

Pristop k bolniku s sumom na neoplazmo jeter, žolčnega voda in trebušne slinavke

Approach to the patient with suspected neoplasm of liver, bile ducts and pancreas

Jan Drnovšek*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 2, 3: 71–77

Ključne besede: incidentalom, neoplazma, cista, karcinom

Keywords: incidentaloma, neoplasm, cyst, carcinoma

IZVLEČEK

Naključno ugotovljene lezije jeter, žolčnih vodov in trebušne slinavke predstavljajo heterogeno skupino lezij, ki so običajno klinično asimptomatske. Med seboj se razlikujejo glede na videz, etiologijo ter maligni potencial. Kljub temu, da so tovrstne lezije večinoma benigne narave, jih moramo ustrezno prepoznavati in pravilno opredeliti. Njihova incidenca v svetovnem merilu narašča zaradi široke dostopnosti in dobre kvalitete slikovnih preiskav trebuha. Transabdominalni ultrazvok trebuha je po navadi prva slikovna preiskava, ki jo nato, če ne moremo nesporno opredeliti benigne etiologije lezije, nadgradimo s superiornejšimi radiološkimi metodami kot sta računalniška tomografija ali magnetno resonančno slikanje. Pri obravnavi bolnikov z naključno ugotovljenimi lezijami jeter, žolčnega voda in trebušne slinavke namenimo posebno pozornost bolnikom z dejavniki tvegajnja za nastanek raka prebavil in zato potrebujejo redno sledenje.

ABSTRACT

Incidentally detected lesions of the liver, bile ducts and pancreas represent a heterogeneous group of lesions that are usually clinically asymptomatic. They differ in terms of appearance, aetiology and their malignant potential. Even though these types of lesions are mostly benign, their proper recognition and correct evaluation are necessary. Their incidence is increasing worldwide due to the wide availability and good quality of abdominal imaging. A transabdominal ultrasound of the abdomen is usually the first imaging examination, which is upgraded with superior radiological methods such as computed tomography or magnetic resonance imaging if the benign aetiology of the lesion cannot be determined beyond doubt. When treating patients with incidentally found lesions of the hepato-pancreato-biliary tract, we pay special attention to patients with risk factors for gastrointestinal cancer and therefore need regular screening.

*asist. Jan Drnovšek, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jan.drnovsek@kclj.si

UVOD

Asimptomatske lezije jeter, žolčnih vodov in trebušne slinavke predstavljajo heterogeno skupino lezij, ki jih običajno ugotovimo naključno. Njihova prevalenca se je v zadnjih letih pomembno povečala zaradi dostopnosti in kakovosti slikovnih preiskav. Med seboj se razlikujejo po morfoloških značilnostih in etiologiji, čemur sledi pristop k njihovi obravnavi. Zaradi raznolikega malignega potenciala je ključna njihova pravilna opredelitev. Pri obravnavi bolnikov s tovrstnimi lezijami namenimo posebno pozornost bolnikom, ki imajo zaradi svoje osnovne bolezni povišano tveganje za nastanek raka prebavil in potrebujejo redno preseganje.

JETRNE LEZIJE

Asimptomatske jetrne lezije so pogosta naključna najdba radioloških preiskav trebuha (1). Njihova incidenca je v porastu v zadnjem desetletju zaradi široke dostopnosti in kvalitete slikovnih preiskav trebuha, predvsem transabdominalnega ultrazvoka (UZ) in računalniške tomografije (CT) (2). Naključno ugotovljene lezije jeter so pogoste, najdemo jih pri 10 % do 33 % vseh bolnikov, ki so opravili slikovno preiskavo zaradi kakršnih koli, z najdbo tudi nepovezanih vzrokov. Velika večina teh najdb je benigne etiologije (3). V diagnostiki jetrnih lezij je ključno poznavanje bolnikovih pridruženih bolezni, saj te usmerjajo nadaljnjo obravnavo. Večina bolnikov z novoodkritimi jetrnimi lezijami namreč nima simptomov, prav tako tudi klinični pregled po navadi posebnosti ne pokaže (4). Znaki in simptomi bolnikovih težav pa so lahko posledica osnovne jetrne bolezni (na primer jetrne ciroze) ali pa so z lezijo vzročno povezani (na primer razširjena maligna bolezen).

Prepoznavna bolnikovih dejavnikov tveganja omogoča ustrezno usmerjanje diagnostičnih postopkov, predvsem v skupinah bolnikov, kjer obstaja velika verjetnost, da je novoodkrita lezija maligne narave (5). K bolnikom z visokim tveganjem prištevamo starejše bolnike, s pridruženimi jetrnimi boleznimi kot so jetrna ciroza, okužba s hepatitisom B in C, primarni

sklerozirajoči holangitis, avtoimuni hepatitis ter bolezni jeter kot sta hemokromatoza in Wilsonova bolezen. V anamnezi usmerjeno povprašamo o škodljivem uživanju alkohola ter rabi androgenov, kontraceptivov in anabolikov. Pozorni smo na prisotnost komponent metabolnega sindroma in njemu pridružen nealkoholni steatohepatitis (6). Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni ali se zdravijo zaradi raka, pomislimo, da gre za zasevke osnovne bolezni. Bolniki z nizkim tveganjem so običajno mlajši (< 45 let), nimajo družinske obremenitve z rakom, znane jetrne bolezni ali zgoraj naštetih dejavnikov tveganja. V primeru, ko klinična anamneza ni znana in se zdi, da je tveganje za bolnika oziroma maligno naravo novo ugotovljene jetrne lezije nizko, je pomembno jasno navesti, da so morfološke značilnosti lezije skladne z benigno etiologijo, ki ne zahteva nadaljnje opredelitve (1, 3, 7).

Pri diagnostiki jetrnih lezij, ki jih ne moremo enoznačno opredeliti s transabdominalnim ultrazvokom, se poslužimo drugih slikovnih preiskav, predvsem CT abdomna s kontrastnim sredstvom in magnetno resonančnega slikanja (MR). Solidne lezije, večje od 10 mm, katerih benigne etiologije nismo nesporno potrdili, namreč potrebujejo opredelitev s CT ali MR. UZ vodena biopsija lezije je indicirana, kadar slikovne preiskave narave lezije ne pojasnijo (7).

Jetrni hemangiomi so najpogostejši benigni jetrni tumorji. Njihova prevalenca je ocenjena na 0,4 do 20 %, pogostejši so pri ženskah (8). Zelo redko so asimptomatski. Zaradi značilnega videza lahko diagnozo postavimo zgolj s slikovnimi preiskavami. Kirurško zdravljenje je potrebno zgolj v redkih primerih in je indicirano le pri velikih, simptomatskih hemangiomih. Glede na priporočila ameriškega in evropskega združenja za gastroenterologijo, sledenje hemangiomov značilnega, nesuspektnega izgleda, ni potrebno (9).

Fokalna nodularna hiperplazija (FNH) predstavlja drugi najpogostejši benigni jetrni tumor s prevalenco med 0,3 in 3 % populacije. FNH se pogosteje pojavlja pri ženskah, navadno med 40. in 60. letom starosti (9). FNH je po navadi naključno ugotovljena, saj le

redko povzroča klinične simptome. Tipične lezije je mogoče jasno prepoznati in opredeliti z uporabo kontrastnih slikovnih preiskav. V nejasnih primerih je za razlikovanje FNH od jetrnega adenoma priporočena jetrna biopsija. Asimptomatske FNH ne potrebujejo zdravljenja. Pri ženskah, ki uporabljajo oralno kontracepcijo je priporočeno spremljanje dinamike velikosti FNH enkrat letno prva tri leta po postavitvi diagnoze (10).

Jetrni adenomi so redki benigni jetrni tumorji. Njihova prevalenca je ocenjena na okoli 0,01 %. Najpogosteje se pojavljajo pri ženskah po 30. letu starosti, zlasti v povezavi z jemanjem oralne kontracepcije in prekomerne telesne teže (9), zato je uporaba oralnih kontraceptivov, materničnih vsadkov, ki sproščajo hormone in anabolnih steroidov po postavitvi diagnoze kontraindicirana. Zaradi možnosti maligne transformacije ali krvavitve priporočamo resekcijo adenomov, večjih od petih centimetrov. Manjše adenome je smiselno spremljati s CT ali MR vsakih 6–12 mesecev (9, 10).

Jetrne ciste pri ultrazvočni preiskavi trebuha naključno najdemo pri 3–5 % preiskovancev. Enostavne ciste so navadno manjše od 1 cm in asimptomatske (11). Večje ciste lahko povzročajo simptome kot so tiščanje v epigastriju, zgodnja sitost ali neznačilne bolečine v trebuhu. Enostavne ciste je potrebno ločiti od biliarnih cistadenomov in ehinokoknih cist s pomočjo superiornejših slikovnih preiskav kot sta CT in/ali MR jeter. Nadaljnja opredelitev cističnih sprememb s CT je potrebna, kadar imajo zaskrbljujoče znake kot so neenakomerna zadebelitev stene, muralni noduli, septe znotraj ciste, kalcinacije ali drugi vključki. Asimptomatske enostavne ciste ne potrebujejo zdravljenja. Kadar večje ciste povzročajo simptome, je indicirana njihova oskrba, bodisi sklerozacija ali kirurška resekcija (11).

Rak jetrnih celic (angl. *hepatocellular carcinoma*, HCC) je najpogostejši primarni rak jeter. Njegova incidenca zadnja desetletja narašča tako v svetu, kot pri nas. HCC je peti najpogostejši rak in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Večina, skoraj 90 %

bolnikov s HCC ima jetrno cirozo, ob čemer pa se pri bolnikih s kroničnim virusnim hepatitisom B in hemokromatozo HCC lahko pojavi še pred nastopom jetrne ciroze (12). K najpogostejšim vzrokom za nastanek HCC prištevamo okužbo z virusom hepatitisa B in C, prekomerno uživanje alkohola ter izpostavljenost aflatoksinu. Jetrna ciroza je tako najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek HCC, ne glede na etiologijo ciroze, vendar je incidenca HCC višja v primeru posthepatitične jetrne ciroze. Ob epidemiji debelosti in naraščajočo incidenco nealkoholnega steatohepatitisa, postaja omenjena etiologija jetrne bolezni čedalje pomembnejši dejavnik tveganja za nastanek HCC. Pri bolnikih z jetrno cirozo ali drugimi dejavniki tveganja, je indicirano UZ presejanje bolnikov na HCC vsakih 6 mesecev. Pri bolnikih z jetrno cirozo in lezijah, ki so večji od 10 mm ima CT s kontrastnim sredstvom osrednjo vlogo pri postavitvi diagnoze HCC. Ameriško združenje za radiologijo (*American College of Radiology*) je ustvaril sistem LI-RADS (iz angl. Liver Imaging Reporting and Data System), na podlagi katerega, lahko postavimo radiološko diagnozo HCC. Ta upošteva velikost lezije (< 10 mm, 10–19 mm, ≥ 20 mm), obarvanje v arterijski fazi (hiper, izo- ali hipovaskularnost), izgled izplavljanja kontrastnega sredstva, prisotnost obarvane kapsule okoli lezije in rast lezije (minimalno povečanje za 5 mm in ≥ 50 % povečanje premera lezije v ≤ 6 mesecih ali ≥ 100 % povečanje v ≤ 1 letu). Če bolnik nima jetrne ciroze, je za opredelitev lezije potrebna biopsija, enako tudi v primeru vsake jetrne lezije v cirotičnih jetrih z nedignostičnim izvidom CT in/ali MR s kontrastnim sredstvom. Spremembe v cirotičnih jetrih, manjše od enega centimetra, terjajo spremljanje z uporabo ene izmed slikovnih metod vsake 4 mesece, eno leto (13).

LEZIJE ŽOLČNIKA IN ŽOLČNIH IZVODIL

Dilatacija žolčnega voda. Skupni žolčni vod normalno prečno meri do 6 mm, čemer dodamo 1 mm širine za vsako dekada nad 60. letom starosti (7, 14). Pri asimptomatskih bolnikih po holecistektomiji v preteklosti, z normalnim hepatogramom, menimo,

da je skupni žolčni vod premera do 10 mm še primerno širok (15, 16). V primeru suma na ekstrabiliarno obstrukcijo maligne ali benigne narave se poslužimo endoskopskega ultrazvoka ali MR holangiopankreatikografije (MRCP). Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) je terapevtska metoda z namenom razrešitve obstrukcije, ne glede na njeno etiologijo (7).

Polipi žolčnika. Bolnike, pri katerih smo naključno odkrili polip žolčnika, velikosti 10 mm in več, napotimo k abdominalnemu kirurgu za predvideno holecistektomijo (17). Polipi žolčnika, velikosti do 9 mm, potrebujejo spremljanje in sicer prvič čez 6 mesecev, kasneje enkrat letno. Če nimajo dinamike rasti, lahko njihovo sledenje verjetno opustimo po petih letih, saj je verjetnost maligne alteracije nizka (18). Polipi manjši od 5 mm in brez dinamike rasti, imajo glede na izsledke številnih tujih študij praktično nično tveganje za nastanek raka žolčnika. Posebno previdni smo pri bolnikih s primarnim sklerozirajočim holangitisom in polipi žolčnika, kajti ti so bistveno bolj ogroženi za nastanek raka žolčnika in jih zato ultrazvočno spremljamo na 6 mesecev, za holecistektomijo pa se odločimo prej (19).

Zadebelitev stene žolčnika. Normalna debelina stene žolčnika znaša 3 mm. *Adenomiomatoza žolčnika* je pogosta, benigna najdba, ki nastane zaradi proliferacije epitela in/ali gladkih mišičnih vlaken v steni žolčnika (20). Adenomiomatozo ponavadi naključno odkrijemo pri ultrazvočnem pregledu abdomna, za potrditev diagnoze se poslužimo MR, ki je v tem primeru bolj občutljiv in specifičen kot CT (21).

Holangiokarcinom je rak žolčnih vodov, ki razmeroma redka oblika raka, predstavlja manj kot 1 % vseh malignomov ter okvirno 3 % vseh gastrointestinalnih tumorjev (22). Glede na anatomsko lokalizacijo razlikujemo intrahepatični, perihilarni (Klatskinov tumor) in ekstrahepatični holangiokarcinom (23). Intrahepatični holangiokarcinom predstavlja 15 % vseh primarnih intrahepatičnih tumorjev in je za hepatocelularnim karcinomom drugi najpogostejši primarni rak jeter (24). Holangiokarcinom ima na splo-

šno zelo slabo prognozo, z visoko stopnjo ponovitve po operativnem in dopolnilnem kemoterapevtskem zdravljenju. Kljub razvoju kirurških tehnik in novih možnosti sistemskega zdravljenja je petletno preživetje nizko in znaša do 10 % (25).

LEZIJE PANKREASA

Pankreatične cistične neoplazme (PCN) predstavljajo heterogeno skupino cističnih lezij, ki jih običajno ugotovimo naključno. Pri obravnavi in sledenju cističnih lezij pankreasa je ključna pravilna opredelitev, saj se njihov maligni potencial za nastanek raka trebušne slinavke pomembno razlikuje, s tem pa je povezana odločitev glede spremljanja in morebitnega kirurškega posega. V grobem jih lahko razdelimo v dve glavni kategoriji, to so mucinozne in ne-mucinozne neoplazme. Mucinozne neoplazme obdaja visokoprizmatški epitelij, ki izloča mucin. Makroskopsko je vsebina mucinoznih cist visoko viskozna, vlecljiva, z značilno povišano koncentracijo tumorskega označevalca karcinoembrionalnega antigena (CEA) nad 192 ng/ml. Nemucinozne neoplazme obdaja kuboidni epitelij, ki mucina in CEA ne izloča (26).

Razlikujemo psevdociste, serozne cistične neoplazme, solidne psevdopapilarne neoplazme, cistične pankreatične nevroendokrine tumorje, mucinozne cistične neoplazme in intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme.

Psevdociste so zaplet akutnega pankreatitisa. Nastanejo lahko v parenhimu trebušne slinavke ali ob njej. Sestavljene so iz propadlega tkiva, organizirane ne-kroze in vnetnih celic ter so pretežno tekočinske vsebine. Obdaja jih fibrozna ovojnica, brez pravega epitelijskega. Psevdociste nimajo malignega potenciala in zato ti bolniki ne potrebujejo spremljanja (26). Psevdociste lahko postanejo simptomatske zaradi svoje velikosti in pritiska na priležne organe.

Serozne cistične neoplazme, znane tudi pod imenom serozni cistadenom, so skupek številnih mikrocist, ki jih obdaja kuboidni epitelij. Na slikovnih preiskavah je prisoten značilen izgled satovja (angl. *honeycomb*

pattern). Pogosteje se pojavljajo pri ženskem spolu, predvsem med 50. in 70. letom starosti. Serozne cistične neoplazme praktično nimajo malignega potenciala, zato spremljanje ni potrebno. Če zaradi svoje velikosti postanejo simptomatske (bolečina, vzrok pankreatitisa, biliarna ali gastrointestinalna obstrukcija) je indicirano kirurško zdravljenje (26, 27).

Solidne psevdopapilarne neoplazme so delno cistične, delno solidne lezije, ki jih obdaja kuboidni epitel in fibrozna psevdokapsula. Pojavljajo se predvsem pri mlajših bolnicah. Zaradi zmernega malignega potenciala je indicirano kirurško zdravljenje, dolgoročno preživetje pa odlično (26, 27).

Cistični pankreatični neuroendokrini tumorji predstavljajo približno 15 odstotkov vseh neuroendokrinih neoplazem. Vzniknejo predvsem v področju glave trebušne slinavke pri starosti med četrto in šesto dekada. Na slikovnih preiskavah izstopa njihova hipervaskularnost, vendar se za razlikovanje od ostalih vrst PCN velikokrat poslužimo EUZ vodene punkcije lezije. Asimptomatske cistične neuroendokrine neoplazme imajo nižji maligni potencial kot solidne neoplazme in jih zato do velikosti 2 cm le spremljamo (26–28).

Mucinozne cistične neoplazme se pojavljajo pretežno pri bolnicah in sicer v srednjem starostnem obdobju. Na slikovnih preiskavah vidimo makrocistično lezijo, pogosto s kalcinacijami. Lezije, ki so večje od 3 cm oziroma imajo pridružene druge nevarnostne dejavnike, obravnavamo kot visoko rizične za maligno alteracijo (26–28).

Intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme (IPMN) so najpogostejša vrsta PCN. Pojavljajo se v vseh segmentih trebušne slinavke, a najpogosteje jih najdemo v področju glave pankreasa, lahko so solitarne ali multiple. Glede na povezavo z pankreatičnim sistemom izvodil razlikujemo IPMN stranskih vodov, IPMN glavnega voda in IPMN mešanega tipa. Vse IPMN imajo maligni potencial, ki pa je odvisen od komunikacije z glavnim pankreatičnim vodom, njegovo dilatacijo, velikostjo lezije, hitrostjo rasti in pri-

sotnostjo muralnih nodulov ali solidne komponente (26–28).

Enotnih smernic za obravnavo in spremljanje PCN ni, obstajajo pa priporočila evropskega združenja (2018), priporočila *American College of Gastroenterology* (2018), priporočila ameriškega združenja za gastroenterologijo (2015), revidirana Fukuoka priporočila (2017) in priporočila ameriškega združenja za radiologijo (2017), ki se razlikujejo glede na intervale spremljanja in obravnavo bolnikov s PCN. Kljub razlikam v priporočilih za sledenje PCN, so ta enotna glede nevarnostnih dejavnikov, ki so: prisotnost muralnega nodula ali solidne komponente, dilatacija glavnega pankreatičnega voda, velikost lezije ≥ 3 –4 cm ali pozitiven citološki izvid tanko-igelne endoskopsko ultrazvočno (EUZ) vodene aspiracije vsebine ciste. Druga pomembna merila, ki jih je treba upoštevati, vključujejo hitro rast ciste (≥ 5 mm/leto), povišane ravni serumskega označevalca Ca 19-9, novonastalo sladkorno bolezen in akutni pankreatitis, za katerega domnevamo, da je etiološko povezan s cistično lezijo (27, 28).

Prisotnost zlatenice, intramuralnega nodula (≥ 5 mm) ali solidne komponente v cisti, pozitivni citološki izvid ali dilatiran glavni pankreatični vod ≥ 10 mm predstavljajo jasne indikacije za kirurško resekcijo, saj gre zelo verjetno že za maligno alteracijo PCN in je potrebna predstavitev na multidisciplinarnem konziliju (26, 28).

Priporočila različnih združenj za sledenje pankreatičnih cist temeljijo na velikosti lezije ob njenem odkritju ob predpostavki, da ni prisotnih tveganjih ali zaskrbljujočih znakov. Evropske smernice iz leta 2018 predlagajo MRI ali EUZ na 6 mesecev v prvem letu sledenja in nato enkrat letno, ob čemer se svetuje tudi določitev serumskega označevalca Ca 19-9 in klinični pregled. Ameriška priporočila so zaenkrat edina, ki predlagajo opustitev spremljanja v primeru odsotnosti dinamike lezije po petih letih sledenja. Odločitev glede spremljanja PCN mora biti premišljena, upoštevajoč vrsto lezije, starost bolnika, stanje

splošne telesne zmogljivosti, njegove pridružene bolezni ter morebitne klinične posledice (26–28).

Rak trebušne slinavke. V pankreasu lahko vznikne več vrst neoplazem, 85–90 % rakov predstavlja duktalni adenokarcinom, zato pod pojmom rak trebušne slinavke smatramo prav to obliko (29).

Rak trebušne slinavke se najpogosteje pojavi pri starejših bolnikih. Začetna prezentacija je odvisna od lokacije tumorja. Tumori korpusa in repa trebušne slinavke so navadno diagnosticirani v bolj napredovalih stadijih kot tumorji glave, kjer zaradi pritiska tumorske mase pride do obstrukcije skupnega žolčnega voda in/ali pankreatičnega voda (30). Pri bolnikih s simptomi, kot so hujšanje, bolečine, zlatenica in z UZ ugotovljene spremembe v trebušni slinavki, opravimo CT abdomna s kontrastnim sredstvom. Če gre za resektabilen tumor, histološka potrditev pred operacijo ni potrebna (31). Če je tumor mejno resektabilen oz. najdemo lokalno napredovalo bolezen, je potrebno opraviti EUZ vodeno biopsijo tumorja. Če so že na CT vidni jetrni zasevki, opravimo na njih biopsijo, saj je patološka potrditev diagnoze pogoj za sistemsko kemoterapijo. Potrebno je poudariti, da je perkutana biopsija trebušne slinavke kontraindicirana pri potencialno resektabilnih tumorjih (31).

ZAKLJUČEK

Lezije jeter, žolčnega sistema in trebušne slinavke so pogosta naključna najdba opravljenih slikovnih preiskav trebuha. Pomembna je njihova pravilna opredelitev, pri nadaljnji obravnavi pa je potrebno poznavanje bolnikovih pridruženih stanj in bolezni. Posebno pozornost namenimo bolnikom, ki imajo povišano tveganje za nastanek raka prebavil.

Literatura

1. Gore RM, Pickhardt PJ, Morteale KJ, Talamonti MS, Berland LL, Pandharipande PV, et al. Management of incidental liver lesions on CT: a white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14: 1429-37.
2. Choi SH, Kwon HJ, Lee SY, Park HJ, Kim MS, Sohn JH, et al. Focal hepatic solid lesions were incidentally detected on initial ultrasonography in 542 asymptomatic patients. *Abdom Radiol* 2016; 41: 265-72.
3. Mayo Z, Kennedy S, Gao Y, Miller BJ. What is the clinical importance of incidental findings on staging CT scans in patients with sarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2019; 477: 730-37.
4. Semaan A, Branchi V, Marowsky AL. Incidentally detected focal liver lesions – a common clinical management dilemma revisited. *Anticancer Res* 2016; 36: 2923–32.
5. Elnahal SM, Shinagare AB, Szymonifka J, Hong TS, Enzinger PC, Mamon HJ. Prevalence and significance of subcentimeter hepatic lesions in patients with localized pancreatic adenocarcinoma. *Pract Radiat Oncol* 2012; 2: 89-94.
6. Fateen W, Ryder SD. Screening for hepatocellular carcinoma: patient selection and perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* 2017; 4: 71-79.
7. Bird J, Brahm G, Fung C, Kirkpatrick I. Recommendations for the Management of Incidental Hepatobiliary Findings in Adults: Endorsement and Adaptation of the 2017 and 2013 ACR Incidental Findings Committee White Papers by the Canadian Association of Radiologists Incidental Findings Working Group. *Can Assoc Radiol J* 2020; 71: 437-47.
8. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour-like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986; 39: 183-8.
9. Marrero JA, Ahn J, Reddy RK. Gastroenterology on behalf of the PPC of the AC of ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Focal Liver Lesions. *American Journal of Gastroenterology* 2014; 109: 1328-42.
10. Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1441-54.
11. Mazza OM, Fernandez DL, Pekolj J, Pfaffen G, Sanchez Clariá R, Molmenti EP, et al. Management of nonparasitic hepatic cysts. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 733-9.
12. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Aetiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017 01; 3: 1683-91.
13. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018; 69: 182-236.

14. Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, et al. Management and follow-up of gallbladder polyps: joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and Other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery – European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol* 2017; 27: 3856-66.
15. Matcuk GR Jr, Grant EG, Ralls PW. Ultrasound measurements of the bile ducts and gallbladder: normal ranges and effects of age, sex, cholecystectomy, and pathologic states. *Ultrasound* 2014; 30: 41-48.
16. McArthur TA, Planz V, Fineberg NS, Berland LL, Lockhart ME. CT evaluation of common duct dilation after cholecystectomy and with advancing age. *Abdom Imaging* 2015; 1581-86.
17. Cairns V, Neal CP, Dennison AR, Garcea G. Risk and cost-effectiveness of surveillance followed by cholecystectomy for gallbladder polyps. *Arch Surg* 2012; 147: 1078-83.
18. Bhatt NR, Gillis A, Smoothey CO, Awan FN, Ridgway PF. Evidence-based management of polyps of the gall bladder: a systematic review of the risk factors of malignancy. *Surgeon* 2016; 14: 278-86.
19. Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, et al. Management and follow-up of gallbladder polyps: joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and Other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery – European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol* 2017: 3856-66.
20. Yoon JH, Cha SS, Han SS, Lee SJ, Kang MS. Gallbladder adenomyomatosis: imaging findings. *Abdom Imaging* 2006; 31: 555-63.
21. Hammad AY, Miura JT, Turaga KK, Johnston FM, Hohenwarter MD, Gamblin TC. A literature review of radiological findings to guide the diagnosis of gallbladder adenomyomatosis. *HPB Oxford* 2016; 18: 129-35.
22. Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 221-32.
23. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014; 383: 2168-79.
24. Plentz RR, Malek NP. Clinical presentation, risk factors and staging systems of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 245-52.
25. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012; 61: 1657-69.
26. Buerlein R, Sham V. Management of pancreatic cysts and guidelines: what the gastroenterologist needs to know. *Ther Adv Gastrointest Endos* 2021; 14 :1-21.
27. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BC, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 464-79.
28. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018; 67: 789-804.
29. Kern SE, Goggins MG, Hruban R. Pancreas cancer: molecular biology and genetics. V: *Gastrointestinal Oncology: Principal and Practise*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
30. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005; 7: 189-97.
31. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: 56-68.