

# Hepatocelularni karcinom kao komplikacija ciroze jetre

---

Lanusović, David

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:673021>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ  
MEDICINA

David Lanusović  
HEPATOCELULARNI KARCINOM KAO KOMPLIKACIJA CIROZE JETRE  
Diplomski rad

U Rijeci, 2024. godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ  
MEDICINA

David Lanusović

HEPATOCELULARNI KARCINOM KAO KOMPLIKACIJA CIROZE JETRE

Diplomski rad

U Rijeci, 2024. godina

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Goran Poropat, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.
2. prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.
3. doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.

Rad sadrži 44 stranice, 4 slike, 1 tablicu, 78 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

*Tijekom pisanja ovoga diplomskog rada, ali i tijekom svih šest godina studija, imao sam veliku potporu svojih roditelja, sestre i brata, koji su mi u svakom trenutku bili spremni pružiti savjet ili u najmanju ruku dobronamjernu motivacijsku poruku koja je u teškim trenucima studija i pisanja ovoga rada bila snaga i putokaz kojim sam svoje fakultetsko obrazovanje priveo kraju.*

*Osim najuže obitelji, jednaku sam motivaciju crpio od članova šire obitelji, prijatelja, kolega na fakultetu i poznanika. Tih je ljudi previše da ih imenujem, no njihova dobrota i spremnost za pomoć bili su mi potpora i vodilja tijekom ovih šest godina studiranja. Također, želim zahvaliti svima i na strpljenju koje su imali, jer znam da je bilo dana kada ga je zaista trebalo biti.*

*Nadalje, velika zahvala ide profesoru Goranu Poropatu koji mi je svojim stručnim mentorstvom olakšao pisanje diplomskog rada. Hvala Vam na svakom savjetu, svakom literaturnom izvoru koji ste mi preporučili te povjerenju kada ste pristali biti mentorom ovoga rada.*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. HEPATOCELULARNI KARCINOM.....	2
3.1. Epidemiologija .....	3
3.2. Etiologija .....	4
3.2.1. Virusni hepatitis.....	5
3.2.2. Nealkoholna masna bolest jetre.....	7
3.2.3. Alkohol.....	8
4. PATOFIZIOLOGIJA I PATOGENEZA NASTANKA HCC-a.....	9
5. PROBIR I PREVENCIJA HCC-a .....	12
5.1. Probir.....	12
5.2. Prevenција .....	15
6. DIJAGNOSTIKA .....	17
6.1. Dijagnostički algoritam temeljen na veličini tumorske lezije .....	17
6.2. Dijagnostički algoritam koji nije temeljen na veličini tumorske lezije.....	18
7. KLASIFIKACIJA HCC-a .....	19
7.1. Barcelonski sustav za rak jetre (BCLC) .....	20
7.2. Okuda sistem .....	21
7.3. TNM klasifikacija .....	21
7.4. Child-Pugh klasifikacija i MELD sustav .....	22
8. LIJEČENJE .....	23
8.1. Kirurška terapija .....	24
8.1.1. Resekcija jetre .....	24
8.1.2. Transplantacija jetre .....	25
8.2. Lokoregionalna terapija.....	26
8.3. Sistemska terapija.....	27
9. RASPRAVA.....	28
10. ZAKLJUČAK .....	29
11. SAŽETAK .....	30
12. SUMMARY .....	31
13. LITERATURA .....	32
14. ŽIVOTOPIS .....	44

**Popis skraćenica i akronima:**

HCC – hepatocelularni karcinom

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

ALD – Alcoholic Liver Disease

AFLD – Alcoholic Fatty Liver Disease

SZO – svjetska zdravstvena organizacija

NASH – nealkoholni steatohepatitis

ER – endoplazmatski retikulum

ALD – alkoholom izazvana bolest jetre

NK stanice – stanice prirodne ubojice

IL-6 – interleukin-6

TNF- $\alpha$  – faktor nekroze tumora alfa

TERT – telomeraza reverzna transkriptaza

AFP – alfa fetoprotein

UZV – ultrazvuk

SVR – održiv virološki odgovor

CT – kompjuterizirana tomografija

MR – magnetska rezonancija

CLIP - Cancer of the liver Italian program

BCLC - Barcelona Clinic Liver Cancer

TNM – tumor, čvor, metastaza

FLR – Future liver remnant

PVE – portal vein embolization

## 1. UVOD

Hepatocelularni karcinom (HCC) zloćudni je primarni tumor jetre koji se razvija izravno iz hepatocita, glavnih funkcionalnih stanica jetre. Ovaj tumor predstavlja najčešći oblik hepatalnog tumora i značajan je globalni zdravstveni problem (1). Treći je vodeći uzrok smrtnosti povezane s rakom u svijetu te je vodeći uzrok smrti uzrokovane komplikacijama ciroze jetre (1, 3). Često se razvija u kontekstu kronične bolesti jetre, posebice ciroze jetre bilo kojeg uzroka, a najuobičajenije temeljne etiologije su infekcija virusom hepatitisa B (HBV) ili virusom hepatitisa C (HCV) te alkoholna ili nealkoholna masna bolest jetre (2). Ciroza dovodi do stvaranja ožiljnog tkiva i regenerativnih čvorova. Ova kontinuirana regeneracija stanica i prisutnost kronične upale stvaraju povoljno okruženje za razvoj malignih stanica, što rezultira nastankom HCC-a (16). Unatoč napretku u dijagnostici i liječenju, HCC često ostaje nedijagnosticiran sve dok ne dosegne uznapredovalu fazu, zbog čega je stopa preživljavanja relativno niska. Poseban naglasak stavlja se na važnost preventivnih mjera i strategija, koje uključuju cijepljenje protiv hepatitisa B, učinkovito liječenje hepatitisa C, redovito praćenje bolesnika s cirozom jetre te promicanje zdravih životnih stilova, u cilju smanjenja incidencije HCC-a (4).



## 2. SVRHA RADA

Svrha je ovog diplomskog rada prikazati napredovanje ciroze jetre do stanja u kojem se pojavljuju komplikacije bolesti, od kojih je najvažniji HCC. Rad se temelji na opisu HCC-a, ciroze jetre i njihove povezanosti te dijagnostičkih metoda i principa liječenja HCC-a.

Budući da je HCC jedan od vodećih uzroka smrtnosti povezane s rakom u svijetu te je vodeći uzrok smrtnosti uzrokovane komplikacijama ciroze jetre, bitno je razumjeti složene mehanizme koji povezuju cirozu jetre i HCC.

Identifikacija čimbenika rizika, napredak u dijagnostičkim tehnikama i liječenju bolesti može izravno utjecati na kliničku praksu. To vodi razvoju uspješnijih preventivnih strategija, što bi naposljetku moglo rezultirati smanjenjem prevalencije i mortaliteta povezanog s ovim tumorom, ali i pospješiti ishode liječenja.

## 3. HEPATOCELULARNI KARCINOM

Hepatocelularni karcinom (hepatom) najčešći je oblik tumora jetre koji karakterizira maligna degeneracija hepatocita. Predstavlja približno 90 % svih slučajeva primarnih tumora jetre te je treći vodeći uzrok smrtnosti povezanih s rakom u svijetu, uz incidenciju od 850 000 novih slučajeva godišnje (4).

HCC obično nastaje na pozadini kronične bolesti jetre s dugotrajnom inflamacijom, što je tipično za cirozu jetre, koja može biti uzrokovana različitim faktorima, od kojih treba istaknuti hepatitis B ili C, prekomjernu konzumaciju alkohola, nealkoholnu masnu bolest jetre (*eng. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD*) te izloženost aflatkosinima. Tumor se može razvijati kao velika solitarna tvorba – tzv. masivni oblik, zatim se može prezentirati kao višestruki čvorovi koji predstavljaju multinodularni oblik ili može difuzno zahvatiti parenhim jetre pa ga

nazivamo difuzno infiltrirajućim oblikom tumora jetre (5).

U posljednje se vrijeme HCC sve češće otkriva u asimptomatskoj fazi zbog svjesnosti njegove pojavnosti u bolesnika s kroničnom bolešću jetre. Ako simptomi postoje, najčešće se očituju u kasnoj fazi bolesti kao neočekivani gubitak tjelesne mase i smanjenje apetita, opća slabost i umor, bol pod desnim rebrenim lukom koja se može širiti u desno rame. Također, u kliničkom se statusu često mogu pronaći znakovi poput hepatomegalije, žutila kože i bjeloočnica, ascitesa, sklonosti krvarenju i pojavi modrica zbog smanjene jetrene funkcije, a sve to nastaje u sklopu podležeće kronične bolesti jetre koja pogoduje malignoj pretvorbi hepatocita i posljedičnom nastanku HCC-a. Nedostatak specifičnih simptoma otežava ranu dijagnozu bolesti, što rezultira kasnim otkrivanjem tumora kada su terapijske opcije znatno ograničene (6).

### **3.1. Epidemiologija**

HCC se nalazi na šestom mjestu po učestalosti u svijetu kao primarni maligni tumor jetre te je treći vodeći uzrok globalne smrtnosti povezane s rakom u 2020. godini prema GLOBOCAN bazi podataka (1, 7). Procjenjuje se da u svijetu od HCC-a godišnje oboli oko 850 000 ljudi, uz 810 000 smrtnih slučajeva (32).

Muškarci imaju veći rizik od razvoja raka jetre u usporedbi sa ženama. Među muškarcima, to je četvrti najčešći rak i drugi vodeći uzrok smrtnosti povezane s rakom, a globalni omjer incidencije HCC-a između muškaraca i žena iznosi 2,8:1 (7). Spolna razlika u incidenciji HCC-a može biti povezana sa zaštitnim učinkom estrogena i manjom izloženošću čimbenicima rizika za razvoj HCC-a u žena (8).

Epidemiologija HCC-a značajno se promijenila u proteklom desetljeću. Postoje značajne globalne varijacije koje se uglavnom pripisuju razlikama u čimbenicima rizika za HCC, kao što su virusni hepatitis i izloženost različitim kancerogenim tvarima (8).

Smanjenje broja slučajeva povezanih s virusnim hepatitisom u određenim dijelovima svijeta nadoknađeno je povećanjem broja slučajeva povezanih s alkoholnom bolešću jetre (*eng. Alcoholic Liver Disease, ALD*) i NAFLD-om u zapadnim zemljama (3).

Učestalost HCC-a progresivno raste s godinama u svim populacijama, dosežući svoj vrhunac oko 70. godine. Dobne krivulje HCC-a značajno se razlikuju u različitim zemljama, što ukazuje na varijabilnost u izloženosti čimbenicima rizika. Pa tako, u kineskoj populaciji i crnačkoj afričkoj populaciji srednja vrijednost dobi bolesnika s tumorom znatno je manja. To je u oštroj suprotnosti s Japanom, gdje je incidencija HCC-a najveća u muškaraca dobi od 70 do 79 godina (9).

Obrazac pojave HCC-a pokazuje značajnu geografsku neuravnoteženost, s najvišim stopama incidencije u istočnoj Aziji (više od 50 % slučajeva u Kini) i subsaharskoj Africi, zajedno čineći oko 85 % svih slučajeva. Mongolija ima najveću incidenciju od 93,7 na 100 000, ali Kina ima najveći broj slučajeva zbog povišene stope (18,3 na 100 000) i najveće svjetske populacije (1,4 milijarde ljudi) (10). U Europi je incidencija niža, s iznimkom južne Europe, gdje je učestalost HCC-a u muškaraca i dalje visoka (11). Također, uočene su brojne socioekonomske razlike u incidenciji HCC-a, smrtnosti i preživljenju. Učestalost HCC-a i mortalitet značajno variraju ovisno o rasi i etničkoj pripadnosti u Sjedinjenim Državama, s povećanom incidencijom u afroameričkom i latinoameričkom stanovništvu (12).

Nedavno je pandemija COVID-19 donijela dodatne promjene s velikim utjecajem na epidemiologiju kroničnih bolesti jetre, kao rezultat povećane socijalne izolacije, povećane ovisnosti o alkoholu i lošeg pristupa skrbi o mentalnom zdravlju (1).

### **3.2. Etiologija**

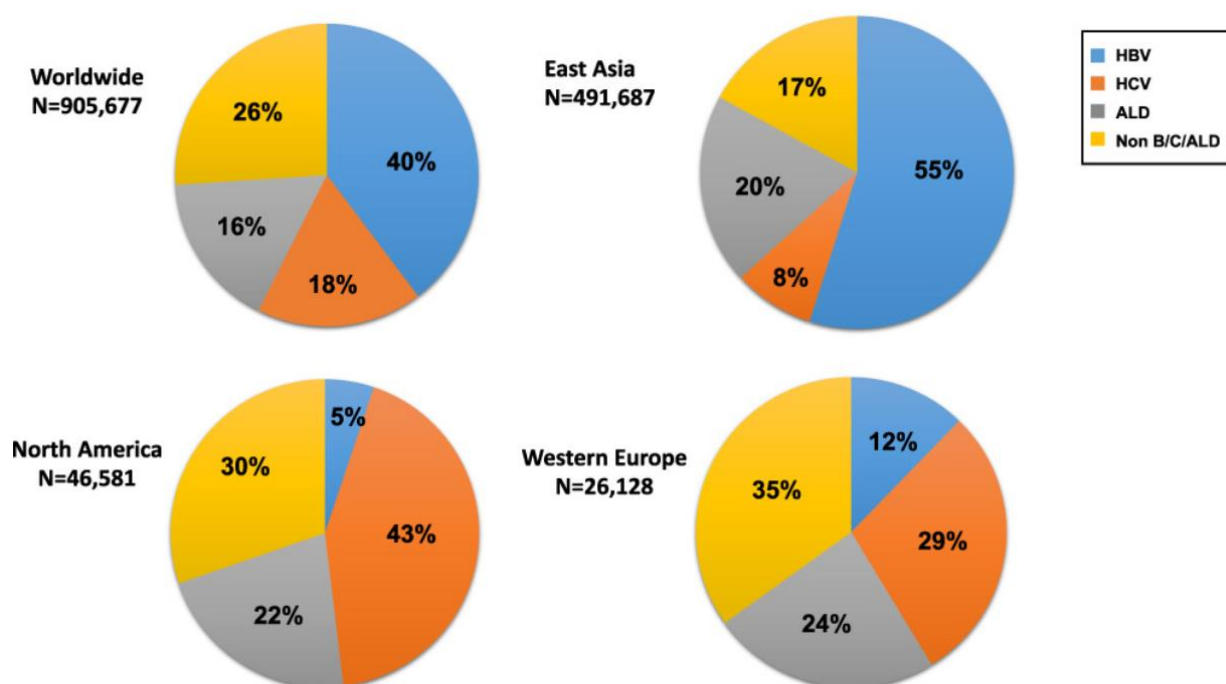
HCC je primarni maligni tumor jetre koji se najčešće javlja u kontekstu kronične bolesti jetre. Oko 90 % slučajeva HCC-a povezano je s poznatom podležećom etiologijom koja je

kompleksna te uključuje različite virusne, metaboličke, okolišne i genetske čimbenike rizika (9). Najznačajniji čimbenici rizika za HCC uključuju kroničnu infekciju virusom hepatitisa B (HBV) i virusom hepatitisa C (HCV), prekomjernu konzumaciju alkohola, dijabetes, pretilost te ALD i NAFLD (13). Utjecaj cijepljenja novorođenčadi protiv hepatitisa B, koji je već primijećen kod mladih odraslih u određenim zemljama, bit će još izraženiji kako te skupine postaju starije. Nadalje, učinkoviti tretmani za kronične infekcije HBV i HCV trebali bi doprinijeti smanjenju incidencije HCC-a povezanog s tim virusima. Nažalost, porast prevalencije metaboličkih faktora rizika za HCC, kao što su metabolički sindrom, pretilost, dijabetes tipa II i NAFLD, sve više postaje glavni uzrok HCC-a na globalnoj razini. Nadalje, izloženost aflatoksinima, pušenje cigareta, prekomjerna konzumacija alkohola, smanjena konzumacija povrća, unos anorganskog arsena, izloženost radioaktivnom torijevom dioksidu, preopterećenje željezom te uporaba oralnih kontraceptiva i anaboličkih steroida, također su dokumentirani kao čimbenici rizika koji povećavaju učestalost pojave HCC-a (14). Iako su značajni naponi u ranoj dijagnostici i poboljšanju terapije neophodni za liječenje hepatocelularnog karcinoma, jednako su hitni i naponi u primarnoj prevenciji usmjereni na smanjenje prevalencije pretilosti i dijabetesa te kontrolu izloženosti mikotoksinima.

### 3.2.1. Virusni hepatitis

Infekcije virusom hepatitisa B i C najčešći su čimbenici rizika za razvoj HCC-a, uzrokujući 80% slučajeva u svijetu. Kronična HBV infekcija vodeći je uzrok HCC-a u zemljama istočne Azije i većine afričkih zemalja, izuzev sjeverne Afrike gdje je prevalencija HCV-a veća (15). HBV i HCV su virusi koji se prenose krvlju, pri čemu se HCV također može prenositi i drugim tjelesnim tekućinama. Glavni načini prijenosa uključuju razmjenu igala najčešće u intravenskih ovisnika, prijenos s majke na dijete te druge kontakte sa zaraženom krvlju (16). HBV je poznat izravni karcinogen jetre, s obzirom na njegovu sposobnost da se integrira u genom domaćina u obliku kovalentno zatvorene kružne DNA. Više studija pokazalo je vezu

između HBV infekcije i razvoja HCC-a kod pacijenata sa ili bez ciroze. S druge strane, virus hepatitisa C uzrokuje HCC stvaranjem upalnog okruženja koje uzrokuje jetrenu fibrozu, odnosno cirozu (17). U područjima s visokom prevalencijom tih infekcija, postoji rizik od istovremene infekcije HBV-om i HCV-om, što dodatno povećava opasnost od razvoja HCC-a. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), 257 milijuna ljudi, odnosno 3,3 % globalne populacije, živi s kroničnom HBV infekcijom, dok 71 milijun ljudi ima kroničnu HCV infekciju. U 2018. godini, 54,5 % novih globalnih slučajeva HCC-a pripisuje se HBV infekciji, dok se 21,2 % pripisuje HCV infekciji. Prevalencija HBV i HCV infekcije varira globalno prema geografskim razlikama. Prema najnovijim podacima SZO-a, prevalencija HBV infekcije varira u različitim SZO regijama, od 0,7 % u Američkoj regiji do 6,2 % u regiji zapadnog Pacifika (16).



Slika 1: Etiologija raka jetre temeljena na GLOBOCAN-u 2020. god (71)

Iako specifično liječenje za HBV infekciju ne postoji, sigurno i učinkovito cjepivo pruža zaštitu protiv virusa čak u 99 % slučajeva, dok antivirusni lijekovi mogu usporiti napredovanje

oštećenja jetre. Vjerojatnost kronične infekcije HBV-om povezana je s dobi, pri čemu je rizik veći kod djece. Što se tiče HCV infekcije, prevalencija se procjenjuje temeljem prisutnosti antitijela na HCV u krvi, pri čemu je najviša prevalencija zabilježena u Središnjoj Aziji i Središnjoj Africi. Oko 30 % zaraženih HCV-om spontano eliminira virus u roku od 6 mjeseci, dok preostalih 70 % razvija kroničnu infekciju, no većina njih može biti izliječena antivirusnim lijekovima (16, 17).

### 3.2.2. Nealkoholna masna bolest jetre

Masna bolest jetre najčešći je faktor rizika za HCC u razvijenom svijetu i drugi vodeći uzrok transplantacije jetre povezane s HCC-om u Sjedinjenim Američkim Državama (17). NAFLD se odnosi na spektar stanja jetre koja se kreću od steatoze do njezine agresivnije manifestacije, a to je nealkoholni steatohepatitis (NASH). To je najčešći poremećaj jetre s globalnom prevalencijom od približno 25 %. Oko 20 % pacijenata sa steatozom ili ranim NAFLD-om napreduje do NASH ciroze, a od njih, 2,6 % doživi daljnju progresiju do HCC-a. Iako je taj postotak manji nego za druge etiologije, činjenica da se predviđa porast slučajeva NAFLD-a za 21 % i NASH-povezanog HCC-a za 137 % u SAD-u između 2015. i 2030. godine predstavlja značajnu zabrinutost (16). Pretilost i dijabetes dva su ključna čimbenika rizika za NAFLD, a porast slučajeva NAFLD-a u posljednjem desetljeću povezan je s povećanjem globalne incidencije pretilosti i dijabetesa (73). Patologija NAFLD-a je slična bolesti masne jetre uzrokovane konzumacijom alkohola, pri čemu se etiologija ne može pripisati kroničnom unosu alkohola, što je jasno iz naziva. Prva faza NAFLD-a je jednostavna masna jetra, koja je karakterizirana prekomjernim nakupljanjem triglicerida u hepatocitima. To se može dogoditi zbog povećane lipolize visceralnog masnog tkiva koje se prenosi u jetru, prekomjerne *de novo* lipogeneze u jetri ili konzumacije hrane bogate mastima. Višak slobodnih masnih kiselina remeti ravnotežu lipida unutar stanica, oštećuje stanične organele poput mitohondrija i ER-a te uzrokuje ozljedu i smrt stanica. Kao odgovor na ozljedu hepatocita dolazi do aktivacije

imunološkog sustava, između ostalog i makrofaga u jetri koji otpuštaju upalne citokine što rezultira kroničnom upalom koja može kulminirati do HCC-a (16). Otprilike 10 % – 20 % slučajeva HCC-a u Sjedinjenim Američkim Državama pripisuje se cirozi uzrokovanoj NASH-om (17). Konzumacija kave pokazala je zaštitni učinak protiv bolesti jetre kod pacijenata s NASH-om i protiv razvoja HCC-a (72).

### 3.2.3. Alkohol

Alkoholna ciroza predstavlja drugi najčešći faktor rizika za HCC u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi, odmah poslije NASH-a. Meta-analiza 19 studija (n = 5,650) koju je provela Svjetska zaklada za istraživanje raka, pokazala je statistički značajan porast rizika od 4% za svakih 10 g alkohola konzumiranih dnevno. Ipak, čini se da je apsolutni rizik od razvoja HCC-a kod pacijenata s cirozom uzrokovanom alkoholom niži nego kod onih s cirozom izazvanom kroničnim virusnim hepatitisom (15). Alkoholom izazvana bolest jetre (ALD) čini oko 30 % slučajeva HCC-a, uključujući pojave HCC-a gdje drugi čimbenici rizika, poput pretilosti, dijabetesa, infekcije virusima hepatitisa, mogu koegzistirati s ALD-om (16). Prvi znak oštećenja jetre zbog zlouporabe alkohola je steatoza (*eng. Alcoholic Fatty Liver Disease, AFLD*), koja je obično asimptomatska. Iako više od 90 % teških alkoholičara razvija AFLD, to je reverzibilno stanje i samo oko 30 % njih napreduje do teškog ALD-a. Kronični alkoholni hepatitis može uzrokovati fibrozu zamjenom normalnog parenhimskog tkiva jetre vezivnim tkivom kao rezultat neravnoteže između sinteze i razgradnje komponenti izvanstaničnog matriksa. Fibroza je povezana sa smanjenjem broja i učinkovitosti NK stanica (stanice prirodne ubojice) te povećavanjem aktivnosti zvjezdastih stanica jetre koje se transdiferenciraju u miofibroblaste koji proizvode komponente izvanstaničnog matriksa kao što su kolagen tip I, III i IV, fibronektin, hijaluron i proteoglikani. Regresija rane fibroze moguća je prestankom konzumacije alkohola, dok dugotrajna fibroza vodi do ciroze i HCC-a (16, 17). Zabilježeni su podaci koji ukazuju da je alkohol jači faktor rizika za HCC kod žena nego kod muškaraca,

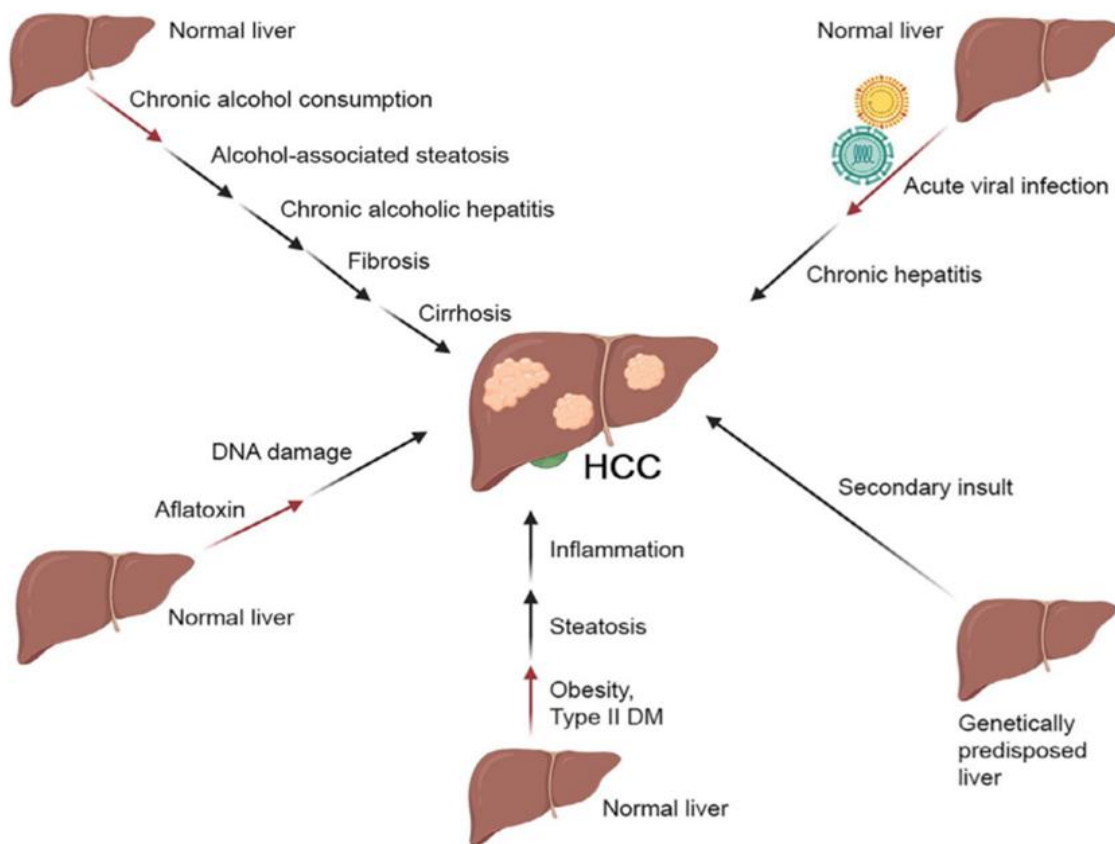
možda zbog evolucijskih praksi konzumacije alkohola ili niže razine endogene alkohol dehidrogenaze prisutne u želučanoj sluznici u žena (18).

#### **4. PATOFIZIOLOGIJA I PATOGENEZA NASTANKA HCC-a**

HCC je složen i heterogen tumor jetre koji nastaje kao rezultat višestupanjskog procesa, a uključuje multifaktorijalnu etiologiju te razne molekularne mehanizme (14). Najčešće se razvija u kontekstu ciroze jetre koja je široko rasprostranjena diljem svijeta i može biti posljedica različitih uzroka, poput pretilosti, NAFLD-a, ALD-a, HBV ili HCV infekcije, autoimunih bolesti (autoimuni hepatitis, primarni bilijarni kolangitis, primarni sklerozirajući kolangitis), te nekih genetskih poremećaja koji uključuju hemokromatozu, Wilsonovu bolest te deficijenciju alfa-1 antitripsina (16, 19). Ciroza se razvija nakon dugotrajnog razdoblja upale koja rezultira zamjenom zdravog parenhima jetre fibroznim tkivom i regenerativnim čvorićima, što dovodi do strukturnih i funkcionalnih poremećaja jetre. Bolest evoluira od asimptomatske faze (kompenzirana ciroza) do simptomatske faze (dekompenzirana ciroza), čije komplikacije nerijetko rezultiraju malignom pretvorbom i nastankom HCC-a (19). Inicijalni koraci uključuju razvoj nodula s niskim stupnjem displazije, koji se mogu transformirati u nodule s visokim stupnjem displazije, a potom u rane stadije HCC-a. Procjenjuje se da cirotični događaj u čak 80-90% slučajeva prethodi nastanku HCC-a (16). Ključni patofiziološki mehanizmi koji povezuju cirozu jetre i nastanak HCC-a uključuju upalne procese koji rezultiraju povećanom proizvodnjom citokina, poput interleukina-6 (IL-6) i faktora tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ). Oslobođanje citokina i kemokina potiče neprestanu proliferaciju hepatocita i stvaranje regenerativnih nodula, što povećava vjerojatnost staničnih promjena koje mogu dovesti do mutacija na razini DNA i maligne transformacije (20). Dugotrajna oštećenja jetre i sama ciroza dovode do aktivacije fibrogenih staničnih populacija kao što su jetrene zvjezdaste stanice (Itove stanice), koje proizvode izvanstanični matriks. Ova fibrozna reakcija stvara staničnu okolinu



koja potiče abnormalnu proliferaciju i preživljavanje tumorskih stanica (21). Pored toga, oksidativni stres igra važnu ulogu u patogenezi HCC-a povezanog s cirozom jer produkti oksidativnog stresa mogu uzrokovati oštećenje DNA hepatocita, povećavajući rizik od genetskih mutacija i maligne transformacije (22). Cirozu jetre često prati disfunkcija imunološkog sustava. Smanjena funkcija imunološkog sustava smanjuje sposobnost organizma da suzbije rast tumorskih stanica i doprinosi progresiji HCC-a.



Slika 2: Pregled različitih etiologija HCC-a i potencijalnih mehanizama koji uzrokuju HCC (16)

Na molekularnoj razini, transformacija cirotičnog tkiva u HCC uključuje nakupljanje somatskih mutacija. Jedan od najvažnijih gena uključenih u ovaj proces je TERT (telomeraza reverzna transkriptaza), koji kodira katalitičku podjedinicu telomeraze. Mutacije u promotoru TERT gena vode do njegove reaktivacije, omogućujući stanicama da izbjegnu replikativno starenje

(senescenciju) te steknu besmrtnost. Ove mutacije su vrlo česte u HCC-u i prisutne su u ranim stadijima bolesti, poput pojave nodula niskog i visokog stupnja displazije (23). Aktivacija Wnt/ $\beta$ -katenin signalnog puta također igra ključnu ulogu u hepatokarcinogenezi. Mutacije u genima kao što su CTNNB1 i AXIN1 rezultiraju deregulacijom ovoga puta, što vodi do povećane proliferacije stanica i otpornosti na apoptozu, programiranu staničnu smrt. Pored toga, p53, tumor supresorski gen, često je mutiran u HCC-u, posebice u slučajevima izloženosti aflatoksinu B1 i HBV infekcijama. Inaktivacija p53 rezultira smanjenom kontrolom staničnog ciklusa i povećanom genetskom nestabilnošću (16, 24). Transformacija cirotičnog tkiva u HCC-u rezultat je složene interakcije između kroničnog upalnog stanja, genetskih mutacija i epigenetskih promjena. Ovi procesi zajedno stvaraju mikrookolinu koja promiče malignu transformaciju i progresiju tumora. Etiologija ciroze značajno utječe na patogenezu, molekularne karakteristike i kliničko ponašanje HCC-a. Pa tako, osobe s kroničnom HBV infekcijom mogu razviti HCC bez potpunog razvoja ciroze jer sam virus ima onkogeno svojstvo. HBV može integrirati svoju DNA molekulu u genom hepatocita te na taj način direktno inducirati onkogenu transformaciju. Umetanje HBV DNA često se događa u regijama gena kao što su TERT, što uzrokuje povećanu aktivnost telomeraze i besmrtnost stanica (26). HCC povezan s HBV infekcijom često se javlja u mlađoj populaciji te ga karakterizira veća sklonost multicentričnom nastanku tumora i rekurenciji nakon liječenja. S druge strane, HCV ne integrira svoj genom u hepatocite, ali kronična infekcija dovodi do stalne upale, oksidativnog stresa i regeneracije jetrenog tkiva te tako povećava rizik od somatskih mutacija. Oboljeli često imaju pridruženu metaboličku bolest jetre poput steatoze, što može utjecati na progresiju bolesti i odgovor na terapiju (27). Kronična konzumacija alkohola pak dovodi do ponavljane ozljede hepatocita, upale i fibroze, što rezultira cirozom i povećanim rizikom za HCC. Alkohol inducira oksidativni stres i formiranje acetaldehida koji može uzrokovati direktne genotoksične učinke. HCC povezan s alkoholnom cirozom obično se razvija kod starijih pacijenata s dugogodišnjom

anamnezom teškog alkoholizma. Ovi pacijenti često imaju komorbiditete poput pankreatitisa ili kardiovaskularnih bolesti, a to, dakako, utječe na ishode liječenja (28). Napose, HCC povezan s NASH-om često se javlja u kontekstu metaboličkog sindroma i povezan je s inzulinskom rezistencijom, pretiološću, dijabetesom tipa 2 i dislipidemijom. Upala i steatoza koje su karakteristične za bolesnike s NASH-om dovode do oksidativnog stresa, lipidne peroksidacije i oštećenja mitohondrija, što rezultira progresijom do ciroze i HCC-a (29).

## **5. PROBIR I PREVENCIJA HCC-a**

Probir i prevencija HCC-a kod pacijenata s cirozom jetre ključni su za smanjenje mortaliteta i poboljšanje kvalitete života. Probir se odnosi na sustavno dijagnosticiranje bolesti u ranoj fazi kod osoba koje nemaju simptome, ali imaju povećani rizik za razvoj bolesti. U slučaju HCC-a, ciljana populacija su pacijenti s cirozom jetre. Prevencija HCC-a pak uključuje strategije za smanjenje rizika od razvoja ciroze i progresije ciroze u HCC.

### **5.1. Probir**

Optimalni testovi probira dizajnirani su za otkrivanje asimptomatske ili subkličičke bolesti te moraju zadovoljiti nekoliko kriterija, uključujući visoku osjetljivost, isplativost i dostupnost. Bolesti pogodne za probir uključuju one koje predstavljaju veliko opterećenje u odabranim populacijama, s dokazanom strategijom liječenja i ishodima koji se poboljšavaju ranom detekcijom. Kada se testovi probira koriste u redovitim intervalima u rizičnim populacijama, to se smatra nadzorom (33). Glavni su ciljevi programa probira za HCC prevencija i otkrivanje raka u vrlo ranoj ili ranoj fazi, kada pacijenti mogu primiti potencijalno kurativne tretmane liječenja. Jedino randomizirano istraživanje provedeno je u Kini gdje je na populaciji od 19 200 kineskih pacijenata s kroničnim hepatitisom B (s cirozom ili bez nje) proveden probir koji je uključivao snimanje abdominalnog ultrazvuka i mjerenje alfa-fetoproteina (AFP) svakih 6 mjeseci. Zabilježeno je smanjenje smrtnosti od 37 % u usporedbi s populacijom pacijenata u

kojih nije proveden probir (30). Još uvijek ne postoje čvrsti podaci koji podržavaju opću primjenu probira, ali međunarodne smjernice ipak preporučuju praćenje visokorizičnih populacija svakih šest mjeseci abdominalnim ultrazvukom (UTZ) sa ili bez određivanja AFP-a u serumu (31). UZV je jeftina i neinvazivna metoda nadzora bez rizika ili izlaganja pacijenta zračenju. Otkrivanje HCC-a ultrazvukom u cirotičnoj jetri ograničeno je karakteristikama same jetre (npr. abnormalna tekstura jetre) te karakteristikama pacijenta (npr. pretilost, ascites, nadustost, i sl.) zbog kojih su prisutna tehnička ograničenja kvalitetne provedbe pretrage (33). Glavni je nedostatak procjene abdominalnim UZV-om činjenica da se oslanja na metodu ovisnu o operatoru, što nudi heterogene rezultate ovisno o stručnosti specijalista za snimanje. Meta-analiza koja je ispitivala karakteristike izvedbe nadzornog UZV-a za otkrivanje ranog HCC-a otkrila je osjetljivost od 94 % za otkrivanje HCC lezija u bilo kojem stadiju i osjetljivost od 63 % za tumore u ranom stadiju (33, 34). S druge strane, AFP je najčešće korišten biomarker za nadzor HCC-a. To je glikoprotein koji je strukturno vrlo sličan albuminu, a proizvodi ga fetalna jetra i žumanjčana vreća tijekom prvog tromjesečja trudnoće te brzo opada nakon rođenja (35). Međutim, postoje kontroverze u vezi vrijednosti AFP-a. Iako neke studije sugeriraju da je AFP najbolji pojedinačni biomarker za HCC i da dopunjuje uporabu ultrazvuka, druge su dovele u pitanje osjetljivost, specifičnost i prediktivnu vrijednost AFP testiranja. Njegova je specifičnost umanjena povišenjem u drugim stanjima kao što su akutni i kronični hepatitis, intrahepatični kolangiokarcinom i embrionalni tumori. Povišene razine AFP-a kod pacijenata s kroničnim HCV-om čine AFP diskutabilnim biomarkerom za svrhe probira HCC-a u ovoj populaciji (31). Pri graničnoj vrijednosti od 20 ng/mL, utvrđeno je da AFP ima osjetljivost između 49 % i 71 % te specifičnost između 49 % i 86 % u otkrivanju HCC-a manjih od 5 cm. Osim bolje implementacije praćenja za rizične pacijente, potrebni su novi testovi za praćenje, posebno za sve veći broj pacijenata s NAFLD-om, kod kojih je izvođenje ultrazvuka često otežano zbog pretilosti (31). Identifikacija čimbenika rizika za HCC i osmišljavanje odgovarajućih metoda

za nadzor populacije visokog rizika ključni su za ranu dijagnozu i bolji ishod. Ovaj proces obično se dijeli na 3 dijela: određivanje čimbenika rizika, probir populacije s čimbenicima rizika za pojedince koje treba pratiti, te osmišljavanje oblika nadzora koji donosi najviše koristi.

Glavni čimbenici rizika za HCC mogu se podijeliti na one koji su povezani s cirozom i one koji nisu povezani s cirozom. Prvi uključuju HBV ili HCV infekciju, alkoholnu cirozu, NAFLD, stadij IV primarnog bilijarnog kolangitisa, genetske uzroke (hemokromatoza i tirozinoza), deficijenciju alfa-1 antitripsina. Čimbenici rizika koji nisu povezani s cirozom uključuju osobe koje su nositelji HBV-a s pozitivnom obiteljskom anamnezom HCC-a, Azijate starije životne dobi (muškarci  $\geq 40$  godina i žene  $\geq 50$  godina) te crnačku populaciju iz Afrike/Sjeverne Amerike zaraženu hepatitisom B (36). Među ovim čimbenicima rizika, ciroza uzrokovana raznim etiologijama najjači je prediktor HCC-a, s godišnjom incidencijom HCC-a od 1-8 % (37). Definicija i opis populacije visokog rizika varirali su prema smjernicama. Unatoč tome, pojedinci s visokim rizikom za razvoj HCC-a koji trebaju biti nadzirani klasificirani su kao populacija visokog rizika i populacija vrlo visokog rizika (38).

Populacija visokog rizika uključuje: pojedince s kroničnim hepatitisom B, pojedince s kroničnim hepatitisom C te pojedince s cirozom jetre (svih uzroka osim HBV-a ili HCV-a). Preporučeni oblik nadzora je UZV i mjerenje serumskih biomarkera svakih 6 mjeseci. Populacija vrlo visokog rizika uključuje: pojedince s cirozom jetre povezanom s hepatitisom B i pojedince s cirozom jetre povezanom s hepatitisom C. Protokol nadzora za te pojedince je UZV i mjerenje biomarkera svakih 3-4 mjeseca, a po potrebi i CT/MRI slikovne metode, posebice za one kod kojih je UZV nepouzdan zbog atrofije jetre, teške pretilosti ili postoperativne deformacije (39). Osim AFP-a, kao serumski biomarkeri mogu se mjeriti i AFP-L3 te des- $\gamma$ -karboksi protrombin (DCP). Ukupni AFP može se podijeliti u tri frakcije, AFP-L1 do AFP-L3, a od ove tri izoforme, frakcija AFP-L3 (*lens culinaris* aglutinin-reaktivni AFP) čini se specifičnijom za HCC jer ju proizvode isključivo HCC stanice. DCP, poznat kao protrombin

induciran nedostatkom vitamina K, vjerojatno je uzrokovan stečenim defektom u posttranslacijskoj karboksilaciji prekursora protrombina u malignim stanicama. DCP je opisan kao koristan alat za nadzor HCC-a jer je neovisan o izlučivanju AFP-a (40). Za procjenu rizika od razvoja HCC-a koristi se i *Toronto hepatocellular carcinoma risk indeks* (THRI). To je medicinski alat koji upotrebljava različite kliničke i laboratorijske parametre kako bi procijenio vjerojatnost razvoja HCC-a u pacijenata s kroničnim bolestima jetre, kao što su ciroza jetre ili kronični hepatitis (74). Komponente koje THRI uključuje su: dob i spol pacijenta, prisutnost ciroze jetre, prisutnost kronične HBV ili HCV infekcije, rezultati laboratorijskih testova kao što je razina serumskog AFP-a te biopsije jetre, ako je dostupna. THRI koristi bodovni sustav gdje se svakom čimbeniku rizika pridaje određena vrijednost. Zbroj bodova daje ukupnu ocjenu koja se koristi za procjenu rizika od razvoja HCC, što je koristan alat za liječnike jer pomaže u identifikaciji pacijenata koji imaju koristi od intenzivnijeg praćenja i ranih intervencija (75). Osim toga, PAGE-B (*Points to Assess Risk of Hepatocellular Carcinoma*) je prognostički model osmišljen za procjenu rizika od razvoja HCC-a u pacijenata s kroničnim hepatitisom B koji su na terapiji tenofovirom ili entekavirom (76). Ovaj model koristi tri glavna parametra za procjenu rizika: dob pacijenta, spol pacijenta te broj trombocita u krvi. Na osnovu ukupnog broja bodova, pacijenti se kategoriziraju u skupine s niskim, srednjim i visokim rizikom. Upotreba PAGE-B modela može pomoći u personalizaciji skrbi za pacijente s hepatitisom B, identificiranju onih s većim rizikom za razvoj HCC-a i usmjeravanju odgovarajućih mjera nadzora i prevencije (77).

## **5.2. Prevencija**

S globalne perspektive, postoje višestruki pristupi za sprječavanje HCC-a. Primarna prevencija je esencijalna. Ona je jedini realan i održiv pristup za smanjenje tereta HCC-a u zemljama s ograničenim resursima gdje je virusni hepatitis endemičan te su resursi za upravljanje virusnim hepatitisom i HCC-om ograničeni (15). Najdjelotvorniji primjer primarne

prevencije je cijepljenje protiv hepatitisa B, a prvi dokazi o učinkovitosti cjepiva protiv hepatitisa B u smanjenju učestalost HCC-a dolaze iz Tajvana nakon uvođenja univerzalnog neonatalnog cijepljenja 1984. godine (23). Iako je neonatalna vakcinacija protiv HBV-a dostupna i preporučena u većini zemalja, pokrivenost vakcinom u najvećim i najnaseljenijim afričkim zemljama s visokom incidencijom HCC-a je samo 40-70 %, što predstavlja jasan prostor za poboljšanje prevencije. Osim toga, postoje dokazi da antivirusno liječenje trudnica u trećem trimestru trudnoće s visokim HBV opterećenjem smanjuje rizik od prijenosa infekcije s majke na dijete (41). Trenutno je otprilike 400 milijuna odraslih osoba zaraženo hepatitisom B, ali nisu svi pod jednakim rizikom za razvoj HCC-a. Za one koji imaju aktivnu bolest i koji primaju liječenje za hepatitis B, rizik od HCC-a je smanjen, iako nije eliminiran (42). Slično tome, liječenje i eradikacija hepatitisa C također rezultira smanjenjem rizika od HCC-a među pacijentima s HCV-om koji postižu održiv virološki odgovor (SVR) interferonskom antivirusnom terapijom. Meta-analize interferonskih terapija pokazale su više od 70 % smanjenje incidencije HCC-a nakon SVR-a, neovisno o stupnju fibroze. Pacijenti s cirozom jetre imaju smanjenu incidenciju HCC-a nakon SVR-a, međutim, relevantan rizik ostaje (9 i 43). Prevencija HCV-a putem vakcinacije trenutno nije moguća, ali minimiziranje prijenosa virusnog hepatitisa screeningom krvnih proizvoda prije transfuzije, korištenjem jednokratnih igala te sterilizacijom kirurških i zubarskih instrumenata temeljne su strategije za smanjenje ijetrogenog prijenosa HBV-a i HCV-a. Postoji nekoliko potencijalnih kemopreventivnih sredstava koja su predložena za smanjenje učestalosti HCC-a u populacijama s rizikom, a ta sredstva uključuju primjenu statina i metformina. Provedena je meta-analiza koja sugerira da metformin smanjuje rizik od HCC-a kod osoba s dijabetesom (44). Nadalje, održavanje zdravog načina života i izbjegavanje faktora rizika za HCC dodatne su strategije za prevenciju HCC-a. Izbjegavanje prekomjerne konzumacije alkohola i hiperkalorične prehrane koja dovodi do

pretilosti i metaboličkog sindroma smanjit će ozljedu jetre povezanu s masnom jetrom i cirozu te povezani teret HCC-a (15).

## 6. DIJAGNOSTIKA

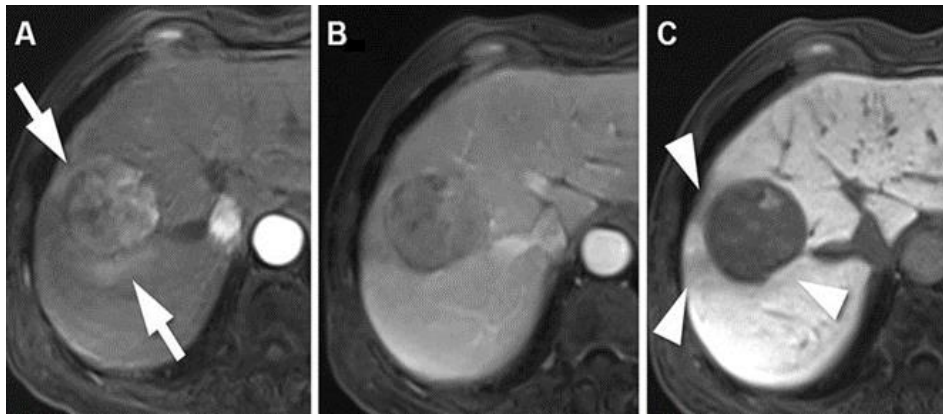
Dijagnoza HCC-a općenito se temelji na kombinaciji kliničkih, laboratorijskih, radioloških te histopatoloških nalaza. Konačna dijagnoza HCC-a može se postaviti na temelju potvrđenih slikovnih kriterija kod osoba s cirozom jetre ili pak biopsijom tkiva u pacijenata koji nemaju posebne rizike za HCC, a to su uglavnom pacijenti bez ciroze jetre. Općenito, ako ultrazvuk otkrije suspektu leziju u osobe koja spada u rizičnu skupinu, postoje 2 algoritma za dijagnozu HCC-a: algoritam temeljen na veličini tumorske lezije i algoritam koji nije temeljen na veličini tumorske lezije (36).

### 6.1. Dijagnostički algoritam temeljen na veličini tumorske lezije

HCC lezije male veličine teško se razlikuju od cirotičnih nodula, a provedene su studije pokazale da mali noduli, posebice oni s promjerom manjim od 1 cm, malo vjerojatno predstavljaju HCC lezije (45). Lezije manje od 1 cm treba pratiti svakih 3 do 6 mjeseci. Zbog njihove male veličine, dijagnosticiranje ovih lezija slikovnim metodama ili biopsijom nije moguće. Ako nakon ponovljenog UZV-a lezija ne raste, takvu je promjenu potrebno i dalje pratiti u intervalima 3 do 6 mjeseci. Ako pak nakon prve UZV kontrole lezija preraste 1 cm ili se poveća razina AFP-a u krvi, daljnji postupci uključuju primjenu ostalih slikovnih metoda (46). Metode slikovnog prikaza nužne su za dijagnozu HCC, a uključuju CT i MR s dinamičkim kontrastom. Temelje se na vaskularnim fazama, gdje je karakteristična pojava lezije u kasnoj arterijskoj, u portalnoj venskoj i u odgođenoj fazi. Tipično obilježje je kombinacija hipervaskularnosti u kasnoj arterijskoj fazi te ispiranja (*washout*) u portalnoj venskoj i/ili odgođenoj fazi, što odražava vaskularne promjene koje se javljaju tijekom hepatokarcinogeneze (32, 47). U snimanju MR-a jetre, često se koristi kontrastno sredstvo Gd-EOB-DTPA



(*gadolinium ethoxybenzyl-diethylenetriaminepentaacetic acid*). Ovaj kontrastni agens sadrži gadolinij koji poboljšava vidljivost struktura unutar tijela tijekom snimanja (48).



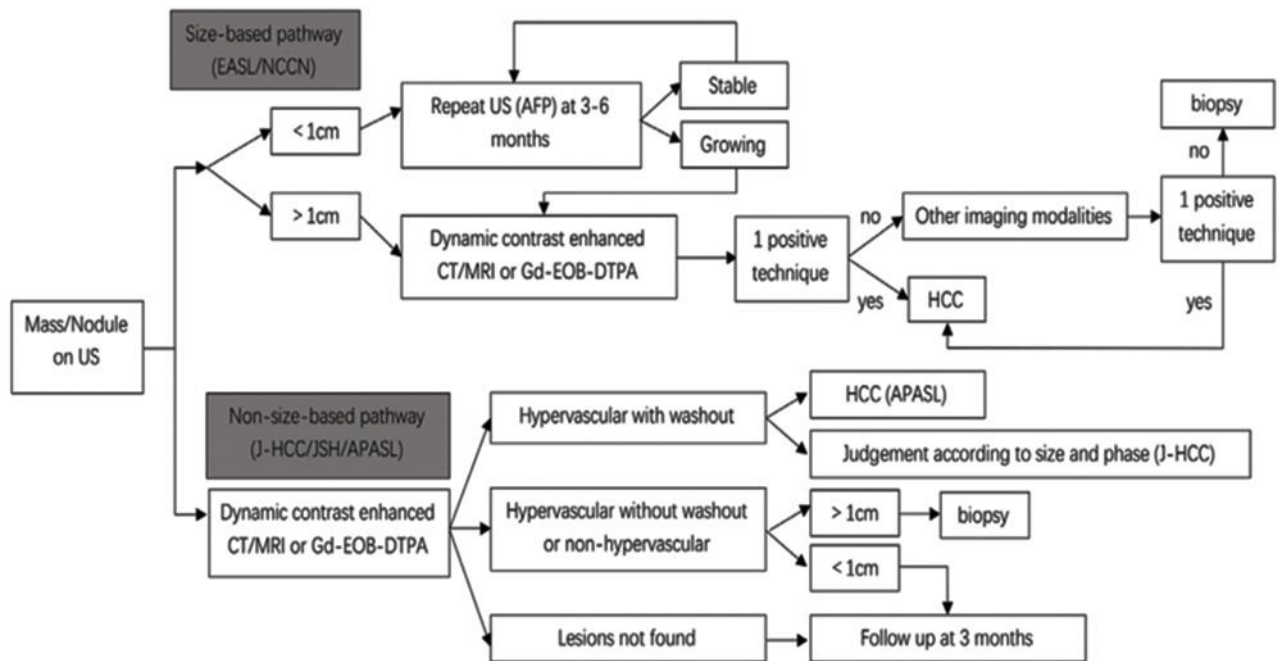
Slika 3: Prikaz HCC-a na MR-u s Gd-EOB-DTPA (48)

Jetrene lezije veće od 1 cm treba evaluirati pomoću dinamičnog kontrastnog CT-a i MR-a, ili MR-a s Gd-EOB-DTPA kontrastom. Prisustvo jednog ili više radioloških znakova smatra se indikativnim za HCC. Ukoliko se niti nakon ovih postupaka ne potvrdi dijagnoza, sljedeći i posljednji korak u dijagnostici lezija većih od 1 cm je biopsija (49). Biopsija se sada sve više koristi jer je potrebna dijagnostička sigurnost kako bi se osiguralo ordiniranje odgovarajuće sistemske terapije, međutim ova pretraga nosi rizik od širenja tumora izvan jetre (31, 36).

## 6.2. Dijagnostički algoritam koji nije temeljen na veličini tumorske lezije

Ovaj algoritam uključuje snimanje dinamičnog kontrastnog CT-a ili MR-a bez obzira na veličinu tumora. HCC se može definitivno dijagnosticirati kada dinamički CT/MR otkrije intenzivni arterijski unos praćen *washout*-om kontrasta. U kontekstu dijagnostike HCC-a, *washout* kontrasta je važan radiološki znak. Nakon inicijalnog pojačanog kontrastiranja (hipervaskularnosti) u arterijskoj fazi, HCC lezije često pokazuju relativno smanjenje intenziteta kontrasta (*washout*) u kasnijim fazama snimanja, što pomaže u razlikovanju malignih tumora od benignih promjena u jetri. Snimanje MR-a s Gd-EOB-DTPA kontrastnim sredstvom smatra se tehnikom za prvu liniju snimanja. U principu, ovo kontrastno sredstvo se

specifično apsorbira u normalnim hepatocitima, rezultirajući pojačavanjem kontrasta. Stoga su HCC lezije koje nemaju normalne hepatocite hipointenzivne, i ta razlika može pomoći u razlikovanju tumora od netumorskih tvorbi jetre (50). Kada napredne slikovne metode otkrivaju samo hipervaskularnost bez *washout*-a, dijagnostički algoritmi se razlikuju od navedenih smjernica na način da nove smjernice ovise o veličini lezije. Ako je veličina lezije veća od 1 cm, trebale bi se provesti druge opcionalne pretrage, uključujući biopsiju jetrene lezije. S druge strane, praćenje u vremenskom intervalu od 3 mjeseca preporuča se pacijentima s lezijama manjim od 1 cm u promjeru i povišenim razinama tumorskih markera (36).



Slika 4: Dijagnostički algoritam za HCC (36)

## 7. KLASIFIKACIJA HCC-a

Određivanja stadija HCC-a je proces klasifikacije raka jetre temeljen na različitim čimbenicima. Pomaže u određivanju težine bolesti, potencijalne prognoze i najadekvatnijeg plana liječenja nakon dijagnoze. Postoji više od 18 sustava za određivanje stadija, svaki s

različitom svrhom te vlastitim prednostima i nedostacima. Sustavi koji se u kliničkoj praksi najčešće koriste su: BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) klasifikacija na temelju koje se donose odluke o planiranju optimalnog liječenja, Okuda i CLIP (*Cancer of the liver Italian program*) sustavi bodovanja za predviđanje preživljavanja te TNM klasifikacija za procjenu proširenosti tumora. Osim sustava stadija za rak jetre, sustavi bodovanja poput Child-Pugh i MELD koriste se za procjenu funkcije jetre, što je također od velike važnosti (16).

### **7.1. Barcelonski sustav za rak jetre (BCLC)**

BCLC klasifikacija je sustav koji se koristi za procjenu stadija HCC-a i odabir optimalnog terapijskog pristupa. Ova klasifikacija ne uzima u obzir samo stadij tumora, već i funkcionalni status jetre, simptome pacijenta i opće zdravstveno stanje. BCLC klasifikacija je široko prihvaćena zbog svoje sveobuhvatnosti i praktične primjene u kliničkoj praksi (51). Sastoji se od 5 stadija, kako slijedi:

- **BCLC 0 (vrlo rani stadij):** pacijent je bez simptoma i ima solitarni tumor manji od 2 cm u promjeru. Funkcija jetre je očuvana (Child-Pugh A), a od terapijskih se protokola preporučuje lokalna ablacija ili kirurška resekcija.
- **BCLC A (rani stadij):** pacijent je bez simptoma i ima solitarni tumor promjera manjeg od 5 cm ili do tri tumorske lezije ukupnog promjera manjeg od 3 cm. Funkcija jetre je očuvana ili djelomično očuvana (Child-Pugh A ili B), a od terapijskih se protokola preporučuje kirurška resekcija, transplantacija jetre, ili lokalna ablacija.
- **BCLC B (intermedijarni stadij):** pacijent je bez simptoma i ima multinodularnu bolest. Funkcija jetre je očuvana ili djelomično očuvana (Child-Pugh A ili B), a od terapijskih se protokola preporučuje transarterijska kemoembolizacija.
- **BCLC C (uznapredovali stadij):** pacijent ima simptome uz prisustvo invazije portalne vene ili ekstrahepatičnog širenja bolesti. Funkcija jetre je očuvana ili djelomično

očuvana (Child-Pugh A ili B), a od terapijskih se protokola preporučuje sistemska onkološka terapija.

- **BCLC D (terminalni stadij):** pacijent ima simptome te dekompenziranu bolest jetre. Funkcija jetre je loša (Child-Pugh C) te se takvom pacijentu preporučuje palijativna skrb. (52)

## 7.2. Okuda sistem

Okuda sistem je klasifikacijski sustav za HCC koji se koristi za procjenu prognoze pacijenata s ovom bolešću. Ovaj sustav je jedan od najstarijih i temelji se na procjeni četiriju kliničkih, donosno laboratorijskim parametrima koji uključuju: prisutnost ili odsutnost ascitesa, razinu albumina u krvi, razinu bilirubina u krvi te postotak jetre zahvaćen tumorom (više ili manje od 50%). Na temelju ovih parametara, pacijenti se razvrstavaju u tri stadija (53).

## 7.3. TNM klasifikacija

Ovo je najčešće korišten sustav u SAD-u koji uključuje veličinu tumora (T), zahvaćenost čvorova (N) i metastatski status (M) za stadij raka jetre. TNM klasifikacija primjenjuje se kod pacijenata kod kojih je planirana resekcija jetre, što je rijetkost. Kako većina pacijenata ima neresektabilan tumor, prognoza više ovisi o funkcionalnom stanju jetre nego o veličini tumora. T se odnosi na veličinu tumora i može biti u jednoj od četiri kategorije (T1, T2, T3 i T4). T1 se odnosi na pojedinačni tumor bez prisutne vaskularne invazije u krvne žile. Potkategorija T1 je T1a gdje spada tumor  $\leq 2$  cm te T1b gdje spada tumor  $> 2$  cm. T2 se odnosi na pojedinačni tumor  $> 2$  cm koji je invadirao u krvne žile ili više od jednog tumora s maksimalnom veličinom tumora  $< 5$  cm. Više od jednog tumora, s najmanje jednim tumorom većim od 5 cm, smatra se T3, a T4 se odnosi na bilo koji tumor s direktnom invazijom u jetrenu ili portalnu venu. Rak se može širiti kroz krvotok u udaljene organe ili kroz limfni sustav do limfnih čvorova. N se odnosi na zahvaćenost obližnjih čvorova te može biti N0 kada se tumor nije proširio i N1 kada se tumor proširio na obližnje limfne čvorove. M označava stanje metastaza. M1 i M0 se odnose na tumor

koji se proširio, odnosno nije proširio na udaljene organe. Različite kombinacije T, N i M klasificirane su u 4 stadija tumora: IA (T1a, N0, M0), I B (T1b, N0, M0), II (T2, N0, M0), III A (T3, N0, M0), III B (T4, N0, M0), IV A (bilo koji T, bilo koji N, M0) i IV B (bilo koji T, bilo koji N, M1) (16). Za stratifikaciju prognoze u pacijenata koji imaju cirozu jetre i tumorsku leziju >5 cm korisniji je Okuda sistem od TNM klasifikacije (54).

#### 7.4. Child-Pugh klasifikacija i MELD sustav

Child-Pugh klasifikacija i MELD sustav se koriste za procjenu funkcionalnog statusa jetre i prognoze pacijenata s cirozom jetre, ali se razlikuju u parametrima koje koriste i načinu na koji se boduju. Child-Pugh sustav bodovanja sustav uzima u obzir pet kliničkih i laboratorijskih parametara kako bi se pacijenti klasificirali u tri različite klase (A, B, i C), koje odražavaju različite razine ozbiljnosti bolesti jetre i prognoze. Ažurirana verzija za klasifikaciju pacijenata koristi razinu albumina i bilirubina u krvi, prisutnost ili odsutnost ascitesa, stupanj encefalopatije i protrombinsko vrijeme. Svaka varijabla može biti ocijenjena s 1, 2 ili 3, pri čemu 1 označava normalnu funkciju jetre, a 3 označava kompromitiranu jetru. Težina ciroze procjenjuje se na temelju kumulativnog boda - što je veći bod, to je ciroza ozbiljnija. Bodovni raspon od 5-6 označava Child-Pugh A, 7-9 je Child-Pugh B, a 10-15 je Child-Pugh C (55).

Tablica 1: Child-Pugh klasifikacija

Clinical and Lab Criteria	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild	Severe
Ascites	None	Mild	Severe
Bilirubin(mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin(g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
International Normalized Ratio(INR)	<1.7	1.7-2.3	>2.3

MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) je sustav bodovanja koji se koristi za procjenu težine bolesti jetre i predviđanje preživljavanja pacijenata s terminalnom fazom bolesti jetre. Prvobitno je razvijen za procjenu ishoda pacijenata koji prolaze kroz transjugularnu intrahepatičnu portosistemska šant proceduru, ali je kasnije adaptiran i za prioritarnu listu za transplantaciju jetre. MELD bodovanje računa se pomoću specifične formule koja se temelji na vrijednostima triju laboratorijskih parametara: bilirubin i INR koji su odraz funkcije jetre te kreatinin koji mjeri funkciju bubrega (56). Proširena verzija standardnog MELD modela naziva se MELD-Na (*Model for End-Stage Liver Disease Sodium*). Ovaj se model koristi za procjenu težine kronične bolesti jetre i predviđanje smrtnosti kod pacijenata s terminalnim stadijem bolesti jetre, a viši MELD-Na bodovi označavaju hitniju potrebu za transplantacijom. MELD-Na uključuje natrij kao dodatni parametar u originalnu MELD formulu, što poboljšava njezinu preciznost u predviđanju rizika smrtnosti (78).

## 8. LIJEČENJE

Ciroza jetre glavni je čimbenik rizika za razvoj HCC-a, a kontroliranjem i liječenjem osnovnih uzroka ciroze može se smanjiti rizik od razvoja HCC-a i poboljšati prognoza za pacijente kojima je već dijagnosticiran tumor. Terapija antivirusnim lijekovima za HBV i HCV infekciju te kortikosteroidima i drugim imunosupresivima za autoimune bolesti jetre, značajno može smanjiti virusno opterećenje i upalu jetre te na taj način smanjiti rizik od razvoja HCC-a, čak i u pacijenata s cirozom. Kontrola virusne infekcije kod pacijenata s postojećim HCC-om utječe na očuvanje ili poboljšanje funkcije jetre te može povećati broj terapijskih opcija koje su dostupne (57). Na primjer, bolja funkcija jetre u pravilu omogućuje kiruršku resekciju ili transplantaciju jetre, što su opcije liječenja s boljim dugoročnim ishodima. Prestanak konzumacije alkohola rezultira značajnim smanjenjem upale i fibroze jetre, a takvi pacijenti imaju bolji odgovor na liječenje HCC-a, uključujući kirurške zahvate i transplantaciju jetre.

Gubitak tjelesne mase, zdrava prehrana i tjelesna aktivnost također mogu smanjiti stupanj steatoze i upalu jetre te smanjiti rizik od razvoja HCC-a (58). Liječenje HCC-a koji se javlja kao komplikacija ciroze jetre zahtijeva multidisciplinarni pristup i individualiziranu terapiju ovisno o stadiju bolesti, funkcionalnom statusu jetre, prisutnosti komorbiditeta i općem stanju pacijenta. Opcije liječenja kategorizirane su kao kirurške (resekcija i transplantacija jetre), lokoregionalne (perkutane i transarterijske intervencije) te sistemske. Kada je to izvedivo, transplantacija je najdefinitivnija opcija liječenja, ali nedostatak organa ograničava ovu kurativnu metodu (3).

### **8.1. Kirurška terapija**

Kirurgija se preporučuje kao najbolja opcija liječenja za odabrane pacijente, s petogodišnjom stopom preživljenja od čak 80 %. Velika većina pacijenata s HCC-om ima osnovnu bolest jetre pa se pri odabiru kirurškog zahvata mora uzeti u obzir mjesto i opseg tumora te status nemalignog tkiva jetre. Prognoza kronične bolesti jetre obično se procjenjuje pomoću Child-Pugh klasifikacije (59). Spektar kirurških opcija liječenja s kurativnom namjerom sastoji se od resekcije i transplantacije jetre, a te metode primarno se primjenjuju u BCLC stadiju 0 i A koji predstavljaju vrlo rani i rani stadiji karcinoma.

#### **8.1.1. Resekcija jetre**

Resekcija jetre predstavlja glavni oslonac liječenja HCC-a kod necirotičnih pacijenata ili kod cirotičnih pacijenata s jednom lezijom i dobro očuvanom jetrenom funkcijom (36). Resektabilnost tumora procjenjuje se uzimajući u obzir stadij tumora, funkcionalni kapacitet jetre te opće stanje pacijenta. Vaskularna invazija, prisutnost ekstrahepatičkih metastaza, neadekvatna lokalizacija tumora, venska tromboza i portalna hipertenzija predstavljaju kontraindikacije za resekciju. Funkcionalni kapacitet jetre procjenjuje se na temelju Child-Pugh klasifikacije, pri čemu kandidati za resekciju spadaju u Child-Pugh klasu A uz odabrane pacijente iz klase B (55). FLR (*Future Liver Remnant*) je pojam koji se koristi u kontekstu

resekcije jetre, a odnosi se na volumen dijela jetre koji će ostati funkcionalan nakon što je zahvaćeni dio jetre kirurški uklonjen. CT ili MR su slikovne metode koje se koriste za precizno mjerenje volumena FLR-a. Smatra se da FLR treba činiti najmanje 20-30 % ukupnog volumena jetre u pacijenata sa zdravom jetrom. Kod pacijenata s kompromitiranom funkcijom jetre (zbog ciroze), preporučuje se da FLR bude najmanje 40 % (60).

Općenito, razlikujemo 2 tehnike resekcije:

**1. Anatomska resekcija:** uključuje uklanjanje dijela jetre bazirano na anatomskej segmentaciji i vaskularnoj arhitekturi. Ova tehnika ima prednost u smislu smanjenja rizika od lokalno recidiva(61).

**2. Neanatomska (klinasta) resekcija:** uključuje uklanjanje tumora s minimalnom marginom zdrave jetre. Ova tehnika može biti primjenjiva kod pacijenata s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre (61).

U nekim slučajevima, kada je FLR premalen za sigurnu resekciju, koriste se različite metode kao što je embolizacija portalne vene (PVE) za povećanje volumena FLR-a prije operacije. Cilj PVE-a je izazvati hipertrofiju zdravog dijela jetre prije nego što se bolesni dio ukloni kirurškim zahvatom. Postupak se provodi tako da se emboliziraju grane portalne vene koje opskrbljuju segment jetre koji će se ukloniti, što dovodi do smanjenja protoka krvi u tom dijelu i stimulacije rasta preostalog dijela jetre (62). Recidiv HCC-a u jetri je čest nakon resekcije jer je preostalo tkivo jetre najčešće mjesto metastaziranja primarnog HCC-a te je u riziku za razvoj novog HCC-a. Uz pažljivo praćenje, recidiv se često može učinkovito liječiti ponovnom resekcijom, termalnom ablacijom ili transplantacijom jetre s dugoročnim preživljenjem (4).

#### 8.1.2. Transplantacija jetre

Ortotopna transplantacija jetre predstavlja jedan od najučinkovitijih načina liječenja HCC-a, posebice u slučajevima kada se tumor ne može kirurški ukloniti zbog narušene funkcije jetre (ciroza) ili zbog statusa samoga tumora. Ovaj postupak omogućuje uklanjanje tumora i



istovremeno zamjenu bolesne jetre zdravim organom, što značajno poboljšava preživljavanje i kvalitetu života pacijenata (64). Transplantacija je indicirana u pacijenata s HCC-om BCLC stadija A koji ispunjavaju Milanski kriterij. Ovi kriteriji su razvijeni kako bi se povećala uspješnost transplantacije i smanjila stopa recidiva tumora. Prema Milanskom kriteriju, pacijenti su kandidati za transplantaciju jetre ako imaju jedan tumor promjera do 5 cm ili tri tumora, svaki promjera do 3 cm. Uz to, tumor ne smije invadirati krvne žile niti dati metastaze izvan jetre (65). Pacijenti s rakom koji ispunjavaju Milanske kriterije imali su petogodišnju stopu ukupnog preživljenja od 65-78 % nakon transplantacije, zbog čega je ovaj kriterij integriran u BCLC klasifikacijski sustav (63). Zbog nedostatka donorskih organa i činjenice da dugo čekanje na transplantat može dovesti do progresije tumora, bilo je neophodno uvesti MELD sustav koji služi kao predoperativna procjena prioritnosti kandidata za transplantaciju. Viši bodovi dodjeljuju se pacijentima za koje se procjenjuje da imaju lošiju kratkoročnu prognozu temeljenu na tradicionalnim MELD parametrima (66). Transplantacija se može vršiti transplantacijom organa od umrlog ili od živog donora. Transplantacija od živog donora način je da pacijenti izbjegnu rizik progresije bolesti te posljedično ispadanje s liste čekanja.

## **8.2. Lokoregionalna terapija**

Lokoregionalna terapija predstavlja niz minimalno invazivnih tretmana usmjerenih na liječenje HCC-a, ciljajući tumor lokalno ili regionalno bez potrebe za kirurškim pristupom. Ovi tretmani su posebno korisni za pacijente s neresektabilnim tumorima ili kao metode sprječavanja progresije HCC-a u pacijenata koji su na listi čekanja za transplantaciju. Glavne vrste lokoregionalne terapije uključuju ablativne tehnike, transarterijsku kemoembolizaciju i transarterijsku radioembolizaciju (36). Radiofrekventna ablacija i perkutana injekcija etanola najšire su korišteni oblici ablativnog liječenja. Smatraju se standardnim liječenjem za HCC u BCLC stadijima 0-A koji nisu pogodni za operaciju. Provedene studije pokazale su da radiofrekventna ablacija i PEI, kao prva linija liječenja, mogu dati slične rezultate kao i kirurška

resekcija kada su tumori manji od 2 cm i BCLC stadija 0 (67). Transarterijska kemoembolizacija je minimalno invazivna procedura koja se najčešće koristi kao priprema za transplantaciju jetre ili kao dodatak drugim oblicima liječenja. Postupak uključuje ubrizgavanje kemoterapijskih lijekova (doksorubicin, mitomicin C i cisplatina) izravno u arteriju koja opskrbljuje tumor, nakon čega slijedi embolizacija (blokiranje) krvne žile kako bi se zaustavio protok krvi do tumora. Ovaj dvostruki pristup omogućuje visoku koncentraciju kemoterapije u tumoru i smanjenje opskrbe kisikom i hranjivim tvarima, što dovodi do smrti tumorskih stanica. Transarterijska radioembolizacija, također poznata kao selektivna unutarnja radioterapija, je postupak sličan transarterijskoj kemoembolizaciji, ali umjesto kemoterapije, za liječenje tumora se koristi radioaktivni materijal (obično itrij-90). Radioaktivne mikrosfere se ubrizgavaju u arteriju koja opskrbljuje tumor, pružajući lokaliziranu radioterapiju koja uništava tumorske stanice. Često se koristi kod pacijenata koji nisu kandidati za kirurško liječenje ili druge oblike lokalne terapije (68, 69).

### **8.3. Sistemska terapija**

Sistemska liječenje HCC-a odnosi se na upotrebu lijekova koji se šire po cijelom organizmu kako bi se ciljale stanice raka, bilo da su lokalizirane u jetri ili raspršene u druge dijelove tijela. Često se koristi kada kirurške opcije poput resekcije ili transplantacije nisu moguće zbog uznapređovalosti bolesti ili prisutnosti metastaza, stoga je uloga ovog tipa liječenja uglavnom palijativna. Ciljana sistemska terapija uključuje lijekove koji djeluju na specifične molekularne putove uključene u rast tumora, a prvi ciljano terapijski lijek odobren za liječenje HCC-a je sorafenib. On se koristi kod pacijenata s uznapređovalim HCC-om koji imaju očuvanu jetrenu funkciju (BCLC stadij C). Uz sorafenib, u prvu liniju liječenja spada i lenvatinib, dok regorafenib i cabozantinib predstavljaju drugu liniju sistemskog liječenja HCC-a. Pacijenti s uznapređovalom jetrenom insuficijencijom (Child-Pugh klasa C) nisu dobri kandidati za ciljanu

terapiju zbog visokog rizika od nuspojava i smanjene sposobnosti jetre da podnese terapiju (3, 70).

## **9. RASPRAVA**

Hepatocelularni karcinom (HCC) predstavlja jednu od najtežih komplikacija ciroze jetre, koja je najčešće uzrokovana kroničnim hepatitisom B i C te zloupotrebom alkohola (4). U prisutnosti ciroze, regenerativni čvorovi jetre, kao odgovor na kroničnu upalu i oštećenje tkiva, mogu dovesti do maligne transformacije stanica. HCC se često otkriva u kasnijim fazama zbog asimptomatskog početka i nespecifičnih simptoma, kao što su gubitak težine, umor i bol u gornjem desnom dijelu trbuha. Pravovremena dijagnoza je ključna, a redoviti pregledi pacijenata s cirozom, uključujući ultrazvuk i određivanje alfa-fetoproteina, mogu povećati mogućnosti za rano otkrivanje i uspješnije liječenje (31). Terapijske opcije uključuju kiruršku resekciju, transplantaciju jetre, lokalne ablacije, transarterijske embolizacije te sistemska terapiju, no prognoza značajno ovisi o stadiju bolesti i općem stanju pacijenta (3). Važno je naglasiti da je prevencija ciroze, cijepljenjem protiv hepatitisa B, liječenjem hepatitisa C te kontrolom ostalih rizičnih čimbenika, ključna za smanjenje rizika od razvoja HCC-a (42, 43).

## 10. ZAKLJUČAK

Hepatocelularni karcinom kao komplikacija ciroze jetre predstavlja značajan izazov u kliničkoj praksi zbog svoje kompleksne patogeneze, složene dijagnostike i ograničenih terapijskih opcija. Unatoč napretku u razumijevanju bolesti i razvoju novih terapijskih pristupa, prognoza ostaje loša za mnoge bolesnike. Rano otkrivanje i multidisciplinarni pristup ključni su za poboljšanje ishoda u bolesnika s HCC-om i cirozom jetre. Daljnja istraživanja usmjerena na molekularne mehanizme bolesti i razvoj novih terapijskih strategija potrebna su za unapređenje liječenja i preživljenja bolesnika s ovom kompleksnom bolešću.

## 11. SAŽETAK

Hepatocelularni karcinom (HCC) najčešći je tip primarnog raka jetre i često se razvija kao komplikacija ciroze jetre (1). Ciroza, koja podrazumijeva kronično oštećenje jetre i formiranje ožiljnog tkiva, značajno povećava rizik za razvoj HCC-a. Glavni uzroci ciroze uključuju kronični hepatitis B i C, alkoholnu bolest jetre, te nealkoholnu masnu bolest jetre (NAFLD) (13). Patogeneza HCC-a u kontekstu ciroze uključuje kompleksne mehanizme poput regenerativne hiperplazije hepatocita, upalnih procesa i oksidativnog stresa, koji mogu uzrokovati genetičke mutacije i maligne transformacije (20). Simptomi HCC-a često su nejasni u ranim fazama, uključujući umor, gubitak težine, bol u gornjem dijelu trbuha i žuticu. Dijagnoza HCC-a obično se postavlja kombinacijom slikovnih metoda (ultrazvuk, CT, MR) i laboratorijskih testova, uključujući mjerenje alfa-fetoproteina (AFP) u krvi (36). Liječenje ovisi o stadiju bolesti i može uključivati kirurško uklanjanje tumora, transplantaciju jetre, lokalne ablacije, transarterijsku kemoembolizaciju i radioembolizaciju, te sistemska terapija ciljanim lijekovima (36, 68). Prognoza HCC-a često je loša zbog kasne dijagnoze i prisutnosti osnovne ciroze, ali rano otkrivanje i napredne terapijske opcije mogu poboljšati ishod. Redoviti probir bolesnika s cirozom je ključan za rano otkrivanje HCC-a i povećanje mogućnosti za učinkovito liječenje.

Ključne riječi: HCC, ciroza jetre, HBV i HCV, probir, dijagnostika, liječenje

## 12. SUMMARY

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of primary liver cancer and often develops as a complication of liver cirrhosis. Cirrhosis, which involves chronic liver damage and the formation of scar tissue, significantly increases the risk of developing HCC. The main causes of cirrhosis include chronic hepatitis B and C, alcoholic liver disease, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The pathogenesis of HCC in the context of cirrhosis involves complex mechanisms such as regenerative hyperplasia of hepatocytes, inflammatory processes, and oxidative stress, which can cause genetic mutations and malignant transformations. The symptoms of HCC are often vague in the early stages, including fatigue, weight loss, upper abdominal pain, and jaundice. The diagnosis of HCC is usually established through a combination of imaging methods (ultrasound, CT, MRI) and laboratory tests, including the measurement of alpha-fetoprotein (AFP) in the blood. Treatment depends on the stage of the disease and may include surgical removal of the tumor, liver transplantation, local ablations, transarterial chemoembolization, radioembolization, and systemic therapy with targeted drugs. The prognosis of HCC is often poor due to late diagnosis and the presence of underlying cirrhosis, but early detection and advanced therapeutic options can improve outcomes. Regular screening of patients with cirrhosis is crucial for the early detection of HCC and increasing the chances for effective treatment.

Keywords: HCC, liver cirrhosis, HBV and HCV, screening, diagnosis, treatment

### 13. LITERATURA

1. Ito T, Nguyen MH. Perspectives on the Underlying Etiology of HCC and Its Effects on Treatment Outcomes. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 2023 Mar 1;Volume 10:413–28.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10013586/>
2. Yan T, Yu L, Zhang N, Peng C, Su G, Jing Y, et al. The advanced development of molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Biology & Medicine*. 2022 Jun 15;19(6):1–16. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35699406/>
3. Ganesan P, Kulik LM. Hepatocellular Carcinoma: New Developments. *Clin Liver Dis*. 2023 Feb;27(1):85-102. doi: 10.1016/j.cld.2022.08.004. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36400469.  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36400469/>
4. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2016 Apr 14;2(1).  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158749/>
5. Toh MR, Wong EYT, Wong SH, Ng AWT, Loo LH, Chow PK, Ngeow J. Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2023 Apr;164(5):766-782. doi: 10.1053/j.gastro.2023.01.033. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36738977.  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36738977/>
6. Valerija B, Lang. Hepatocelularni karcinom -novosti u dijagnostici, praćenju i liječenju te uloga liječnika obiteljske medicine. *Pregled Acta Med Croatica* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 5];69:327–32. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/227164>
7. 16. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Advances in Cancer Research*. 2021;149:1–61. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33579421/>

8. Frager SZ, Schwartz JM. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Screening, and Assessment of Hepatic Reserve. *Current Oncology*. 2020 Nov 1;27(13):138–43. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1718-7729/27/13/138>
9. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2018 Jul;69(1):182–236. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827818302150>
10. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2020 Apr 22;73(S1). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32319693/>
11. Cancer Today [Internet]. gco.iarc.who.int. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-populations>
12. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *International Journal of Cancer*. 2019 Nov 5;147(2):317–30. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597196/>
13. Suresh D, Srinivas AN, Kumar DP. Etiology of Hepatocellular Carcinoma: Special Focus on Fatty Liver Disease. *Frontiers in Oncology*. 2020 Nov 30;10. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33330100/>
14. Chen CJ, Yu MW, Liaw YF. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 1997 Oct 1;12(9-10):S294-308. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9407350/>
15. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature Reviews*



Gastroenterology & Hepatology. 2019 Aug 22;16(10):589–604. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439937/>

16. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Advances in Cancer Research*.

2021;149:1–61. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33579421/>

17. S.Z. Frager and J.M. Schwartz: Hepatocellular carcinoma: epidemiology, screening, and assessment of hepatic reserve. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1718-7729/27/13/138>

18. Woodard GA, Downey J, Hernandez-Boussard T, Morton JM. Impaired Alcohol Metabolism after Gastric Bypass Surgery: A Case-Crossover Trial. *Journal of The American College of Surgeons*. 2011 Feb 1;212(2):209–14. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21183366/>

19. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1359–76. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)

20. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim K, Elsharkawy AM, et al. Gender Disparity in Liver Cancer Due to Sex Differences in MyD88-Dependent IL-6 Production. *Science*. 2007 Jul 6;317(5834):121–4. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17615358/>

21. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *Journal of Hepatology*. 2005 Apr;42(1):S22–36. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15777570/>

22. Fu Y, Chung FL. Oxidative stress and hepatocarcinogenesis. *Hepatoma Research*. 2018 Aug 1;4(8):39. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6370311/>

23. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2016 Apr 14;2(1). Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/nrdp201618>
24. Niu ZS, Niu XJ, Wang WH. Genetic alterations in hepatocellular carcinoma: An update. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(41):9069. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5107590/>
25. Dhanasekaran R, Bando S, Roberts LR. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma and impact of therapeutic advances [Internet]. *f1000research.com*. 2016. Dostupno na <https://f1000research.com/articles/5-879/v1>
26. Furuta M, Tanaka H, Shiraishi Y, Uchida T, Imamura M, Fujimoto A, et al. Characterization of HBV integration patterns and timing in liver cancer and HBV-infected livers. *Oncotarget*. 2018 May 18;9(38):25075–88. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29861854/>
27. Plissonnier ML, Herzog K, Levrero M, Zeisel M. Non-Coding RNAs and Hepatitis C Virus-Induced Hepatocellular Carcinoma. *Viruses*. 2018 Oct 30;10(11):591. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6265700/>
28. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*. 2019 Feb;70(2):284–93. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658729/>
29. Shao G, Liu Y, Lu L, Zhang G, Zhou W, Wu T, et al. The Pathogenesis of HCC Driven by NASH and the Preventive and Therapeutic Effects of Natural Products. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Jul 7;13. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.944088/full>

30. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417–22. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15042359/>
31. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2022 Oct;400(10360):1345–62. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36084663/>
32. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018; 69:182-236. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628281/>
33. Harris PS, Hansen RM, Gray ME, Massoud OI, McGuire BM, Shoreibah MG. Hepatocellular carcinoma surveillance: An evidence-based approach. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2019 Apr 7;25(13):1550–9. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6452232/>
34. Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment. *Cells*. 2020 Jun 1;9(6):1370. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492896/>
35. Galle PR, Foerster F, Kudo M, Chan SL, Llovet JM, Qin S, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver International*. 2019 Sep 11;39(12):2214–29. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31436873/>
36. Wen N, Cai Y, Li F, Ye H, Tang W, Song P, et al. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *BioScience Trends*. 2022 Feb 28;16(1):20–30. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35197399/>

37. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis.* 2010; 30:3- 16. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20175029/>
38. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatology Res.* 2019; 49:1109- 1113. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336394/>
39. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol.* 2010; 53:291-297. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483497/>
40. Durazo F, Blatt LM, Corey WG, Lin J, Han S, Saab S, et al. Des- $\gamma$ -carboxyprothrombin,  $\alpha$ -fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. 2008 Oct 1;23(10):1541–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422961/>
41. Jourdain G et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N. Engl. J. Med* 378, 911–923 (2018). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29514030/>
42. Arends, P. et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut* 64, 1289–95 (2015). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011935/>
43. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):32937. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460056/>

44. Bosch J, Forns X. Statins and liver disease: from concern to “wonder” drugs?. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015 May 12;12(6):320–1. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25963509/>
45. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2007 Dec 10;47(1):97–104. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18069697/>
46. Kim JE, Kim SH, Lee SJ, Rhim H. Hypervascular Hepatocellular Carcinoma 1 cm or Smaller in Patients With Chronic Liver Disease: Characterization With Gadoteric Acid–Enhanced MRI That Includes Diffusion-Weighted Imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2011 Jun;196(6):W758–65. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21606265/>
47. Khalili K, Tae Yong Kim, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1–2cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization. *Journal of Hepatology*. 2011 Apr 1;54(4):723–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21156219/>
48. Leyendecker JR. Gadoteric Disodium for Contrast Magnetic Resonance Imaging of the Liver. *Gastroenterology & Hepatology [Internet]*. 2009 Oct 1 [cited 2024 Jun 6];5(10):698. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2886366/>
49. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology [Internet]*. 2012;56(4):908–43. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424438/>

50. Kudo M. Will Gd-EOB-MRI change the diagnostic algorithm in hepatocellular carcinoma? *Oncology* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2024 Jun 6];78 Suppl 1:87–93. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20616589/>
51. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2022 Mar 1;76(3):681–93. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34801630/>
52. Richani M, Philippe Kolly, Knoepfli M, Herrmann E, Zweifel M, Hendrik von Tengg-Kobligk, et al. Treatment allocation in hepatocellular carcinoma: Assessment of the BCLC algorithm. 2015 Dec 1;15(1):82–90. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26626644/>
53. UpToDate. Staging and Prognostic Factors in Hepatocellular Carcinoma [Internet]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognostic-factors-in-hepatocellular-carcinoma>
54. Ronnie T.P. Poon, Sheung Tat Fan, Chung Mau Lo, Liu CL, Irene Oi-Lin Ng, Wong JB. Long-Term Prognosis After Resection of Hepatocellular Carcinoma Associated With Hepatitis B-Related Cirrhosis. 2000 Mar 1;18(5):1094–4. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10694562/>
55. Sebastian A, Surekha Mariam Varghese. Fuzzy logic for Child-Pugh classification of patients with cirrhosis of liver. 2016 Aug 1.
56. Kamath PS, Kim WR. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17326206/>

57. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405329/>
58. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2021 Mar 1;19(3):580-589.e5. Dostupno na: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(20\)30775-8/fulltext#:~:text=Findings](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(20)30775-8/fulltext#:~:text=Findings)
59. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology* [Internet]. 2006;44(1):217–31. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298014>
60. Cieslak KP, Huisman F, Bais T, Bennink RJ, van Lienden KP, Verheij J, et al. Future remnant liver function as predictive factor for the hypertrophy response after portal vein embolization. *Surgery* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Jun 8];162(1):37–47. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365007/>
61. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of Surgical Margin Status on Survival and Site of Recurrence After Hepatic Resection for Colorectal Metastases. 2005 May 1;241(5):715–24. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15849507/>
62. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN . Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *British Journal of Surgery*. 2007;94(11):1386–94. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17583900/>

63. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999; 19:329-338. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10518312/>
64. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14;334(11):693-9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8594428/>
65. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):35-43. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19058754/>
66. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124(1):91-6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12512033/>
67. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, Liang HH, Guo RP, Shi M, Chen MS. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: A retrospective comparative study. *Radiology.* 2012; 262:1022-1033. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357902/>
68. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology.* 2021 Jun 11;74(5):2342–52. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33739462/>
69. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, Nutting CW. Radioembolization for unresectable liver tumors using Yttrium-90 microspheres: results and considerations from a review of



1,000 patients. J Gastrointest Oncol. 2017;8(2):197-205. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4439788/>

70. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-90. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650514/>

71. Ito T, Nguyen MH. Perspectives on the Underlying Etiology of HCC and Its Effects on Treatment Outcomes. Journal of Hepatocellular Carcinoma. 2023 Mar 1;Volume 10:413–28.

Dostupno na:

[https://www.researchgate.net/publication/369139132\\_Perspectives\\_on\\_the\\_Underlying\\_Etiology\\_of\\_HCC\\_and\\_Its\\_Effects\\_on\\_Treatment\\_Outcomes](https://www.researchgate.net/publication/369139132_Perspectives_on_the_Underlying_Etiology_of_HCC_and_Its_Effects_on_Treatment_Outcomes)

72. Wadhawan M, Anand AC. Coffee and Liver Disease. Journal of Clinical and Experimental Hepatology [Internet]. 2016 Mar 1;6(1):40–6. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4862107/>

73. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective.

Journal of Hepatology [Internet]. 2019 Mar;70(3):531–44. Dostupno na: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)32517-0/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)32517-0/pdf)

74. Sharma S, Kowgier M, Hansen BE, Willem Pieter Brouwer, Maan R, Wong D, et al.

Toronto HCC risk index: A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis. Journal of Hepatology. 2018 Jan 1;68(1):92–9. Dostupno na:

[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32248-1/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32248-1/abstract)

75. Coskun Ozer Demirtas, Feyza Gunduz, Haluk Tarik Kani, Caglayan Keklikkiran, Yesim Ozen Alahdab, Yilmaz Y, et al. External validation of the Toronto hepatocellular carcinoma risk index in Turkish cirrhotic patients. European journal of gastroenterology & hepatology.

2020 Feb 24;32(7):882–8. Dostupno na: [https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559\(21\)00119-1/fulltext](https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559(21)00119-1/fulltext)

76. Kim JH, Kim YD, Lee M, Jun BG, Kim TS, Suk KT, et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *Journal of Hepatology*. 2018 Nov;69(5):1066–73. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30075230/>

77. Papatheodoridis GV, Tsochatzis E, Goulis J, et al. "PAGE-B predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy." *Journal of Hepatology*. 2016;64(4):800-806. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678008/>

78. Gian Piero Guerrini, Pinelli D, Marini E, Corno V, Guizzetti M, Zambelli M, et al. Value of HCC-MELD Score in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Liver Transplantation. *Progress in Transplantation*. 2017 Dec 18;28(1):63–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251164/>

## 14. ŽIVOTOPIS

David Lanusović rođen je 23. kolovoza 1999. godine u Novoj Gradišci. Svoje osnovnoškolsko obrazovanje započeo je 2006. godine u Područnoj školi „Fra Marijan Lanosović” u Orubici gdje je pohađao prva 4 razreda, nakon čega je od 5. do 8. razreda obrazovanje nastavio u Osnovnoj školi „Matija Antun Relković“ u Davoru. U 3. razredu redovne osnovne škole paralelno upisuje prvi razred Osnovne glazbene škole u Novoj Gradišci gdje uči klavir u klasi profesorice Ane Turkalj. Po završetku redovne osnovne i glazbene škole, 2014. godine upisuje Prirodoslovnu školu Vladimira Preloga u Zagrebu, smjer prirodoslovna gimnazija te srednju glazbenu školu Pavla Markovca u Zagrebu, teoretski smjer. Prije kraja 1. razreda srednje škole, prebacuje se u Opću gimnaziju Nova Gradiška gdje nastavlja svoje srednjoškolsko obrazovanje. Srednju školu završio je 2018. godine polaganjem ispita državne mature, nakon čega se upisuje na integrirani prijediplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Od svoje mladosti vrlo je aktivan u društvenom životu svojega mjesta gdje je orguljaš u crkvi sv. Ilije proroka te voditelj velikog crkvenog zbora i zbora mladih, a također obnaša funkciju tajnika u Klubu mladih Orubica i Kulturno umjetničkom društvu „fra Marijan Lanosović“ Orubica. Od jezika, dobro raspolaže znanjem engleskog i njemačkog jezika.