



# Incidentalomi jeter – klinična pot

## Hepatic incidentalomas – a clinical pathway

Martin Zaplotnik\*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana;*

<sup>2</sup> *Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 44–53

**Ključne besede:** *incidentalomi jeter, jetrna ciroza, hepatocelularni karcinom, diagnostično slikanje, biopsija.*

**Keywords:** *hepatic incidentalomas, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, diagnostic imaging, biopsy.*

### IZVLEČEK

Jetrne lezije predstavljajo pogosto najdbo v klinični praksi, njihova obravnava pa zahteva strukturiran pristop, ki vključuje klinično ozadje, laboratorijske podatke, napredne slikovne tehnike ter po potrebi histološko potrditev. Osnovni začetni korak je razlikovanje med benignimi in malignimi spremembami, pri čemer ima prisotnost jetrne ciroze ključno vlogo, saj pomembno usmerja tako diagnostične kot terapevtske korake. V necirotičnih jetrih so lezije večinoma benigne narave, najpogosteje hemangiomi, fokalna nodularna hiperplazija ali hepatocelularni adenomi, zato je poudarek na zanesljivi opredelitvi in izogibanju nepotrebnim invazivnim postopkom. Nasprotno pa je v cirotičnih jetrih vsak novoodkrit nodul potencialno hepatocelularni karcinom, zato diagnostika temelji predvsem na prepoznavanju značilnih slikovnih kriterijev. Pri hepatocelularnem karcinomu se široko uporablja barcelonska klasifikacija, ki zdru-

### ABSTRACT

Hepatic lesions are a frequent finding in clinical practice, and their evaluation requires a structured approach that incorporates clinical context, laboratory data, advanced imaging techniques, and, when indicated, histological confirmation, particularly when imaging results are inconclusive. The essential initial step is distinguishing between benign and malignant changes, with the presence of liver cirrhosis playing a pivotal role, as it significantly influences both diagnostic and therapeutic pathways. In non-cirrhotic livers, most lesions are benign—most commonly haemangiomas, focal nodular hyperplasia, or hepatocellular adenomas—where the focus is on reliable characterisation and avoidance of unnecessary invasive procedures. Conversely, in cirrhotic livers, any newly detected nodule is considered potentially hepatocellular carcinoma, and diagnostic assessment therefore relies primarily on recognising characteristic imaging criteria. For hepatocellular carcinoma, the widely used

\*asist. Martin Zaplotnik, dr. med., specialist gastroenterologije

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Email: martin.zaplotnik@kclj.si

žuje tumorske parametre, ohranjenost jetrne funkcije in bolnikovo zmogljivost ter na tej osnovi usmerja nadaljnje zdravljenje. Multidisciplinarni pristop je ključen v vseh fazah obravnave, saj omogoča individualizirano in optimalno klinično odločanje. Standardizirana klinična pot, skupaj z uvajanjem sodobnih diagnostičnih in terapevtskih možnosti, prispeva k zgodnejšemu prepoznavanju malignih sprememb in boljšim izidom zdravljenja.

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification guides treatment decisions by integrating tumour features, liver function, and patient performance status. Employing a multidisciplinary approach at every stage enhances clinical decision-making and ensures individualised patient care. A standardised clinical pathway, combined with the incorporation of modern diagnostic and therapeutic modalities, contributes to earlier detection of malignant lesions and improved treatment outcomes.

## UVOD

Fokalne jetrne lezije predstavljajo vse pogostejšo klinično najdbo, predvsem zaradi širše dostopnosti slikovnih metod, kot sta ultrazvok in računalniška tomografija, ki se pogosto uporabljata pri obravnavi nespecifičnih težav. Ocenjuje se, da ima 20–30 odstotkov odraslih vsaj eno fokalno spremembo v jetrih, pri čemer večino predstavljajo benigne lezije, kot so hemangiomi, fokalna nodularna hiperplazija in enostavne ciste (1). Kljub visoki pogostnosti benignih sprememb ostaja ključno zgodnje razlikovanje od malignih lezij, saj pravočasno prepoznavanje primarnega jetrnega raka ali metastatske bolezni pomembno vplivata na prognozo in terapevtske možnosti.

Hepatocelularni karcinom (HCC) je najpogostejši primarni malignom jeter in predstavlja več kot 90 odstotkov vseh primarnih jetrnih rakov. Povezan je predvsem s kroničnimi jetrnimi boleznimi, zlasti s cirozo ter okužbo z virusoma hepatitisa B in C (2, 3). Po globalnih epidemioloških podatkih je HCC šesti najpogostejše diagnosticiran rak in tretji najpogostejši vzrok smrti zaradi raka na svetu (4). Drugi pomemben primarni maligni tumor jeter je intrahepatični holangiokarcinom (iCCA), katerega incidenca v zadnjih desetletjih narašča in trenutno znaša približno 0,5–3,4 primera na 100.000 prebivalcev letno (5). Poleg primarnih jetrnih rakov so jetra tudi najpogostejša lokacija zasevkov številnih solidnih tumorjev; pri kolorektalnem raku se jetrne metastaze razvijejo pri okoli 50 odstotkih bolnikov med potekom bolezni (6).

Zaradi raznolike etiologije ter različnih kliničnih implikacij je obravnava jetrnih lezij kompleksna in zahteva multidisciplinarni pristop, ki vključuje hepatologa oziroma gastroenterologa, radiologa, kirurga in onkologa. Mednarodne smernice (EASL, AASLD, ESMO) poudarjajo pomen strukturirane klinične poti, ki vključuje podrobno anamnezo, laboratorijske teste, uporabo naprednih slikovnih metod ter po potrebi histološko potrditev (2, 3, 7).

## KLASIFIKACIJA JETRNH LEZIJ

Fokalne jetrne lezije zajemajo široko paleto benignih, malignih in mejnih sprememb. Njihova natančna opredelitev je ključnega pomena, saj se pristopi k obravnavi med posameznimi skupinami bistveno razlikujejo.

### Benigne lezije

#### *Solidne lezije*

- **Kavernozni hemangiom**

Kavernozni hemangiom je najpogostejša benigna jetrna sprememba, z ocenjeno prevalenco do 20 odstotkov v splošni populaciji. Večina teh lezij je asimptomatskih in odkritih naključno. Značilni slikovni znaki vključujejo obrobno nodularno kontrastno nasičenje z zaporednim centripetalnim polnjenjem na kontrastnih preiskavah. Zdravljenje je indicirano le pri zelo velikih ali simptomatskih spremembah (1, 8).

- **Fokalna nodularna hiperplazija (FNH)**

FNH je druga najpogostejša benigna jetrna lezija, ki se tipično pojavlja pri ženskah v rodni dobi. Za njo je značilna centralna fibrozna brazgotina, ki jo pogosto prepoznamo tudi slikovno. Ko je diagnoza zanesljivo potrjena, FNH ne zahteva zdravljenja ali sledenja (1, 8).

- **Hepatocelularni adenom (HCA)**

HCA je redkejši, vendar klinično pomemben zaradi tveganja za krvavitev in možnost maligne preobrazbe. Najpogosteje se pojavlja pri ženskah, povezan pa je z uporabo peroralnih kontraceptivov ali anaboličnih steroidov. Molekularna klasifikacija (HNF1A-inaktivirani, vnetni,  $\beta$ -katenin aktivirani in neuvrščeni) ima prognostični pomen, saj je  $\beta$ -katenin aktivirani podtip visokorizičen za maligno transformacijo (9).

### *Cistične lezije*

- **Enostavne jetrne ciste**

Gre za pogoste, povsem benigne spremembe, ki so običajno asimptomatske. Na ultrazvoku so anehogene, tankostenske, brez sept in kontrastnega nasičenja; praviloma ne zahtevajo nadaljnje obravnave (1).

- **Policistična bolezen jeter**

Pojavi se lahko samostojno ali v okviru policistične ledvične bolezni. Simptomi nastopijo predvsem zaradi masnega učinka velikih cist, ki lahko zahtevajo dodatno obravnavo (1).

- **Biliarni cistadenomi**

To so redke cistične novotvorbe z malignim potencialom. Po potrjeni diagnozi je priporočljiva kirurška odstranitev (1).

- **Hidatidna cista (ehinokokoza)**

Parazitska okužba, najpogosteje posledica *Echinococcus granulosus*. Klinična slika variira od asimptomatskih primerov do zapletenih stanj, kot so ruptura ali sekundarna okužba. Zdravljenje vključuje antiparazitike, perkutane posege ali kirurško resekcijo, odvisno od stadija bolezni (10).

### *Infekcijske lezije*

- **Jetrni absces**

Abscesi so lahko piogeni ali amebični. Bolniki imajo običajno povišano telesno temperaturo, bolečino v zgornjem desnem kvadrantu ter laboratorijske znake vnetja. Slikovno so videti hipoehogeni ali hipodenzni, pogosto z obročastim kontrastnim nasičenjem. Standardno zdravljenje vključuje antibiotike, pri večjih spremembah pa tudi perkutano drenažo (11).

### *Druge benigne entitete*

- **Nodularna regenerativna hiperplazija**

Redka difuzna sprememba, ki je pogosto povezana z vaskularnimi motnjami ali različnimi sistemskimi boleznimi. Lahko vodi v necirotično portalno hipertenzijo (1).

- **Vnetni psevdotumor**

Gre za benigno, tumorju podobno lezijo, ki lahko radiološko posnema malignom. Lahko se spontano zmanjša ali dobro odgovori na protivnetno terapijo (1).

### *Maligne lezije*

#### *Primarni jetrni tumorji*

- **Hepatocelularni karcinom (HCC)**

Najpogostejši primarni jetrni malignom, ki praviloma nastane v ozadju ciroze ali kronične okužbe z virusom hepatitisa B ali C. Pri bolnikih s cirozo lahko diagnozo postavimo že na podlagi značilnih slikovnih kriterijev, brez potrebe po biopsiji (2).

- **Intrahepatični holangiokarcinom (iCCA)**

Predstavlja približno 10–15 % primarnih jetrnih rakov, njegova incidenca pa v zadnjih desetletjih narašča. V večini primerov je potrebna histološka potrditev (5, 12).

- **Kombinirani hepatocelularni holangiokarcinom (cHCC-CCA)**

Redka novotvorba, ki združuje značilnosti obeh celičnih linij in je pogosto diagnostično zahtevna (12).

- **Drugi redki primarni tumorji**

Sem sodita angiosarkom in hepatoblastom, pri čemer se slednji pojavlja skoraj izključno pri otrocih. Pomembni so predvsem v specifičnih kliničnih okoliščinah (12).

### ***Sekundarne (metastatske) lezije***

Jetra so zaradi svoje dvojne prekrvitve in posebne sinusoidne arhitekture najpogostejše mesto zasevkov številnih solidnih tumorjev.

- **Kolorektalni rak**

Je vodilni vzrok jetrnih metastaz; te se med potekom bolezni razvijejo pri približno 50 % bolnikov. Pri ustrezno izbranih bolnikih so kirurška resekcija ali ablativni postopki lahko kurativni (1, 6).

- **Drugi pogosti primarni tumorji z metastazami v jetra**

Med te sodijo rak dojke, pljuč, trebušne slinavke, želodca ter nevroendokrini tumorji. Za izbiro ustreznega zdravljenja je bistveno natančno opredeliti primarni tumor (1).

### ***Nedoločljive oziroma mejne lezije***

V nekaterih primerih kljub naprednim slikovnim metodam spremembe ostajajo diagnostično nejasne. Sem sodijo na primer atipični adenomi, ki lahko radiološko posnemajo dobro diferenciran HCC, ter hemangiomi z netipičnimi značilnostmi. V takih okoliščinah je lahko potrebna biopsija, vendar odločitev sprejmemo individualno, glede na tveganje za krvavitev ali možnost sejalnega učinka (13). Obravnava teh bolnikov poteka v okviru multidisciplinarnega tima.

## **DIAGNOSTIČNI PRISTOP**

Obravnava fokalnih jetrnih lezij zahteva sistematičen, večstopenjski pristop, ki združuje podrobno klinično anamnezo, laboratorijske preiskave, slikovne metode ter po potrebi histološko potrditev. Osrednji cilj je zanesljivo razlikovati benigne od

malignih sprememb in se hkrati izogniti nepotrebni invazivni diagnostični postopkom (1–3).

Temeljita anamneza in klinični pregled predstavljata začetni korak v diagnostiki. Pomembni elementi anamneze vključujejo podatke o kronični jetrni bolezni (ciroza, virusni hepatitis, jetrna bolezen, povezana s presnovno disfunkcijo, alkoholna bolezen jeter), uporabi zdravil ali hormonskih pripravkov (peroralni kontraceptivi, anabolični steroidi, tamoksifen), družinski anamnezi malignomov ali genetskih sindromov ter prisotnosti simptomov, kot so abdominalna bolečina, hujšanje, zlatenica in sistemski znaki. Klinični pregled pogosto ne pokaže specifičnih odstopanj, lahko pa opozori na hepatomegalijo, znake napredovale jetrne bolezni ali zlatenico (1–3).

**Laboratorijske preiskave** pomembno dopolnjujejo klinično in slikovno oceno:

- jetrni encimi (ALT, AST, bilirubin, alkalna fosfataza, GGT),
- parametri sintezne funkcije (albumin, INR),
- virusna serologija (HBsAg, anti-HCV, po potrebi PCR),
- serološki testi za Echinococcus ob sumu na hidatidno bolezen (10),
- tumorski označevalci: alfa-fetoprotein (AFP), povišan pri približno 60 % bolnikov s HCC (14); karbohidratni antigen 19–9 (CA 19–9) kot dopolnilni marker pri sumu na holangiokarcinom; karcinoembrionalni antigen (CEA) pri sumu na metastatske lezije kolorektalnega raka. Čeprav označevalci niso diagnostični sami po sebi, so pomembni pri spremljanju bolezni (1–3).

**Slikovne preiskave** imajo ključno vlogo pri opredelitvi jetrnih lezij:

- Ultrazvok (UZ) je najpogostejše prva preiskava, saj zanesljivo loči solidne od cističnih sprememb, čeprav ima omejeno specifičnost pri nadaljnji karakterizaciji.
- UZ s kontrastnim sredstvom (KS) bistveno izboljša diagnostično natančnost, predvsem pri razlikovanju HCC, hemangiomov in metastatskih sprememb (15).

- Večfazna računalniška tomografija (CT) omogoča oceno vzorcev kontrastnega nasičenja in razširjenosti bolezni ter je široko dostopna.
- Magnetna resonanca (MR) s hepatospecifičnimi kontrastnimi sredstvi predstavlja zlati standard pri opredelitvi nejasnih sprememb (16).
- PET/CT ima omejeno uporabnost pri primarnih jetrnih tumorjih, lahko pa pomaga pri oceni metastatske bolezni.

**Histološka potrditev** z jetrno biopsijo ostaja referenčni standard, kadar slikovne preiskave ne omogočajo zanesljive diagnoze. Njeno uporabo omejuje tveganje za krvavitev, možnost vzorčevalnih napak ter nevarnost sejalnega učinka (13). Biopsija je indicirana pri atipičnih lezijah, redkih tumorjih ali kadar histološki izvid neposredno vpliva na nadaljnjo terapevtsko odločitev. Pri bolnikih s cirozo se diagnoza HCC najpogosteje postavi neinvazivno, na podlagi značilnih slikovnih kriterijev.

Zaradi raznolikosti etiologij in kompleksnosti diagnostike je obravnava teh bolnikov najprimerneje vodena v okviru **multidisciplinarnega tima**, v katerem sodelujejo hepatolog ali gastroenterolog, radiolog, patolog, kirurg in onkolog, kar omogoča natančno postavitve diagnoze in optimalno načrtovanje zdravljenja (1–3).

## OBRAVNAVA JETRNH LEZIJ V NECIROTIČNIH JETRIH

Diagnostični pristop pri bolnikih z jetrnimi lezijami v necirotičnih jetrih se pomembno razlikuje od obravnave bolnikov s kronično jetrno boleznijo. Ker je v tej populaciji večina naključno odkritih sprememb benignih, je predtestna verjetnost za HCC nizka. Ključna izziva sta zanesljivo razlikovanje benignih od malignih lezij ter izogibanje nepotrebni invazivnim posegom, ob hkratnem pravočasnem prepoznavanju klinično pomembnih lezij.

Večina fokalnih sprememb je diagnosticirana naključno pri ultrazvoku, CT ali MR, opravljenih zaradi nespecifičnih težav. Prvi diagnostični korak

je opredelitev morfologije lezije, torej ali gre za cistično ali solidno spremembo:

- **enostavne jetrne ciste** imajo tipičen videz (anehogen vsebina, tanka stena, brez septacij in brez kontrastnega nasičenja) ter ne zahtevajo nadaljnje obravnave;
- **kompleksne cistične lezije** s septami, muralnimi nodusi ali kontrastnim nasičenjem pa terjajo dodatno oceno z magnetno resonanco, saj lahko nakazujejo biliarni cistadenom ali cistadenokarcinom (1).

## Solidne lezije

Pri solidnih spremembah je nujna večfazna kontrastna slikovna preiskava, pri čemer je magnetna resonanca s hepatospecifičnimi kontrastnimi sredstvi najprimernejša zaradi visoke diagnostične natančnosti (16). Značilni slikovni vzorci pogosto omogočijo neinvazivno diagnozo.

- **Kavernozni hemangiom:** značilno obrobno nodularno nasičenje z zaporednim centripetalnim polnjenjem. Pri tipičnih slikovnih znakih hemangiomi ne zahtevajo nadaljnje obravnave ali sledenja. Atipija ali zelo velike, simptomatske lezije pa zahtevajo dodatno oceno in po potrebi multidisciplinarno obravnavo.
- **Fokalna nodularna hiperplazija (FNH):** kaže homogeno arterijsko kontrastno nasičenje, tipično centralno brazgotino in kontrastno zadrževanje v hepatobiliarni fazi. Ob zanesljivi diagnozi dodatna obravnava ni potrebna. Pri dvomljivih primerih je smiselni ultrazvok s kontrastom; pri lezijah manjših od 3 cm je običajno ustrezno slikovno spremljanje, pri večjih lezijah ( $\geq 3$  cm) pa je priporočljiva biopsija (1, 8).
- **Hepatocelularni adenom (HCA):** radiološko pogosto heterogen, zato pri postavitvi diagnoze pomembno pomagajo klinični dejavniki (ženski spol, hormonska terapija). Pri ženskah je ključna modifikacija dejavnikov tveganja (prenehanje hormonske kontracepcije, uravnavanje telesne mase) in sledenje z MRI na šest mesecev. Adenomi manjši od 5 cm, ki ne rastejo, se praviloma le spremljajo; večje ali progresivne lezije pa so

indikacija za kirurško resekcijo. Pri moških je zaradi večje verjetnosti maligne transformacije resekcija priporočljiva ne glede na velikost (9).

## Nedoločljive lezije

Če slikovna diagnostika ne omogoča zanesljive opredelitve, ostane lezija diagnostično nejasna. V takih primerih je potrebna multidisciplinarna razprava, ki upošteva klinični kontekst in lahko priporoči kratkoročno slikovno spremljanje ali perkutano biopsijo, pri čemer je ta smiselna le, kadar bo rezultat neposredno vplival na nadaljnje zdravljenje (13).

## Maligne lezije

Čeprav so maligne lezije v necirotičnih jetrih redkejšje kot v cirotičnem parenhimu, se HCC lahko pojavi tudi pri teh bolnikih, zlasti pri osebah s kroničnim hepatitisom B ali z boleznijo jeter, povezano s presnovno disfunkcijo. Pomembno je upoštevati tudi možnost intrahepatičnega holangiokarcinoma (iCCA), ki se pogosto pojavlja v necirotičnih jetrih in skoraj vedno zahteva histološko potrditev (5, 12). Ob prisotnosti multiplih lezij pa

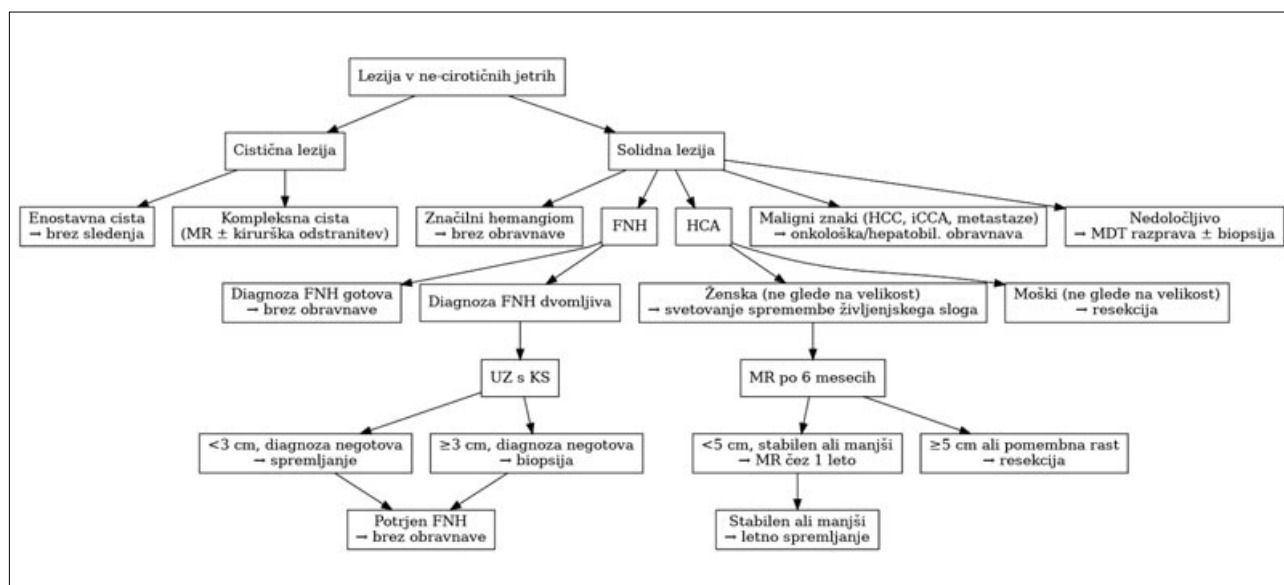
je treba vedno razmišljati o jetrnih metastazah. V takih okoliščinah so ključni temeljita klinična ocena ter po potrebi dodatne preiskave za opredelitev primarnega izvora tumorja (1, 6).

## OBRAVNAVA LEZIJ V CIROTIČNIH JETRIH

Pri bolnikih s cirozo je vsak novoodkriti nodul potencialno HCC, saj se večina malignih tumorjev jeter v tej skupini razvije na podlagi kronične jetrne bolezni. Zato je diagnostična

pot usmerjena predvsem v potrditev ali izključitev HCC na podlagi značilnih slikovnih znakov brez potrebe po rutinski histološki potrditvi.

Pri nodulih < 1 cm slikovne metode običajno niso dovolj specifične za zanesljivo opredelitev. Priporočeno je kratkoročno spremljanje z ultrazvokom čez 4 mesece. Če lezija ostane stabilna vsaj 12 mesecev (tri zaporedne kontrole), jo lahko štejemo za benigno in bolnika vrnemo v standardni presejalni program s 6-mesečnimi kontrolami. Ob rasti ali spremembi morfologije je potrebna nadaljnja diagnostika.



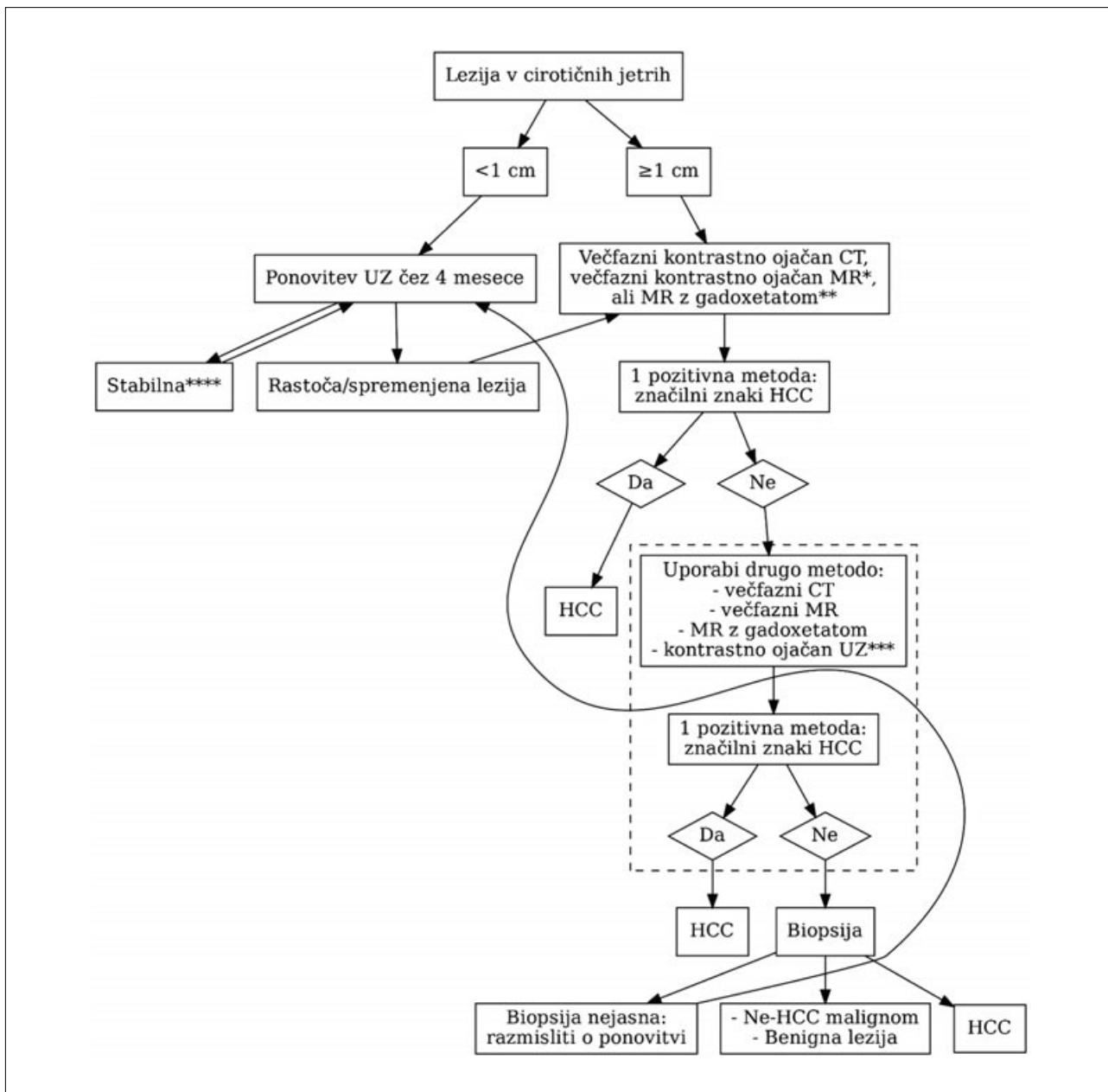
Slika 1. Algoritem obravnave lezij v necirotičnih jetrih.

Legenda: MRI – magnetna resonanca; FNH – fokalna nodularna hiperplazija; HCA – hepatocelularni adenom; HCC – hepatocelularni karcinom; iCCA – intrahepatični holangiokarcinom; MDT – multidisciplinarni tim; UZ s KS – ultrazvok s kontrastnim sredstvom.

Pri nodulih  $\geq 1$  cm je treba opraviti večfazno kontrastno slikovno preiskavo. Diagnozo HCC lahko postavimo neinvazivno, če so prisotni značilni kriteriji:

- arterijsko kontrastno nasičenje,
- izpiranje kontrasta v portalni ali pozni fazi,
- kapsularno nasičenje (dodatni, podporni znak).

Če kriterije potrdi vsaj ena zanesljiva metoda, je diagnoza HCC potrjena in biopsija ni potrebna. Če značilnih znakov HCC ni, je priporočeno uporabiti drugo slikovno metodo. Če tudi ta ne pokaže tipičnih znakov, je indicirana biopsija, ki omogoča histološko potrditev HCC, intrahepatičnega holangiokarcinoma ali drugih malignomov. V primeru



Slika 2. Diagnostični algoritem lezij v cirotičnih jetrih.

\* Z uporabo zunajceličnih MR kontrastnih sredstev ali gadobenat dimeglumina.

\*\* Ob uporabi naslednjih diagnostičnih kriterijev: arterijsko kontrastno nasičenje (APHE) in izpiranje v portalni fazi.

\*\*\* Ob uporabi naslednjih diagnostičnih kriterijev: APHE in blago izpiranje po 60 sekundah.

\*\*\*\* Lezija < 1 cm, ki ostane stabilna 12 mesecev (tri kontrole na štiri mesece), se lahko vrne v redno spremljanje na šest mesecev.

Legenda: UZ – ultrazvok; CT – računalniška tomografija; MR – magnetna resonanca; HCC – hepatocelularni karcinom.

nejasnega izvida je smiselno biopsijo ponoviti. Bolnike s potrjenim malignomom je treba oceniti v okviru multidisciplinarnega tima, ki določi stadij in predlaga optimalno obliko zdravljenja (2, 3).

## HEPATOCELULARNI KARCINOM

Sistem Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) oziroma barcelonska klasifikacija predstavlja uveljavljen okvir, ki združuje tumorske značilnosti, oceno jetrne funkcije po Child–Pugh ter splošno zmogljivost bolnika po merilih ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status). Na podlagi teh parametrov omogoča stadiju prilagojeno terapevtsko odločanje (17). Zelo zgodnji in zgodnji stadiji (BCLC 0–A) so praviloma primerni za kurativne pristope: resekcijo pri bolnikih brez klinično pomembne portalne hipertenzije in ohranjene jetrne funkcije, transplantacijo pri tistih, ki ustrezajo milanskim merilom (23), ter ablacijo pri tumorjih  $\leq 3$  cm, kjer so dolgoročni izidi v ustrezno izbranih primerih primerljivi z resekcijo (2).

V vmesnem stadiju (BCLC B) ostaja standard zdravljenja transarterijska kemoembolizacija (TACE), ki podaljša preživetje, vendar zahteva natančno selekcijo bolnikov in redno ocenjevanje odziva. Ob razvoju refraktarnosti na TACE je priporočljiv prehod na sistemsko zdravljenje. Selektivna radioembolizacija (TARE) je možna alternativa v centrih z izkušnjami, čeprav randomizirane študije niso dokazale njene premoči v celokupnem preživetju (18, 19).

Napredovali stadij (BCLC C), ki ga opredeljuje makrovaskularna invazija, ekstrahepatalni razsoj ali ECOG 1–2, zdravimo sistemsko. V prvi liniji sistemskega zdravljenja so trenutno standard: atezolizumab-bevacizumab, tremelimumab-durvalumab po shemi STRIDE (20), camrelizumab-rivoceranib, nivolumab-ipilimumab, durvalumab in tislelizumab kot monoterapiji (21) ter zaviralca tirozin kinaz lenvatinib in sorafenib (22). Pri izbiri zdravljenja imajo pomembno vlogo kontraindikacije za anti-VEGF terapijo, imunske pogojene komorbidnosti

in dostopnost zdravil. V poznejših linijah zdravljenja so na voljo regorafenib, kabozantinib in ramucirumab. Pri bolnikih s Child–Pugh B je pristop individualiziran, saj so klinični dokazi v tej skupini omejeni ali heterogeni.

Terminalni stadij (BCLC D) vključuje bolnike s hudo okvarjeno jetrno funkcijo ali izrazito slabim splošnim stanjem, kjer je obravnava usmerjena pretežno v paliativne in podporne ukrepe.

Ne glede na stadij ostaja zdravljenje HCC predmet multidisciplinarnega odločanja. Tak pristop omogoča optimalno izbiro zaporedja terapij, pravočasno odločanje o premostitvenih strategijah ter prilagajanje ciljev oskrbe bolnikom kliničnim potrebam in preferencam (17).

## ZAKLJUČEK

Diagnostika in obravnava fokalnih jetrnih lezij predstavljata kompleksen izziv na področju hepatologije in onkologije, saj terjata celostno vključitev kliničnega konteksta, laboratorijskih izvidov, naprednih slikovnih metod in po potrebi histološke potrditve. V necirotičnih jetrih je večina naključno odkritih lezij benignih, zato imajo slikovne preiskave ključno vlogo pri preprečevanju nepotrebnih invazivnih postopkov. Pri bolnikih s cirozo pa je diagnostična pot primarno usmerjena v prepoznavanje HCC, kjer neinvazivna slikovno utemeljena merila predstavljajo temelj sodobne diagnostike.

Barcelonska klasifikacija ostaja trden orientacijski okvir, saj združuje tumorske značilnosti, funkcionalno stanje jeter in splošno zmogljivost bolnika ter tako omogoča stadiju prilagojeno zdravljenje. Kljub temu ima sistem omejitve: stadija B in C predstavljata heterogeni skupini bolnikov, medtem ko se terapevtske možnosti hitro razvijajo, zlasti z razširitvijo imunoterapije in kombiniranih režimov. To v vsakodnevni praksi zahteva večjo prilagodljivost in individualizacijo odločanja, ki jo najzanesljiveje podpira razprava v okviru multidisciplinarnega tima.

Dodaten izziv predstavljata dostopnost in standardizacija naprednih slikovnih metod, kot sta MR s hepatobiliarno specifičnimi kontrastnimi sredstvi ter kontrastno ojačani ultrazvok, saj njuna razpoložljivost ni enako dostopna v vseh centrih. Za optimalno obravnavo in izid zdravljenja ostaja ključna pravočasna napotitev bolnikov v specializirane hepatobiliarne centre, predvsem kadar je indicirana resekcija ali transplantacija jeter.

V prihodnosti bodo nove diagnostične in terapevtske metode bistveno vplivale na oblikovanje kliničnih poti. Radiomika in umetna inteligenca obetata natančnejšo opredelitev lezij, medtem ko bi lahko tekočinska biopsija omogočila zgodnejše odkrivanje ter molekularno profiliranje. Na terapevtskem področju kombiniranje sistemskih zdravil z lokalno-regionalnimi metodami in razvoj novih biomarkerjev prinašata korak k bolj personaliziranemu zdravljenju HCC.

Strukturirana klinična pot ostaja bistvena za natančno opredelitev jetrnih lezij in ustrezno klinično odločanje. Začetna razmejitev med benignimi in malignimi spremembami ter upoštevanje prisotnosti oziroma odsotnosti kronične jetrne bolezni določata nadaljnji diagnostični potek. Pri cirotičnih bolnikih neinvazivna slikovna merila v večini primerov omogočajo zanesljivo diagnozo HCC, medtem ko so v necirotičnih jetrih napredne slikovne tehnike ključne pri izogibanju nepotrebnim biopsijam in kirurškim posegom.

Čeprav barcelonska klasifikacija ostaja široko sprejeta podlaga za terapevtske odločitve pri HCC, nenehen razvoj sistemskih in lokalno-regionalnih terapij narekuje sprotno posodabljanje priporočil ter individualizacijo zdravljenja. Multidisciplinarna razprava ostaja temelj kakovostne obravnave. Standardizacija diagnostičnih poti ter vključevanje novih tehnologij bosta dodatno izboljšala izide pri bolnikih z jetrnimi lezijami.

## Literatura

1. Marrero JA, Ahn J, Reddy KR. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1328-47.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236.
3. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 358-80.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-49.
5. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145: 1215-29.
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386-422.
7. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, Abbott DE, Ahmed A, Anaya DA, et al. NCCN Guidelines® Insights: Biliary Tract Cancers, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 2023; 21: 694-704.
8. Vilgrain V, Ronot M, Abdel-Rehim M, Zappa M, d'Assignies G, Bruno O, et al. Benign liver tumours: MRI criteria for differentiation from malignant lesions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 737-49.
9. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc JF, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol* 2017; 67: 1074-83.
10. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop* 2009; 111: 1-14.
11. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1032-8.
12. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
13. Roceky DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49: 1017-44.
14. Tremosini S, Forner A, Boix L, Vilana R, Bianchi L, Reig M, et al. Prospective validation of imaging criteria for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Hepatology* 2011; 54: 2086-93.
15. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2012. *Ultraschall Med* 2013; 34: 11-29.
16. Van Kessel CS, Veldhuis WB, van den Bosch MA, van Leeuwen MS. MR liver imaging with Gd-EOB-DTPA: a comprehensive review. *Eur Radiol* 2012; 22: 1460-71.
17. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol* 2022; 76: 681-93.
18. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-49.
19. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1624-36.
20. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894-905.
21. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 999-1011.
22. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-73.
23. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.