

HEPATOCELULARNI KARCINOM – NOVOSTI U DIJAGNOSTICI, PRAĆENJU I LIJEČENJU TE ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

VALERIJA BRALIĆ LANG

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine dr. sc. Valerija Bralić Lang, Zagreb, Hrvatska

Cilj ovoga preglednog rada je upoznati liječnika obiteljske medicine (LOM) s novostima u načinima probira, dijagnosticiranja, praćenja i liječenja oboljelih od hepatocelularnog karcinoma (HCC), najčešće primarne maligne bolesti jetre. Prikazani su epidemiologija, etiologija, klinička slika, dijagnostika te maligne bolesti, ukazano je na porast incidencije koji se prati i u Republici Hrvatskoj, u kojoj su hepatitis B i C i nadalje važan javnozdravstveni problem. Navedene su smjernice nekoliko stručnih društava za dijagnostiku HCC-a koja se zasniva na tipičnom slikovnom prikazu CT-om ili MR te biopsijom. Posebno je obrađeno praćenje visokorizične populacije uz navod da je prema NCCN najprikladniji test za praćenje osoba s visokim rizikom uz ultrazvučnu pretragu jetre i određivanje alfa fetoproteina. Detaljno je opisano stupnjevanje i prognoza HCC-a uz navod da su glavne prognostičke varijable stadij tumora, funkcija jetre i ukupno stanje pacijenta. Istaknuta je uloga LOM-a kao osobe prvog kontakta u prevenciji HCC-a prepoznavanjem, probirom i praćenjem visokorizičnih pojedinaca, posebno intravenskih ovisnika o drogama koje treba testirati na prisutnost anti HCV protutijela i na HBsAg.

Ključne riječi: hepatocelularni karcinom, probir, dijagnostika, liječnik obiteljske medicine

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Valerija Bralić Lang, dr. med.
Specijalistička ordinacija obiteljske medicine
Zvonigradska 9
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: valerija.bralic.lang@gmail.com

UVOD

Hepatocelularni karcinom (HCC) najčešća je primarna maligna bolest jetre, šesti po učestalosti među svim malignomima, te treći najučestaliji uzrok smrti među malignim oboljenjima u svijetu (1). Incidencija ovog karcinoma je u porastu širom svijeta ponajprije zbog porasta broja osoba s dugotrajnom kroničnom infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) koji u konačnici razvijaju cirozu. Budući da je većina pacijenata s kroničnim hepatitisom asimptomatska do razvoja simptoma ciroze ili HCC, inicijalno postavljanje dijagnoze i započinjanje liječenja ovisi o sposobnosti liječnika obiteljske medicine (LOM) kao osobe prvog kontakta da prepozna i probire visokorizične pojedince. Istraživanja pokazuju da LOM nema dovoljno znanja za probir i savjetovanje o kroničnom hepatitisu i HCC (2). Evidentan je napredak u kirurškom, ali i nekirurškom liječenju HCC te su brojna stručna društva diljem svijeta u proteklih pet godina donijela nove revidirane

smjernice. Cilj ovoga rada je upoznati LOM s novostima u načinima probira, dijagnosticiranja, praćenja i liječenja oboljelih od HCC kako bi donošenje odluka u svakodnevnoj praksi bilo u skladu sa znanstveno potvrđenim činjenicama.

EPIDEMIOLOGIJA

Najveću incidenciju HCC imaju zemlje zapadne i centralne Afrike, te istočne i jugoistočne Azije, na koje od 749 000 novih slučajeva u svijetu godišnje otpada 85 %. U razvijenim zemljama, incidencija je niža, uz iznimku Japana, iako se posljednja dva desetljeća u zemljama zapadnog svijeta bilježi porast incidencije. U Europi je incidencija niska osim u južnoj Europi gdje dobnostandardizirana incidencija za muškarce iznosi 10,5/100000. HCC je 2,4 puta češći kod muškaraca, a vršak pojavnosti je u dobi od 70 godina (1). U Repu-

blici Hrvatskoj (RH) se prati porast incidencije hepatobilijarnih karcinoma sa 8,7/100 000 u 2003. godini na 11,1/100 000 u 2013. godini. Distribucija po spolu je ostala neprimijenjena te su HCC i dalje češći kod muškaraca kod kojih se nalazi na devetom mjestu najčešćih sjela karcinoma. Od ove bolesti u RH je 2014. godine umrlo 537 osoba (udio 1,07) (3,4). HCC je jedan od najsmrtonosnijih malignoma s petogodišnjim preživljenjem od 10 % i izuzetno rijetkim dugogodišnjim preživljenjem (5).

ETIOLOGIJA

Kronična infekcija virusom hepatitisa B (HBV) ili HCV se u većini slučajeva smatra podložećom etiologijom, dok drugi dokazi ukazuju da bilo koji oblik dugotrajne iritacije jetre može rezultirati istim odgovorom upale, ciroze i maligne transformacije. Pri tome se kao glavni iritansi navode alkohol, aflatoksin, ali i metaboličke bolesti jetre [nealkoholna masna bolest jetre i nealkoholni steatohepatitis (NASH), pretilost i dijabetes], nasljedne bolesti (hemokromatoza i Wilsonova bolest), deficit alfa 1 antitripsina, teško pušenje, HIV infekcija. U Europi se 60-70 % slučajeva HCC može povezati s HCV, 10-15 % s HBV, 20 % s alkoholom, a preostalih 10 % sa svim ostalim uzrocima. Kod bolesnika s NASH-om 5-godišnja kumulativna incidencija za HCC iznosi 7,6 % (6-8). Iako je u RH relativno povoljna situacija u vezi s virusnim hepatitisima, hepatitis B i C i dalje su važan javnozdravstveni problem s obzirom da se procjenjuje da je oko 25 000 osoba u Hrvatskoj kronično zaraženo virusom hepatitisa B, a oko 40 000 virusom hepatitisa C (9). Iz ovih podataka se može isčitati da svaki LOM u Hrvatskoj ima u skrbi oko 17 osoba kronično zaraženih s HCV i oko 11 zaraženih s HBV.

KLINIČKA SLIKA

Zbog porasta svjesnosti o pojavnosti HCC kod pacijenata s kroničnom jetrenom bolesti, HCC se sve više otkriva u asimptomatskoj fazi. Ako postoje simptomi pacijenti se obično tuže na blagu do umjerenu bol ispod desnog rebrenog luka s mogućnošću širenja u desno rame, osjećaj rane sitosti, gubitak apetita i gubitak tjelesne težine. Druge kliničke manifestacije kao što su spontana ruptura tumora u peritonealnu šupljinu, opstruktivna žutica, koštana bol zbog metastaza su iznimno rijetke. Uz HCC se opisuju i brojni paraneoplastički sindromi poput eritrocitoze, hipoglikemije i hiperkalcemije. U kliničkom statusu dominira nalaz koji odgovara stadiju podležeće kronične bolesti jetre

i ciroze (povećana tvrda jetra, vaskularni šum ili trenje nad jetrom, ascites, znaci encefalopatije, žutica, krvarenje iz varikoziteta jednjaka) (10).

DIJAGNOSTIKA

Dijagnostika HCC se zasniva na tipičnom slikovnom prikazu dobivenom kompjutoriziranom tomografijom (CT) ili magnetskom rezonancijom (MR) i biopsijom. CT ili MR rade se nakon što je ultrazvučno nađena sumnjiva fokalna lezija >1 cm. Smjernice američke Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (NCCN, engl. *National Comprehensive Cancer Network*) iz 2015. godine, Američkog gastroenterološkog koledža (ACG, engl. *American College of Gastroenterology*) iz 2014. godine, Europske asocijacije za proučavanje jetre i Europske organizacije za istraživanje i liječenje karcinoma (EASL, engl. *European Association for the Study of the Liver* i EORTC, engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) iz 2012. godine navode da je ciljanu biopsiju potrebno učiniti samo ako se ovim pretragama ne dobije tipičan nalaz (11-13). Nasuprot njima, Europsko društvo za medicinsku onkologiju Europskog društva za onkološke bolesti (ESMO-ESDO, engl. *European Society of Medical Oncology –European Society of Disease Oncology*) u svojim smjernicama iz 2012. godine za potvrdu dijagnoze traži i biopsiju osim za pacijente s cirozom koji nisu kandidati za nikakvu diferentnu terapiju zbog komorbiditeta, koji se nalaze na listi za transplantaciju jetre i koji su kandidati za resekciju (14). Svi se slažu da PET/CT nije prikladna metoda za postavljanje dijagnoze.

PRAĆENJE VISOKORIZIČNE POPULACIJE

NCCN rizičnima za HCC smatra sve osobe s cirozom jetre bez obzira na uzrok, a od osoba bez ciroze jetre kronične nosioce HBV. Prema EASL-EORTC visokorizični za razvoj HCC koje treba pratiti su određeni pacijenti s cirozom jetre, osobe s kroničnom HBV infekcijom i aktivnim hepatitisom ili obiteljskom anamnezom HCC, osobe s kroničnom HCV infekcijom i uznapredovalom jetrenom fibrozom. Za praćenje pacijenata s cirozom jetre i ovdje se koristi poznata Child-Pugh klasifikacija. Klasifikacija uključuje dva klinička pokazatelja: veličinu ascitesa i stupanj portalne encefalopatije i tri laboratorijska pokazatelja: razina bilirubina, albumina i protrombinskog vremena. Za svaki pokazatelj pojedinačno vrijednosti se numerički svrstavaju u jednu od tri skupine, a pojedina skupina donosi zadani broj bodova od 1 do 3, dok ukupni zbroj bodova bolesnika svrstava u jednu od mogućih

kategorija: A (5-6 bodova), B (7-9 bodova) ili C (10-15 bodova). Tako su prema EASL–EORTC visokorizični za razvoj HCC koje treba pratiti svi pacijenti s Child Pugh A i B, a Child Pugh C, ako su na listi za transplantaciju jetre (tablica 1 i 2).

Tablica 1.

Visoko rizični za hepatocelularni karcinom kod kojih se preporuča praćenje prema Smjernicama EASL–EORTC iz 2012. godine*

Odrasli pacijenti visokorizični za HCC
s cirozom, Child Pugh A i B
s cirozom, Child Pugh C, dok čeka transplantaciju
bez ciroze, kronična HBV infekcija s aktivnim hepatitisom ili pozitivnom obiteljskom anamnezom za HCC
bez ciroze, s kroničnim hepatitisom C i uznapredovalom fibrozom jetre

*EASL, engl. *European Association for the Study of the Liver*, EORTC, engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

Tablica 2.

Child Pugh klasifikacija za prognozu kronične jetrene bolesti

Stupnjevanje prema Child Pugh			
Parametri	Bodovi		
	A	B	C
Ascites	nema	mali do umjeren	velik
Portalna encefalopatija	nema	I-II	III-IV
Bilirubin (μmol/L)	<51	51-102	>102
Albumin (g/L)	>34	25-34	>25
PV (%)	>60	46-60	<46
Broj bodova	1	2	3
Zbroj bodova	≤6	7-9	10-15
Prognoza	dobra	varijabilna	loša
Jednogodišnje preživljenje (%)	100	81	45
Dvogodišnje preživljenje (%)	85	57	32
Perioperativna smrtnost (%)	5-6	28	55-60

Kao najprikladniji test za praćenje visokorizične populacije prema EASL–EORTC preporuča se samo ultrazvučna pretraga jetre, dok NCCN uz UZV preporučuju i određivanje alfa fetoproteina (AFP). Porast AFP indicira dodatne slikovne metode analize jetre, CT ili MR, a PET/CT se ne smarta adekvatnom metodom. Određivanje AFP prati veliki broj lažno pozitivnih nalaza koji dovode do porasta troškova i do 80 %. Ukupni porast otkrivanja HCC od 6 % do 8 % uz određivanje AFP prema EASL–EORTC nije dovoljan da bi ovu pretragu uvrstili u svoje smjernice. Ultrazvučno

praćenje visokorizične populacije preporuča se svakih šest mjeseci. Praćenje u kraćim intervalima, svakih 3-4 mjeseca, preporuča se kod osoba kod kojih je nađen čvorčić manji od 1 cm i pacijenata kod kojih je učinjena resekcija. Budući da je cirotična jetra promijenjena fibroznim pregradama i regenerativnim čvorčićima, otkrivanje malih tumora može biti otežano i pretragu treba provoditi iskusni ultrasoničar s kvalitetnom opremom. U cirotičnoj jetri čvorčiće manje od 1 cm u promjeru treba se prvu godinu kontrolirati svaka 4 mjeseca, a potom, ako nema promjena, svakih 6 mjeseci. Nakon dvije godine bez promjene može se prijeći na praćenje svakih 6-12 mjeseci. Čvorčići veličine 1-2 cm se trebaju provjeriti CT i MR, a ako se ne dobije tipičan nalaz, potrebna je provjera biopsijom. Čvorčići veći od 2 cm s tipičnim prikazom u cirotičnoj se jetri smatraju HCC, a histološka potvrda je potrebna samo u slučaju radioloških nedoumica (11,13,15).

STUPNJEVANJE I PROGNOZA HCC

Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je odrediti stupanj HCC kako bi se predvidio ishod i donio prikladan plan liječenja. Glavne prognostičke varijable su stadij tumora, jetrena funkcija, i ukupno stanje pacijenta.

Klasifikacija tumor-nodus-metastaza (TNM) je prikladna samo za pacijente koji će se podvrći kirurškoj resekciji tumora, a ti su manjina. Samo Smjernice NCCN slijede TNM klasifikaciju za HCC. Budući da se kod većine pacijenata radi o neresektabilnom tumoru, prognoza više ovisi o stanju jetre nego o veličini tumora. Ostale smjernice preporučuju sistem *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) za predviđanje prognoze i stratifikaciju liječenja. BCLC dijeli pacijente na 5 stadija (0, A, B, C, D) pri čemu prognoza ovisi o stadiju tumora (veličina, broj, invazija krvnih žila, N1, M1), funkciji jetre (Child-Pugh) i općem stanju pacijenta (ECOG, engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*), a stratifikacija liječenja o vrijednostima bilirubina, prisustvu portalne hipertenzije i ECOG statusu (tablica 3). Tako se BCLC stadij 0 (prevalencija na Zapadu 5-10 %, u Japanu 30 %) liječi kirurškom resekcijom uz 5-godišnje preživljenje od 70 %. Transplantacija jetre kod tih pacijenata povisuje 5-godišnje preživljenje i do 80-90 %. Pacijenti s BCLC stadijem A osim resekcije i transplantacije jetre mogu imati koristi i od radiofrekventne ablacije, a medijan preživljenja je 36 mjeseci. Za pacijente sa stadijem B (multinodularni) preporučena terapija je transkateterska arterijska kemoterapija, ali je medijan preživljenja 16 mjeseci dok je za BCLC stadij C terapija sorafenib, a medijan preživljenja 11 mjeseci. Za BCLC stadij D preporuka je suportivno liječenje, a medijan preživljenja je 3 mjeseca (11-14, 16).

Tablica 3.
 Klasifikacija hepatocelularnog karcinoma prema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

Hepatocelularni karcinom					
Stadij 0 Child Pugh A	Stadij A-C Child Pugh A-B			Stadij D Child Pugh C	
vrlo rani stadij 0 jedan čvor < 2 cm ca in situ	rani stadij A ECOG 0 jedan ili 3 čvora ≤ 3 cm		srednji stadij B multinodularni	intermedijarni stadij C ECOG 1-2 invazija vene porte	terminalni stadij D ECOG 3-4
↑ portalni tlak/bilirubin	→ komorbiditet				
ne	ne	da			
resekcija	transplantacija	RF/PEI	TACE	sorafenib	suportivno liječenje
kurativno za 30-40 % pacijenata medijan preživljenja >60 mjeseci 5 godišnje preživljenje 40-70%			medijan 20 mjeseci 2 godine 8-50%	medijan 6 mjeseci 1 godina 25%	medijan 3-4 mjeseca 1 godina 11%

skraćenice: ECOG engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, koristi se za procjenu općeg stanja bolesnika, RF engl. *Radiofrequency Ablation*, radiofrekventna ablacija, PEI engl. *Percutaneous Ethanol Injection*, perkutana injekcija etanola, TACE engl. *TransArterious ChemoEmbolication*, transarterijska kemoembolizacija

LIJEČENJE

Prema svim smjernicama za sve pacijente bez ciroze jetre i one s cirozom koji imaju dobro sačuvanu jetrenu funkciju najbolja terapija je kirurška resekcija solitarnog tumora. Adjuvantna terapija prije ili poslije resekcije se ne preporuča. Za pacijente s neresektabilnim karcinomom koji je ≤ 5 cm ili one koji imaju do tri žarišne promjene od kojih je najveća promjera ≤ 3 cm (Milanski kriteriji) u ranom stadiju bolesti najbolja opcija je transplantacija jetre. Radiofrekventna ablacija najbolji je izbor za pacijente koji nisu kandidati ni za resekciju ni za transplantaciju. Smjernice NCCN i Smjernice Američke asocijacije za proučavanje bolesti jetre (AASLD, engl. *American Association for the Study of Liver Diseases*) navode da ablacija može biti i metoda liječenja, dok pacijenti čekaju transplantaciju. AASLD smjernice preporučuju transarterijsku kemoembolizaciju kao prvo liječenje za uznapredovalu bolest dok druge smjernice u ovom stadiju preporučuju sorafenib. Sorafenib je lijek za pacijente s očuvanom jetrenom funkcijom kod kojih se ne očekuje korist ranije navedenih kirurških metoda. Sistemska ili selektivna intraarterijska kemoterapija se ne preporuča (11-16).

ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

LOM kao osoba prvog kontakta ima posebno značajnu ulogu u prevenciji HCC prepoznavanjem, probirom i praćenjem visokorizičnih pojedinaca. Budući da je jasna vezna kronične infekcije HCV odnosno HBV, LOM je u poziciji da djeluje i bitno ranije nego li smjernice upućuju i to zdravstvenom izobrazbom stanovništva i promicanjem cijepjenja. Prepoznavanje

rizičnih za HCC počinje se prepoznavanjem, upućivanjem na testiranje i pravilnim evidentiranjem kroničnih nosilaca tih virusa. Tako LOM u Republici Hrvatskoj (RH) treba sve svoje pacijente koji su intraveniski ovisnici o drogama testirati na prisutnost antiHCV protutijela, budući da je prevalencija tih protutijela kod njih 30 % do 50 %, dok je u općoj populaciji 0,5 %. Intravenske ovisnike o drogama treba testirati i na prisutnost HBsAg, jer je kod njih procijenjena prevalencija od 3 %, dok je u općoj populaciji oko 0,7 % (9). Osobe s rizičnim spolnim ponašanjem, ukućane oboljelog, osobe koje su radile tetovaže ili *piercing* u nesterilnim uvjetima, one koji su primili krv prije 1993. godine, kao i osobe s povišenim vrijednostima testova funkcije jetre također treba uputiti na testiranje. I djelovanjem na nezdrave navike svojih pacijenata, bilo u konzumaciji alkohola bilo u prehrani koja rezultira metaboličkim promjenama jetre, LOM je u prilici prevenirati razvoj HCC. Kod osoba koje su zaražene HCV ili HBV LOM treba imati na umu da su čimbenici rizika za bržu progresiju kronične bolesti starija dob u vrijeme akviriranja infekcije, alkohol, prekomjerna tjelesna težina, HIV koinfekcija, muški spol, ostale koinfekcije i bolesti jetre (npr. NASH, hemokromatoza) (8,17-18). Nakon probira rizičnih, kojih u populaciji koju prosječno zbrinjava LOM u RH može biti i do 30, treba za svakog napraviti plan s odgovarajućom dinamikom praćenja sukladno preporukama (tablica 4).

Pacijenti kod kojih se postavi dijagnoza HCC suočavaju se sa značajnim fizičkim i emocionalnim stresom. Loša prognoza i zahtjevne metode liječenja kod tih pacijenata podržavaju cijelo vrijeme stres. U ranim stadijima bolesti uloga LOM je u podršci u donošenju odluka o daljnjem liječenju, slijedi zahtjevna pre i postoperativna njega, i široko simptomatsko liječenje (bol, umor, mučnina, povraćanje, anoreksija, suha

usta, utrnutost, problemi sa snom, emotivni stres, tuga, otežano disanje, vrtoglavica, problemi pamćenja) (19). U kasnijim stadijima bolesti ta je skrb ponajprije usmjerena na palijativno liječenje i skrb o umirućem pacijentu u cilju kontrole simptoma i očuvanja kvalitete života.

Tablica 4.
Dinamika praćenja visokorizičnih pacijenata

Nalaz	Praćenje
Ciroza bez suspektog čvora	ultrazvuk svakih 6 mjeseci
Ciroza + čvor <1cm	ultrazvuk svakih 4 mjeseca prvu godinu, potom, ako nema promjena svakih 6 mjeseci, a nakon 2 godine može i svakih 6-12 mjeseci
Ciroza + čvor 1-2 cm	CT ili MR, a ako se ne dobije tipičan nalaz, potrebna je biopsija

Prema smjernicama EASL, engl. *European Association for the Study of the Liver* i EORTC, engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) iz 2012. godine

ZAKLJUČAK

Porast incidencije HCC prati se u Europi i cijelom svijetu. Znanstvena istraživanja dovela su do napretka u kirurškom i nekirurškom liječenju oboljelih od HCC što je rezultiralo potrebom revizije dotadašnjih smjernica. Pravodobni probir i dijagnosticiranje ovog karcinoma od posebne je važnosti za liječenje i prognozu. LOM kao osoba prvog kontakta s centralnom ulogom unutar sustava zdravstvene skrbi od posebne je važnosti za zdravstvenu izobrazbu stanovništva, promicanje cijepljenja, probiranje, prepoznavanje i praćenje visokorizičnih pojedinaca.

L I T E R A T U R A

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Ferrante JM, Winston DG, Chen PH, de la Torre AN. Family Physicians' Knowledge and Screening of Chronic Hepatitis and Liver Cancer. *Fam Med* 2008; 40: 345-51.
3. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis 2013. Dostupno na URL adresi http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2013_final.pdf. Datum pristupa informaciji

2.8.2015.

4. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2014. godini. Dostupno na URL adresi http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/07/umrli_2014.pdf. Datum pristupa informaciji 2. 8. 2015.

5. Blehacz B, Mishra L. Hepatocellular carcinoma biology. *Recent Results Cancer Res* 2013; 190: 1-20.

6. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P i sur. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1686-95.

7. Cancer of the liver. International Agency for Research on Cancer. Dostupno na URL adresi <http://www.monographs.iarc.fr>. Datum pristupa informaciji 2.8.2015.

8. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.

9. Kaić B, Vilibić-Čavlek T, Kurečić Filipović S i sur. Epidemiologija virusnih hepatitisa. *Acta Med Croatica* 2013; 67: 273-79.

10. Di Bisceglie AM. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: S169-S171.

11. NCCN Guideline Version 2.2015 Panel Members, Hepatobiliary cancers. Dostupno na URL adresi http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Datum pristupa informaciji 2. rujna 2015.

12. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, Americal College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1328-47.

13. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.

14. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P, ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Supl. 7): vii41-8.

15. Singal A, Volk ML, Waljee A i sur. Metaanalysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 37-47.

16. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: an Update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-22.

17. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191-211.

18. Sun V, Ferrell B, Juarez G, Wagman LD, Yen Y, Chung V. Symptom concerns and quality of life in hepatobiliary cancers. *Oncol Nurs Forum* 2008; 35: E45-52.

SUMMARY

HEPATOCELLULAR CARCINOMA – NEWS IN DIAGNOSIS, FOLLOW UP AND TREATMENT AND ROLE OF FAMILY PHYSICIAN

V. BRALIĆ LANG

Valerija Bralić Lang Family Physician Office, Zagreb, Croatia

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common malignancy of the liver, the sixth most common cause of cancer and the third leading cause of cancer-related deaths worldwide. Its incidence has increased dramatically throughout the world mainly driven by the increasing numbers of persons with long-standing chronic hepatitis C virus (HCV) infection who develop cirrhosis. Although 90% of HCV-associated HCC cases occur concurrently with cirrhosis, 30% to 50% of liver cancers associated with chronic HBV occur in the absence of cirrhosis. Since most people with chronic hepatitis are asymptomatic until cirrhosis or HCC is established, initial diagnosis and management of chronic hepatitis rely on primary care physicians to identify and screen high-risk individuals. Studies show that family physicians have inadequate knowledge about screening and counseling for chronic hepatitis and HCC. There is evidence of advances in surgical and nonsurgical therapies in the treatment of HCC, thus different associations have updated their recommendations following these clinical and scientific advances. The aim of this review is to make family physicians familiar with novelties in identifying high-risk patients, implementing an appropriate screening strategy, diagnosis and treatment, and to assist them in the decision-making process according to evidence based data.

Key words: hepatocellular carcinoma, screening, diagnosis, family physician