

# Klinička obilježja hepatocelularnog karcinoma kod bolesnika hospitaliziranih u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi

---

Kolarec, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:804075>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-08**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Ana Kolarec

**Klinička obilježja hepatocelularnog karcinoma kod  
bolesnika hospitaliziranih u tercijarnoj zdravstvenoj  
ustanovi**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018. godina

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Patofiziologija s osnovama patologije 2 Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i izrađen u Kliničkoj bolnici Dubrava u Zagrebu pod stručnim mentorstvom Doc.dr.sc. Ivice Grgurevića.

Zahvaljujem se mentoru Doc.dr.sc.Ivici Grgureviću na stručnom vodstvu i strpljivosti, svojim roditeljima koji su mi omogućili da studiram ono što volim, svekrvi i svekru koji su uskakali kad god je trebalo, te svojim sestrama, bratu , ostalim članovima obitelji i prijateljima koji su me podržavali svaki na svoj način. Posebno zahvaljujem svojoj djeci, Evi i Petru koji su bili strpljivi tokom mojeg studiranja, tihi koliko su to mogli biti i nezahtjevni kada je trebalo. A najveće hvala mojem suprugu Igoru, koji je uvijek vjerovao u mene, podržavao sve moje odluke, poticao me da probam i nastavim čak i kada sam željela odustati i bio beskrajno strpljiv sa mnom tokom ovih zadnjih godina mog studija.

## **POPIS KRATICA**

AFP- $\alpha$ -fetoprotein

BCLC- Barcelona-Clinic Liver Cancer

C22.0-šifra raka jetre prema MKB klasifikaciji

CP stadij-Child-Pugh stadij

CT-computed tomography

CTP stadij-Child-Turcotte-Pugh stadij

DCP- des- $\gamma$ -karboksi protrombin

DNK-deoksiribonukleinska kiselina

EASL-European Association for the Study of the Liver

EASL-EORTC-European Association for the Study of the Liver-European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group

FNA-fine needle aspiration biopsy

GCP3-glipikan 3

HAV-hepatitis A virus

HBV-hepatitis B virus

HBeAg- hepatitis B virusni protein

HBsAg-antigen virusa hepatitisa, Australija antigen

HCC-hepatocelularni karcinom

HCV-hepatitis C virus

HIV- human immunodeficiency virus

INR-international normalized ratio

KB-Klinička bolnica

KBC-Klinički bolnički centar

LYVE1- Lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1

MELD - Model For End-Stage Liver Disease

MKB10-međunarodna klasifikacija bolesti, 10.izdanje koje je trenutno na snazi

MR/ MRI-magnetska rezonanca/ Magnetic resonance imaging

NAFLD-non-alcohol fatty liver disease, nealkoholna masna bolest jetre

PEG-interferon-pegilirani interferon

PEI- perkutane injekcije etanola

PV-protrombinsko vrijeme

RFA-radiofrekventna ablacija

TACE-transarterijska kemoembolizacija

TNM- klasifikacija malignih tumora; T- tumor, N-nodule, M-metastaze

TTD-ukupna veličina tumora

UNOS- United Network for Organ Sharing

UZV-ultrazvuk

WHV-hepatitis virus kod američkog svizca

WHO-World Health Organization

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Rak jetre.....	1
1.2. Epidemiologija.....	3
1.3. Etiologija i rizični faktori .....	3
1.3.1. Ciroza jetre.....	5
1.3.2. Virusni hepatitis .....	7
1.3.3. Alkohol .....	9
1.3.4. Masna jetra.....	10
1.3.5. Aflatoksin.....	10
1.4. Prevencija .....	11
1.5. Dijagnostičke metode .....	12
1.5.1. Slikovne metode.....	12
1.5.2. Serološki testovi.....	12
1.5.3. Metode tkivne dijagnostike .....	13
1.5.4. Dijagnostički algoritmi za rak jetre.....	14
1.6. Klinička slika .....	21
1.7. Liječenje .....	22
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	25
2.1. Hipoteza.....	25
2.2. Obrazloženje.....	25
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	26
4. ISPITANICI I METODE .....	27
4.1. Ispitanici .....	27
4.2. Metode .....	27
4.3. Obrada podataka i statističke metode .....	28

4.4. Etička pitanja .....	28
5. REZULTATI.....	29
6. RASPRAVA .....	33
7. ZAKLJUČAK .....	36
8. LITERATURA .....	37
9. SAŽETAK .....	43
10. SUMMARY .....	44
11. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOC. CARD.....	45

## 1. UVOD

Jetra je najveći parenhimni organ u tijelu, smještena je iza prsnog koša na desnoj strani abdomena. Ima poseban anatomske i fiziološki položaj i ulogu u ljudskom organizmu. Jetra obavlja preko dvije stotine različitih fizioloških i biokemijskih funkcija, te ima dvostruki krvotok: oko 80% krvi ulazi u jetru preko portalne vene, a oko 20% kroz hepatičku arteriju. Hepatička arterija prehranjuje jetru, jer joj doprema hranu i kisik, a portalnim krvotokom u jetru dopijevaju većinom sastojci koji se tu metaboliziraju. (Duančić,1951.; Popper i Schaffner, 1957.)

Zbog posebnog položaja i funkcionalne povezanosti s drugim organima, jetra ima nezamjenjivu ulogu u najvećem broju metaboličkih procesa u organizmu. U njoj se odvija sinteza ugljikohidrata, lipida i proteina. Pohranjuje hranjive sastojke apsorbirane u probavnom traktu (ugljikohidrati, masne kiseline, aminokiseline, kolesterol, vitamini A,D,K i B12) te sintetizira 6 faktora zgrušavanja krvi. Odgovorna je za detoksikaciju organizma od alkohola, lijekova i kancerogena. Stvara i žuč preko koje se iz jetre izlučuju različite tvari te iz kolesterola stvara žučne kiseline koje se izlučuju u tanko crijevo gdje pomažu metabolizam masti. Jetra ima veliku sposobnost regeneracije, te čak i kod ciroze jetra uspjeva određeno vrijeme kompenzirati poremećaj i normalno obavljati svoju funkciju. (Duančić, 1951.; Popper i Schaffner, 1957.)

Jedna od najvažnijih uloga jetre je da štetne tvari, hormone, lijekove i druge strane tvari otklanja iz organizma. Hepatociti ih pretvaraju u liposolubilne tvari i izbacuju u žučne kanale, a zatim u crijeva ili u hidrosolubilne tvari koje se potom izlučuju putem bubrega.

### 1.1. Rak jetre

Rak jetre je zloćudna bolest koja nastaje iz promijenjenih stanica jetre. Ovisno o stanicama iz kojih nastaje razlikujemo hepatocelularni karcinom (HCC) , kolangiokarcinom, angiosarkom i hepatoblastom. Hepatocelularni karcinom čini 70-90% svih primarnih karcinoma jetre.(Blachier, 2013.)

Rak jetre mnogo je češći u Africi, JI Aziji, Kini i Japanu. U Južnoafričkoj republici ovo je najčešći maligni tumor (oko 32% svih tumora kod muškaraca).(Berman, 1951.) S obzirom na



geografsku patologiju, očito je da moraju postojati neki posebni faktori u načinu života ljudi u tim područjima jer primjerice Kinezi koji žive u Europi ne obolijevaju češće nego bijelci, dok je u Kini drugačije. Također dokazano je da se HCC brže i lakše razvija ako organizam oskudijeva u prehrani (i kvantitativno i kvalitativno) što očito znači da postoji veza između pojave raka i načina prehrane. Geografska patologija pokazuje i da on u više od 80% dolazi udružen s cirozom jetre i hepatitis B virusom. (Reiner, 1951.; Berman, 1951.; Wilis, 1953.)

Primarni rak jetre dva do četiri puta je češći kod muškaraca. U području Europe to je rak koji se pojavljuje u kasnijoj životnoj dobi (70-80 godina) dok se kod crne i žute rase pojavljuje i više od 20 godina ranije, čak i kod male djece. (Reiner, 1951.; Berman 1951.; Wilis, 1953.)

Rak je najčešće vezan za atrofičnu nodularnu cirozu, ali može nastati od bilo koje vrste ciroze. Razlikujemo tri faze razvitka raka. U prvoj fazi postoje različite degenerativne promjene parenhima jetre koje izaziva kancerogeni agens. Zbog propadanja parenhima nastaju regeneracija i nodularne hiperplazije, javljaju se manje zrele i hiperkromatske jezgre. Ovaj stadije zove se preblastomatozni stadij. U drugoj prekanceroznoj fazi stvaraju se adenomi. U njima ima dosta nepravilnih stanica i jezgara, nukleoli su hipertrofični te ima mitozu. Dijagnoza maligniteta moguća je tek onda, ako se dokaže infiltracija parenhima, prodor u krvne žile kao i metastaze po organima. U trećoj fazi nalaze se tipični karcinomi ili sarkomi. (Reiner, 1951.; Berman 1951.; Wilis, 1953.)

Prema mikroskopskom izgledu rak jetre se dijeli na dvije glavne forme: hepatocelularni karcinom ( carcinoma hepatocellulare) i kolangiocelularni karcinom ( carcinoma cholangiocellulare). Hepatocelularni karcinom je parenhimatozni rak jetre. Postoji tri podvrste raka.

- ***Carcinoma hepatocellulare solidum*** – građa raka posve podsjeća na građu normalnih gredica jetre, nema citoloških znakova malignosti, osim infiltrativnog rasta i prodora u krvne žile. Između trabekula tumorskih stanica nalaze se sinusoidne kapilare.
- ***Carcinoma hepatocellulare vesiculare*** - i ovdje postoje trabekule karcinomatoznih stanica, ali u trabekulama se stvaraju lumina, nastala raspadom stanica. U šupljinama se nalaze detritus i žučni pigment. Šupljine katkad prelaze u kanaliće.
- ***Anaplastičan rak*** – uz sliku malignog hepatocelularnog raka nalaze se nakupine nediferenciranih epitelnih stanica, koje su nalik na sitne i vretenaste stanice.

Sve tri podvrste hepatocelularnog raka mogu biti kombinirane. U tkivu raka mogu postojati i Kupfferove stanice. Parenhim hepatocelularnog raka je visoko diferenciran, tako da postoji produkcija žuči, čak i u metastazama. (Reiner, 1951.; Berman 1951.; Wilis, 1953.)

## **1.2. Epidemiologija**

Incidencija HCC-a u Europi bilježi porast zadnjih nekoliko godina. Rak jetre je šesta najčešća vrsta raka i treći uzrok smrtnosti zbog raka, te čini 7% svih karcinoma. Od svih vrsta raka jetre, HCC čini 90%. (Lang, 2009.)

Incidencija HCC-a se progresivno povećava s povećanjem životne dobi cijele populacije te doseže vrh oko 70 godina. (El-Serag i Mason, 1999.) Kod Kineza i crne afričke populacije ta dobna granica je puno niža, čak i do 20 godina. Također, HCC je češći 2 do 4 puta kod muškaraca nego kod žena. (Reiner, 1951.; Berman 1951.; Wilis, 1953.)

Uzorak pojave HCC-a može se pratiti i geografski. U istočnoj i jugoistočnoj Aziji te subsaharskoj Africi javlja se 85% slučajeva od ukupnog broja raka jetre u svijetu. (Parkin i sur., 2002.) U razvijenim regijama, incidencija je niska, s izuzetkom južne Europe gdje se ona značajno povećava kod muškaraca za razliku od ostalih dijelova Europe. (Bosetti i sur., 1980.-2004.) U 2008. god. u Europi na 65 000 slučajeva HCC, smrt je bila ishod u 60 240 slučajeva. Ta brojka se u zadnjih par godina još i povećala. (www-dep.iarc.fr)

Nakon što je uvedeno obvezno cijepljenje novorođenčadi protiv HBV, smanjen je broj HCC-a uzrokovanih infekcijom s HBV. U Hrvatskoj se cijepljenje novorođenčadi provodi od 2007. godine u rodilištima. (HZJZ, 2013.)

## **1.3. Etiologija i rizični faktori**

Najčešći uzročnici HCC su infekcija hepatitis C i B virusom, alkohol te izlaganje aflatoksinu. U Africi i istočnoj Aziji najučestaliji uzročnik je infekcija s HBV (60%), dok u razvijenom zapadnom svijetu na HBV otpada samo 20%, a kronični hepatitis C je puno češći uzročnik (60%). Na svjetskoj razini infekcija HBV uzrokuje 54% slučajeva HCC, HCV uzrokuje 31%, dok 15% uzrokuju drugi faktori. (Parkin i sur., 2002.)

Ciroza je vrlo važan rizični faktor za HCC, a može biti uzrokovana kroničnim virusnim hepatitisom, alkoholom, nealkoholnom masnom bolesti jetre, te nasljednim metaboličkim bolestima poput hemokromatoze ili deficijencije  $\alpha$ -1-antitripsina. Sve vrste ciroza mogu dovesti do nastanka HCC, međutim, rizik se posebno povećava u slučaju ciroze prouzročene kroničnim hepatitisom B. Studije pokazuju da će 1/3 pacijenata s cirozom razviti i HCC, što je otprilike 1-8% pacijenata s cirozom godišnje. (Sangiovanni i sur., 2006.)

Čimbenici vezani za HBV su ključni prediktori za razvoj HCC kod pacijenata s kroničnim hepatitisom B. (Lok, 2004.) HBeAg, seropozitivnost, visoka viremija i genotip C su neovisni prediktori za razvoj HCC. Primjerice, viremija hepatitisa B korelira s rizikom od nastanka ciroze, kao što i HCV genotip 1b uzrokuje povećan rizik od nastanka HCC. (Iloeje i sur., 2006.; Raimondi i sur., 2009.)

Prehrambena izloženost aflatoksinu B1, izoliranom iz *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus*, je važan kofaktor za nastanak HCC u nekim područjima Afrike i Azije. Epidemiološke studije pokazale su jaku korelaciju između prehrambene izloženosti aflatoksinu B1 (žitarice, sjemenke, posebno pšenica i arašidi), TP53 mutaciji i incidenciji HCC, pogotovo kod HBV zaraženih pojedinaca. (Hsu I. i sur., 1991.)

Što se tiče drugih uzročnika, pacijenti s hemokromatozom razvijaju HCC u 45% slučajeva, posebice ukoliko je prisutna i ciroza, dok je HCC dokumentirana i kao komplikacija ciroze povezane s deficijencijom  $\alpha$ -1-antitripsina. (Deugnier i sur., 1993.; Perlmutter, 2006.)

HCC se povremeno pojavljuje i kod pacijenata s Wilsonovom bolesti, ali samo u prisutnosti ciroze. (Polio i sur., 1989.)

Pretilost, dijabetes i masna jetra su također navedeni kao uzročnici HCC iako mehanizam po kojem uzrokuju HCC nije razjašnjen. Epidemiološki dokazi pokazuju povezanost između pušenja cigareta i pojave HCC, te je pušenje kofaktor za nastanak. Kronični pušači imaju veći rizik od nepušača. (El Serag i sur., 2001.; Marrero i sur., 2005.; Trichopoulos i sur., 2011.)

Incidencija HCC je povećana među pacijentima s HIV infekcijom u usporedbi s kontrolnom skupinom, te je HIV dodatni kofaktor koji povećava rizik od nastanka HCC kod pacijenata s kroničnim hepatitisom. (Marcellin i sur., 2008.)

### 1.3.1. Ciroza jetre

Ciroza jetre je progresivna kronična upalna bolest jetre s fibrozom, s propadanjima jetrenih stanica i s proliferacijom preostalih stanica u smislu regeneracije. (Boyd, 1955.) Karakterizirana je promjenama na nekoliko nivoa. Što se tiče mikroskopskih promjena, dolazi do umnažanja vezivnog tkiva koje okružuje režnjeve jetrenog tkiva, a unutar stvorenih vezivnih obruča dolazi do regeneratorne proliferacije hepatocita, te se stvaraju regeneratorni čvorići. Dolazi do smanjenja broja hepatocita što dovodi do zatajivanja metaboličke funkcije jetre.

Makroskopske promjene obilježava najprije povećana jetra (pogotovo kod alkoholne i masne jetre), a zatim smanjena i tvrda jetra zbog obilnog veziva. Povećanje veziva dovodi do nastanka čvorića od malih do čvorova veličine 2 cm.

Ciroza jetre je ireverzibilan proces, jetrene funkcije progresivno propadaju, s vremenom dolazi do kroničnog zatajivanja jetre, odnosno prestanka njezine funkcije i smrti.

Morfološki, ciroza jetre se može podijeliti na:

- Mikronodularnu
- Makronodularnu

Makronodularna ciroza obično nastaje nakon virusnog hepatitisa, dok se mikronodularna javlja kod alkoholne bolesti jetre.

Histološki se može podijeliti na:

- Portalnu (alkoholnu) cirozu
- Bilijarnu cirozu (primarna i sekundarna)
- Postnekrotičnu cirozu
- Kardijalnu cirozu
- Necirotičnu fibrozu

Primarna bilijarna ciroza i portalna (alkoholna) ciroza među vodećim su čimbenicima rizika za razvoj hepatocelularnog karcinoma (HCC). Rak jetre više od 80% slučajeva nastaje na podlozi ciroze jetre, pa su rizični čimbenici za cirozu ujedno i rizični čimbenici za nastanak

raka jetre. U Europi svake godine 170 000 stanovnika umre od ciroze jetre ( 1.8% svih smrti). (WHO, 2013.)

Kod ciroze jetre promjene u organizmu razvijaju se postupno ovisno o propadanju jetrene funkcije i razvoju portalne hipertenzije. Klasifikacija koja dobro opisuje ovakav razvoj i stanje jetre je Child- Pugh klasifikacija. Child- Pugh stadij se određuje na slijedeći način:

**Tablica 1.** Child-Pugh klasifikacija ciroze

Bodovi	1	2	3
Encefalopatija (stupanj)	Odsutna	I-II	III-IV
Ascites	Odsutan	blagi do umjereni	Teški
Bilirubin(mg/dl)	<2	2 do 3	>3
Albumini(g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PV(s)	<4	4 do 6	>6
Zbroj bodova	≤6	7-9	10-15
Stadij	A	B	C

PV=protrombinsko vrijeme (u sekundama)

Ukupan zbroj bodova ovisno o prisustvu i stupnju ascitesa i portalne encefalopatije te serumske vrijednosti albumina i bilirubina i plazmatske vrijednosti protrombinskog vremena svrstava pacijente u A, B ili C stadij bolesti (Degoricija, 2004., huhiv.hr/).

Što je Child-Pugh stadij viši ozbiljnost jetrene bolesti je veća, što se ogleda i u povećanom mortalitetu. Pomoću Child-Pugh klasifikacije može se predvidjeti životni vijek za bolesnike s uznapredovalom cirozom. Za bolesnike sa zbrojem bodova jednakim ili većim od 10 postoji 50%-tna vjerojatnost za smrt unutar jedne godine.(Wolf, 2011., emedicine.medscape.com/)

### **1.3.2. Virusni hepatitis**

Hepatitis predstavlja upalu jetre koja može biti uzrokovana virusima, toksičnim kemikalijama, drogama ili drugim faktorima. Najčešći oblici virusnog hepatitisa su hepatitis A (HAV), hepatitis B (HBV) i hepatitis C (HCV).

#### ***Hepatitis B***

Hepatitis B (HBV) je krvlju prenosiv virus. Ulazi u tijelo putem izravne izloženosti zaraženoj krvi kao i spolnim putem. Manje od 5% odraslih osoba zaraženih HBV-om razvije kronični HBV i ostaje zaraženo nakon 6 mjeseci. Kod osoba koje se zaraze HBV-om tijekom poroda ili u ranom djetinjstvu, rizik od razvoja kronične infekcije je 90% ukoliko nema liječničke intervencije.(Franciscus A.,2012.)

Procjenjuje se da je diljem svijeta HBV-om bilo zaraženo 2 milijarde ljudi, a da 400-800 milijuna osoba ima kronični HBV od kojih 25% ima i kronični hepatitis C (HCV), Komplikacije vezane uz HBV deseti su vodeći uzrok smrti diljem svijeta. HBV je odgovoran za razvoj 70% raka jetre diljem svijeta.(Cohen i Soloway, 1983.)

Većina ljudi zaražena HBV-om nema simptome i vodi normalan život. Međutim, u 25% slučajeva HBV može uzrokovati ozbiljno oštećenje jetre, uključujući fibrozu i cirozu. U teškim slučajevima, HBV može dovesti do otkazivanja jetre, hepatocelularnog karcinoma i smrti.

Postoji učinkovito cjepivo koje može poslužiti kao prevencija HBV-a te brojni medicinski tretmani koji mogu pomoći u kontroli kronične HBV infekcije i usporiti ili zaustaviti progresiju bolesti.

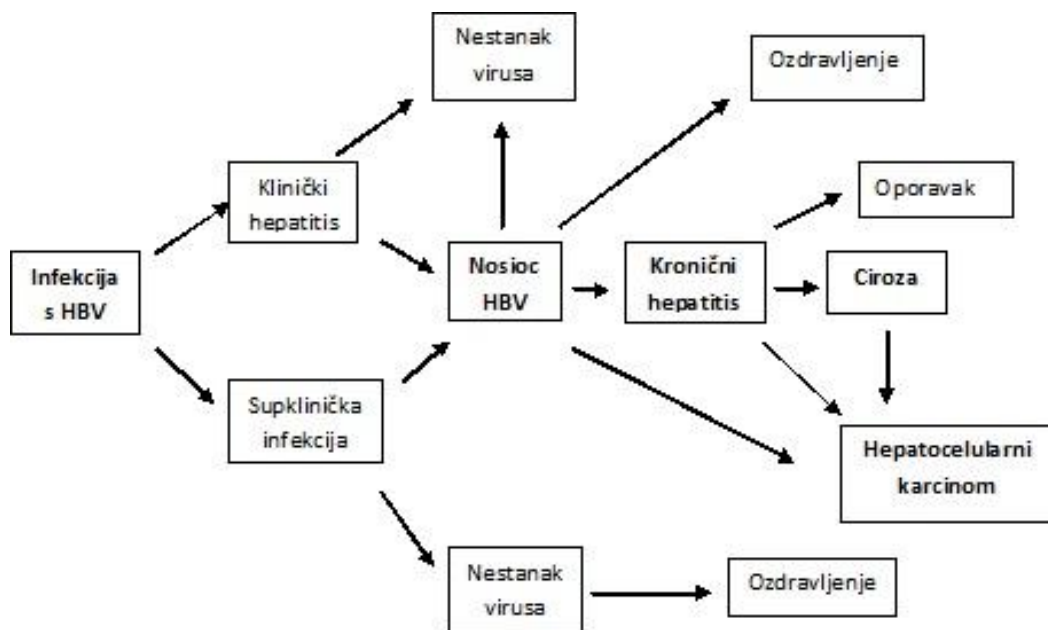
#### ***Značenje HBV-a u nastanku hepatocelularnog karcinoma***

Iako se za povezanost HBV i hepatocelularnog karcinoma ne zna dugo, postoje uvjerljivi dokazi da je za razvoj većine slučajeva HCC potrebna perzistentna infekcija s HBV.

1. Postoji vrlo dobra geografska korelacija između proširenosti kroničnih nosioca HBV i učestalosti hepatocelularnog karcinoma. (Cohen i Soloway,1983.) Najveća korelacija odnosi se na subsaharska područja Afrike, jugoistočnu Aziju, Kinu te nešto manje u Indiji, Japanu i Južnoj Europi. Najniža učestalost nalazi se u zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi. Također postoji dobra korelacija između prevalencije antigena virusa hepatitisa HBsAg (Australija antigen) i mortaliteta od HCC.
2. Postoji veća učestalost HBV markera kod pacijenata s hepatocelularnim karcinomom nego kod bolesnika s nekim drugim jetrenim bolestima ili pak zdravih ispitanika. Ova se učestalost u područjima s velikim brojem nosilaca HBsAg kreće od 50-80% za HBsAg , dok se protutijela anti-HBc nalaze kod 70-100% bolesnika s HCC. (Cohen i Soloway,1983.)
3. Majke bolesnika s HCC u visokom su postotku nosioci HBsAg te prenose infekciju na dijete putem vertikalne transmisije. (70% majki u Africi, 40% majki u JI Aziji). Radi se o perinatalnoj zarazi, nastaloj u trenutku poroda, a ne za vrijeme trudnoće transplacentarnim putem. To se još češće događa ukoliko su majke i nositelji HBe-antigena uz HBsAg. S obzirom da je trajanje infekcije značajno za kasniji razvoj HCC, djeca i osobe koje su inficirane u ranijoj dobi imaju povećani rizik (5-12 puta) za nastanak tumora za razliku od onih inficiranih u kasnijoj životnoj dobi. Očevi su najčešće nosioci anti-HBs. (Tan i sur.,1977; Szmuness, 1978; Cohen i Solway, 1983.)
4. U jetri većine bolesnika s HCC može se dokazati HBsAg, koji se najčešće nalazi u stanicama koje nisu zahvaćene tumorom, a samo mjestimično i u tumorskim stanicama.(Tan i sur.,1977; Szmuness, 1978; Cohen i Solway, 1983.). Obdukcijom je dokazano da većina bolesnika umrlih od HCC ima HBsAg u hepatocitima ( više od 90% slučajeva) te istovremeno i cirozu jetre, koju često uzrokuje perzistentna infekcija s HBV.
5. Onkogeni virusi imaju sposobnost da integriraju svoj genom u DNK stanica domaćina. (Tan i sur.,1977; Szmuness, 1978; Cohen i Solway, 1983.) Dokazana je integracija DNK HBV u stanice dobivene iz HCC kod čovjeka i ta integracija bi se trebala dogoditi prije ili za vrijeme nastanka karcinoma, a ne kasnije, što potvrđuje tezu da za nastanak HCC može biti odgovorna perzistentna infekcija s HBV u ranijoj životnoj dobi.
6. Na temelju epidemioloških istraživanja na ispitanicima na Tajvanu 40-50% muških nosilaca HBsAg u toku života izloženi su riziku da umru od HCC i/ili ciroze jetre. Ti podaci ukazuju na primarnu ulogu HBV u nastanku HCC.

7. Iako je ciroza jetre utvrđena kod velike većine bolesnika s HCC-om, dokazano je da sama ciroza nije osnovni rizični faktor za nastanak HCC-a. Istraživanjem u Japanu (Obata i sur.) utvrđeno je da su pacijenti s cirozom uz pozitivan nalaz HBsAg četiri puta više izloženi riziku od nastanka HCC nego oni koji nisu uz cirozu imali i pozitivan nalaz HBsAg, čime se ponovno potvrđuje hipoteza da je za nastanak HCC od presudne važnosti perzistentna infekcija s HBV-om.
8. Otkriveno je i da neke vrste glodavaca (američki svizac) razvijaju HCC sličan ljudskom, nakon zaraze s hepatitis virusom (WHV) koji se prenosi perinatalnom transmisijom od majke. To je važno jer su i WHV i HBV DNK-virusi s jedinstvenim karakteristikama. (Tan i sur.,1977; Szmunn, 1978; Cohen i Solway, 1983.)

**Slika 1.** Tok razvoja bolesti zaraženih s HBV-om.



### 1.3.3. Alkohol

Pretjerana konzumacija alkohola jedan je od vodećih uzroka za nastanak ciroze jetre. Preko 20% europske populacije u dobi iznad 15 godina pretjerano pije (više od 5 pića u jednoj



prigodi, najmanje jednom tjedno), a prema podacima WHO Europa je regija s najvećom konzumacijom alkohola u svijetu. (WHO,2010.)

### ***Alkoholna bolest jetre***

U tijelu se alkohol cijepa na određene spojeve od kojih su neki jako štetni za jetru. Unos većih količina alkohola kroz duže vrijeme (godinama), dovodi do pojačanih potreba za kisikom, uzrokuje nakupljanje masti što onemogućava jetri uzimanje kisika. Kod žena unos alkohola od 20g dnevno, a kod muškaraca od 60g dnevno, kroz period duži od 10 godina povezan je sa značajno većim rizikom za nastanak ciroze. (O'Shea i sur., 2010.)

Alkohol može inducirati upalni proces koji konačno uništava stanice jetre. Tijekom te početne faze hepatociti akumuliraju velike masne kapljice u obliku inkluzijskih tjelešaca unutar nabreklih stanica (steatoza, „masna jetra“), rezultat je povećana jetra. Taj proces može biti reverzibilan ako bolesnik prestane piti, ali u slučaju nastavka se pojavljuje opsežna fibroza. U toj fazi jetra se smanji, postaje zrnata jer zadobije ožiljke i čvoriće koji predstavljaju nakupine regeneriranih jetrenih stanica. Ciroza je dakle krajnja faza alkoholne jetrene bolesti. Što je duže trajao unos i što su veće količine bile konzumirane, veća je vjerojatnost za razvoj ciroze. (Ward i Daly, 2004.)

#### **1.3.4. Masna jetra**

Više od 50% odraslih ljudi u Europskoj uniji imaju prekomjerenu tjelesnu težinu. Prevalencija masne jetre u općoj populaciji EU iznosi 2-44%, a kod bolesnika s dijabetesom tipa 2 iznosi 43-70%. Prevalencija masne jetre kod pretilih iznosi do 90%. Prema istraživanjima u oko 1/3 bolesnika koji imaju masnu jetru, rak jetre nastaje prije nego se razvije ciroza. (Llovet,1999.)

#### **1.3.5. Aflatoksin**

Jedan od patogenih čimbenika koje treba spomenuti kod nastanka HCC je i mikotoksin, prvenstveno aflatoksin B1, koji potječe od *Aspergillus Flavus* i kontaminira mnoge sjemenke

i žitarice, posebno arašide i pšenicu, ako se čuvaju u određenim uvjetima vlažnosti i temperature, prvenstveno u tropskim zemljama. (Medina i sur., 2004.)

Iako ne postoji nijedan dokaz o onkogenoj moći aflatoksina, svjetska distribucija intoksikacije aflatoksinom točno odgovara distribuciji raka jetre te postoji povezanost između količine unesenog toksina i incidencije raka.

#### **1.4. Prevencija**

Primarna prevencija protiv HCC-a može se postići cijepljenjem protiv hepatitis B virusa. Vakcinacija je preporučena svoj novorođenčadi, s obzirom da prijenos može biti perinatalnom ili ranom postnatalnom transmisijom s majke zaražene s HBV-om, te rizičnim skupinama. Prva doza HBV cjepiva daje se nedugo nakon rođenja čak i u zemljama s niskom stopom HCC-a. Cijepljenje je također preporučeno kod mladih adolescenata i ljudi koji su izloženi riziku od zaraze s HBV-om (zdravstveni radnici, ljudi s više seksualnih partnera, ljudi koji putuju u područja s većom prevalencijom HBV infekcija). (Chang i sur.,2009.; WHO, 2009.)

Kao antivirusna terapija kod pacijenata s kroničnim hepatitisom B i C koriste se interferon, lamivudin, adefovir, entecavir, telbivudin i tenofovir. Kod terapije lamivudinom dokazano je značajno smanjenje incidencije HCC, dok interferon potencijalno reducira incidenciju, međutim, nije dokazano studijama.

Kod infekcije hepatitis C virusom, studije pokazuje reduciranu pojavu HCC-a kod pacijenata koji su postigli stalni virološki odgovor na interferon-ribavirin terapiju. (Singal i sur., 2010.) Ne postoje isključivi dokazi da antivirusna terapija smanjuje incidenciju ili odgađa pojavu HCC-a ukoliko je prisutna ciroza. Terapija PEG-interferonom nije značajno smanjila incidenciju HCC-a kod pacijenata s cirozom te su potrebne dodatne studije, kao i studije koje bi pokazale kakav utjecaj imaju novi inhibitori proteaze kod pacijenata s cirozom.(Nishiguchi i sur.,1995.)

Osim cijepljenja protiv HBV-a i liječenja kroničnih bolesti jetre antivroticima i interferonom, od presudne važnosti je vođenje zdravog načina života. To uključuje umjereno pijenje alkohola i borbu protiv pretilosti s obzirom da ta oba faktora izravno djeluju na jetru i nastanak HCC-a.

Osviještenost ljudi o prijenosu HBV-a i HCV-a također pomaže prevenciji, te rano otkrivanje HCC-a i bilo kakvih promjena ili pojavu čvorića na jetri.

## **1.5. Dijagnostičke metode**

Testovi koji se koriste za kontrolu i praćenje HCC-a uključuju serološka ispitivanja i slikovne metode.

### **1.5.1. Slikovne metode**

Najčešći test je ultrazvukom (UZV) i ima prihvatljivu dijagnostičku točnost. Ultrazvukom se detektira većina HCC-a prije nego se manifestira klinički, sa zbirnom osjetljivošću od 94%. Međutim, ultrazvuk je manje učinkovit pri detekciji ranih faza HCC-a s osjetljivošću od samo 63%. (Bolondi, 2003.; Singal i sur., 2009.) Taj postotak smanjuje se i s obzirom na stručnost osoblja koje provodi test, kvalitetu uređaja te uz prisutnost ciroze. Osim što je ultrazvuk prilično pouzdana metoda, nije skup i rizičan pa je puno bolja prihvaćenost ove metode među pacijentima. Nema dokaza da se uz kontrast povećava postotak otkrivanja malih HCC tumora.

CT i magnetska rezonancija (MR) nisu prihvatljivi kao metode probira zbog skupoće te izlaganja bolesnika zračenju (CT). Ove metode imaju bolju specifičnost u odnosu na ultrazvuk, pogotovo ukoliko se rade po višefaznom protokolu uz intravensku aplikaciju kontrastnog sredstva, te se zbog toga preporučuju kao metode izbora u definiranju čvorova u jetri koji su prethodno otkriveni ultrazvučnim pregledom.

Također se preporučuje korištenje CT-a i MR-a kod pretilih pacijenata, pacijenata s izraženim meteorizmom te deformiranom stijenkom prsnog koša kod kojih je teško dobiti valjan ultrazvučni prikaz jetre.

### **1.5.2. Serološki testovi**

Serološki testovi za dijagnozu HCC uključuju  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), des- $\gamma$ -karboksi protrombin (DCP), omjer glikoziliranog AFP prema ukupnom AFP,  $\alpha$ -fukozidaza i GPC3 (glipikan 3). (Lok i sur., 2009.; Marrero i sur., 2003.)

Najčešće testiran biomarker za HCC je AFP, čija je razina povišena kod ljudi s HCC-om.  $\alpha$ -fetoprotein proizvode stanice žumanjčane vreće i jetre tijekom fetalnog razvoja. Jedan je od značajnijih plazmatskih proteina tijekom fetalnog razvoja, te se smatra da je

fetalni oblik serumskog albumina. U odraslih, AFP znači dediferencijaciju hepatocita (iako se može javiti i s nekim drugim tumorima) i njegova razina dobro korelira s veličinom tumora. Ipak, samo 40-65% pacijenata s hepatocelularnim karcinomom imaju visoke razine AFP-a ( $> 400 \mu\text{g/L}$ ). (perpetuum-lab.com.hr/)

AFP se češće određuje za dijagnosticiranje, a manje za kontrolu jer su mu kao takvom suboptimalne performanse. To je tako zbog toga što razina AFP varira kod pacijenata s cirozom kao posljedica HBV ili HCV infekcije, pogoršanja postojeće bolesti jetre ili razvoja HCC-a. Drugi razlog je što se samo mali broj karcinoma (10-20%) u ranom stadiju prezentira s abnormalnom razinom AFP-a u serumu. Svi ostali serumski markeri se uglavnom određuju sami ili u kombinaciji u dijagnostičke svrhe, češće nego kao kontrola. (Chen i sur.,2003.; Yamashita i sur.,2008.; Hoshida i sur., 2009.)

Kod rizičnih pacijenata, koji su praćeni nekom od prethodno navedenih metoda, smrtnost uzrokovana HCC-om je reducirana za 37% zahvaljujući ranoj detekciji i posljedično većoj mogućnosti resekcije tumora. Idealan vremenski period praćenja bolesnika je 6 mjeseci. Nije dokazano da češće kontrole značajno smanjuju broj smrti uzrokovanih HCC-om, a svaka kontrola predstavlja trošak te ih nije potrebno raditi češće od 6 mjeseci. (Chen i sur., 2003.)

### **1.5.3. Metode tkivne dijagnostike**

Osim slikovnih metoda dijagnoze i tumorskih markera, za potvrdu dijagnoze važne su i metode tkivne dijagnostike kao što su biopsija i tankoiglena citološka aspiracija tumora (FNA), koje se rade pod nadzorom ultrazvuka ili CT-a. To su minimalno invazivne metode nakon kojih se uzorak obrađuje citološki ili histološki.

Biopsija tumora kao metoda tkivne dijagnoze, koristi se obavezno kod pacijenata koji nemaju cirozu, te kod svih neodređenih ili atipičnih nalaza kod pacijenata s cirozom. Osjetljivost biopsije jetre ovisi o tome gdje se čvorići nalaze, veličini čvorića te stručnosti osoblja, a uglavnom se kreće između 70% i 90% za tumore svih veličina. (Roskams i Kojiro, 2010.). Za biopsiju koristi se deblja igla kojom se dobiva cilindar jetrenog tj. tumorskog tkiva. Ova metoda je nešto invazivnija s nešto višom mogućnosti razvoja komplikacija kao što je krvarenje. Kod FNA, igla je mnogo tanja i dobije se mali uzorak od samo nekoliko stanica. Biopsija se može uzimati perkutano ili tranjungularno, a aspiracija se izvodi perkutano,

endoskopski ili laparoskopski i bolje je prihvaćena od strane pacijenata. (www.ncbi.nlm.nih.gov)

#### **1.5.4. Dijagnostički algoritmi za rak jetre**

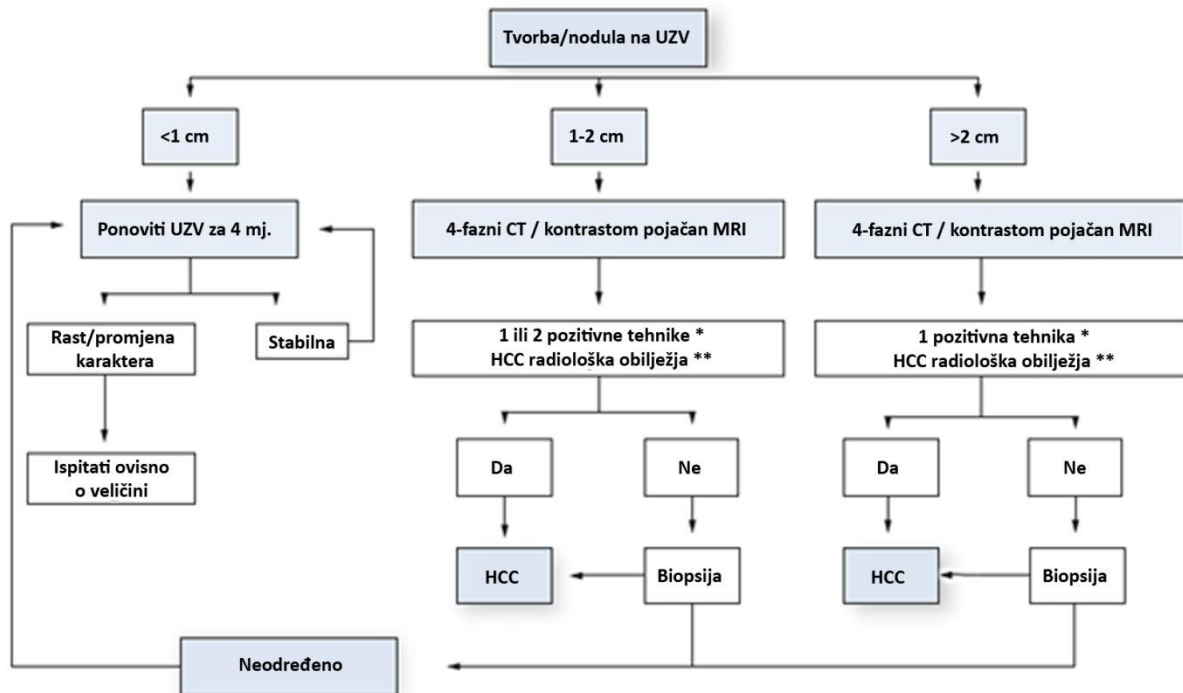
U razvijenim zemljama rana dijagnoza HCC izvodiva je u 30-60% slučajeva što omogućuje ranu primjenu ljekovitih tretmana. (Llovet i Bruix, 2008.)

Odgovarajuća i točna dijagnoza čvorića na jetri kao preneoplastičnih lezija ili pak ranog HCC-a od ključne je važnosti jer se rani tumori mogu tretirati s potencijalno kurativnim postupcima poput resekcije, transplatacije jetre i transkutanog uklanjanja tumora.

Kao neinvazivne metode dijagnoze po EASL-u (European Association for the Study of the Liver) koriste se slikovne metode u kombinaciji s laboratorijskim pretragama. Ukoliko se kod pacijenata s cirozom nađu čvorići veći od 2 cm u promjeru potrebna je potvrda dvjema slikovnim tehnikama ili jednom slikovnom tehnikom i laboratorijskom pretragom AFP. Ukoliko je AFP veći od 400 ng/ml potvrđena je dijagnoza HCC-a. U svim ostalim slučajevima nužna je biopsija. Studije ne pokazuju značajan pomak u dijagnostici korištenjem kontrastnih agensa posebice kod manjih čvorića (1-2 cm). S obzirom da zakašnjela dijagnoza čvorića manjih od 2 cm bitno smanjuje postotak izlječenja, ključno je naći način i metode kojima bi se povećala točna dijagnoza manjih čvorića. (Bruix i sur., 2001.)

Za razlikovanje displastičnih nodula i ranog HCC-a koriste se i markeri poput GPC3, LYVE1 i survivina. Oni su se pokazali kao prilično pouzdane metode s točnošću većom od 80%. (Llovet i sur., 2006.)

**Slika 2.** Smjernice EASL, 2012.g. za dijagnozu HCC ; \*1 tehnika se preporuča samo ukoliko se izvodi u centrima s izvrsnom i visoko razvijenom radiološkom opremom.



Procjena proširenosti tumora bitna je za određivanje stadija raka i odgovarajuće terapije te predviđanje ishoda. Nekoliko studija pokazalo je da su najpouzdanije metode MRI uz kontrast i 4-fazni CT za detekciju tumora manjih od 2 cm. Međutim, postoje točno specificirani protokoli koji se moraju pratiti ( vrsta i količina kontrasta koji će se koristiti, kontrasti koji se ne smiju koristiti, koje metode nisu pouzdane za koji stadij itd.)

Klasifikacija raka postoji kako bi se predvidjela prognoza i izabrala najbolja terapija za određenog pacijenta. Međutim, za razliku od drugih karcinoma kod pacijenata s HCC treba voditi računa o dva po život opasna stanja, a to su ciroza i karcinom. To uvelike otežava i komplicira određivanje stadija i prognoze bolesti. Glavni klinički prognostički faktori kod pacijenata s HCC su status tumora ( broj i veličina čvorića, postojanje vaskularne invazije, raširenost izvan jetre), funkcija jetre (definirana klasifikacijom po Child-Pugh, bilirubin, albumin, portalna hipertenzija) i opće stanje organizma (prisutnost simptoma i ECOG klasifikacija).(Llovet i sur.,2006).

Etiologija nije uključena kao neovisan faktor prognoze. Tkivni i serumski biomarkeri su manje korišteni za predviđanje prognoze kod HCC nego drugih karcinoma.

Za određivanje stadija raka postoji nekoliko sustava, međutim nijedan nije idealan. Mnogi ne uključuju funkciju jetre ili općeniti zdravstveni status te mikrovaskularnu invaziju. Jedan koji uključuje sve te podtipove je BCLC ( Barcelona-Clinic Liver Cancer). (Llovet i sur., 1999. ; Llovet i sur., 2008.) Njega podržavaju i EASL-EORTC smjernice. BCLC uključuje dakle, prognostičke varijable vezane za status tumora, funkciju jetre i opće zdravstveno stanje, ali i varijable vezane za liječenje dobivene randomiziranim ispitivanjima i skupnim studijama.

### ***BCLC klasifikacija***

BCLC klasifikacija raspodjeljuje pacijente s HCC-om u 5 stadija (0, A, B, C i D) na temelju prethodno utvrđenih prognostičkih varijabli, te raspodjeljuje terapiju na temelju statusa povezanog s liječenjem. Daje informacije i o prognozi i o tretmanu. Raspodjela terapije uključuje varijable koje utječu na tretman, a za koje je dokazano da utječu na terapijski ishod poput bilirubina, portalne hipertenzije i prisutnosti simptoma po ECOG-u.

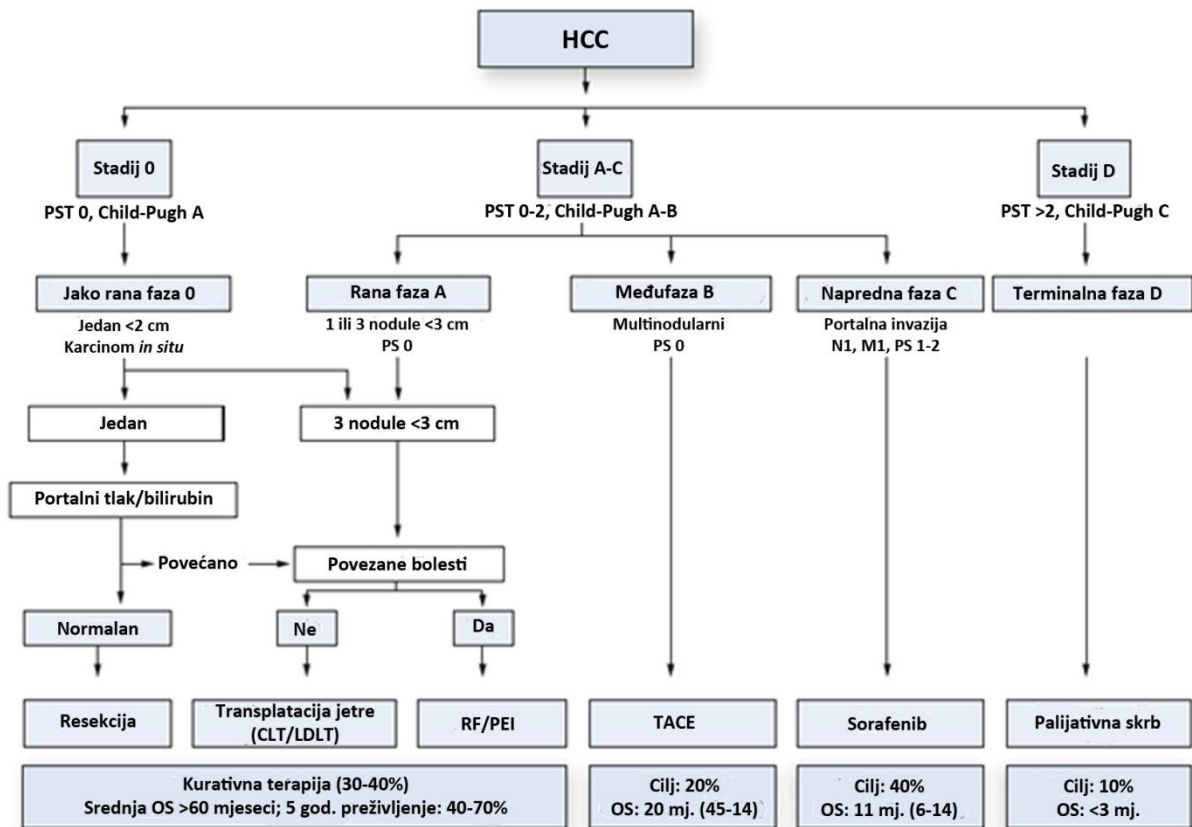
1. *BCLC stadij 0-* jako rani HCC. Definiran je prisutnošću jednog tumora <2 cm u promjeru bez vaskularne invazije ili satelita kod pacijenta s dobrim zdravstvenim statusom (ECOG-0) i dobro očuvanom funkcijom jetre (Child-Pugh A klasa). U Europi je samo 5-10% pacijenata dijagnosticirano u ovoj fazi, dok se u Japanu u ovoj fazi dijagnosticira 30% HCC pacijenata zbog jako raširenog i primjenjivanog programa za kontrolu i praćenje (Surveillance program).(Kudo, 2007.) Zadnji podaci pokazuju da je 80-90% pacijenata preživjelo 5 godina nakon resekcije ili transplantacije jetre, a 70% nakon lokalne ablacije. (Takayama i sur.,1998.; Roayaie i sur. ,2009.; Livraghi i sur., 2008.)
2. *BCLC stadij A-* rani HCC. Definiran je kod pacijenata s jednim tumorom >2 cm ili 3 čvorića < 3 cm u promjeru, ECOG-0 i Child Pugh A ili B klasa. Prosječno preživljenje pacijenata s ranim HCC je 50-70% nakon resekcije, transplantacije ili lokalne ablacije kod izabranih pacijenata.(Llovet i Bruix, 2008.) Međutim, prirodni ishod kreće se oko 36 mjeseci i preživljenje uvelike ovisi o tome kakav je status tumora ( 1 tumor 2-5cm, 3 čvorića <3 cm) te o ostalim varijablama koje utječu na liječenje. Kod jednog tumora preporuča se resekcija i postotak preživljenja je veći ukoliko pacijent ima normalan portalni tlak i bilirubin od onih koji imaju više čvorića i uz to prisutna dodatna stanja. Child Pugh klasa ima važnu ulogu ukoliko se provodi ablacija, a transplantacija jetre

je najbolji izbor s obzirom da rješava i problem tumora i problem postojećih jetrenih bolesti.

3. *BCLC stadij B-* međufaza, prijelazni HCC. Definiran je multinodularnim asimptomatskim tumorom bez invazije. Preživljenje oko 16 mjeseci, u 49% do 2 godine. (Llovet i Bruix, 2008.) Uz kemoembolizaciju srednje preživljenje je oko 19-20 mjeseci, iako ta brojka jako varira s obzirom na podtipove tumora i varijable. Zabilježeni su podaci o preživljenju i do 45 mjeseci kod pacijenata na kemoembolizaciji, te najgori ishod od 11 mjeseci kod neliječenih pacijenata.
4. *BCLC stadij C-* uznapredovali HCC. HCC je definiran simptomima vezanima uz rak, ECOG-1-2, makrovaskularnom invazijom ili proširenosti izvan jetre (uključenost limfnih čvorova ili metastaze). Očekivan je smrtni ishod za 6 mjeseci, kod 25% za 1 godinu. Također, kao i kod prethodnih faza, taj ishod varira s obzirom na stanje i funkciju jetre te ostale varijable. Zadnjih godina terapija sorafenibom donekle je produžila životni vijek BCLC-B i BCLC-C pacijenata pa je umjesto 6 mjeseci, očekivani životni vijek 10-14 mjeseci.(Cabibbo i sur., 2010..)
5. *BCLC stadij D-*terminalna faza HCC. Pacijenti u terminalnoj fazi HCC karakterizira prisutnost tumora s jako lošim zdravstvenim statusom ( ECOG 3-4), uz prateća ograničenja uzrokovana rakom. Srednje vrijeme preživljenja je 3-4 mjeseca, kod 11% pacijenata to se produžilo na godinu dana. Istu prognozu imaju i pacijenti s Child Pugh C klasom uz tumore kod kojeg je transplantacija nemoguća.(Cabibbo i sur., 2010.)



**Slika 3.** BCLC sustav za klasifikaciju karcinoma i način liječenja, 2012.g.



Ukoliko pacijent ne odgovara na terapiju koja je prikladna za njegov stadij bolesti, treba mu se ponuditi terapija prikladna za sljedeću fazu ili neka druga terapija prikladna za njegovu fazu. Primjerice, ukoliko pacijent iz BCLC B faze ne odgovara na 2 ciklusa kemoembolizacije, treba mu se ponuditi sorafenib koji se daje kod uznapredovalog HCC-a.

### **Milanski kriteriji**

U transplatacijskoj medicini Milanski kriteriji koriste se kod pacijenata s cirozom jetre i HCCom kako bi se utvrdilo jesu li prikladni za transplantaciju jetre.

Prema Milanskim kriterijima, pacijent je kandidat za transplantaciju ako:

- ima jedan tumor manji od 5 cm

- ima do 3 tumora manja od 3 cm
- nema ekstrahepatičnih manifestacija
- nema vaskularne invazije

( [www.perpetuum-lab.com.hr/](http://www.perpetuum-lab.com.hr/))

### ***MELD zbroj***

MELD ( Model For End-Stage Liver Disease) zbroj je model koji se koristi pri kvantifikaciji stadija bolesti jetre za planiranje transplantacije. Ovaj model učinkovit je kod bolesnika s portalnom hipertenzijom, primjenjiv je kod bolesnika s cirozom jetre koji imaju infekcije, alkoholni hepatitis, kao i kod bolesnika s HCC-om koji nisu kandidati za transplantaciju jetre, kod kojih je koristan u određivanju optimalnog tretiranja bolesti. Iako ima svojih prednosti, ipak postoji 15-20% bolesnika čije se preživljenje ne može predvidjeti pomoću MELD zbroja. Ovaj model koristi se od strane UNOS-a (United Network for Organ Sharing) i Eurotransplanta. (S. Kamath i Ray Kim, 2007).

Kod MELD zbroja koristi se razina serumskog bilirubina, serumskog kreatinina i INR.

$$\mathbf{MELD = 3.78 \times \ln[\text{serumski bilirubin (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln[\text{INR}] + 9.57 \times \ln[\text{serumski kreatinin (mg/dL)}] + 6.43}$$

Dobiveni broj se zaokružuje na cijeli. Bolesnici s višim vrijednostima MELD zbroja imaju lošiju funkciju jetre i stoga lošiju prognozu. MELD zbroj koristi se kao kriterij odabira bolesnika za transplantaciju jetre. U većini država bolesnici s MELD<12 se ne stavljaju na transplantacijsku listu zbog male vjerojatnosti brzog pogoršanja jetrene funkcije. Međutim, ukoliko bolesnik s niskim MELD zbrojem ima i HCC tada dobiva dodatne bodove zbog lošije prognoze koja je posljedica udruženog učinka ciroze i HCC-a.

## ***ECOG status***

ECOG klasifikacija koristi se u svrhu lakše procjene napredovanja bolesti kod pojedinog pacijenta, kako bolest utječe na njegov svakodnevni život i obavljanje svakodnevnih zadataka te za utvrđivanje prikladnog tretmana i prognoze. ([www.npcrc.org/](http://www.npcrc.org/))

**Tablica 2.** ECOG klasifikacija pacijenta s karcinomom

<b>ECOG klasifikacija</b>	
<b>OCJENA</b>	<b>ECOG</b>
0	Potpuno aktivan, u mogućnosti izvoditi sve dnevne obveze kao i prije bolesti bez restrikcija
1	Ograničen u fizički napornim aktivnostima, ali potpuno pokretan i sposoban izvoditi lakše ili sjedeće poslove, npr. uredske poslove, lakše kućanske poslove...
2	Pokretan, u mogućnosti se sam brinuti za sebe, ali ne može obavljati nikakve druge poslove, u postelji manje od 50 % vremena
3	Vrlo ograničena briga o sebi, u postelji više od 50% vremena
4	Potpuno nepokretan i u nemogućnosti brinuti se sam za sebe
5	Mrtav

## ***TNM sustav***

TNM sustav može predvidjeti prognozu bolje nego drugi sustavi klasifikacije za pacijente koji idu na resekciju (i potencijalno transplantaciju) dok npr. BCLC klasifikacija ima bolji uspjeh kod pacijenata koji ne idu na resekciju. ([perpetuum-lab.com.hr/](http://perpetuum-lab.com.hr/))

TNM sustav nam pokazuje sljedeće:

- T - koliko je primarnih tumora, koliko su veliki, je li se karcinom proširio u susjedne organe
- N - je li se karcinom proširio u obližnje limfne čvorove
- M - je li karcinom metastazirao u druge organe tijela.

Brojevi od 0 do 4 dodaju se nakon T, N i M kako bi se ukazalo na povećanje težine bolesti.  
(perpetuum-lab.com.hr/)

**Tablica 3.** TNM sustav klasifikacije HCC

<b>TNM stadiji hepatocelularnog karcinoma</b>		
Stadij	Oznaka	Opis
I	T1, N0, M0	Jedan tumor ( bilo koje veličine), bez invazije krvnih žila
II	T2, N0, M0	Jedan tumor ( bilo koje veličine), s invazijom krvnih žila ili nekoliko tumora, svi manji od 5 cm
IIIA	T3a, N0, M0	Nekoliko tumora od koji je bar jedan veći od 5 cm
IIIB	T3b, N0, M0	Jedan ili više tumora bilo koje veličine s invazijom većeg ogranka portalne ili hepaticke vene
IIIC	T4, N0, M0	Tumor ili tumori bilo koje veličine s invazijom susjednih organa (osim žučnog mjehura) ili s perforacijom visceralnog peritoneja
IVA	Bilo koji T, N1, M0	Tumor ili tumori bilo koje veličine sa širenjem u obližnje (regionalne) limfne čvorove
IVB	Bilo koji T, bilo koji N, M1	Tumor ili tumori bilo koje veličine s udaljenim metastazama

### 1.6. Klinička slika

Bolna i sve veća jetra (hepatomegalija), naročito u bolesnika s cirozom i iz područja gdje je infekcija hepatitis B virusom endemična, mogu upućivati na dijagnozu karcinoma jetre. Najčešći klinički znakovi su bol koja se javlja u abdomenu , gubitak tjelesne težine, tvorba u

gornjem desnom kvadrantu, te neobjašnjivo pogoršanje prethodno stabilnog stanja pacijenta s cirozom. Može se pojaviti i povišena tjelesna temperatura i tako oponašati infekciju. Ponekad je prvi znak karcinoma jetre akutni abdomen zbog rupture i krvarenja tumora, a mogu se javiti i poremećaji metabolizma kao što su hipoglikemija, eritrocitoza, hiperkalcijemija, hiperlipidemija. ([www.msd-prirucnici.placebo.hr/](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/))

## 1.7. Liječenje

Za liječenje hepatocelularnog karcinoma koriste se metode lokoregionalne terapije poput perkutane injekcije etanola (PEI), termalne terapije, transarterijske kemoembolizacije (TACE) i radiofrekventne ablacije (RFA), sustavna kemoterapija lijekom sorafenib ili doksorubicin te kirurške metode poput resekcije i transplantacija.

Koja metoda će se koristiti određuje se na temelju glavnih parametara, koje čine stadij tumora, ECOG status i težina jetrene bolesti koja je u podlozi HCC-a. Opisani parametri zajedno čine BCLC klasifikaciju. (Slika 2.)

Transplantacija jetre smatra se prvom linijom liječenja u bolesnika koji zadovoljavaju Milanski kriterij te imaju 1 tumor veličine <5 cm ili do 3 tumora, svaki promjera  $\leq 3$  cm.

Resekcija HCC-a može doprinijeti preživljavanju i do 5 godina u 60-70% bolesnika. Najteža komplikacija koja se javlja je postoperativna insuficijencija jetre, posebno kod bolesnika koji imaju uz HCC i cirozu jetre. Zbog toga je ključno koristiti tehniku kirurške resekcije koja maksimalno može očuvati parenhim jetre koji nije zahvaćen karcinomom. Potrebno je ostaviti 40% cirotične ili 30% zdrave jetre poslije resekcije kako bi se izbjegla insuficijencija nakon operacije. Jedan od glavnih problema nakon uspješne resekcije je recidiv tumora koji se javlja u približno 70% operiranih bolesnika u petogodišnjem periodu nakon same operacije (Galun i sur., 2008).

Cilj resekcije je u potpunosti kirurški odstraniti tumorom zahvaćen dio jetre. Idealni bolesnici za ovaj zahvat su oni s jednim tumorom (3 cm ili manje) i s očuvanom funkcijom jetre. Kod pacijenata kod kojih je uklonjen manji dio jetre i s očuvanom funkcijom jetre, tkivo se regenerira u naredna dva do tri tjedna. Kod cirotične jetre regeneracija je otežana, a

izgledi postoperativnih komplikacija su veći što je teže oštećena funkcija cirotične jetre. Zbog toga je nužno preoperativno procijeniti funkciju jetre na temelju nekoliko kliničkih bodovnih sustava ( Child-Pugh klasifikacija, laboratorijski biljezi itd.).

Prije izvođenja same resekcije uzima se u obzir i životna dob jer se očekuje da će operaciju bolje podnijeti mlađe osobe i da će oporavak biti uspješniji, no neke studije pokazuju da je prognoza nakon resekcije kod starijih pacijenata slična onoj kod mlađih bolesnika (Kim i sur., 2015). Opisani su i slučajevi gdje su resekciji bili podvrgnuti i bolesnici u dobi od 90 godina (Uwatoko i sur., 2015).

Također noviji podaci pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika u smrtnim slučajevima između grupe bolesnika kod kojih je operiran tumor manji od 10 cm i grupe gdje su bolesnici imali tumor veći od 10 cm. To dovodi do zaključka da je resekcija i za bolesnike s većim tumorima sigurna i učinkovita, uz uvjet očuvane funkcije jetre i nepostojanja portalne hipertenzije. (Tanaka i sur., 2015).

Lokoregionalna terapija smatra se prvom linijom terapije u bolesnika s ranim stadijem HCC-a, koji nisu kandidati za kirurške metode. Najčešće se primjenjuju perkutana injekcija etanola (PEI) i radiofrekventna ablacija (RFA). Kod perkutane injekcije etanola (PEI), dolazi do koagulativne nekroze tumorskih lezija kao rezultat stanične dehidracije, denaturacije proteina i kemijske okluzije malih žila tumora. Ova metoda primjenjuje se u liječenju nodularnog tipa HCC-a, pri čemu se postiže kompletna nekroza u 90% tumora <2 cm, 70% u onih 2-3 cm i 50% u onih između 3 i 5 cm (Sala i sur., 2004; Lencioni 2010; Livraghi i sur., 1992).

Kod bolesnika Child-Pugh A grupe s cirozom jetre i ranim stadijem tumora, PEI liječenje rezultiralo je preživljenjem od 5 godina u 47-53% slučajeva (Lencioni i sur., 1995; Livraghi i sur., 1995). Kao alternativa PEI metodi, primjenjuje se radiofrekventna ablacija (RFA), gdje energija, generirana RF ablacijom, inducira koagulativnu nekrozu tumora, stvarajući sigurni prsten u peritumorskom tkivu, što može eliminirati i male, nedetektirane satelite. Studije su pokazale da RFA ima veći antitumorski učinak u odnosu na PEI, što vodi i boljoj lokalnoj kontroli bolesti (Lin i sur., 2005). Najbolji rezultati zabilježeni su u bolesnika Child-Pugh A grupe s malim, pojedinačnim tumorima, najčešće manjim od 2 cm u promjeru (Livraghi i sur., 2008; Sala i sur., 2004).

Kemoembolizacija (TACE) se najčešće koristi i najprimjenjivanija je metoda liječenja kod HCC-a nepogodnog za resekciju (Arii i sur., 2000; Takayasu i sur. 2006; Ikai i sur., 2004) i preporučena prva linija terapije u bolesnika s intermedijarnim stadijem bolesti (Bruix i sur., 2011; Llovet i sur., 2002; Llovet i sur., 2008). Metoda se temelji na intra-arterijalnoj infuziji citotoksičnog agensa uz embolizaciju krvnih žila tumora što rezultira snažnim citotoksičnim i ishemičnim efektom. Kemoembolizacija postiže djelomičan odgovor u 15- 55% bolesnika i značajnu odgodu progresije tumora i mikrovaskularne invazije.

Sustavna terapija HCC-a podrazumijeva oralnu primjenu sorafeniba koji je multikinazni inhibitor. On je prvi lijek koji se primjenjivao kod HCCa, ali je i dalje jedini lijek koji je pokazao značajan doprinos preživljenju bolesnika s uznapredovanim HCC-om. Indiciran je u pacijenata s dobro očuvanom funkcijom jetre (Child Pugh-A) i uznapredovanim tumorom (BCLC C) i kod bolesnika kod kojih je došlo do progresije tumora nakon lokoregionalnog tretmana (Abou- Alfa i sur., 2006).

## **2.OBRAZLOŽENJE TEME**

### **2.1. Hipoteza**

U Hrvatskoj se kod većine bolesnika s hepatocelularnim karcinomom dijagnoza bolesti postavlja prekasno, odnosno u stadiju kada više nije moguće primijeniti kurativne metode i postići izlječenje.

### **2.2. Obrazloženje**

Hepatocelularni karcinom ima sve veću incidenciju kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. Iako se zadnjih godina u svijetu mnogo napravilo po pitanju liječenja, ali i ranog detektiranja bolesti, u Hrvatskoj je stopa smrtnosti zbog hepatocelularnog karcinoma velika, a detekcija samog karcinoma kasna. Da bi se napravili pomaci u cilju ranijeg detektiranja HCC-a potrebno je analizirati aktualno stanje. Uvidom u postojeće stanje mogli bi se napraviti planovi djelovanja usmjereni na prosvjeđivanje bolesnika i bolju edukaciju liječnika u smislu aktivnijeg pristupa, prije svega probira rizičnih skupina bolesnika. Na taj način očekuje se dijagnosticiranje većeg broja bolesnika u ranom stadiju bolesti, kad je moguće izlječenje primjenom danas dostupnih terapijskih postupaka.



### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

- Utvrditi stadij bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze kod hrvatskih bolesnika s hepatocelularnim karcinomom koji se obrađuju u dva bolnička centra, jedan iz sjeverne (KB Dubrava), a drugi iz južne Hrvatske (KBC Split).
- Analizirati demografske pokazatelje bolesnika, etiologiju bolesti i dijagnostičke modalitete korištene tijekom obrade bolesnika u Hrvatskoj.
- Na temelju dobivenih podataka utvrditi postoje li potrebe i mogućnosti poboljšanja dijagnostike u cilju ranijeg otkrivanja HCC-a, a time i boljih mogućnosti liječenja.

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Ispitanici**

U ovo istraživanje uključeni su bolesnici kod kojih je dijagnostičkom obradom dokazan HCC. Istraživanje je bilo retrospektivno i temeljilo se na analizi medicinske dokumentacije pohranjene u informatičkom sustavu Kliničke bolnice Dubrava i arhivi Kliničkog bolničkog centra Split, a obuhvatilo je razdoblje od siječnja 2009. do siječnja 2013. godine. Uključeni su svi bolesnici s navedenom dijagnozom koji su obrađivani ambulantno ili na Odjelima u ove dvije bolničke ustanove.

### **4.2. Metode**

Bolesnici obuhvaćeni istraživanjem identificirani su prema vodećoj dijagnozi (C22.0) po MKB10 klasifikaciji. Kako ova šifra obuhvaća i bolesnike sa intrahepatalnim kolangiokarcinomom, nakon uvida u povijest bolesti gdje je preciziran histološki tip tumora, bolesnici sa kolangiokarcinomom su isključeni iz daljnje analize, a uključeni su samo oni sa HCC-om. Iz povijesti bolesti (dostupne u elektroničkom obliku putem Bolničkog informatičkog sustava, tj. BIS-a) preuzeti su relevantni podaci na temelju kojih se rekonstruirala slika o proširenosti raka jetre (stadij), etiologiji bolesti, stanju jetrene funkcije i tumorskim biljezima, te histološkim/citološkim karakteristikama tumora u slučajevima kod kojih je rađena i tkivna analiza. Na isti način dobiveni su i demografski podatci o dobi i spolu ispitanika.

Stadij bolesti procijenjen je prema BCLC klasifikaciji (Slika 3.) i Milanskim kriterijima (1.5.4 Dijagnostički algoritmi za rak jetre). Dijagnoza samog HCC-a temeljila se na karakterističnom nalazu jedne (MSCT ili MR) dinamičke kontrastom pojačane slikovne metode koja je rađena po višefaznom protokolu snimanja, ili obje metode u slučaju malih tumora ili kad rezultat prve metode nije bio konkluzivan. U slučajevima kada slikovnom obradom nije bilo moguće utvrditi o kojem se tumoru radi učinjeno je citološko ili histološko uzorkovanje tkiva tumora ultrazvučno vođenom punkcijom ili biopsijom, a dobiveni materijal analiziran je citološki ili patohistološki nakon provedene adekvatne obrade i bojenja uzorka. Etiologija bolesti jetre definirana je temeljem anamnestičkih podataka o prekomjernom

uživanju alkohola, nalazima markera virusnog hepatitisa, biokemijskim biljezima poremećenog metabolizma željeza ili bakra, te postojanju serumskih biljega autoimunih bolesti jetre, kao i na anamnezi ranije definirane kronične bolesti jetre, rezultata biopsije jetre i nalaza slikovne obrade (MSCT ili MR/MRCP). Jetrena funkcija definirana je prema Child-Turcotte-Pugh klasifikaciji (Degoricija, 2004., molim vidjeti Tablica 1.). Kod bolesnika kod kojih je bilo dostupno analiziran je rezultat određivanja AFP-a u krvi.

#### **4.3. Obrada podataka i statističke metode**

S obzirom da se radi o epidemiološkom presječnom retrospektivnom istraživanju podatci su analizirani deskriptivno uz korištenje tabelarnog i grafičkog prikaza.

#### **4.4. Etička pitanja**

S obzirom da se radilo o retrospektivnoj analizi samo medicinske dokumentacije, te da nisu traženi nikakvi dodatni podatci niti pretrage kao i da identitet bolesnika nigdje nije prikazan za ovo istraživanje nije tražen informirani pristanak bolesnika, međutim, provedbu istraživanja sukladno opisanom protokolu odobrilo je Etičko povjerenstvo KB Dubrava.

## 5. REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 137 pacijenata s hepatocelularnim karcinomom, od kojih 29 (21,17 %) žena i 108 (78,83 %) muškaraca. Demografski podaci prikazani su u Tablici 4.

Prosječna dob svih pacijenata bila je 68,03 godina, pri čemu je prosječna dob žena bila 69,17 godina, a muškaraca 67,72 godine. Najmlađi pacijent imao je 27 godina, a najstariji 86 godina.

Zastupljenost po razredima Child-Pugh klasifikacije svih pacijenata uključenih u studiju bila je redom za A, B i C razred 51,8%, 32,1% i 16,1%. Prosječna veličina tumora po pacijentu je 9,58 cm, uz raspon od najmanje do najveće 0,5 cm do 26 cm. Od 137 pacijenata, 82 su imala po jedan tumor (najčešće veći), a 55 pacijenata 1 veći i više satelitskih manjih lezija. Ukupna veličina tumora (TTD) je definirana kao zbroj svih tumora uočenih na MR-u ili MSCT-u. i prikazana je u Tablici 4.

Milanski kriterij za transplantaciju zadovoljilo je 48 pacijenata (35%), od toga su 2 pacijenta imala 1 tumor manji od 2 cm, dok je 46 imalo 1 tumor manji od 5 cm ili 3 tumora manja od 3 cm. 89 pacijenata (65%) imalo je veće ili više tumora od kriterija. Međutim, 16 pacijenata od ovih 48 koji su zadovoljili sam Milanski kriterij imali su ekstrahepatalne metastaze ili infiltraciju krvnih žila te su isključeni iz selekcije za transplantaciju što znači da je samo 32 pacijenta (23,40%) zadovoljilo uvjete za transplantaciju, dok je 105 pacijenata (76,60%) imalo uznapredovali HCC.

Ekstrahepatičke metastaze od 137 pacijenata uključenih u studiju imalo je 30 (21,9%), a infiltraciju krvnih žila njih 35 (25,5%).

Etiologija bolesti jetre bila je utvrđena u 114 bolesnika, a u preostalih 23 nije bila poznata. Najviše bolesnika imalo je alkoholnu cirozu jetre 87 /114 (63,5%). HBV je imalo 12/114 pacijenata (8,75%), a HCV 5/114 (3,65%). Nealkoholnu masnu jetru (NAFLD) imalo je 10 pacijenata (7,3%). Rezultati su prikazani u Tablici 4.

Razina  $\alpha$ -fetoproteina (AFP) mjerena je kod 113 pacijenata, 45 pacijenata je imalo normalan rezultat, a kod njih 68 razina AFP-a je bila povišena. Najviša izmjerena vrijednost bila je 175000 ng/ml, dok je medijan izmjerenih vrijednosti 68 pacijenata s povišenom razinom AFP-a iznosio 432 ng/ml.

Primjećeno je da su veće iznose AFP imali pacijenti s lošijim ECOG statusom, pacijenti iz viših ECOG grupa, te oni koji su imali ekstrahepatičke metastaze ili infiltraciju krvnih žila, odnosno nisu zadovoljavali Milanske kriterije.

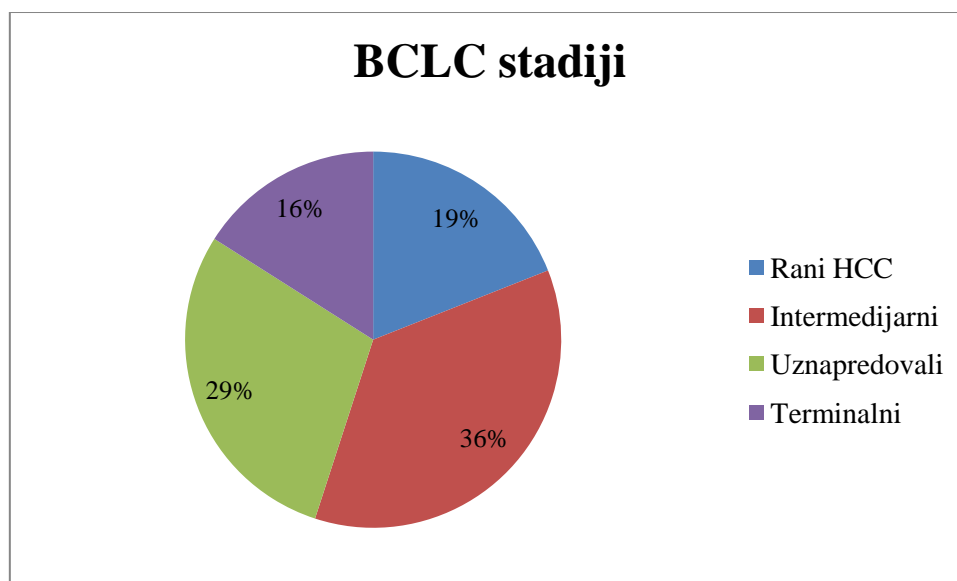
Prema tome kako su bolesnici opisali svoju sposobnost za obavljanje svakodnevnih zadataka, dnevnih i fizičkih aktivnosti, svrstani su u grupe po ECOG kriterijima što je prikazano u Tablici 4. Najveći broj bolesnika svrstan je u grupu 2, njih 48 (35,04%) te u grupu 1 njih 34 (24,82%). To su pokretni pacijenti, sposobni brinuti se o sebi s više ili manje ograničenom sposobnosti za obavljanje dnevnih aktivnosti. Najmanje pacijenata bilo je u grupi 0 (potpuno pokretni, bez ograničenja), samo 4 od 137 pacijenata (2,92%), dok je u grupi 4 (potpuno nepokretni, u nemogućnosti brinuti se sami za sebe) bilo 27 (19,7%) pacijenata.

Pacijenti su nakon prikupljenih podataka i statusa svrstavani i u grupe po BCLC klasifikaciji. (molim vidjeti Slika 3.) Najviše pacijenata, njih 89, bilo je u intermedijarnom stadiju i uznapredovalom stadiju (BCLC B i BCLC C), 22 pacijenta bila su terminalna, a njih 26 bilo je svrstano u BCLC A razred, koja se smatra ranom fazom HCC-a. Podaci su prikazani u Tablici 4. i Grafikonu 1.

**Tablica 4.** Prikaz demografskih podataka, klasifikacije po Child-Pugh-u, veličina tumora, Milanski kriteriji, postojanje infiltracije krvnih žila, ekstrahepatičke metastaze, razina AFP, ECOG klasifikacija i BCLC klasifikacija.

<b>Prosječna dob ( godine )</b>	68,03 ( 27-86)
<b>Spol</b> M/Ž (%)	108 ( 78,83 %)/29 (21,17%)
<b>Prosječna veličina tumora (mm)</b> Medijan (raspon)	97,45 85 (11 -290)
<b>Child-Pugh klasifikacija (N,%)</b> A/B/C	71 (51,8%)/ 44 (32,1%)/ 22 (16,1%)
<b>Ekstrahepatičke metastaze (N, %)</b>	30 (21,9%)
<b>Infiltracija krvnih žila (N,%)</b>	35 (25,5%)
<b>Stadij (N,%)</b> unutar Milanskih kriterija izvan Milanskih kriterija	48 (35%) 89 (65%)
<b>Etiologija (N,%)</b> alkohol HBV HCV nealkoholna masna jetra nepoznato	87 (63,5%) 12 (8,75%) 5 (3,65%) 10 (7,3%) 23 (16,8%)
<b>AFP (ng/ml) medijan, raspon</b> ( kod pacijenata s povišenim AFP)	432 (10,4-175000)
<b>AFP (N=113,%)</b> povišene vrijednosti normalne vrijednosti nije rađeno/nema podataka	68 (60,2%) 45 (39,8%) 24
<b>ECOG</b> <b>0</b> <b>1</b> <b>2</b> <b>3</b> <b>4</b>	<b>Broj pacijenata (%)</b> 4 (2,92%) 34 (24,82%) 48 (35,04%) 24 (17,52%) 27 (19,7%)
<b>BCLC (N,%)</b> A/B/C/D	26 (19,0%)/ 49 (35,8%) /40(29,2%) / 22 (16,1%)

**Grafikon 1.** Podjela po BCLC stadijima u postocima



S obzirom na cilj ovog istraživanja napravljena je usporedba BCLC klasifikacije u Hrvatskoj i EASL podataka o pacijentima u svijetu. Rezultati su prikazani u Tablici 5.

**Tablica 5.** Usporedba postotka pacijenata po BCLC klasifikaciji u Hrvatskoj i svijetu

<b>BCLC 0</b> vrlo rani stadij	<b>BCLC A</b> rani stadij	<b>BCLC B</b> intermedijarni stadij	<b>BCLC C-</b> uznappedovali stadij	<b>BCLC D-</b> terminalni stadij
<b>HR:</b> 19%		<b>HR:</b> 36%	<b>HR:</b> 29%	<b>HR:</b> 16%
<b>EASL:</b> 30-40%		<b>EASL:</b> 20%	<b>EASL:</b> 40%	<b>EASL:</b> 10%
Izlječivi pacijenti		Neizlječivi pacijenti		

## 6. RASPRAVA

Retrospektivno smo obradili i prikupili podatke 137 pacijenata oboljelih od HCC-a koji su obrađivani u KBC Split i KB Dubrava te dobili uvid u opće stanje pacijenata, etiološku podlogu i stadij bolesti. Jedan od glavnih ciljeva bio je utvrditi koliki udio bolesnika se dijagnosticira u ranom stadiju kod kojeg je moguće izlječenje i usporediti to sa internacionalnim podacima.

Muškarci obolijevaju od hepatocelularnog karcinoma dva do četiri puta više nego žene. (Reiner, 1951.; Berman 1951.; Wilis, 1953.) To je potvrđeno i u našem istraživanju u kojem je od 137 pacijenata bilo samo 29 žena. Podatci o dobi bolesnika također se podudaraju s onima u svijetu: incidencija hepatocelularnog karcinoma viša je kod osoba starijih od 70 godina, a prosječna dob naših pacijenata bila je 68,03 godine, pri čemu je najstariji pacijent imao 89 godina, dok je najmlađi imao samo 27 godina.

Pojavnost HCC-a povezana je s geografskim položajem i prisutnošću nekih kroničnih bolesti jetre, prije svega ciroze i B hepatitisa. Svi naši bolesnici imali su cirozu, pri čemu je glavni etiološki čimbenik razvoja ciroze bila alkoholna bolest jetre u 63,5% slučajeva, a samo u malog broja verificiran je hepatitis B (8,75%) i hepatitis C (3,65%).

Etiologija bolesnika bila nam je iznimno bitna s obzirom da znamo da je, primjerice, HBV odgovoran za razvoj 70% raka jetre diljem svijeta. (Cohen i Soloway, 1983.) Pretjerano pijenje alkohola jedan je od vodećih uzroka za nastanak ciroze. U jednoj francuskoj studiji 69% svih slučajeva raka jetre bilo je prouzročeno alkoholom. (WHO, 2010.) S obzirom da smo i mi pratili koliko pacijenata s HCCom kao etiološki čimbenik ima alkohol, došli smo do zaključka da je taj postotak u Hrvatskoj vrlo sličan. Naime, 63,5% naših pacijenata u podlozi HCCa imalo je alkohol, što nam govori da neumjereno ispijanje alkohola i u Hrvatskoj postaje sve veći uzročnik zdravstvenih problema. Uz alkohol, sve veći problem u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj postaje i pretilost. Više od 50% odraslih ljudi u Europskoj uniji imaju prekomjerenu tjelesnu težinu. Prevalencija masne jetre kod pretilih iznosi do 90%, a prema istraživanjima u oko 1/3 bolesnika koji imaju masnu jetru, rak jetre nastaje prije nego se razvije ciroza. (Llovet, 1999.) Od naših 137 pacijenata nealkoholnu masnu bolest jetre imalo je samo 10 pacijenata.

U svjetlu tih rezultata treba naglasiti da je umjereno pijenje alkohola, održavanje zdrave tjelesne težine i borba protiv pretilosti, kao i zdrav način života, te upućenost u načine



prijenosa hepatitisa B i C iznimno važno s obzirom na sve veću incidenciju hepatocelularnog karcinoma u Hrvatskoj. Upravo kontrolom i detaljnim pregledom ljudi iz rizičnih skupina za razvoj HCCa mogu se postići bolji rezultati u detekciji ranog HCCa , a time i bolje mogućnosti liječenja i terapije.

Rak jetre više od 80% slučajeva nastaje na podlozi ciroze jetre, pa su rizični čimbenici za cirozu ujedno i rizični čimbenici za nastanak raka jetre. U Europi svake godine 170 000 stanovnika umre od ciroze jetre ( 1.8% svih smrti).(WHO, 2013.) U našem istraživanju svi bolesnici imali su cirozu, od čeka 71 u Child-Pugh A, 44 B i 22 C. To znači da se u oko 50% hrvatskih pacijenata HCC detektira u stadijima B i C ciroze kad je zbog loše funkcije jetre mogućnost kurativne kirurške resekcije znatno smanjena ili nemoguća.

Iako je tumorski marker  $\alpha$ -fetoprotein jedan od glavnih dijagnostičkih testova za HCC, on je povišen u samo 40-60 % pacijenata s HCCom, odnosno toliki postotak ima visoke razine AFP ( >400 ng/L). (perpetuum-lab.com.hr/) Kod naših pacijenata taj postotak je iznosio 33,62% Kod dijela pacijenata nije uopće bio povišen, dok je dio pacijenata imao povišen AFP , ali ne značajno. Medijan AFPa kod pacijenata s povišenim AFPom bila je 432ng/ml. Osim toga, razinu AFP-a uspoređivali smo i s postojanjem prijašnjih jetrenih bolesti te ustanovili da je AFP bio značajnije povišen kod pacijenata koji su imali uznapredovali HCC, kao što je bilo za očekivati, ali i kod onih koji su imali u etiologiji alkohol, NAFLD, CTP B i C stupanj, metastaze ili infiltraciju krvnih žila. Time možemo zaključiti da je AFP pouzdaniji kod intermedijarnog ili terminalnog HCC, a manje pouzda za rano otkrivanje raka. Za rano i pouzdano otkrivanje bolje metode bi bile slikovne metode (UZV, CT, MR).

Iako su u Hrvatskoj dostupne sve metode liječenja ( resekcija, transplatacija, kemoterapija, lokalne ablativne terapije), za neke od njih rak se dijagnosticira prekasno. To smo dokazali i svrstavanjem pacijenata po BCLC klasifikaciji , te usporedbom s procjenama EASL-a za zemlje zapadnog svijeta (EU i SAD). Dok se u Hrvatskoj kod samo 19% pacijenata detektira HCC u vrlo ranom ili ranom stadiju, u zemljama zapadnog svijeta zadnjih godina taj postotak je dosegnuo i 40%. To je značajna razlika koja nam govori da u Hrvatskoj treba zauzeti aktivniji stav u prosvjećivanju javnosti i prepoznavanju rizičnih skupina kod kojih bi se obvezno morale provoditi metode probira tj. ranog otkrivanja HCC-a. Svi pacijenti u našoj studiji imali su u trenutku postavljanja dijagnoze 1 veliku ili više manjih lezija, te ni jedan bolesnik nije mogao biti svrstan u BCLC 0 grupu (vrlo rani HCC) kad je izlječenje moguće u 80-90% slučajeva nakon resekcije ili transplantacije, a samo njih 26 od 137 je

dijagnosticirano u BCLC A stadiju. Svi ostali bili su već u uznapredovalom ili terminalnom stadiju bolesti. Tada je jedino moguća kemoterapija (doksorubicin, sorafenib) u svrhu produljenja života 3-6 mjeseci ili palijativna skrb. Prema podacima Ministarstva zdravlja RH, u 2012. godini je u Hrvatskoj učinjeno 128 transplantacija jetre. U najvećem hrvatskom transplantacijskom centru KB Merkur od 119 transplantiranih pacijenata, u 14% transplantacija je učinjena zbog HCC-a, uz prosječno petogodišnje preživljenje od 79,7%. (Llovet, 2012.) Po našoj studiji, od 137 pacijenata samo njih 32 zadovoljilo bi Milanske kriterije za transplantaciju, odnosno 48 ih je zadovoljilo Milanske kriterije što se tiče veličine tumora, no njih 16 je imalo prisutnu i infiltraciju krvnih žila ili ekstrahepatičke metastaze zbog čega ne bi bili pogodni kandidati za transplantaciju. Ako se Milanskim kriterijima i infiltraciji KŽ i metastazama dodaju i klasifikacije o općem stanju jetre po Child-Pughu ili općem stanju bolesnika po ECOG klasifikaciji, samo njih 26, odnosno 19% bi imalo šanse za izlječenje uz transplantaciju. Ostali su okarakterizirani kao neizlječivi pacijenti.

Zaključno, našim istraživanjem utvrdili smo kako se u Hrvatskoj rani stadij HCC-a (izlječiva bolest) dijagnosticira u svega 19% bolesnika što je dvostruko lošije u odnosu na očekivanja prema europskim smjernicama. Zbog toga postoji potreba prosvjećivanja javnosti o rizičnim čimbenicima za nastanak HCC-a kao i većeg angažmana stručne javnosti u prepoznavanja rizičnih skupina bolesnika koje bi trebalo pratiti dijagnostičkim metodama u cilju što ranijeg otkrivanja HCC-a u stadiju kad je moguće izlječenje.

## 7. ZAKLJUČAK

1. Rani stadij HCC-a (izlječiva bolest) u Hrvatskoj se dijagnosticira u svega 19% bolesnika što je dvostruko lošije u odnosu na očekivanja prema europskim smjernicama.
2. Tumorski marker AFP nije pouzdan način detekcije HCCa jer je značajno povišen u samo 33,62% pacijenata i to uglavnom u uznapredovalom stadiju HCCa.
3. Prevladavajući etiološki čimbenik bolesti jetre u podlozi HCC-a je alkoholna bolest jetre koja je zabilježena u 63,5% pacijenata u našem istraživanju.
4. Potrebno je poduzeti korake na upoznavanju javnosti sa rizičnim čimbenicima za nastanak bolesti jetre i HCC-a, te poboljšati otkrivanje ranog HCC-a i time povećati mogućnosti izlječenja.

## 8. LITERATURA

1. Abou-Alfa GK, Schwartz I, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figuer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24, 4293-4300.
2. Berman C. Primary Carcinoma of the Liver: A study in Incidence, Clinical Manifestations, Pathology and Aetiology, London 1951. U: Medicinska enciklopedija 5, Šercer A, Zagreb, Izdanje i naklada leksikografskog zavoda FNRJ, 1961, str. 404-438.
3. Blachier M et al. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data *J Hepatol*, 2013, 58, 593-608.
4. Bosetti C, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trend sin mortality from hepatocellular carcinoma in Europe 1980-2004. *Hepatology* 2008, 48, 137-145. U: *J Hepatol*, 2012, 56, 908-943.
5. Boyd W, Textbook of Pathology, 6.izd., Philadelphia 1955., U: Medicinska enciklopedija 2, Šercer A., Zagreb, Izdanje i naklada leksikografskog zavoda FNRJ, 1958, 478-480.
6. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 2011, 53, 1020-1022.
7. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK. et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference, European Association for the Study of the Liver, *J Hepatol*, 2001, 35, 421-430.
8. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2010, 51, 1274-1283.
9. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM. et al. Taiwan Hepatoma Study Group. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101, 1348-1355.
10. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC. et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen*, 2003, 10, 204-209.

11. Cohen S, Soloway RD. Chronic Active Liver Disease, Churchill Livingstone, Edinburgh, London i New York, 1983. U: Medicinska enciklopedija, Drugi dopunski svezak, Zagreb, 1986, 282-283.
12. Degoricija V. Uloga sekundarnog hiperaldosteronizma i atrijskog natriuretskog peptida u održavanju ravnoteže soli i ishodu bolesti u cirozi jetre. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 2004.
13. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J. et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology*, 1993, 104, 228-234.
14. Duančić V. Histologija i mikroskopska anatomija čovjeka, Zagreb 1951. U: Medicinska enciklopedija 5, Šercer A, Zagreb, Izdanje i naklada leksikografskog zavoda FNRJ, 1961, str. 404-438.
15. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*, 1999, 340, 745-750.
16. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case–control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96, 2462-2467. U: *J Hepatol*, 2012, 56, 908-943.
17. Galun D, Basarić D, Lekić N, Ražnatović Z, Žuvela M, Bulajić P, Milićević M. Hepatocelularni karcinom – savremena dijagnostika i terapija. Institut za bolesti digestivnog sistema, KCS, Beograd, 2008., ISSN 1820-7367, str. 2-4.
18. Herrera JL. Cirrhosis in Chronic Hepatitis C Infection. *HCV Advocate*, 2003, sa: <http://www.hcvadvocate.org/>, pristupljeno 15.7.2016.
19. Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY. et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2009, 69, 7385-7392.
20. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*, 1991, 350, 427-428.
21. IARC. <<http://www-dep.iarc.fr/>>, 2011. (accessed 01.11.11). U: *J Hepatol*, 2012, 56, 908-943.
22. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer–In HBV (the REVEAL–HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 2006, 130, 678-686.

23. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 2007, 45, 797-805.
24. Kim JM, Cho BI, Kwon CH, Joh JW, Park JB, Lee JH, Kim SJ, Paik SW, Park CK. Hepatectomy is a reasonable option for older patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*, 2015, 209, 391-397.
25. Kudo M. Review of 4th Single Topic Conference on HCC. Hepatocellular carcinoma: international consensus and controversies. *Hepatol Res*, 2007, 37, 83-86.
26. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 2010, 30, 52-60.
27. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C. et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice?. *Hepatology*, 2008, 47, 82-89. U: *J Hepatol* 2012, 56, 908-943.
28. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 1999, 19, 329-338.
29. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2008, 48, 1312-1327.
30. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*, 2008, 48, 20-37.
31. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2003, 362, 1907-1917. U: *J Hepatol* 2012, 56, 908-943.
32. Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M. et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology*, 2006, 131, 1758-1767.
33. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100, 698-711. U: *J Hepatol* 2012, 56, 908-943.
34. Llovet JM, Ducreux M. et al. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012, 56, 908-943.
35. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*, 2009, 136, 138-148.

36. Marrero J, Fontana R, Fu S, Conjeevaram H, Su G, Lok A. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2005, 42, 218-224. U: *J Hepatol*, 2012, 56, 908-943.
37. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology*, 2003, 37, 1114-1121.
38. Medina F, Bossi AM, Clerici M, Dallera S, Fiecchi G, Mazzotti E, Pivi L, Senesi E, Soletti L. Medicinski leksikon, Zagreb, Mosta, 2004, 130-133; 202-205; 622-626.
39. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chirotic active hepatitis C with cirrhosis, *Lancet*, 1995, 346, 1051-1055.
40. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics , 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55, 74-108. U: *J Hepatol* 2012, 56, 908-943.
41. Perlmutter DH. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Res*, 2006, 60, 233-238.
42. Polio J, Enriquez RE, Chow A, Wood WM, Atterbury CE. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroentero*, 1989, 11, 220-224. U: *J Hepatol* 2012, 56, 908-943.
43. Popper H, Schaffner F. Liver- Structure and Function , New York 1957. U: Medicinska enciklopedija 5, Šercer A., Zagreb, Izdanje i naklada leksikografskog zavoda FNRJ, 1961, str. 404-438.
44. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol*, 2009, 50, 1142-1154. U: *J Hepatol* 2012, 56, 908-943.
45. Reiner I. Hepatitis epidemica, Liječnički vjesnik, 73/1951, 208-211. U: Medicinska enciklopedija 5, Šercer A., Zagreb, Izdanje i naklada leksikografskog zavoda FNRJ, 1961, str. 404-438.
46. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2009, 137, 850-855.
47. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis*, 2010, 30, 17-25.

48. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*, 2006, 43, 1303-1310.
49. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8, 280-288.
50. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30, 37-47.
51. Szmunes W. Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B-Virus: Evidence for a Causal Association, *Prog Med Virol*, 24/1978, 40-69. U: Medicinska enciklopedija, Drugi dopunski svezak, Zagreb, 1986, 282-283.
52. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology*, 1998, 28, 1241-1246. U: *J Hepatol* 2012, 56, 908-943.
53. Tan AYO i dr. Hepatitis B Antigen in Liver Cells in Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma, *Pathology*, 9/1977, 57-64. U: Medicinska enciklopedija, Drugi dopunski svezak, Zagreb, 1986, 282-283.
54. Tanaka S, Iimuro Y, Hirano T, Hai S, Suzumura K, Fujimoto J. Outcomes of hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: special reference to postoperative recurrence. *Am Surg*, 2015, 81, 64-73
55. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103, 1686-1695.
56. Uwatoko S, Yamamoto K, Sasaki T, Fukumori D, Igimi H, Yamamoto M, Yamamoto F, Yamashita Y. Age is no longer a limit: two cases of hepatectomy in patients over 90 years old. *Case Rep Gastroenterol*, 2015, 10, 49-55.
57. Ward FM, Daly MJ. Jetrene bolesti. In: Walker R, Edwards C, editors. Klinička farmacija i terapija. Zagreb, Školska knjiga, 2004, str. 195-214.
58. Wilis RA. Pathology of Tumours, 2.izd., London 1953. U: Medicinska enciklopedija 5, Šercer A., Zagreb, Izdanje i naklada leksikografskog zavoda FNRJ, 1961, str. 404-438.
59. Wolf DC. Cirrhosis, *Medscape Reference*, 2013 sa: <http://emedicine.medscape.com/>, pristupljeno 17.7.2016.



60. World Health Organization. Hepatitis B vaccines. Weekly epidemiological record of the World Health Organization 2009, 84, 405-420.
61. World Health Organization. Hepatocellular carcinoma. Weekly epidemiological record of the World Health Organization, 2010.
62. Yamashita T, Forgues M, Wang W, Kim JW, Ye Q, Jia H. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2008, 68, 1451-1461.
63. Ciroza jetre kod kroničnog hepatitisa C, 2013, <http://huhiv.hr/>, pristupljeno 15.7.2016.
64. ECOG klasifikacija, <http://ecog-acrin.org/>, pristupljeno 2.1.2017.
65. Hepatocelularni karcinom, 2012, <http://perpetuum-lab.com.hr/>, pristupljeno 22.11.2015.
66. Milanski kriteriji, <http://perpetuum-lab.com.hr/>, pristupljeno 2.1.2017.
67. Primarni rak jetre, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/>, pristupljeno 25.11.2015.
68. Rak jetre, <http://www.plivazdravlje.hr/>, pristupljeno 23.11.2015.
69. FNA, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, pristupljeno 7.1.2017.

## 9. SAŽETAK

Zadnjih nekoliko godina incidencija hepatocelularnog karcinoma (HCC) je u porastu. Cilj ove studije bio je utvrditi stadij bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze kod hrvatskih bolesnika s HCC-om te na temelju dobivenih podataka utvrditi postoje li potrebe i mogućnosti poboljšanja dijagnostike u cilju ranijeg otkrivanja HCC-a, a time i boljih mogućnosti liječenja.

Retrospektivno su analizirani demografski podaci bolesnika s HCC-om obrađivanih u 2 klinička centra (KBC Split i KB Dubrava), etiologija bolesti (alkohol, NAFLD, HBV, HCV), stadij HCC-a prema Milanskim i Barcelona-Clinic Liver cancer (BCLC) kriterijima uključujući i stanje jetrene funkcije prema Child-Pugh (CP) klasifikaciji, vrijednosti tumorskog biljega AFP i performans status bolesnika prema ECOG klasifikaciji. Rezultati su uspoređeni s podacima o stadijima HCC-a u zemljama EU i SAD prema procjenama Europskog udruženja za bolesti jetre (EASL).

U istraživanje je uključeno 137 bolesnika (108 muškaraca i 29 žena), prosječne dobi 68,03 godine (27-86). Svi bolesnici imali su cirozu i to 71 (51,8%) bolesnik CP A stadij, 44 (32,1%) bolesnika CP B i 22 (16,1%) bolesnika CP C. Etiološki, alkoholnu bolest jetre imalo je 87 (63,5%) pacijenata, NAFLD 10 (7,3%), HBV 12 (8,75%), HCV 5 (3,65%), dok je nepoznatu etiologiju imalo 23 (16,8%) pacijenta. Medijan ukupne veličine tumora (TTD) iznosio je 85 mm (11-290). Unutar Milanskih kriterija bilo je 48 (35%), a izvan 89 (65%) pacijenata. Ekstrahepatičke metastaze imalo je 30 (21,9%) pacijenata, a infiltraciju krvnih žila 35 (25,5%). AFP je bio povišen samo kod 68 (33,62%) od 113 pacijenata kod kojih je mjereno i to uglavnom kod uznapredovalog HCC-a, a medijan AFP-a je iznosio 432 ng/ml (10,4-175000). ECOG status 0 imalo je 4 (2,92%), ECOG 1- 34 (24,82%), ECOG 2-48 (35,04%), ECOG 3- 24 (17,52%), a ECOG 4- 27 (19,7%) pacijenata. Prema ovim podacima pacijenti su svrstani u BCLC stadije na sljedeći način: BCLC A- 26 (19%), BCLC B- 49 (35,8%), BCLC C- 40 (29,2%), a BCLC D- 22 (16,1%).

Uspoređujući naše podatke sa procjenama EASL-a može se zaključiti da se rani stadij HCC-a (izlječiva bolest) u Hrvatskoj dijagnosticira u svega 19% bolesnika što je dvostruko lošije u odnosu na očekivanja prema europskim smjernicama. Potrebno je poduzeti korake na upoznavanju javnosti s rizičnim čimbenicima za nastanak bolesti jetre i HCC-a te poboljšati otkrivanje ranog HCC-a i time povećati mogućnosti izlječenja.

## 10. SUMMARY

During recent years the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) has been increasing. The purpose of this study was to determine the stage of disease at the moment of the diagnosis in Croatian patients with HCC and, based on the data, to determine whether there are needs and possibilities to improve diagnostics in order to detect HCC earlier and therefore have better treatment options.

We retrospectively analyzed demographic data of patients with HCC who were processed in two clinical centers (KBC Split and KB Dubrava), etiology (alcohol, NAFLD, HBV, HCV), stage of HCC according to the Milan and Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC ) criteria including the status of liver function according to Child-Pugh (CP) classification, level of tumor marker AFP and the ECOG performance status. Results were compared with data of HCC stages in the EU and the United States estimated by the European Association for Liver Disease (EASL).

The study included 137 patients (108 men and 29 women), average age of 68.03 years (27-86), who were diagnosed with HCC. All patients had cirrhosis and 71 (51.8%) patients were in CP A stage, 44 (32.1%) patients in CP B and 22 (16.1%) patients in CP C stage. Etiologically, alcoholic liver disease had 87 (63.5%) patients, NAFLD 10 (7.3%), HBV 12 (8.75%), HCV 5 (3.65%), while 23 (16.8%) patients had unknown etiology. Median TTD was 85 mm (11-290). Within the Milan criteria were 48 (35%), and out of the Milan criteria 89 (65%) patients. Extrahepatic metastases had 30 (21.9%) patients, and the vascular infiltration 35 (25.5%). AFP was increased in only 68 (33.62%) out of 113 patients mostly with advanced HCC and the median AFP was 432 ng / ml (10.4 -175,000). ECOG performance status 0 had 4 (2.92%) patients, ECOG 1- 34 (24.82%), ECOG 2-48 (35.04%), ECOG 3- 24 (17.52%), and ECOG 4- 27 (19.7%) patients. According to these data, the patients were classified in BCLC stages as follows: BCLC A-26 (19%), BCLC B- 49 (35.8%), BCLC C-40 (29.2%), and BCLC D-22 ( 16.1%) patients.

Comparing our data with estimates of EASL, it can be concluded that the early stage of HCC (curable) in Croatia is diagnosed in only 19% of patients, which is two times worse than expected according to European guidelines. It is necessary to take steps to raise public awareness of risk factors for the development of liver diseases and HCC as well as improve the detection of early HCC and thus increase the possibility of healing.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Zavod za patofiziologiju, KB Dubrava  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### KLINIČKA OBILJEŽJA HEPATOCELULARNOG KARCINOMA KOD BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH U TERCIJARNOJ ZDRAVSTVENOJ USTANOVI

Ana Kolarec

#### SAŽETAK

Zadnjih nekoliko godina incidencija hepatocelularnog karcinoma (HCC) je u porastu. Cilj ove studije bio je utvrditi stadij bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze kod hrvatskih bolesnika s HCC-om te na temelju dobivenih podataka utvrditi postoje li potrebe i mogućnosti poboljšanja dijagnostike u cilju ranijeg otkrivanja HCC-a, a time i boljih mogućnosti liječenja. Retrospektivno su analizirani demografski podaci bolesnika s HCC-om obrađivanih u 2 klinička centra (KBC Split i KB Dubrava), etiologija bolesti (alkohol, NAFLD, HBV, HCV), stadij HCC-a prema Milanskim i Barcelona-Clinic Liver cancer (BCLC) kriterijima uključujući i stanje jetrene funkcije prema Child-Pugh (CP) klasifikaciji, vrijednosti tumorskog biljega AFP i performans status bolesnika prema ECOG klasifikaciji. Rezultati su uspoređeni s podacima o stadijima HCC-a u zemljama EU i SAD prema procjenama Europskog udruženja za bolesti jetre (EASL). U istraživanje je uključeno 137 bolesnika (108 muškaraca i 29 žena), prosječne dobi 68,03 godine (27-86). Svi bolesnici imali su cirozu i to 71 (51,8%) bolesnik CP A stadij, 44 (32,1%) bolesnika CP B i 22 (16,1%) bolesnika CP C. Etiološki, alkoholnu bolest jetre imalo je 87 (63,5%) pacijenata, NAFLD 10 (7,3%), HBV 12 (8,75%), HCV 5 (3,65%), dok je nepoznatu etiologiju imalo 23 (16,8%) pacijenta. Medijan ukupne veličine tumora (TTD) iznosio je 85 mm (11-290). Unutar Milanskih kriterija bilo je 48 (35%), a izvan 89 (65%) pacijenata. Ekstrahepatičke metastaze imalo je 30 (21,9%) pacijenata, a infiltraciju krvnih žila 35 (25,5%). AFP je bio povišen samo kod 68 (33,62%) od 113 pacijenata kod kojih je mjereno i to uglavnom kod uznapredovalog HCC-a, a medijan AFP-a je iznosio 432 ng/ml (10,4-175000). ECOG status 0 imalo je 4 (2,92%), ECOG 1- 34 (24,82%), ECOG 2-48 (35,04%), ECOG 3- 24 (17,52%), a ECOG 4- 27 (19,7%) pacijenata. Prema ovim podacima pacijenti su svrstani u BCLC stadije na sljedeći način: BCLC A- 26 (19%), BCLC B- 49 (35,8%), BCLC C- 40 (29,2%), a BCLC D- 22 (16,1%). Uspoređujući naše podatke sa procjenama EASL-a može se zaključiti da se rani stadij HCC-a (izlječiva bolest) u Hrvatskoj dijagnosticira u svega 19% bolesnika što je dvostruko lošije u odnosu na očekivanja prema europskim smjernicama. Potrebno je poduzeti korake na upoznavanju javnosti s rizičnim čimbenicima za nastanak bolesti jetre i HCC-a te poboljšati otkrivanje ranog HCC-a i time povećati mogućnosti izlječenja.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 46 stranica, 4 grafička prikaza, 5 tablica i 69 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Hepatocelularni karcinom, klinička obilježja HCC-a, ciroza jetre, kronične bolesti jetre

Mentor: **Dr. sc. Ivica Grgurević**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ivica Grgurević**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr.sc. Petra Turčić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Vesna Bačić-Vrca**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen: veljača 2018.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Department of Pathophysiology, KB Dubrava  
A. Kovacica 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA HOSPITALIZED IN TERTIARY CARE HOSPITAL

**Ana Kolarec**

#### SUMMARY

During recent years the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) has been increasing. The purpose of this study was to determine the stage of disease at the moment of the diagnosis in Croatian patients with HCC and, based on the data, to determine whether there are needs and possibilities to improve diagnostics in order to detect HCC earlier and therefore have better treatment options. We retrospectively analyzed demographic data of patients with HCC who were processed in two clinical centers (KBC Split and KB Dubrava), etiology (alcohol, NAFLD, HBV, HCV), stage of HCC according to the Milan and Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) criteria including the status of liver function according to Child-Pugh (CP) classification, level of tumor marker AFP and the ECOG performance status. Results were compared with data of HCC stages in the EU and the United States estimated by the European Association for Liver Disease (EASL). The study included 137 patients (108 men and 29 women), average age of 68.03 years (27-86), who were diagnosed with HCC. All patients had cirrhosis and 71 (51.8%) patients were in CP A stage, 44 (32.1%) patients in CP B and 22 (16.1%) patients in CP C stage. Etiologically, alcoholic liver disease had 87 (63.5%) patients, NAFLD 10 (7.3%), HBV 12 (8.75%), HCV 5 (3.65%), while 23 (16.8%) patients had unknown etiology. Median TTD was 85 mm (11-290). Within the Milan criteria were 48 (35%), and out of the Milan criteria 89 (65%) patients. Extrahepatic metastases had 30 (21.9%) patients, and the vascular infiltration 35 (25.5%). AFP was increased in only 68 (33.62%) out of 113 patients mostly with advanced HCC and the median AFP was 432 ng / ml (10.4 -175,000). ECOG performance status 0 had 4 (2.92%) patients, ECOG 1- 34 (24.82%), ECOG 2-48 (35.04%), ECOG 3- 24 (17.52%), and ECOG 4- 27 (19.7%) patients. According to these data, the patients were classified in BCLC stages as follows: BCLC A-26 (19%), BCLC B- 49 (35.8%), BCLC C-40 (29.2%), and BCLC D-22 ( 16.1%) patients. Comparing our data with estimates of EASL, it can be concluded that the early stage of HCC (curable) in Croatia is diagnosed in only 19% of patients, which is two times worse than expected according to European guidelines. It is necessary to take steps to raise public awareness of risk factors for the development of liver diseases and HCC as well as improve the detection of early HCC and thus increase the possibility of healing.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 46 pages, 4 figures, 5 tables and 69 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, clinical characteristics HCC, cirrhosis, chronic liver diseases

Mentor: **Ivica Grgurević, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Ivica Grgurević, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Petra Turčić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Vesna Bačić-Vrca, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: February 2018.

