

# Resekcije jetre kod primarnih tumora jetre

---

Ćopo, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:286874>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marta Čopo**

**Resekcije jetre kod primarnih tumora  
jetre**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za hepatobilijarnu kirurgiju i transplataciju abdominalnih organa Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Mate Škegre, dr. med, te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

## **POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU**

**KBC** – Klinički bolnički centar Zagreb

**Fe** - željezo

**BIS** – bolnički informacijski sustav

**HGF** – čimbenik rasta hepatocita

**HCC** - hepatocelularni karcinom

**HBV** - hepatitis B virus

**HCV** - hepatitis C virus

**HBsAg** – hepatitis B površinski antigen

**ALT**- alanin-aminotransferaza

**DNA** – deoksiribonukleinska kiselina

**RNA**- ribonukleinska kiselina

**HDV**- hepatitis D virus

**HIV**- humani virus imunodeficijencije

**AIDS** – sindrom stečene imunodeficijencije

**Ca** - karcinom

**p53** – tumor supresorski gen

**PiZZ** – homozigotni mutirani gen za  $\alpha$  1 antiripsin

**PHD** – patohistološka dijagnoza

**KKS** – kompletna krvna slika

**AST**- aspartat-aminotransferaza

**GGT** – gama-glutamil-aminotransferaza

**AP** – alkalna fosfataza

**PV** – protrombinsko vrijeme

**AFP** – alfa fetoprotein

**UZV** - ultrazvuk

**CT** – kompjutorizirana tomografija

**MR** – magnetska rezonanca

**BCLC** – Barcelona Clinic Liver Classification

**CP** – Child- Pugh

**RFA** – radiofrekventna ablacija

**TACE** – transarterijska kemoembolizacija

**BB**- broj bolesnika

**PDGFR** – trombocit-izvedeni faktor rasta

**B-raf** – protoonkogen

**VGFR** – receptor za vaskularni faktor rasta

**i.o** – intraoperativno

**IH-CC** – intrahepatalni kolangiokarcinom

**MF** – masivna formacija, podtip intrahepatalnog kolangiokarcinoma

**IG** – intraduktalni podtip intrahepatalnog kolangiokarcinoma

**PI** - periduktalni podtip intrahepatalnog kolangiokarcinoma

**CK** - citokreatin

**CEA** – karcioembrionalni antigen

**EMA** – epitelni membranski antigen

**PET/CT** – pozitronska emisijska tomografija kompjutorizirane tomografije

**TNM** – tumor, nodus, metastaza

**LDH** – laktat dehidrogenaza

**RTG** - rendgen

**FNH** – fokalna nodularna hiperplazija

**CYP 1B1** - citokrom

**IHCA** – inflamatorni tip hepatalnog adenoma

**bHCA** – beta katetin mutatorni podtip adenoma

**HNF1A** – hepatalni podtip tumorske nekroze 1  $\alpha$

## SADRŽAJ:

### SAŽETAK

### SUMMARY

<b>JETRA KAO ORGAN</b> .....	1
ANATOMIJA.....	1
Anatomski podjela prema Couinaudu .....	2
FIZIOLOGIJA.....	4
Uloga krvotoka i limfe .....	4
Metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i masti .....	4
Ostale metaboličke funkcije jetre.....	5
Regeneracija jetre .....	6
Pregled fizioloških mogućnosti.....	7
<b>KIRURGIJA</b> .....	9
KIRURŠKE INCIZIJE NA TRBUHU .....	9
KIRURŠKE OPERACIJE.....	10
Velike segmentektomije .....	11
Resekcije lijeve hemijetre.....	11
Desna lobektomija.....	11
Male segmentektomije.....	12
Hepatektomija I. segmenta .....	12
Resekcija IV. Segmenta.....	12
Resekcija VIII. segmenta .....	12
Resekcija VII. segmenta .....	13
Resekcija VI. i VII. segmenta .....	13
Resekcija V. i VIII. segmenta .....	13
Resekcija V. i VI.....	14
Lijeva lobektomija .....	14
Postoperativne komplikacije .....	15
<b>METODE I METODOLOGIJA</b> .....	16
<b>MALIGNI TUMORI</b> .....	17
HEPATOCELULARNI CARCINOM .....	17
Epidemiologija i etiologija .....	17
Hepatitis B virus.....	17

Hepatitis C virus.....	18
Aflatoksin.....	19
Urođene metaboličke bolesti .....	20
Ciroza jetre .....	20
Patohistologija.....	22
Klinička slika .....	22
Dijagnostika.....	25
Određivanje stadija bolesti.....	27
Liječenje .....	28
Prognoza.....	31
Rezultati .....	31
<b>INTRAHEPATALNI KOLANGIOKARCINOM .....</b>	<b>38</b>
Epidemiologija i etiologija .....	38
Patohistologija.....	39
Klinička slika .....	39
Dijagnostika.....	40
Određivanje stadija bolesti.....	41
Liječenje .....	41
Prognoza.....	41
Rezultati .....	42
<b>ANGIOSARKOM .....</b>	<b>44</b>
Epidemiologija i etiologija .....	44
Patohistologija.....	44
Klinička slika .....	45
Dijagnostika.....	45
Liječenje .....	45
Prognoza.....	46
Rezultati .....	46
<b>SUMACIJA REZULTATA ZA MALIGNNE TUMORE .....</b>	<b>46</b>
<b>BENIGNI TUMORI .....</b>	<b>47</b>
<b>HEMANGIOM .....</b>	<b>47</b>
Epidemiologija Etiologija .....	47
Patohistologija.....	47
Klinička slika .....	48



Dijagnostika.....	48
Liječenje i prognostika.....	48
Rezultati .....	49
<b>FOKALNA NODULARNA HIPERPLAZIJA.....</b>	<b>52</b>
Epidemiologija i etiologija .....	52
Patohistologija i patofiziologija .....	52
Klinička slika .....	53
Dijagnostika.....	53
Liječenje .....	54
Prognoza.....	54
Rezultati .....	54
<b>HEPATOCELULARNI ADENOM .....</b>	<b>58</b>
Epidemiologija i etiologija .....	58
Patohistologija.....	58
Klinička slika .....	59
Dijagnostika.....	59
Liječenje i prognoza.....	60
Rezultati .....	60
<b>SUMACIJA REZULTATA ZA BENIGNE TUMORE.....</b>	<b>61</b>
<b>ZAKLJUČAK.....</b>	<b>63</b>
<b>ZAHVALE .....</b>	<b>64</b>
<b>LITERATURA .....</b>	<b>65</b>
<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>69</b>

## SAŽETAK

Naziv rada: Resekcije jetre kod primarnih tumora jetre

Student: Marta Čopo

Jedna od mogućnosti liječenja bolesnika zahvaćenih tumorima jetre, bilo da je riječ o malignim ili benignim tumorima, jest kirurški postupak. Danas je to najbrži, najprecizniji te vrlo često jedan od najboljih prognostičkih ishoda za bolesnika. Budući da je predmet ovog rada baziran isključivo na primarnim tumorima određene veličine i patološkog stanja istog organa, kirurško je liječenje restrikirano na resekcije - parcijalno vađenje organa.

Međutim, da bismo došli do dijela kirurške obrade bolesnika, potrebno je proučiti jetrenu anatomiju i topografiju, način na koji funkcionira, posebice se osvrćući na njezine egzogene i endogene metaboličke i biokemijske procese te patologije koje može imati u podlozi, a koje mogu smanjiti uspješnost izvedbe resekcije. Nadalje, potrebno je proučiti funkciju ostatka organizma, odnosno, provjeriti da li priložeci bolesnik ima druge popratne bolesti organizma, koje su nam također važne za ishod operacije, te da li je moguće kirurške tehnike kombinirati s ostalim metodama liječenja. Sposobnost regeneracije nikako se ne smije zanemariti, a predstavlja jednu od ključnih, specificirano superiornih mogućnosti, karakterističnih za ovaj organ. Vrijednost regeneracije neprocjenjiva je i kod otklanjanja tumora, ako patološka podloga nije toliko uznapredovala da je regeneracija onesposobljena. Rezimirano, radi se o jednom od najkompleksnijih organa u ljudskom tijelu, koji zahtijeva multidisciplinarni pristup tima liječnika, počevši od postavljanja radne dijagnoze preko dijagnostičke obrade do liječenja ili izlječenja.

Maligne su bolesti jetre uspoređivane međusobno, između različitih tumora, te pojedinačno, a ovisno o dobi, veličini, postojećim bolestima jetre ili drugih organa, patohistološkoj analizi i progresiji tumorske mase, duljini bolničkog liječenja te komplikacijama intra i postoperativno. Posebno zanimljiv dio rada bila je usporedba veličine tvorbi dobivenih dijagnostičkim postupcima, kirurškim resekcijama i definitivno utvrđenoj veličini patohistološkog materijala, uzimajući u obzir da su prikupljeni podaci s KBC-a Zagreb bili oni dostupni za posljednjih pet godina, dakle za vremenski slijed od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2016. Benigne mase, mnogo manje učestale i rjeđe resecirane, preživljavaju u bitno većem postotku, a kod mnogobrojnih dolazi i do potpunog izlječenja te regeneracije bez daljnje potrebe za intervencijama. Podaci o uspješnosti resekcija, prikupljeni u vremenskom periodu koji korespondira onim za maligne lezije, uspoređivani su s obzirom na poznate parametre - veličinu, dijagnostiku, aminotransferaze, laboratorijske parametre, intra i postoperativni tijek te komplikacije, pojedinačno za svaku benignu tvorbu i međusobno.

Ključne riječi: kirurgija, jetra, maligni tumori, benigni tumori, podaci

## SUMMARY

Author: Marta Čopó

Title: Hepatic resections in primary liver tumors

One of the possibilities of treating patients with liver tumors, whether malignant or benign, is a surgical procedure. It represents today's fastest, and the most accurate treatment options, and very often it provides one of the best prognostic outcomes for the patient. Considering a fact that this work deals principally with issues related to primary tumors of a certain size and pathological condition, surgical treatment is restricted to resection - partial organ extraction.

Meanwhile, in order to reach the phase of surgical treatment of the patient, it is necessary to fully study the liver anatomy and topography, its modes functioning, with special reference to its exogenous and endogenous metabolic and biochemical processes, as well as pathology that may be present in the substrate and reduce the performance of resection. It is necessary to examine the function of the entire organism, to verify whether the patient has other diseases that may be relevant to the outcome of the surgery, and to verify whether it is possible to combine surgical techniques with other treatment methods. The liver's ability of regeneration should not be neglected, since it represents one of the key, characteristics and superior features specific to this organ. The regeneration is invaluable in relation to the removal of the tumor, if the underlying pathology is not so advanced that regeneration is disabled. In summary, the liver is one of the most complex organs in the human body which requires a multidisciplinary approach, starting with a working diagnosis and proceeding with diagnostics treatment, and, hopefully, care.

In this paper, patients with liver resection due to malignant diseases are compared taking into consideration various parameters: different tumors, individual features, depending on age, size, existing disease of the liver or other organs, pathohistological analysis and progression of the tumor mass, length of hospital treatment, and complications intra- and postoperatively. A particularly interesting part of the work was comparing the sizes of the growths obtained by diagnostic procedures and surgical resections to the definitely determined sizes of the pathohistological material. The data were collected at the University Hospital Center Zagreb in the time period from January 1, 2012 to December 31, 2016. Benign masses have a higher survival rate, and predominantly result in complete cure and regeneration without any further need for interventions. They are mainly associated with younger age, female sex, and hemangiomas. Data on resection performance, collected over a corresponding period to that for malignant lesions referred to above, were compared with the above mentioned parameters - size, intervention rate, diagnosis, aminotransferase, laboratory parameters, intra and postoperative course, complications, singularly for each benign formation and among each other.

Key Words: surgery, liver, malignant diseases, benign masses, data

## JETRA KAO ORGAN

### ANATOMIJA

Jetra je jedan od najkompliciranijih, jedan od multifunkcionalnijih te jedan od najvećih organa u ljudskom organizmu, smješten pretežno na desnoj strani gornjeg kvadranta abdomena, tik ispod ošita, a unutar peritonealne šupljine. Kao i sam organ, tako je i njegova anatomska topografija poprilično kompleksna. Budući da smještajem radi brojne komunikacije sa susjednim organima, anatomske strukture su opsežne, ali bitne za poznavanje, posebice kod kirurških resekcija, što je i predmet pisanja ovog rada.

Organ, crvenkasto-smeđe boje, glatke površine te oštih rubova, težak je oko 1500 grama te predstavlja drugi po veličini u cijelom tijelu, a prvi po veličini u kategoriji žlijezda. Prema vanjskom izgledu ga dijelimo na desni režanj lobus hepatis dexter, koji zauzima desnu stranu, te lijevi lobus hepatis sinister, koji malim dijelom prelazi preko medijane linije na lijevi i gornji dio abdomena i zauzima manji medijalni dio iste strane. Postoje i dva manja lobusa, manje prepoznatljiva makroskopskom inspekcijom, ali ipak dovoljno strukturirana za uvrštavanje u istu kategoriju: lobus caudatus, dorzalno i kaudalno, te lobus quadratus, smješten iznad potonjeg i nešto više ventralno.

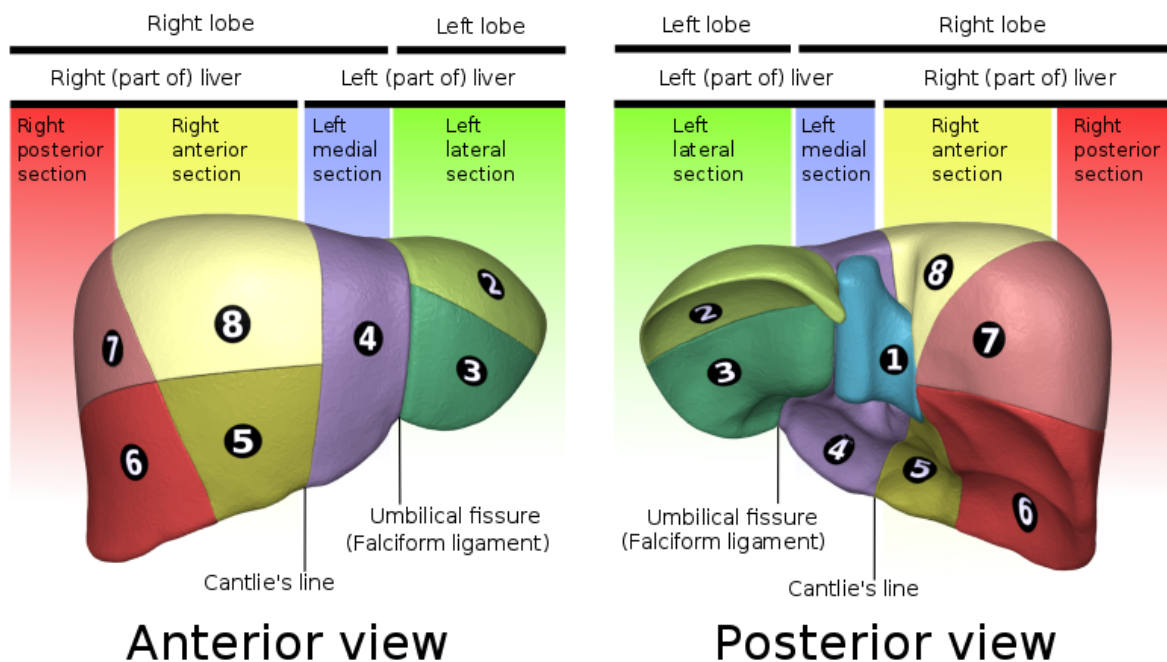
Dvije glave plohe jetre, facies diaphragmatica i facies visceralis, oštro su razgraničene isključivo na prednjoj strani, preko donjeg ruba jetre - margo inferior, dok tako čvrsta raspodjela ne postoji na dorzalnoj, odnosno strani okrenutoj retroperitoneumu.

Kako i samo ime govori, facies diaphragmatica u bliskoj je komunikaciji s najvećim dišnim mišićem – diaphragmom, ali gotovo u potpunosti slobodna i prekrivena potrbušnicom. Međutim, na istoj površini, i to na njezinom središnjem dijelu, ipak postoji predio nazivan area nuda, koji putem vezivnog tkiva proizlazi kao izravni spoj jetre i dijafragme. Dio je fiksacijskog aparata, čime je hepatalna pomičnost reducirana. Kao posljedica okolnih struktura, pomičnost organa je ograničena, ali ipak postoji zbog disanja u toraksu i negativnog tlaka u abdomenu, slijedom čega sumacijski dolazi do određenih impresija, pretežno u kranijalnom dijelu. Za srce je predmetna impresija postavljena na lateralnom dijelu organa i nosi naziv impressio cardiaca, dok se mišićni snopovi dijafragme katkad utiskuju znatno, ostavljajući vertikalne, ponekad vrlo duboke brazde.

Facies visceralis obogaćena je utisnućima i izbočenjima šarolikog smještaja susjednih organa. Idući redom na desnom režnju, dorzalno, lateralno i kranijalno, nalazi se impressio suprarenalis et renalis, ispod impressio colica, a odmah medijalno od njih stoji impressio duodenalis. Lijevo režanj najvećim dijelom prekriva želudac te stvara udubljenje impressio gastrica, na koje se nadovezuje tuber

omentale od omentus minus, dok se sa stražnje strane može vidjeti krajnji dio jednjaka, koji malim dijelom završava u abdominalnoj šupljini i ostavlja trag na jetri - impressio esophagaei, a koji se priključuje na želučanu impresiju. Na istoj površini postoje strukture koje daju izgled slova H. Lateralnu sagitalnu liniju, smještenu u desnom režnju, u gornjem dijelu čini sulcus vene cave superior, a preostali, donji dio, čini fossa vessecae felleae. Medijalnu sagitalnu liniju slikovito opisanog slova H sačinjavaju ligamenti, kranijalno lig. venosum te kaudalno lig. teres hepatis. Spoj sagitalnih linija lijeve i desne strane, nazivan porta hepatis, s desna nalijevo sadrži ulazne i izlazne veze. Desno i sprijeda nalazi se ductus hepaticus communis, nastao spojištem dvaju žučnih kanala hepaticus dexter et sinister, dok se lijevo i sprijeda nalazi a. hepatica propria. Iza njih leži vena porte, izrazito važna krvna žila, ne samo zbog funkcionalnog optoka krvi koji dovodi u ovaj važan organ, nego kao važan subjekt u patološkim zbivanjima, kliničkim znakovima te važna opaska u operativnim i anesteziološkim postupcima nad bolesnikom. (1) (2)

### Anatomski podjela prema Couinaudu



Slika 1. Podjela jetre prema Couinaudu.

Preuzeto s [https://en.wikipedia.org/wiki/Liver\\_segment](https://en.wikipedia.org/wiki/Liver_segment)

Značajan pomak za kirurgiju dogodio se 1954. godine, kada je Couinaud u svojem monografu podijelio jetru na segmente (Slika 1.). Navedeno je ujedno značilo bolju i lakšu mogućnost obavljanja operativnih zahvata odnosno resekcija, a imajući u vidu površinsku anatomsku topografiju, glavne ogranke jetrenih vena, glavnu podjelu vene porte, arterije hepatike, žučne vodove, umbilikalnu fisuru

te falciformni ligament. Podjela je učinjena na 8 odjeljaka nazvanih segmentima, a upravo takvo razgraničenje jetre jest izravna posljedica pojedinačne opskrbe svakog pojedinog segmenta pripadajućim vaskularnim i žučnim strukturama, uz napomenu da uvijek mogu postojati odstupanja koja bi preoperativno trebala biti istražena.

Lijeva i desna polovica jetre, u odnosu na razgraničenje prema režnjevima, nemaju identičnu podjelu. Granica u ovom slučaju prolazi ravninom koja obuhvaća područje središnje hepatalne vene i vene kave inferior. Desna polovica jetre – pars principalis dextra, obuhvaća segmente V, VI, VII te VIII, dok lijeva polovica - pars principalis sinister, sadržava preostale segmente – I., II., III. te VI.

Daljnijim slijedom desnu polovicu jetrenog parenhima možemo dodatno razgraničiti na prednji i stražnji sektor, i to ravninom koja prolazi kroz desni ogranak hepatalne vene te venu kavu inferior. Stražnji sektor obuhvaća dva segmenta. Segment VI, koji se nalazi ispod portalne bifurkacije i na inferiornom krajnje desnom lateralnom dijelu jetre, te segment VII, koji se nalazi iznad njega – desno, lateralno i kranijalno, a s obzirom na portalnu bifurkaciju, također kranijalno. Desni prednji segment sadrži dva preostala segmenta u ovoj polovici parenhima, V. i VIII. S obzirom na bifurkaciju portalne vene i smještaj u jetri, oba su nadalje podijeljena na segment koji se nalazi kranijalno - VIII. te segment koji je smješten kaudalno - V.

U odnosu na podjelu desnog dijela jetre na prednje i tražnje sektore, lijeva polovica ima varijaciju na temu, te je razgraničena na medijalne i lateralne sektore. Takav princip podjele je i dokaz da, iako (primjerice čitajući) izgleda poprilično komplicirano, promatranjem jetrene površine na brz način možemo načiniti određene subpodjele, koje imaju ne samo logičan smisao, već i funkcionalan značaj. Granicu medijalnog i lateralnog sektora lijeve jetre predstavlja ligament falciforme hepaticus te umbilikalna fisura. Medijalni sektor sadržava IV. segment, koji se dodatno može promatrati kao gornji IV. A te donji IV. B. Lateralni sektor lijeve jetre razgraničen je na dva segmenta, II., koji se nalazi u krajnjem lijevom medijalnom i kranijalnom dijelu jetre te bliže segmentu I, te III., koji se nalazi krajnje lijevo lateralno i kaudalno u jetrenom parenhimu te bliže segmentu IV. Posljednji opisani su opskrbljeni posebnim ograncima portalne vene, koji se odvajaju od nje s mjesta umbilikalne fisure.

Segment I ili lobus caudatus zahtijeva poseban opis, budući da često ima varijabilne prezentacije ogranaka portalne vene, hepatalne vene, arterije hepatiche te žučnih vodova, što zahtijeva oprez pri njegovoj resekciji. Ispred njega se nalazi segment IV (čiji je prikaz gledajući jetru sprijeda stoga onemogućen), dok mu medijalnu, odnosno lateralnu granicu, čine vena cava inferior, odnosno vena hepatica. Slijedom svega navedenoga, njegov smještaj odgovara lijevom medijalnom sektoru.

(1)(2)(3)(4)(5)

## FIZIOLOGIJA

### Uloga krvotoka i limfe

Jetra, kao veliki venski bazen, sadržava sinusoide i vene koje u homeostatskim uvjetima imaju optimalnu količinu krvi, što odgovara fiziološkim granicama od 450 ml ili 10% od ukupnog minutnog volumena. Kapacitet se kod patoloških stanja može dodatno, za 500 do 1000 ml, ili povećati (kao što je primjerice zatajenje srca s posljedičnom hepatomegalijom) ili smanjiti (pri pomanjkanju u sistemske cirkulaciji). Slikovito iskazano, zbog svoje histologije i fiziologije, a kada je to nužno, jetra je bitan i cirkulacijski pohrambeni organ.

Kupferove stanice, odnosno jetreni makrofagi, koji oblažu sinusoidne prostore, specijalizirani su za otklanjanje velike količine bakterija koje dolaze portalnim sustavom iz probavnog trakta, a istraživanja su pokazala da od ukupne količine dovedenih bakterija (dobivenih iz uzoraka portalne vene pri istraživanjima, čime je otkriven njihov velik broj, naročito crijevnih bacila), samo 1% ode u sustavnu cirkulaciju. Kroz pore sinusoida dolazi do pretoka tekućine u Disseove prostore koje vrše drenažu u limfne žile, a sadrže nešto manju koncentraciju bjelančevina od one koja se nalazi u plazmi. Slijedom navedenoga, osim metaboličke, jetra ima i druge značajnije funkcije, i vrlo je bitna u produkciji limfe (posebice jer se u istoj stvari polovica od ukupne tjelesne limfne tekućine) i neutralizaciji prijetećih probavnih mikroorganizama.(6)

### Metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i masti

Metabolizam ugljikohidrata odvija se kroz nekoliko procesa, uključujući glikogenezu (proces stvaranja glikogena), glikogenolizu (oslobađanje pohranjenog glikogena), pretvaranje galaktoze, fruktoze i drugih supstanci u glukozu, te stvaranje kemijskih spojeva iz međuprodukata ugljikohidratnog metabolizma. Jetra je organ koji ima funkciju u regulaciji koncentracije glukoze u krvi, održavajući je u fiziološkim uvjetima na razini od 5mmol/l. Dakle, radi se o puferskom sustavu, pri kojem će visoka koncentracija glukoze izazvati proces pohrane u jetri u obliku glikogena, a niska koncentracija osloboditi rezerve glikolitičkim procesom unutar istog organa, što će posljedično dovesti do njezinog otpuštanja i zadovoljavanja fiziološke razine u cirkulaciji. Ovo svojstvo optimalne regulacije glukoze u krvi važno je prvenstveno za moždane stanice, koje ju kao izvor energije u dugoročnom pogledu mogu iskorištavati, a što ne vrijedi za preostale stanice organskih sustava, koji se na duži period mogu zadovoljiti i nekim od drugih supstanci, poput masnih kiselina. Glukoneogeneza, odnosno pretvaranje bjelančevina i glicerola (iz masnih kiselina) u glukozu, pri pomanjkanju glukoze, savršeno se uklapa u primarni mehanizam jetre za regulaciju glukoze u krvi.

Kada bi jetra izgubila metabolizam nad bjelančevinama, organizam bi mogao preživjeti svega nekoliko dana, shodno čemu proizlazi kako ovaj organ ima ključnu ulogu u adekvatnoj opskrbi organskih sustava ovim građevnim materijalom (bjelančevine čine oko 20% ukupne mase tijela). Također, jetra sudjeluje u endogenom stvaranju bjelančevina (neesencijalnih aminokiselina) te njihovoj kemijskoj obradi, kojom se prvotno apsorbirane aminokiseline portalnim sustavom i potom procesom deaminacije unutar istog organa rješavaju amonijaka, pretvarajući ga u ureju i izlučujući ga preko bubrega. Kada bi posljednja funkcija bila onesposobljena, došlo bi do nastanka hepatične kome zbog nakupljanja amonijaka toksičnog za moždane stanice. Osim toga, iako se neke bjelančevine mogu sintetizirati u nekim drugim stanicama u tijelu, kao primjerice plazma stanicama koje proizvode gama globuline, oko 90% svih bjelančevina nastaje upravo u jetri, te je upravo jetra ishodište za ove tvari.

Značajno prerađivanje masnih kiselina odvija se u jetri, gdje je njihova razgradnja najbrža i najefikasnija, iako je poznato da metabolizam mogu obavljati i gotovo sve ostale stanice tijela. U glavnom metaboličkom organu – jetri, odvija se i proces prerađivanja drugih supstanci (bjelančevina i ugljikohidrata) u masti, kao i sinteza kolesterola, fosfolipida i većine lipoproteina te beta-oksidacija. Beta-oksidacija je mehanizam razgradnje cjelokupne masne kiseline do 2 krajnjih molekula (acetilkoenzima A), koje se potom, ili otpuštaju u cirkulaciju u obliku acetonske kiseline, koja potom dolazi do drugih stanica i tamo se iskorištava za energetske potrebe, ili u jetri ulaze u ciklus limunske kiseline za dobivanje adenozin trifosfata (ATP-a). Od ukupne količine sintetiziranog kolesterola, jetrom će se u žuč izlučiti 80%, a tako i najvećim dijelom izbaciti iz organizma, dok će se ostatak cirkulacijom raspodijeliti do ostalih tkiva. (6)

### **Ostale metaboličke funkcije jetre**

Jetra ima izuzetno važnu ulogu kao organ pohrane. Isti sakuplja zalihe, te preventivno djeluje na mogući deficit, a posljedično i razvoj neželjenih patoloških procesa. Vitamini su jedna od supstanci kojima je omogućena ta fiziološka aktivnost, a odnose se na one u mastima topljive i one netopljive. Primjerice, smatra se da zaliha vitamina B sadrži količinu koja omogućuje fiziološku funkciju kroz period od minimalno 1 godine, bez unosa istoga vitamina u navedenom periodu. Za vitamin A period je nešto manji, i iznosi oko 10 mjeseci, dok su zalihe vitamina D dovoljne za sprječavanje avitaminoze kroz period od 3 do 4 mjeseca. Osim predložene funkcije organa u zaštiti od avitaminoze, jetra važnu ulogu igra i kao puferski sustav za željezo. Naime, u jetri se nalazi bjelančevina apoferritin, koja reverzibilno veže željezo, čime nastaje spoj ferritin, koji se putem tog spoja i pohranjuje. Reverzibilnost procesa predstavlja tipični puferski mehanizam. Naime, u situacijama visokih koncentracija (conc.) Fe u cirkulaciji, gore se navedenim mehanizmom Fe pohranjuje u jetri, dok u suprotnom, njegove niske conc. omogućavaju razdvajanje ferritina na apoferritin i Fe, koje se potom



vraćaju u cirkulaciju i tamo nadomještaju manjkavost, održavajući na taj način homeostatski učinak. Još jedna od ključnijih jetrenih funkcija, a koja je u izravnoj vezi s jetrinom sintetskom moći, jest regulacija fibrinolize i zgrušavanja krvi. Ovo predstavlja jedan od izrazito bitnih mehanizama funkcionalnih potreba, ne samo jetre i cirkulacije, nego cjelokupnog organskog sustava. Od posebnog je značaja za kirurške postupke, u koje ulazi kao jedna od anestezioloških mjera za ocjenu mogućnosti obavljanja zakazanog kirurškog postupka. Zaključno, važnost je izrazito velika, pa bismo u skladu s navedenim, opravdano mogli očekivati da će bolesnici kod kojih je upravo ova funkcija regularna, naspram onih u kojih je značajnije narušena, bolje podnijeti operativni zahvat. U jetri se, a poradi koagulacijskog procesa, stvaraju čimbenici poput fibrinogena, protrombina, proakcelarina, faktora VII i brojnih drugih. Važna napomena u tijeku procesa koagulacije odnosi se na specifičnu važnost vitamina K, topljivog isključivo u mastima, bez kojeg nema sinteze protrombina te faktora VII, IX i X. Slijedom navedenoga, nedostatak ovog vitamina dovodi do niske koncentracije navedenih faktora, što posljedično u potpunosti onesposobljava funkciju zgrušavanja. Pretvaranje endogenih i egzogenih faktora čini također još jednu od metaboličkih funkcija. Sve tvari unesene egzogeno u organizam prvenstveno se izlučuju preko jetre i filtracijom i ultrafiltracijom preko bubrega. Drugačije kazano, isto predstavlja iznošenje preko bubrega putem urina, te preradu u jetri, odnosno stvaranje u mastima topljivih tvari, koje putem žuči odlaze u digestivni trakt i otklanjaju se defekacijom. Neki od lijekova koji se danas široko konzumiraju unutar populacije, u potpunosti se izlučuju putem ovog organa. Prvenstveno se radi o antibioticima poput sulfonamida, pencilina, ampicilina, eritromicina, ali i drugih farmakoloških skupina. Endogene se tvari, naročito hormoni kao estrogen, kortizol, aldosteron, tiroksin, izlučuju putem žuči i defekacijom po kemijskoj obradi. Identičnim se mehanizmom najvećim dijelom iz organizma izlučuje i kalcij. Narušena jetrena metabolička funkcija djeluje mehanizmom smanjivanja svojih kapaciteta, koji će ovisiti o podložećoj bolesti, a svodi se na smanjenu ili onesposobljenu funkciju obrade i izlučivanja endogeno ili egzogeno unesenih tvari, koje se posljedično navedenom nakupljaju u cirkulaciji u manjim, odnosno višim koncentracijama, ometajući normalne fiziološke procese. (6)

## Regeneracija jetre

Regeneracija jetre predstavlja mehanizam hiperplazije hepatocita do prvobitne veličine organa, a nakon patološkog procesa koji je doveo do gubitka stanica, najčešće kod ozljeda, kronične upalne bolesti ili hepatektomije. Istraživanja provedena na istu temu dokazala su mogućnost potpune obnove prosječno kroz period od nekoliko tjedana (od 2 tjedna do 3 mjeseca), unatoč resekciji i do 70% organa. Iako dolazi do povratka volumena istovjetnog onome prije patološkog procesa, a koji korespondira s težinom tijela, arhitektura se značajno mijenja (umnažanje stanica ide od Haversovog kanala prema centralnim dijelovima), ali funkcija ostaje optimalna, shodno čemu takvo ostaje i općenito stanje bolesnika vezano za ovaj organ. Patofiziološki mehanizmi nisu u potpunost

razjašnjeni, ali je poznato da je proces reguliran izrazito složenom interakcijom između većeg broja stanica, njihove međusobne komunikacije te kompleksnim interstaničnim i ekstrahepatalnim signalnim putevima. Osim toga, poznati su i pojedini faktori koji sudjeluju u procesu, poput čimbenika rasta hepatocita (HGF), čija je koncentracija u krvi povećana i do 20-ak puta, a važnost se pripisuje i nekim od upalnih parametara, poput interleukina 6 i čimbenika tumorske nekroze (koji slove kao jedne od prvih molekula u tijeku samoobnove) te drugima, poput epidermalnog čimbenika rasta. U proces regeneracije poslije kirurškog zahvata uključene su sve stanice jetrenog parenhima, dakle hepatociti, bilijarne, endotelne te Iteove, s tim da ishodište cjelokupnog početka postupka predstavljaju upravo hepatociti koji proaktivnim djelovanjem postepeno uključuju i druge stanice parenhima. Prilikom poboljšavanja kliničkih i kirurških postupaka u svrhu boljeg ishoda za bolesnike, posebice onih s tumorskim tvorbama, uočeno je da neki od postupaka doprinose umjetnoj stimulaciji regeneracije, te se isti danas koriste upravo kako bi nekadašnje terminalne bolesti učinili resektabilnim. Ligacija portalne vene je postupak kojim se inducira atrofija pripadajućeg dijela jetre u svrhu kontralateralne stimulacije regeneracije, a slično se postiže i kod njezine embolizacije. Neki od prediktivnih faktora, koji otežavaju ili onemogućuju samoobnavljanje jetre, su: dob (stariji od 70 godina), metabolički sindrom, malouhranjenost, pretilost popraćena masnom jetrom te dijabetes mellitus. (6)(4)(5)

### **Pregled fizioloških mogućnosti**

Gledajući u cjelini, jetrena energetska moć u regulaciji triju neophodnih tvari za rad čovjekovog sustava nadilazi sve druge organske sustave (gore navedene i objašnjene), stoga prisutna patologija na ovom organu, naročito maligna, kompromitira te važne funkcije, u jednom dijelu onemogućujući regulaciju energetske potrebe nad cjelokupnim organskim sustavom, a u drugom iskorištavajući upravo te tvari (u fiziološkim uvjetima namijenjene stanicama tijela) za vlastiti maligni rast. Osim toga, proces otklanjanja žuči je često poremećen, pa tako i tvari koje se tim putem iz sustava izlučuju, što u konačnici rezultira štetnim nakupljanjem metabolita u cirkulaciji, bilo da se radi o endogeno stvorenim ili egzogeno unesenim tvarima. Ostale manje supstance, koje djeluju kao koenzimi, također su poremećene, budući da i one, iako ne dovode do izravnog nastanka energije, definitivno posreduju u procesu, te njihov manjak, neovisno o količini tvari koje mogu dovesti do nastanka adenozin trifosfata (ATP-a), tzv. novca stanica, rezultira totalnim energetske deficitom i redukcijom imunološkog sustava. Promatranjem patološkog i fiziološkog procesa u kontradikciji, dolazi se do zaključka o prevladavanju patološkog stanja u jetri, a posljedično tome (zbog gore navedenih funkcija) i u ostalim organskim sustavima.

Regeneracijski potencijal jetre definitivno je potrebno dodatno istraživati (odnosno pronaći adekvatan mehanizam za još bolju stimulaciju jetrenih stanica u fiziološki reguliranu mitozu), prvenstveno radi omogućavanja regeneracije na ozbiljnim patologijama organa, kao što su ciroza i opsežne izolirane

maligne bolesti s popratnim bolestima jetre. Takvim novim pristupom (uzimajući u obzir da su portalna ligacija i embolizacija danas limitirane), omogućila bi se bolesnicima neprocjenjiva mogućnost dugogodišnjeg preživljavanja ili potencijalnog izlječenja.

Imajući u vidu sve navedeno, za razumijevanje tumora na jetri, naročito malignih, neophodno je dobro poznavanje fiziologije, a u budućim će naraštajima upravo navedeno, u kombinaciji s patologijom te kirurgijom, dovesti do boljeg liječenja, te u konačnici i do izlječenja stanja koja se danas smatraju ireverzibilnima i terminalnima. (6) (4)

## KIRURGIJA

### KIRURŠKE INCIZIJE NA TRBUHU

Laparotomija je vrsta liječenja u abdominalnoj kirurgiji kojim se trbuh otvara rezovima nazvanim incizijama. Rezovi se mogu podijeliti na uzdužne, kose i poprečne, a primarni cilj odabira je, uz uvažavanje vrste zahvata, topografsko-anatomskih odnosa te bolesti, najbolja preglednost i adekvatan put do primarnog područja bolesti.

Uzdužne su incizije u medijanoj liniji prvenstveno rezervirane za hitne postupke, budući da se tim rezovima najmanje oštećuju neurovaskularne strukture, a topografska preglednost peritoneuma je najveća, što kirurzima omogućava dobru vidljivost i brzo pronalaženje primarnog izvora patologije (kao primjerice eksplorativna laparotomija, koju je moguće primijeniti zbog akutnog abdomena nepoznatog uzroka). S obzirom na umbilikus, incizije se dijele na gornje, srednje i donje medijane, s mogućnošću dodatnog proširenja kranijalno ili kaudalno. Gornja medijana laparotomija se u najvećem broju slučajeva izvodi prilikom istraživanja ozljeda jetre s mogućnošću, po potrebi, dodatnog širenja incizije. Nasuprot rezerviranom pataloškom procesu za koji se ovaj pristup uobičajio, on se koristi i kod resekcija jetre, posebice u slučajevima tvorbi prisutnih u prednjem inferiornom dijelu ili kod potrebe za otklanjanjem lijevog lobusa. Nedostatak predstavlja otežan dohvat retrohepatalne vene cave, desnog dijela jetrene vene i desnog stražnjeg lobusa, iako mobilizacija jetre od dijafragme i retroperitoneuma to značajno olakšava. Postoji mogućnost i paramedijalne laparatomije, s presijecanjem ovojnice mišića retusa abdominis i nastavnim povlačenjem u lateralnu stranu, te transrektalne, uključujući presijecanje mišićnih vlakna s velikom mogućnošću oštećenja neuralnih struktura (koje su to veće što je incizija veća), posljedično čemu dolazi do nastanka manje ili više izražene atrofije mišića.

Poprečne i kose incizije se izvode u obliku luka, te iziskuju presijecanje mišićnih niti, što ne dovodi do značajnijeg problema, pod uvjetom da je šivanje prilikom zatvaranja trbušne šupljine obavljeno precizno, po slojevima, uz dobru rekonstrukciju. Najčešće primjenjivan postupak je kod otvorene apendektomije - rezom po McBurneyiju, a od ostalih se mogu spomenuti Pfannenstielova te Kocherova incizija. Naime, subkostalna ili Kocherova incizija rez je veličine 3-4 cm, koji prati liniju desnog rebrenog luka i započinje u središnjoj aksilarnoj liniji, a izvrstan je za primjenu kod resekcija jetre. Ovisno o potrebama pristupa pojedinim dijelovima istog organa, postoji mogućnost njegove modifikacije u vidu dodatnog proširenja na medijalnom ili lateralnom rubu. Ako je kirurg zaključio da operacija zahtijeva adekvatan pristup anteriornom i inferiornom dijelu i porti hepatis, vrši se dodatna incizija do točke koja je u središtu linije koja spaja lateralni rub rebrenog luka i ilijačnu kost, dok

ekspozicija jetrenoj kupoli zahtjeva širenje lateralnog kraja primarnog reza preko i nadalje uzduž ksifoidnog nastavka, uz njegovo istodobno uklanjanje. Dodatno, za potpun uvid u područje gornjeg dijela abdomena (cijelog područja jetre i vene kave inferior), incizija se proširuje uz lijevi rebreni luk, a zaključno se dobije rez karakterističnog izgleda nakon šivanja - Mercedes incizija.

Desna torakoabdominalna incizija može se koristiti kod hitnih ili elektivnih hepatalnih resekcija, a proteže se od područja umbilikusa do lateralnog dijela desnog rebrenog luka, prilikom čega je otvoren sedmi, osmi, ili deveti interkostalni prostor, ovisno o prisutnoj patologiji, te je dijafragma kružno rezana, kako bi se izbjegla moguća povreda neurovaskularnog snopa. Zahtjeva posebnu poziciju bolesnika na kirurškom stolu, u kojem je toraks smješten u bočni položaj, a abdomen tako da su kukovi položeni pod 45°, što se obično postiže stavljanjem vreće graha između onog koji se operira i operativnog stola. Ovakav način rada u kirurgiji, s ekstenzivnim rezom, objedinjuje peritonealnu i pleuralnu šupljinu u jednu cjelinu, s ciljem dohvata patoloških procesa lokaliziranih u desnom posteriornom dijelu jetre, ujedno omogućujući dohvat suprahepatalnog te retrohepatalnog područja vene portis, vene cave inferior te dijafragme. Katkad se u sklopu navedenog koristi dvostruki intratrahealni tubus u svrhu dekompresije desnog plućnog krila. (5)(3)

## KIRURŠKE OPERACIJE

Kirurške operacije jetre mogu se izvoditi na dva načina, što će ovisiti o primarnoj patologiji. Otvaranjem trbušne šupljine – laparotomijom ili endoskopski otvaranjem malih šupljina na površini abdomena – laparoskopski. Primjerice, laparoskopija se može koristiti za otklanjanje cisti jetre, dok će transplantacija zahtijevati otvoreni pristup, odnosno laparotomiju. Tehnika operacija na istom organu može se, također, ugrubo podijeliti na dvije vrste, resekcije i transplantacije. Transplantacija podrazumijeva otklanjanje dijela ili cijelog zdravog<sup>1</sup> organa s jedne osobe u svrhu darivanja pripadajućeg tkiva osobi kojoj je nužna. Pri tom razlikujemo nekoliko vrsta zahvata koji uključuju kadaveričnu (uzimanje jetre od osobe za koju je utvrđena moždana smrt), transplantaciju sa živog donora (dobrovoljno darivanje dijela jetre od strane osobe koja je živa) te auksilijarnu (kod koje se implantira dio zdrave jetre davatelja uz ostatak barem dijela jetre primatelja). Resekcije jetre dijelimo na velike i male hepatektomije. Male uključuju otklanjanje do najviše 2 segmenta, dok su velike rezervirane za tri i više segmenata. U daljnjem su tekstu, kao predmet ovog rada, pobliže opisane.

---

<sup>1</sup> Pod tim se podrazumijeva da ne postoji bolest koja predstavlja kontraindikaciju za izvođenje zahvata

## Velike segmentektomije

### Resekcije lijeve hemijetre

Resekcija anatomske označene djela kao lijeva jetra (dakle ne lijevi režanj), obuhvaća kirurško otklanjanje nekoliko segmenata - II., III., IV., s mogućnošću otklanjanja ili ostavljanja I. Pogodno je preoperativno iskoristiti mogućnosti radioloških tehnika kako bi se dobio uvid u moguća odstupanja arterijskog ili venskog stabla, te u skladu s tim izvršiti adekvatnu pripremu za operativni zahvat. Nakon izvršene subkostalne incizije, pristupa se resekciji hepatoduodenalnog ligamenta kako bi se dobio uvid u portalno područje i oslobodio pristup za izvršavanje adekvatne resekcije. Lijeva se strana mobilizira presijecanjem njezinih ligamenata, vena porta se prati, a potom vrši podvezivanje i presijecanje njezinog lijevog ogranka, koji krvlju opskrbljuju dijelove potrebne za otklanjanje. U toku zahvata potrebno je podvezati i presjeći i lijevu hepatalnu venu i lijevu arteriju hepaticu. (5)

### Desna lobektomija

Ovaj kirurški postupak podrazumijeva otklanjanje IV., V., VI., VII. te VIII. segmenta jetre, a započinje obično incizijom pod desnim rebrenim lukom i dodatnim proširenjem medijalno, prema području sternuma. Nadalje se raspoznaju vidljive anatomske strukture ligament teres hepatis, područje porte i žučni mjehur, te se, s obzirom na jetrenu topografiju, pristupa području porte s mogućnošću vršenja određenih postupaka krvožilnih struktura, a važnu ulogu ima i mobilizacija desnog režnja, kako bi se pristupilo jetrenim venama. Navedeno se može učiniti na dva načina - okretanjem režnja prema medijalno, ili kroz resecirani parenhim u glavnoj portalnoj fisuri. Čest slučaj u vidu desne hepatektomije je narušenost anatomske strukture (naročito malignim tumorskim masama), koje se dobro ne raspoznaju prilikom samog zahvata, shodno čemu se, radi što boljeg odjeljenja područja resekcije u odnosu na ono koje se ostavlja, koristi nekoliko intraoperativnih tehnika. Jedna od takvih je Pringel manevar, danas učestalo korišten, kojim se vrši privremeno klamanje lijevog, odnosno desnog ogranka hepatalne arterije i ogranka portalne vene, u cilju promjene u vaskularizaciji desnog i lijevog režnja, koja vodi do ispiranja uobičajne boje lijeve, odnosno desne strane, a u skladu s tim i raspoznavanja desnog, tj. lijevog režnja. Malango manevar je osobito korisna tehnika kod resekcija u vidu doniranja pripadajućeg tkiva. Postupak se sastoji od privremenog zaustavljanja protoka klamanjem desnog ogranka vene porte i hepatalne arterije, a nastavno i desnog ogranka hepatalne vene, čime se postiže vidno izraženo područje tamnije boje, koje korespondira anatomskom desnom dijelu jetre. U nastavku će uspostavom protoka kroz jetrenu arteriju, kojom dolazi do vaskularizacije desnog režnja, te istodobnom daljnjom neperefuzijom desnog ogranka

hepatalne vene, označen ostati samo onaj predio desnog dijela jetre koji ne obuhvaća desni režanj. Kod ove vrste cjelokupne anatomske desne hepatektomije, Couinaud je naglasio da je za sigurnost izvođenja ovog kirurškog postupka izrazito bitna veličina desnog ogranka portalne vene, a Broelesch dopunio da je kontrola optoka koji ulazi i izlazi iz jetre jedna od vitalnih tehnika kojom se pospješuje adekvatno obavljanje kirurškog zahvata. Ovo je područje odgovorno za 60% ukupne funkcionalnosti jetre. (5)

## **Male segmentektomije**

### **Hepatektomija I. segmenta**

Pristup I. segmentu jetre popriličan je izazov za kirurge, budući da se isti nalazi u dorzalnog dijelu, dakle, okrenut je retroperitonealno, a srijeda ga prekiva područje IV. segmenta, uz napomenu da predmetno područje sadržava glavno deblo vene cave inferior. Resekcija se može izvršiti na tri načina. Najlakši način dohvata vrši se prednjim otklanjanjem IV. segmenta, koji omogućuje pristup strukturi složenoj između lijeve i srednje hepatalne vene, a iznad vene kave inferior. Ovom tkivu, koje se nalazi između srednje i desne gornje jetrene vene, može se također pristupiti anteriorno, otklanjanjem VIII. segmenta. Ovakva vrsta izvedbe značajno je teža, budući da topografska preglednost nije najbolja moguća i zahtjeva višestruko kirurško znanje. Kao alternativa ventralnom, može se koristiti i treći, odnosno posteriorni pristup. Radi se o parakavalnom području, koje zahtjeva odvajanje vene kave inferior od segmenta jetre i oprez prilikom procesa zbog mogućeg rizika od oštećenja struktura postavljenih u stražnjem hilusu. (5)

### **Resekcija IV. Segmenta**

Ovaj segment jetre, numeriran kao IV., bez većeg narušavanja parenhima može biti lako resekcioniran. Nakon intraabdominalnog prikaza organa, pristupa se umbilikalnoj fisuri, koja taj segment odvaja od III., uz istodobno klamanje te presijecanje svih ogranka portalne vene (treći po redu) koji u njega ulaze. U većini slučajeva hepatalna vena, koja se nalazi slijeva od njega, ostaje očuvana. Primarno ovisno o procesu zbog kojeg se vrši resekcija, ona se odlukom kirurga, ako je to u korist boljeg ishoda za bolesnika, može dodatno proširiti na okolne segmente, uključujući I., II., III., V. te VIII. (5)

### **Resekcija VIII. segmenta**

Prilikom resekcije ovog segmenta potrebno je prekidanje ogranka srednje medijalne hepatalne vene i desnog medijalnog ogranka portalne vene, budući da se opskrba vrši tim putevima, što predstavlja bazu i u konačnici omogućava otklanjanje ovog dijela jetrenog parenhima. (5)

## Resekcija VII. segmenta

Lateralno od ovog segmenta nalazi se posljednji po numeriranju prema Couinaudu, VIII. segment, a granicu VII. i VIII. segmenta obično vrlo dobro ocrta linija desne portalne fisure. Vaskularizacija iz crijeva vrši se isključivo preko jednog portalnog ogranka nazvanog Rexov, a venska drenaža preko ogranka u desnu jetrenu venu. Stoga njihovo podvezivanje i rezanje ujedno znači i brzi prekid protoka te stvaranje uvjeta za odstranjivanje, s preporukom da se eksponira područje desne hepatalne vene i vene cave inferior. (5)

## Resekcija VI. i VII. segmenta

Ovi segmenti generalno u potpunosti zauzimaju desno lateralno područje jetre. Ipak, u nekim se slučajevima može vidjeti anatomska varijacija, posebice kad portalna vena nije smještena medijalno od glave portalne fisure, što je procijenjeno na nekih 20% slučajeva. Ovakva vrsta kirurškog zahvata – bisegmentektomija, po otvaranju peritonealne šupljine zahtijeva predočavanje portalnog ogranka koji se obično nalazi na 2 cm od hilusa. Na taj način postiže se njegovo raspoznavanje, budući da podvezivanje i sekcija dovode do promjene boje, te u skladu s tim, i do njegovog razgraničavanja u odnosu na ostali jetreni parenhim. Dakle, rez se vrši uz područje koje je tom tehnikom označeno. Desna donja te srednja hepatalna vena dreniraju krv iz istog područja, te stoga, također, zahtijevaju podvezivanje. Ako je potrebno, operacija se može proširiti i na V. ili VIII. segment, ili oba. (5)

## Resekcija V. i VIII. segmenta

Ovi segmenti su smješteni u anatomskom desnom dijelu jetre, a medijalno od preostala dva istog područja – VI. i VII., ili, za operaciju topografski bolje izneseno - između desne i medijalne portalne fisure. Kirurški se otklanjaju nakon prikaza žilja u hilusu, a normalna anatomska reprezentacija, koja podrazumijeva smještaj portalne vene medijalno od hilusa, značajno olakšava tehniku kirurgije, s obzirom da anatomske varijacije nisu prisutne. Stoga se resekcija vrši shodno uobičajenoj tehnici koja podrazumijeva predočavanje paramedijalnog ogranka portalne vene i prije ulaska pod fasciju te potom uzdužno praćenje istog. Njegovo podvezivanje dovodi do promjene u boji anatomskog dijela potrebnog za odstranjivanje, odnosno do promjene u boji područja potrebnog za izvršiti bisegmentektomiju. Problemi mogu nastati ako je vaskularizacija abnormalna i neprepoznata, što će rezultirati primjenom ustaljene tehnike i dovesti do resekcije područja koje nije potrebno odstraniti, a koje se, s obzirom na žilje, njime opskrbljuje. U kontinuitetu s V. i VII., mogu se tijekom operacije odstraniti i drugi segmenti, VI., VII. i IV. (5)



## Resekcija V. i VI.

Iz desnog, prednjeg paramedijalnog ogranka portalne vene, izdvajaju se manji ogranaci i odlaze do V. segmenta, dok se VI. segment opskrbljuje preko manjih ogranka prednjeg desnog lateralnog ogranka iste vene. U posljednjem slučaju se može dogoditi odstupanje od pravila, pa je vaskularizacija ograničena na isključivo jedan ogranak. Drenaža V. segmenta se vrši putem medijalne hepatalne vene, dok je kod VI. nešto malo drugačija i odlazi u desnu hepatalnu venu. Dobro poznavanje krvožilnog sustava jetre nužna je predispozicija za obavljanje resekcija. Stoga, poznavajući navedeno, kod operacije je važno podvezivanje, odnosno prekid protoka, te presijecanje svih navedenih struktura, prvotno radi anatomskog prepoznavanja područja potrebnog za izvršiti resekciju, a potom, vodeći se oštro ograničenim rubovima (prikazanim zbog prethodno izvršenog postupka) i za učiniti samu tehniku resekcije. (5)

## Lijeva lobektomija

Anatomski je područje lijevog lobusa označeno kao predio koji stoji lateralno od lijeve portalne fisure, te prepoznavanje prema toj anatomskoj topografiji značajno olakšava kiruršku operaciju. Istodobno, ključna važnost postupka ove bisegmentektomije podrazumijeva identifikaciju arterije hepatiske, žučnih vodova te ogranka portalne vene, koji ulaze u II. i III. segment. Kako bi se operacija odigrala prema ustaljenom protokolu, potrebno je, kao i kod ostalih vrsta resekcije, u njezinom tijeku ostvariti sigurnost da željeno područje resekcije zbilja jest ono koje ćemo otkloniti. Shodno tome, za početak je potrebno raspoznati vaskularne strukture, a potom učiniti njihovo podvezivanje i sekciju. Svrha istoga je promjena boje na jetri, kako bismo predmetno područje lijevog režnja mogli adekvatno prepoznati i odstraniti, odnosno, kako bismo bili sigurni da je resekcija preoperativno zakazanih segmenata izvršena.

Lijevi se režanj sastoji od III., u koji ulaze treći po redu ogranaci portalne vene, te II. segmenta, koji su opskrbljeni drugim u nizu ogranka iste žile. Veliki stražnji ogranak lijeve hepatalne vene označava stražnju granicu II. segmenta, stoga je potrebno pripaziti na tu anatomsku strukturu kako se tijekom postupka ne bi ozlijedila i dovela do nastanka komplikacije – krvarenja. Ligament falciforme hepatis, koji čini granicu desnog i lijevog režnja jetre, ujedno sadržava i važne strukture. Pod tim podrazumijevamo ogranak portalne vene u koji ulaze njezini terminalni ogranaci i žučni vod smješten poviše u odnosu na tu vaskularnu strukturu, dok se ispod, i nešto više naprijed, nalazi hepatalna arterija. Zaključno, naizgled lagan kirurški postupak zbog smještaja segmenata u krajnjem lijevom predjelu jetre ipak iziskuje dobro znanje vaskularnih ogranka i njihove potencijalne varijacije, žučnih vodova te pripadajućih ligamenata, budući da resekcija mora biti primijenjena na visokom stupnju sigurnosti za bolesnika. (5)

## Postoperativne komplikacije

U većini svjetskih centara mortalitet koji prati kirurške resekcije kreće se ispod 5%, ali s obzirom na populaciju koja pristupa kirurškom postupku, postoje značajne varijacije. Prema provedenim studijama, najmanje izloženi riziku za dobivanje neke od komplikacija su živi donori, dok nasuprot njima, značajno veći rizik prati bolesnike kod kojih se izvodi resekcija, a u podlozi imaju cirozu. Kao važan rizični faktor za nastanak postoperativnih komplikacija izdvajaju se žučni vodovi, a posebice dužina njihovog odstranjivanja. U najčešće se zabilježene komplikacije ubrajaju curenje žuči, krvarenje, srčano zatajenje, razvoj pneumonije te nastanak intraabdominalnog apcesa. (5)

## **METODE I METODOLOGIJA**

Na Zavodu za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa Klinike za kirurgiju KBC-a, učinjen je retrospektivan pregled pacijenata oboljelih od primarnih tumora jetre u vremenskom slijedu od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2016. godine. Korišteni podaci preuzeti su iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) i bolničke arhive.

Za sve primarne tumore jetre obrađeno je ukupno 48 pacijenata. Kod svakog tumora priloženi su podaci bolesnika liječenih na Zavodu. Komparacija je urađena između pacijenata, unutar istih kategorija, s obzirom na različite parametre. Neki od prikupljenih podataka su nedostajali, stoga će u interpretaciji biti dodatno naglašeni. Usporedba je rađena u vidu dobivanja mogućih korisnih podataka koji bi bili zanimljivi za daljnja istraživanja ove teme te u svrhu potencijalnog boljeg ishoda za bolesnike. Također, budući da je cijeli rad baziran prvenstveno na kirurgiji, podaci su uspoređivani s obzirom na kirurški postupak, u vidu onih koji bi mogli biti značajni, i onih koji ne daju rezultata, odnosno gledana je potencijalna (ne)korist koja bi pripomogla za sam kirurški postupak. Naposljetku je važno za napomenuti, kako su svi dobiveni podaci, te u nastavku izneseni zaključci, obrađeni na malom uzorku pacijenata. To, međutim, ne bi trebalo imati utjecaja na dobivanje nekih korisnih ideja ili uviđanja onih koji bi definitivno mogli poboljšati buduće standarde u medicini, prvenstveno kirurgiji, a sve u cilju boljeg liječenja, odnosno još adekvatnije tehnike izlječenja.

## MALIGNI TUMORI

Maligni tumori jetre mogu biti primarni i sekundarni, a kako predstavljaju jedno od najčešćih sjela metastaza, ne čudi činjenica da su upravo sekundarni tumori zapravo i najčešći u ovom organu, a njihovo primarno ishodište u većini slučajeva je debelo crijevo. S obzirom na njihovu histološku varijantu, primarne tumore prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji možemo podijeliti na epitelne i neepitelne. Među epitelnim prevladava hepatocelularni karcinom, koji je općenito najčešća primarna maligna pojava ovog organa, a od ostalih se u manjem postotku mogu vidjeti intrahepatalni kolangiokarcinom, cistadenokarcinom, miješani hepatocelularni i kolangiokarcinom, hepatoblastom te nediferencirani karcinom. Među neepitelnim prevladava angiosarkom, a u tu se skupinu ubrajaju i epiteloidni hemangioendotelium, rabdomiosarkom i embrionalni sarkom. (3)(7)(8)

## HEPATOCELULARNI CARCINOM

### Epidemiologija i etiologija

Hepatocelularni karcinom je najčešći primarni maligni tumor jetre s prevalencijom od oko 90%. Svrstava se među šest najčešćih zloćudnih bolesti i drugi je po smrtnosti od svih malignih tumora organskih sustava (oko 600000 godišnje u svijetu). Njegova rasprostranjenost varira u različitim dijelovima svijeta. S obzirom na to možemo razlikovati područja visoke (Kina, Japan, centralna i istočna Afrika), srednje (zapadna i istočna Europa, sjeverna Amerika, južna Afrika) te niske (zapadna Azija, sjeverna Europa i Afrika, Australija i Novi Zeland) incidencije. (8) (9)

Postoji više rizičnih čimbenika za razvoj HCC.

### Hepatitis B virus

Virus hepatitisa B je iz porodice Hepadnaviridae, čija rasprostranjenost u svijetu varira u skladu s čim dolazi i do različite incidencije u patološkim promjenama jetrenog parenhima. S obzirom na to razlikujemo područja niske (sjeverozapadni dio Europe, Sjedinjene Američke Države, Kanada), srednje (zemlje mediterana i neke od zemalja bivšeg SSSR-a) te visoke učestalosti (područja Afrike, Azije, južne Amerike), odnosno zemlje niske, srednje i visoke učestalosti nastanka HCC-a uzrokovanog HBV-om. Hrvatska spada u zemlje srednje učestalosti s prevalencijom od 1 do 7% u cjelokupnoj populaciji. Važnost infekcije stoji u mogućnosti virusa da dovede do akutnog fluminantnog hepatitisa, kroničnog hepatitisa, ciroze te karcinogeneze, što je predmet ovog rada, a ona može nastati izravnim i neizravnim putem.

Mnogo češći je neizravni, koji implicira podlogu kroničnog upalnog procesa, čija su klinička obilježja prisutnost HBsAg i visokih razina ALT-a u periodu duljem od 6 mjeseci, a predstavlja konstantnu interakciju između imunološkog sustava, virusa i hepatocita. Posljedično, u sklopu cijelog niza procesa dovodi do perzistentne borbe između smrti stanica i njihove regeneracije, što uključuje cijeli niz staničnih signalnih puteva u hepatocitu koji ide u dijeljenje te dovodi do poremećaja, a potom u mutaciju i zaključno do nastanka tumorskih lezija.

Drugi način, izravni, jest onaj u kojem se virusna DNA preko stanične RNA sintetizira i ubacuje u genom domaćina, što rezultira formiranjem HCC-a postupno preko inaktivacije tumorsupresivnog gena, protoonkogeneze, inaktivacije faktora rasta itd.

Zbog kroničnog hepatitisa, 1% bolesnika će oboljeti od HCC-a, a zbog terminalnog odraza kronične bolesti nužnost izvođenja transplantacije jetre obavlja se u 5-10% slučajeva. Epidemiološke su studije pokazale kako je između Ca jetre i HBV infekcije RR (relativni rizik) 300, što ukazuje na snažnu povezanost između navedenih faktora.

Koinfekcija HBV-a s HDV-om ili HIV-om značajno povećava mogućnost nastanka tumoroznih promjena. Također, postoje i drugi rizični faktori koji u kombinaciji s ovom infekcijom povećavaju rizik za malignu transformaciju, uključujući metaboličke bolesti te lijekove (posebice one za HIV).

Jedna od prednosti cijelog niza bolesti vezanih uz infekciju hepatitisom B i posljedičnim učinkom na jetru, jest mogućnost sofisticirane prevencije za nastanak bilo koje teže patologije organa - mogućnost procjepljivanja stanovništva. Kada bi cjelokupno stanovništvo bilo cijepljeno protiv virusa ili kada bi bilo u postotku visoke procijepljenosti, za toliko manje bismo imali karcinoma jetre koji su uzrokovani HBV-om. Navedeno se epidemiološki definira kao populacijski pripisivi rizik. (10) (11)(12)

## Hepatitis C virus

Budući da u visoko razvijenim zemljama postoji sofisticirano procjepljivanje protiv HBV-a te adekvatni načini obuzdavanja okolišnih poljoprivrednih agensa (aflatoksini), visoku incidenciju za nastanak HCC-a u tim zemljama nosi upravo virus hepatitisa C (HCV), u prošlosti prvotno imenovan i kao non A – non B virus, koji se ubraja u porodicu *Flaviviridae*. Postoje različiti tipovi i podtipovi, neke od njih s obzirom na geografsku rasprostranjenost pronalazimo na konkretnim područjima, dok drugi imaju široku rasprostranjenost, a genotip 1b smatra se najopasnijim. Zanimljiva činjenica vezana uz sam virus stoji u tome da HCV u populaciji postoji već stotinama godina, dok su znanstvenici do saznanja za njegovo postojanje došli tek 60-ih godina prošlog stoljeća. Navedeno je atipično, s obzirom da je prvenstveni put prijenosa parenteralni, zbog čega bi trebao biti prepoznat mnogo ranije. Ostali, manje značajni putevi prijenosa mogu biti preko predmeta, seksualno te vertikalno. (13)

Za razliku od HBV-a, u svijetu prevladava mišljenje da je HCC uzrokovan HCV-om posljedica postepenog razvoja lezija na jetri, koja od kronične infekcije, preko ciroze odnosno ponavljajućih ciklusa između nekroze i samoobnavljanja, u konačnici rezultira karcinogenezom. Mišljenje je ustaljeno na činjenici da virus nema reverznu transkriptazu koja bi mu omogućila da se ubaci u genom domaćina i na taj način dovede do maligne transformacije, ali to ne isključuje potencijalne alternativne mehanizme, koji bi mogli dovesti do istog cilja. Neka istraživanja upućuju da bi core antigen mogao imati utjecaj na c-myc, FAS antigen i p53, na taj način ometati stanični ciklus, te izravno, dakle bez posredovanja ciroze, izazvati malignu transformaciju.

Koinfekcije s ostalim tipovima virusa, prvenstveno HBV-om i HIV-om, su česte, budući da se radi o istim putevima prijenosa. AIDS osobito pogoršava postojeće lezije na jetri, djelujući s jedne strane na imunološki sustav snažnom imunosupresijom, a s druge lijekovima, koji se koriste za liječenje te bolesti, a koji su hepatotoksični, što jetru dovodi u stanje potpune bespomoćnosti i nemogućnosti da se bori protiv vlastitih lezija. Druga stanja također mogu pogoršati infekciju HCV-om, kao što su lijekovi, dišne infektivne bolesti, drugi uzroci supresije imunološkog sustava te druge patologije u tijelu, koje dodatno narušavaju homeostazu organizma.

Infekcija predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Smatra se da 270 milijuna ljudi (1-5 %) boluje od kroničnog hepatitisa C, a nakon dvadesetogodišnjeg trajanja će se kod  $\frac{1}{4}$  razviti ciroza. Hiroza pak uvećava rizik za HCC-a otprilike 5 puta u odnosu na regularnu populaciju. Povezana s ovim virusom, dovesti će do postupne dekompenzacije kod 34% bolesnika, a 14% će razviti hepatocelularni karcinom te dekompenzaciju s Ca i insuficijencijom u 18%. Hiroza je ujedno i najčešći uzrok izvođenja transplantacije, ali nije dala ohrabrujuće podatke. Naime, kod 75% bolesnika dolazi do reinfekcije transplantanta, a kod 7% do teške jetrene bolesti.

Virus ima visoku mogućnost genske plastičnosti, odnosno visoku sklonost mutacijama i mogućnost obuzdavanja pritiska od strane imunološkog sustava. Unatoč navedenom, do danas nije u potpunosti identificirana cjelokupna struktura HCV-a. Naime, jedini modeli su ljudi i čimpanze (koje na virus ne reagiraju kao ljudi), te navedeno predstavlja glavni problemu razvoju cjepiva, odnosno adekvatnoj profilaksi za cjelokupno stanovništvo, kojem bi se za toliko smanjila incidencija nastanka HCC-a povezanog s HCV-om. (10)(11)(12)(13)(14)

### Aflatoksin

U nerazvijenim i zemljama u razvoju aflatoksin dovodi do visoke stope u nastanku HCC-a, uzrokovan gljivicama *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus*, te se istodobno smatra i najznačajnijim čimbenikom okoliša koji utječe na nastanak ovog tumorskog procesa. Loši uvjeti skladištenja (toplina i vlaga) zrnja, kukuruza, soje, kikirikija i ostalih biljnih proizvoda dovode do akumulacije,

razmnožavanja te kontaminacije proizvoda, što posljedično vodi digestiji, te karcinogenezi. Nastanak tumorskog procesa temelji se na vezanju toksina ovih mikroorganizama kovalentnim vezama za molekulu deoksiribonukleinske kiseline, te posljedično na supresiju tumorsupresivnog gena p53, čime se remeti stanična regulacija, s mogućnošću stvaranja nekontrolirane diobe.(12)(15)(16)

### **Urođene metaboličke bolesti**

Glavni značaj  $\alpha$ -1 antitripsina je inhibicija proteaza. Proteaze se oslobađaju na mjestu upale, stoga nemogućnost djelovanja  $\alpha$ -1 antitripsina popratno dovodi u nemogućnost adekvatne učinkovitosti imunološkog sustava, za koji je poznato da itekako ima važnu ulogu u onesposobljavanju nastanka tumorskog procesa. Homozigotna mutacija ovog faktora, koja se označava kao PiZZ, može dovesti do nastanka različitih bolesti, prvenstveno jetre i pluća. Za HCC je od posebnog značaja upravo ova mutacija, budući da kod 2-3% oboljelih dovodi do nastanka HCC-a. Sam deficit je povezan i sa ostalim patološkim procesima jetre, kao što su kronični hepatitis i ciroza, stoga i ovaj mehanizam može postepeno dovesti preko navedenih do istog stanja, odnosno razvoja HCC-a.

Hemokromatoza je bolest u poremećaju apsorpcije Fe iz probavnog trakta, nastala zbog mutacije gena koji kodira protein, a koji je odgovoran za tu fiziološku funkciju adekvatne apsorpcije. Posljedica navedenog je nakupljanja Fe, ponajprije u visokoj koncentraciji u cirkulaciji, a potom i do postepenog taloženja u različite organske sustave poput jetre, gušterače, srca, endokrinih žlijezda, kože te zglobova. Otprilike se trećina ukupne količine Fe u organizmu tih bolesnika nakuplja upravo u jetri, pa je ona i najčešće zahvaćena različitim patologijama. Ciroza je prisutna u 90% slučajeva, te će kod 10% takvih bolesnika dovesti do nastanka HCC-a. Mehanizam kojim hemokromatoza izravnim putem dovodi do nastanka hepatocelularnog karcinoma nije u potpunosti razjašnjen, ali definitivno predstavlja zaseban rizični čimbenik za nastanak ovog malignog procesa.

Willsonova bolest je autosomno recesivni poremećaj, u kojem dolazi do disfunkcije enzima odgovornog za transport bakra iz hepatocita u žučne vodove. Kao i kod hemokromatoze, radi se o multisistemske bolesti, u kojoj su patološke promjene najizraženije na području jetre i središnjeg živčanog sustava. Patologija se na jetri u 60% bolesnika očituje kao kronični hepatitis, koji u konačnici vodi u cirozu, a prisutnost ciroze uvijek otvara vrata za nastanak HCC-a. U nekim slučajevima se na ovom organu može razviti i akutni fulminantni hepatitis. Izravni nastanak HCC-a u ovoj bolesti također nije patofiziološki objašnjen. (4)(16)

### **Ciroza jetre**

Ciroza jetre je kronični proces izazvan različitim etiološkim faktorima, koji uključuju: alkohol, virusne hepatitise, određene poremećaje bilijarnog sustava, metaboličke bolesti, neke od kardijalnih bolesti te

ostale nerazjašnjene uzroke. Neovisno o rizičnom faktoru u podlozi, a koji može dovesti do nastanka predmetnog procesa, patohistološki mehanizmi prijelaza od primarne etiologije do teške jetrene bolesti isti su za sve uključene. Početak ciroze očituje se nekrozom hepatocita, koji nadalje vodi u dva istodobno prisutna patološka smjera, a koji zaključno onesposobljavaju jetrenu funkciju i predstavljaju moguću bazu za još ozbiljnije patologije. Shodno navedenom, nekroza hepatocita uvijek će dovesti do reakcije samoobnavljanja, a imajući u vidu da se radi o opetovanom procesu, za posljedicu će na jetri doći do remećenja normalne jetrene histologije, odnosno, mjesta normalnih nodula biti će zamijenjena regenerativnim. Nekroza jetrenih stanica, drugim patofiziološkim mehanizmom, popraćena je fibrozom, a fibrozna se progresija smatra ključnom u nastanku ovog stanja. Od početnih vezivnih ožiljaka dolazi do izraženog nakupljanja kolagena u perisinusoidnim prostorima i venskom sustavu. Budući da upravo ta protočna područja jetre trebaju ostati izvan opstrukcija, a kako bi interakcija između hepatocita i tvari unesenih tim krvožilnim strukturama te obratno bila fiziološki omogućena, neupitno ostaje da ove promjene, koje se događaju, narušavaju jetrenu homeostazu, odnosno, remete sve funkcije jetre. U procesu nastanka kolagena najveći je značaj u Iteovim stanicama – miofipocitima, koji se posljedičnom stimulacijom štetnih rizičnih faktora preoblikuju u stanice - miofibroblaste.. Predmetne stanice, miofibroblasti, produciraju kolagen, koji se daljnjom progresijom bolesti sve više sintetizira i taloži. Patohistološki uzorak tkiva jetre, koji je dobiven biopsijom te mikroskopski pregledan, a sadržava regenerativni nodul, označava patognomoničnost cirotičnog procesa, neovisno o etiologiji. Daljnja analiza istim postupkom ponekad može razabrati tu etiologiju bolesti, pa je shodno tome ustanovljeno da je prisutnost Malloryjeva hijalina karakteristična za alkoholnu cirozu, antigena HBV i HCV za cirozu uzrokovanu kroničnim hepatitisima, vezivnih ožiljaka i nedostatka žučnih vodova za primarni sklerozirajući kolangitis, dok primarnu bilijarnu cirozu karakterizira oštećenje ili nestanak žučnih vodova te moguća pojava granuloma.

Kako bi procijenili vjerojatnost preživljavanja pacijenata, danas je ustaljeno korištenje Child - Pughove klasifikacije, koja u obzir uzima prisutnost ascitesa, encefalopatije, bilirubina te protrombinskog vremena, dok se funkcionalna moć jetre gleda prema razini albumina i protrombinskog vremena mjenenog u sekundama produženja. Takva procjena otvara vrata kategorizaciji bolesnika u vidu daljnjeg procesa liječenja. Jedna od mogućnosti je i kirurško liječenje transplantacijom kod pogodnih bolesnika, a u vidu sprječavanja težih patologija i ciljanog konačnog izlječenja.

Posljedično svemu iznesenom, cirotična se jetra nalazi u suprimiranom stanju za obavljanje fizioloških funkcija, što u konačnici obično završava ili zatajivanjem organa ili razvojem karcinoma. Ipak, prisutnost iste nužno ne implicira progresiju. Primjerice, iz kliničkih je promatranja proizašlo kako kod alkoholičara u trajnoj apstinenciji dolazi do statičnosti procesa. Gledajući etiologiju hepatocelularnog karcinoma, 70% bolesnika u podlozi ima ovu patologiju (najčešće alkoholna ili virusna ciroza), što predstavlja značajan problem za izvođenje resekcija u odnosu na one koji ju



nemaju u podlozi, te je za očekivati da će veća vjerojatnost preživljavanja proizaći u odnosu na bolesnike koji u podlozi nemaju, u odnosu na one sa prisutnom cirozom. (12) (16)

## Patohistologija

Makroskopskim pregledom tumor je obično žutobijele boje, ponekad s primjesama zelene, kao posljedica prisutnosti žuči (patognomonična determinatna za patohistološku dijagnozu - PHD HCC-a) te često nađenim područjima krvarenja i nekroze. Razlikuju se tri glavna tipa - masivni (koji označava izoliranu, obično poveću tvorbu), multinodularni (s više čvorova u jetri) te difuzni (najrjeđe reprezentiran s prožimanjem cijelog parenhima). Mikroskopskim izgledom u većini slučajeva se mogu naći određene sličnosti s normalnim hepatocitima, odnosno sličnost je to veća, što je tumor bolje diferenciran, dok obratno vrijedi za anaplastične formacije. Patološka je prezentacija uglavnom obuhvaćena stanicama eozinofilne citoplazme, svijetle jezgre te povećanog nukleolusa. Arhitektura mikroskopskog izgleda dijeli se, kao i kod makroskopskog izgleda, u tri glavne grupacije: trabekularni tip (iz naziva vidljivo da se radi o trabekulama koje premošćuju sinusoidne), pseudoglandularni tip (koji oponaša žljezdane strukture tako da stanice okružuju lumene koji su najčešće ispunjeni s žući) te solidni tip (slabo diferencirane stanice s velikim plohamama). Fibrolamelarni oblik HCC-a ima i drugačije patohistološke čimbenike u odnosu na regularni, a prezentiran je u zdravom jetrenom parenhimu, dakle, bez cirotičnog procesa u podlozi. Na makroskopskom se presjeku centralno vide vezivni ožiljci, a građen je od velikih stanica obilno granulirane eozinofilne citoplazme, između kojih se nalaze ili vezivni tračci ili hijalizirani kolagen. (4)(16)

## Klinička slika

Klinička slika oboljelih od hepatocelularnog karcinoma poprilično je raznolika, te ovisi o razvijenosti tumorske lezije i prethodnim patološkim stanjima (hepatitisi, alkoholne ciroze, metaboličke bolesti i dr.), slijedom čega postoji širok spektar bolesnika, od početnih asimptomatskih, do krajnjih terminalnih, sa izraženim znakovima dekompenzacije predmetnog organa, maligne lezije i mogućim tipičnim popratnim simptomima drugih organskih sustava. Obično začetak tumora ne dovodi do pojave simptoma, no rastom i širenjem bolesti znakovi i simptomi su sve prisutniji i jačeg intenziteta.

Asimptomatski bolesnici su najčešće oni s već dijagnosticiranom primarnom patološkom lezijom na terapiji (hepatitis, ciroza), te je u takvim slučajevima izrazito teško diferencijalno-dijagnostički odrediti prelazak iz jedne u drugu ozbiljniju, to jest malignu bolest. Pomno praćenje napredovanja osnovne bolesti, različite dijagnostičke tehnike i laboratorijski nalazi predstavljaju ključ u potencijalnom otkrivanju rane faze hepatocelularnog karcinoma te u skladu s tim i bolje mogućnosti liječenja i preživljavanja bolesnika. Kod ovih se bolesnika, asimptomatskih za HCC, uviđaju tipični simptomi

ciroze te upravo taj nedostatak u dodatnim simptomima, koji bi bio karakterističan za HCC, danas objašnjava zašto se ova bolest kod neprihvatljivo velikog broja bolesnika uhvati u uznapredovalom stadiju te posljedično ima limitirane mogućnosti liječenja. Nekad diferencijacija može biti otežana i kod male progresije simptoma bolesti jetre (primjerice virusni hepatitis, alkoholna steatoza/ciroza, metaboličke bolesti i razne druge), budući da je u većini slučajeva to prirodni tijek razvoja bolesti, ali se može raditi i o egzacerbaciji osnovne ili pojavi nove maligne bolesti.

Jedan od glavnih simptoma kod bolesnika s HCC-om je tupa, odnosno visceralna bol, slabog do umjerenog intenziteta u gornjem desnom kvadrantu, dakle području projekcije jetre, s mogućom propagacijom u desno rame. Bol je posljedica povećane težine jetre zbog rasta tumora koja vodi do rastezanja njezine obilno senzibilno inervirane Glissonove kapsule, dok je propagacija u rame posljedica embrionalnog razvoja jetre i njezine inervacije putem freničkog živca. Zbog anatomske smještaja, pozicija ispod desnog dijela dijafragme također može dovesti do pritiskanja na okolne organe, uključujući i plućno krilo, te u korelaciji s tim, do dispneje. Kako se radi o malignom tumoru koji je metabolički obično izrazito aktivan, a jetra kao organ predstavlja jedno od važnih mjesta nastanka i regulacije energije za sve organske sustave, od ta dva kontraindicirajuća procesa, patološki prevlada fiziološki, a posljedično tome se kod bolesnika javljaju izraženi simptomi umora i slabosti, kaheksije, anoreksije i astenije. Djelomično ti simptomi mogu biti i posljedica promjena u serotoninenergičkoj neurotransmisiji u mozgu. U vezi s prehranom može doći do rane sitosti i akorije - odsutnosti osjećaja sitosti nakon konzumiranja hrane, a nerijetko su prisutni i mučnina i povraćanje. Pruritus može biti izražen, iako znatno rjeđe, a očituje se kao svrbež u različitim dijelovima tijela, što vodi u ekskrijacije (oguljotina, ogrebotina kože nastale struganjem). Patogeneza nastanka ovog simptoma bolesti do danas nije u potpunosti razriješena, a jedna od najčešće korištenih hipoteza o mehanizmu nastanka svrbeža - nakupljanja žučnih kiselina u koži, danas je izašla iz opticaja. Naglo nastala bol probadajućeg karaktera, dobro lokalizirana, dakle peritonealne prirode, najčešće je posljedica spontane ruptur maligne tvorbe unutar jetre, potom ruptur i samog organa, te u potpunosti dekompenziranoga intraperitonealnog krvarenja, s posljedičnim defansom muskulature i znakovima akutnog abdomena.

Vidljivo iz navedenog, simptomi diferencijalno dijagnostički mogu odgovarati različitim patologijama u abdomenu, upućivati na različite radne diferencijalne dijagnoze, pa u ovim situacijama anamnestički podaci o prethodnim bolestima, dobi i navikama, mogu uvelike umanjiti opsežnost mogućih patologija i ubrzati tijek pravilne asocijacije na predmetnu bolest. Fizikalni pregled dodatno smanjuje širinu opsežnih diferencijalno dijagnostičkih teza, a jedna od korisnijih kod patologije jetre je mogućnost njezine palpacije, što u startu može isključiti homeostazu u organizmu. Pregledom se obično palpira povećana jetra (hepatomegalija), koja, ako u podlozi ima cirotični proces, na dodir može biti i nodularna, čvrste konzistencije i oštrog ruba. Povećanje prati i slezena (splenomegalija), obično s već razvijenim ascitesom, odnosno nakupljanjem transudata u trbušnoj šupljini. Daljnjim pogoršanjem

fiziologije i razvojem tumorske lezije može se pojaviti opstrukcija, uzrokovana karcinomom, ili isključivo mehaničkim pritiskivanjem ili infiltracijom u krvotok. Portalna vena je jedna od krvnih žila koja može biti zahvaćena tim procesom. Osim toga postoji i stanje, prema mehanizmu nastanka identično, poznato pod nazivom Budd-Chiarijev sindrom - odnosno metastaze Ca u v. hepatis inferior. U ovom sindromu zastoje dolazi do nemogućnosti vraćanja krvi u srce i njezinog nakupljanja u jetri, što dodatno pridonosi povećanju opsega i bolnosti organa, do statike krvotoka s dodatnim zgrušavanjem ili daljnjom propagacijom u niže dijelove, portalne hipertenzije, transudata kroz portalnu venu u peritonealnu šupljinu s razvojem ascitesa, te do tjestastih edema potkoljenica. Žutica, nastala kao posljedica disfunkcionalnosti jetre zbog podložnog malignog procesa (uz napomenu da se može javiti u ovakvim slučajevima i kao kulminacija primarne patologije, primjerice ciroze, te naknadno nastale maligne lezije), svojim opstruirajućim djelovanjem ne dopušta adekvatnu preobrazbu bilirubina u konačno topljiv oblik. Kao rezultat nastaje povećana koncentracija navedenog sastojka (normalna conc. do 25 mg/dL) u cirkulaciji te dolazi do pojave žutila. Među prvima su zahvaćene konjunktive i sklere te područje oko frenuluma linguae (conc. 35mg/dL), a zatim dolazi i do postepene propagacije u različitom intenzitetu na koži (conc. 60 mg/dL). Hipoglikemija se javlja u dva oblika. Tipu B, vidljivom u ranijoj fazi bolesti te težoj manifestaciji, često prezentiranom epizodama iznenadno niske koncentracije glukoze u krvi nastale poremećajem normalne metaboličke funkcije hepatocita koje obuhvaćaju pro-IGF-II, te tipu A, koji predstavlja uznapredovali oblik bolesti s konstantnom hipoglikemijom blažeg tijeka zbog visokih metaboličkih potreba tumora.

Paraneoplastički sindrom se prema provedenim studijama pojavljuje češće (kod 20% - 30% ) nego je to u prošlosti bilo uvriježeno, a može se prezentirati širokom paletom kliničkih znakova i simptoma, s tim da se kod gotovo cjelokupne skupine prezentira jednim od simptoma bolesti, dok je pojava više njih bez signifikantne prevalencije. Uznapredovalost bolesti, veće razine alfa fetoproteina te slabije preživljavanje, neke su od karakteristika koje se vežu uz bolesnike koji imaju sindrom, a neki od tih kliničkih parametara mogli bi se koristiti i kao potencijalni parametri za traženje ove dodatne komplikacije. Nasuprot tome, spolna razlika, popratna jetrena bolest i funkcija te Child-Pugh zbroj (CP) nemaju utjecaja na pojavu. Najčešće se sindrom prezentira pojavom hiperkolesterolemije, hiperkalcijemije (bez prisutnih metastaza) te eritrocitoze, dok su od drugih zabilježene pojave demijelinizacije, pemfigusa, poliarteritisa te encefalomijelitisa. Paraneoplastički sindrom, kao potencijalni indikator loše prognoze bolesti, i dalje ostaje kontroverzna tema, budući da je uglavnom prezentiran kod bolesnika s vidno uznapredovalom bolešću. Slijedom navedenoga, ostaje izrazito teško procijeniti da li on sam zaista predstavlja gori ishod, ili je to zapravo posljedica terminalnih stadija bolesti.

Metastaze su odraz terminalnog stadija bolesti, pa u takvim kliničkim manifestacijama i najbolja svjetska medicinska terapija može učiniti jako malo u vidu reverzije nastalog stanja. Tumorski klonovi s primarne jetrene lokalizacije u pluća odlaze najčešće putem krvotoka i kosti, te u skladu s tim dolazi

do simptoma i znakova primarne bolesti povezane s drugim organima. Prethodno objašnjena dispneja može biti i znak ovog patogenetskog mehanizma, dok su patološke frakture i jaka bol u kostima odraz metastaza u tim dijelovima organizma. Metastaze se mogu prezentirati i na drugim organskim sustavima. (3)(12)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)

## Dijagnostika

Više od 70% bolesnika s HCC-om u podlozi ima cirozu, stoga su laboratorijski parametri kod većine bolesnika u potpunosti nespecifični te korespondiraju s navedenim patološkim stanjem, odnosno, nalaz kompletne krve slike (KKS), elektrolita, hepatograma (aspartataminotransferaza - AST, alaninaminotransferaza - ALT, gama-glutamyl-transferaza - GGT, alkalna fosfataza - AP, bilirubin), protrombinskog vremena (PV), elektroforeze serumskih bjelancevina te virusnih biljega, upravo je onaj kakav bi se očekivao kod bolesnika s cirozom.

Tumorski biljeg alfa fetoprotein također je nespecifičan i prisutan u raznim bolestima, ne samo ovog organa (dominantni hepatitis, kronične bolesti, metastaze), već i kod drugih patologija u različitim organskim sustavima (posebice testisa i jajnika - tumori endodermalnog podrijetla, embrionalni karcinom) ili pak fiziologiji (trudnoća). Istraživanja rađena u svrhu pronalazanja poveznice između veličine i proširenosti ove tumorske tvorbe i prisutnosti AFP nisu se pokazala kao signifikantna, no vrijednosti mogu odstupati značajno kada se radi o diferencijaciji između ove lezije te ostalih patoloških procesa. Drugim riječima, kod svih navedenih je tumorski biljeg obično povišen, a prvenstven je značaj u njegovoj dosegnutoj razini, pa se u skladu s navedenim, kao dijagnostički kriterij uzima visina veća od 200 ng/mL (kod starijih studija razina veća od 400 ng/mL), koja u većini slučajeva u korespondenciji s primarnim simptomima jetre upućuje na njezin maligni proces, odnosno pojavu HCC-a.

Ultrazvuk je jedna od najboljih metoda probira kod visoko rizičnih bolesnika te se uz to koristi i kao prva od radioloških tehnika kod sumnje na ovu malignu leziju. Osjetljivost je varijabilna te iznosi između 58% i 89%. Prema posljednjim metaanalističkim podacima, kada govorimo o bolesnicima koji imaju već poznat primarni patološki proces na jetri, a kod kojih je probir vršen u cilju otkrivanja HCC-a (u odnosu na one kod kojih nije), osjetljivost je proizašla oko 63%, s tim da se postotak dodatno povećao ako se radila repeticija svakih 6 mjeseci. Kao probirna tehnika korisnim se pokazao za rano otkrivanje bolesti i kod bolesnika s Child Pugh B tipom bolesti (ali ne i C), kod kojih je poboljšana medijan preživljavanja s 12 na 17 mjeseci. UZV prikaz HCC-a manjeg od 5 cm prikazuje kao hipoehogeno područje te rjeđe hiperehogeno, dok je kod lezija većih od 5 cm slika varijabilna, prvenstveno zbog postojanja nekroze, lihenifikacije i fibroze. Također na umu treba imati da kod visokog stupnja ciroze ova tehnika može biti u potpunosti irelevantna zbog teške ultrazvučne diferencijacije između tumora i displastičnih nodula. Endoskopski ultrazvuk kod tvorbi većih od 2 cm

ima sličnu osjetljivost kao i CT, s time da ipak najveći značaj ima UZV primijenjen uz kontrast. Fibrolamelarni tumor, kao poseban oblik HCC-a, s obzirom na različite karakteristike usporedbom s regularnim HCC-om, obično ima i različit ultrazvučni prikaz, koji je heterogen. Kod 1/3 do 2/3 bolesnika se može otkriti centralni ožiljak, no mnogo je veća mogućnost postavljanja dijagnoze putem endoskopskog ultrazvuka uz primjenu kontrasta, pa je od svih vrsta upravo ovaj oblik UZV metoda izbora za ovu vrstu karcinoma.

Kompjutorizirana tomografija danas se smatra jednom od boljih tehnika postavljanja dijagnoze hepatocelularnog karcinoma (jeftino i brzo s dobrom osjetljivošću), no prikaz i u ovom slučaju može proizaći kao varijabilan. Tumor se prezentira kao hipointenzivno područje, koje, uz primjenu kontrasta, ima slabo ispiranje u arterijskoj fazi. Međutim, s obzirom na već spomenutu varijabilnu radiološku sliku, ispiranje može biti znatno odgođeno ili izostati, ali je postotak takvih rijedak. Štoviše, u prilog dijagnostičiranju tumora upravo ovom tehnikom, govori činjenica da u nekim slučajevima samo na temelju dva pozitivna radiološka znaka (ciroze i invazije krvožilnih struktura) možemo biti poprilično sigurni da se radi o tumoru, iako se sam karcinom radiološki nije vizualizirao kao postojeća masa unutar parenhima. Tvorbe veće od 5 cm daju heterogeni prikaz kao i kod UZV.

Magnetna rezonanca je predominantna tehnika u otkrivanju patoloških stanja mekotkivnih struktura, a kako je jetra parenhimatozni organ, daje bolju osjetljivost u odnosu na sve ostale radiološke metode. Neke od prednosti njezinog korištenja kod hepatocelularnog karcinoma su bolja mogućnost razlučivanja tumora, regenerativnih nodula, ciroze te normalnog parenhima u usporedbi s ostalim tehnikama. Tumor se najčešće prikazuje kao hipointenzivno područje na T1 te hiperintenzivno na T2 sekvenci, ali, usprkos tome, kao i kod prethodno navedenih tehnika, postoje situacije nemogućnosti diferencijacije prikaza, što se odnosi na veće lezije, slabo diferencirane mase, područja s ožiljkom te povećani udio masti.

Značaj angiografije se odnosi na pregled tumora i proširenost bolesti na krvožilne strukture te limfne čvorove, odnosno, na procjenu lokacije i uznapredovalost bolesti. Arterije se kod ovog patološkog stanja odlikuju abnormalnim prikazom s obzirom na normalne, dok se vene koje pripadaju tumoru pune bitno kasnije u odnosu na preostale vene istog organa, a mogu postojati i arterijsko-venske fistule. Ako je tumor zahvatio krvnu žilu, iste se na periferiji vide kao deformirane i dislocirane.

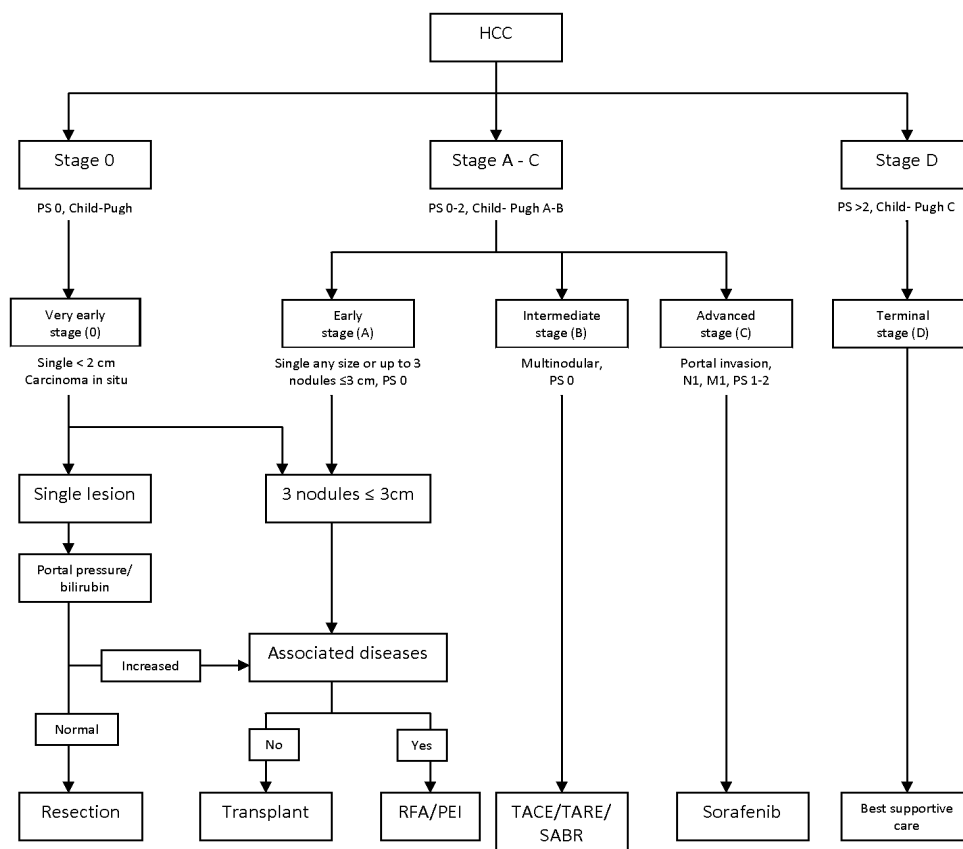
Biopsija ili punkcija tumora za koji postoji sumnja da predstavlja ovakav tip karcinoma, radi se samo u izuzetnim slučajevima, i to pod kontrolom UZV-a ili CT-a. Naime, zbog izrazito visoke mogućnosti rupture ili rasipanja tumorskih stanica tijekom izvođenja postupka, ne samo da većina centara tu metodu ne koristi, nego ju smatra jednom od kontraindikacija, posebice u slučajevima ovog tipa tumora i nekolicine drugih tumora.

Za postavljanje definitivne dijagnoze karcinoma većeg od 2 cm ustalilo se pravilo tipične prezentacije HCC-a na barem dvije slikovne metode, s tim da bi najoptimalnije bilo korištenje kombinacije CT-a i MR-a, a postoji mogućnost verifikacije i kombinacijom jedne radiološke tehnike uz razinu AFP veću od 400 ng/mL. Promjene manje od 1 cm izrazito je teško dokazati bilo kojom vrstom radiologije, pa se kod takvih slučajeva preporučuje praćenje UZV. Između te dvije krajnosti, dakle, kod onih lezija između 1-2 cm, optimalna je dijagnoza hepatocelularnog karcinoma tipičnom prezentacijom dviju različitih radioloških metoda, te se ovdje ne može iskoristiti AFP. (4)(12)(23)

### Određivanje stadija bolesti

Primarna svrha određivanja stadija bolesti jest ocijeniti koliko je tumorski proces uznapredovao i s obzirom na to procijeniti koja je terapijska mogućnost najbolja za preživljavanje bolesnika. Za razliku od malignih procesa na ostalim organima kod kojih je pretežno ustaljena tzv. TNM klasifikacija (tumor-nodus-metastaza), na jetri se pokazala kao neprimjenjiva, odnosno vrednovanje karcinoma ovim slijedom nije se pokazalo u dobroj korelaciji s ishodom preživljavanja pacijenata. Postoji nekoliko razloga, a kao najznačajniji se ističe istodobna postojanost ciroze i tumorskog procesa (koja bi se trebala uzimati u obzir). Slijede ju različiti rizični faktori koji stoje u podlozi bolesti (a dosta se razlikuju u patogenezi nastanka takvih tvorbi diljem svijeta), mali udio bolesnika kod kojih je karcinom uhvaćen u ranoj fazi da bi se mogla obaviti transplantacija, nešto veći broj pogodnih za djelomično otklanjanje organa te nepostojanje značajnog tumorskog biljega, mehanizma ili nekog drugog patološkog znaka ili znakova, na temelju kojih bi mogli procijeniti validnost najboljeg terapijskog procesa za bolesnika, a koji bi univerzalno odgovarao svim navedenim grupacijama. Unatoč navedenom, danas postoje razvijene razne klasifikacije, složene specifično za jetru, koje više ili manje odgovaraju poveznici lezija – liječenje – ishod. Jedna od najčešće korištenih u svijetu je Barcelona Clinic Liver Centar Classification (BCLC), koja u obzir uzima veličinu tvorbe, opće stanje bolesnika, funkciju jetre te Child-Pugh zbroj (CP). Postoji pet stadija: 0 (tumor manji od 2 cm, osoba se dobro osjeća, CP zbroj = 0), A (tumor manji od 5 cm ili tri lezije od kojih je svaka manja od 3 cm, osoba se dobro osjeća, CP = A ili B), B (multipli tumori, osoba se dobro osjeća, CP=A ili B), C (invazija tumora u drenažne puteve, krv, limfu ili žuč, osoba se ne osjeća najbolje, CP A ili B), D (teška jetrena maligna bolest, osoba nije sposobna za samostalnu njegu, CP = C). (4)(5)(22)(24)(25)(26)

## Liječenje



Slika 2 : Barcelona protokol.

Preuzeto s <https://www.wjnet.com/1948-5182/full/v7/i20/WJH-7-2274-g001.htm>

Pristup liječenja HCC- u danas se uglavnom zasniva na temelju stadija bolesti s obzirom na BCLC klasifikaciju, stoga bolesnike dijelimo u grupacije za resekciju i transplantaciju jetre, radiološke interventne metode, onkološko liječenje te simptomatsko liječenje. (Slika 2)

Uvažavajući najnovije kriterije prema BCLC klasifikaciji, resekcija je indicirana kod bolesnika s tumorskom tvorbom manjom od 2 cm, koja u podlozi nema portalnu hipertenziju ili povišene razine bilirubina. Ako su nađena ova dva parametra izvan fizioloških granica kod iste veličine tumorske tvorbe, liječimo ih transplantacijom. Naime, transplantacija je u prošlosti bila rezervirana za bolesnike s uznapredovalim stadijem bolesti, ali je kliničkim promatranjem takvih skupina uviđena visoka stopa recidiva, odnosno slaba uspješnost kirurške tehnike, što je dovelo do reverzije stava, pa se ona počela izvoditi kod pacijenata s manje uznapredovalom bolesti. Stoga se transplantacija i danas izvodi kod lezija manjih od 3 cm ili u situaciji kada su 3 lezije pojedinačno veličinom manje ili jednake 3 cm, uz

napomenu da bolesnik ne smije imati popratne bolesti na drugim sustavima. Preživljavanje poboljšavaju čimbenici poput negativnih tumorskih biljega, niska vrijednost AFP-a, inkapsulirane lezije te nezahvaćenost krvnih žila.

Dakle, kirurško je liječenje prva metoda izbora kod manjih tumora, dok konzervativni pristup liječenja obuhvaća sve ostale grupacije pacijenata koje ne udovoljavaju gore navedenim kriterijima, a prva u nizu u slijedu bolesnika (prema propagaciji bolesti) je radiofrekventna ablacija (RFA). Koristi se kada je resekcija ili transplantacija kontraindicirana, a tumorska tvorba zadovoljava kriterije za transplantaciju uz postojanje druge udružene bolesti. Može se izvoditi perkutano uz praćenje putem UZV-a, CT-a ili MR-a, operativno laparoskopski ili otvorenim pristupom (laparotomijom). Svrha je elektrodama zagrijati ciljano tkivo na temperaturu od 70°C, što će dovesti do dehidracije stanica i posljedične nekroze, a time i destrukcije tumorske mase.

Perkutana etanolska injekcija je metoda primjene etanola izravno u tumorsku leziju i dio okolnog tkiva (obično oko 0,5cm), uz istodobno navođenje UZV-om ili CT-om. Glavne su indikacije nemogućnost izvođenja RFA, tumori lokalizirani uz površinu organa koji bi primjenom alternativne metode mogli dovesti do upale te nekroze susjednih organa i smještaj uz krvne žile. Iako se u većini centara koristi kao alternativna metoda RFA, ipak postoje i slučajevi istraživanja i primjene etanola u situacijama u kojima to nije opće uvriježeno. Objavljivani su i radovi koji su ovu metodu koristili i kod lezija veličine od 5 do 10 cm.

U kemotrajipskom obliku liječenja najčešći od primjenjivanih lijekova su cisplatina, 5-fluorouracil i doksorubicin, koji se mogu koristiti sistemno ili lokalizirano. Usprkos nastojanjima onkologa da poboljšaju duljinu preživljavanja, navedeni lijekovi ili njihove međusobne kombinacije nisu pokazale značajan utjecaj na redukciju bolesti, zapravo, ispostavilo se da je HCC izrazito rezistentan na ovu metodu. Transarterijska kemoembolizacija predstavlja jednu od vrsta kemoterapije kojom se toksični lijekovi u visokim koncentracijama apliciraju u neposrednu blizinu tumora. Svrha je uništavanje tumorskih stanica, aplikacijom toksičnih supstanci u vaskularne prostore koje opskrbljuju malignu tvorbu.

U novije vrijeme u kliničkim istraživanjima počeo se koristiti novi lijek, sorafenib, koji je imunomodulator te djeluje po principu inhibicije nekoliko tirozin-kinaza proteina, kao što su C-raf, PDGFR, B-raf, VGFR-beta i kit, VGFR-2 i VGFR-3. Djelujući na ovaj način, omogućava se potencijalni učinak inhibicije angiogeneze, a osim toga dolazi do indukcije apoptoze, do sad nerazjašnjenim mehanizmom. Budući da se radi o relativno novom lijeku, isti se koristi kod bolesnika koji nisu pogodni za kirurški postupak i nisu odgovorili na uobičajenu sistemnu kemoterapiju. Dakle, u studije su uključeni prvenstveno bolesnici kod kojih se očekuje kratak preostali životni period te bi se, shodno tome, analize studija o mogućnosti lijeka da djeluje u pozitivnom ili negativnom smislu, trebale uzeti s rezervom.



Randomizirano kliničko istraživanje iz 1996. obuhvatilo je 430 bolesnika koji su imali BCLC B stadij tumora, a koji su u periodu praćenja od 18 do 30 mjeseci imali mortalitet od 50 do 70%. Učinak primjene sistemske kemoterapije sorafenibom se nije uvidio u odnosu na bolesnike koji je nisu primali. Budući da provedena analiza nije u potpunosti zadovoljavala striktno kliničke kriterije, predloženo je daljnje istraživanje s boljom kontrolom i randomizacijom.

Nastavkom kliničkih studija u 2013. godini, objavljena je metaanaliza koja je obuhvatila 1462 sudionika iz randomiziranih kliničkih postupaka (pretraživanje je koristilo više medicinskih baza), a kod kojih nije bilo moguće obaviti transplantaciju ili resekciju. Obuhvat je sastavljen neovisno o etiologiji bolesti, BCLC stadiju, hepatogramu ili tumorskim markerima, a vršila se usporedba učinka sorafeniba u odnosu na placebo. Lijek je smanjio tumorsku progresiju i mortalitet u odnosu na nedjelujuću supstancu koja se pokazala kao manje štetna, budući da su određeni simptomi poput povraćanja, hipertenzije i osipa bili izraženi u grupi koja je dobivala aktivnu tvar.

Nadalje, u metaanalizi koja je obuhvatila 9 studija s ukupno 900 bolesnika i koja je koristila podatke iz različitih pretraživačkih baza, rađena je komparacija samostalnog učinka sorafeniba te kombinacije sorafeniba s TACE-om. Dobiveni su rezultati ukazivali u prilog kombinirane terapije kojom je smanjeno tromjesečno i šestomjesečno vrijeme do progresije bolesti, te je značajno reducirana šestomjesečna i jednogodišnja smrtnost. Dvogodišnje se preživljavanje, međutim, nije bitno promijenilo. Usprkos određenim dobrim karakteristikama, došlo je do povećanja morbiditeta.

Novija metaanaliza iz 2016., u kojoj su također sistematizirani podaci iz kliničkih kontroliranih studija, provedena je nad 6594 sudionika s uznapredovalim stadijem HCC-a. Svrha istraživanja je bila dobivanje rezultata primjene 7 lijekova ili njihove kombinacije te placeba, što je dovelo do sljedećih tvrdnji. Sorafenib i ramucirub imaju bolji kratkoročni učinak i bolji ukupni odgovor u odnosu na placebo, dok je sorafenib sam ili u kombinaciji s erlotinibom pokazao dugoročniji učinak preživljavanja.

Prošlogodišnja (iz 2017. godine) metaanaliza je obuhvatila tri velike randomizirane kliničke studije, a sudionici (3256) su podijeljeni na grupacije onih koji primaju i ne primaju sorafenib, s time da se dodatno gledao učinak s obzirom na virusnu etiologiju bolesti, odnosno, pozitivitet na HBV i HCV. Bolesnici koji su bili pozitivni na HCV te negativni na HBV imali su medijan preživljavanja 12.6 mjeseci, naspram perioda od 10.2 mjeseci kod onih koji su liječeni drugom terapijom i imali iste virusne karakteristike. Sorafenib nije lijek rezerviran za oboljele od HCC-a, odnosno, koristi se i u istraživanjima drugih karcinoma, poput onih pluća, bubrega, štitnjače, dojke, neuroendokrinih tumora i dr.

Krajnje terminalni stadij bolesti označava bolesnike s ireverzibilnim i nepovratno uznapredovalim metastatskim procesom proširenim na različite organske sustave, kod kojih se može primijeniti

simptomatska terapija u vidu kućne njege ili zbrinjavanja u palijativnom centru, a u svrhu olakšavanja simptoma. (3)(4)(5)(20)(21)(27)(28)(29)(30)(31)(32)(33)(34)

## Prognoza

Zbog neadekvatne tehnike te izostanka specifičnih simptoma prognoza HCC-a za rano otkrivanje tumora je loša, te se preživljavanje svodi na prosječno 10-12 mjeseci od postavljanja dijagnoze. Resekcija se može izvesti u prosjeku od 30% slučajeva, kod bolesnika s istodobno prisutnim HCC-om cirozom, a dobro očuvanom funkcijom organa. Značajnije je preživljavanje, međutim, utvrđeno kod fibrolamelarnog karcinoma, s prosjekom oko 60% unutar 5 godina, nakon izvršenog kirurškog postupka. Za hepatocelularni karcinom se smatra da bolja osjetljivost radioloških tehnika te procjena jetrene funkcije uz unapređivanje kirurških tehnika mogu dovesti do petogodišnjeg preživljavanja od visokih 70%. (6) (3)(35)(36)

## Rezultati

Kako je vidljivo iz tablice 1.1., spolne su razlike imale značajna odstupanja u vidu prevalencije muškog u odnosu na ženski spol (86%). Takvi podaci značajno odudaraju od ustaljenih podataka iz radova, prema kojima postoji dominacija muškog spola, ali ne u tako visokom postotku. Što se tiče dobi, krajnji su ekstremi bili 22 i 77 godina, a prosjek je iznosio 64.7 godina. Radiološki se pristup temeljio na primjeni visoko osjetljivih tehnika MR-a (28%) te CT-a (72%), a prosječan je broj primjene radiološke tehnike iznosio 2.7 po bolesniku. Tumor je najčešće bio smješten u desnom režnju (63%), dok se HCC, gledajući segmente, najčešće pojavljivao u IV. i VI., s prevalencijom od 46%, a slijedio ih je V. segment, s učestalošću od 15.5%. Najčešće je izvođena bila operacija bisegmentektomija (40%), a slijedila ju je segmentektomija (32%).

Tablica.1.1. Prikaz spoli, dobi, radioloških metoda, smještaja tumora te vrste operacije

BB	Spol	Dob	Smještaj T	BRM	SRM	Vrsta operacije
1.	M	22	4, 5, 6, 7, 8	4	CT	Desna lobektomija
2.	Ž	71	5, 6	4	CT	Bisegmentektomija
3.	M	63	6 7	5	MR	Bisegmentektomija
4.	Ž	75	4B, 7	6	CT	Bisegmentektomija
5.	M	58	6	3	CT	Segmentektomija
6.	M	74	3	1	CT	Segmentektomija
7.	M	77	5, 6, 7, 8	4	CT	Desna lobektomija
8.	M	64	4B	3	CT	Bisegmenektomija
9.	Ž	63	5, 6, 7,8 3	3	CT	Desna lobektomija Ekcizija
10.	M	63	4B, 5	3	MR	Bisegmenektomija
11.	M	60	2, 3	1	CT	Bisegmenektomija
12.	M	68	2, 3, 4B,	3	CT	Trisegmentektomija
13.	M	64	4B	3	MR	Segmentektomija
14.	M	61	4A, 8	2	CT	Bisegmentektomija
15.	M	73	5	2	CT	Segmentektomija
16.	M	67	3	1	CT	Segmentektomija
17.	M	65	1, 6	2	CT	Bisegmentektomija
18.	M	64	6, 4	2	MR	Bisegmentektomija
19.	M	69	4	2	MR	Segmentektomija
20.	M	68	5, 6, 7, 8	2	MR	Desna lobektomija
21.	M	69	1	1	CT	Segmentektomija
	85% M	64.7	4, 6	2.7	72% CT	Bisegmentektomija

Kratice: T (tumor) , BRM ( broj radioloških metoda), SRM (superiorna radiološka metoda)

Prosječne vrijednosti laboratorijskih parametara te tumorskog biljega bili su dostupni u 65% slučajeva, što je nešto više od polovice. Idući redom, dobivene prosječne vrijednosti parametara su bile: AS-50, ALT-41.1, GGT-184.2, AP-129.2, A-42.6, B-13.1, PV-1.01, AFP-176.9. Izneseni podaci korespondiraju s ustaljenim činjenicama nemogućnosti raspoznavanja promjena u jetri u vidu

nastanka maligne lezije, a govore u prilog definitivnog patološkog procesa istog organa. Bolesti jetre su imali prevalenciju od 66%, a među istima je dominirala ciroza u 38% slučajeva (u obzir uzeti ili PHD ili klinički kriteriji ili kombinacija), što je znatno ispod očekivanog prosjeka. Popratne bolesti drugih organskih sustava bile su izražene te u prosječnoj vrijednosti od 66% (pojedinačni prosjek je bio 3.2 po bolesniku). Tablica 1.2.

Tablica 1.2. prikaz laboratorijskih nalaza, tumorskih biljega, bolesti jetre te popratnih bolesti drugih organskih sustava

BB	AST	ALT	GGT	AP	A	B	PV	AFP	BOLE. JET.	PB
1.	99	75	136	99	63	/	0.81	13.4	-	-
2.	24	17	44	120	36.3	8	1.03	186.8	HAV,CISTA	8
3.	50	61	582	104	/	20	0.43	7.33	C	6
4.	70	47	113	95	34.2	30	1.04	95.33	-	/
5.	32	21	243	113	35.5	7	1.11	658.4	C	8
6.	/	/	/	590	/	/	/	/	C	7
7.	54	53	314	111	/	7	1.21	/	-	1
8.	/	42	155	63	43.7	2.1	0.71	11.2	S	7
9.	54	35	204	169	43.8	15	1.16	1132	C	4
10.	65	31	66	65	37.5	8	1.15	3	-	-
11.	/	22	81	99	/	14	0.97	1.5	C	6
12.	32	25	25	69	/	/	1.4	3.15	C	2
13.	/	/	/	/	/	/	/	/	-	-
14.	/	/	/	/	/	/	/	5.12	-	1
15.	32	33	26	53	48.5	8	1.1	/	HCV,C	3
16.	26	45	37	39	44.7	7	1.04	10.4	C	5
17.	29	22	/	114	38.3	8	0.99	153.5	HCV	6
18.	/	/	/	/	/	/	/	4.99	-	-
19.	/	/	/	/	/	/	/	/	-	-
20.	50	51	553	165	/	29	/	/	S	3
21.	/	/	/	/	/	/	/	/	-	-
	50	41.1	184.2	129.2	42.6	13.1	1.01	176.9	57 % C	66%

Kratice: A (albumini), B (bilirubin), / (podaci nisu dostupni), PB (popratne bolesti drugih organskih sustava, dakle izuzev jetre), C (ciroza), S (steatoza), - (nalaz je negativan)

Prema tablici 2.3. proizlazi da su sve operacije bile prethodno zakazane, te da je kirurški postupak obavljen u vidu laparotomije. Najveći je broj resekcija izvršen u 2016., kod 38% slučajeva, dok je prosjek operacija po godini iznosio 4.2. Prosjek trajanja operacije je bio 156.6 minuta (pri tom imajući u vidu da je jedan dio podataka nedostajao), vrijeme provedeno u jedinici intenzivnog liječenja 3.5 dana, a prosjek hospitalizacije 15.8 dana (gledajući ekstreme, iznos je bio 34 prema 8 dana).

Tablica 1.3. Prikaz bolesti na jetri i drugim organskim sustavima te cjelokupne hospitalizacije

BB	BJ	PB	God. OZ	H/E	O/L	O(min.)	JIL (dani)	BL (dani)
1.	-	2	2012.	E	O	/	7	25
2.	C	11	2012.	E	O	/	2	11
3.	C	3	2013.	E	O	/	2	15
4.	HCV,C	4	2012.	E	O	60	2	9
5.	C	9	2013.	E	O	180	2	14
6.	C	6	2014.	E	O	/	3	16
7.	-	3	2013.	E	O	160	2	13
8.	C	4	2015.	E	O	/	2	12
9.	-	3	2015.	E	O	90	9	31
10.	-	6	2015.	E	O	240	2	34
11.	-	-	2016.	E	O	/	3	17
12.	-	1	2016.	E	O	220	2	8
13.	C	4	2015.	E	O	/	11	11
14.	-	-	2016.	E	O	145	2	13
15.	C, HCV	-	2016.	E	O	280	2	11
16.	C	5	2016.	E	O	160	2	11
17.	HCV	10	2016.	E	O	/	5	30
18.	C	6	2014.	E	O	110	2	11
29.	-	1	2014.	E	O	120	3	10
20.	-	-	2016.	E	O	270	4	9
21.	-	-	2016.	E	O	110	6	21
	0.57	0.76	2016.	E	O	165	3.5	15.8

Kratice: BB (broj bolesnika), BJ (bolesti jetre), PB (popratne bolesti), JIL (jedinica intenzivnog liječenja), H (hitni zahvat), E (elektivni zahvat), O (laparotomija), L (laparoskopija), / (nedostatak podataka), - (negativno), BL (bolničko liječenje), OZ (operativni zahvat), C (ciroza)

Tablice 1.4. Prikaz veličine tumora na radiologiji, operaciji, te PHD-u te njegovih resekcijskih rubova na PHD-u kao pozitivnih ili negativnih, te postotka reoperacija

BB	Radiološka veliči. T	Operacijska velič. T	PHD veličina T	Rubovi T (+/-)	RE
1.	16x10x20	21x20x9	13x8x8	-	-
2.	5.5x6.1x3.1	11x13x5 cm	/	+	-
3.	6.2x4.5	10x7.5x5 cm	6x5x3.5	-	-
4.	/	3.5x.3.5x3	/	-	-
5.	6.8 cm	6.5x5x4.5	4x2x2	-	-
6.	3.0x2.3	5.5 cm	3 cm	-	-
7.	8.3x6.6 cm	16x11x18	13x10x7	+	-
8.	3.6 cm	5x5x5 cm	4x4x4.5 cm	+	+
9.	/	13x11x7	6x6x4	-	+
10.	7.2x5.2 cm	14x13x16 cm	7.5x7x5 cm	-	+
11.	5x6	17x9x6	10	-	-
12.	4x5.5 cm	10x8x6 cm	5x4x3 cm	-	+
13.	3.6 cm	5x5x5 cm	4x4x4,5cm	+	+
14.	5.5x3.8	17x9x6	5x4.5x4	+	-
15.	/	7x5.5x5 cm	5x3x3 cm	-	+
16.	3.8x3 cm	6.5x4x3 cm	3.8x2x2	+	-
17.	3.8x3 cm	4.5x3.5x3 cm	2.3x2.2x2cm	-	-
18.	2.2 cm	4x3.5x3 cm	2.3x2.2x2 cm	+	+
19.	8.3x6.6 cm	16x11x8 cm	13x10x7 cm	-	-
20.	5.1x4.0	15x14x6	5x4x4	+	-
21.	2	3.5x3.5x1.5	1.9	-	-
	/	932.4 ccm	182.82	38%	33.3%

Kratice: T (tumor), RE (reoperacije), / (nedostupnost podataka), + (pozitivno), - (negativno)

Prosječni volumen tumora prema radiologiji nije mogao biti izračunat, budući da je značajan dio podataka nedostajao. Podaci s kirurgije su bili dostupni, te je shodno tome izračunat prosječni volumen od 932.4 ccm, izuzev jednog bolesnika, kod kojeg potrebne dimenzije nisu bile dostupne. Kada bi se isto svelo na uobičajeni medicinski nalaz, isto bi se moglo zapisati kao 9.77x9.77x9.77 cm ili varijacija na temu navedenoga, s obzirom da parametri duljine, visine te širine nisu bili jasno naznačeni. U vidu izračunavanja središnje vrijednosti volumena s operacije i s PHD-a, za 15 od ukupno 21 slučaja je (posebno naznačenih u tablici 1.4.), to bilo omogućeno. Shodno tome, prosjek

volumena reseciranog tumora i parenhima jetre iznosio je 852.55 ccm (ili prikazano kao 9.48x9.48x9.48 cm), patohistološki prosjek je bio 182.82 ccm (odnosno 5.67x5.67x5.67 cm), a odstupanje volumena operacije s obzirom na PHD je prosječno iznosio 655.72 ccm (8.68x8.68x8.68 cm). Ovakav nalaz govori u prilog adekvatnog kirurškog otklanjanja tkiva u odnosu na definitivno utvrđenu veličinu tumora na PHD-u. Važno je napomenuti da smatram da, bez obzira na očevidno veliku količinu tkiva koja je otklonjena na operaciji, isto nužno ne implicira da je kirurški postupak zapravo doveo do potpunog otklanjanja tumora, što će biti raspravljeno niže u tekstu. Od ukupno 21 slučaja resekcijski su rubovi uočeni kao pozitivni s obzirom na patološki nalaz u njih 36%, a nešto je manji postotak odgovarao za opetovano učinjenu operaciju (33%). Tablica 1.4.

Tablica 1.5. Pre, intra te postoperativne metode i komplikacije

BB	Postoperativno	Preoperoperativno	Intraoperativno	Postoper. K/M/R
1.	Sorafenib	-	-	+ (K)
2.	TACE	-	-	+
3.	-	-	Hemoragija	+ (K)
4.	-	-	-	+
5.	-	-	-	+
6.	-	-	-	-
7.	-	-	-	+
8.	-	-	-	+
9.	TACE	TACE	UZV	+
10.	-	-	-	+
11.	-	-	-	-
12.	-	-	-	-
13.	TACE	-	-	+
14.	-	-	UZV	-
15.	-	-	-	-
16.	-	-	-	-
17.	-	-	-	-
18.	-	-	-	+
19.	-	-	-	+
20.	-	-	UZV	-
21.	-	TRANSPLANT.	UZV	-
	19%	9.5%	23%	57%

Kratice: K (komplikacije), M (mestastaze), R (recidiv), + (pozitivno), - (negativno)

Preoperativne su metode bile izražene kod 2 bolesnika, i to u vidu transplantacije organa i TACE. Intraoperativni UZV se iskoristio kod 19% , dok je tijekom same operacije kod jednog bolesnika došlo do nastanka krvarenja. Postoperativna kemoterapija izvedena je kod 19% bolesnika. Kod visokih 57% je zabilježena postoperativna komplikacija, recidiv ili metastaza, a nastanak recidiva ili metastaza se dogodio kod ukupno 27% slučajeva. 47% je imalo metastazu ili recidiv, dok su ostale komplikacije bile izražene u 2 bolesnika, a uključivale su duboku vensku trombozu te infekciju rane. Tablica 1.5.

Na temelju analize u odstupanjima u volumenima, odnosno na temelju pojedinačne razlike volumena između tumora s operacije i PHD-a za svakog pojedinog bolesnika, 15 je slučajeva svrstano u tri grupacije - one čiji je volumen odstupanja bio u dvoznamenkastim brojevima, one s troznamenkastim volumenom odstupanja te one sa četveroznamenkastim volumenom odstupanja. Grupacije su, nadalje, dodatno uspoređivane u odnosu na reseksijske rubove, (ne)prisutnost ciroze te izvedene operacije. Zaključno su dobiveni sljedeći rezultati. Svi bolesnici u prvoj grupaciji, čiji je volumen bio manji od 100 ccm, imali su pozitivne reseksijske rubove, a prisutnost ciroze je bila zabilježena samo kod jednog slučaja od njih pet (20%). Kod 60% istih je izvršena segmentektomija, dok je kod preostalih napravljena bisegmentektomija. Iz navedenog bismo mogli zaključiti kako je resekcija trebala biti opsežnija. Druga je grupacija (s volumenom većim od 100, a manjim od 1000 ccm) sadržavala 7 slučajeva. Od navedenih je samo jedan imao pozitivne reseksijske rubove (14%), dok je prisutnost ciroze bila visoka, s vrijednošću od 71.4%. Kirurški se najčešće izvodila bisegmentektomija, a prisutnost pozitivnih rubova je zabilježena kod slučaja s cirozom i izvršenom segmentektomijom. Treća je grupacija (volumen veći od 1000 ccm) dosta složenija i sačinjena je od 3 bolesnika, kod kojih nije bila prisutna ciroza. Reseksijski su rubovi bili prisutni u postotku od 66%, unatoč izvršenim opsežnim operativnim zahvatima, kojima je odstranjeno više segmenata i to najčešće u vidu desne lobektomije. Kod intraoperativnog UZV-a, koji se iskoristio kod 26% slučajeva (promatrajući ovih 15), proizašla je njegova osjetljivost od 50%, a s obzirom na reseksijske rubove. Shodno svemu iznesenom, za veću uspješnost izvršavanja resekcija kod manjih tumora, u obzir bismo trebali uzimati potencijalne karakteristike koje impliciraju kombinacije najosjetljivije radiološke metode, prisutnost ciroze, korištenje intraoperativnog UZV-a, izvođenje što većih reseksijskih rubova te eventualno korištenje intraoperativne biopsije. Kod velikih tumora opsežne resekcije zapravo ne dovode do adekvatne tehnike otklanjanja tumora, pa bi kod njih eventualno trebalo razmišljati izvan opće poznatog spektra kirurgije. Također bi iz navedenog mogli zaključiti, gledajući cirozu, reseksijske rubove i izvršenu kiruršku tehniku, da najvećim djelom negativne reseksijske rubove imaju upravo slučajevi s cirotičnim procesom u podlozi, dok oni bez ciroze uglavnom imaju pozitivne, a sve to neovisno o opsežnosti operativnog procesa. Takva bi činjenica nadalje implicirala da istodobna prisutnost karcinoma u cirotičnoj jetri dovodi do njegovog reduciranog rasta, a prisutnost tumora bez ciroze u podlozi implicira agresivnost u rastu, budući da mu ništa ne oduzima metaboličke supstance



(kojih u jetri ima i previše). Takvi se zaključci podudaraju s činjenicama da diferenciranost tumora u cirotičnoj jetri ne ovisi o njegovom daljnjem ishodu, kao i da je ciroza bolest koja limitira energetska moć jetre. Dakle, kao nova mogućnost u liječenju karcinoma jetre mogla bi se iskoristiti upravo ciroza, koja bi umjetno, ali ograničeno stimulirana oko samog tumora, najprije zapriječila njegov izrazito brz rast, a samim time i omogućila da se kirurška operacija adekvatno izvede. Nasuprot njima, za bolesnike s istodobnom prisutnošću ciroze i karcinoma možemo očekivati manje progresivan rast, pa bi adekvatna visoko osjetljiva metoda dan prije izvršavanja kirurškog postupka mogla predstavljati ključ u najboljoj mogućoj resekciji za bolesnika, uz daljnje postoperativno kontrolirano praćenje bolesnika visokoosjetljivim radiološkim tehnikama. Tablica 1.1., 1.3., 1.4. te 1.5.

## **INTRAHEPATALNI KOLANGIOKARCINOM**

Kolangiokarcinomi predstavljaju tumore žučnih voda, a kako su smješteni u području jetre te ekstrahepatalno, uobičajila se njihova podjela s obzirom na anatomska pozicija. Posljedično tome, razlikujemo tumore smještene unutar jetre (intrahepatalne), na granici jetre i glavnog žučnog voda (hilarne, poznatije pod nazivom Klatzkinovi tumori) te na poziciji distalno od spojišta zajedničkog hepatalnog i cističnog voda (ekstrahepatalne). Budući da su predmet pisanja ovog rada primarni tumori jetre, u ovom će poglavlju osvrt biti isključivo na intrahepatalnom tipu kolangiokarcinoma (IH-CC). (4)(5)

### **Epidemiologija i etiologija**

Kolangiokarcinom zauzima drugo mjesto primarnih malignih tumora jetre s učestalošću od 10%. Prezentira se u većoj dobnoj skupini u odnosu na HCC (vrh incidencije između 55. i 75. godine života), spolne razlike nisu zamijećene, a geografska izraženost IH-CC pokazuje dominaciju u zemljama istočne i jugoistočne Azije (Korea, Japan, Tajland i Kina), u odnosu na ostala područja svijeta. Za objašnjenje se uzimaju endemski rizični faktori mikrobima, naročito *Opisthoris vivieni* te *Clonorchis sinensis*. Smatra se da *O. vivieni* može dovesti do nastanka bolesti u korelaciji s ostalim endogenim ili egzogenim mehanizmima koji povećavaju rizik manifestacije maligne bolesti, obično s latencijskim periodom, a u predmetne su uključeni trajanje infekcije, oslabljenost imunološkog sustava te digestija karcinogena poput nitrozamina. Iako se *C. sinensis* povezuje s ovim oblikom tumora, važno je napomenuti da je prevalencija ovim intrabilijarnim parazitom slična u populaciji oboljelih i onih bez tumorskog procesa, a u posljednjem periodu dolazi do pada korelacije između mikroba i IH-CC-a. Kao ostali potencijalni čimbenici rizika spominju se piogeni rekurentni kolangitis, primarni

sklerozirajući kolangitis, ciroza jetre (uzrokovana HBV-om i HCV-om), ekspozicija torotrastu (kontrastnom sredstvu korištenom u radiološkim tehnikama) te bilijarne malformacije. (7) (16)(37)

### Patohistologija

U većini slučajeva IH-CC-a radi se o adenokarcinomu prominentne fibrozne strome, a u manjoj su mjeri zabilježene i druge histološke varijante: skvamozni karcinom, adenoskvamozni, epidermoidni, mukozni i drugi. Prema patološkom makroskopskom izgledu, tumor se može podijeliti u 4 glavna tipa. Prvi, tzv. masivne formacije (MF), javlja se s učestalošću od 65%, a sastoji od dobro razgraničene polilobularne nekapsulirane čvrste solidne tvorbe bijele do sivkaste boje. Razvija se unutar jetrenog parenhima, a u slučaju većih dimenzija, nerijetko su primijećeni okolni satelitski čvorići. Drugi je preiduktalog infiltrativnog rasta (PI) te tumor, vidljivo iz naziva, ima sklonost širenju unutar bilijarnih kanalića s posljedičnom stenozom i opstruktivnom dilatacijom te mogućom kliničkom manifestacijom perifernog kolangitisa. Javlja se s učestalošću od 6%. Najmanje zabilježen (4%) od svih slučajeva je intraduktalno rastući tip (IG), s tendencijom intraduktalnog poliploidnog ili papilarnog rasta u većim ograncima žučnih vodova. Četvrti je mješoviti, a drugi po učestalosti s oko 25 %, prezentiran pretežno kao kombinacija masivnog i preiduktalnog. Većina je tumora dobro diferencirana, tubularnog ili žljezdanog rasta, iako se mogu pojaviti i drugi oblici. Mikroskopski, stanice su srednjih ili manjih dimenzija, kuboidnog ili cjevastog oblika, malih nukleusa.

Važnost patohistološke analize tumora pokazala se značajnim faktorom za preživljavanje bolesnika, pa u korelaciji s tim oni s PI tipom imaju najbolji ishod s oko 65%, dok najlošiju prognozu ima IG s manje od 5% preživljavanja unutar 5 godina. Mukozna sekrecija može također biti značajna, ako se pojavi, budući da u većini slučajeva govori u prilog uznapredovalog tijeka bolesti. (4)(5)(16)

### Klinička slika

Kod intrahepatalnog kolangiokarcinoma je obično 1/3 do 1/2 bolesnika asimptomatska, s prosječno izmjenom veličinom tumora u promjeru od 5 do 7cm, što upućuje na činjenicu da se tumor rijetko dijagnosticira u ranim fazama bolesti. Simptomi kod većine nisu prisutni, a kada se prezentiraju, potpuno su nespecifični. Najčešće se uviđaju visceralna abdominalna bol, mučnina, gubitak na težini, astenija, kaheksija i noćno znojenje. Žutica se nađe u 10% do 15% bolesnika, te može biti posljedica protruzije tumorske mase u područje bilijarnog voda, izoliranih metastaza koje vrše opstrukciju ili mehaničkog pritiska na vodove. Ostali simptomi uključuju kolangitis, hepatomegaliju, ascites i portalnu hipertenziju. (4)(5)(7)(12)(16)

## Dijagnostika

Laboratorijski testovi su nespecifični te odgovaraju patološkim bolestima jetre i bilijarnog trakta. Iz hepatograma GGT je obično povećan, ali nedovoljno visoko da bi mogao poslužiti kao dijagnostički kriterij (prisutan je i u drugim stanjima). Najveći problem postavljanja pravilne dijagnoze intrahepatalnog CC-a je diferencijalna dijagnoza prema metastatskim tumorima, naročito onima koji potječu iz probavnog sustava. Budući da stanice ove maligne lezije nastaju iz bilijarnih vodova, od tumorskih su biljega vezano uz dijagnostičke svrhe važnost pokazali anti-citokreatin 7 i 19 (CK), karcinoembrionalni antigen (CEA) te epitelijarni membranski antigen (EMA). CK antigen je značajan posebice kod razlučivanja metastaza jetre od primarnih tumora, te u skladu s tim CK-7 govori u prilog intrahepatalnog CC, a CK-20 o kolorektalnim metastazama. Fina aspiracija iglom i tumorski biljezi u ovom slučaju imaju osjetljivost 84%, a specifičnost 100% te podjednaku točnost kao i biopsija, odnosno uzimanje patološkog tkiva za definitivnu patohistološku potvrdu. (5)(37)

Ultrazvučna dijagnostika je nedovoljno osjetljiva i specifična, i kao takva ostaje u velikoj većini kliničkih slučajeva, stoga je korištenje ove metode danas opsolentno. Na kompjuteriziranom tomografskom (CT) prikazu, IH-CC se očituje kao hipo ili izodenzna masa iregularnih rubova. U arterijskoj fazi punjenja rubovi imaju tendenciju pojačavanju signala, dok u portalnoj fazi ostaju izo ili hipodenzni, a središte mase se ne mijenja. Važnost ovakvog prikaza kolangiokarcinoma veže se uz činjenice lake dostupnosti i dobre osjetljivosti, pa je danas postala jedna od glavnih tehnika dijagnosticiranja. Nasuprot CT-u, pozitronska emisijska tomografija kompjutorizirane tomografije (PET/CT) ima značaj u određivanju lokalne proširenosti bolesti, budući da mu se tada specifičnost penje i do visokih 80%, odnosno, na taj način možemo biti sigurni da u slučaju urednog nalaza toliki broj pacijenata nema lokalno zahvaćene limfne čvorove. Magnetska rezonanca (MR), danas skupa, ali primarno superiozna tehnika u prikazivanju mekotkivnih struktura, najbolja je radiološka metoda u indentifikaciji ovakve tumorske mase, a omogućuje i prikaz moguće infiltracije krvožilnih struktura. Na T1 sekvenci se očituje kao hipointenzivna lezija, a kao hiperintenzivna na T2. Primjenom intravenskog kontrastnog sredstva u ranoj se fazi periferija tumora očituje kao minimalno heterogeno pojačanje signala, dok se u centru signal pojačava u kasnijoj fazi, te upravo to pojačanje signala upućuje na najaktivnije područje rasta tumora. Kolangiopankreatografija uporabom magnetske rezonance je danas rjeđe korištena, no sve bolja metoda u očitovanju precizne anatomske lokalizacije te intraduktalne proširenosti tumora, što naročito olakšava kirurško planiranje resektabilnih lezija. (38)(39)(40)

## Određivanje stadija bolesti

U slučaju IH-CC-a postoje brojne klasifikacije, prvenstveno temeljene na zemljopisnom području, pa se u istočnim zemljama svijeta češće koriste metode određivanja stadija prema kriterijima koji dolaze iz Japana, a koje nikad nisu prihvaćene u zapadnim regijama svijeta. Nasuprot tome, zemlje zapada uglavnom koriste TNM klasifikaciju Američkog ujedinjenog komiteta za rak. Posljednja je sve češće korištena u objavljenim radovima i literaturi. Međutim, usprkos korištenju američke varijante koja do neke granice korespondira s mogućnostima liječenja, svakako je u daljnjem periodu potrebna dodatna modifikacija postojeće klasifikacije u svrhu poboljšanja liječenja i ishoda preživljavanja bolesnika. (41)

## Liječenje

Intrahepatalni kolangiokarcinom se najčešće liječi kirurškim putem, resekcijom ili transplantacijom. Transplantacija je kod ovih tvorbi danas jedna od kontroverznih tema. Zamijećeno je, naime, da kod visokih 70% bolesnika dolazi do povratka bolesti unutar 5 godina. Međutim, postoji iznimna situacija kada je indikativno koristiti upravo ovaj kirurški pristup, a rezerviran je isključivo na slučajno otkrivene ili radiološki zamijenjene tumore za T1 HCC-a, odnosno, situacije u kojima je veličina lezije manja od 2 cm. Takvih je, informacije radi, manje od 5%. Upravo zbog navedenih okolnosti resekcija predstavlja optimalni način liječenja, s težnjom usmjerenom prema negativnim rubovima patohistološkog materijala, te se u novije vrijeme kao značajna karakteristika spominje važnost otklanjanja hilarnih i periportalnih limfnih čvorova (kao i kod drugih jetrenih tumora ili metastaza). Navedeno korespondira s kliničkim studijama u kojima je zamijećeno da postoji loše petogodišnje preživljavanje kod bolesnika koji u trenutku postavljanja dijagnoze nisu imali zahvaćenost limfnih čvorova, a pri operaciji nije izvršena limfadenektomija.

Ostale metode liječenja neresektibilnih masa još su u fazi kliničkog istraživanja, a kao jedna od obećavajućih se pokazala primjena arterijske kemoembolizacije, s učinkovitošću od 40 do 70%, te medijanom preživljavanja od 12 do 29 mjeseci. Sistemna terapija se također razvija, te se u istraživanjima primjenjuje liječenje kemoterapeutcima i imunomodulatorima: gemcitabinom, cisplatinom, sorafenibom, bevacizumabom, erlotinibom i trastuzumabom. (4)(5)

## Prognoza

Najbolji ishod petogodišnjeg preživljavanja imaju bolesnici s resektibilnom masom, a ishod se kreće oko 60%. Bolesnicima su u uznapredovalom stadiju bolesti medicinske mogućnosti liječenja izrazito limitirane, te se medicinska skrb odnosi pretežno na palijativnu potporu. (42)

## Rezultati

Na malom je uzorku od 3 slučaja dominirao muški spol s prevalencijom od 66.7%, a prosjek dobi iznosio je 58.7 godina. Smještaj tumora, gledajući segmente, dominantno je postojao u II. i III. (lijevi jetreni režanj) kod svih slučajeva, a slijedio ga je IV. segment s učestalošću od 27% . Broj radioloških metoda po bolesniku zbog nedostatnih podataka nije mogao biti izračunat. Ipak, kada izuzmemo one koji nedostaju, prosjek je bio 2.5 izvedenih radioloških metoda po bolesniku. U dijagnostici se koristio prvenstveno CT. Tablica 2.1.

Tablica 2.1. Pregled broja i superiozne radiološke tehnike, smještaja tumora, spola te dobi

BB	Spol	Dob	Smještaj	BRM	SRM
1.	M	79	2, 3	/	/
2.	M	51	2, 3, 4B	3	CT
3.	Ž	46	1, 2, 3, 4, 7, 8	2	CT
	66.7% M	58.7	2, 3	2.5	CT

Kratice: BRM (broj radioloških metoda), SRM (superiorna radiološka metoda)

Učestalost jetrenih bolesti je iznosila 66.7% s jednim HBV-om i jednom cirozom. Broj popratnih bolesti organskih sustava je iznosio prosječno 3 po bolesniku, dok druge maligne bolesti nisu bile prisutne. Kronični je kolecistitis, utvrđen PHD-om, bio izražen kod visokih 66.7% slučajeva. Tumorski biljezi su pokazali sljedeće aritmetičke sredine: AFP-2.23, CEA-18.2, CA19-9-51, te su svi bili izvan fizioloških granica. Tablica 2.2.

Tablica 2.2. Prikaz tumorskih biljega, bolesti jetre, popratnih te malignih bolesti i njihove aktivnosti u vrijeme ove dijagnoze. Prikaz prisutnosti kroničnog kolecistitisa.

BB	BJ	PB	MB	SMB	CC	AFP	CEA	CA-19-9
1.	-	4	-	-	+	1.5	1	117
2.	C	3	-	-	-	3.7	52.5	24.1
3.	HBV	2	-	-	+	1.5	1.1	11.7
	/	3	-	-	66.7%	2.23	18.2	51

Kratice: BJ (bolesti jetre), PB (popratne bolesti), MB (maligne bolesti), SMB (sadašnje maligne bolesti), CC (kronični kolecistitis), C (ciroza)

Operacije IH-CC izvedene su u godinama 2013., 2015. te 2016., a godišnji prosjek operacija po bolesniku je bio 0.6, što odgovara ustaljenim podacima, budući da se radi o tumorskoj masi koja ima malu prevalenciju i nisku stopu rane detekcije za izvršiti kirurški zahvat. Sve operacije su unaprijed bile zakazane i izvršene otvorenim pristupom, odnosno laparotomijom. Trajanje operacije nije moglo biti izračunato. Prosjek bolesnika provedenih u jedinici intenzivnog liječenja iznosio je 4 dana, a vrijeme hospitalizacije prosječno 49 dana. Ekstremi su bili 17 i 70 dana. Vrste operativnog zahvata su se međusobno razlikovale, ali su sve uključivale odstranjivanje II. i III. segment. Komplikacije su bile prisutne kod natpolovične većine (66%), a uključivale su dehiscenciju šava i curenje žuči. Tablica 2.3

Tablica 2.3. Prikaz tijeka hospitalizacije

BB	GOD. OZ	Vrsta operacije	H/E	O/L	OZ min.	JIL dani	BL dani	Komp.
1.	2013.	Lijeve lobektomija	E	O	/	2	70	+
2.	2016.	Trisegmentektomija	E	O	210	3	17	-
3.	2015.	Pro.lijeva lobek.	E	O	/	7	60	+
	0.6	/	E	O	/	4	49	66%

Kratice: GO (godina operacije), H (hitna operacija), E (elektivni zahvat), O (laparotomija), L (laparoskopija), OZ (operativni zahvat), JIL (jedinica intenzivnog liječenja), BL (trajanje hospitalizacije)

Tablica 2.4. Prikaz smještaja tumora, njegove veličine na radiologiji, operaciji te patologiji.

Prikaz resekcijskih rubova kao pozitivnih ili negativnih te učestalosti reoperacija.

BB	Smještaj	Radiol.vel. T	Oper. vel. T	PHD vel. T	RR	RE
1.	2, 3	1.6	11x11x6.5	1.8	+	+
2.	2, 3, 4B	/	17x6x9 2.5	10 /	+	+
3.	1, 2, 3, 4, 7, 8	12x8	19x14x8.5	10x10x7	-	+
	II, III segment	/	/	/	66.7%	100%

Kratice: T (tumor), RR (resekcijski rubovi), RE (reoperacije), / (nedostupnost podataka), + (pozitivni), - (negativni)

Prosječni smještaj tumora, gledajući zasebno segmente, bio je u II. i III., sa zajedničkom učestalošću od 54%, dok ih je slijedio IV. s prevalencijom od 18%. Resekcijski rubovi su bili pozitivni u 66.7% slučajeva, a reoperacije su učinjene kod svih, bilo kao posljedica komplikacija, bilo kao posljedica

recidiva. Volumen tumora s radiologije, operacije te PHD-a nije mogao biti izračunat zbog nedostupnosti podataka. Iz istih se razloga nije moglo izračunati odstupanje volumena s obzirom na dimenzije dobivene u različitim poljima medicine, a nije se mogla izračunati ni prosječna aritmetička sredina s obzirom na to da nije bio poznat ni bar jedan parametar od svih kategorije. Tablica 2.4.

## ANGIOSARKOM

### Epidemiologija i etiologija

Angiosarkom je najčešći mezenhimalni tumor jetre, s prevalencijom od oko 1% u odnosu na sve maligne lezije ovog organa. Raste intrahepatalno te intravaskularno, sa značajnom karakteristikom brze propagacije i lošeg ishoda. Izloženost polivinil kloridu, torotrastu, arsenu te anaboličkim steroidima zabilježena je u 25 do 40% slučajeva, a ponekad se može pojaviti kao prateće stanje neurofibromatoze. Studije su pokazale da latencijski period može biti dugačak. Upravo zbog toga se ova bolest obično prezentira u 6. ili 7. desetljeću života, i to pretežno kod muškaraca (75%), dok je pojava kod žena rijetka. Samo se u izuzetnim slučajevima pojavljuje kod djece, i to najčešće u sklopu prirođenog hemangiomendotelioma. (4)(5)

### Patohistologija

Tumor je sive ili crvenkastosmeđe boje, prezentiran kao razbacana masa u oba jetrena režnja, s varijacijom veličine od 0,1 do 5 cm, spužvaste konzistencije te neoštih granica. Alternativno, može se raditi i o izoliranoj masi, do više od 15 cm u promjeru. Histološki dolazi do maligne proliferacije endotelnih stanica, koje poprimaju anaplastične karakteristike s blijedom citoplazmom i proširenim hiperkromatskim jezgrama. Obično su vretenastog izgleda, ali mogu biti prezentirane i kao poligonalne, zaobljene s vidljivom citoplazmom i prominentnim vakuolama. Mitoze su često brojne i bizarne, a u nekim slučajevima pokazuju i fagocitno ponašanje. Sarkom ima tendenciju brzog ulaska u krvožilne strukture, posebno sinusoidne, okružujući ih multiplim redovima svojih malignih stanica, posljedično čemu dolazi do gubitka hepatocita i njihovog nadomještaja fibroznim stanicama. Napredovanjem procesa dolazi do širenja sinusoidnih prostora, sada iregularnih vaskularnih struktura, s mogućom pojavom debris stanica, zgrušavanja i ekstramedularne hematopoeze u njima. Infiltracija u centralne vene i venu porte često je vidljiva, a rezultira okluzijom s posljedičnim krvarenjem, nekrozom i infarkcijom. (4)(5)

## Klinička slika

Simptomi bolesti odgovaraju tipičnoj manifestaciji bilo koje kronične bolesti jetre, s predominantnim bolovima u gornjem desnom kvadrantu (54%) te povećanjem jetre (58%). Od ostalih mogu biti izraženi oslabljen apetit, značajan gubitak težine, ascites, ikterus, mučnina, splenomegalija, povišena temperatura, a rjeđe proljev, kašalj, hropci i bolovi u prsištu. Vaskularni šum se javlja kao posljedica razvoja arterijskokovenske fistule unutar tumora, koja se u nekim slučajevima detektira askultacijom u projekciji jetre na površini abdomena. Naglo nastala dekompenzacija, poput akutnog abdomena izazvanog rupturom tumora i hematoperitoneumom, javlja se kod 15% bolesnika. U vrijeme detekcije samo je 5% bolesnika asimptomatsko. Prvi klinički znaci mogu biti povezani s metastatskim procesom u plućima i kostima, pa su simptomi u ovom slučaju posljedica udaljenih znakova bolesti. Upravo podmukli rast i razvoj malignih stanica do razdoblja pojave simptoma bolesti, što već znači terminalni stadij, predstavljaju najveću prepreku u adekvatnom dijagnosticiranju i terapiji s mogućim potencijalnim većim preživljavanjem.

## Dijagnostika

U krvnoj slici obično se može uočiti hemolitička anemija i trombocitopenija. Povišene su razine AP-a, bilirubina, AST-a, ALT-a i LDH, te je produljeno protrombinsko vrijeme. Rendgenska obrada ima smisla samo u slučajevima ekspozicije torotrastu, kada se prezentira u obliku lokalizirane mreže veće gustoće, dok ultrazvučni prikaz u većini slučajeva nije dovoljno osjetljiv te su lezije slabo ograničene, tj., različite ehogenosti. CT je nešto sofisticiraniji, pa se tvorbe prikazuju kao hipodenzna područja s mjestimičnim hiperdenznim signalima kao posljedica novonastalog krvarenja, a kod izloženosti torotrastu mrežasti je uzorak bitno prepoznatljiviji u odnosu na RTG sliku. Angiosarkom se na magnetnoj rezonanci na T1 sekvenci očituje kao područje hipointenziteta s mjestimičnim područjima hiperintenziteta koje korespondira s krvarenjem, dok je prikaz T2 sekvence predominantno hiperintenzivan, sa središnjim područjem smanjenog intenziteta. (4)(5)(12)(43)(44)

## Liječenje

Postoji nekoliko načina liječenja bolesti - onkološko, radiološko te kirurško, ali ovisi o uznapredovalosti karcinoma, a kod velike većine bolesnika zbog kasnog otkrivanja, niti jedan od ponuđenih načina ne pruža dobre izgleda preživljavanja. Kirurška metoda je izvrsna za bolesnike ako je bolest dijagnosticirana u onim fazama kada resekcija ima neki značaj, što se događa izuzetno rijetko. Transplantacija je, kao druga kirurška mogućnost, dala porazne rezultate praćene kliničkim



studijama. Naime, svi su slučajevi umrli, pa se danas angiosarkom smatra apsolutnom kontraindikacijom za ovaj postupak, a isto je tako i većina tumora pokazala jaku rezistenciju na bilo koju tehniku onkološkog (doksorubicin, paklitaksel i ifosfamid ) ili radiološkog liječenja. Zaključno, za većinu je bolesnika od medicinske potpore kao jedina mogućnost ostala palijativna skrb. (4)(5)(45)

### **Prognoza**

Angiosarkom općenito, neovisno o smještaju, rezultira slabim izgledima za preživljavanje bolesnika, te lokalizacija u jetri ne predstavlja iznimku. Najveći broj bolesnika od trenutka postavljanja dijagnoze umre unutar 6 mjeseci, a kao najčešći se uzroci pojavljuju zatajenje jetre, ruptura tumora ili uznapredovala bolest s metastazama u regionalnim limfnim čvorovima, slezeni, plućima te koštanoj srži. Stoga se radi o uznapredovaloj dijagnosticiranoj bolesti rijetke pojave te izuzetno rijetkog preživljavanja. (4)(5)(16)(12)

### **Rezultati**

U vremenskom slijedu od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2016. godine na Zavodu za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb nije bilo bolesnika podvrgnutih resekcijama jetre zbog angiosarkoma.

### **SUMACIJA REZULTATA ZA MALIGNNE TUMORE**

Od malignih su tumora ukupno obrađena 24 slučaja. HCC je imao učestalost od 87%, dok je prevalencija IH-CC iznosila 13%. Na Zavodu nije bio niti jedan slučaj angiosarkoma. Takvi podaci se podudaraju s općenito ustaljenim podacima prevalencije malignih tumora u jetri. Godišnji prosjek operacija po bolesniku za HCC je iznosio 4.2, dok je za IH-CC iznosio 0.6. Sve su operacije, neovisno o tumoru, bile unaprijed dogovorene te je kirurški postupak obavljen otvorenim pristupom trbušnoj šupljini, odnosno laparotomijom. Operacija se kod HCC-a najčešće izvodila u vidu bisegmentektomije, dok su kod IH-CC-a operacije bile opširnije i obuhvaćale više od tri segmenta. Prosječni je smještaj, gledajući segmente, kod IH-CC-a bio u II. i III., a kod HCC-a u IV. i VI. segmentu. Dakle, prvi se dominantno pojavljivao u lijevom, dok je drugi tumor imao pretežit smještaj u desnom režnju. Kod jednog i drugog tumora postojala je dominacija muškog spola, 86% za HCC te 66.7% za IH-CC. Kod ova dva karcinoma su dobne razlike bile također poprilično slične. Za prvi je prosjek iznosio 64.7, a za drugi tumor 58.7 godina. Prosjek hospitalizacije i komplikacija bio je češće izražen kod IH-CC-a. Kod jednog i drugog dominantna je tehnika u dijagnostici bio CT.

## **BENINGNI TUMORI**

Benigni tumori čine oko 1/3 solidnih tumora jetre, a njihova se češća verifikacija u posljednjem periodu povezuje s učestalim primjenama ultrazvučnih metoda abdomena i primjenom kontraceptiva. Histološki ih dijelimo u dvije grupacije, epitelne i neepitelne. Epitelnog podrijetla su: adenom (koji se dodatno dijeli na bilijarni i hepatocelularni), bilijarni cistaadenom te fokalna nodularna hiperplazija. Neepitelijarni su: angiomiolipom, limfangiom, limfangiomatoza, infantilni hemangioendotelioma te hemangiom, koji dominira učestalošću. Preostalu kategoriju čine pretežno teratomi i solitarni fibrozni tumor. (7) (8)

## **HEMANGIOM**

### **Epidemiologija Etiologija**

Hemangiom predstavlja najčešći benigni tumor jetre s učestalošću od 70%, dok u populaciji varira od 5 do 20%. Može se pojaviti u bilo kojoj dobi i kod oba spola. Dob, osvrćući se na djecu i odrasle, ima značajnu varijaciju u histološkoj i kliničkoj manifestaciji, stoga će u ovom radu biti prezentirani isključivo hemangiomi odraslih. Srednja dob pojave je peto desetljeće života, a spolna razlika pokazuje odstupanje, te je prema tim zapažanjima učestalost pojave tumora kod žena u odnosu na muškarce omjera 5:1. Navedeno potkrjepljuje nalaze epidemioloških i drugih studija, da je ovaj tip tumora najčešće povezan s uzimanjem oralnih kontraceptiva i androgene terapije te trudnoćom. (4)(5)

### **Patohistologija**

Zabilježene veličine tumora značajno variraju. S obzirom na to, u literaturi se spominju lezije od samo nekoliko milimetara pa do preko 20 cm u promjeru. Ipak, većina je manja od 5 cm, a tumor od 5 do 10 cm predstavlja tzv. gigantski, a manji dio su izrazito rijetki i veći od 10 cm. Mogu biti solitarni i multipli te intrahepatalni i pedunkularni, obično podjednako česti u desnom i lijevom režnju. Prema makroskopskom izgledu opisuju se kao vaskularne tvorbe ispunjene krvlju, crveno-plave boje te dobro ograničene, dakle kapsulirane fibrozim vezivom, dok se mikroskopski sastoje od kavernoznih prostora međusobno ograničenih fibrozim septama, koje su prekrivene jednoslojnim pločastim epitelom. Kod većih lezija nerijetko su zamijećena i područja tromboze, kalcifikata te fibroze. Patofiziološki mehanizam nije do kraja razjašnjen, no određena promatranja su zabilježila prisutnost estrogenskih receptora i u skladu s tim brži rast tumorske tvorbe (slijedom čega danas adrogene smatramo rizičnim faktorom za njihov nastanak), no navedeni proces odnosi se samo na pojedine

hemangiome. Također postoje mišljenja prema kojima se smatra da se radi o kongenitalnim hamartomima (prirodne tumorske tvorbe koje nastaju iz tkiva koje se nalazi na tom mjestu), čiji je rast potaknut širenjem epitelnih stanica. (4)(5)

### **Klinička slika**

Danas se većina otkriva ultrazvučnim preventivnim pregledom ili pregledom abdomena zbog druge moguće patologije, te se u skladu s navedenim, radi uglavnom o manjim tvorbama koje su asimptomatske. No veličina tumora ima bitnu ulogu u mogućoj pojavi simptoma, stoga će oni manji uglavnom biti bez simptoma, a povećanje veličine korespondira s mogućom pojavom izražajnijih simptoma. Najčešće zapaženi simptomi su bolovi u GDK, kao posljedica, ili distenzije jetrene kapsule ili pritiska na okolne strukture. Ostali, rjeđe prisutni, mogu biti krvarenje, tromboza, infarkt i diseminirana intravaskularna koagulopatija. Najrjeđe se pojavljuje spontana ruptura s prezentacijom akutnog abdomena. (4)(5)(12)

### **Dijagnostika**

Dijagnostika hemangioma ima prvenstven značaj radi isključivanja potencijalnih malignih lezija, a jedna od najčešće korištenih radioloških tehnika je ultrazvuk, kojim se prikaže područje hiperehogene lezije u čijoj blizini krvne žile imaju spor protok. Navedeno je i vidljivije obojenim doplerom. Scintigrafija sa obilježenim eritrocitima se vrši ukoliko je UZV nalaz indikativan na leziju, a u slučaju pozitivne dijagnoze, daljnja radiološka obrada nije potrebna. Dakle, sofisticiraniju medicinsku tehnologiju koristimo u nerazjašnjenim slučajevima.

CT s kontrastom zahtijeva multifazično snimanje, pri kojem se imbibira područje od preferije prema središtu, dok MR u T1 sekvenaci daje hiperintenzivni, a u T2 hipointenzivni prikaz. Angiografijom se uočava hipervaskularna tvorba sporog ispiranja. Iznimni su slučajevi dijagnostike laparoskopskim ili laparotomskim eksplorativnim pristupom kod bolesnika s lezijama manjim od 2 cm, kod kojih dijagnoza nije mogla biti pravilno postavljena ni jednom od spomenutih metoda. (4)

### **Liječenje i prognostika**

Kirurški pristup izrazito je rijetko korišten, a svodi se na svega 2% dijagnosticiranih slučajeva. Njegovom se primjenom vrši enukleacija ili embolizacija preko arterije hepatike i to naročito kod simptomatskih bolesnika i hemangioma većih od 5 cm, a može se pristupiti i hepatektomiji kod određenih indikacija. Nasuprot tome, većina lezija je slučajno otkrivena, mala i asimptomatska (kako je gore već priloženo), te posljedični slijed ne zahtijeva ni jednu medicinsku terapiju. (4)(5)

## Rezultati

Tablica 3.1. Prikaz bolesti na jetri , drugim organskim sustavima i malignom sijelu izvan jetre, a također su prikazane i radiološke tehnike, spol, dob te reoperacije

BB	D	S	BRM	S	NS	MR	Mult. HA	BJ	PB	MB	SMB	RE
1.	40	Ž	2	/	/	+	+	-	-	-	-	-
2.	42	M	2	+	-	+	-	+	4	+	+	-
3.	42	M	1	/	/	/	-	-	1	+	+	+
4.	35	Ž	3	+	+	/	+	-	1	+	+	+
5.	55	Ž	4	+	+	+	+	-	3	-	-	-
6.	47	M	3	+	+	/	+	-	-	-	-	-
7.	58	M	3	/	/	/	-	+	1	+	+	+
8.	37	Ž	4	+	+	/	+	-	-	-	-	-
9.	60	M	3	/	/	/		-	2	+	+	+
10.	47	Ž	3	/	/	+	+	-	3	-	-	-
11.	41	M	4	+	+	+	+	-	1	-	-	-
	45.8	54 %	2.9	54%	83%	54%	72 %	18 %	72% 2	45%	45%	36 %

Kratice: D (dob), S (spol), BRM (broj radioloških metoda), S (scintigrafija), NS (nalaz scintigrafije), MR (magnetska rezonanca), HA (hemangiom), BJ (bolesti jetre), PB (popratne bolesti), MB (maligne bolesti), SMB (sadašnje maligne bolesti), RE (reoperacije), / (nije napravljena pretraga), + (pozitivno), - (negativno)

Kako je vidljivo iz tablice 3.1., spolne razlike nisu imale značajna odstupanja, iako je prevalencija muškog u odnosu na ženski spol bila nešto veća (54%). Takvi rezultati značajno odudaraju od ustaljenih podataka iz radova prema kojima postoji dominacija ženskog spola. Što se tiče dobi, krajnji ekstremi su bili 35 i 60 godina, a prosjek je iznosio 45.8 godina. Navedeno je nešto manje od prosjeka iznesenog u tekstu. Broj radioloških metoda primijenjen je u prosjeku od 2.9 po bolesniku. Scintigrafija, koja predstavlja jednu od izrazito korisnih metoda za postavljanje dijagnoze hemangioma (nakon pozitivnog UZV), izvršena je u nešto više od polovice bolesnika (54%), uz napomenu da je od navedenih nalaz samo kod jednog bio negativan (iako se kasnije uspostavilo da se ipak radilo o ovoj benignoj leziji). Slijedom navedenog, iz prilržećih podataka proizlazi da je osjetljivost scintigrafije u vidu otkrivanja hemangioma 83%. Neočekivano je MR napravljen kod visokog postotka od 54% bolesnika. Kod 72% se radilo o multiplim hemangiomima jetre, a više je bolesnika imalo više od 3 pojedinačna tumora, iako su tumori bili izrazito malih dimenzija, što je

posebice zanimljiv podatak. Dodatne bolesti na jetri su kod bolesnika bile prisutne u postotku manjem od 2%, dok je prosjek popratnih bolesti drugih organskih sustava bio u visok te iznosio 72% (pojedinačni je prosjek bio 2 bolesti po bolesniku). Navedeno je nešto više od očekivanog, budući da se uglavnom radi o srednjoj životnoj dobi. Uz sve navedeno, 45% bolesnika je imalo malignu bolest u trenutku dijagnoze hemangioma.

Prema tablici 3.2. sve su operacije obavljene na Zavodu bile prethodno zakazane, te je kirurški postupak obavljen otvaranjem trbušne šupljine – laparotomije. Dominantna godina u kojoj je izvršen najveći broj resekcija bila je 2015., kada su resekcije izvršene u 54% slučajeva, dok je prosjek operacija po godini bio 2.2. Iznos prosjeka trajanja operacije je bio 136.4 minuta (pri tom imajući u vidu da je jedan dio podataka nedostajao), vrijeme provedeno u jedinici intenzivnog liječenja je bilo 2.2 dana, a prosjek hospitalizacije 11 dana (gledajući ekstreme, iznos je bio 18 prema 8 dana). Postoperativne komplikacije zabilježene su kod 27% bolesnika. Najčešći je bio recidiv, dok je krvarenje u dren preostala kao isključiva komplikacija. Druge tegobe nisu zabilježene kod 73% bolesnika, a od operacija se predominantno izvodila bisegmentektomija (45%), te ju je slijedila segmenektomija i lobektomija (zajedno 55%).

Tablica 3.2. Prikaz tijeka hospitalizacije te postoperativnih komplikacija

BB	Vrsta operacije	GOD. OZ	H/E	O/L	OZ (minute)	JIL (dani)	BL (dani)	Post.operativno.
1.	Segmentektomija	2015.	E	O	145	2	8	-
2.	Bisegmentektomija	2015.	E	O	135	2	18	-
3.	Bisegmentektomija	2015.	E	O	110	3	11	Krvarenje
4.	Bisegmentektomija	2012.	E	O	80	2	12	Recidiv
5.	Bisegmentektomija	2012.	E	O	/	3	12	-
6.	Lat dex. hemiliver	2015.	E	O	/	3	11	Recidiv
7.	Desna lobektomija	2015.	E	O	240		12	-
8.	Lat dex. hemiliver	2016.	E	O	/	2	8	-
9.	Segmentektomija	2016.	E	O	225	2	10	-
10.	Bisekgenetektomija	2012.	E	O	/	2	10	-
11.	Segmentektomija	2015.	E	O	/	2	9	-
	Biegmentektomija	2015.	E	O	136.4	2.2	11	27%

Kratice: OZ (operativni zahvat), H (hitna operacija), E (elektivna operacija), O (laparotomija), L (laparoskopija), JIL (jedinica intenzivnog liječenja), BL (trajanje hospitalizacije), / (nema podataka), - (negativno)

Tablica 3.3. Prikaz veličine tumora na radiologiji, operaciji te patologiji, resekcijskih rubova, reoperacija, smještaja tumora te prisutnosti kroničnog kolecistitisa utvrđenog na PHD-u.

BB	ZS	Radiol.vel T	Oper vel. T	PHD vel. T	RR	RE	CC
1.	3	8.3x5.5	10.5x9x6	8x6x5	-	-	+
2.	5, 6	1.9x2.4 0.6	15x8x7	/	-	-	+
3.	6, 7	15.5x11.8x15.2	15x12x7	/	-	+	+
4.	6, 7	9.3x6.6x10.1	7x6x4	6x5x3	-	+	-
5.	2, 3	12.5x8.5	13.5x10.5x5.8	10x9	-	-	/
6.	5,6,7,8	9x5.2x12	18x17x6	17x15x6	+	-	-
7.	4,5,6,7 ,8	5x3.6 ; 2.2x1.5 3.3x2.6; 3.5x5.2	15x10x7	3.5x3x3 3.2x2.6;3.5x3.2	-	+	/
8.	5,6,7,8	13x10x13	15x9x9	13	+	-	-
9.	1	/	2.8x2x11	1.2	-	+	+
10.	2,3	9.3x6.3x7.9	11.5x8x4	9x7.4	-	-	-
11.	7	2.3x1.7	5x4x3	1	-	-	-
	DR	590.6	745.3	620	81%	36%	36 %

Kratice: ZS (zahvaćenost segmenata tumorom), RR (resekcijski rubovi), RE (reoperacije), CC (kronični kolecistitis), / (nedostupnost podataka), + (pozitivno), - (negativno)

Prosječni volumen tumora prema radiologiji i patohistološkom nalazu nije mogao biti izračunat, budući da je značajan dio podataka nedostajao. Podaci s kirurgije su bili dostupni, te je shodno tome izračunat prosječni volumen od 745.3 ccm. Svođenjem navedenog na uobičajeno korištenu interpretaciju nalaza proizlazi da bi se isto svelo na otprilike 9.07x9.0x9.07 cm ili na varijacije na temu navedenoga, s obzirom da parametri duljine, visine te širine nisu bili jasno naznačeni. Zbog nedostatka istih podataka nije moglo biti ostvareno ni izračunavanje aritmetičke sredine prema bar jednom podatku (veličina, širina, duljina). Ipak, za dva su slučaja (posebno naznačena u tablici) postojali svi navedeni parametri, te je proizašlo da je volumen tumora izvađenog na operaciji adekvatno velik s obzirom na volumen izmjereneog tumora na PHD-u. Razlika je u prvom slučaju iznosila 78 ccm, a u drugom 306 ccm. Radiologija je dala nešto različitu interpretaciju, pa je u prvom slučaju volumen s obzirom na onaj s operacije bio veći za 451.9 ccm, a u drugom umanjen za visokih 1274.4 ccm (što bi opet potencijalno impliciralo ili nedostatak dodatnih podataka ili malu osjetljivost tehnike ili progresivan rast). Sumacija volumena po grupacijama radiologija-operacija-PHD je iznosila 590.6 – 1002 – 1620 ccm.

Najčešći smještaj tumora bio je u desnom jetrenom režnju s visokih 63%, a unutar tog područja predominantno se pojavljivao unutar segmenta VI i VII (ukupno 57%). Tablica 3.3.

Kod 18% bolesnika resekcijski su rubovi uočeni kao pozitivni s obzirom na patološki nalaz, dok je dvostruko veći postotak odgovarao za opetovano učinjenu operaciju (36%). Međutim, kako je i vidljivo iz tablice 3.3 te prethodne, radi se o različitim slučajevima. Stopa reoperacije u potpunosti odgovara bolesnicima s prisutnom malignom bolesti. Stoga, na temelju ovih podataka, ne možemo zaključiti da bi pozitivan resekcijski rub nužno implicirao reoperaciju.

## **FOKALNA NODULARNA HIPERPLAZIJA**

### **Epidemiologija i etiologija**

Fokalna nodularna hiperplazija je tumorska masa epitelnog podrijetla s učestalošću pojavljivanja 10 puta većom u odnosu na adenom, a slovi kao druga najčešća benigna tvorba jetre s prevalencijom od 1%. Na obdukcijским nalazima uočena je prevalencija od 0,3 do 0,6 %. Predominantno se pojavljuje kod žena reproduktivne dobi (omjer Ž:M = 9:1), iako su zabilježeni slučajevi pojavljivanja kod muškaraca i djece. Opsežna klinička i epidemiološka istraživanja nisu pokazala povezanost s estrogenskim učinkom, te se danas smatra da je glavni rizični faktor za nastanak ovakvih lezija abnormalna malformacija žilja u određenom dijelu jetrenog parenhima . (4)(5)(12)

### **Patohistologija i patofiziologija**

Tražeci potencijalni uzrok nastanka bolesti zbog opaženog izražaja estrogenskih, ali ne i progesteronskih, receptora unutar lezije i okolnog tkiva, brojna provedena istraživanja nisu uspostavila odgovarajuću poveznicu s nastankom tumora ili njegovim rastom. Stoga se danas unatoč poznatoj prisutnosti određenih androgenih receptora smatra da ova, davno postavljena hipoteza, ne korespondira s nastankom FNH. Međutim, u novije je vrijeme sva pažnja usmjerena na abnormalnost vaskularnog prostora, kao potencijalnog uzroka nastanka bolesti, koji posljedično utječe na okolne jetrene stanice u vidu reaktivne proliferacije. Prevelik protok kroz taj djelić jetre, u prilog čemu govore abnormalno povišeni omjer angiotenzina I (odgovoran za formiranje krvnih žila) i II (antagonist angiotenzinu I) dodatno potkrepljuje navedenu teoriju malformacija žilja te posljedičnog jakog nekrotično regenerativnog procesa jetrenih stanica, koji u konačnici rezultira jakim umnažanjem, promjenom stanica i nadomještajem fibrozom. Benigna je masa obično solitarna, inkapsulirana i veličine manje od 5 cm. Međutim, u malenom broju slučajeva mogu se pojaviti i multiple lezije te kod takvih, u oko 20% slučajeva, iste znaju biti udružene s drugim patološkim procesima, najčešće

adenomima i hemangiomima. Makroskopskim patološkim pregledom se lezija očituje u obliku vidljivih oštro ograničenih čvorova blijedožute boje, obično smještenih na perifernim dijelovima jetre, koji se nerijetko izbočuju na površini. Tipično se na reznom presjeku uočava povećano fibrotično žarište, čija se vlakna zrakasto šire i prožimaju tvorbu. Mikroskopskim promatranjem unutar vezivnih septi opažaju se različite vaskularne strukture nalik arterijama suženog lumena zbog fibromuskularne hiperplazije stijenke, prošireni limfatički prostori, umnoženi žučni kanalići uz obilje upalnog infiltrata, naročito limfocita. Jetrene stanice ovih čvorova bitno se razlikuju od normalnog jetrenog parenhima, bljeđe su boje i tipično grade dva reda gredica. Takva manifestacija podsjeća na promjene koje se događaju i kod ciroze, ali su, s obzirom na određenom području izolirano patološko tkivo u odnosu na tipično cirotičnu jetru s difuznim manifestacijama, lezije poznate i pod imenom „lokalizirana ciroza“. Osim tipične prezentacije FNH, postoji i atipični oblik, karakteriziran bez centralnog ožiljka, velikim atipičnim stanicama, steatozom te mješavinom hiperplazije i adenoze. Nekad se ovaj tip nazivao teleangiektaktičnom FNH, ali danas postoje određeni pokazatelji poput ekspresije gena za angiopoetin, koji sve više govore u prilog tome da se zapravo radi o određenom tipu hepatocelularnog adenoma.

(4)(5)(16)

### **Klinička slika**

Kod većine se radi o tumorima manjim od 5 cm u promjeru, stoga klinička slika izostaje. Progresivnije lezije, od kojih su zabilježeni slučajevi i veći od 15 cm, definitivno pokazuju određene simptome, obično nespecifične, prezentirane nelagodnom i bolovima pod desnim rebrenim lukom, koji dominiraju kod onih koji imaju smještaj tik ispod Glissonove kapsule. Smještaj u lijevom režnju može pritiskati na okolne organe i u skladu s tim, također izazvati simptome poput torzije. Netipični oblici, nazvani teleangiektaktičkom FNH, ponekad izazivaju opasne pojave krvarenja ili rupture.

### **Dijagnostika**

Ultrazvučni prikaz obično daje heterogenu sliku, no atipična vaskularizacija tog područja može pomoći u pravilnoj dijagnozi, kao i nekad očigledno prisutan ožiljak. Poželjno je koristiti UZV doppler, kojim se prikazuje centralna krvna žila i na taj način povećava osjetljivost ove metode.

CT prikaz u većini slučajeva daje izointezivan ili blago hipointezivan prikaz i neće moći dobro diferencirati leziju. Ipak, može biti koristan za isključivanje atipija vezanih za FNH, poput kalcifikata, masnoća ili krvarenja. Nakon unosa intravenskog kontrasta, mogu se vidjeti područja brzog ispiranja benigne mase u ranoj portalnoj te kasnoj arterijskoj fazi. Centralni je ožiljak kao dominantna struktura ovog tumora vidljiv kod 1/3 bolesnika.



Magnetna rezonanca obično ne razlikuje FNH od ostataka normalnog jetrenog parenhima, odnosno, prikaz je u većini slučajeva izointenzivan. Nekad se zna dogoditi da je T1 sekvenca hipo, a T2 hiperintenzivna. Primjenom kontrasta, vrlo slično slučaju CT-a, dolazi do prikaza hipointenziteta s kasnijim pojačanjem signala unutar samog ožiljka. (4)(5)

## Liječenje

Većina bolesnika s ovom benignom masom ne zahtijeva liječenje, a izuzetak čine simptomatski bolesnici s većim tvorbama. Obično se primjenjuje klinasta resekcija, a u slučaju krvarenja, odnosno nemogućnosti kirurškog postupka, primjenjuje se arterijska embolizacija. (4)(5)

## Prognoza

Kod lezije ovakvog tipa primjenjuje se ekspektativan stav, shodno čemu se radi o bolesnicima s relativno blagim poremećajem, kod kojih se ne očekuju smetnje, odnosno rast i pojava simptoma. Ipak, mali broj pacijenata odstupa od većine, pa za njih kirurški postupak ili embolizacija ujedno znače i izlječenje. (4)(5)(12)(16)

## Rezultati

Tablica 4.1. Prikaz spola, dobi, smještaja i vrste operacije tumora te radioloških metoda

BB	Spol	Dob	Smještaj	BRM	SRM	Vrsta OZ
1.	Ž	40	2, 6, 8	2	CT	Trisegmentektomija
2.	M	58	5,6	2	MR	Bisegmentektomija
3.	Ž	53	6,8	5	MR	Bisegmentektomija
4.	M	52	8	4	MR	Segmentektomija
5.	Ž	32	2,3	4	MR	Lijeva lobektomija
6.	Ž	58	4B	4	MR	Segmentektomija
7.	M	62	8	3	MR	Segmentektomija
8.	Ž	28	4, 8	3	MR	Segmentektomija
9.	Ž	37	8, 4	3	MR	Bisegmentektomija
10.	Ž	45	2	2	CT	Segmentektomija
11.	M	73	4	2	MR	Segmentektomija
12.	Ž	51	2, 3, 4	2	CT	Trisegmentektomija
	66 % Ž	49.08	38 % (8)	3	75% MR	Segmentektomija

Kratice: BRM (broj radioloških metoda), SRM (superiorna radiološka metoda), OZ (operativni zahvat)

Kako je vidljivo iz tablice 4.1., od ukupno 12 slučajeva u 8 (66%) je FNH bila prezentirana kod ženskog spola, što je nešto manje u odnosu na uvriježene podatke. Što se tiče dobi, krajnji ekstremi su bili 32. te 73. godina, dok je aritmetička sredina dala prosjek od 49.1 godinu. Takvi nalazi samo djelomično odstupaju od ustaljenih, ali je navedeno, s obzirom da se radi o malom uzorku iznesene varijacije na temu, za očekivati. Broj radioloških tehnika je u prosjeku iznosio 3 po bolesniku. Pri tom su korištene najsuperiornije radiološke metode CT-a u 25%, a MR-a u 75% slučajeva. Smještaj je najčešće bio u desnom režnju (50 %) gledajući pojedinačno po bolesniku, dok se smještaj lezija gledajući u cjelini, dakle pojedinačno prema segmentima, najčešće prezentirao u segmentima II i VIII (po 23% u svakom, odnosno 46%), a potom u IV. (s 19%).

Tablica 4.2. Prikaz tijeka hospitalizacije

BB	VRSTA OZ	GOD OZ	L/O	H/E	IOM	OZ (min.)	JIL (dani)	BL (dani)
1.	Trisegmentektomija	2014.	O	E	-	/	3	9
2.	Bisegmentektomija	2015.	O	E	UZV	135	2	19
3.	Bisegmentektomija	2013.	O	E	UZV	190	2	9
4.	Segmentektomija	2013.	O	E	UZV	/	2	11
5.	Lijeva lobektomija	2014.	O	E	-	/	2	8
6.	Segmentektomija	2015.	O	E	-	270	2	20
7.	Segmentektomija	2016.	O	E	UZV	110	2	17
8.	Bisegmentektomija	2016.	O	E	UZV	180	2	16
9.	Segmentektomija	2013.	O	E	-	/	2	10
10.	Bisegmentektomija	2013.	O	E	-	/	2	9
11.	Segmentektomija	2014.	O	E	-	130	2	7
12.	Trisegmentektomija	2013.	O	E	-	/	2	12
	Segmentektomija	2013.	O	E	0.41	169.2	2.1	12.3

Kratice: OZ (operativni zahvat), L (laparaskopski), O (laparotomija), H (hitna operacija), E (elektivna operacija), IOM (intraoperativne metode), JIL (jedinica intenzivnog liječenja), BL (vrijeme hospitalizacije)

Sve su obavljene operacije bile prethodno zakazane, te je kirurški postupak obavljen u vidu laparotomije. Od intraoperativnih tehnika UZV se iskoristio kod 41.66% bolesnika. Dominantna godina u kojoj je izvršen najveći broj resekcija bila je 2013. (41.66%), dok je prosjek operacija bio 2.4 po godini. Iznos prosjeka trajanja operacije je bio 169.2 minuta, vrijeme provedeno u jedinici

intenzivnog liječenja 2.1 dan, a prosjek hospitalizacije 12.3 dana (gledajući ekstreme, odnos je bio 19 prema 7 dana). Tablica 4.2.

Tablica 4.3. Prikaz laboratorijskih parametra, tumorskih biljega te bolesti na jetri i drugim organskim sustavima , kao i prikaz malignih bolesti sijela koji ne dolazi iz jetre

BB	AST	ALT	GGT	AP	B	AFP	CA19-9	CEA	BJ	PB	MB	SMB
1.	409	288	33	70	5	21	6.6	/	+	1	+	+
2.	/	/	/	/	/	1.76	/	/	+	4	+	+
3.	22	30	35	76	5	11.87	/	0.51	+	1	+	+
4.	/	/	/	/	/	4.76	12.2	11.8	-	3	+	-
5.	20	22	31	77	8	1.9	6.8	0.5	-	3	-	-
6.	19	22	35	79	6	3.6	13.8	1.7	+	7	-	-
7.	26	40	69	92	7	7.4	1.3	1.3	-	2	-	-
8.	17	25	120	70	7	/	/	/	-	1	-	-
9.	30	37	49	120	8	8.62	/	/	+	3	-	-
10.	23	10	43	/	/	2.98	25.1	1.89	+	5	+	-
11.	20	17	29	61	14	31	/	/	+	1	-	-
12.	/	/	/	/	/	/	/	/	-	1	-	-
	65.1	54.5	49.3	80.6	7.5	9.5	11	3	63 %	100 %	41 %	25%

Kratice: B (bilirubin), BJ (bolesti jetre), PB (popratne bolesti na drugim organskim sustavima), MB (maligna bolest), SMB (sadašnja maligna bolest), / (nema podataka), + (pozitivno), - (negativno)

Idući redom, prosječne vrijednosti laboratorijskih parametara te tumorskih biljega (u obzir su uzeti samo dostupni) su bile za AST - 65.1, ALT - 54.5, GGT - 49.3, AP - 80.6 ,B - 7.5 , AFP - 9.5, CA19 - 9 - 11, CEA – 3 bile su izvan fizioloških za laboratorijske vrijednosti, dok su tumorski biljezi bili unutar regularnih vrijednosti, izuzev AFP. Dodatne su bolesti na jetri kod bolesnika bile prisutne u postotku od 63%, dok su svi imali popratne bolesti drugih organskih sustava (pojedinačni prosjek je bio 2.6 po bolesniku). Malignu je bolest tijekom života imalo 41%, a u trenutku operacije FNH 25% bolesnika. Tablica 4.3.

Zbog nedostataka podataka je prosječni volumen tumora izračunat samo za operacije i prosjek je iznosio 232.6 ccm. Medicinski bi se navedeno prikazalo kao 6.17x6.17x6.17, odnosno, varijacija na istu temu, budući da ni u ovim slučajevima nisu bili poznati parametri veličine, duljine i širine.

Ginekološka ili urološka bolest bila je prisutna kod 50% bolesnika, a korištenje spolnih hormona u vidu terapije kod 16%. Izravna povezanost veličine tumora s ginekološkom ili urološkom bolesti ne može se dovesti u vezu. Ipak, gledajući multiple lezije, koje imaju učestalost od 33%, 75% ih je nastalo kod bolesnika s gore navedenim bolestima. Posljednji navedeni podaci bi implicirali da je multiplost lezija u korelaciji s navedenim bolestima, pritom misleći isključivo na tumore, a posebice one koje sadrže veliki broj hormonskih receptora, kao što je to kod mioma maternice. Tablica 4.4.

Tablica 4.4. Prikaz veličine tumora na radiologiji, operaciji te patologiji. Prikaz terapije spolnim hormonima, postojanosti ginekološke ili urološke bolesti.

BB	Radiološ.veli. T	Operat.velič. T	Patološ. velič. T	G/U B	TSH
1.	7x4	3x3x3.5 M 7x6.5x5	1.5 4.5	-	-
2.	1.9x2.4 0.6	15x8x7	/	-	-
3.	5x4.4 1.7x2	6x5x4 3.5x2x2	4.5x4.5x3.5 2.5x1.8x1.7	+	-
4.	1.8	2.5x1.5x1.5	1.8x1.5x1.3	-	-
5.	6.4x3.4 1	1.5x1.5x1 6x3x2.8	0.6x0.6x0.5 4.2x3x3	-	-
6.	/	7x4x2.5	/	-	-
7.	7x7	3.5x3x3.5	1.5x7x0.5	-	-
8.	7.2x6.1x6x1 0	10x8x8 3x2x1.5	7 1.8	+	+
9.	6.4x4.1	7.5x5x4.5	/	+	+
10.	1.8x1	4x3x3.2	2.5x1.8x1.6	+	-
11.	4.3	4.2x3.5x2.2	3x2x2	+	-
12.	4.7x3.4 3.7x2.5	18x14x4.5	4x3.5x2.3 4x3x2.1	+	-
	/	235.1	/	0.5	0.16

Kratice: T (tumor), G (ginekološka bolest), U (urološka bolest), B (bolest), TSH (terapija spolnim hormonima), M (metastaza) / (nedostatak podataka), + (pozitivno), - (negativno)

## HEPATOCELULARNI ADENOM

### Epidemiologija i etiologija

Hepatocelularni adenom, rijedak benigni tumor jetre s učestalošću u populaciji od 1:100000, kod žena se u odnosu na muškarce pojavljuje u omjeru 9:1. Takvu predominaciju u ženskoj populaciji većina povezuje prvenstveno s estrogenskim učincima, koji bi mogli djelovati kao potencijalni promotor u aktivaciji HNF1a gena ili CYP1B1 mutaciji, a posljedično dovesti do smanjenja aktivnosti enzima odgovornog za metabolizam estrogena i reaktivnog proliferativnog odgovora hepatocita. S obzirom na navedeno, smatra se da korištenje oralne kontracepcije dulje od 10 godina povećava rizik bolesti 25 puta. Iako je zamijećeno da ukidanje terapije oralnim kontraceptivima dovodi do povlačenja tumora, smanjenje doze estrogena nije dalo iste rezultate, odnosno, rizik je kod njih i dalje ostao na jednakoj razini. Shodno tome, određena mišljenja sugeriraju da bi utjecaji dodatnih okolišnih rizičnih faktora u kombinaciji s već navedenim, mogli dati kao rezultat pojavu tumora. Osim estrogena je kao rizični faktor zamijećena i korelacija adenoma s androgenima. Ista proizlazi kao posljedica primjene androgena u terapijske svrhe (kao kod Fanocijeve anemije), kao posljedica endogeno nastalih androgena (primjerice tumora koji luče visoke koncentracije istog hormona), te kao posljedica zloupotrebe androgena od strane sportaša zbog anaboličkog učinka. Nadalje, kao potencijalni rizični faktor smatra se i pretilost, a prijavljeni su i slučajevi pojave adenoma kod mnoštva drugih bolesti, poput nealkoholnog steatohepatitisa, dijabetesa tipa II, poremećaja skladištenja glikogena, McCune-Albrightovog sindroma te abnormalnosti jetrenih venskih puteva, čiji patogenetski mehanizmi u nastanku hepatocelularnog adenom i danas ostaju enigma.

### Patohistologija

Tumori ove prirode najčešće su smješteni ispod Glissonove čahure ili u dubini jetrenog parenhima, a mogu biti multipli, u obliku manjih čvorića, ili solitarni, što je slučaj kod većine. Makroskopskim pregledom može se vidjeti njihova oštra granica prema ostatku tkiva, iako u većini slučajeva ne sadržavaju vlastitu vezivnu čahuru. Iako može znatno varirati, od bijele (najčešće) do smeđe, boja tumora je dostatna kako bi se razlikovala od ostataka jetrenog parenhima. Ponekad se nakon sekcije u tumoru mogu pronaći područja nekroze ili hemoragije. Mikroskopski, radi se o hepatocitima koji su u procesu hiperplazije sa svijetlom citoplazmom, koja ponekad sadržava nakupine glikogena ili masnog tkiva. Poredani su u nešto deblje gredice, s obzirom da sadržavaju više jetrenih stanica, otprilike 3-4, u odnosu na fiziološke, koje podrazumijevaju da unutar gredica bude najviše do 2 jetrene stanice. Nastavno na navedeno, nije teško zaključiti da tumor remeti normalnu jetrenu histologiju.

S obzirom na postojanje ili odsutnost genskih mutacija (tumorosupresivnih ili onkogenih), razlikujemo nekoliko podtipova: inflamatorni (IHCA), beta katenin mutatorni podtip (b-HCA), hepatalni podtip tumorske nekroze 1 alfa (HNF1A) te neklasificirane podtipove. Inflamatorni, poznat i pod nazivom teleangiektaktični, okarakteriziran je poljima abnormalnih arterija u čijem se okolnom izvanstaničnom području nalaze upalne promjene uz sinusoidnu dilataciju ili kongestiju. Beta katoten je mutatorni podtip, predstavljen pseudoglandularnim mutacijama s intracelularnim atipijama, koje obično podrazumjevaju promijenjenu, povećanu te hiperkromatsku jezgricu. HNF1A podtip ima karakteristike steatoze, dok neklasificirani ne bilježe specifičan patohistološki izgled niti gensku mutaciju. Patološkim pregledom tumora u rijetkim je slučajevima uočena maligna transformacija, posebice kod podtipa b-HCA, čija je veličina lezija bila veća od 5 cm u promjeru. Kod većine se radilo o prijelazu hepatalnog adenoma u hepatocelularni karcinom. Neovisno o prisutnoj tumorskoj mutaciji ili veličini, danas se drži da muški spol nosi rizik za stupanje u malignitet. (4)(16)

### **Klinička slika**

Najveći broj bolesnika otkriva se UZV pregledom abdomena (oko 50%) u preventivne svrhe ili zbog druge patologije, stoga je većina u potpunosti asimptomatska i promjera manjeg od 5 cm. Kod većih tumorskih masa zabilježeni su i slučajevi veći od 30 cm, koji obično dovode do mukle boli u gornjem desnom kvadrantu, izazvane rastezanjem kapsule ili pritiskom na okolne strukture te pojavom epigastrične boli. Ruptura s posljedičnim krvarenjem, nastankom hemoragičnog šoka i pojavom akutnom abdomena nerijetko se viđa, naročito kod tumorskih lezija smještenih odmah ispod jetrene čahure, a prevalencija ovog stanja dodatno raste u trudnoći. Kod trećine pacijenata se opaža upalni sindrom s vrućicom. (3)(4)(5)(12)(16)

### **Dijagnostika**

U većini se slučajeva ultrazvučnim pregledom otkrivaju hiperehogene tvorbe koje su ispunjene s dosta masti, iako nekad mogu imati i ehogen odjek. Povrh utvrđenih adenoma jetre, isti organ popratno često sadrži i višebrojne ciste. Korištenjem UZV dopplera unutar benigne mase uviđaju se znaci vaskularizacije. Budući da su CT karakteristike jetrenog adenoma slične njezinom zdravom parenhimu, dolazi do čestog diferencijalno dijagnostičkog pitanja - da li se radi o ovoj tvorbi, FNH ili HCC-u? Nakon unosa kontrasta slika je poboljšana vaskularizacijom na periferiji. Magnetnom rezonancom je, kao i kod prethodno navedenog CT-a, u odnosu na FNH ili dobro diferencirani HCC, vrlo teško diferencirati male tvorbe koje nemaju znakova krvarenja. Nasuprot tome, neke od tumorskih karakteristika mogu pripomoći dijagnozi, primjerice visoki udio lipidnog tkiva, znakovi kasnijeg

ispiranja te postojanje vaskularizacije. Prikaz na sekvencama, odnosno hipo ili hiperintenzitet, zasnovan je na genetskim značajkama, stoga se različiti tipovi manifestiraju na različite načine. Oni uključuju grupacije inflamatornog, beta katenin te alfa 1 nuklearnog faktora mutacija. Nesvrstani su skupina koja se pokazala bez genetskih mutacija u podlozi. Najčešći od njih, upalni, manifestiran u 30-50% slučajeva, na T1 slici je vidljiv kao hipo te na T2 kao hiperintenzivno područje, iako u odnosu na posljednji, prikaz može biti varijabilan. (4)(5)(16)

### Liječenje i prognoza

Zbog visokog rizika od pojave rupture, krvarenja i maligne transformacije, svi dijagnosticirani hepatocelularni adenomi veći od 5 cm podvrgnuti su kirurškoj resekciji, a takav se pristup ustalio i kod nemogućnosti definitivne dijagnostičke potvrde bolesti iz istih, gore navedenih čimbenika. Radiofrekventna ablacija tumora predstavlja jednu od opcija liječenja, iako još nije jasno definirana njezina bolja, odnosno lošija korist, u odnosu na kirurgiju. Danas se zna koristiti kod recidiva veličine od 3 do 4 cm. Specifično su bolesnici s adenomom, a u podlozi metaboličkog poremećaja - glikogenoze I i III, definirani kao kandidati za transplantaciju, budući da je njihov rizik maligne transformacije višestruko veći. Postoji i manje čest te manje agresivan pristup bolesti, koji uključuje prestanak korištenja kontraceptiva, kontinuirano praćenje adenoma radiološkim metodama te tumorskog biljega AFP, što u konačnici dovodi do stabilizacije veličine i smanjenja ili nestanka lezija. Ovakav stav je zadržan kod asimptomatskih bolesnika i tumora manjih od 5 cm. (5)

### Rezultati

Tablica 5.1. Prikaz vrste operacije, smještaja tumora, radioloških tehnika, spoli, dobi te bolesti na jetri i drugim organskim sustavima

BB	Spol	Dob	Vrsta OZ	Smještaj	BRM	SRM	BJ	PB
1.	M	64	bisegmentektomija	4A, 8	4	MR	-	+

Kratice: OZ (operativni zahvat), BRM (broj radioloških metoda), SRM (superiorna radiološka metoda), BJ (bolesti jetre), PB (popratne bolesti)

Tablica 5.2. Prikaz tijeka hospitalizacije

BB	GOD OZ	H/E	O/L	Trajanje OZ	JIL	BL	Komplikacije
1.	2014.	E	O	/	5	10	-

Kratice: OZ (operativni zahvat), H (hitna operacija), E (elektivna operacija), O (laparotomija), L (laparoskopija), JIL (jedinica intenzivnog liječenja), BL (duljina hospitalizacije), / (nedostatak podataka), - (negativno)

Tablica 5.3. Prikaz veličine tumora na radiologiji, operaciji, patologiji te njegovih resekcijskih rubova. Prikaz izvođenja reoperacije.

BB	Radiol. velič. T	Operati.vel. T	PHD veličina T	RR	RE
1.	3.8X3.5	1.1	/	-	-

Kratice: T (tumor), RR (resekcijski rubovi), RE (reoperacije), / (nedostatak podataka), - (negativno)

Vidljivo iz tablica 5.1., 5.2. te 5.3. radi se o muškarcu starom 64 godine, kojem je napravljena bisegmentektomija zbog smještaja tumora u IV. A i VIII. segmentu. Napravljena je laparotomija u 2014. bila unaprijed zakazana, te nije bilo intra ni postoperativnih komplikacija. Vrijeme trajanja operacije nije bilo dostupno, vrijeme provedeno u JIL-u iznosilo je 5 dana, a ukupna hospitalizacija 10 dana. Napravljene su 4 radiološke tehnike, a superiorna je bila MR, kojom se pokazala veličina tumora od 3.8 x 3.5 cm. Resekcijski rubovi patohistološkog materijala su bili negativni, te nije bilo potrebno izvršiti reoperaciju. Bolesnik nije imao prisutnih bolesti jetre, ali je imao malignu promjenu debelog crijeva.

## SUMACIJA REZULTATA ZA BENIGNE TUMORE

24 slučaja benignih tumora ukazala su na značajnu dominaciju ženskog spola, koja je kod hemangioma iznosila 54%, a kod FNH-a nešto više, prosječne vrijednosti 66%. Adenom je bio prisutan samo kod jednog bolesnika muškog spola. Spolne su razlike također bile slične i odgovarale srednjoj životnoj dobi. Za FNH je prosječna vrijednost godina bolesnika iznosila 49.1, dok je za hemangiom bila nešto niža, odnosno 45.8 godina. Izneseni podaci u potpunosti odgovaraju navodima iz literature. Od radioloških su metoda korištene visoko osjetljive tehnike i to u visokom postotku. MR



je napravljen u postotku od 75% kod FNH te u 54% slučajeva kod hemangioma. Prisutnost bolesti jetre je u trenutku dijagnoze bila naročito visoka kod FNH (63%), dok je kod hemangioma bila značajno niža (18%). Sve su operacije za benigne lezije bile unaprijed zakazane i izvodile su se kao laparotomije. Broj operacija po godini za hemangiom je iznosio 2.2, a za FNH 3, što prema ovim podacima implicira veću učestalost resekcija FNH, iako hemangiomi dominiraju kao najučestaliji benigni tumori jetre. Od operativnih se zahvata za hemangiome i adenome najčešće izvodila bisegmentektomija, dok je za FNH najčešće bila izvršena segmentektomija. Najčešći je smještaj za hemangiome bio u VI. i VII. segmentu, dok je za FNH bio u II. i VIII. Prosječni volumen tumora za FNH je bio 232.6 ccm, dok je za hemangiom volumen bio značajno veći te je iznosio 745.3 ccm. Hospitalizacija je bila poprilično slična za oba benigna tumora. 11 dana je iznosila za hemangiom, a 12.3 za FNH.

## ZAKLJUČAK

Na temelju podataka dobivenih iz BIS-a i bolničke arhive, ukupno je obrađeno 48 slučajeva primarnih tumora jetre, zastupljenih u vremenskom periodu od 1. siječnja 2012. do 31. studenog 2016. Polovina bolesnika je imala maligne lezije, dok je preostali dio imao benignu masu. Najveći je broj resekcija izveden za HCC (45%), a slijedila ga je FNH (26%). Za angiosarkom nije bio prezentiran niti jedan slučaj resekcije, a adenom je zapažen samo kod jednog bolesnika. Izneseni podaci korespondiraju s općenitom prevalencijom primarnih tumora jetre, a posljedično i kirurškim zahvatima nad istima. Kao zanimljiva je proizašla činjenica dobivena na temelju podataka, da je dominantna radiološka tehnika kod malignih tumora CT, a kod benignih MR. Svi operativni zahvati obavljani su otvaranjem trbušne šupljine, odnosno laparotomijom te su unaprijed bili zakazani. Najopsežnije resekcije vršile su se kod intrahepatalnog kolangiokarcinoma, i to u značajno većoj mjeri u usporedbi s HCC-om. Također, izraženost komplikacija te duljina hospitalizacije govorila je u prilog istog karcinoma. HCC je imao visoku dominaciju u odnosu na muški spol, manju učestalost ciroze od očekivanih vrijednosti te značajno manji broj komplikacija. Resekcija ovog tumora svakako se treba nadalje istraživati u svrhu poboljšanja preživljavanja bolesnika. Navedeno se ponajprije odnosi na modificiranje postojećih tehnika, koje za sada nisu dale zadovoljavajuće rezultate, te kombiniranje s ostalim granama medicine, posebice kada govorimo o slučajevima s cirotičnim procesom u podlozi. Usudila bih se kazati da potencijalni ključ leži u istodobnom proučavanju ciroze, regeneracije, patologije i kirurgije, ali izvan spektra do danas poznatih činjenica. Ključna spoznaja koja je proizašla iz ovoga rada, temelji se upravo na tim aspektima. Ciroza usporava rast tumora, dok jetra bez ciroze dovodi do agresivnog rasta iste maligne lezije. Od benignih masa nešto veći broj resekcija je izveden za FNH, u odnosu na hemangiome. Iako se radi o izlječivim bolestima, fokalna nodularna hiperplazija te hemangiomi imaju također svoje vlastite zanimljivosti. Primjerice, izrazito je zanimljiva visoka učestalost komplikacija kod hemangioma, njihova multiplost kod značajnog postotka slučajeva, te visoka udruženost s malignim bolestima drugih sijela. Izvođenje opsežnih resekcija za iste predstavlja slučaj za daljnju opservaciju, budući da se zapravo radi o benignoj masi kod koje je teško za prihvatiti da postoji nužnost kirurškog otklanjanja gotovo polovine jetre ili više od toga. FNH u ovom je radu pokazala statističku signifikantnu povezanost multiplih lezija jetre s ginekološkim ili urološkim bolestima, odnosno njihovim malignim ili benignim tumorima, a koji sadrže jaku izraženost receptora za spolne hormone (kao što je to kod mioma maternice). Kao jedna od zanimljivosti koja me zaintrigirala tijekom sakupljanja podataka, bila je visoka prisutnost kroničnog kolangitisa utvrđenog prema PHD-u te začuđujuća činjenica istodobne prisutnosti višestrukih malignih lezija različitih sijela kod nekih bolesnika. Ta bi dva podatka svakako trebalo pomnije istražiti. Uz navedeno, nadalje valjalo bi usmjeriti i istraživanja u vezi HCC-a te njegove povezanosti s cirozom i resekcijskim rubovima.

## ZAHVALE

Prvenstveno bih se zahvalila svojem mentoru, prof. dr. sc. Mati Škegri, koji mi je omogućio pisanje ove teme i na taj način pomogao u produbljivanju i širenju vidika ovog područja kirurgije, ali i ostalih dijelova medicine koji su u bliskoj vezi s temom rada. Također izrazito cijenim savjete, prijedloge i ispravke tijekom pisanja.

Dr. sc. Igoru Petroviću, spec. abdominalne kirurgije, zahvaljujem se na izrazitoj strpljivosti, pomoći u svakom trenutku, vođenju, naputcima i zainteresiranosti za moj rad. Posebno mu se zahvaljujem na literaturi koju je podijelio sa mnom, a koja mi je pružila iscrpan izvor informacija, te na taj način omogućila opsežnu razradu teme.

Dr. Jurici Žedelju, spec. abd. kirurgije zahvaljujem se na pomoći za pronalaženje bolesnika iz sustava.

Također bih se zahvalila ljubaznom osoblju Zavoda za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, B. Plovanić, tajnici prof. Škegre, gospođama iz administracije i arhive.

Posebno se zahvaljujem i svojoj obitelji, naročito sestrama Katarini Čopo, mag. iur te Mariji Čopo, dr. med.

## LITERATURA

1. **Kompedij anatomije čovjeka III. dio:** Zdenko Križan, Školska knjiga, Zagreb, 2007. Stranice od 106-110.
2. **Atlas anatomije čovjeka (Svezak 2) : Leđa, utrobni organi, donji ud:** Sobotta; Urednica hrvatskog izdanja Anja Marušić, Naklada slap, Zagreb, 2007. Str.142-151
3. **Kirurgija:** Tomislav Šoša, Željko Sutlić, Zdenko Stanec, Ivana Tonković i suradnici; Naklada ljevak, Zagreb 2007. Poglavlje 25
4. **Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 2-Volume Set:** William R. Jarnagin, Elsevier, 2016. Poglavlja: 15, 16, 17, 18, 19
5. **Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract - 2 Volume Set 7E:** 2013. Poglavlja: 114-132
6. **Medicinska fiziologija:** Guyton i Hall; Urednici hrvatskog izdanja S. Kukolja Taradi, Igor Andreas; Medicinska naklada, Zagreb, 2006. Str. 859. - 864.
7. **World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System:** Edited by Stanley R. Hamilton Lauri A. Aaltonen, IARC Press, Lyon, 2000 ; Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts
8. **Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology :** Munechika Enjoji, Japan, 2008
9. **The Incidence and Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: A Global and Regional Perspective:** Alan P. Venook, Christos Papandreou, Junji Furuse, Laura Ladrón de Guevara, USA, Greece, Japan, Mexico; 2010
10. **Epidemiologija:** Ivana Kolačić, Ariana Vorko-Jović; Medicinska naklada, Zagreb, 2012. Poglavlje 12.
11. **Infektologija:** J. Begovac, D. Božinović, M. Lisić, B. Baršić, S. Schonwald; Profil, Zagreb, 2006. Str. 426. – 439. te 454. - 461.
12. **Interna medicina:** Božidar Vrhovac, Branimir Jakšić, Željko Reiner, Boris Vucelić; Naklada ljevak, Zagreb, listopad 2008. Poglavlje 8.
13. **Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability:** Katherine A. McGlynn, Jessica L. Petrick, and W. Thomas, Philadelphia, Bethesda, London, 2015
14. **Epidemiologija kroničnih nezaraznih bolesti:** Ariana Vorko-Jović, Marija Strnad, Igor Rudan; Medicinska naklada, Zagreb, 2010. Poglavlje: Zloćudne novotvorine
15. **Zdravstvena ekologija:** Antičić, Brumen, Cigula, Preka, Pucarín, Žuskin i sur., Zagreb, 2011. Poglavlje: Prehrana i zzzavlje

16. **Patologija:** Ivan Damjanov, Stanko Jukić, Marin Nola; Medicinska naklada, Zagreb, 2011.  
Poglavlje 13.
17. **Virginia Chih-Yi Sun, Senior Research Specialist, Nursing Research & Education, Division of Population Sciences, City of Hope, Duarte, CA;**
18. **Materijali dobiveni za vrijeme nastave iz interne medicine:** Rajko ostojić, Zagreb, 2011.
19. **Epidemiology and Prognosis of Paraneoplastic Syndromes in Hepatocellular Carcinoma:** Pik Eu Chang, Wai Choung Ong, Hock Foong Lui, and Chee Kiat Tan<sup>1</sup>; Academic Editors: J. Bentel, B. Comin-Anduix, G. Metro, and C.-x. Pan; Singapore, 2013
20. **Patofiziologija:** S.Gamulin, M. Marušić, Z. Kovač i suradnici; Medicinska naklada, Zagreb 2011., Poglavlje 21 i 32
21. **Klinička onkologija:** E. Vrdoljak, M. Šamija, Z. Kusić, M. petković, D. Gugić, Z. Krajina; Medicinska naklada, Zagreb, 2013. Poglavlje 11
22. **Epidemiology and Prognosis of Paraneoplastic Syndromes in Hepatocellular Carcinoma:** Pik Eu Chang,<sup>1</sup> Wai Choung Ong,<sup>1</sup> Hock Foong Lui,<sup>2</sup> and Chee Kiat Tan , Singapore General Hospital, Singapore , 2013
23. **Radiologija:** Andrija Hebrang, Ratimira Klarić-Čustović; Medicinska naklada, Zagreb, 2007.  
Poglavlje 10.
24. **BCLC staging system and the Child – Pugh System :** Cancer research UK
25. **Staging systems in hepatocellular carcinoma:** Fernando Pons, Maria Varela, and Josep M. Llovet, Barcelona, USA, 2005
26. **The best strategy for HCC patients at each BCLC stage:** L. Chang, Y. Wang, J. Zhang, T. Guo, 2017
27. **A Systematic Review of Sorafenib in Child-Pugh A Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma:** Ai Shen, MD, Chengyong Tang, MD, Yefei Wang, MD, Yong Chen, PhD, Xiong Yan, PhD, Chao Zhang, MD, Rui Liu, MD, Xufu Wei, MD, Yiyun Zhu, MD, Hua Zhang, MD, and Zhongjun Wu, China, 2013
28. **Clinical Trial Simulations From a Model-Based Meta-Analysis of Studies in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Receiving Antiangiogenic Therapy:** ML Zierhut, Y Chen, YK Pithavala, DJ Nickens, O Valota and MA Amantea 2016
29. **Sorafenib:** wikipedia; <https://en.wikipedia.org/wiki/Sorafenib>
30. **Management of people with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis; Cochrane Database of Systematic Reviews:** Roccarina D, Majumdar A, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy ;1996 , Art. No.: CD011649. 1996
31. **A Systematic Review of Sorafenib in Child-Pugh A Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma:** Ai Shen, MD, Chengyong Tang, MD, Yefei Wang, MD, Yong

Chen, PhD, Xiong Yan, PhD, Chao Zhang, MD, Rui Liu, MD, Xufu Wei, MD, Yiyun Zhu, MD, Hua Zhang, MD, and Zhongjun Wu, China, 2013

32. **Sorafenib enhances effects of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis:** Qi-Han Fu, Qi Zhang, Xue-Li Bai, Qi-Da Hu, Wei Su, Yi-Wen Chen, Ri-Ga Su, Ting-Bo Liang; China, 2014
33. **Short-term and long-term efficacy of 7 targeted therapies for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a network metaanalysis Efficacy of 7 targeted therapies for AHCC :** Meng Niu, MD, Duo Hong, MM, Teng-Chuang Ma, MD, Xiao-Wei Chen, MM, Jin-Hang Han, MM, Jun Sun, MM, Ke Xu, MD 2016
34. **Impact of Viral Status on Survival in Patients Receiving Sorafenib for Advanced Hepatocellular Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Phase III Trials:** Richard Jackson, Eftychia-Eirini Psarelli, Sarah Berhane, Harun Khan, and Philip Johnson, American Society of Clinical Oncology 2017
35. **Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma:** Euguchis., Kanematsu T., Ariis.; Japan, 2011
36. **Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma:** El Serag HB, Marreo JA, Rudolph L., Reddy KR, 2008
37. **Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma:** Sandrine Vijgen, Benoit Terris, and Laura Rubbia-Brandt, Geneva, Switzerland, 2007
38. **Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma:** J Hepatol. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. European Association for the Study of the Liver, 2014
39. **Imaging of malignancies of the biliary tractan update. Cancer Imaging:** Hennedige TP, Neo WT, Venkatesh SK, 2014
40. **What Is the Current State of the Art Imaging for Detection and Staging of Cholangiocarcinoma?:** Slattery JM., 2016
41. **Staging of intrahepatic cholangiocarcinoma:** Sean M. Ronnekleiv-Kelly and Timothy M. Pawlik, USA, 2017
42. **Reviews in Basic and Clinical Gastroenterology and Hepatology Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma :** GJ. Schwabe RF, Wiley JW, Rizvi S, Gores, 2013
43. **Textbook of Gastrointestinal Radiology (4th Edition):** Gore RM, Levine MS. London: Saunders; 2014. Str. 1584-1588
44. **Gray scale and contrast-enhanced ultrasound imaging of malignant liver tumors of vascular origin:** Schweitzer N, Soudah B, Gebel M, Manns MP, Boozari B. United European, 2015

45. **Hepatic Hemangiosarcoma: An Absolute Contraindication to Liver Transplantation - The European Liver Transplant Registry Experience.** **Transplantation:** Orlando G, Adam R, Mirza D et al., 2013

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1. listopada 1992. godine u Metkoviću. Osnovnu školu Ivo Dugandžić - Mišić sam pohađala u Kominu (1999.-2007.), a Srednju školu fra Andrije Kačića - Miošića u Pločama – smjer opća gimnazija (2007.-2011.). Tijekom osnovnoškolskog te srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na višestrukim natjecanjima iz sporta i likovne umjetnosti te pohađala i završila I. stupanj Govorničke škole Ivo Škarić, na kojem sam ujedno i pobijedila u timskoj debati. U akademskoj godini 2012./2013. upisujem 1. godinu Medicinskog fakulteta u Rijeci, da bi se sljedeće godine, dakle, 2013./2014. prebacila na 2. godinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Tijekom studijskog obrazovanja završila sam tečaj BLS-a i ALS-a. Slobodno vrijeme koristim za proučavanje filmografije, filozofije, sociologije, psihologije, religije, starih civilizacija i kultura, slikarstva i umjetnosti. Također, aktivno se bavim sportom.