

Ana Kauzlarić

**Analiza vrijednosti ALBI scorea u predviđanju
preživljenja bolesnika nakon resekcije
hepatocelularnog karcinoma**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

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 nasl.doc.dr.sc. Ivice Grgurevića.

Zahvaljujem se mentoru nasl.doc.dr.sc. Ivi Grgureviću na stručnom vodstvu, kao i doc.dr.sc. Gorani Aralici i dr.sc. Sandi Mustapić na velikoj pomoći i suradnji. Posebno se zahvaljujem svim onim članovima obitelji i prijateljima, koji su vjerovali u mene i ohrabivali me od samog početka mog višegodišnjeg obrazovanja.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Novotvorine u ljudskom organizmu	1
1.2. Zloćudne bolesti jetre	1
1.2.1. Hepatocelularni karcinom i čimbenici nastajanja	1
1.2.2. Patologija hepatocelularnog karcinoma	3
1.2.3. Klinička slika i prognoza	3
1.2.4. Klinički stadiji HCC-a (TNM klasifikacija i Milanski kriteriji)	4
1.2.5. Liječenje hepatocelularnog karcinoma	6
1.3. Child-Pugh klasifikacija	8
1.4. MELD score	9
1.5. ALBI score kao dodatni model u predikciji preživljenja	9
1.5.1. Uloga albumina u ljudskom organizmu	10
1.5.2. Transport i uloga bilirubina	10
1.6. Značaj portalne hipertenzije kod hepatocelularnog karcinoma	12
2. HIPOTEZA	14
2.1. Obrazloženje	14
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	15
4. ISPITANICI I METODE	16
4.1. Ispitanici	16
4.2. Metode	16
4.3. Obrada podataka i statističke metode	17
4.4. Etička pitanja	17
5. REZULTATI	18
5.1. Demografski podaci bolesnika i raspodjela prema ECOG kriterijima	18
5.2. Kliničke značajke bolesti jetre i stadiji HCC-a	19
5.3. Veličina kirurške resekcije, stupanj diferencijacije tumora i postojanje mikrovaskularne invazije (MVI)	21
5.4. MELD i ALBI score	22
5.5. Preživljenje bolesnika nakon operacije	23
6. RASPRAVA	25
7. ZAKLJUČAK	27
8. LITERATURA	28
9. SAŽETAK	32
10. SUMMARY	33

1. UVOD

1.1. Novotvorine u ljudskom organizmu

Prema kliničkoj klasifikaciji tumora, možemo ih svrstati u dvije skupine, dobroćudne i zloćudne tumore. Za razliku od dobroćudnih, koji imaju povoljan klinički ishod, zloćudni tumori mogu potpuno ugroziti zdravlje bolesnika i nerijetko završavaju smrtnim slučajevima.

Zloćudni tumori rastu mnogo brže od dobroćudnih i makroskopski se može utvrditi njihov nepravilan oblik, a vidljivo je i razaranje okolnog tkiva, kao i prijenos u druge organe krvlju ili limfom, što nazivamo metastaziranjem. Upravo je metastaziranje pouzdan dokaz da se radi o zloćudnom tumoru. Važno je napomenuti kako se oni većinom ne mogu kirurški potpuno odstraniti pa se u liječenju susrećemo s učestalim recidivima nakon operacije (Damjanov i sur., 2014).

1.2. Zloćudne bolesti jetre

Govoreći o zloćudnim bolestima jetre, možemo ih razvrstati u sekundarne i primarne zloćudne tumore. Oni su mogu pojaviti u bilo kojoj dobi, ali češći su u starijih osoba. Smatra se da je u našim krajevima metastaziranje češći oblik od samih primarnih tumora, no to ne umanjuje opasnost i mukotrpano liječenje primarnih tumora koji često mogu završiti i smrtnim ishodom.

Histogenetski, primarne tumore jetre možemo podijeliti na tumore jetrenih stanica, tumore žučnih vodova i tumore krvnih žila, koji su ujedno i najrjeđi (Damjanov i sur., 2014).

1.2.1. Hepatocelularni karcinom i čimbenici nastajanja

Hepatocelularni karcinom (HCC) definiran je kao primarni zloćudni tumor jetre građen od malignih neoplastičnih jetrenih stanica. Navodi se kao peti najčešći zloćudni tumor u čovjeka.

Statistike Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) navode ga kao jednog od najučestalijih zloćudnih tumora u čovjeka, a danas je njegova učestalost povećana u svim zemljama svijeta. U slabije razvijenim afričkim zemljama, kao i u jugoistočnoj Aziji, godišnje oboli i do 150 ljudi na svakih 100 000 stanovnika, dok je učestalost u zapadnim zemljama svega 2-4 slučaja na 100 000 stanovnika (Damjanov i sur., 2014).

Za pojavu HCC-a važni su i određeni čimbenici poput ciroze jetre, infekcije virusima hepatitisa B i C, prisutnost aflatoksina u hrani, ali i neke genetski uvjetovane metaboličke bolesti (Damjanov i sur., 2014).

Cirozi jetre prethodi i kronični hepatitis, a za nastanak samog HCC-a vrlo važnom smatra se neprestana izmjena ciklusa nekroze i regeneracija jetrenih stanica, pri čemu dolazi do raznih mutacija u sintezi same DNK, kao i neuspješnih popravaka tih mutacija, što rezultira očuvanjem same mutacije i nastankom stanica karcinoma (Damjanov i sur., 2014). Poznato je da se 70-90% HCC-a razvija na jetri s već postojećom cirozom (Galun i sur., 2008). Prema američkim i europskim smjernicama, preporuča se HCC *screening* svakih šest mjeseci kod bolesnika s visokim rizikom od razvijanja istog, tj. kod kojih je uočena već postojeća ciroza jetre. U tom slučaju, dijagnoza HCC-a može se uspostaviti, ako veličina mjerene lezije iznosi najmanje 1cm promjera i očituje se prodiranjem u arteriju ili portalnu venu (Vilarinho i sur., 2015).

Infekcija virusom hepatitisa B dovodi do integriranja virusnog genoma u genom domaćina, ali aktivna imunizacija umanjila je ulogu ovog čimbenika u nastanku HCC-a. No, problem virusa hepatitisa C još uvijek nije riješen aktivnom imunizacijom, a niti sam patogenetski mehanizam kojim navedeni virus dovodi do stvaranja HCC-a nije dovoljno razjašnjen. Smatra se da je i za to odgovoran ciklus ponavljanja nekroze i regeneracije stanica jetre (Damjanov i sur., 2014).

Plijesni *Aspergillus flavus* stvaraju aflatoksin koji se može naći u žitaricama koje se čuvaju u skladištima u neodgovarajućim uvjetima, što je karakteristično za slabije razvijene zemlje. Aflatoksin je najčešći karcinogen iz okoliša koji uzrokuje HCC-a, a poznato je da izaziva mutaciju gena *p53* (Damjanov i sur., 2014). U uvjetima zdravog organizma, gen *p53* daje informaciju za sintezu proteina tumor-supresor *p53* koji kontrolira stanični ciklus i inducira apoptozu stanice, ako se utvrdi da ona nosi neispravan genetički materijal koji bi mogao biti podloga za nastanak karcinoma (Weil, 2011).

Metaboličke bolesti s rizikom nastanka ovog karcinoma su hemokromatoza i tirozinemija. Kod hemokromatoze nakuplja se željezo i stvaraju se reaktivni kisikovi spojevi koji oštećuju stanice jetre, a DNK koja se sintetizira ponovno je podložna mutacijama (Damjanov i sur., 2014). Tirozinemija je nasljedna metabolička bolest kod koje je poremećen metabolizam tirozina, a dovodi do zatajenja jetre (Rodwell, 2011). Osim kod ove dvije bolesti, povećani rizik od nastanka HCC-a prisutan je i u cirozi uzrokovanoj manjkom α 1-antitripsina (Damjanov i sur., 2014).

1.2.2. Patologija hepatocelularnog karcinoma

Makroskopski gledano, ovaj karcinom može se pojaviti u tri različita oblika, kao masivni oblik, multinodularni oblik i najrjeđe, kao difuzno infiltrirajući oblik. Veliko povećanje jetre zajedničko je svim oblicima, samo tumorsko tkivo je žućkastobijele boje, a zelena boja ponekad se javlja zbog prisutnosti žuči. Područja zahvaćena karcinomom, koja se razlikuju od okolnog jetrenog parenhima, podložna su krvarenju i nekrozi, posebno kod velikih tumora. Već u ranoj fazi nastanka, karcinom počinje prodirati u okolne krvne žile, prodor u portalnu venu dovodi do nastanka portalne hipertenzije, a prodor u samu jetrenu venu do nastanka Budd-Chiarijeva sindroma (Damjanov i sur., 2014).

Kod mladih osoba koje nisu imale prethodnu cirozu jetre, može se javiti i posebna vrsta HCC-a, poznata kao fibrolamelarni karcinom. Za ovaj tumor karakteristične su relativno velike jetrene stanice s obilnom, granuliranim eozinofilnom citoplazmom, a sama citoplazma ispunjena je brojnim mitohondrijima (Damjanov i sur., 2014).

Unatoč ranom prodiranju u krvne žile, HCC dulje vrijeme raste unutar same jetre. Metastaze se mogu pronaći u limfnim čvorovima u hilusu jetre, oko gušterače i paraaortalno, dok se udaljene metastaze najčešće vide u plućima (Damjanov i sur., 2014).

1.2.3. Klinička slika i prognoza

Glavna karakteristika kliničke slike ovog karcinoma je povećanje jetre koje rezultira čvorastim konturama pri palpaciji. No, postavljanje same dijagnoze često je otežano zbog znakova povezanih s cirozom jetre ili kroničnim hepatitisom. Osim toga, mogu biti prisutni i

paraneoplastični sindromi zbog hormona koje luči sam tumor i bolesnik se može naći u stanjima hipoglikemije, policitemije i hiperkalcijemije. Bolesnici osjećaju nespecifične simptome poput boli u gornjem dijelu trbuha, umora i gubitka tjelesne mase. Vrućica je vrlo česta i oponaša onu u infektivnim stanjima. Kod bolesnika s već postojećom cirozom, na karcinom treba posumnjati ako se neočekivano razviju ascites, encefalopatija ili ikterus (Galun i sur., 2008). Manji tumori otkrivaju se ultrazvukom, angiografijom jetre ili elektromagnetskom rezonancijom (Damjanov i sur., 2014).

Loša prognoza velikim je dijelom posljedica prekasnog otkrivanja HCC-a pa bolesnici nerijetko umiru u razdoblju od 10 do 12 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze. Najčešći uzroci smrti su kaheksija, gastrointestinalno krvarenje, krvarenja iz varikoziteta jednjaka u slučaju portalne hipertenzije, a može doći i do zatajenja jetre s razvojem hepatičke kome ili rupture tumora i obilnog abdominalnog krvarenja (Damjanov i sur., 2014).

Kod fibrolamelarnog karcinoma prognoza je znatno bolja. Kako se on javlja u mlađih osoba, većinom muškaraca do 20.godine života, nakon resekcije tumora oko 60% bolesnika preživi i do 5 godina (Damjanov i sur., 2014).

Općenito, kod HCC-a terapija i prognoza nisu zadovoljavajuće. Osim kada je tumor <2 cm i lokaliziran u jednom režnju jetre, dvogodišnje preživljavanje je <5%. Kirurška resekcija zasad najviše obećava, ali u tom slučaju tumor bi trebao biti malen i lokaliziran (www.msdpriurucnici.placebo.hr).

1.2.4. Klinički stadiji HCC-a (TNM klasifikacija i Milanski kriteriji)

Kao i kod drugih malignih tumora, klinički stadiji hepatocelularnog karcinoma mogu se opisati pomoću TNM klasifikacije (Classification of Malignant Tumors), pri čemu se dobiva informacija o veličini i rasprostranjenosti primarnog tumora (T), stanju regionalnih limfnih čvorova (N) i udaljenim metastazama (M) (www.emedicine.medscape.com), prikazano u Tablici 1.

Tablica 1. TNM klasifikacija hepatocelularnog karcinoma

Primarni tumor (T)	
TX	Primarni tumor ne može se odrediti
TO	Nema dokaza o postojanju primarnog tumora
T1	Pojedinačan tumor bez vaskularne invazije
T2	Pojedinačan tumor s vaskularnom invazijom ili multipli tumori, niti jedan >5cm
T3a	Multipli tumori >5cm
T3b	Pojedinačan tumor ili multipli tumori svih veličina; uključen glavni ogranak portalne ili hepaticke vene
T4	Tumori s direktnom invazijom u susjedne organe, osim žučnog mjehura, ili sa visceralnim peritoneumom
Regionalni limfni čvorovi (N)	
NX	Regionalni limfni čvorovi ne mogu biti određeni
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
Udaljene metastaze (M)	
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze

Prilikom razmatranja uvjeta za transplantaciju jetre, u obzir se uzimaju i Milanski kriteriji, oni obuhvaćaju promjer tumora i uključenost okolnog jetrenog tkiva te velikih krvnih žila u tvorbu tumora. To je općenito prihvaćena skupina kriterija koja se primjenjuje pri donošenju odluka o transplantaciji jetre kod bolesnika s postavljenom dijagnozom ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma. Grupu čine tri određena kriterija, a to su:

- Pojedini tumor promjera ≤ 5 cm ili do tri tumora, svaki promjera ≤ 3 cm

- Nema ekstrahepatičnog širenja tumora
- Nema znakova infiltracije velikih krvnih žila tumorom (www.radiopaedia.org)

1.2.5. Liječenje hepatocelularnog karcinoma

U liječenju hepatocelularnog karcinoma primjenjuju se kirurške metode, transplantacija, resekcija, metode lokoregionalne terapije kao što su perkutana injekcija etanola (PEI), radiofrekventna ablacija (RFA), kemoembolizacija (TACE), te sustavna kemoterapija koja danas počiva na lijeku sorafenibu.

Mogućnost liječenja procjenjuje se na temelju glavnih parametara, koje čine stadij tumora, performans status bolesnika i težina jetrene bolesti koja je u podlozi HCC-a. Opisani parametri zajedno čine BCLC klasifikaciju (Barcelona Clinic Liver Cancer), prema kojoj se HCC dijeli u stadije A-D i, ovisno o stadiju, određuje se optimalno liječenje za pojedinog bolesnika.

Resekcija HCC-a može doprinijeti preživljavanju i do 5 godina u 60-70% bolesnika. Posebno je teško izvediva resekcija u bolesnika s prethodnom cirozom jetre jer se javlja postoperativna insuficijencija jetre kao najteža komplikacija. Zbog toga je ključno koristiti tehniku kirurške resekcije koja maksimalno može očuvati parenhim jetre koji nije zahvaćen karcinomom. Smatra se neophodnim ostaviti 40% cirotične ili 30% zdrave jetre poslije resekcije kako bi se izbjegla insuficijencija nakon operacije. Razvijene su i tehnike za preoperativno predviđanje volumena jetre (*future liver remnant volume*, FLRV) koji bi ostao nakon same resekcije jetre i te vizualizacijske tehnike relativno dobro koreliraju s postoperativnim rezultatima. 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).

Prilikom resekcije jetre, cilj 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. U slučaju kada je uklonjen manji dio jetre, u bolesnika s prethodno očuvanom funkcijom jetre, tkivo se regenerira u naredna dva do tri tjedna. Kod cirotične jetre regeneracija je otežana, a izgledi postoperativnih komplikacija to veći što je teže oštećena funkcija cirotične jetre. Naime, ciroza predstavlja stadij kroničnih bolesti jetre u kojemu je bitno poremećena tkivna arhitektura jetre, umnoženo vezivno tkivo i smanjen broj

funkcionalnih hepatocita. Zbog toga je sintetska i ekskretorna funkcija jetre u cirozi smanjena, no zahvaljujući kompenzacijskim mehanizmima, ipak ne dolazi do izražaja, ukoliko organizam nije izvrnut nekom većem zbivanju koje zahtjeva pojačani metabolički angažman svih organa pa tako i jetre. Kako su velike kirurške resekcije stanja u kojima je organizam upravo izvrnut dodatnom inzultu, u takvim stanjima može doći do dekompenzacije jetrenih funkcija u cirotičnoj jetri, a pogotovo ukoliko se resekira sama jetra. Zbog toga je nužno preoperativno procijeniti funkciju jetre na temelju nekoliko kliničkih bodovnih sustava koji uzimaju u obzir jednostavne pojedinačne biljege koji govore o sintetskoj funkciji jetre (albumin, protrombinsko vrijeme), ekskretornoj funkciji jetre (bilirubin), dok se neki sastoje od više parametara. Ovi posljednji mogu uključivati samo laboratorijske vrijednosti (bilirubin, protrombinsko vrijeme i kreatinin te se koriste za izračun MELD scorea) ili kombinaciju laboratorijskih i kliničkih parametara (Child-Pugh klasifikacija).

Iako se resekcija većih tumora, primjerice onih većih od 10 cm, čini kontroverznom, neki najnoviji 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 efikasna (Tanaka i sur., 2015).

Također, životna dob bolesnika svakako se uzima u obzir prije izvođenja same resekcije. Za očekivati je da će samu operaciju bolje podnijeti mlađe osobe i da će oporavak biti uspješniji, no neke studije pokazuju da je prognoza nakon resekcije u starijih slična onoj u mlađih bolesnika (Kim i sur., 2015). Opisani su i slučajevi gdje su hepatektomiji bili podvrgnuti i bolesnici u dobi od 90 godina (Uwatoko i sur., 2015). Statistike pokazuju da će 25-40% bolesnika nakon resekcije jetre preživjeti i do 5 godina nakon samog operativnog zahvata (www.m.webmd.com).

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). U 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) je najčešće primijenjena 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, praćeno embolizacijom 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, inhibitora tirozin kinaza, koji je ujedno i bio prvi lijek koji se primjenjivao u ovom slučaju, a ostao je i 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).

Transplantacija jetre smatra se prvom linijom liječenja u bolesnika s pojedinačnim tumorom veličine <5 cm ili do 3 tumora, svaki promjera ≤ 3 cm (Milanski kriteriji).

1.3. Child-Pugh klasifikacija

Childova klasifikacija nastala je još prije 30 godina. Prvotno je bila korištena u predikciji postoperativnog preživljenja bolesnika s cirozom jetre i portalnom hipertenzijom. Originalna Child-Turcottova klasifikacija uzimala je u obzir vrijednosti bilirubina, albumina, ascitesa, encefalopatije i nutritivnog statusa.

Kasnije stvorena verzija, poznata kao Child-Pugh klasifikacija, sastavljena je prije 20 godina i jedina promjena u odnosu na prvotnu verziju je zamjena nutricijskog statusa protrombinskim vremenom. Prema bodovanju i rezultatima dobivenim za pojedinog bolesnika, oboljele možemo razvrstati u 3 skupine, obilježene abecednim slovima A (5-6 bodova), B (7-9 bodova) i C (10-15 bodova). Bodovi se dodjeljuju na temelju vrijednosti svih pet varijabli, što je vrijednost u većem odstupanju od normalne, a oboljenje teže, bodovi će biti veći. No, izmjerene vrijednosti albumina i bilirubina ne daju podatke o samoj sintezi albumina i ekskreciji bilirubina, a to govori o funkciji jetre te bi se stoga to trebalo uzeti u obzir kao dodatni parametar pri preciznijem vrednovanju funkcije jetre.

Child-Pugh klasifikacija našla je primjenu u predikciji preživljenja bolesnika s alkoholnom cirozom, hepatitisom C, virusom potaknutom cirozom, primarnom bilijarnom cirozom, Budd-Chiari sindromom, ali i kod bolesnika s hepatocelularnim karcinomom (HCC) (www.medscape.com).

1.4. MELD score

Iako je ALBI score bio glavni predmet ovog istraživanja, važno je naglasiti kako je uzet u obzir i MELD score, tzv. *Model For End-Stage Liver Disease*, ljestvica koja se koristi pri kvantifikaciji terminalnog stadija bolesti jetre pri planiranju transplantacije. Ovaj model učinkovit je kod predviđanja preživljenja 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. Unatoč prednostima, ipak postoji 15-20% bolesnika čije se preživljenje ne može predvidjeti pomoću MELD scorea. Ovaj model koristi se od strane UNOS-a (United Network for Organ Sharing) i Eurotransplanta, čak i umjesto nešto starijeg modela, već spomenute Child Pugh klasifikacije (S. Kamath i Ray Kim, 2007).

1.5. ALBI score kao dodatni model u predikciji preživljenja

Albumin-bilirubin score (ALBI score) zapravo je matematička jednadžba koja dovodi u odnos sintezu albumina i ekskreciju bilirubina, a dobiveni rezultat govori o sintetsko-ekskrecijskoj funkciji jetre.

1.5.1. Uloga albumina u ljudskom organizmu

Kao glavni protein ljudske plazme, albumin čini oko 60% od ukupnih proteina u samoj plazmi. Približno 40% albumina prisutno je u plazmi, a preostalih 60% nalazi se u izvanstaničnom prostoru. Jetra dnevno sintetizira oko 12 g samog albumina, a to je oko 25% od ukupne sinteze proteina u jetri i gotovo polovica proteina koje ona izlučuje. Zreli ljudski albumin sastoji se od jednog polipeptidnog lanca od 585 aminokiselina i u svojoj strukturi ima 17 disulfidnih veza. Djelovanjem proteinaza kao enzima, albumin se može podijeliti u 3 odsječka od kojih svaki ima drugu ulogu. Kako je albumin elipsoidnog oblika, on ne pridonosi povišenju viskoznosti plazme, ali zbog svoje relativno male molekularne mase (69 kDa) i visoke koncentracije, smatra se odgovornim za 70-80% osmotskog tlaka u ljudskoj plazmi. Vrlo važna uloga albumina je mogućnost vezanja različitih liganada, poput slobodnih masnih kiselina, kalcija, steroidnih hormona, triptofana, ali i samog bilirubina, kao drugog glavnog proteina u opisivanju funkcije jetre (Murray, 2011).

1.5.2. Transport i uloga bilirubina

Kao protein koji je slabo topljiv u vodi, bilirubin se transportira nekovalentno vezan za albumin, čime se povećava njegova topljivost u vodi. Smatra se da svaka molekula albumina ima jedno mjesto visokog afiniteta i jedno mjesto niskog afiniteta za bilirubin. U jetri se bilirubin otpušta s albumina i izručuje sinusoidalnoj površini hepatocita posredovanjem sustava nosača. Taj olakšani prijenos visokog je kapaciteta, stoga se čini da, čak i u patološkim uvjetima, on nije ograničavajući čimbenik brzine metabolizma bilirubina. Budući da olakšani prijenosni sustav omogućuje uspostavljanje ravnoteže bilirubina kroz sinusoidalnu membranu hepatocita, čisti će iznos preuzetog bilirubina ovisiti o njegovom uklanjanju daljnjim metaboličkim putovima. Kada bilirubin uđe u hepatocite, može se vezati za neke citosolne proteine koji pomažu održati ga solubiliziranim prije konjugacije. Ligandin i protein Y takvi su proteini. Oni mogu pomoći i pri istjecanju bilirubina natrag u krvotok. Kako je bilirubin nepolaran, zadržavao bi se u stanicama kada ne bi bio preveden u oblik topljiv u vodi. Hepatociti prevode bilirubin u polaran oblik koji se odmah izlučuje u žuč, dodajući mu molekule glukuronske kiseline. Taj se proces zove konjugacija, a osim glukuronske kiseline, mogu reagirati i druge molekule, poput sulfata. Konjugacija bilirubina katalizirana je specifičnom glukuronozil-transferazom. Najviše bilirubina izlučenog u žuči sisavaca nalazi se

u obliku bilirubin-diglukuronida. No, ako su koncentracije bilirubinskih konjugata u ljudskoj plazmi povišene, oni se pretežito nalaze u obliku monoglukuronida. Izlučivanje konjugiranog bilirubina u žuč odvija se mehanizmom aktivnog transporta, koji vjerojatno određuje brzinu čitavog metabolizma bilirubina u jetrima. Kako konjugirani bilirubin dopijeva u terminalni ileum i debelo crijevo, tako se glukuronidi odstranjuju specifičnim bakterijskim enzimima, β -glukuronidazama, a pigment se naknadno reducira fekalnim florom u skupinu bezbojnih tetrapirolnih spojeva koji se nazivaju urobilinogenima. U terminalnom ileumu i debelom crijevu mali se udio urobilinogena reapsorbira i ponovno izlučuje putem jetre, to se naziva enterohepatičkim urobilinogenim ciklusom. U abnormalnim uvjetima, posebno kada se stvara prekomjerna količina žučne boje ili jetrena bolest remeti taj intrahepatički ciklus, urobilinogen se može izlučivati i mokraćom. Većina se bezbojnih urobilinogena, nastalih u debelom crijevu, oksidira u urobiline (obojeni spojevi) djelovanjem fekalne flore i izlučuje fecesom (Murray, 2011).

Sinteza albumina i ekskrecija bilirubina dio su formule koja se naziva ALBI score i, prema nekim najnovijim studijama, može poslužiti u predikciji preživljenja bolesnika s HCC-om nakon izvođenja resekcijskog zahvata. Između ostaloga, iste studije pokazale su da je, pomoću ALBI scorea, moguće dobiti i precizniju predikciju preživljenja kod bolesnika koji se nalaze u istoj skupini prema Child-Pugh klasifikaciji jetrenih oboljenja (skupina A). Pomoću ovog novog modela, moguće je napraviti razliku među tim bolesnicima, a samim time dobiti i razliku u prognostici i očekivanjima nakon operacije.

Formula za izračun ALBI scorea je sljedeća:

$$\log \mathit{bilirubin} \times 0.66 + \mathit{albumin} \times (-0.085)$$

pri čemu se dobiveni rezultati razvrstavaju u 3 skupine,

ALBI stupanj 1 ($x \leq -2.60$)

ALBI stupanj 2 ($-2.60 \leq x \leq -1.39$)

ALBI stupanj 3 ($-1.39 \leq x$)

Nedavno provedena istraživanja pokazala su da se unutar iste skupine, dobivene prema Child Pugh klasifikaciji, mogu naći velike razlike u funkciji jetre bolesnika s HCC-om, a to može značiti i različito preživljenje nakon resekcije karcinoma. Smatra se da ALBI score može poslužiti u predikciji preživljenja, kako bi ona postala još preciznija i pouzdanija.

Istraživanje provedeno u Japanu potaknulo je ova razmišljanja, ali i daljnja istraživanja na tu temu, kako bi se doista ustanovilo može li ALBI score biti funkcionalan u ovoj predikciji. U opisanom istraživanju sudjelovalo je 1 313 bolesnika različitih dobnih skupina iz različitih dijelova Japana, a mjerene su im serumske vrijednosti albumina i bilirubina. Pokazalo se da bolesnici, koji se nalaze u istoj kategoriji prema Child-Pugh klasifikaciji, mogu biti svrstani u dvije različite skupine, ako pratimo ALBI score. Samim time, oni dobivaju i različite prognoze nakon resekcijskog zahvata (Johnson i sur., 2014).

1.6. Značaj portalne hipertenzije kod hepatocelularnog karcinoma

Portalna hipertenzija predstavlja povišen tlak krvi u sustavu vene porte i nastaje kao posljedica povećanog otpora protoku krvi u jetri koja je fibrozno promijenjena. Portalnu hipertenziju dodatno podržava povećan cirkulirajući volumen krvi u portalnom sustavu koji također nastaje u cirozi kao posljedica nesklada između vazodilatatornih i vazokonstriktornih supstanci pri čemu prevladavaju ove prve. Portalni tlak u normalnim okolnostima iznosi do 1,95 kPa (14,17 mmHg), a vrijednost veća od 5 kPa znači da osoba boluje od portalne hipertenzije. Kao posljedica povećanog tlaka u sustavu vene porte razvijaju se kolateralni putovi kojima krv nastoji iz visokotlačnog sustava vene porte naći put prema niskotlačnom sustavu gornje i donje šuplje vene. Klinički je najvažniji hepatofugalni kolateralni put preko vena želudca i ezofagealnog pleksusa. Submukozne vene ezofagealnog pleksusa varikozno se proširuju i često su uzrok krvarenja. Krvarenje iz varikoziteta jednjaka i kardije je najozbiljnija komplikacija portalne hipertenzije (Gamulin i sur., 2011).

Provedene su studije u kojima je zaključeno da prisutnost varikoziteta jednjaka, kao kliničkog ekvivalenta portalne hipertenzije, povećava rizik od smrti ili krvarenja te se to mora uzeti u obzir prilikom predikcije preživljenja bolesnika s HCC-om nakon resekcije hepatocelularnog karcinoma (Giannini i sur., 2006).

Iako je portalna hipertenzija smatrana kontraindikacijom kod resekcije jetre, neke studije pokazale su da ona ne mora biti apsolutna kontraindikacija kod tog operativnog zahvata. Navedena studija provedena je u razdoblju od 1985. do 2003. godine, praćeno je 245 bolesnika, od čega je 99 bolesnika imalo portalnu hipertenziju, a 118 nije. Bolesnici s portalnom hipertenzijom imali su lošiju predoperativnu jetrenu funkciju. No, oni koji se nalaze unutar skupine A prema Child-Pugh klasifikaciji, pokazali su sličnost u mortalitetu,

morbiditetu i primljenoj transfuziji. Stoga, istraživanje je pokazalo da portalna hipertenzija nije apsolutna kontraindikacija kod resekcije hepatocelularnog karcinoma u cirotičnih pacijenata (Capussotti i sur., 2006).

2. HIPOTEZA

U provedenom istraživanju, postavljena je hipoteza da ALBI score, kao pokazatelj jetrene funkcije, može poslužiti kao prediktor preživljenja u kompenziranih bolesnika kod kojih se planira resekcija jetre zbog hepatocelularnog karcinoma.

2.1. Obrazloženje

Preoperativna funkcija jetre važan je čimbenik koji, pored tumorske mase i biologije, određuje preživljenje bolesnika nakon resekcije hepatocelularnog karcinoma. Resekciji jetre podvrgavaju se bolesnici s kompenziranom bolešću jetre (Child-Pugh stadij A), no unutar ovog stadija postoje bolesnici s bolje i lošije očuvanom funkcijom jetre, što se ogleda u ALBI scoreu. Obzirom da albumin i bilirubin predstavljaju tipične parametre kojima se mjeri sintetska (albumin) i ekskretorna (bilirubin) funkcija jetre, recentno je konstruiran ALBI score, jednadžba koja dovodi u matematički odnos ova dva biokemijska pokazatelja i za koji se pokazalo da je vrlo dobar prediktor preživljenja nakon resekcije hepatocelularnog karcinoma u bolesnika s kompenziranom cirozom. Iako se do navedenih podataka došlo u dobro provedenoj prospektivnoj i multicentričnoj multinacionalnoj studiji, ovi podaci zahtijevaju eksternu validaciju. Stoga, odlučeno je analizirati podatke o bolesnicima koji su operirani u KB Dubrava zbog HCC-a, utvrditi preoperativne vrijednosti ALBI scorea za svakog od njih iz postojeće medicinske dokumentacije i analizirati preživljenje ovisno o ALBI scoreu (primarni cilj), te drugim navedenim parametrima (sekundarni ciljevi).

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj ove studije je istražiti da li preoperativna funkcija jetre, mjerena kroz ALBI score, utječe na preživljenje bolesnika nakon resekcije hepatocelularnog karcinoma.

Sekundarni ciljevi obuhvaćaju utvrđivanje ukupnog preživljenja bolesnika kojima je učinjena resekcija hepatocelularnog karcinoma u našoj ustanovi; utvrđivanje preživljenja ovisno o veličini tumorske mase, biologiji tumora, nalazu mikrovaskularne invazije na patohistološkom preparatu reseciranog tumora, te ostalim parametrima jetrene funkcije.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Kao mjesto provođenja istraživanja, odabran je Zavod za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti i Klinički Zavod za patologiju i citologiju KB Dubrava.

Ova studija je retrospektivna, a analizom su obuhvaćeni svi bolesnici, tj. njihova medicinska dokumentacija, koji su u razdoblju od 2006. do 2014. operirani u navedenoj ustanovi, nakon dijagnoze hepatocelularnog karcinoma. Istraživanjem je obuhvaćeno 38 bolesnika te svi pripadaju kategoriji A, prema Child Pugh klasifikaciji.

4.2. Metode

Bolesnici obuhvaćeni istraživanjem identificirani su prema vodećim dijagnozama te su iz njihovih povijesti bolesti (dostupne u elektroničkom obliku putem Bolničkog informatičkog sustava, tj. BIS-a) preuzeti relevantni podaci na temelju kojih se rekonstruirala slika o stanju jetrene funkcije prije operacije, uključujući i kalkulaciju ALBI scorea.

Na isti način, utvrđeni su i podaci o dobi, spolu, etiologiji jetrene bolesti, postojanju i težini portalne hipertenzije (gledano kroz postojanje i stupanj varikoziteta jednjaka i vrijednost trombocita), HCC stadiju (izraženo kao TTD (*total tumor diameter*), Milanski kriteriji, vaskularna infiltracija, udaljene metastaze), mikrovaskularnoj invaziji, histološkoj diferencijaciji te rubovima resekcije. Osim kroz ALBI score, preoperativna funkcija jetre izražena je i kao MELD score.

U sljedećoj fazi istraživanja, analizirani su podaci o poslijeoperativnim komplikacijama, uključujući dekompenzaciju i smrt, ambulantnim vizitama, incidenciju recidiva bolesti. Najkraći period praćenja je godina dana, a ukoliko se bolesnici nisu javljali na kontrolu zadnjih 6 mjeseci prije provođenja ove analize, isti su kontaktirani telefonom te je tako utvrđeno jesu li živi.

4.3. Obrada podataka i statističke metode

Dobiveni rezultati prikazani su tablično, a ovisnost udjela preživjelih o vremenu nakon operacije prikazana je grafički. Razlike u kontinuiranim obilježjima testirane su t-testom, značajnijima su se smatrale razlike gdje je $p < 0.05$.

4.4. Etička pitanja

Studija je odobrena od strane Etičkog povjerenstva KB Dubrava.

5. REZULTATI

5.1. Demografski podaci bolesnika i raspodjela prema ECOG kriterijima

U proteklih 8 godina, u razdoblju od veljače 2006. godine do rujna 2014. godine, u KB Dubrava, operirano je 38 bolesnika kojima je postavljena dijagnoza hepatocelularnog karcinoma, svi u grupi A, prema Child Pughovoj klasifikaciji. Demografski podaci prikazani su u Tablici 2. Prosječna dob bolesnika bila je 66.5 godina, s time da je najmlađi bolesnik imao 39 godina, a najstariji 80 godina. Većina bolesnika bili su muškarci, njih 29 (76,32%), dok je žena bilo 9 (23,68%).

Tablica 2. Demografski podaci bolesnika

Prosječna dob (godine)	66.5 (39-82)
Muškarci (%)	29 (76,32%)
Žene (%)	9 (23,68%)

Prema tome kako su bolesnici sami opisali svoje mogućnosti u obavljanju svakodnevnih zadataka, fizičke mogućnosti i dnevne aktivnosti, razvrstani su u četiri grupe prema ECOG kriterijima, što je prikazano u sljedećoj tablici, Tablica 3.

Tablica 3. Eastern Cooperative Oncology Group ljestvica (ECOG kriteriji)

ECOG	<i>Broj bolesnika (%)</i>
0 – potpuno aktivan, sposoban nositi se s prvim simptomima bolesti, bez ograničenja	7 (18,42%)
1 – ograničen u fizički napornim aktivnostima, ali pokretan i sposoban za lakši rad ili rad u sjedećem položaju	24 (63,16%)
2 – pokretan i sposoban za brigu o sebi, ali nesposoban za dnevne aktivnosti	5 (13,16%)
3 – ograničeno sposoban za brigu o sebi, u krevetu ili u sjedećem položaju više od 50% sati budnog stanja	2 (5,26%)
4 – potpuno onespособljen, nesposoban za brigu o sebi, u krevetu ili sjedećem položaju cijelo vrijeme	0
5 – preminuo	0

Kao što se može vidjeti iz prikazane tablice, najveći broj bolesnika, njih 24 (63,16%), nalazi se u skupini 1, prema ECOG ljestvici. Oni se osjećaju ograničenima u fizički napornim aktivnostima, ali pokretnima i sposobnima za lakši rad ili rad u sjedećem položaju. Sljedeći najveći broj bolesnika nalazi se u skupini ECOG-0, oni su potpuno aktivni i sposobni nositi se s prvim simptomima bolesti, bez ograničenja. U skupini ECOG-4 i ECOG-5 nema bolesnika, svi se smatraju pokretnima i sposobnima za dnevne aktivnosti ili barem ograničeno pokretnima.

5.2. Kliničke značajke bolesti jetre i stadiji HCC-a

Zabilježena je ukupna veličina karcinoma (TTD) koja je definirana kao zbroj veličina svih tumorskih čvorova zabilježenih na MSCT-u i MR-u, postojanje ekstrahepatičkih meta, stadij tumora prema Milanskim kriterijima, etiologija bolesti jetre, te prisutnost ascitesa i varikoziteta jednjaka, prikazano u Tablici 4.

Tablica 4. Prikaz ukupne veličine tumora (TTD) i broja bolesnika prema postojanju ekstrahepatičkih metastaza, stadiju, etiologiji bolesti jetre, te prisutnosti ascitesa i varikoziteta jednjaka.

Ukupna veličina karcinoma (mm)	85 (30-240)
Ekstrahepatičke metastaze (broj bolesnika (%))	8 (21,05%)
Stadij	<i>(broj bolesnika (%))</i>
unutar Milan kriterija	6 (15,79%)
izvan Milan kriterija	23 (60,53%)
infiltracija krvnih žila i metastaze	9 (23,68%)
Etiologija	<i>(broj bolesnika (%))</i>
alkohol	32 (84,21%)
hepatitis B	2 (5,26%)
hepatitis C	3 (7,90%)
nealkoholna masna jetra	1 (2,63%)
hemokromatoza	0 (0,00%)
Ascites (broj bolesnika (%))	4 (10,53%)
Varikoziteti (broj bolesnika (%))	5 (13,16%)

Medijan vrijednosti ukupne veličine karcinoma (TTD) iznosi 85 mm, najmanja zabilježena vrijednost iznosi 30 mm, a najveća 240 mm. Ekstrahepatičke mete uočene su kod 8 bolesnika, što čini 21,05% od ukupnog broja, njih 38. Najveći broja bolesnika, njih 23, nalazi se izvan Milanskih kriterija (60,53%), a njih 6 (15,79%) zadovoljava Milanske kriterije. Kod 9 bolesnika (23,68%) uočena je infiltracija u krvne žile i metastaziranje tumora.

U najvećeg broja bolesnika uočena je povezanost nastanka hepatocelularnog karcinoma s pretjeranim konzumiranjem alkoholnih pića, čak 32 (84,21%) od 38 bolesnika. Virusni hepatitis uočeni su kod 5 bolesnika, virus hepatitisa C kod 3 (7,90%) i virus hepatitisa B kod 2 (5,26%) bolesnika. Nealkoholna masna jetra kao etiologija karcinoma pronađena je u jednog bolesnika (2,63%), dok hemokromatoza nije zabilježena niti u jednom slučaju od ukupnog broja bolesnika.

Ascites, kao jedan od elemenata u određivanju Child-Pugh klasifikacije, uočen je kod 4 (10,53%) bolesnika.

Varikoziteti jednjaka, kao klinički ekvivalent značajne portalne hipertenzije, razvili su se u 5 (13,16%) bolesnika.

5.3. Veličina kirurške resekcije, stupanj diferencijacije tumora i postojanje mikrovaskularne invazije (MVI)

U obzir su uzeti i podaci o broju reseciranih segmenata, broju bolesnika kod kojih je resekcijski rub odstranjenog tkiva bio bez znakova infiltracije tumorom, kao i podaci o postojanju mikrovaskularne invazije unutar reseciranog uzorka (MVI), Tablica 5.

Tablica 5. Podjela bolesnika prema resekciji, stupnju diferencijacije i MVI

Broj reseciranih segmenata	<i>Broj bolesnika (%)</i>
1	10 (26,32%)
2	16 (42,10%)
3	5 (13,16%)
4	7 (18,42%)
Resekcija ruba	12 (31,58%)
Stupanj diferencijacije	<i>Broj bolesnika (%)</i>
slabo	3 (7,90%)
umjereno	25 (65,79%)
dobro	10 (26,31%)
MVI	33 (86,84%)

Kod najvećeg broja bolesnika, njih 16 (42,10%), broj reseciranih segmenata iznosi 2, kod 10 (26,32%) bolesnika resecirana je jedan segment, kod njih 7 (18,42%) resecirana su čak 4 segmenta, a kod 5 (13,16%) bolesnika resecirana su 3 segmenta.

Kod 12 (31,58%) bolesnika resekcijom je dobiven rub slobodan od tumorske infiltracije, što se može smatrati potpunim uklanjanjem tumora. Obzirom na stupanj diferencijacije karcinoma, najviše je bolesnika s umjerenim stupnjem diferencijacije, njih 25 (65,79%), zatim 10 (26,31%) bolesnika s dobrom diferencijacijom te 3 (7,90%) bolesnika kod kojih je uočena slaba diferencijacija.

Mikrovaskularna invazija uočena je kod njih 33 (86,84%), odnosno kod velike većine bolesnika.

5.4. MELD i ALBI score

Kao modeli koji se koriste u predikciji preživljenja bolesnika s HCC-om, nakon resekcije, korišteni su i izračunati MELD i ALBI score. Rezultati su prikazani u Tablici 6.

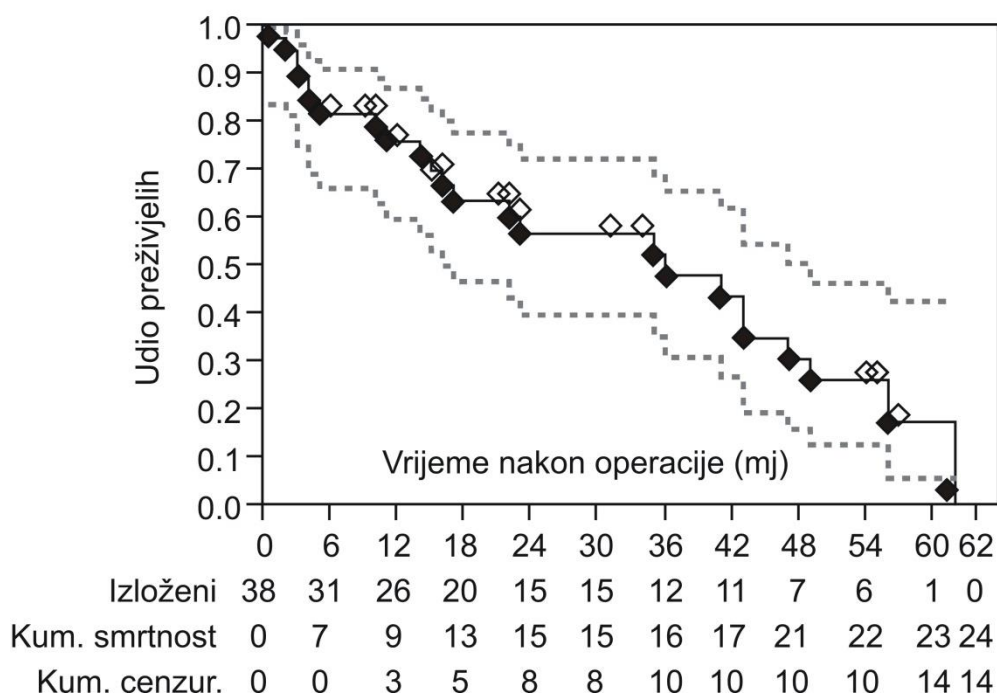
Tablica 6. Prikaz vrijednosti MELD i ALBI scorea (prikazani su medijani vrijednosti za cijelu skupinu bolesnika koji pokazuju da su bolesnici imali dobro kompenziranu cirozu s niskim rizikom smrtnosti od same ciroze, pa su prema tome bili dobri kandidati za resekciju HCC-a).

MELD score	8 (6-14)
ALBI score	-2.63 (-4.03 do -1.16)

5.5. Preživljenje bolesnika nakon operacije

Na temelju prikupljenih podataka, izrađen je grafički prikaz ovisnosti udjela preživjelih o vremenu nakon operacije, pri čemu je vrijeme izraženo u mjesecima (Slika 1).

Slika 1. Prikaz preživljenja ovisno o vremenu nakon operacije (mj)



Na prikazanom grafu, puna crta označava krivulju preživljenja. Iznad pune crte, nalaze se bijeli kvadrati koji odgovaraju bolesnicima koji su bili živi u trenutku prestanka praćenja, ispod pune crte, nalaze se crni kvadrati koji predstavljaju bolesnike koji su preminuli u trenutku prestanka praćenja („smrtnost“). Osim pune crte, na grafu su vidljive još dvije crte, s gornje i donje strane i one označavaju 95% granice pouzdanosti procjene preživljenja.

U trenutku prestanka praćenja, zabilježeno je umrlih 24, od ukupnog broja bolesnika, njih 38. Mjereno u mjesecima, najkraće vrijeme u kojem je nastupila smrt je 0,5 mjeseci, a najdulje razdoblje do smrti je 62 mjeseca, odnosno nešto malo više od 5 godina. Najkraće vrijeme praćenja preživjelih je 6 mjeseci, a najdulje vrijeme praćenja preživjelih je 57 mjeseci, odnosno, gotovo 5 godina. Prema dobivenim rezultatima, procijenjeni „medijan preživljenja“ u našoj kohorti bolesnika iznosio je 36 mjeseci.

Rezultati preoperativnih parametara koji su testirani kao mogući prediktori preživljenja prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7. Multivarijatna analiza: testiran je rizik postoperativne smrtnosti (tj. kraćeg preživljenja) ovisno o ukupnoj veličini tumora (TTD), MELD scoreu i ALBI scoreu.

	HR (95% CI)	P
Dob (za godinu)	0.99 (0.96-1.03)	0.675
TTD (za 5 jedinica)	1.13 (1.07-1.19)	<0.001
<hr/>		
Dob (za godinu)	0.99 (0.96-1.03)	0.690
MELD (za 1 jedinicu)	1.00 (0.82-1.18)	0.962
<hr/>		
Dob (za godinu)	0.97 (0.94-1.02)	0.209
ALBI (za jednu jedinicu)	3.45 (1.49-8.38)	0.003

Obzirom na mali broj bolesnika, te uzevši u obzir da su za ostale parametre, poput postojanja MVI, varikoziteta jednjaka, resekcijskog ruba itd., uvijek dobivane po dvije skupine od kojih je jedna izrazito mala, sa svega nekoliko bolesnika, ovi drugi parametri nisu se mogli koristiti u univarijatnim pa tako niti u multivarijatnim analizama rizika. Prema tome, jedino je bila moguća analiza koja je uključivala kontinuirane varijable kao što su dob, TTD (*total tumor diameter*, odnosno zbroj promjera svih tumora), MELD i ALBI score. Koristeći ove parametre, konstruirana su tri modela od kojih je svaki sadržavao dob kao logičnu biološku varijablu združenu sa smrtnim ishodom (viša dob uvijek znači bližu smrt u odnosu na nižu dob). Sva tri modela korigirana su za vrijednost dobi, a rezultati su pokazali kako ukupna veličina tumora te ALBI, ali ne i MELD score, predstavljaju faktore koji statistički značajno povećavaju rizik lošeg postoperativnog ishoda (15% za svakih 5 mm veličine tumora i 345% za 1 ALBI jedinicu!)

6. RASPRAVA

Retrospektivno istraživanje provedeno u KB Dubrava pokazalo je da ALBI score, kao pokazatelj jetrene funkcije, može poslužiti kao prediktor preživljenja u bolesnika s kompenziranom cirozom kod kojih se planira resekcija jetre zbog hepatocelularnog karcinoma. Brojčano veća vrijednost ALBI scorea predstavlja veći rizik od smrti bolesnika nakon resekcije hepatocelularnog karcinoma, tj. veća vrijednost ALBI scorea predstavlja manje preživljenje i kao takva, može poslužiti u predikciji preživljenja. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju primarno postavljenu hipotezu.

Studije provedene s ciljem analize ALBI scorea u predikciji preživljenja ukazuju na to da i unutar iste skupine prema Child-Pugh klasifikaciji (A), nalazimo bolesnike s različitom funkcijom jetre, koja se očituje u različitim vrijednostima ALBI scorea. Takvi rezultati dobiveni su i u ovoj retrospektivnoj studiji, obzirom da je svih 38 pacijenata bilo unutar iste skupine (A), a dobiven je spektar vrijednosti ALBI scorea. Također, pridružene su im i različite vrijednosti MELD scorea.

U Uvodu je spomenuto istraživanje u kojem je resekcija HCC korištena kao terapijska opcija i kod starijih pacijenata s HCC-om (Kim, 2015), s time da su „starijima“ smatrani oni koji su bili u starosnoj dobi iznad 70 godina. Iako je ovim istraživanjem obuhvaćen manji broj bolesnika u odnosu na spomenuto istraživanje, njih 38 naspram 219 pacijenata u prvom istraživanju, važno je naglasiti da i ovo istraživanje obuhvaća bolesnike približne životne dobi. Naime, prosječna dob naših ispitanika bila je 66.5 godina, najstariji pacijent imao je 82 godine, a resekciji su bili podvrgnuti i „stariji“ bolesnici, kako ih se naziva u spomenutom istraživanju. Usprkos značajnoj životnoj dobi najveći broj bolesnika, njih 24 (63,16%) imalo je dobar performans status, tj. bili su ograničeni u fizički napornim aktivnostima, ali pokretni i sposobni za lakši rad ili rad u sjedećem položaju. Kad se tome doda podatak da su svi bili u Child-Pugh skupini A, s bolešću jetre koja je kompenzirana, tj. da je funkcija njihove jetre bila prilično očuvana, jasno je da su se kod izbora kandidata za operacijsko liječenje poštovali kriteriji koji su uzimali u obzir preoperativnu funkciju jetre.

Velika većina bolesnika bila je izvan Milanskih kriterija (23 (60,53%)) uključujući i infiltraciju krvnih žila i metastaze (9 (23,68%)), a svega 6 bolesnika bilo je unutar Milanskih kriterija. Ovaj podatak je logičan jer se bolesnici unutar Milanskih kriterija, u pravilu, upućuju na transplantaciju jetre, ukoliko za to nema kontraindikacija.

Prema etiologiji, najveći broj bolesnika, njih 32 (84,21%), imalo je hepatocelularni karcinom povezan s cirozom jetre, a poznato je da se 70-90% HCC-a razvija na jetri s već postojećom cirozom (Galun, 2008).

Varikoziteti jednjaka, kao klinički ekvivalent značajne portalne hipertenzije, nađeni su u svega 5 (13,16%) bolesnika. Ranije studije iz Japana pokazale su da je resekcija jetre ipak moguća čak i kod klinički značajne portalne hipertenzije, ukoliko se ne radi o vrlo visokim vrijednostima, uz uvjet dobro očuvane sintetsko-ekskretorne funkcije jetre, što je pokazalo i ovo istraživanje. Nažalost, obzirom na vrlo mali broj bolesnika u skupini koja je imala varikozitete, nije bila moguća statistička usporedba u smislu utjecaja varikoziteta na preživljenje u odnosu na bolesnike (većinu) koji nisu imali varikozitete u preoperativnom razdoblju.

Iako je ovo istraživanje obuhvatilo manji broj pacijenata u odnosu na istraživanja opisana u Uvodu, dobiveni rezultati pokazuju određene sličnosti. I u ovom istraživanju, najdulje očekivano preživljenje iznosi 5 godina, ali ranije studije pokazuju da je to svega 25-40% bolesnika koji će ostvariti to petogodišnje preživljenje nakon resekcije.

U ovom istraživanju, procijenjeni medijan preživljenja je 36 mjeseci, a dobivene granice pouzdanosti iznose 16 do 47 mjeseci. Važno je naglasiti kako se radi o istraživanju u kojem nije bilo moguće obuhvatiti veći broj bolesnika, već je i sam početni broj pacijenata iznosio 38 te je to razlog relativno širih i nepreciznih granica pouzdanosti.

Obzirom na mali broj bolesnika, te uzevši u obzir da su za parametre, poput postojanja MVI, varikoziteta jednjaka, resekcijskog rub itd., uvijek dobivane po dvije skupine od kojih je jedna izrazito mala, sa svega nekoliko bolesnika, jedino je bila moguća analiza koja je uključivala kontinuirane varijable kao što su dob, TTD, MELD i ALBI score. Rezultati su pokazali kako ukupna veličina tumora te ALBI, ali ne i MELD score, predstavljaju faktore koji statistički značajno povećavaju rizik lošeg postoperativnog ishoda, odnosno 15% za svakih 5 mm veličine tumora i 345% za 1 ALBI jedinicu. Na taj način potvrđeni su i prethodno publicirani rezultati koji su inicijalno vrednovali ALBI score kao mogući pouzdani alat za predikciju kliničkih ishoda kod bolesnika s cirozom koji će biti liječeni resekcijom jetre.

7. ZAKLJUČAK

1. Vrijednosti ALBI scorea značajno se razlikuju unutar iste Child-Pugh (A) kategorije bolesnika s cirozom jetre.
2. ALBI score može poslužiti kao prediktor preživljenja pacijenata nakon resekcije jetre zbog hepatocelularnog karcinoma.
3. Viša numerička vrijednost ALBI scorea predstavlja veći rizik od smrti nakon resekcije jetre zbog HCC-a. Za 1 ALBI jedinicu rizik lošeg postoperativnog ishoda povećan je za 345%.
4. Ukupna veličina tumora drugi je neovisni prediktor postoperativnog ishoda. Za svakih 5 mm ukupne veličine tumora smrtnost se povećava za 15%.
5. Medijan preživljenja u našoj kohorti bolesnika iznosi 36 mjeseci.

8. LITERATURA

1. Bradić I. Poremećaji protoka krvi kroz jetru. U: Patofiziologija. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. , Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 1072-1073.
2. Gašparov S, Ćorić M, Damjanov I. Bolesti jetre i bilijarnog sustava. U: Patologija. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, Zagreb, Medicinska naklada, 2014, str. 499-502.
3. Jukić S, Nola M, Damjanov I, Gatalica Z, Seiwerth S. Novotvorine. U: Patologija. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, Zagreb, Medicinska naklada, 2014, str. 150-151.
4. Murray RK. Porfirini i žučne boje. U: Harperova ilustrirana biokemija. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 278-280.
5. Murray RK. Proteini plazme i imunoglobulini. U: Harperova ilustrirana biokemija. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 569.
6. Rodwell VW. Razgradnja ugljikova lanca aminokiselina. U: Harperova ilustrirana biokemija. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 254.
7. Weil PA. Organizacija, replikacija i popravak DNA. U: Harperova ilustrirana biokemija. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 333.
8. 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.
9. 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.
10. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology*, 2000, 32, 1224-1229.

11. Briux J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 2011, 53, 1020-1022.
12. Capussotti L, Ferrero A, Vigano L, Muratore A, Polastri R, Bouzari Hedayat. Portal Hypertension: Contraindication to Liver Surgery. *World Journal of Surgery*, 2006, 30, 992-999.
13. Giannini EG, Risso D, Testa R. Prevalence and prognostic meaning of the presence of oesophageal varices in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4, 1374-1384.
14. Ikai I, Arai S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer*, 2004, 101, 796-802.
15. Johnson PJ i suradnici. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach-The ALBI Grade. *JCO*, 2015, 20, 529-531.
16. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 2007, 45, 797-805.
17. 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.
18. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2010, 52, 762-773.
19. Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, Paolicchi A, Carrai M, Maltinti G, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer*, 1995, 76, 1737-1746.
20. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*, 2005, 54, 1151-1156.
21. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapccini GL, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer*, 1992, 15, 925-929.

22. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, De Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 1995, 197, 101-108.
23. 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.
24. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003, 37, 429-442.
25. Llovet JM; Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100, 698-711.
26. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2004, 40, 1352-1360.
27. Takayasu K, Arai S, Ikai I, Omata M, Okida K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology*, 2006, 13, 461-469.
28. 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.
29. 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.
30. Vilarinho S, Taddei T. Therapeutic strategies for hepatocellular carcinoma: new advances and challenges. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2015, Jun, 13, 219-34.
31. Primarni rak jetre, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>, pristupljeno 26.6.2015.
32. Liver Resection, 2015., <http://www.medicinenet.com>, pristupljeno 28.6.2015.
33. Liver Resection, 2014., <http://www.m.webmed.com>, pristupljeno 4.7.2015.

34. Milan criteria in liver transplation, 2015., <http://www.radiopaedia.org>, pristupljeno 29.10.2015.

35. Hepatocellular Carcinoma Staging, 2013., <http://www.emedicine.medscape.com>, pristupljeno 2.11.2015.

9. SAŽETAK

Hepatocelularni karcinom (HCC) je kompleksan zdravstveni problem. Cilj ove studije bila je analiza čimbenika i prognoze preživljenja u cirotičnim bolesnika nakon resekcije hepatocelularnog karcinoma.

Analizirani su preoperativni čimbenici koji bi mogli imati utjecaja na različito preživljenje u reseciranih bolesnika: dob, HCC stadij (ukupna veličina tumora (TTD=zbroj promjera svih tumora); Milanski kriteriji, vaskularna infiltracija, udaljene metastaze), mikrovaskularna invazija, histološka diferencijacija, rubovi resekcije, preoperativna funkcija jetre izražena kroz MELD i ALBI score $[(\log_{10} \text{Bilirubin} \times 0.66) + (\text{Albumin} \times -0.085)]$, prisutnost i stupanj varikoziteta jednjaka (EV). Preživljenje je bilo analizirano od datuma resekcije jetre do datuma smrti, jetrene transplantacije ili kraja praćenja.

Pretraživanjem podataka, identificirano je 38 bolesnika (29 muškaraca i 9 žena, srednje dobi 66,5 (39-82) godina tijekom osmogodišnjeg perioda (2006-2014) u KB Dubrava, prema postavljenoj dijagnozi HCC-a. Srednja vrijednost TTD-a bila je 85 mm (30-240 mm), 6 bolesnika imalo je HCC unutar Milanskih kriterija, a 32 bolesnika (84,2%) imali su alkoholnu bolest jetre. Preoperativna vrijednost MELD scorea bila je 8, a srednja vrijednost ALBI scorea bila je -2,63 (-4,03 do -1,16). U 26 (68,4%) bolesnika, resecirano je 1 ili 2 segmenta jetre, a potpuna evakuacija tumora („čisti rubovi“) postignuta je u 12 (31,6%) bolesnika. 35 tumora je bilo srednje do dobro diferencirano, kod većine (33 (86,8%)) je postojala mikrovaskularna invazija. Tijekom perioda praćenja preminula su 24 pacijenta (najkraće i najdulje vrijeme od operacije do smrti je 0,5 i 62 mj). Procijenjeni medijan preživljenja iznosio je 36 mjeseci. Ukupna veličina tumora i ALBI score pokazali su se kao neovisni prognostički indikatori lošijeg ishoda (HR 1.13 (CI 1.07-1.19) za svakih 5 mm veličine tumora; $p < 0.001$ i HR 3.45 (CI 1.49-8.38) za svaku jedinicu ALBI scorea; $p = 0.003$).

Iako je studija napravljena na 38 bolesnika, njezini su rezultati u skladu s rezultatima objavljenim u stručnoj literaturi.

10. SUMMARY

Hepatocellular carcinoma is a complex health problem. The aim of this study was to analyse survival and prognostic indicators in cirrhotic patients resected for hepatocellular carcinoma (HCC).

We analyzed preoperative factors that might have influenced different survival of the resected patients: age, HCC stage (total tumor diameter (TTD=sum of diameters of all tumors); Milan criteria, vascular infiltration, distant metastases), microvascular invasion, histological differentiation, resection margins, preoperative liver function as assessed by MELD and ALBI score $[(\log_{10} \text{Bilirubin} \times 0.66) + (\text{Albumin} \times -0.085)]$, presence and grade of esophageal varices (EV). Survival was analyzed from the date of liver resection until death, liver transplantation or the end of follow-up.

By database search we identified 38 patients (29M, 9F, median age 66,5 (38-82) years) resected over 8-year period (2006-2014) in our hospital due to HCC having sufficient diagnostic work-up to be included in this analysis. Median TTD was 85 (30-240) mm, 6 patients had HCC within Milan criteria and 32 pts (84,2%) had alcoholic liver disease. Preoperative MELD was 8, and median ALBI score -2,63 (-4,03 to -1,16). In 26 (68,4%) pts 1 or 2 liver segments were resected and free margin achieved in 12 (31,6%). On pathological examination 35 tumors were moderately to well differentiated, majority having microvascular invasion as well (in 33 (86,8%)). During follow-up period 24 patients died (shortest and longest time from surgery to death 0,5 and 62 months respectively). Estimated median survival time was 36 months. Total tumor diameter and ALBI score were independent prognostic indicators when adjusted for patients' age (HR 1.13 (CI 1.07-1.19) for each 5 mm; $p < 0.001$ and HR 3.45 (CI 1.49-8.38) for each 1 unit; $p = 0.003$ respectively).

Estimated median survival time in our cohort of patients resected for HCC was 36 months. Total tumor diameter and ALBI score were independent prognostic indicators for survival when adjusted for patient's age.

Although it includes only 38 patients, this study shows almost the same results as other similar studies.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Patofiziologija s patologijom
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Analiza vrijednosti ALBI scorea u predviđanju preživljenja bolesnika nakon resekcije hepatocelularnog karcinoma

Ana Kauzlarić

SAŽETAK

Hepatocelularni karcinom (HCC) je kompleksan zdravstveni problem. Cilj ove studije bila je analiza čimbenika i prognoze preživljenja u cirotičnih bolesnika nakon resekcije hepatocelularnog karcinoma.

Analizirani su preoperativni čimbenici koji bi mogli imati utjecaja na različito preživljenje u reseciranih bolesnika: dob, HCC stadij (ukupna veličina tumora (TTD=zbroj promjera svih tumora); Milanski kriteriji, vaskularna infiltracija, udaljene metastaze), mikrovaskularna invazija, histološka diferencijacija, rubovi resekcije, preoperativna funkcija jetre izražena kroz MELD i ALBI score $[(\log_{10} \text{Bilirubin} \times 0.66) + (\text{Albumin} \times -0.085)]$, prisutnost i stupanj varikoziteta jednjaka (EV). Preživljenje je bilo analizirano od datuma resekcije jetre do datuma smrti, jetrene transplantacije ili kraja praćenja.

Pretraživanjem podataka, identificirano je 38 bolesnika (29 muškaraca i 9 žena, srednje dobi 66,5 (39-82) godina tijekom osmogodišnjeg perioda (2006-2014) u KB Dubrava, prema postavljenoj dijagnozi HCC-a. Srednja vrijednost TTD-a bila je 85 mm (30-240 mm), 6 bolesnika imalo je HCC unutar Milanskih kriterija, a 32 bolesnika (84,2%) imali su alkoholnu bolest jetre. Preoperativna vrijednost MELD scorea bila je 8, a srednja vrijednost ALBI scorea bila je -2,63 (-4,03 do -1,16). U 26 (68,4%) bolesnika, resecirano je 1 ili 2 segmenta jetre, a potpuna evakuacija tumora („čisti rubovi“) postignuta je u 12 (31,6%) bolesnika. 35 tumora je bilo srednje do dobro diferencirano, kod većine (33 (86,8%)) je postojala mikrovaskularna invazija. Tijekom perioda praćenja preminula su 24 pacijenta (najkraće i najdulje vrijeme od operacije do smrti je 0,5 i 62 mj). Procijenjeni medijan preživljenja iznosio je 36 mjeseci. Ukupna veličina tumora i ALBI score pokazali su se kao neovisni prognostički indikatori lošijeg ishoda (HR 1.13 (CI 1.07-1.19) za svakih 5 mm veličine tumora; $p < 0.001$ i HR 3.45 (CI 1.49-8.38) za svaku jedinicu ALBI scorea; $p = 0.003$).

Iako je studija napravljena na 38 bolesnika, njezini su rezultati u skladu s rezultatima objavljenim u stručnoj literaturi.

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

Rad sadrži: 33 stranice, 1 grafički prikaz, 7 tablica i 28 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Hepatocelularni karcinom, ALBI score

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

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

Dr. sc. Željko Romić, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Ivana Perković, *viša asistentica-znanstvena novakinja Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: studeni 2015.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pathophysiology and pathology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

ALBI score for survival prediction in patients resected for hepatocellular carcinoma

Ana Kauzlarić

SUMMARY

Hepatocellular carcinoma is a complex health problem. The aim of this study was to analyse survival and prognostic indicators in cirrhotic patients resected for hepatocellular carcinoma (HCC).

We analyzed preoperative factors that might have influenced different survival of the resected patients: age, HCC stage (total tumor diameter (TTD= sum of diameters of all tumors); Milan criteria, vascular infiltration, distant metastases), microvascular invasion, histological differentiation, resection margins, preoperative liver function as assessed by MELD and ALBI score $[(\log_{10} \text{Bilirubin} \times 0.66) + (\text{ALbumin} \times -0.085)]$, presence and grade of esophageal varices (EV). Survival was analyzed from the date of liver resection until death, liver transplantation or the end of follow-up.

By database search we identified 38 patients (29M, 9F, median age 66,5 (38-82) years) resected over 8-year period (2006-2014) in our hospital due to HCC having sufficient diagnostic work-up to be included in this analysis. Median TTD was 85 (30-240) mm, 6 patients had HCC within Milan criteria and 32 pts (84,2%) had alcoholic liver disease. Preoperative MELD was 8, and median ALBI score -2,63 (-4,03 to -1,16). In 26 (68,4%) pts 1 or 2 liver segments were resected and free margin achieved in 12 (31,6%). On patohistological examination 35 tumors were moderately to well differentiated, majority having microvascular invasion as well (in 33 (86,8%)). During follow-up period 24 patients died (shortest and longest time from surgery to death 0,5 and 62 months respectively). Estimated median survival time was 36 months. Total tumor diameter and ALBI score were independent prognostic indicators when adjusted for patients' age (HR 1.13 (CI 1.07-1.19) for each 5 mm: $p < 0.001$ and HR 3.45 (CI 1.49-8.38) for each 1 unit; $p = 0.003$ respectively).

Estimated median survival time in our cohort of patients resected for HCC was 36 months. Total tumor diameter and ALBI score were independent prognostic indicators for survival when adjusted for patient's age.

Although it includes only 38 patients, this study shows almost the same results as other similar studies.

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

Thesis includes: 33 pages, 1 figure, 7 tables and 35 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, ALBI score

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

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

Željko Romić, Ph.D. Full Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Ivana Perković, Ph.D. Senior Assistant University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: November 2015.