onkologinius kepenų susirgimus turi potencialo pasiekti patenkinamus rezultatus. Vis dėlto selektyvi recipientų ir donorų atranka, tikėtino išgyvenamumo ir onkologinio susirgimo atkryčio prognostinis apskaičiavimas yra būtini taikant išplėstines kepenų transplantacijos ribas. Tolimesni tyrimai turėtų būti atlikti išrenkant tinkamiausius išplėstinius kriterijus bei šitaip pasiekiant geriausių kepenų onkologinių susirgimų gydymo rezultatų.

Raktažodžiai: Kepenų transplantacija; Išplėstiniai kepenų transplantacijos kriterijai; Kolorektalinis vėžys; Hepatoceliulinė karcinoma; Neuroendokrininis navikas; Melanoma;

SUMMARY

Introduction and aim: Extrahepatic oncological involvement and various tumor metastases in the liver are known as absolute contraindications for liver transplantation. The first attempts to do liver transplantation with extended criteria were unsuccessful. However, advancement in systemic therapy for cancer treatment, progress in surgical and anesthesiologic techniques and reduction of complications after liver transplantation allow to reassess the possible use of extended criteria liver transplantation to treat various hepatic cancers. The aim of this study is to review current evidence about non-standard application of liver transplantation in order to treat various oncological liver diseases.

Materials and methods: A comprehensive literature review was conducted using search terms and restriction criteria in the PubMed database. All titles and abstracts were reviewed. Full-text articles were retrieved if relevant abstracts were identified. An additional manual search of the reference lists was performed in order to ensure the comprehensive literature search procedure.

Results: In this comprehensive literature review, 6 studies where advanced liver transplantation criteria were used to treat hepatocellular carcinoma were examined. A review of 4 studies applying extended liver transplantation criteria in the treatment of colorectal cancer was done. The analysis of 3 multicenter studies with advanced liver transplantation criteria in order to treat neuroendocrine tumor metastases in the liver was performed. Moreover, today's evidence about the use of liver transplantation in the treatment of melanoma liver metastases was discussed.

Conclusions: Nowadays, studies show that the use of extended liver transplantation criteria in treatment of oncological liver diseases result in satisfactory outcomes. However, strict selection of recipients and donors, prediction of survival and disease recurrence are essential for the application of extended liver transplantation criteria. Further studies should be done to point out the most appropriate selection criteria in order to achieve the best liver oncology treatment outcomes.

Keywords: Liver transplantation; Extended criteria liver transplantation; Colorectal cancer; Hepatocellular carcinoma; Neuroendocrine tumor; Melanoma;

ĮVADAS

Ekstrahepatiniai onkologiniai susirgimai ir įvairių navikų metastazės kepenyse įprastinėje klinikinėje praktikoje laikomi absoliučiomis kontraindikacijomis kepenų transplantacijai (KTx) (1). Taip yra todėl, kad pirmieji bandymai gydyti kepenų metastatinę ligą atliekant KTx buvo nuviliantys (2). Dar 1983-1994 metais vykdyto tyrimo duomenimis 5 metų išgyvenamumas po KTx dėl kolorektalinio vėžio kepenų metastazių siekė vos 18 % (3). Atsižvelgiant į tai, jog KTx yra labai didelės apimties intervencija susijusi su reikšminga komplikacijų rizika ženklaus susidomėjimo atlikti transplantacijas dėl kepenų metastazių nesulaukta. Vis dėlto mokslui žengiant į priekį, atsirandant platesnėms sisteminių onkologinių susirgimų gydymo galimybėms, tobulėjant chirurginei ir anesteziologinei technikai, todėl mažėjant komplikacijų po KTx dažniui bei atskirose valstybėse susiklosčius unikaliam situacijai, kai potencialių kepenų donorų yra daugiau nei recipientų vėl susidomėta galimybe gydyti piktybinius kepenų navikus atliekant transplantaciją (4,5). Todėl šio mokslinio darbo tikslas yra apžvelgti šiandieninius įrodymus apie nestandartinę KTx pritaikymą gydant onkologinius kepenų susirgimus.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Išsami literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant raktažodžius „liver transplantation“ OR „extended criteria liver transplantation“ AND „cancer“ OR „colorectal cancer“ OR „hepatocellular carcinoma“ OR „neuroendocrine tumor“ OR „melanoma“ elektroninėje duomenų bazėje PubMed. Leidinių išspausdinimo laiko apribojimai nebuvo taikomi. Buvo peržiūrėti straipsniai parašyti tik anglų kalba. Visų leidinių pavadinimai ir santraukos buvo atidžiai peržiūrėti ir atrinkti tik atitinkantys šios literatūros apžvalgos temą. Atrinkus temą atitinkančius leidinius pagal pavadinimą ir santrauką, buvo išanalizuoti pilni leidinių tekstai. Siekiant atlikti išsamią literatūros apžvalgą, papildomai buvo atrenkami leidiniai, pagal gautų mokslinių straipsnių literatūros sąrašus.

REZULTATAI

Kepenų transplantacija dėl pirminių kepenų navikų: išplėstiniai kriterijai hepatoceliulinės karcinomos atveju

Hepatoceliulinė karcinoma (HCC) yra penktas dažniausias vėžys pasaulyje, kuris sudaro beveik 90 % pirminių kepenų piktybinių navikų bei yra antra pagrindinė mirties priežastis nuo vėžio visame pasaulyje (6–8). Kitaip nei kitų piktybinių kepenų navikų atvejais, dalies pacientų sergančių HCC atvejais KTx yra standartinis gydymas (Lentelė 1).

Standartinės KTx operacijos indikacijos:	Standartinės KTx operacijos kontraindikacijos:
--	--

Planinės	Skubios	Absoliučios	Santykinės
<ul style="list-style-type: none"> - Terminalinė kepenų cirozės stadija - Ūminis ar lėtinis KFN - Kepenų navikai - Kitos įgytos bei įgimtos būklės, kurios sukelia realią grėsmę paciento gyvybei, išsekvojus visas medikamentinio ir chirurginio gydymo galimybes 	<ul style="list-style-type: none"> - Kepenų arterijos trombozė ar pirminis nefunkcionavimas po transplantacijos - Ūminis KFN, paracetamolio sukeltas ir kraujo mėginio, paimto iš arterijos, pH <7.3 (nepriklausomai nuo encefalopatijos laipsnio) arba INR >6,5 bei serumo kreatininas >300 mkmol/l, jei nustatyta III ar IV laipsnio encefalopatija - Ūminis KFN, neparacetamolio sukeltas ir INR >6,5 (nepriklausomai nuo encefalopatijos laipsnio) arba trys iš penkių požymių: amžius <11 m. ar >40 m., bendro bilirubino koncentracija serume >300 mkmol/l, laikas tarp geltos atsiradimo ir hepatinės encefalopatijos išsivystymo >7 dienos, INR >3,5, kitos kepenų pažeidimo priežastys, nei virusiniai A ir B hepatitai - Vilsono ligos sukeltas ūminis KFN, jei išsivystė encefalopatija (nepriklausomai nuo kitų kriterijų) - Budd-Chiari sindromo sukeltas ūminis KFN, jei išsivystė encefalopatija ir inkstų 	<ul style="list-style-type: none"> - Sisteminės infekcijos - Aktyvios lėtinės infekcinės ligos - Ryškus širdies kraujagyslių sistemos, plaučių funkcijos nepakankamumas - Neišgydyti ekstrahepatiniai vėžiniai susirgimai - Sunkios eigos cukrinis diabetas - Aktyvi psichinė liga - Psichikos ir elgesio sutrikimai, vartojant alkoholį, psichotropines medžiagas - Paciento atsisakymas vykdyti nurodymus 	<ul style="list-style-type: none"> - ŽIV infekcija - Amžius >70 metų -Cholangiokarcinoma - Vartų venos ir mezenterinių kraujagyslių trombozė - Ryškus ar morbidinis nutukimas (KMI >40)

	nepakankamumas (nepriklausomai nuo kitų kriterijų)		
--	--	--	--

Lentelė 1. Standartinės indikacijos ir kontraindikacijos KTx (9). (*Trumpiniai: KFN – kepenų funkcijos nepakankamumas; KMI – kūno masės indeksas; INR – tarptautinis normalizuotas santykis; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas*)

Šiuo metu Milano kriterijai visame pasaulyje pripažįstami kaip indikacijų KTx dėl HCC auksinis standartas (10). Lentelėje 2 pateikiami pacientų atrankos KTx dėl HCC (Milano) kriterijai, kuriuos pristatė Mazzaferro et al. dar 1996 metais (5). Ėmus taikyti šiuos kriterijus, pacientų ilgalaikis išgyvenamumas be atkryčio pagerėjo nuo 30 % iki 75 % (11). Vis dėlto, šiuo metu vis dažniau manoma, kad Milano kriterijai yra per griežti vertinant navikinių židinių kiekį ir dydį kepenyse. Daliai pacientų, kuriems neatliekama KTx dėl neatitikimo Milano kriterijų, atlikus KTx galėtų būti gaunamos kur kas geresnės išeitys ir ilgesnis išgyvenamumas nei gydant šiuo metu taikomais mažiau invazyviais gydymo metodais (12). Būtent dėl šių priežasčių, kilo poreikis išsiaiškinti išplėstinių KTx kriterijų pritaikomumą gydant HCC.

Milano kriterijai, 1996
<ul style="list-style-type: none"> • Vieno naviko skersmuo mažesnis nei 5 cm
<ul style="list-style-type: none"> • Ne daugiau nei 3 naviko židiniai, iš kurių nei vienas ne didesnis nei 3 cm
<ul style="list-style-type: none"> • Nėra vaskulinės naviko invazijos
<ul style="list-style-type: none"> • Nėra ekstrahepatinio išplitimo

Lentelė 2. Mazzaferro et al. pateikti Milano kriterijai atrenkant pacientus KTx dėl HCC, 1996 m.

Lentelėje 3 pateikiami studijų duomenys, kurių metų buvo taikomi išplėstinių ribų KTx kriterijai pacientams, sergantiems HCC. Yao et al. prospektyvinėje studijoje, vertinta galimybė taikyti UCSF kriterijus (vienas pažeidimas ≤ 6.5 cm arba 2-3 pažeidimai, kurių nei vienas nėra > 3 cm, o bendras naviko diametras ≤ 8 cm). Tokie kriterijai pasirodė priimtini, nes taikant juos galima transplantuoti didesnę kiekį pacientų, o onkologiniai gydymo rezultatai tokie pat kaip ir laikantis standartinių kriterijų (13). Panašūs rezultatai gauti ir pritaikius Toronto kriterijus, kurie vertina naviko histologines savybes, bei paciento būklę. Šių kriterijų taikymas leido padidinti potencialių recipientų kiekį, o atokieji gydymo rezultatai išliko adekvatūs (14). Toso et al. prospektyvinės studijos duomenimis, Milano kriterijų išplėtimas (bendras naviko tūris ≤ 115 cm³, alfa-fetoproteinas ≤ 400 ng/mL) leidžia pasiekti tokį patį pacientų išgyvenamumą bei ligos atkryčio dažnį (15).

Milano kriterijų pernelyg didelį griežtumą patvirtina ir Mazzaferro et al., kuris nurodo, kad 5 metų išgyvenamumas transplantuojant pagal autoriaus sukurtus išplėstinius KTx kriterijus (didesnis naviko tūris ar daugiau darinių) neprasčiau nei taikant standartinius kriterijus (16). Dar vieni literatūroje apibūdinami išplėstiniai KTx kriterijai – Kioto (navikinių darinių kiekis ≤ 10 , maksimalus kiekvieno navikinio darinio diametras ≤ 5 , serumo des-gamma-karboksi-protrombino lygis ≤ 400). Autoriai konstatuoja, kad tokių kriterijų taikymas yra priimtinas, nes susijęs su aukštu – 82 % 5 metų bendru išgyvenamumu (17). Gyvo donoro KTx taikymas panaudojant išplėstinius kriterijus – 5-5 taisyklę (< 5 navikinių židinių, kurių maksimalus diametras yra 5 cm) - gydant HCC aprašytas Sugawara et al. studijoje įrodo geras tokių pacientų išėjimas (18).

Skirtingi autoriai sukūrė ir pritaikė labai įvairius išplėstinius KTx kriterijus. Visi šiandien esantys tyrimai sutartinai nurodo, kad šiuo metu taikomi Milano kriterijai yra per griežti. Vis dėlto, dėl išplėstinių kriterijų heterogeniškumo, išlieka neaišku, kokie konkrečiai kriterijai turėtų pakeisti Milano kriterijus. Išplėstinių kriterijų naudojimas leis išplėsti potencialiai transplantabilių pacientų kiekį papildomai identifikuojant tuos pacientus, kurių išgyvenamumas atlikus transplantaciją reikšmingai pagerės (16).

Autorius	Dalyviai	Įtraukimo kriterijai	Atmetimo kriterijai	Rezultatai
Yao et al. (13)	168 dalyviai (130 – atitinkantys Milano kriterijus, 38 – viršijantys)	Išplėstiniai UCSF kriterijai: - 1 pažeidimas $\leq 6,5$ cm arba 2-3 pažeidimai < 3 cm, kai bendras naviko diametras ≤ 8 cm.	Atsitiktinai rastas išplėstinių ribų eksplantatas.	Viršijus ir atitinkant UCSF kriterijus 5 metų IBL atitinkamai siekia 59.5 % ir 96.7 %, $p < 0.0001$.
Sapisochin et al. (14)	504 dalyviai (313 atitinkantys Milano kriterijus, 191 viršijantys).	Išplėstiniai Toronto kriterijai: - Nėra ekstrahepatinio naviko - Nėra radiologinių veninės ar tulžies latakų navikinės trombozės požymių - Nėra su vėžiu susijusių simptomų (svorio netekimo > 10 kg ir/ar ECOG balo	-Kliniškai reikšmingas ascitas ar koagulopatija -Navikai eksplantate buvo rasti atsitiktinai bei nebuvo identifikuoti vaizdiniuose tyrimuose prieš KTx.	5 metų BI išplėstinių ir standartinių kriterijų grupėse nesiskyrė (69 % ir 78 %, $p = 0.3$)

		padidėjimas ≥ 1 balu per 3 mėn.) - ECOG 0. - Gera ar vidutinė naviko diferenciacija		
Toso et al. (15)	166 dalyviai (134 atitinkantys Milano kriterijus, 32 viršijantys).	AFP/TTV išplėstiniai kriterijai: - AFP ≤ 400 ng/mL - TTV ≤ 115 cm ³ - Nėra ekstrahepatinio naviko plitimo bei makrovaskulinės invazijos radiologiniuose tyrimuose	4 pacientai, sergantys HCC be cirozės.	Išplėstinių ir standartinių kriterijų grupėse 4 metų BI (74.6 % ir 78.7 %, $p=0.932$) ir ligos atkrytis (9.4 % ir 4.5 %, $p=0.138$) nesiskyrė.
Mazzaferro et al. (16)	1556 dalyviai (444 atitinkantys Milano kriterijus, 1112 viršijantys).	Iki-septynių kriterijai: - bendro naviko tūris < 7 cm ³ - navikinių darinių kiekis < 7 .	Detalūs atmetimo kriterijai studijoje neaprašyti.	Rasta mikrovaskulinė invazija/ viršijantys Milano kriterijus, 5 metų BI: 53.6 %. Atitikusių Milano kriterijus 5 metų BI: 73.3 %. Rasta mikrovaskulinė invazija ir atitiko iki-septynių kriterijus, 5 metų BI: 71.2 %.
Kaido et al. (17)	198 dalyviai (147 atitikantys Kioto kriterijus, 49 – viršijantys).	Kioto kriterijai: - navikinių darinių kiekis ≤ 10 - maksimalus kiekvieno navikinio darinio diametras ≤ 5 - SDGKP lygis ≤ 400	2 pacientai neįtraukti, nes jiems nebuvo pamatuotas SDGKP lygis	Atitikusių Kioto kriterijus, 5 metų BI: 82%, viršijusių - 49%, $p<0,001$. Atkryčio dažnis atitikusiems Kioto kriterijus 4,4%, viršijus 51%, $p<0,001$.

Sugawara et al. (18)	78 dalyviai (atitinkantys Milano kriterijus 68, viršijantys – 10, atitinkantys Tokijo kriterijus - 72, viršijantys – 6)	Tokijo 5-5 taisyklė: iki 5 navikinių židinių, kurių maksimalus diametras yra 5 cm.	Detalūs atmetimo kriterijai studijoje neaprašyti.	Atitinkančių Milano kriterijus ir atitinkančių Tokijo kriterijus atkryčio dažnis po 3 metų – 94 %. Atitinkančių ir viršijančių Tokijo kriterijus 5 metų BI atitinkamai 90 % ir 75 %.
----------------------	---	--	---	--

Lentelė 3. Klinikiniai tyrimai, kuriuose pacientams atlikta išplėstinių ribų KTx dėl HCC. (*Trumpiniai: BI – bendras išgyvenamumas, IBL – išgyvenamumas be ligos; AFP- Alfa-fetoproteinas; TTV - bendras naviko tūris; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group skalė; SDGKP - serumo des-gamma-karboksi-protrombinas*)

Kepenų transplantacija dėl metastatinių kepenų navikų: išplėstiniai kriterijai kolorektalinės karcinomos atveju

Kolorektalinis vėžys yra trečias dažniausias vėžys pasaulyje (19). Daugiau nei 50 % pacientų, sergančių kolorektaliniu vėžiu, viename ar kitame gydymo etape išsivysto metastazės kepenyse (20). Nepaisant šiuolaikinės pažangos gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio gydyme, metastazavus ligai gydymas išlieka sudėtingas, o pilnas pacientų išgydymas itin retas (21). Auksinis standartas gydant kolorektalinio vėžio metastazes kepenyse yra kepenų rezekcija su neoadjuvantine ir/ar adjuvantine chemoterapija (22). Nors šiais laikais vis daugiau pacientų atliekama radikali kolorektalinio vėžio metastazių rezekcija, esant nerezektabilioms metastazėms kepenyse pacientams vienintelis galimas gydymo būdas – paliatyvi sisteminė chemoterapija (20). Pritaikius paliatyvią gydymo taktiką, tokių pacientų 5 metų bendras išgyvenamumas siekia vos 10 % (23,24). Pirmieji bandymai atlikti KTx dėl kolorektalinio vėžio metastazių kepenyse buvo techniškai sėkmingi, tačiau nepriėjo dėl modernios medikamentinės terapijos trūkumo, nepilno kolorektalinio vėžio biologijos supratimo bei skeptiško požiūrio į sisteminės imunosupresijos taikymą onkologiniams pacientams, galvojant, kad tai gali lemti naviko recidyvavimą ir kur kas blogesnes išėtis (25,26). Tiesiosios ir gaubtinės žarnos vėžio gydymo algoritmų atsiradimas, atsiradusi pažanga atliekant KTx dėl HCC, chemoterapijos ir imunoterapijos progresas leidžia iš naujo įvertinti KTx panaudojimą gydant nerezektabilias kolorektalinio vėžio metastazes kepenyse (27).

Lentelėje 4 pateikiamos studijos, kuriose buvo tiriamas KTx panaudojimas gydant tiesiosios ir gaubtinės žarnos karcinomos metastazes kepenyse. Toso et al. daugiacentrinėje retrospektyvinėje studijoje aprašyta 12 pacientų, kuriems 1995-2015 metais atlikta KTx dėl kolorektalinio vėžio metastazių kepenyse. Šių pacientų 5 metų bendras išgyvenamumas siekė 50 %. Ši studija įrodė, jog atlikus KTx galima pasiekti ilgalaikį išgyvenamumą be atkryčio net 108 mėnesius (28). Dar geresni rezultatai buvo gauti Oslo universiteto

ligoninės atliktame prospektyviniame tyrime, kuriame 2006-2011 metais atlikta KTx 21 pacientui, o jų bendras 5 metų išgyvenamumas siekė net 60 %. Šiame tyrime KTx atlikta pacientams, kuriems prieš tai atlikta pirminio naviko radikali rezekcija, skirtas chemoterapinis gydymas bent 6 savaites, nenustatytas ekstrahepatinis ligos išplitimas bei atlikus diagnostinę laparotomiją ir ištyrus kepeninio dvylikapirštės žarnos raiščio limfmazgius nerasta metastatinio plitimo juose. Pacientams nebuvo taikyta adjuvantinė chemoterapija, o imunosupresinis gydymas pradėtas jau pirmą dieną po KTx (29). Kur kas griežtesni įtraukimo kriterijai taikyti Dueland et al. klinikiniame tyrime, kuriame 15 pacientų 2012-2016 metais atlikta KTx ir gautas 5 metų bendras išgyvenamumas siekė 83 %. Šiame tyrime vidutinis pacientų išgyvenamumas be ligos buvo 13.7 mėnesio. 4 pacientams nebuvo nustatytas ligos atkrytis net ir po 2 metų (30). Viena naujausių publikacijų – Smedman et al. klinikinis tyrimas – kuriame 10 pacientų su kolorektalinio vėžio metastazėmis kepenyse bei galimomis metastazėmis plaučiuose buvo atlikta KTx su standartinių kriterijų neatitinkančiu kepenų transplantatu. Išplėstinių ribų transplantatai - donuojami po mirties, senyvo amžiaus donorų transplantatai, transplantato steatozė (>60 %), anamnezėje buvusi hepatito B infekcija ar onkologinis susirgimas. Vidutinis išgyvenamumas be ligos buvo 4 mėnesiai, o bendras išgyvenamumas - 18 mėnesių. Nors šiame tyrime KTx atlikta pacientams sergantiems labiau pažengusia liga, o naudoti transplantatai neatitiko standartinių kriterijų – mirties metu visiems pacientams buvo nustatytos funkcionuojančios kepenys (31). Šie tyrimai rodo, jog pritaikius selektyvią kandidatų KTx atranką, šio gydymo metodo dėka galime gauti kur kas geresnį tiek bendrą išgyvenamumą, tiek išgyvenamumą be atkryčio lyginant su standartiniu gydymu.

Šiuo metu vyksta bent 8 klinikiniai tyrimai, kuriuose tiriamas KTx taikymas gydant kolorektalinio vėžio metastazes kepenyse. Tiriamas chemoterapijos vaidmuo taikant KTx, lyginamos išeitys taikant chemoterapiją arba KTx, lyginami rezultatai po kepenų rezekcijos ir KTx (32–39). Daugumos studijų pirminė vertinamoji baigtis yra 5 metų bendrasis išgyvenamumas po KTx (NCT02597348; NCT04161092; NCT02864485; NCT03803436). Norvegų vieno-centro klinikiniame tyrime planuojama vertinti 10 metų bendrą išgyvenamumą po KTx atliktos dėl kolorektalinio vėžio metastazių kepenyse (NCT01479608). Tikėtina, jog šie moksliniai tyrimai padės atsakyti į dabar kylančius klausimus apie išplėstinių ribų KTx taikymą gydant tiesiosios ir riestinės žarnos vėžio metastazes kepenyse.

Autorius	Dalyviai	Įtraukimo kriterijai	Atmetimo kriterijai	Rezultatai
Toso et al. (28)	12 dalyvių (6 vyrai). AV: 56 m.	Detalūs įtraukimo kriterijai studijoje nenurodyti	Detalūs atmetimo kriterijai studijoje nenurodyti	5 metų BI: 50 % ± 16 %. 5 metų IBL 38 % ± 15 %.
Hagness et al. (29)	21 dalyvis (13 vyrų). AV: 56 m.	- Nerezektabilios kepenų CRC metastazės	- Svorio netekimas >10 % kūno svorio	5 metų BI: 60 %. IBL: 35 % po 1 metų.

		<ul style="list-style-type: none"> - Radikalčiai pašalintas pirminis navikas - ECOG 0-1 - Chemoterapinis gydymas >6 sav. - Nėra ekstrahepatinių metastazių (patvirtinta KT, PET-KT ir kaulų scintigrafija) 	<ul style="list-style-type: none"> - Standartinės KTx kontraindikacijos - Kiti piktybiniai susirgimai 	
Dueland et al. (30)	15 dalyvių (8 vyrai) AV: 59.4 m.	<ul style="list-style-type: none"> - CRC adenokarcinoma - Nėra ekstrahepatinio plitimo/lokalaus recidyvo (PET-KT; KT ar MRT; FKS) - ECOG 0-1 - Hb>100 g/l, NEU>1.0×10⁹/l, TRC>75×10⁹/l, bilirubinas<2x viršutinė normos riba, ASAT ir ALAT <5x viršutinė normos riba, kreatininas <1.25x viršutinė normos riba, albuminas >apatinė normos riba - Atliktas standartinis chirurginis gydymas su radikaliais rezekcijos kraštais (≥2 mm nuo rezekcijos krašto) - Pasirašytas informuotas paciento sutikimas ir numatomas paciento bendradarbiavimas gydymo metu - Kepenų metastazių recidyvas po 2 kepenų rezekcijų arba nerezektabilios kepenų metastazės - Gautas pirmos eilės gydymas - Prieš chemoterapiją, metastazės <10 cm arba esant >30 metastazių, visos <5 cm bei 30 % teigiamas atsakas pagal RECIST kriterijus 	<ul style="list-style-type: none"> - Svorio netekimas >10 % per 6 mėnesius - KMI >30 kg/m² - Kiti piktybiniai susirgimai - Hiperjautrumas rapamicinui - Ankstesnė ekstrahepatinė metastatinė liga arba lokalus recidyvas - Negautas standartinis priešoperacinis, operacinis ar postoperacinis CRC gydymas - Paliatyvi pirminio CRC rezekcija - Nėščia/žindanti moteris - Kita priežastis, dėl kurios tyrėjo nuomone, pacientas neturėtų dalyvauti tyrime 	5 metų BI: 83 %. 5 metų IBL: 35 %.

		<ul style="list-style-type: none"> - >10 % teigiamas atsakas į chemoterapiją pagal RECIST kriterijus - >20 % teigiamas atsakas į chemoterapiją pagal TACE arba Y-spheres - >1 metų laiko tarpas tarp CRC nustatymo ir įtraukimo į KTx sąrašą. 		
Smedman et al. (31)	10 dalyvių (7 vyrai). AV: 54 m.	<ul style="list-style-type: none"> - Nerezektabilios kepenų CRC metastazės - Pirminio naviko rezekcija, histologinis CRC adenokarcinomos patvirtinimas - Nėra ekstrahepatinio plitimo/lokalus recidyvo (PET-KT; KT ar MRT; FKS) - Ekstrahepatinis plitimas/lokalus recidyvas išgydytas prieš >1 metus - >18 metų amžiaus - ECOG 0-1 - Hb>100 g/l, NEU>1.0×10⁹/l, TRC>75×10⁹/l, bilirubinas<2x viršutinė normos riba, ASAT ir ALAT <5x viršutinė normos riba, kreatininas <1.25x viršutinė normos riba, albuminas >apatinė normos riba - Atliktas standartinis chirurginis gydymas su radikaliais rezekcijos kraštais (≥ 2 mm nuo rezekcijos krašto) - Gali būti <15mm plaučių rezektabilūs pažeidimai - Neskirtas chemoterapinis gydymas arba skirtas 	<ul style="list-style-type: none"> - KMI > 30 kg/m² - Kepenų metastazės >10 cm - Kūno masės netekimas >10 % per pastaruosius 6 mėnesius - Kiti neišgydomi onkologiniai susirgimai - Hiperjautrumas rapamicinui - Paliatyvus chirurginis pirminio CRC gydymas - Nėščia/žindanti moteris - Kita priežastis, dėl kurios tyrėjo nuomone, pacientas neturėtų dalyvauti tyrime 	Vidutinis IBL ir BI: 4 ir 18 mėnesių, atitinkamai.

		chemoterapinis gydymas ir gautas teigiamas atsakas arba stabili liga pagal RECIST 1.1 - Pasirašytas informuotas paciento sutikimas ir numatomas paciento bendradarbiavimas gydymo metu.		
--	--	--	--	--

Lentelė 4. Klinikiniai tyrimai, kuriuose pacientams atlikta išplėstinių ribų KTx dėl kolorektalinio vėžio metastazių kepenyse. (*Trumpiniai: AV – amžiaus vidurkis, BI – bendras išgyvenamumas, IBL – išgyvenamumas be ligos; KMI – kūno masės indeksas; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group skalė; CRC – kolorektalinis vėžys; PET/KT – pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija; KT – kompiuterinė tomografija; MRT – magnetinio rezonanso tomografija; FKS – fibrokolonoskopija; Hb – hemoglobinas; NEU – neutrofilai; TRC - trombocitai; ASAT – aspartataminotransferazė; ALAT - alaninoaminotransferazė*)

Kepenų transplantacija dėl metastatinių kepenų navikų: išplėstiniai kriterijai neuroendokrininių navikų atveju

Neuroendokrininiai navikai (NET) yra heterogeniška navikų, kurie kyla iš neuroendokrininės sistemos ląstelių, grupė (40). NET sudaro apie 2 % visų piktybinių navikų bei šiomis dienomis yra matomas NET sergamumo didėjimas (41,42). Kadangi ligos pradžioje simptomų nebūna, NET dažnai diagnozuojami pavėluotai ir 40-80 % atvejų diagnozavus NET randamos šio naviko metastazės. Pati dažniausia NET metastazių vieta – kepenys (40-93 %), rečiau NET metastazės aptinkamos kauluose (12-20 %), plaučiuose (8-10 %) (43). Netaikius jokie gydymo pacientų su NET metastazėmis kepenyse 5 metų išgyvenamumas siekia 30 % (44). Esant NET metastazėms kepenyse dažniausiai taikomas gydymas yra pirminio naviko ir metastazių kepenyse rezekcija (43,45). Tačiau toks gydymas yra tinkamas tik 20 % NET pacientų, o visiško pasveikimo galimybė yra vos 40 % (46). NET metastazių rezekcija yra saugus, išgyvenamumą ir gyvenimo kokybę gerinantis gydymo būdas (44). Tačiau esant nerezektabilioms NET metastazėms kepenyse naudojami įvairūs gydymo metodai: kepenų arterijos embolizacija, transarterinė chemoembolizacija, radiodažnuminė terminė abliacija, krioabliacija kartu su somatostatino analogais ir chemoterapija siekiant sumažinti naviko tūrį ir metabolinį aktyvumą (47). Šių dienų moksliniuose tyrimuose vis daugiau dėmesio skiriama KTx kaip potencialiai vieninteliam radikaliai išplitusio NET gydymo būdui (48).

Šiuo metu nėra visuotinai priimtų KTx kriterijų gydant NET metastazes kepenyse. Mokslinėje literatūroje yra siūlomi skirtingi pacientų su NET metastazėmis kepenyse atrankos KTx kriterijai: Milano-NET kriterijai, UNOS kriterijai ir ENETS gairės (lentelė 5). Naujausi tyrimai rodo, jog pritaikius šiuos kriterijus, ligos atkryptis pasireiškia 30-60 %, o bendras 5 metų išgyvenamumas siekia 50-97 % (48).

Mazzaferro et al. teigimu, geriausi rezultatai pasiekiami pritaikius Milano-NET atrankos KTx kriterijus: gautas 5 ir 10 metų bendras išgyvenamumas atitinkamai buvo 97 % ir 89 % (49).

	Milano-NET kriterijai	UNOS kriterijai	ENETS gairės
Histologinė diferenciacija	G1-G2	G1-G2	G1-G2
Pirminis navikas	Drenuojamas per portinę kraujotaką	Drenuojamas per portinę kraujotaką	Netaikoma
Naviko apimtis	Sudaro <50 % kepenų tūrio	Sudaro <50 % kepenų tūrio	Netaikoma
Pirminio naviko rezekcija ir stabilios ligos laiko intervalas	Pirminio naviko ir visų ekstrahepatinių metastazių rezekcija ir stabili liga/geras atsakas į sisteminį gydymą bent 6 mėnesius	Pirminio naviko ir ekstrahepatinių darinių rezekcija be ligos atkryčio bent 6 mėnesius	Netaikoma
Recipientų amžius	<60 metų (santykinis kriterijus)	<60 metų	Netaikoma
Kita	Nėra	NET metastazės išplitusios tik į kepenis, abiejose skiltyse, nerezektabilios	<ul style="list-style-type: none"> - Ankstyvas refrakteriškumas įvairiems sisteminiams gydymo būdams - Atmetimo kriterijus – ekstrahepatinė liga - Žemas bilirubinas - karcinoidas arba funkcionuojantis NET

Lentelė 5. Pacientų atrankos KTx kriterijai dėl NET metastazių kepenyse (50).

Tačiau stingant įrodymų standartizuojant atrankos kriterijus, skirtinguose centruose taikoma ne vienoda pacientų su NET metastazėmis kepenyse atranka KTx. Lentelėje 6 pateikiami multicentriniai klinikiniai tyrimai, kuriose taikyta išplėstinių ribų KTx gydant NET metastazes kepenyse. Le Treut et al. studijoje atlikus KTx dėl NET metastazių kepenyse, nustatyta, kad prastesnės prognozės veiksniai yra hepatomegalija bei pirminio naviko lokalizacija – dvylikapirštė žarna arba kasa, o tokių pacientų 5 metų bendras išgyvenamumas siekia vos 12%. Neturint prastesnės prognozės veiksnių, po KTx dėl NET metastazių bendras 5 metų išgyvenamumas siekė 67% (51). Sher et al. tyrime nustatyta, kad pacientų po KTx dėl NET metastazių kepenyse 1, 3 ir 5 metų išgyvenamumas siekia 83 %, 60 % ir 52 %, atitinkamai. Studijoje nustatyti prognozės faktoriai: makrovaskulinė invazija, ekstrahepatinės rezekcijos dydis po KTx, prasta tumoro diferenciacija (52). Pasqual et al. savo tyrime dėmesį atkreipė į naviko pasikartojimo dažnį, kuris po KTx dėl NET metastazių kepenyse, siekė 55.7 %. Tyrime buvo įvertinta chirurginio gydymo sėkmė gydant NET metastazes kepenys ir gauta, jog 5 metų bendras išgyvenamumas po metastazių kepenyse rezekcijos ir KTx buvo 44.9 % ir 50 % atitinkamai (53). Panašūs rezultatai buvo gauti ir vieno-centro klinikiniuose tyrimuose: ligos recidyvas pasireiškė nuo 17.6 % iki 38.7 %, o 1, 3 ir 5 metų bendras išgyvenamumas atitinkamai buvo 89 %, 69 % ir 63 % (54–57). Šiandieniniai tyrimai rodo potencialią KTx pritaikymo sėkmę gydant NET metastazes kepenyse, tačiau dėl didelio ligos recidyvo dažnio po KTx, selektyvi pacientų atranka ir jos standartizavimas yra būtina, siekiant gauti optimalius rezultatus. Reikėtų nepamiršti, kad NET būdinga indolentiška eiga, todėl gydant šiuos susirgimus, pacientų monitoringas turėtų vykti ilgesnį laiką lyginant su pacientų sekimu po KTx atliktos dėl kitų onkologinių susirgimų (58).

Autorius	Dalyviai	Įtraukimo kriterijai	Atmetimo kriterijai	Rezultatai
Le Treut et al. (51)	85 dalyviai (46 vyrai). AV: 45 ± 11 m.	Detalūs įtraukimo kriterijai nenurodyti.	Detalūs atmetimo kriterijai nenurodyti.	5 metų BI: 47 %. Prastesnės prognozės veiksniai: dvylikapirštės žarnos ar kasos NET, hepatomegalija. Su ir be prastesnės prognozės veiksniais, 5 metų BI: 12 % ir 68 %, atitinkamai.
Sher et al. (52)	85 dalyviai (51 vyras). AV: 48 m.	Detalūs įtraukimo kriterijai nenurodyti.	Detalūs atmetimo kriterijai nenurodyti.	5 metų BI: 52 %. Prastos prognozės faktoriai: makrovaskulinė invazija, ekstrahepatinės rezekcijos dydis po KTx, prasta tumoro diferenciacija.

Pasqual et al. (53)	26 dalyviai (12 vyrų). AV: 58.04 ± 13.05 m.	Įtraukti pacientai, kuriems NET metastazės kepenyse gydytos chirurginiu būdu.	Detalūs atmetimo kriterijai nenurodyti.	55.7 % pasireiškė ligos recidyvas. 5 metų BI po metastazių kepenyse rezekcijos ir KTx buvo atitinkamai 44.9 % ir 50 %.
---------------------	---	---	---	--

Lentelė 6. Klinikiniai tyrimai, kuriuose pacientams atlikta išplėstinių ribų KTx dėl NET metastazių kepenyse. (Trumpiniai: AV – amžiaus vidurkis, BI – bendras išgyvenamumas, IBL – išgyvenamumas be ligos)

Kepenų transplantacija dėl metastatinių kepenų navikų: išplėstiniai kriterijai melanomos atveju

Melanoma yra vienas iš agresyviausių piktybinių navikų, kuris kyla pigmentinėse ląstelėse – melanocituose (59,60). Šiuo metu sergamumas melanoma siekia 1 iš 50 žmonių bendroje populiacijoje bei yra matomas sparčiausias šio sergamumo didėjimas lyginant su kitais piktybiniais navikais (61). 5 metų išgyvenamumas esant 0 stadijos melanomai siekia 97 %, tačiau pasiekus IV stadiją vos 10% (62). Gyslainės melanoma – dažniausias intraokulinis piktybinis navikas, kuris metastazuoja 50% atvejų, o dažniausia (93% atvejų) metastazių lokalizacija – kepenys (63,64). Melanosos metastazių kepenyse atsakas į chemoterapiją ir imunoterapiją yra ribotas, todėl geriausi gydymo rezultatai pasiekiami atvejais kai įmanoma atlikti metastazių rezekciją (63–65). Esant nerezektabiloms melanomos metastazėms kepenyse gydymas tampa itin sudėtingas (66). Šiomis dienomis moksliniuose tyrimuose pradėta aiškintis KTx vaidmenį šio susirgimo gydyme.

Zhao et al. aprašė pirmąjį klinikinį atvejį, kai KTx atlikta dėl melanomos metastazių kepenyse. Nors KTx buvo atlikta sėkmingai bei nepasireiškė jokios pooperacinės komplikacijos, onkologinės ligos atkrytis pasireiškė jau po 6 mėnesių, o bendras išgyvenamumas siekė vos 8 mėnesius. Autorių teigimu, makrovaskulinė invazija turėtų būti kontraindikacija atlikti išplėstinių ribų KTx gydant melanomą su metastazėmis kepenyse (67). Kiek vėliau, Dueland et al. atliko prospektyvinį tyrimą, kuriame 2 pacientams atlikta KTx dėl gyslainės melanomos metastazių kepenyse. Pirmajai pacientei ligos atkrytis pasireiškė po 5.6 mėnesių, o bendras išgyvenamumas siekė vos 8.2 mėnesio. Antrajai pacientei ligos atkrytis pasireiškė po 14.7 mėnesių, o bendras išgyvenamumas siekė 26.6 mėnesius. Autorių manymu, nerekomenduojama atlikti KTx dėl melanomos metastazių kepenyse remiantis navikinių židinių dydžiu ir skaičiumi (68).

Šių dienų moksliniai tyrimai apie išplėstinių ribų KTx taikymą melanomos metastazėms kepenyse gydyti yra skurdūs. Studijose stinga selektyvių pacientų atrankos kriterijų bei gydymo algoritmų prieš ir po KTx. Tolimesni moksliniai tyrimai turėtų būti atlikti su didesnėmis pacientų imtims, griežtesniais atrankos kriterijais, standartizuotu gydymu prieš ir po KTx, siekiant išsiaiškinti galimą KTx naudą gydant melanomos metastazes kepenyse.

APTARIMAS

Šių dienų moksliniai tyrimai, kuriuose pritaikyta išplėstinių ribų KTx gydant HCC įrodo šio gydymo metodo perspektyvumą, nes gaunami panašūs rezultatai ir pacientų išgyvenamumas lyginant su KTx, kuri atliekama standartinėmis indikacijomis. Dauguma šiandieninių tyrimų yra nedidelių imčių, monocentriniai. Daugiau perspektyvinių tyrimų su didesnėmis pacientų imtimis turėtų būti atlikta norint pilnai įtvirtinti išplėstinių KTx kriterijų panaudojimą gydant HCC. Iki šiol atliktuose tyrimuose, autoriai naudojo skirtingas išplėstines KTx ribas, todėl turėtų būti atlikta standartizacija ir išsiaiškinta, kokie išplėstiniai KTx kriterijai leidžia pasiekti optimaliausius gydymo rezultatus.

Šiandienos įrodymai apie KTx pritaikymą gydant gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio metastazes pateikia sėkmingus rezultatus lyginant su standartiniu gydymu. Nors nėra nustatyta visuotinai priimtų KTx kriterijų gydant kolorektalinio vėžio metastazes kepenyse, šių dienų mokslinėje literatūroje apibrėžiama, jog KTx pritaikymo įtvirtinimas galimas tik tada, kai po gydymo pacientų 5 metų bendras išgyvenamumas siekia 75% (58). Šiandieniniai klinikiniai tyrimai rodo, jog galima pasiekti tokį pacientų išgyvenamumą pritaikius selektyvią kandidatų KTx atranką. Taip pat geriausi rezultatai pasiekiami tada, kai pacientams kolorektalinio vėžio metastazės gydomos neoadjuvantine chemoterapija bei metastatinis plitimas nustatomas tik kepenyse.

Šiandieniniai moksliniai tyrimai rodo, jog esant nerezektabilioms NET metastazėms kepenyse potencialiai radikalus gydymo būdas gali būti KTx. Nors nėra visuotinai apibrėžtų atrankos kriterijų, selektyvi pacientų atranka yra būtina siekiant gauti optimalius NET gydymo rezultatus. Didelio patikimumo, perspektyvinių, multicentrinių tyrimai turėtų būti atlikti, kad išrinkti geriausius atrankos KTx kriterijus. Kadangi metastazavus NET į kepenis, liga kuri laiką gali būti stabili, trūksta mokslinių tyrimų nusakančių optimalų laiką KTx atlikimui atsižvelgiant į stabilią ir greitai progresuojančią NET (56).

Senėjanti populiacija bei augantis KTx poreikis lemia didėjančią donorų ir recipientų amžių (69). Yra žinoma, jog išėitys po KTx priklauso nuo donoro ir recipiento amžiaus, kepenų steatozės, donoro-recipientų lyties neatitikimo, nutukimo bei kitų gretutinių ligų, o geri rezultatai pasiekiami tik pritaikius selektyvią atranką (70). Šiuo metu trūksta studijų, kuriose būtų tiriamos išplėstinių ribų KTx išėitys atsižvelgiant į detalias donorų ir recipientų charakteristikas. Daugelyje atliktų studijų, kuriose palyginama standartinių ir išplėstinių ribų KTx išėitys, neatsižvelgiama į galimai reikšmingus grupių skirtumus bei vyrauja tyrimai su itin heterogeniškomis grupėmis.

Nors ekstrahepatiniai onkologiniai susirgimai ir įvairių navikų metastazės kepenyse ilgą laiką buvo laikytos absoliučiomis KTx kontraindikacijomis, šių dienų moksliniai pasiekimai įrodo, jog išplėstinių KTx kriterijų panaudojimas gydant onkologinius susirgimus duoda kur kas geresnes išėitis lyginant su standartiniu gydymu. Tikėtina, jog KTx pritaikymo sėkmė gydant HCC bei kolorektalinio vėžio metastazes kepenyse gali dar labiau išplėsti KTx pritaikymą gydant ir kitus onkologinius susirgimus. Šiomis dienomis vis dažniau mokslinėje literatūroje aprašoma KTx pažanga gydant neuroendokrininių navikų (NET) metastazes kepenyse (43). Tolimesni moksliniai tyrimai turėtų įvertinti KTx tinkamumą gydant ir retesnius onkologinius

susirgimus - cholangiokarcinomas, gerybinius kepenų navikus, epitelioidines hemangioendoteliomas ir kitus (71). Šiais laikais moksliniuose tyrimuose aprašomi pirmieji atvejai, kai KTx atliekama dėl melanomos bei centrinės nervų sistemos navikų metastazių kepenyse (67,72). Tolimesnės studijos turėtų koncentruotis į išplėstinių ribų KTx pritaikymą gydant įvairios kilmės navikų metastazes kepenyse bei standartizuotos kandidatų atrankos KTx sudarymą. Tikėtina, jog ateityje onkologiniai kepenų susirgimai taps dažnesne ar netgi įprastine indikacija KTx, nes šiomis dienomis yra matomas mažėjantis KTx poreikis standartinėmis indikacijomis (pvz. dėl HCV asocijuotos kepenų cirozės) dėl retėjančio jų dažnio (73).

Neoadjuvantinė chemoterapija prieš KTx ne tik pagerina pacientų išėtis bet ir padidina šansus tapti KTx kandidatais tiems, kurie iki tol neatitiko KTx kriterijų, pavyzdžiui, pacientams su makrovaskuline naviko invazija gavus atsaką į chemoterapiją galima tapti kandidatais KTx (74). Neoadjuvantinė chemoterapija turėtų būti pasiūlyta visiems pacientams, kuriems planuojama atlikti KTx dėl kolorektalinio vėžio metastazių kepenyse (75,76). Šiuo metu trūksta mokslinių tyrimų, kurie apibrėžtų optimalų chemoterapijos bei imunosupresijos taikymą po KTx. Autorių duomenimis, adjuvantinė chemoterapija pagerina pacientų išėtis, pašaliniai reiškiniai nesiskiria nuo neoadjuvantinės chemoterapijos, o jos taikymas netrukdytų imunosupresinės terapijos protokolams (77). Prospektyviniai daugiacentriniai randomizuoti klinikiniai tyrimai turėtų būti atlikti, kad tinkamai įvertinti adjuvantinės chemoterapijos poveikį pacientų po KTx išėtimis bei jos derinimo su imunosupresine terapija aspektus.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Šiandieninėje mokslo literatūroje vieningai sutariama, kad dabartiniai Milano kriterijai naudojami identifikuoti recipientus, kuriems verta atlikti kepenų transplantaciją dėl hepatoceliulinės karcinomos, yra per daug griežti. Todėl dalis pacientų, kuriems kepenų transplantacija būtų tinkamas ir naudingas gydymas, tokio gydymo negauna. Skirtingi autoriai bando sukurti naujus, modernesnius ir platesnius kriterijus. Vis dėl to, dabartinėje literatūroje trūksta vieningumo vertinant, kokie parametrai tokiuose išplėstiniuose kriterijuose turėtų būti svarbiausi. Todėl reikalingi tolimesni klinikiniai tyrimai, kurie įvertintų optimalių išplėstinių kriterijų transplantacijai dėl hepatoceliulinės karcinomos priimtinumą bei optimizuotų šiuos kriterijus.

Vis labiau susidomima kepenų transplantacija gydant kolorektalinio vėžio, neuroendokrininių navikų ar melanomos kepenų metastazes. Deja, tyrimai šioje srityje žengia tik pirmuosius žingsnius, dauguma jų vertina tokio gydymo metodo galimumą ir saugumą. Todėl laukia ilgas klinikinių tyrimų kelias, kurio metu būtų nustatomi optimalūs kriterijai transplantacijai, o vėliau įrodomas tokio gydymo metodo pranašumas lyginant su standartiniu gydymu.

Išplėstinių kriterijų kepenų transplantacija gydant pirminius ir metastatinius kepenų navikus turi daug perspektyvų ateityje tapti gydymo standartu, todėl, jog dažnu atveju tik šis metodas galėtų leisti tikėtis visiško

pasveikimo. Vis dėl to, šiuo metu toks gydymas galimas tik klinikinių tyrimų ribose, bet ne kasdienėje praktikoje.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 May;4(5):a015602.
2. Gorgen A, Muaddi H, Zhang W, McGilvray I, Gallinger S, Sapisochin G. The New Era of Transplant Oncology: Liver Transplantation for Nonresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan 10;2018:9531925.
3. Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int.* 2008 Dec;21(12):1107–17.
4. Chotai P, Matsuoka L. Reassessing the role of liver transplantation for patients with metastatic colorectal cancer to the liver. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019 Apr;24(2):118–20.
5. 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.
6. Lau WY, Lai ECH. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008 Jun;7(3):237–57.
7. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Jan 21;7(1):1–28.
8. Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jun;9(6):765–79.
9. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymas. Dėl kepenų transplantacijos paslaugų teikimo bei apmokėjimo tvarkos aprašo patvirtinimo. 2010 m. sausio 19d. V-47. Vilnius.
10. Levi Sandri GB, Rayar M, Qi X, Lucatelli P. Liver transplant for patients outside Milan criteria. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:81.
11. Ju MR, Yopp AC. Evolving thresholds for liver transplantation in hepatocellular carcinoma: A Western experience. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020 Feb 11;4(3):208–15.
12. Lingiah VA, Niazi M, Olivo R, Paterno F, Guarrera JV, Pysopoulos NT. Liver Transplantation Beyond Milan Criteria. *J Clin Transl Hepatol.* 2020 Mar 28;8(1):69–75.

13. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant.* 2007 Nov;7(11):2587–96.
14. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology.* 2016 Dec;64(6):2077–88.
15. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology.* 2015 Jul;62(1):158–65.
16. 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. *The Lancet Oncology.* 2009 Jan 1;10(1):35–43.
17. Kaido T, Ogawa K, Mori A, Fujimoto Y, Ito T, Tomiyama K, et al. Usefulness of the Kyoto criteria as expanded selection criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 2013 Nov;154(5):1053–60.
18. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis.* 2007;25(4):310–2.
19. Yiu AJ, Yiu CY. Biomarkers in Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2016 Mar;36(3):1093–102.
20. Bonney GK, Chew CA, Lodge P, Hubbard J, Halazun KJ, Trunecka P, et al. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov;6(11):933–46.
21. Piawah S, Venook AP. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2019 Dec 1;125(23):4139–47.
22. Varley R, Tarazi M, Davé M, Mobarak S, Stott MC, Baltatzis M, et al. Liver Transplantation for Non-Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg.* 2021 Nov;45(11):3404–13.
23. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet.* 2014 Apr 26;383(9927):1490–502.

24. Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Jan 5;103(1):21–30.
25. Adam R, Karam V, Delvart V, O’Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012 Sep;57(3):675–88.
26. 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.
27. Foss A, Adam R, Dueland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transpl Int.* 2010 Jul;23(7):679–85.
28. Toso C, Pinto Marques H, Andres A, Castro Sousa F, Adam R, Kalil A, et al. Liver transplantation for colorectal liver metastasis: Survival without recurrence can be achieved. *Liver Transpl.* 2017 Aug;23(8):1073–6.
29. Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jørgensen PF, Fosby B, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2013 May;257(5):800–6.
30. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, Solberg S, Grut H, Bjørnbeth BA, et al. Survival Following Liver Transplantation for Patients With Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases. *Ann Surg.* 2020 Feb;271(2):212–8.
31. Smedman TM, Line PD, Hagness M, Syversveen T, Grut H, Dueland S. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases in patients and donors with extended criteria (SECA-II arm D study). *BJS Open.* 2020 Jun;4(3):467–77.
32. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Curative Potential of Liver Transplantation in Patients With Definitively Unresectable Colorectal Liver Metastases (CLM) Treated by Chemotherapy: a Prospective Multicentric Randomized Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 Jul [cited 2022 May 12]. Report No.: NCT02597348. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597348>
33. Dueland S. A Randomized Clinical Trial Comparing Overall Survival in Selected Patients With ColoRectal Carcinoma Treated by Liver Transplantation or Chemotherapy [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Sep [cited 2022 May 12]. Report No.: NCT03494946. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03494946>
34. Dueland S. A Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate the Benefit and Efficacy of Liver Transplantation as Treatment for Selected Patients With Liver Metastases From ColoRectal Carcinoma

- [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Sep [cited 2022 May 12]. Report No.: NCT01479608. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01479608>
35. Dueland S. A Phase I/II Clinical Trial to Evaluate the Benefit and Efficacy of Liver Resection And Partial Liver Segment 2/3 Transplantation With Delayed Total Hepatectomy as Treatment for Selected Patients With Liver Metastases From ColoRectal Carcinoma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 Sep [cited 2022 May 12]. Report No.: NCT02215889. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02215889>
 36. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. Improving Outcome of Selected Patients With Non-resectable Hepatic Metastases From Colo-rectal Cancer With Liver Transplantation: a Prospective Parallel Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 Oct [cited 2022 May 12]. Report No.: NCT03803436. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03803436>
 37. Rauchfuß F. Living Donor Liver Transplantation With Two Stage Hepatectomy for Patients With Isolated, Irresectable Colorectal Liver Metastases [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Mar [cited 2022 May 12]. Report No.: NCT03488953. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03488953>
 38. University Health Network, Toronto. Assessment of a Protocol Using a Combination of Neo-adjuvant Chemotherapy Plus Living Donor Liver Transplantation for Non-Resectable Liver Metastases From Colorectal Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Mar [cited 2022 May 12]. Report No.: NCT02864485. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864485>
 39. Vastra Gotaland Region. A Randomized Controlled, Open-label, Multicentre Study Evaluating if Liver Transplantation With Liver Grafts From Extended Criteria Donors Not Utilised for Approved Indications Increases Overall Survival in Patients With Non-resectable Isolated Liver Metastases From Colorectal Metastases, in Comparison With Best Alternative Care [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 Jan [cited 2022 May 12]. Report No.: NCT04161092. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04161092>
 40. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004 Mar;11(1):1–18.
 41. 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.
 42. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017 Dec;19(12):991–1002.

43. Vilchez V, Gedaly R. Liver transplantation for the treatment of neuroendocrine liver metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jan;30(1):141–7.
44. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg.* 1995 Jan;169(1):36–42; discussion 42-43.
45. Guo J, Zhang Q, Bi X, Zhou J, Li Z, Huang Z, et al. Systematic review of resecting primary tumor in MNETs patients with unresectable liver metastases. *Oncotarget.* 2017 Mar 7;8(10):17396–405.
46. Lim C, Lahat E, Osseis M, Sotirov D, Salloum C, Azoulay D. Liver Transplantation for Neuroendocrine Tumors: What Have We Learned? *Semin Liver Dis.* 2018 Nov;38(4):351–6.
47. 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.
48. Spolverato G, Bagante F, Tsilimigras DI, Pawlik TM. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors. *Minerva Chir.* 2019 Oct;74(5):399–406.
49. 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.
50. Shimata K, Sugawara Y, Hibi T. Liver transplantation for unresectable pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases in an era of transplant oncology. *Gland Surgery.* 2018 Feb 1;7:42–6.
51. Le Treut YP, Grégoire E, Belghiti J, Boillot O, Soubrane O, Manton G, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case French multicentric report. *Am J Transplant.* 2008 Jun;8(6):1205–13.
52. Sher LS, Levi DM, Wechsler JS, Lo M, Petrovic LM, Groshen S, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors: Outcomes and prognostic variables. *J Surg Oncol.* 2015 Aug;112(2):125–32.
53. Pasqual EM, Bertozzi S, Londero AP, Bacchetti S, Lorenzin D, Pasqualucci A, et al. Long term results of hepatic resection or orthotopic liver transplantation in patients with liver metastases from gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Oncol Lett.* 2016 Nov;12(5):3563–70.
54. Nguyen NTT, Harring TR, Goss JA, O’Mahony CA. Neuroendocrine Liver Metastases and Orthotopic Liver Transplantation: The US Experience. *Int J Hepatol.* 2011;2011:742890.

55. Gedaly R, Daily MF, Davenport D, McHugh PP, Koch A, Angulo P, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg*. 2011 Aug;146(8):953–8.
56. 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.
57. Nobel YR, Goldberg DS. Variable Use of Model for End-Stage Liver Disease Exception Points in Patients With Neuroendocrine Tumors Metastatic to the Liver and Its Impact on Patient Outcomes. *Transplantation*. 2015 Nov;99(11):2341–6.
58. 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.
59. Naik PP. Cutaneous Malignant Melanoma: A Review of Early Diagnosis and Management. *World J Oncol*. 2021 Feb;12(1):7–19.
60. Shannan B, Perego M, Somasundaram R, Herlyn M. Heterogeneity in Melanoma. *Cancer Treat Res*. 2016;167:1–15.
61. Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg*. 2021 Oct;48(4):543–50.
62. Heistein JB, Acharya U. Malignant Melanoma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/>
63. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Apr 9;6(1):24.
64. Kim YH, Choi NK. Surgical treatment of liver metastasis with uveal melanoma: A case report. *World J Clin Cases*. 2021 Oct 6;9(28):8498–503.
65. Hau HM, Tautenhahn HM, Schoenberg MB, Atanasov G, Wiltberger G, Morgül MH, et al. Liver resection in multimodal concepts improves survival of metastatic melanoma: a single-centre case-matched control study. *Anticancer Res*. 2014 Nov;34(11):6633–9.
66. Jin S, Mishra-Kalyani PS, Sridhara R. Unresectable and Metastatic Melanoma of the Skin: Literature Review of Clinical Trials and Efficacy Endpoints Since 2000. *Ther Innov Regul Sci*. 2019 Jan;53(1):59–70.

67. Zhao J, Yan LN, Li B. Adult-to-adult living donor liver transplantation for malignant metastatic melanoma to the liver. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010 Jun;9(3):329–32.
68. Dueland S, Solheim JM, Espen Foss A, Grut H, Hagness M, Line PD. Dismal survival following liver transplantation for liver-only metastases in patients with ocular malignant melanoma. *Trends in Transplant* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 12];13(3). Available from: <https://www.oatext.com/dismal-survival-following-liver-transplantation-for-liver-only-metastases-in-patients-with-ocular-malignant-melanoma.php>
69. Su F, Yu L, Berry K, Liou IW, Landis CS, Rayhill SC, et al. Aging of Liver Transplant Registrants and Recipients: Trends and Impact on Waitlist Outcomes, Post-Transplantation Outcomes, and Transplant-Related Survival Benefit. *Gastroenterology*. 2016 Feb;150(2):441-453.e6; quiz e16.
70. Ivanics T, Abreu P, De Martin E, Sapisochin G. Changing Trends in Liver Transplantation: Challenges and Solutions. *Transplantation*. 2021 Apr 1;105(4):743–56.
71. Finotti M, Auricchio P, Vitale A, Gringeri E, Cillo U. Liver transplantation for rare liver diseases and rare indications for liver transplant. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 5;6:27.
72. Urata K, Ikegami T, Nakazawa Y, Ohno Y, Kobayashi A, Mita A, et al. Living-Donor Liver Transplantation for Hepatic Metastasis From Meningeal Hemangiopericytoma: A Case Report. *Transplant Proc*. 2015 Sep;47(7):2274–7.
73. Ferrarese A, Germani G, Gambato M, Russo FP, Senzolo M, Zanetto A, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis decreased as indication to liver transplantation since the introduction of direct-acting antivirals: A single-center study. *World J Gastroenterol*. 2018 Oct 14;24(38):4403–11.
74. Shen L, Xi M, Zhao L, Zhang X, Wang X, Huang Z, et al. Combination Therapy after TACE for Hepatocellular Carcinoma with Macroscopic Vascular Invasion: Stereotactic Body Radiotherapy versus Sorafenib. *Cancers*. 2018 Dec 14;10(12):516.
75. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1829–35.
76. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg*. 2009 Mar;249(3):420–5.

77. Brandi G, Ricci AD, Rizzo A, Zanfi C, Tavolari S, Palloni A, et al. Is post-transplant chemotherapy feasible in liver transplantation for colorectal cancer liver metastases? *Cancer Commun (Lond)*. 2020 Aug 6;40(9):461–4.