Kirurško liječenje hepatocelularnog karcinoma

Galić, Mislav

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:821850

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mislav Galić

Kirurško liječenje hepatocelularnog karcinoma

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Igora Petrovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis kratica i oznaka korištenih u radu

AFP – alfa-fetoprotein

CT – kompjutorizirana tomografija

FLR – budući ostatak jetre

HCC – hepatocelularni karcinom

MELD – *model for end-stage liver disease*

PVE – embolizacija portalne vene

TACE – transarterijska kemoembolizacija

TARE – transarterijska radioembolizacija

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD ... 1
   1.1. Tumori jetre ... 1
   1.2. Hepatocelularni karcinom ... 4
      1.2.1. Epidemiologija ... 4
      1.2.2. Etiologija i patogeneza ... 4
      1.2.3. Patohistološka klasifikacija ... 7
      1.2.4. Klinička slika ... 9
      1.2.5. Dijagnostika ... 10
      1.2.6. Određivanje stadija bolesti ... 11
      1.2.7. Modaliteti liječenja ... 13
2. KIRURŠKO LIJEČENJE HEPATOCELULARNOG KARCINOMA ... 16
   2.1. Kirurška anatomija jetre ... 16
   2.2. Resekcija jetre ... 17
      2.2.1. Preoperativna procjena ... 17
      2.2.2. Operativni pristup i mobilizacija jetre ... 19
      2.2.3. Vrste resekcije jetre ... 20
      2.2.4. Određivanje vrste i opsega resekcije jetre ... 21
      2.2.5. Tehničke posebnosti resekcije jetre ... 21
      2.2.6. Kirurška tehnika segmentnih resekcija jetre ... 22
      2.2.7. Kirurška tehnika hepatektomije ... 24
      2.2.8. Postoperativni tijek i komplikacije ... 26
      2.2.9. Rezultati resekcije jetre ... 27
   2.3. Transplantacija jetre ... 27
      2.3.1. Kirurški postupak eksplantacije i transplantacije ... 28
      2.3.2. Komplikacije ... 29
      2.3.3. Prognoza ... 30
3. ZAHVALE ... 31
4. LITERATURA ... 32
5. ŽIVOTOPIS ... 35

SAŽETAK

Kirurško liječenje hepatocelularnog karcinoma

Mislav Galić

Hepatocelularni karcinom je najčešća primarna maligna bolest jetre, te je treći najučestaliji uzrok smrti među malignim bolestima u svijetu. Gledajući globalno, HCC je skoro tri puta češći u muškaraca nego u žena. Budući da je bolest povezana s cirozom i kroničnim hepatitisom, početni simptomi ovog karcinoma jetre često se povezuju sa simptomima temeljne bolesti. Nakon što se postavi dijagnoza potrebno je odrediti stupanj HCC-a kako bi se predvidio ishod i donio optimalan način liječenja. Glavni prognostički čimbenici su stadij tumora, funkcija jetre i opće stanje bolesnika. Postoji velik broj mogućnosti liječenja hepatocelularnog karcinoma, ali ako je moguće, kirurško liječenje predstavlja jedini, potencijalno kurativni način liječenja hepatocelularnog karcinoma. Kirurško liječenja HCC-a uključuje resekciju i transplantaciju jetre. U slučaju da se predoperativnom procjenom procijeni da je tumor resektabilan, slijedi određivanje vrste i opsega resekcije. Ako se ne može obaviti resekcija, a bolesnik ispunjava uvjete za transplantaciju, tada je jedini način izlječenja transplantacija jetre. Postoje oprečni rezultati u usporedbi djelotvornosti resekcije i transplantacije jetre u ranim stadijima karcinoma.

Ključne riječi: hepatocelularni karcinom, kirurško liječenje, resekcija, transplantacija

SUMMARY

Surgical treatment of hepatocellular carcinoma

Mislav Galić

Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignant disease of the liver, and is the third most common cause of death among malignant diseases in the world. Globally, HCC is almost three times more common in men than in women. Since the disease is associated with cirrhosis and chronic hepatitis, the initial symptoms of this liver cancer are often associated with the symptoms of the underlying disease. Once the diagnosis is made, it is necessary to determine the grade of HCC in order to predict the outcome and provide an optimal treatment method. The main prognostic factors are tumor stage, liver function and general condition of the patient. There are many treatment options for hepatocellular carcinoma, but if possible, surgical treatment is the only potentially curative therapy for hepatocellular carcinoma. Surgical treatment of HCC includes resection of the liver and liver transplantation. If the preoperative assesment determines that the tumor is resectable, the type and extent of resection is then determined. If resection cannot be performed and the patient fulfills the criteria for transplantation, then the only curative method is the liver transplantation. There are conflicting results comparing the effectiveness of liver resection and liver transplantation in early stages of cancer.

Key words: hepatocellular carcinoma, resection, surgical treatment, transplantation

1. UVOD

1.1. Tumori jetre

Tumorske tvorbe u jetri mogu biti posljedica neoplastičnog umnožavanja jetrenih stanica ili hiperplazije jetrenih stanica, stanica sinusoida krvnih žila i stanica žučnih vodova. Tumori jetre mogu biti dobroćudni i zloćudni, dok se zloćudni, s obzirom na sijelo tumora, dodatno dijele na primarne i sekundarne. Primarni tumori jetre i srodne lezije koje se javljaju u jetri nalikuju sastavnim stanicama jetre, odnosno hepatocitima, žučnim epitelnim stanicama, endotelnim stanicama ili kombinacijama spomenutih. Trećinu svih solidnih tumora jetre čine benigni tumori. Kontracepcijska sredstva, anabolički steroidi i česta primjena dijagnostičkog ultrazvuka povezana je s velikom učestalošću benignih tumora jetre. Od najčešćih benignih tumora jetre vrijedno je spomenuti hemangiom, fokalnu nodularnu hiperplaziju, hepatocelularni adenom i adenom žučnih vodova.

Hemangiomi su najčešći benigni tumori jetre, s incidencijom do 20% u općoj populaciji. To je dobro ograničen tumor bez čahure građen od proširenih kapilara ili drugih krvnih žila ispunjenih krvlju. Uglavnom su manji, do 5 centimetara u promjeru, multipli i asimptomatski. Kod velikih hemangioma mogu nastati simptomi zbog rastezanja kapsule jetre, krvarenja, tromboze ili kompresije okolnih organa. U dijagnostici obično se koriste slikovne pretrage, odnosno ultrazvuk jetre, kompjutoriziranu tomografiju (engl. *computed tomography* – CT), angiografija i scintigrafija s obilježenim eritrocitima. Ako su asimptomatski, hemangiome nije potrebno liječiti. Operacija, odnosno resekcija jetre, indicirana je kod hemangioma većih od 5 centimetara u promjeru s izraženim simptomima.

Fokalna nodularna hiperplazija benigna je promjena jetre idiopatske etiologije. Smatra se da zbog lokalnog poremećaja cirkulacije dolazi do reaktivne proliferacije jetrenih stanica. U pravilu je solitarna, dobro ograničena lezija tamnosmeđe boje s izraženim krvnim žilama po površini, te najčešće smještena subkapsularno. Fokalna nodularna hiperplazija ne izaziva kliničke simptome i nije sklona malignoj alteraciji, ali se teško razlikuje od primarnih zloćudnih tumora jetre. U dijagnostici se koriste ultrazvuk i CT, zatim je potrebno odrediti i vrijednost alfa-fetoproteina (AFP), a ponekad se radi i

biopsija tumora kako bi se isključilo postojanje primarnog zloćudnog tumora jetre. Ako je tumor izrazito velik ili pritišće okolne organe, indicirana je resekcija jetre i odstranjenje tumora.

Hepatocelularni adenom je benigni tumor s incidencijom 1 na 100000 stanovnika, a dijagnosticira se najčešće u mlađih žena tijekom trudnoće ili onih koje uzimaju estrogene ili oralne kontraceptive. Najčešće je solitaran, mnogo rjeđe u obliku multiplih čvorića, a može narasti i do 30 centimetara u promjeru. Može biti smješten u dubini parenhima ili ispod kapsule. Oštro je ograničen od okolice, iako nema vezivnu čahuru. U kliničkoj slici prevladava osjet boli ili simptomi izazvani pritiskanjem okolnih organa, a prisutni su u 50% bolesnika. Posebna pažnja pridaje se trudnicama zbog velike opasnosti od rupture adenoma i obilnog krvarenja u trbušnu šupljinu s razvojem krvotočnog urušaja. U dijagnostici se koriste slikovne pretrage (ultrazvuk i CT) koje pokazuju izrazito vaskularizirane tumorske mase u jetri. Ponekad je teško razlikovati hepatocelularni adenom od primarnog karcinoma jetre, stoga je potrebno odrediti vrijednost AFP-a i napraviti perkutanu biopsiju jetre pod kontrolom ultrazvuka. Adenome je potrebno odstraniti upravo zbog opasnosti od spontane rupture te povezanosti adenoma s nastankom primarnog karcinoma jetre. Metoda izbora je resekcija jetre. U slučaju rupture adenoma i intraabdominalnog krvarenja potrebna je hitna operacija s nadoknadom krvi. Angiografija i embolizacija jetrene arterije može se pokušati kod izrazito hemodinamski nestabilnih bolesnika.

Adenomi žučnih vodova benigni su tumori koji mogu biti solitarni ili multipli i manji su od hepatocelularnih adenoma. Uglavnom se otkrivaju slučajno za vrijeme laparoskopskih zahvata u hepatobilijarnome sustavu, pa se napravi biopsija da se isključi metastatska bolest.

Sekundarni zloćudni tumori jetre, odnosno metastatski tumori raznih primarnih sijela, najčešći su zloćudni tumori jetre. Najčešće se radi o metastazama karcinoma debelog crijeva, dojke i gušterače. One se najčešće pojavljuju u obliku multiplih čvorova, različite veličine i lokalizacije u jetri, koji imaju područje nekroze u središtu. Većina metastaza je dugo vremena asimptomatska. Početni simptomi obično su nespecifični, a to su umor, gubitak teka, gubitak tjelesne mase i mukli bolovi pod desnim rebrenim lukom. Napredovanjem bolesti javljaju se žutica, vrućica i ascites. Dijagnoza se ustanovljuje slikovnim pretragama kojima je cilj pronaći primarno sijelo tumora, te

odrediti točan broj, veličinu i smještaj metastaza u jetri. Koriste se CT, ultrazvuk, a prije operativnog zahvata koriste se i pozitronska emisijska tomografija, dijagnostička laparoskopija i laparoskopski ultrazvuk. U metastatskoj bolesti jetre laboratorijske vrijednosti AFP-a su normalne, dok su u primarnome tumoru jetre povišene. Liječenje metastatske bolesti ovisi o više čimbenika. Ako odstranjeno primarno sijelo tumora i ne postoje znakovi sistemske bolesti indicirana je operacija. Radi se resekcija jetre ili metastazektomija. Međutim, nakon resekcije javljaju se recidivi u 60 do 70% bolesnika. Osim resekcije postoje i druge metode liječenja metastaza kao što su radiofrekventna ablacija i krioterapija. Krioterapijom, odnosno korištenjem izrazito niskih temperatura uzrokuje se uništavanje tumorske mase i posljedično resorpcija nekrotičnih tumorskih stanica. Lezije u blizini žučnih vodova ne liječe se krioterapijom jer su žučni vodovi osjetljivi na oštećenje niskim temperaturama. U radiofrekventnoj ablaciji primjenjuje se toplina na sličan način kao hladnoća u krioterapiji.

Najčešći primarni zloćudni tumori jetre su hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma* – HCC), kolangiokarcinom i hepatoblastom.

Hepatoblastom je zloćudni tumor jetre koji se pojavljuje u ranoj dječjoj dobi, od rođenja do treće godine života. Uglavnom je riječ o dobro ograničenom tumoru s obilnim krvarenjem i nekrotičnim žarištima. Građen je od epitelne i mezenhimalne komponente. Epitelna komponenta sastoji se od embrionalnih ili fetalnih jetrenih stanica, dok mezenhimalni se sastoji od rahlog veziva sa žarištima osteoida i hrskavice. Hepatoblastom je često velik i zahvaća gotovo cijelu jetru u vrijeme postavljanja dijagnoze, te je zbog toga rijetko resektabilan. Koristi se kombinacija kemoterapije i velike kirurške resekcije koju djeca uglavnom dobro podnose, zahvaljujući regenerativnoj sposobnosti djece u dječjoj dobi.

Kolangiokarcinom jetre je primarni zloćudni tumor koji potječe od epitela intrahepatičnih žučnih vodova. Rjeđi je u odnosu na HCC i čini svega 10% svih zloćudnih tumora jetre. Patohistološki je teško ih razlučiti od metastatskih adenokarcinoma. Klinička prezentacija ovisi o lokalizaciji tumora, a najčešće se dijagnosticira u uznapredovalim stadijima kada su zahvaćeni žučni vodovi i posljedično nastane žutica. Jedina terapijska opcija za potencijalno preživljenje je kirurška resekcija. Prognoza kolangiokarcinoma je nepovoljna, a preživljenje nakon

resekcije kraće nego nakon resekcije HCC-a. Kod jako uznapredovalog karcinoma dolazi u obzir i transplantacija jetre (1) (2) (3).

1.2. Hepatocelularni karcinom

1.2.1. Epidemiologija

Hepatocelularni karcinom najčešći je primarni zloćudni tumor jetre. HCC zauzima više od 80% slučajeva primarnog zloćudnog tumora jetre širom svijeta (1). Učestalost HCC-a ima široku varijaciju u različitim dijelovima svijeta. Visoka učestalost HCC-a opaža se u slabije razvijenim zemljama južno od Sahare, zatim u jugoistočnoj Aziji te u većem dijelu Kine gdje je incidencija oko 20 na 100000 stanovnika. U tim zemljama najčešći je uzrok hepatitis B virus (HBV) koji je stečen rođenjem, U razvijenim zemljama svijeta godišnja incidencija iznosi samo 2-4 oboljela na 100.000 stanovnika (4). Najčešći uzrok u tim zemljama je infekcija hepatitis C virusom (HCV), stečena kasnije u životu. Globalni omjer incidencije HCC-a muškaraca i žena je 2,8:1 (5).

1.2.2. Etiologija i patogeneza

Glavni rizični čimbenici za pojavu HCC-a su ciroza jetre, infekcija virusima hepatitisa B i C, pojedine urođene metaboličke bolesti i kemijski kancerogeni.

HBV spada u skupinu virusa iz porodice Hepadnaviridae i vodeći je čimbenik rizika za pojavu HCC-a u svijetu i odgovoran za najmanje 50% slučajeva HCC-a (6). Nekoliko je metaanaliza pokazalo da je rizik od pojave HCC-a 15 do 20 puta veći u osoba zaraženim HBV-om u usporedbi s nezaraženom populacijom (7). HBV može uzrokovati fulminantni hepatitis, kronični hepatitis, cirozu jetre, ali ima i onkogeni učinak. Postoji nekoliko onkogenih mehanizama koji povezuju HBV s HCC-om. To uključuje izravan učinak virusa kao i neizravni, koji za podlogu ima kronični upalni proces koji često prati HBV infekciju. Izravan onkogeni učinak u ovome slučaju znači integraciju virusne DNA (engl. *deoxyribonucleic acid* – DNA) u genom domaćina, što rezultira nastankom karcinoma putem inaktivacije čimbenika rasta, protoonkogeneze,

inaktivacije tumor-supresorskog gena itd. Iako se smatra da HCC ima multifaktorijalnu etiologiju, neki dokazi pokazuju da HBV može sam djelovati kao rizični faktor za nastanak HCC-a (8).

HCV je virus iz porodice Flaviviridae, povijesno je nazivan i virusom hepatitisa non-A, non-B. HCV povećava rizik od HCC-a inducirajući upalu jetre i fibrozacijske procese, ali također potiče i malignu transformaciju zaraženih stanica (9). HCV najčešće kroz kronični hepatitis uzrokuje karcinom, a takva infekcija vodeći je uzrok HCC-a u zapadnim zemljama i čini oko 34% slučajeva HCC-a u Sjedinjenim Američkim Državama (10). Učestalost HCC-a povezanog s HCV-om ovisna je o geografskom položaju i etničkoj pripadnosti. Velika kohortna studija od 150000 američkih veterana zaraženih HCV-om pokazala je da hispanoamerikanci imaju najvišu godišnju incidenciju HCC-a (od 7,8%), što je vjerojatno povezano s većom incidencijom nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) u toj populaciji pacijenata (11). Otprilike 20% bolesnika zaraženih HCV-om razvije cirozu jetre unutar 20 do 30 godina, a kada se ciroza uspostavi, stopa razvoja HCC-a iznosi 1 do 4% godišnje (12). Dominantni rizični čimbenici za nastanak HCC-a u kroničnoj HCV infekciji uključuju istodobnu bolest jetre, genotip virusa, način života, pretilost i šećerna bolest. Koinfekcije s ostalim tipovima virusa, primjerice HIV-om (engl. *human immunodeficiency virus* – HIV) značajno povećava rizik nastanka karcinoma.

Važno je spomenuti i kemijski agense iz okoliša s toksičnim djelovanjem na jetru, od kojih su najpoznatiji aflatoksini koje proizvodi plijesan *Aspergillus flavus*. Postoji više od 20 poznatih aflatoksina, ali najvažniji su B1 koji je ujedno i najjači hepatokancerogen, zatim B2, G1 i G2 (13). Za patogenezu nastanka HCC-a bitno je kronično trovanje aflatoksinima, uglavnom kontaminacijom određenih namirnica. Većina kontaminacija javlja se u orašastim plodovima i žitaricama tijekom njihove žetve, skladištenja ili prijevoza. Kronična ingestija aflatoksina najraširenija je na jugoistoku Azije i u subsaharskoj Africi, gdje je klima vlažna i suha klima pogodna za razmnožavanje ove plijesni. Mehanizam djelovanja je vezanje toksina kovalentnim vezama za molekulu DNA, te posljedično supresiju tumor-supresorskog gena p53, čime se remeti regulacija staničnog ciklusa, a tim poremećajem može doći do nekontroliranih dioba (1).

Urođene metaboličke bolesti kao što su manjak alfa-1-antitripsina, hemokromatoza i Wilsonova bolest također se ubrajaju u rizične faktore.

Manjak alfa-1-antitripsina bolest je nedostatka proteaze koja djeluje kao protein akutne faze u upali i ima ulogu u onesposobljavanju nastanka tumorskog procesa. Ova metabolička bolest najčešće se očituje u vrijeme adolescencije sa slikom kroničnog hepatitisa koji može, ali ne mora uvijek progredirati u cirozu. Iz ciroze, kao zasebnog rizičnog čimbenika opet može nastati HCC (1).

Wilsonova bolest je nasljedni poremećaj metabolizma bakra u kojemu dolazi do oštećenja središnjeg živčanog sustava i jetre zbog akumulacije bakra u parenhimskim stanicama. Bolest se obično počinje očitovati u mlađoj odrasloj dobi i to najčešće u obliku kroničnog hepatitisa, koji u konačnici dovodi do nastanka HCC-a. Patofiziološki mehanizam izravnog karcinogenog učinka ove bolesti još nije razjašnjen (1).

Hemokromatoza je poremećaj kod kojeg dolazi do nakupljanja željeza u parenhimskim stanicama pojedinih organa s posljedičnim oštećenjem njihove funkcije. Željezo se u jetrenim stanicama nakuplja u obliku hemosiderina, koji stimulira nakupljanje veziva, te se tijekom niza godina razvija mikronodularna ciroza. U 90% bolesnika razvija se ciroza, te će kod 10% takvih bolesnika dovesti do pojave HCC-a. Točan patofiziološki mehanizam kojim hemokromatoza izravno dovodi do nastanka HCC-a još nije u potpunosti razjašnjen.

Ciroza jetre kronična jetrena bolest koju karakteriziraju difuzna fibroza i stvaranje čvorića. Virusni hepatitisi, alkohol, određene bolesti bilijarnog sustava, metaboličke bolesti koje zahvaćaju jetru najčešći su etiološki čimbenici nastanka ciroze jetre. U 10 – 15% slučajeva ciroza je nepoznata uzroka. Difuznom fibrozom i stvaranjem čvorića, lobularna građa jetre je potpuno narušena i pregrađena. Ciroza može biti potpuno asimptomatična u nekih bolesnika, dok se u drugih mogu naći nespecifični klinički simptomi kao što su gubitak tjelesne mase, anoreksija, umor i opća slabost. Klasična slika ciroze jetre kombinacija je poremećaja mnogobrojnih funkcija jetre. Umnožavanjem veziva opstruira se portalni krvotok prilikom čega nastaje portalna hipertenzija. Ona uzrokuje vensku kongestiju čime se povećava slezena, a u povećanoj slezeni dolazi do sekvestracije krvnih stanica što uzrokuje hematološke promjene kao što su anemija, trombocitopenija i leukopenija. Nastaje i žutica zbog nemogućnosti izlučivanja žuči. Poremećajem detoksikacijske funkcije jetre nakupljaju

se razni toksini i metaboliti. Jetrena encefalopatija nastaje zbog toksičnog djelovanja amonijaka koji ne prođu kroz metaboličke putove u jetri, već dospiju u mozak. Praćenje bolesnika s cirozom jetre nije važno samo zbog mogućnosti nastanka gore navedenih komplikacija, već i zbog toga što je ciroza najčešća podloga nastanku HCC-a. Transplantacija jetre, ako ne postoji kontraindikacija, jedina je terapijska opcija bolesnika s kroničnim zatajenjem jetre.

1.2.3. Patohistološka klasifikacija

Makroskopski, HCC se može pojaviti u različitim oblicima, no najčešće je to u obliku jednog, solitarnog, masivnog tumora u jetri, zatim u multinodularnom obliku, s više čvorova u jetri i naposljetku kao difuzno infiltrirajući tumor koji prožima cijelu jetru. Mikroskopski je HCC građen od atipičnih epitelnih stanica koje zadržavaju sličnost s normalnim jetrenim stanicama te imaju velike, svijetle jezgre s velikim nukleolima i obilnu eozinofilnu citoplazmu. Međutim, mogu se pojaviti i varijacije u histološkoj građi tumorskih stanica HCC-a, koje Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) detaljno opisuje. Stoga, razlikujemo četiri općeprihvaćenih histoloških podtipova, a to su fibrolamelarni HCC, scirozni, sarkomatoidni i LEL (engl. *Lympho-epithelial-like carcinoma*) (14).

Fibrolamelarni HCC

Ovaj podtip HCC-a javlja se u mlađih pacijenata bez ciroze jetre te bez poznatog predisponirajućeg čimbenika i ima bolju prognozu od konvencionalnog HCC-a (15). Fibrolamelarni HCC čini svega do 1% HCC-a i češće se javlja u zapadnim zemljama (22). Histološki, karakteriziraju ga paralelni nizovi velikih eozinofilnih stanica s velikim vezikularnim jezgrama i istaknutim nukleolima, a odvojene su gustim fibroznim pregradama. Ovaj podtip često se manifestira nejasnim bolovima u trbuhu, mučninom, gubitkom tjelesne mase. U fizikalnome nalazu uglavnom se utvrdi palpabilna abdominalna masa ili hepatomegalija sa ili bez boli pod desnim rebrenim lukom. U rijetkim slučajevima prijavljeni je prezentacija žutice zbog opstrukcije bilijarnog sustava, ginekomastije u muškaraca, anemije i ascitesa. Zbog često nespecifične kliničke prezentacija, dijagnoza se postavlja na kombinacijom kliničke slike i slikovnih

dijagnostičkih pretraga. Slikovne pretrage uključuju CT, magnetsku rezonancu (MRI) i ultrazvuk. Kirurgija je temeljni i jedini potencijalni kurativni modalitet liječenja fibrolamelarnog HCC-a. Ako je to moguće, najbolja opcija bila bi potpuna kirurška resekcija tumora s negativnim rubovima zajedno s disekcijom odgovarajućih limfnih čvorova (16). Pacijenti koji su se podvrgnuli resekciji imali su petogodišnje preživljenje od 70% u usporedbi s 0% petogodišnjeg preživljenja u pacijenata koji nisu bili podvrgnuti resekciji (17). Za razliku od konvencionalnog HCC-a, fibrolamelarni ne odgovara na kemoterapiju (18). Transplantacija se razmatra kao opcija u inoperabilnih pacijenata, međutim u otprilike polovice pacijenata recidiv se javlja unutar 40 mjeseci od primitka transplantata (19). Povoljnu prognostičku vrijednost uključuju mlađa dob, odsutnost invazije jetrenih vena, odsutnost metastaza u limfnim čvorovima, dok veličina tumora, spol bolesnika, stanična proliferacija i atipija nemaju povezanost s prognozom (20).

Scirozni HCC

Ovaj podtip pokazuje difuzne fibrozne promjene koje zahvaćaju najmanje 30 – 50% tumora, te se ne smiju zamijeniti s kolangiokarcinomom jetre ili metastazama u preoperativnoj slikovnoj dijagnostici. Može se pojaviti zasebno ili u kombinaciji s klasičnim HCC-om, te kao solitarni tumor ili multipli. U slučajevima multifokalnog tumora, neće svi čvorovi nužno imati sciroznu morfologiju. Scirozni HCC može se pojaviti bilo gdje u jetri, međutim u studiji M. Kurogija i suradnika koji su utvrdili 25 sciroznih HCC-a, većina ih je bila smještena ispod kapsule jetre. Pokazalo se da scirozni podtip ima smanjeno preživljenje u usporedbi s konvencionalnim HCC-om, posebice u većim tumorima (≥ 5 cm), a agresivne patološke značajke (infiltrativni rast, vaskularna invazija) češće su primjećivane u ovome podtipu u usporedbi s konvencionalnim (21).

Sarkomatoidni HCC

Isto kao i scirozni, sarkomatoidni podtip može se javiti u zasebnom obliku ili u sklopu konvencionalnog HCC-a. Ovaj rijedak podtip pojavljuje se u manje od 1% slučajeva, te ga karakterizira vretenasta morfološka komponenta (22). Sličnu morfologiju mogu

pokazivati i metastatski tumori. Stoga, pri pronalasku tumora takve morfologije vrijedno je učiniti dodatne dijagnostičke pretrage.

LEL

Isto kao i fibrolamelarni podtip, LEL se uglavnom javlja u pacijenata koji nemaju cirozu jetre te ima povoljniji klinički ishod. Ovaj podtip karakterizira intratumorska limfocitoza, a često se naziva i HCC s limfoidnom stromom. Potrebna je masivna difuzna limfocitoza kako bi se postavila dijagnoza LEL-a zbog toga što mnogi tipični HCC-i mogu imati područja blage ili umjerene limfocitne infiltracije (22).

1.2.4. Klinička slika

Klinička prezentacija HCC-a je raznolika, od asimptomatskih bolesnika do pojave raznih sindroma i zatajenja jetre s razvojem hepatične kome ili rupture tumora s posljedičnim abdominalnim krvarenjem. Budući da je HCC povezan s kroničnim hepatitisom i cirozom, početni simptomi HCC-a često se prekrivaju simptomima temeljnih bolesti. Bolesnici uglavnom osjećaju tupu bol pod desnim rebrenim lukom, umor, nelagodu te gube na tjelesnoj težini. HCC u tijeku svog rasta dulje vrijeme raste unutar jetre unatoč ranom prodoru u krvne žile. Metastazira u regionalne limfne čvorove u hilusu jetre, paraaortalno i oko gušterače. Hematogene metastaze najčešće su viđene u plućima. Napredovanjem karcinoma mogu se zahvatiti razne anatomske strukture, pa tako opstrukcijom žučnih vodova nastane žutica, opstrukcijom jetrenog venskog sustava dolazi do portalne hipertenzije, koja zatim uzrokuje transudaciju tekućine u trbušnu šupljinu čime nastane ascites. Spomenute simptome i kliničke znakove može izazvati i ciroza jetre, stoga je potrebno dijagnostičkim metodama isključiti metastaziranje HCC-a. Ako karcinom zahvati donju jetrenu venu, može nastati trijas simptoma: bolna i uvećana jetra, portalna hipertenzija i ascites što čini sindrom poznat pod nazivom Budd-Chiari. Kliničku sliku mogu zakomplicirati i razni paraneoplastični sindromi kao posljedica djelovanja raznih bioaktivnih tvari koje luči tumor. Najčešće se nalaze hipoglikemija, hiperkalcemija, hiperkolesterolemija, policitemija. Naime, takav nalaz nije specifičan ako se karcinom razvija u cirotičnoj jetri. Smrt najčešće nastupa zbog tumorske kaheksije, krvarenja iz varikoziteta

jednjaka ili intraabdominalnog krvarenja spontane rupture tumora što se događa u 3 do 4,5% bolesnika (1) (2) (3).

1.2.5. Dijagnostika

Budući da većina bolesnika s HCC-om ima u podlozi cirozu, laboratorijski parametri, odnosno nalaz kompletne krvne slike (KKS), jetrenih enzima, protrombinskog vremena, elektrolita, bilirubina je onakav kakav bi se očekivao u cirotičnih pacijenata. U dijagnostici HCC-a često se određuje vrijednost AFP-a koji služi kao nespecifični tumorski biljeg, a proizvodi ga otprilike 60% slučajeva HCC-a. Razine AFP-a povećavaju se usporedno s veličinom tumora i uglavnom su normalne ili blago povišene u malim tumorima, otkrivenim ultrazvučnim pregledom. Visoke razine AFP-a nalaze se i kod drugih tumora, primjerice kod karcinoma želuca, gušterače i struktura bilijarnog stabla. Stoga, dijagnostički važna pokazala se razina AFP-a veća od 400 ng/mL, koja zajedno sa simptomima jetrene bolesti upućuje na pojavu HCC-a. Ako je razina AFP-a u vrijeme postavljanja dijagnoze HCC-a normalna, ona najčešće i ostaje takva čak i u uznapredovalom stadiju (23). U pacijenata s povišenim razinama AFP-a, serijska mjerenja mogu se koristiti za praćenje progresije rasta tumora i odgovora karcinoma na terapijske postupke, odnosno za otkrivanje recidiva. Uspješno uklanjanje tumora kirurškim putem uglavnom je praćeno trenutnim padom razine AFP-a na normalne vrijednosti (24). Trajno povišene razine mogu ukazivati na zaostalu bolest ili nepotpunu resekciju, ali isto tako normalizirane vrijednosti ne isključuju mogućnost zaostale bolesti (25).

Ultrazvuk je prva slikovna pretraga koja se radi pri sumnji na HCC. U mogućnosti je vizualizirati fokalne lezije u jetri velike svega 2 do 3 cm. Upotreba ultrazvučnih kontrastnih sredstava kao što su intraarterijski ugljični dioksid i helij povećali su osjetljivost i specifičnost ultrazvuka, iako je osjetljivost varijabilna s obzirom na to da je ultrazvuk kao dijagnostička metoda ovisna o korisniku, odnosno sposobnosti i iskustvu liječnika koji ga koristi (26). HCC ima različitu ehogenost od okolne, zdrave jetre. Za manje tumore, HCC je obično hipoehogen, ali povećanjem može postati i hiperehogen. Ultrazvukom se može uočiti zahvaćenost portalne vene i značajke

istovremene ciroze. Upotreba ultrazvuka ima veću ulogu u probiru HCC-a, no što ima u dijagnostici.

CT se smatra danas potencijalno najboljom pretragom u postavljanju dijagnoze HCC-a. CT se kroz povijest poboljšavao u smislu prikazivanja HCC-a. Primjerice, korištenjem spiralnih čitača omogućeno je vrlo brzo snimanje jetre nakon infuzije intravenskih kontrastnih sredstava. Napredak se dodatno ostvario usvajanjem boljih protokola snimanja koji uzimaju u obzir povećanu vaskularnost HCC-a. HCC najčešće se prezentira kao hipodenzno ili izodenzno područje, ali može se prikazati i kao hiperdenzno područje kada se razvija u pozadini masne jetre. Lezije manje od 2 centimetara može biti teško razlikovati od hiperplastičnih nodula u cirozi. Unatoč poboljšanim tehnikama snimanja, značajan broj tumorskih nodula ostane neotkriven.

HCC-i imaju raznoliku prezentaciju na snimkama magnetske rezonance. Većina HCC-a je blago hiperintenzivna ili izointenzivna u usporedbi s okolnom jetrom na T2 prikazima. HCC-i su varijabilni na T1 prikazima, ali češće hipointenzivni. HCC-i manji od 1,5 centimetara imaju sklonost biti izointenzivni.

Biopsija tumora izvodi se u izuzetnim situacijama, pod kontrolom ultrazvuka ili CT-a. U svim slučajevima potencijalnog HCC-a gdje se razmatra biopsija, utjecaj koji će imati potvrđena dijagnoza na terapiju mora se odvagnuti u odnosu na rizik od krvarenja. Ako se biopsijom neće promijeniti način liječenja, tada se treba razmotriti njena svrhovitost. U bolesnika s cirozom i hipervaskularnom masom većom od dva centimetra na dvjema različitim slikovnim pretragama ili hipervaskularnom masom većom od dva centimetra na jednoj slikovnoj pretrazi u kombinaciji s razinom AFP-a većom od 400 ng/mL, biopsija nije indicirana (26).

1.2.6. Određivanje stadija bolesti

Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je odrediti stupanj HCC-a kako bi se odredila ozbiljnost bolesti, potencijalna prognoza i prikladni način liječenja. Postoji više od 18 sustava stupnjevanja, svaki s različitom svrhom i vlastitim prednostima i nedostatcima. Svaki od tih sustava odražava značajke vlastite populacije pacijenata koja je proučavana. Sustav stupnjevanja koji se pokazao korisnim u zapadnim zemljama nije nužno podjednako prikladan za istočnu populaciju. Stoga, ne postoji idealan stadij i

prognostički sustav za HCC koji se može koristiti kao standard na svjetskoj razini. Budući da se većina HCC-a razvija uslijed kroničnih bolesti jetre, prognoza ne ovisi samo o proširenosti tumora, već i o funkcionalnoj rezervi jetre, liječenju i ukupnom zdravstvenom stanju bolesnika. Unatoč gore navedenom broju sustava stupnjevanja, svega nekoliko ih je u najčešćoj upotrebi. Kod malignih bolesti na drugim organima kod kojih je najčešće primjenjivana tzv. TNM klasifikacija, na jetri je njena upotreba

ograničena zbog toga što ne uzima u obzir funkcionalnu rezervu jetre. TNM klasifikacija može se upotrijebiti za pacijente kod kojih će biti učinjena resekcija jetre, a ti su manjina. Budući da se kod većine pacijenata radi u neresektabilnom tumoru, prognoza ovisi više u funkcionalnosti jetre nego o samoj veličini tumora. Prvi sustav stupnjevanja koji se naširoko koristio, a uključivao je parametre koji odražavaju biologiju tumora i osnovnu bolest jetre bio je Okuda sustav, predstavljen 1984. godine u Japanu (27). Okuda sustav uključuje četiri parametra, a to su veličina tumora, prisutnost ascitesa, razina serumskog albumina i razina bilirubina. Na temelju ovih parametara, pacijenti su klasificirani u tri stadija (Tablica 1.). Okuda sustav je ispravno klasificirao pacijente kada je većina njih bila dijagnosticirana u uznapredovalom ili simptomatskom stadiju (stadij III). Stoga, Okuda sustav nije prikladan za većinu današnjih bolesnika s HCC-om, koji se često dijagnosticiraju u ranoj, asimptomatskoj fazi bolesti s mogućom indikacijom za današnje modalitete liječenja. Okuda sustav ne uključuje multicentričnost, vaskularnu invaziju ili ekstrahepatično širenje tumora koji utječu na ishode bolesnika (28). S ciljem svladavanja glavnih ograničenja TNM klasifikacije i Okuda sustava, 1998. godine u Italiji predstavljen je CLIP (engl. *The Cancer of the Liver Italian Program*) sustav. CLIP sustav nastao je retrospektivnom analizom 435 pacijenata s HCC-om liječenih u 16 talijanskih ustanova (29). Parametri koje uključuje CLIP sustav su funkcija jetre prema Child-Pugh zbroju, morfologija tumora, proširenost tumora u jetri, razina AFP-a i prisutnost tromboze portalne vene. Nedostatci ovog sustava su nedostatak informacija o temeljnim bolestima jetre i ekstrahepatičkim metastazama koje utječu na ishod. CLIP sustav dodatno je ograničen činjenicom da ne nudi odgovarajuću terapiju za pacijente s HCC-om. Jedna od najčešće korištenih klasifikacija u svijetu je BCLC (engl. *Barcelona Clinic Liver Cancer*) klasifikacija. BCLC klasifikacija nastala je 1999. godine u Španjolskoj na temelju rezultata dobivenih u okviru nekoliko randomiziranih kontroliranih istraživanja i kohortnih studija (30). Posebnost BCLC-a je to što je prvi sustav koji preporučuje

liječenje utemeljeno na dokazima za svakog pacijenta u različitim stadijima bolesti. BCLC dijeli bolesnike u 5 stadija (0, A, B, C, D) pri čemu su prognostički čimbenici stadij tumora (veličina, broj, vaskularna invazija, prisutnost tumora u limfnim čvorovima, prisutnost udaljenih metastaza), funkcija jetre (Child-Pugh zbroj) i opće stanje bolesnika ili ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status. BCLC sustav otkriva bolesnike u ranim (stadij A), srednjim (stadij B), uznapredovalim (stadij C) i završnim stadijima (stadij D) HCC-a kojima bi mogle koristiti kurativne terapije, palijativni tretmani ili potporna njega. Jedan od značajnijih nedostataka BCLC sustava je što ne razmatra mogućnost transplantacije jetre u bolesnika s Child-Pugh klasom C koji imaju mali HCC, niti ih svrstava u srednji ili uznapredovali stadij u kojima su modaliteti liječenja različiti.

Tablica 1. Sustav stupnjevanja Okuda

Parametar	
Tumor koji zauzima više od 50% jetre	
Ascites	
Bilirubin > 3 mg/dL	
Albumin > 3 g/dL	
Stadij I	Nema pozitivnog parametra
Stadij II	1 ili 2 pozitivna parametra
Stadij III	3 ili 4 pozitivna parametra

1.2.7. Modaliteti liječenja

Pristup liječenju HCC-a zasniva se na temelju stadija bolesti po BCLC sustavu, a terapijske opcije dijele se u četiri kategorije: kirurško, lokoregionalno, sistemsko i potporno liječenje. Kirurško liječenje uključuje kiruršku resekciju i transplantaciju jetre, što će biti opisano u zasebnom odjeljku. Kirurško liječenje je primarni terapijski pristup i jedini, potencijalno kurativni modalitet liječenja bolesnika s HCC-om. Kirurško liječenje HCC-a uključuje resekciju i transplantaciju jetre, a te metode uglavnom se koriste u vrlo ranim i ranim stadijima karcinoma (BCLC stadiji 0 i A). Iako su te metode najučinkovitije u liječenju HCC-a, manje od 30% bolesnika ispunjava uvjete za operativni zahvat, uglavnom zbog mnogih lezija koje se često javljaju u pozadini

kronične bolesti jetre. Lokoregionalno liječenje uključuje perkutane intervencije (injekcija etanola, radiofrekventna termalna ablacija) i transarterijske intervencije (radioembolizacija, kemoembolizacija), dok sistemska terapija uključuje sistemsku kemoterapiju, hormonsku terapiju i imunoterapiju. Lokoregionalne terapijske intervencije koriste se u pacijenata s BCLC stadijem 0 i A koji nisu kandidati za kirurško liječenje, odnosno resekciju ili transplantaciju jetre. Međutim, mogu se koristiti i kao adjuvantna terapija kod bolesnika koji se mogu podvrgnuti resekciji ili transplantaciji, odnosno koriste se za liječenje rekurentnih tumora nakon resekcije, te kao terapija za kontrolu rasta tumora tijekom čekanja na transplantaciju jetre u bolesnika koji zadovoljavaju uvjete za transplantaciju. Upravo zbog toga se lokoregionalne terapije moraju razmatrati kao komplementarne, a ne kompetitivne metode kirurškom načinu liječenja. Unatoč tome što lokoregionalne intervencije mogu uzrokovati kompletnu nekrozu u 80 do 90% tumora manjih od pet centimetara, teško je osigurati njihovu potpunu ablaciju. Često su prisutni i satelitski čvorići oko glavnog tumora, a oni se mogu odstraniti jedino anatomskom resekcijom. Stoga, malo je vjerojatno da lokoregionalne intervencije mogu zamijeniti resekciju kao kurativni način liječenja HCC-a.

Perkutane intervencije su razumna terapijska opcija u bolesnika s malim, neresektabilnim HCC-om, od kojih je perkutana injekcija etanola najjeftinija i jedna od sigurnijih za izvedbu. Pod kontrolom ultrazvuka ili CT-a, etanol se primjenjuje izravno u tumorsku leziju. Ova intervencija uzrokuje potpunu nekrozu u 90% tumora manjih od 2 centimetra, ali djelotvornost intervencije brzo pada kako se veličina tumora povećava. Stoga, perkutana injekcija etanola intervencija je koja se koristi za liječenje solitarnog HCC-a, manjeg od pet centimetara u promjeru ili za liječenje do tri tumorske lezije manje od tri centimetra u promjeru. Smrt tumorskih stanica nastaje kombinacijom koagulacijske nekroze, stanične dehidracije i vaskularne tromboze. Ozbiljne komplikacije injekcije etanola su rijetke. Najčešći problemi su bol i osjećaj intoksikacije neposredno nakon provedbe postupka. Dugoročno preživljenje nakon injekcije etanola za tumore manje od pet centimetara kreću se od 24 do 40%. Radiofrekventna termalna ablacija također je jedna od perkutanih intervencija, no ona koristi toplinu za uništavanje tumora. Vođena ultrazvukom ili CT-om, iglasta elektroda s neizoliranim vrhom umeće se u tumor i isporučuje visokofrekventnu izmjeničnu struju, što dovodi do stvaranja visokih temperatura (između 50 i 100 °C) i trenutne

smrti stanica, odnosno koagulacijske nekroze. Osim perkutano, radiofrekventna ablacija može se izvesti laparoskopski ili tijekom laparotomije i najveću učinkovitost ima kod tumora manjih od tri centimetra u promjeru. Kod malih tumora koji se nalaze u neposrednoj blizini velikih krvnih žila ili žučnih kanala, prednost se daje injekciji etanola kako bi se izbjeglo toplinsko oštećenje tih struktura. Petogodišnje preživljenje nakon potpunog odgovora na radiofrekventnu ablaciju slično je onomu kod injekcije etanola (31).

Transarterijske intervencije uključuju transarterijsku kemoembolizaciju (engl. *transarterial chemoembolization* - TACE) i transarterijsku radioembolizaciju (engl. *transarterial radioembolization* – TARE). TACE djeluje isporukom citotoksične kemoterapije izravno u arteriju koja opskrbljuje tumor i naknadnom embolizacijom koja uzrokuje ishemiju unutar tumora i usporava ispiranje lijekova. Ovaj pristup iskorištava činjenicu da HCC dobiva nerazmjerno veću krvnu opskrbu putem jetrene arterije u usporedbi s okolnom jetrom koja se većinom opskrbljuje iz portalnog sustava. Time se povećava izloženost tumora kemoterapiji, a smanjuje sistemski toksični učinak. Najčešće korišteni kemoterapijski agensi su doksorubicin, mitomicin C i cisplatin. TACE je terapijska opcija kod bolesnika koji nisu kandidati za resekciju, transplantaciju jetre ili perkutane intervencije. Danas se najčešće koristi kao dodatak drugim oblicima terapije ili kao priprema za transplantaciju jetre. TACE je kontraindiciran u bolesnika s ekstrahepatičkim metastazama, trombozom portalne vene i uznapredovaloj jetrenoj bolesti (Child-Pugh klasa C) (31). TARE je još jedna intraarterijska lokoregionalna intervencija koja se koristi za inoperabilni HCC. TARE koristi intraarterijski pristup, ali umjesto davanja kemoterapije putem jetrene arterije, isporučuje se izolirano zračenje na tumor. Najčešći način isporuke za TARE je s itrijem-90. Nošen na česticama smole ili stakla, itrij-90 uzrokuje visokoenergetsko zračenje s kratkim poluživotom i kratkim prodiranjem u tkivo. TARE se može izvesti kao ambulantni postupak koji ne zahtijeva cjelodnevno praćenje, koje je obično potrebno za TACE postupak. Može se koristiti za rani stadij HCC-a kao kontrola progresije tumora u bolesnika koji su na listi čekanja za transplantaciju jetre (32).

Sistemska kemoterapija ima minimalnu ulogu u liječenju HCC-a pružajući stopu odgovora od 15 do 20%, a odgovori su uglavnom prolazni. Isto tako, doziranje može biti ograničeno cirozom. Obično se primjenjuje u bolesnika koji nisu prikladni kandidati za potencijalno kurativni modalitet liječenja kao što je resekcija ili transplantacija, stoga

je njena uloga uglavnom palijativna. Proučavanjem molekularnih mehanizama karcinogeneze HCC-a, interes se povećao za pronalaskom ciljane terapije koja bi djelovala upravo na glavne sastavnice tih molekularnih mehanizama. Na tome tragu počeli se koristiti novi lijekovi u kliničkim istraživanjima, a jedan od njih je sorafenib. Sorafenib djeluje kao inhibitor nekoliko proteinskih tirozin-kinaza, od kojih neki imaju značaju ulogu u angiogenezi i indukciji apoptoze. Sorafenib se koristi u skupini bolesnika s BCLC stadijem C, odnosno u onih s očuvanom funkcijom jetre i uznapredovalim tumorom. Testiran je i kao adjuvantna terapija nakon resekcije ili kompletne ablacije HCC-a u ranim stadijima i u kombinaciji s kemoembolizacijom u srednjem stadiju. Ispitivanja nisu poduprla upotrebu sorafeniba kao sastavnice adjuvantne terapije niti u kombinaciji s kemoembolizacijom (33) (34).

Potporno liječenje namijenjeno je bolesnicima u završnom stadiju (BCLC D), a ono uključuje liječenje boli, adekvatnu prehranu i psihološku potporu. U slučajevima boli blagog intenziteta obično se koristi paracetamol, dok u slučajevima boli jačeg intenziteta, opioidi su lijekovi izbora. Nutritivna potpora također je bitna, pogotovo u bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre koji značajno gube na težini. U cirotičnih bolesnika se zbog zadržavanja tekućine prednost daje oralnoj primjeni suplemenata u odnosu na intravensku (35).

2. KIRURŠKO LIJEČENJE HEPATOCELULARNOG KARCINOMA

2.1. Kirurška anatomija jetre

Jetra je najveći parenhimni organ u tijelu, koji se nalazi u desnome i, djelomično, u lijevome hipohondriju i epigastričnoj regiji. Veličina, a donekle i oblik jetre, ovise o spolu, težini i visini čovjeka. Anatomski se jetra dijeli na dva režnja: desni i lijevi. Granicu između režnjeva čine *ligamentum falciforme hepatis* i *fissura sagittalis sinistra.* Desnome režnju pripadaju još *lobus caudatus* i *lobus quadratus*. No, za modernu kirurgiju jetre najvažnija je segmentna podjela jetre. Kako bi se omogućilo planiranje resekcija pojedinih segmenata jetre ili režnjeva, vrlo je bitno poznavanje načina grananja jetrenih krvnih žila i žučnih vodova unutar jetre. Segmentna podjela

jetre po Couinaudu dijeli jetru na osam segmenata i prihvaćena je među većinom kirurga. Svaki segment ima vlastitu arterijsku i portalnu segmentnu granu, zatim posebnu drenažu žuči putem segmentnog korijena žučnih vodova i neovisan je o drugim dijelovima jetre. Ovisno o grananju desne jetrene vene, desni režanj dijeli se na prednji i stražnji sektor. Desni prednji sektor dijeli se na donji segment (segment V.) i gornji segment (segment VIII.). Desni stražnji sektor dijeli se na donji (segment VI.) i gornji segment (segment VII.). Ovisno o grananju lijeve jetrene vene, lijevi režanj dijeli se na stražnji i prednji sektor. *Ligamentum falciforme hepatis* dijeli lijevi prednji sektor na segment IV. i segment III., a lijevi stražnji sektor odgovara II. segmentu. Segment IV. dijeli se na dva subsegmenta (segment IV. a i IV. b). Segment I. ili *lobus caudatus*, zbog svojih anatomskih specifičnosti izuzet je od uobičajene sektorske podjele. On se nalazi straga između donje šuplje vene i jetrenih vena (2).

2.2. Resekcija jetre

2.2.1. Predoperativna procjena

Resekcija je terapija je izbora u odabranih bolesnika bez ciroze ili u cirotičara s dobro očuvanom funkcijom jetre. Predoperativna evaluacija kirurškog liječenja HCC-a procjenjuje resektabilnost tumora na temelju općeg stanja bolesnika, funkcionalnog kapaciteta jetre i stadija tumora. U pogledu statusa tumora, resekcija jetre obično je kontraindicirana kada je prisutan jedan od sljedećih kriterija: ekstrahepatičke metastaze, multipli i bilobarni tumori, prisutnost tromba u portalnoj veni ili donjoj šupljoj veni i zahvaćenost glavnog žučnog kanala. Uz procjenu statusa tumora, predoperativna procjena funkcionalne rezerve jetre ključna je za odabir bolesnika koji se mogu podvrgnuti resekciji.

Child-Pugh klasifikacija je najčešće korištena u procjeni jetrene funkcije i uzima u obzir nekoliko parametara (tablica 2.). Child-Pugh klasifikacijom se također procjenjuje rizik od postoperativnog zatajenja jetre. Uglavnom su bolesnici s Child-Pugh klasom A jetrene funkcije i odabrani bolesnici s klasom B kandidati za resekciju. Slikovne pretrage su također važne u određivanju prikladnosti za resekciju jer pružaju

informacije o opterećenju tumorom, prisutnosti vaskularne invazije i informacije za predviđanje budućeg ostatka jetre (engl. *future liver remnant* – FLR). Procjena FLR-a koristi se za procjenu sigurnosti i izvedivosti resekcije jetre. Bolesnici s normalnom funkcijom jetre mogu tolerirati FLR od 20 do 30% ukupnog volumena jetre, međutim bolesnici s disfunkcijom jetre zahtijevaju preostali volumen jetre od 40 do 50%. U slučaju neprimjerenog FLR-a prije velike hepatektomije, predoperativna priprema jetre može uključivati embolizaciju portalne vene, koja će uzrokovati hipertrofiju FLR-a.

Embolizacija portalne vene (engl. *portal vein embolization* – PVE) uzrokuje atrofiju ispilateralnog režnja, koji je emboliziran s kontralateralnom lobarnom hipertrofijom. Portalni protok preusmjerava se od segmenata jetre koji se resektiraju do FLR-a, što rezultira hipertrofijom FLR-a prije resekcije. Tim opisanim postupkom povećava se sigurnost velikih resekcija u bolesnika s normalnom i bolesnom jetrom. Hipertrofija se javlja prilično brzo, a normalna jetra može se ponovno procijeniti CT volumetrijom unutar tri do četiri tjedna. Međutim, hipertrofija se može pojaviti sporije u bolesnika s cirozom. Kod njih može biti potreban interval od pet do šest tjedana kako bi se postigao željeni stupanj hipertrofije. Odsutnost kompenzacijske hipertrofije nakon tehnički uspješne PVE, postala je dinamički test i pokazatelj odsutnosti ili niskog kapaciteta regeneracije oštećene jetre i zato je velika resekcija u tih bolesnika kontraindicirana (36) (37).

Tablica 2. Child-Pugh klasifikacija funkcionalnog statusa jetre

	Klasa A	Klasa B	Klasa C
Ascites	Odsutan	Blagi do umjereni	Teški
Encefalopatija	Nema	Blaga do umjerena	Umjerena do teška
Serumski albumin (g/dL)	> 3,5	3,0 – 3,5	< 3,0
Serumski bilirubin (mg/dL)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Protrombinsko vrijeme (produljeno u sekundama)	< 4,0	4,0 – 6,0	> 6,0

2.2.2. Operativni pristup i mobilizacija jetre

Kod operacijskih zahvata na jetri koriste se dva pristupa, a to su laparotomija, odnosno otvaranje trbušne šupljine i laparoskopija, odnosno otvaranje malih šupljina na površini abdomena. Kod laparotomije, veličina i oblik reza ovise o opsegu i lokalizaciji patološkog procesa, odnosno tumora, te o općem stanju bolesnika. Operativni pristup započinje gornjom medijalnom laparotomijom. Nakon toga slijedi poprečni desni subkostalni rez do razine srednje aksilarne linije. Poprečni dio incizije postavlja se tri do četiri centimetara ispod desnog rebrenog luka. Prilikom izvođenja dijela reza koji odgovara gornjoj medijalnoj laparotomiji, prema potrebi obavlja se i ekscizija ksifoidnog nastavka. U slučaju kada se planira izvođenje lijeve bisegmentektomije (segment II. i III.) preporučuje se izvođenje bilateralnog subkostalnog reza dva do tri centimetra ispod rebrenih lukova i ksifoida.

Kako bi se osigurao dobar pristup na sve dijelove jetre, potrebno je izvršiti mobilizaciju jetre. Ovisno o tipu resekcije, potrebno je napraviti mobilizaciju cijele jetre (totalna mobilizacija) ili samo njezina desnog ili lijevog dijela (parcijalna mobilizacija). Samo prilikom izvođenja segmentektomije III. segmenta, odnosno subsegmentektomije IV.b, mobilizacija jetre nije nužna. U postupku mobilizacije jetre prvo se između ligatura presiječe *ligamentum teres*, a zatim *ligamentum falciforme hepatis* sve do njegova prijelaza u prednji list koronarnog ligamenta. Tim presijecanjem perifernog, prednjeg ligamentarnog aparata započinje se mobilizacija jetre bez obzira planira li se kao totalna ili parcijalna. Zatim, treba pristupiti izvođenju intraoperativne ultrasonografije jetre. Ona omogućuje uvid u proširenost tumora, glavne vaskularne strukture jetre i njihove međusobne odnose. Tek nakon intraoperativne ultrasonografije moguće je donijeti konačnu odluku o vrsti i opsegu resekcije. Ako je potrebno učiniti mobilizaciju lijevog dijela jetre slijedi presijecanje lijevog triangularnog ligamenta i lijeve polovice koronarnog ligamenta. Opreznom disekcijom lijevog dijela koronarnog ligamenta ulazi se u područje koje je ispunjeno rahlim vezivnim tkivom i malim krvnim žilama koje treba oprezno koagulirati. Disekcija lijeve strane koronarnog ligamenta završava prikazom utoka lijeve jetrene vene u donju šuplju venu. Ako je potrebno učiniti mobilizaciju desnog dijela jetre, prvo se poduzima presijecanje prednjeg lista desnog dijela koronarnog ligamenta. Disekcija se nastavlja sve do subdijafragmalnog dijela donje šuplje vene. Nakon toga nastavlja se mobilizacija jetre s njezine stražnje i donje

strane. Presijeca se desni triangularni ligament duž donjeg, stražnjeg ruba jetre i retrohepatičnog dijela donje šuplje vene. Nakon toga, moguće je presjeći i stražnji list desnog koronarnog ligamenta. Disekcija desne strane koronarnog ligamenta završava prikazom utoka lijeve, desne i srednje jetrene vene u subdijafragmalni dio donje šuplje vene. Ako je zbog vrste resekcije potrebno izvesti totalnu mobilizaciju jetre, tada treba provesti mobilizaciju desnog i lijevog dijela jetre istodobno, istom gore opisanom tehnikom (3).

2.2.3. Vrste resekcije jetre

Resekcije jetre su kirurški zahvati kojima se uklanja dio parenhima jetre. Po načinu izvođenja, one mogu biti anatomske i neanatomske. Anatomske resekcije su one koje poštuju anatomsku građu jetre, dok se neanatomske obavljaju ne poštujući segmentnu građu jetre, te njezine vaskularne i bilijarne strukture. Unatoč prihvaćanju segmentne anatomije jetre na osam segmenata, postoji i dalje neujednačenost u nazivima pojedinih tipičnih resekcija. Desna hepatektomija naziva se i desnom hemihepatektomijom ili desnom lobektomijom. Ona obuhvaća četiri segmenta desnog dijela jetre (V., VI., VII. i VIII.). Desna hepatektomija može zahvatiti i jedan segment lijevog dijela jetre (IV.). Takva hepatektomija naziva se još proširenom desnom hepatektomijom. Lijeva hepatektomija predstavlja resekciju II., III., i IV. segmenta, te se još naziva i lijevom lobektomijom ili lijevom hemihepatektomijom. Odstranjenje dijela jetre lijevo od falciformnog ligamenta naziva se lijevom lateralnom segmentektomijom ili bisegmentektomijom II. i III. segmenta. Ako se lijeva hepatektomija proširuje na segment V. i VIII., tada se govori o proširenoj lijevoj hepatektomiji. Segmentne resekcije jetre klasificiraju se prema broju i oznaci reseciranog ili reseciranih segmenata. Monosegmentektomija predstavlja resekciju jednog segmenta. Bisegmentektomija uključuje resekciju dva, a polisegmentektomija tri ili više segmenata (3).

2.2.4. Određivanje vrste i opsega resekcije jetre

Nakon što se preoperativnom procjenom utvrdi da je tumor resektabilan, sljedeća odluka je odrediti vrstu i opseg resekcije jetre. To je omogućeno upotrebom intraoperativne ultrasonografije, kao što je već navedeno. Osim podataka u vezi proširenosti tumora, važno je uzeti u obzir i jetrenu funkciju. Ako je funkcija zadovoljavajuća, smatra se kako je dovoljno odstraniti tumor zajedno s dva do tri centimetra okolnog, zdravog tkiva. U bolesnika s kompromitiranom funkcijom jetre, ostavlja se rub zdravog tkiva od jedan centimetar, kako bi se očuvala postoperativna funkcija jetre. Manji opseg resekcije, izvodi se kod takvih bolesnika zbog smanjene sposobnosti regeneracije jetre. Općenito, prednost se daje anatomskim resekcijama, budući da su one povezane s manjim gubitkom krvi i nižom incidencijom pozitivnih rubova resekcije. Za manje i periferno smještene tumore, osobito u bolesnika s cirozom, odabiru se segmentne resekcije. Veći ili centralno smješteni HCC-i će zahtijevati opsežnije resekcije (2).

2.2.5. Tehničke posebnosti resekcije jetre

Nakon što je određena vrsta i opseg resekcijskog zahvata, obavlja se mobilizacija jetre, istom tehnikom kao što je gore opisano. Nakon toga potrebno je ispreparirati hepatoduodenalni ligament, a po potrebi i donju šuplju venu u njezinom subdijafragmalnom i subhepatičnom dijelu što će omogućiti parcijalnu, odnosno totalnu vaskularnu okluziju. Vaskularnom okluzijom se parcijalno, rjeđe totalno, isključuje jetra iz cirkulacije, tako da se krvarenje za vrijeme resekcije jetre svede na najmanju mjeru. Osim toga, vaskularna okluzija olakšava izvođenje resekcije jer ju čini preglednijom i sigurnijom. U nastavku slijedi disekcija jetrenog parenhima kojom se odstranjuje prethodno utvrđeni dio jetre. Disekcija jetre započinje incizijom Glissonove čahure duž linije planirane resekcije. Nakon što je izvršena incizija Glissonove čahure, slijedi disekcija jetrenog parenhima. Ona se radi tako da se postupno prodire u dubinu, najčešće pomoću drška skalpela. Međutim, disekciju jetrenog parenhima moguće je raditi pomoću različitih tehničkih pomagala. Jedno od najjednostavnijih pomagala je

plastični aspirator, stisnut na vrhu u uski lumen. S njim se oprezno struže po resekcijskoj liniji, čime se fragmentira i aspirira tkivo jetre. Danas je najpopularnije pomoćno sredstvo u kirurgiji jetre ultrazvučni kirurški aspirator. Koristeći ultrazvučnu energiju, tim instrumentom se fragmentira i aspirira parenhim jetre. Pri tome krvne žile i žučni vodovi ostaju neoštećeni. U kirurgiji jetre rabe se i laserski disektori, te disektor koji radi na principu tankog mlaza vode pod tlakom. Bez obzira na tehniku, za vrijeme disekcije jetrenog parenhima, treba istovremeno opskrbljivati žučne vodove i krvne žile primjenom metalnih ili resorptivnih kopči, odnosno ligaturama (3) (38).

2.2.6. Kirurška tehnika segmentnih resekcija jetre

Segmentne resekcije jetre zahtijevaju istu preoperativnu pripremu kao i opsežnije resekcije jetre, a ponekad zahtijevaju i primjenu totalne vaskularne okluzije. Kod segmentnih resekcija potrebna je također mobilizacija desnog ili lijevog dijela jetre, ovisno o položaju segmenta koji se resecira. U nastavku se spominju monosegmentektomije i bisegmentektomije koje se najčešće primjenjuju u kirurškoj praksi.

Resekcija IV. segmenta može se izvršiti bez većeg narušavanja parenhima jetre. Granice IV. segmenta mogu se relativno lako odrediti, čak i bez intraoperativne primjene ultrazvuka. Lijeva granica segmenta nalazi se uz desni rub falciformnog ligamenta i ligamenta teres, a desna odgovara Cantlijevoj liniji, koja ide od ležišta žučnjaka do subdijafragmalnog dijela donje šuplje vene. Zbog toga taj tip resekcije zahtijeva kolecistektomiju, ali i parcijalnu mobilizaciju jetre. Potrebno je ligirati i resecirati ogranke jetrene arterije, portalne vene i ogranke odgovarajućeg žučnog kanala, koje su odgovorne za vaskularizaciju i drenažu segmenta, kao i srednju jetrenu venu na utoku u donju šuplju venu. Izvođenje resekcije najsigurnije se izvodi uz primjenu vaskularne okluzije hepatoduodenalnog ligamenta, odnosno parcijalne vaskularne okluzije. Disekcija parenhima duž lijeve granice segmenta usmjerava se prema mjestu ligirane i resecirane srednje jetrene vene. Nakon završene resekcije otpušta se parcijalna vaskularna okluzija, a resekcijska ploha jetre se podvrgava

hemostazi. Nakon hemostaze, kad je površina suha, resekcijska ploha jetre pokriva se vaskulariziranim režnjem omentuma ili se apliciraju razne mrežice koje se fiksiraju za rubove resekcijske plohe.

Resekcija V. segmenta izvodi se najčešće u kombinaciji s resekcijom IV. segmenta, odnosno subsegmenta IV. b. Njegovu lijevu granicu čini Cantlijeva linija, a desna granica odgovara projekciji desne jetrene vene i ide uz njezin lijevi rub. Vodoravnu granicu čini projekcija desnog grananja hepatične trijade. Nakon što je prethodno obavljena resekcija IV. segmenta, obavlja se resekcija V. segmenta uz ligaturu i resekciju svih bilijarnih i vaskularnih struktura koje pripadaju spomenutom segmentu.

Bisegmentektomija II. i III. segmenta najčešće je primjenjivana bisegmentektomija. U operativnome pristupu može se primijeniti medijalna laparotomija ili bilateralni subkostalni rez, koji se produljuje do srednje aksilarne linije. Izvođenje bisegmentektomije II. i III. segmenta traži mobilizaciju lijevog dijela jetre i primjenu parcijalne vaskularne okluzije. Linija resekcije ide jedan do dva centimetra lijevo od ligamenta teres i falciformnog ligamenta u smjeru lijeve jetrene vene. U početnoj fazi operacije, lijeva jetrena vena se samo vizualizira, ali se ne podvezuje. Disekcija jetre provodi se uobičajenom tehnikom duž zacrtane linije resekcije. Prodiranjem u dubinu, nailazi se na hepatičnu trijadu II. i III. segmenta. Ligiraju se i reseciraju svi elementi trijade, osim onih koji pripadaju IV. segmentu. Na kraju, disekcijom prodirući prema gore i straga, dopire se do lijeve jetrene vene koja se tada ligira i resecira. Nakon otpuštanja vaskularne okluzije i pregleda resekcijske plohe, moguće ju je prekriti reseciranim falciformnim ligamentom.

Bisegmentektomija VI. i VII. segmenta predstavlja resekciju krajnjeg desnog dijela jetre. Ovome tipu resekcije najčešće se pristupa medijalnom laparotomijom koja se nastavlja subkostalno desno sve do prednje aksilarne linije. Potrebna je mobilizacija desne polovice jetre. Desni triangularni ligament treba presjeći čitavom duljinom njegova prijelaza u parijetalni peritonej. Zatim treba presjeći desni koronarni ligament i identificirati desnu jetrenu venu, pri čemu je optimalno upotrijebiti intraoperativni ultrazvuk. Projekcija desne jetrene vene na površinu jetre odgovara resekcijskoj liniji. Ona započinje na donjem rubu desnog dijela jetre, dva centimetra desno od žučnjaka i usmjerava se prema utoku desne jetrene vene. Disekcija parenhima jetre provodi se na uobičajen način, duž linije resekcije, ali desno od desne jetrene vene koja mora

ostati intaktna. Postupnim prodiranjem u dubinu prikazuju se sve manje biliovaskularne strukture koje se ligiraju i reseciraju. Kada se pristupi na hepatičnu trijadu za segmente VI. i VII., njezini se elementi ligiraju i presjeku. Isto tako, ligira se i resecira ogranak desne jetrene arterije koja drenira VI. i VII. segment. Nakon toga slijedi zbrinjavanje resekcijske plohe jetre (3).

2.2.7. Kirurška tehnika hepatektomije

Lijeva hepatektomija je resekcija jetre kojom se odstranjuju II., III. i IV. segmenti. Optimalni operacijski pristup za izvođenje lijeve hepatektomije je bilateralni subkostalni rez. Prema potrebi, rez se može proširiti prema gore uz eksciziju ksifoidnog nastavka i djelomičnu donju sternotomiju. Za izvođenje lijeve hepatektomije indicirana je primjena parcijalne vaskularne okluzije. Lijeva hepatektomija zahtijeva mobilizaciju lijevog dijela jetre. Potrebno je prikazati utok lijeve jetrene vene u subdijafragmalni dio donje šuplje vene. Resekcijska linija pri izvođenju lijeve hepatektomije odgovara Cantlijevoj liniji. Zbog toga je potrebno napraviti najprije kolecistektomiju. Disekcija jetrenog parenhima započinje sprijeda dolje, iz područja ležišta žučnjaka, nastavlja se duž Cantlijeve linije. Disekcija se vrši prema utoku lijeve jetrene vene u donju šuplju venu. Kada se disekcijom pristupi na lijevu jetrenu venu, ona se ligira i resecira. Prilikom izvođenja disekcije jetrenog parenhima, potrebno je ligirati i resecirati sve ogranke srednje jetrene vene koji ulaze u lijevi jetreni režanj. Produbljivanjem disekcije nailazi se na hepatičnu trijadu. Lijevu granu portalne vene i jetrene arterije treba ligirati i resecirati, a isto napraviti i s lijevim žučnim kanalom.

Ako se uz segmente koji se reseciraju u lijevoj hepatektomiji još dodaju segmenti V. i VIII., tada govorimo o proširenoj lijevoj hepatektomiji. Takva resekcija zahtijeva mobilizaciju cijele jetre, te odgovarajuću pripremu donje šuplje vene ispod dijafragme i ispod jetre za eventualnu totalnu vaskularnu okluziju. Na početku operacije može se učiniti kolecistektomija, što osigurava bolji pregled pri disekciji parenhima. Incizija Glissonove čahure započinje u području prednjeg ruba jetre, na granici V. i VI. segmenta. Ta granica nalazi se dva centimetra desno od ležišta žučnjaka. Nastavlja

se u smjeru sredine donje šuplje vene. Operacija započinje u parcijalnoj vaskularnoj okluziji, ali se prema potrebi primjenjuje i totalna. Disekcija parenhima započinje odozdo prema gore, pri čemu desna jetrena vena ostaje očuvana. U gornjem dijelu resekcijske linije nailazi se na srednju jetrenu venu, a iza nje na utok lijeve jetrene vene u donju šuplju venu. Obje spomenute vene se ligiraju i reseciraju. Prilikom izvođenja disekcije u blizini donje šuplje vene, na mjestu koje odgovara granici segmenata VII. i VIII. nailazi se na dvije razvijene vene koje dreniraju VIII. segment u desnu jetrenu venu. Njih treba ligirati i resecirati. Na kraju, disekcija se nastavlja u smjeru hilusa jetre. Nakon što se uoči portalna trijada i njezini elementi, slijedi njihovo prepariranje. Tek nakon što je to učinjeno, obavlja se njihovo ligiranje i reseciranje. Na kraju se zbrinjava resekcijska ploha jetre.

Desna hepatektomija predstavlja resekciju V., VI., VII. i VIII. segmenta. Za nju vrijedi isti operativni pristup kao i za lijevu hepatektomiju. Resekcijska linija je vrlo slična onoj kod lijeve hepatektomije. Za izvođenje ove resekcije, potrebna je mobilizacija desne strane jetre, dok lijevu stranu treba mobilizirati upravo toliko da se osigura prepariranje subdijafragmalnog dijela donje šuplje vene za primjenu eventualne totalne vaskularne okluzije. Takvim postupkom sprječava se opasnost možebitne torzije lijevog dijela jetre nakon desne hepatektomije. Disekcija započinje nakon incizije Glissonove čahure, odozdo prema gore i straga. Čuvajući srednju jetrenu venu presijecaju se između ligatura svi njezini ogranci, koji iz desnog dijela jetre ulaze u nju. Nakon što se disekcijom dođe do desne jetrene vene, ista se na utoku u donju šuplju venu ligira i resecira. Nakon toga potrebno je ispreparirati i ligirati sve retrohepatične vene koje iz desne strane jetre ulaze u donju šuplju venu. Na kraju se disekcijom ulazi u područje hilusa jetre. Ispreparirаju se dijelovi hepatične trijade za dio jetre koji se odstranjuje. Nakon toga se ligiraju i reseciraju, a cijeli postupak završava zbrinjavanjem resekcijske plohe jetre.

Proširena desna hepatektomija, dodatno uz segmente koji se reseciraju u desnoj hepatektomiji, uključuje i resekciju IV. segmenta. Tom resekcijom ostavlja se vrlo mali dio parenhima jetre i može biti razlogom postoperativne jetrene insuficijencije. To se može dogoditi čak i u bolesnika s inače zdravom jetrom, odnosno bez prisutne ciroze. Ova resekcija zahtijeva totalnu mobilizaciju jetre uz prikaz, ako je to moguće, utoka svih jetrenih vena u donju šuplju venu. Nakon mobilizacije jetre pristupa se prikazu, prepariranju, opskrbi i presijecanju retrohepatičnih vena koje idu iz IV. segmenta. Linija

disekcije postavlja se neposredno desno uz ligament teres i falciformni ligament u smjeru subdijafragmalnog dijela donje šuplje vene. Prilikom disekcije jetre treba na utoku srednje i desne jetrene vene u donju šuplju venu obaviti njihovu opskrbu i resekciju. Isto tako, prilikom disekcije jetrenog parenhima sve elemente hepatične trijade za II. i III. segment treba sačuvati. Napredovanjem diesekcije jetre treba preparirati elemente hepatične trijade i njezinih dijelova u hilusu jetre. Preparacijom cističnog kanala i cistične arterije lako se dolazi na desni jetreni kanal i desnu granu jetrene arterije. Njih je potrebno ligirati, zatim resecirati. Nakon toga se može pristupiti na desnu granu portalne vene, koju je također potrebno ligirati i resecirati. Resekcijska ploha nakon takve resekcije je znatno manja od one nakon desne hepatektomije. Veliki prostor koji ostaje nakon takve resekcije ubrzo ispunjava crijevo. Nakon proširene desne hepatektomije moguće je očekivati brojne komplikacije, od prolazne portalne hipertenzije i žutice, pa sve do jetrenog zatajenja (3).

2.2.8. Postoperativni tijek i komplikacije

Nakon velikih resekcija jetre, ili manjih resekcija cirotične jetre, potrebno je operiranom bolesniku u postoperativnom tijeku osigurati kontroliranu respiraciju od najmanje 24 sata. Tim postupkom se osigurava zadovoljavajuća oksigenacija jetre koja je nakon resekcije vrlo osjetljiva na hipoksiju. Nadalje, potreban je kontinuirani nadzor vitalnih funkcija, te svakodnevna kontrola elektrolita, koagulograma i hepatograma. Određivanje spomenutih parametara omogućuje procjenu homeostaze, procesa regeneracije jetre i eventualne pojave komplikacija. Vrlo je važno nakon operacije što ranije omogućiti peroralnu prehranu. Time se povećava portalni krvotok kojim se dopremaju potrebni čimbenici za regeneraciju jetre.

Komplikacije se pojavljuju u 10 do 40% bolesnika, ovisno o opsegu resekcije. Krvarenje je najčešća komplikacija nakon resekcije jetre. Može biti manjeg intenziteta, uzrokujući hematom uz resekcijsku plohu, a može biti masivno, što zahtijeva hitnu reoperaciju. Krvarenje može biti iz rezne plohe jetre, iz presječenih priraslica, te iz neprimjereno zbrinutih vaskularnih struktura hilusa jetre. Krvarenje može biti i posljedica poremećaja koagulacijskog mehanizma. Prolazna jetrena insuficijencija koja se očituje hiperbilirubinemijom, ascitesom i poremećajem koagulacije, relativno

je česta. Hiperbilirubinemija može biti i posljedica ozljede žučnih kanala tijekom operacije s razvojem opstruktivne žutice. Nakon velikih resekcija jetre kao prolazna pojava u skoro polovice bolesnika javlja se portalna hipertenzija i praćena je ascitesom. Ako se ona javlja u već cirotičnoj jetri, uslijedit će daljnje pogoršanje s mogućim krvarenjem iz varikoziteta jednjaka (3) (37).

2.2.9. Rezultati resekcije jetre

Nakon obavljene resekcije, prognoza je najbolja za bolesnike sa solitarnim, malim i asimptomatskim tumorom, te s očuvanom jetrenom funkcijom. Prisutnost vaskularne invazije smatra se lošim prognostičkim znakom jer je povezan s većom učestalošću pojave recidiva. Tumori veći od pet centimetara u promjeru, prisutnost satelitskih tumora i povišene vrijednosti AFP-a (> 2000 ng/mL) povezani su s lošijim kliničkim ishodom. Stopa operacijske smrtnosti u velikim centrima je ispod 5% i dosta je niža u bolesnika koji nemaju cirozu jetre. Ukupno, stopa recidiva je otprilike 70% nakon pet godina. Petogodišnje preživljenje kreće se između 20 i 70%. Takav široki raspon petogodišnjeg preživljenja pripisuje se heterogenosti populacije bolesnika koji su reseciran. Osim vaskularne invazije, negativni prognostički čimbenici su veličina tumora, zahvaćenost limfnih čvorova, intrahepatičke metastaze, infiltrativni obrazac rasta tumora i multifokalni tumori (39) (37).

2.3. Transplantacija jetre

Transplantacija jetre jedini je način liječenja koji nudi mogućnost liječiti HCC i izliječiti temeljnu bolest jetre. Drugim riječima, transplantacija istodobno liječi cirozu i sprječava razvoj postoperativnih komplikacija ili udaljenih komplikacija povezanih s portalnom hipertenzijom i zatajenjem jetre. Transplantacija se preporučuje u ranome stadiju HCC-a, kada je prisutno više od jednog tumora ili u prisustvu portalne hipertenzije ili povišenog bilirubina. Skraćeno, transplantacija je izbor liječenja HCC-a u slučaju kada

nije moguće izvršiti resekciju jetre, bilo zbog statusa tumora ili narušene funkcije jetre. Korist od transplantacije vidljiva je kada je vrijeme čekanja na transplantat kraće od šest mjeseci. Povećanje vremena čekanja povezano je s progresijom tumora, a posebno razvojem vaskularne invazije. Shodno tome, nastojanjem da se odrede prioritetni kandidati za transplantaciju jetre prema najvećem kratkoročnom riziku od smrtnosti od ciroze završnog stadija, uveden je MELD sustav bodovanja. MELD sustav bodovanja zasniva se na odnosu vrijednosti serumskog albumina, kreatinina i protrombinskog vremena koji se boduje u rasponu od 10 do 40 bodova. Transplantacija jetre sa živog donora potencijalna je metoda rješavanja nedostatka organa, odnosno vremena čekanja. Liječenje tumora dok se čeka na transplantaciju uključuje nekoliko postupaka, kao što su radiofrekventna ablacija, TACE i resekcija jetre. Cilj tih postupaka je postići kontrolu rasta tumora i vaskularne invazije, te provođenje neoadjuvantne terapije za poboljšanje ishoda nakon transplantacije smanjenjem rizika od postoperativnog recidiva. Pokazalo se da kirurška resekcija prije transplantacije jetre ne povećava kirurški rizik niti narušava preživljenje (2) (40).

2.3.1. Kirurški postupak eksplantacije i transplantacije

Postupak eksplantacije jetre mora biti izveden tako da maksimalno štedi organ od ishemije, koja može dovesti do ireverzibilnih oštećenja transplantata. Eksplantacija jetre radi se presijecanjem donje šuplje vene infrahepatično i suprahepatično, te presijecanjem portalne vene i jetrene arterije. Disekciju jetrene arterije treba smotreno napraviti budući da su njene anatomske varijacije česte. Žučovod se presijeca u njegovom supraduodenalnom dijelu. Jedna posebna, hladna, hiperkalijemična otopina ubrizgava se kroz donju mezenteričnu venu u portalni sustav, dok u arterijski sustav jetre dolazi ubrizgavanjem otopine kroz subdijafragmalno okludiranu aortu. Nakon toga se eksplantirana jetra stavlja u plastičnu vrećicu ispunjenu rashlađenom otopinom. Ona se stavi u plastični kontejner ispunjen ledom, što omogućuje transport organa do mjesta gdje se radi implantacija.

Postupak transplantacije sastoji se od odstranjenja oboljelog organa i implantacije novog. Odstranjenje bolesne jetre započinje najčešće preparacijom struktura hepatoduodenalnog ligamenta i hilusa jetre. Pri tome je važno obratiti pozornost na

anatomske varijacije žučnog kanala i jetrene arterije. Zatim se oslobađa donja šuplja vena infrahepatično, iznad utoka bubrežnih vena kao i suprahepatično iznad utoka jetrenih vena. Prije okluzije vaskularnih struktura, posebno donje šuplje vene, potrebno je procijeniti kako će srce reagirati na naglu okluziju donje šuplje vene, te je zbog toga potrebno primijeniti Swan-Ganzov kateter. Nakon što je izvršena hepatektomija, potrebno je napraviti hemostazu u području ležišta jetre. Nakon toga slijedi završna faza transplantacije jetre, a to je implantacija jetre davatelja u organizam primatelja. Jetra se postavlja pod desnu dijafragmu i napravi se suprahepatična anastomoza donje šuplje vene. Zatim se uspostavlja infrahepatična anastomoza donje šuplje i portalne vene. Kao posljednja vaskularna anastomoza, radi se anastomoza jetrene arterije. Portalno cirkulacije uglavnom je moguće uspostaviti 45 do 60 minuta od početka postupka implantacije. Na kraju, potrebno je uspostaviti kontinuitet između bilijarnih struktura i probavnog sustava. Ako žučni kanal primatelja nije intaktan, izvodi se koledokojejunostomija po Rouxu. S druge strane, ako je žučni kanal primatelja očuvan, tada se izvodi primarna koledokokoledokostomija.

2.3.2. Komplikacije

Najčešće komplikacije transplantacije jetre su odbacivanje transplantata, hipertenzija, vaskularne tromboze, sepsa, intraabdominalno krvarenje, te neurološke i plućne komplikacije. Jedna od najtežih komplikacija je primarna disfunkcija jetre. Bolesnici s primarnom disfunkcijom jetre imaju povišene vrijednosti serumskih transaminaza, zajedno s ozbiljnom koagulopatijom i acidozom. Incidencija ove komplikacije je između 5 i 10%. Točan mehanizam kojim dolazi do primarne disfunkcije nije razjašnjen. Odbacivanje je česta komplikacija s pojavnošću između 20 do 50%. Na odbacivanje se treba posumnjati kadgod se povisuju razine bilirubina i jetrenih transaminaza ili kada ne dođe do njihove normalizacije. Odbacivanje se potvrđuje biopsijom jetre, odnosno histološkim nalazom. Zbog uporabe imunosupresivne terapije, u gotovo polovice bolesnika nastupi infekcija. Od virusnih infekcija najčešća je infekcija citomegalovirusom. Kako bi se spriječila infekcija citomegalovirusom, razni transplantacijski programi preporučuju korištenje ganciklovira nekoliko mjeseci nakon transplantacije. U 5 do 10% primatelja javljaju se razne vaskularne komplikacije, od kojih su najčešće tromboza jetrene arterije i portalne vene.

2.3.3. Prognoza

Perioperacijska smrtnost je različita, od 6 do 24%. Incidencija recidiva tumora je od 8 do 37% i posljedica je razlike u odabiru kriterija za transplantaciju. Prognostički čimbenici za ukupno preživljenje i vrijeme koje protekne prije pojave recidiva tumora su: nepostojanje simptoma vezanih za tumor, tumor veličine dva do pet centimetra, negativni biljezi za hepatitis B, niske vrijednosti AFP-a i nezahvaćenost krvnih žila. U bolesnika koji ne boluju od hepatitisa B, glavni uzrok smrti nakon transplantacije je recidiv HCC-a (2).

3. ZAHVALE

Najprije bih se htio zahvaliti svom mentoru doc. Petroviću na pristupačnosti i odabiru teme. Vodio me kroz strukturiranje rada te bi bez njegove pomoći to bilo znatno teže.

Veliko hvala mojoj obitelji, uz njihovu podršku cijeli studij je prošao vrlo brzo i bez velikih teškoća. Moja jedina obaveza bila je studiranje, a za omogućivanje te pogodnosti teško je izraziti riječi zahvale.

Hvala i mojim prijateljima, kolegama, poznanicima koji su, svatko na svoj način, doprinijeli mome obrazovnome procesu i nadogradnji mene kao osobe.

4. LITERATURA

1. Damjanov I. Patologija. 5.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.

2. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. Kirurgija jetre. U: Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, ur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. Str. 536-551.

3. Štulhofer M. Kirurgija probavnog sustava. Zagreb: Medicinska naklada; 1999. str. 453-521.

4. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology. 2007 Jun;132(7):2557–76.

5. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2019 Jan;156(2):477-491.e1.

6. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer. 2006 Jun 15;118(12):3030–44.

7. Shi J, Zhu L, Liu S, Xie WF. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. Br J Cancer. 2005 Feb 14;92(3):607–12.

8. Lohiya G, Pirkle H, Hoefs J, Lohiya S, Ngo VT. Hepatocellular carcinoma in young, mentally retarded HBsAg carriers without cirrhosis. Hepatol Baltim Md. 1985 Oct;5(5):824–6.

9. Lemon SM, McGivern DR. Is hepatitis C virus carcinogenic? Gastroenterology. 2012 May;142(6):1274–8.

10. de Martel C, Maucort-Boulch D, Plummer M, Franceschi S. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. Hepatol Baltim Md. 2015 Oct;62(4):1190–200.

11. El-Serag HB, Kramer J, Duan Z, Kanwal F. Racial differences in the progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HCV-infected veterans. Am J Gastroenterol. 2014 Sep;109(9):1427–35.

12. Omland LH, Krarup H, Jepsen P, Georgsen J, Harritshøj LH, Riisom K, et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. J Hepatol. 2010 Jul;53(1):36–42.

13. Kumar P, Mahato DK, Kamle M, Mohanta TK, Kang SG. Aflatoxins: A Global Concern for Food Safety, Human Health and Their Management. Front Microbiol. 2016;7:2170.

14. FT B, F C, RH H, ND T. WHO Classification of Tumours of the Digestive System [Internet]. [citirano 2022 Aug 18]. Dostupno na: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Digestive-System-2010

15. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. Hepatol Baltim Md. 2004 Mar;39(3):798–803.

16. Pawlik T, Lafaro K. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: current clinical perspectives. J Hepatocell Carcinoma. 2015 Oct;151.

17. Mavros MN, Mayo SC, Hyder O, Pawlik TM. A systematic review: treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. J Am Coll Surg. 2012 Dec;215(6):820–30.

18. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, Ortega JA, Qu W, Douglass EC, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. Cancer. 2003 Apr 15;97(8):2006–12.

19. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Nalesnik MA, Farhi DC, Van Thiel DH. Treatment of fibrolamellar hepatoma with partial or total hepatectomy and transplantation of the liver. Surg Gynecol Obstet. 1986 Feb;162(2):145–8.

20. Kakar S, Burgart LJ, Batts KP, Garcia J, Jain D, Ferrell LD. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2005 Nov;18(11):1417–23.

21. Kurogi M, Nakashima O, Miyaaki H, Fujimoto M, Kojiro M. Clinicopathological study of scirrhous hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2006 Sep;21(9):1470–7.

22. Torbenson MS, Ng IOL, Park YN, Roncalli M, Sakamoto M. Hepatocellular carcinoma. U: WHO Classification of Tumours Editorial Board, ur. Digestive system tumours. WHO classification of tumours series. 5.izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. Str. 229-39

23. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. HPB. 2005;7(1):26–34.

24. Johnson PJ. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis. 2001 Feb;5(1):145–59.

25. Andorno E, Salizzoni M, Schieroni R, De Hemptinne B. Role of serum alpha-fetoprotein in pre- and post-orthotopic liver transplantation (OLT) for malignant disease. J Nucl Med Allied Sci. 1989 Sep;33(3 Suppl):132–4.

26. Choi BI, Kim AY, Lee JY, Kim KW, Lee KH, Kim TK, et al. Hepatocellular carcinoma: contrast enhancement with Levovist. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. 2002 Jan;21(1):77–84.

27. Hennedige T, Venkatesh SK. Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment monitoring. Cancer Imaging. 2012;12(3):530–47.

28. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer. 1985 Aug 15;56(4):918–28.

29. Shouval D. HCC: what's the score. Gut. 2002 Jun;50(6):749–50.

30. The Cancer of the Liver Italian Program (Clip) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. Hepatology. 1998 Sep;28(3):751–5.

31. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis. 1999;19(3):329–38.

32. Poon RTP, Fan ST, Tsang FHF, Wong J. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. Ann Surg. 2002 Apr;235(4):466–86.

33. Yang JD, Heimbach JK. New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. BMJ. 2020 Oct 26;m3544.

34. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2015 Oct 1;16(13):1344–54.

35. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Aug 1;2(8):565–75.

36. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018 Jul;69(1):182–236.

37. Doherty GM, Way LW. Current surgical diagnosis & treatment. 12. izd. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2006.

38. Poon RTP. Current techniques of liver transection. HPB. 2007;9(3):166–73.

39. Madkhali AA, Fadel ZT, Aljiffry MM, Hassanain MM. Surgical Treatment for Hepatocellular Carcinoma. Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc. 2015;21(1):11–7.

40. Page AJ, Cosgrove DC, Philosophe B, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis, management, and prognosis. Surg Oncol Clin N Am. 2014 Apr;23(2):289–311.

5. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1.1.1998. godine u Zagrebu. Završio sam osnovnu školu Josipa Račića i XI. gimnaziju te sam nakon toga 2016. godine upisao Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija bio sam demonstrator na Katedri za Patofiziologiju (2019. - 2021.). Nastojao sam što više sudjelovati u izvannastavnim aktivnostima, a jedna od vrjednijih svakako je bilo sudjelovanje u javnozdravstvenoj akciji "*Lov na tihog ubojicu"* u sklopu projekta "*Zdravlje na otocima"* koja se održala 2021. godine pod vodstvom akademika prof. dr. sc. Bojana Jelakovića. Aktivno učim engleski i njemački jezik te imam položeni B2 stupanj iz engleskog i B1 stupanj iz njemačkog jezika.