

# Slovenian Journal of Gastroenterology Gastroenterolog

Volume 28, Number 1, May 2024 / Letnik 28, številka 1, maj 2024



SLOVENIAN ASSOCIATION OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY  
SLOVENSKO ZDRUŽENJE ZA GASTROENTEROLOGIJO IN HEPATOLOGIJO



Gastroenterolog je revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo, ki redno izhaja od 1997 leta. Od 2014 leta je revija z zunanjo recenzijo. Od 2023 leta izhaja trikrat letno z naslovom Slovenian Journal of Digestive diseases /Gastroenterolog. V letošnjem letu je uredništvo naslov revije spremenilo v Slovenian Journal of Gastroenterology/Gastroenterolog. V zadnjih letih je prišlo do velikega napredka v znanju in veščinah na področju bolezni prebavil. Slovenski zdravniki, ki se okvarjamo z boleznimi prebavil objavljamo vsako leto več člankov v uglednih strokovnih revijah po svetu. V bodoče si želimo, da bi bili nekateri raziskovalni članki objavljeni v naši reviji. S takimi objavami v angleškem jeziku bomo omogočili primerjavo našega raziskovalnega dela in kliničnih izkušenj s specialisti izven naših meja.

V tokratni številki je objavljenih deset prispevkov. Po šestih letih so predstavljene posodobljene smernice obravnave jetnoceličnega raka, katerega incidenca v zadnjih letih narašča. Na novo so opredeljene slikovno diagnostične metode, metode lokoregionalnega zdravljenja in še posebej, radioembolizacija. V zadnjih letih je prišlo do pomembnih novosti v sistemskem zdravljenju, še posebej v prvi liniji sistemskega zdravljenja, kjer se priporoča uporaba atezolizumaba in bevacizumaba ali durvalumaba in tremelimumaba.

Pred napotitvijo h gastroenterologu je ključno poznavanje kliničnih in diagnostičnih postopkov za vodilni simptom. V priporočilih so predstavljeni algoritmi ukrepanja in stopnje nujnosti napotitve na specialistični gastroenterološki pregled.

V retrospektivni analizi 235 bolnikov, so želeli opredeli kratkoročne operacijske izide po laparoskopski resekciji jeter pri debelih bolnikih ter jih primerjati z bolniki z normalno in čezmerno telesno maso. Ugotovili so, da debelost ni prepričljiv dejavnik tveganja

za slabše kratkoročne izide pri laparoskopski resekciji jeter.

Zasevki svetloceličnega karcinoma ledvic v trebušni slinavki so najpogostejši zasevki solidnih malignih tumorjev v trebušni slinavki. Diagnozo lahko postavimo na podlagi morfologije celic in z uporabo imunocitokemičnih reakcij iz tanko igelne biopsije.

V strokovnem prispevku je predstavljeno klinično orodje za podporo odločanju za zdravljenje Crohnove bolezni z biološkim zdravilom vedolizumab.

V prispevku o trebušnih kilah sta avtorja predstavila pomen in vlogo radioloških slikovno preiskovalnih metod. V preglednem prispevku o kožnih manifestacijah jetrnih bolezni so predstavljamo ključne najdbe na koži, ki so prisotne pri različnih jetrnih obolenjih. Poznavanje kožnih sprememb lahko zdravniku pomaga v diagnosticiranju neopredeljenih jetrnih bolezni.

Med kliničnimi primeri tokrat objavljamo primer Pankreas divisum, ki je najpogostejša prirojena nepravilnost trebušne slinavke in Triple A sindrom, za katero je značilna triada ahalazije, alakrime in insuficience nadledvične žleze.

V imenu uredniška odbora in avtorjev prispevkov vam želim prijetno branje.

Prof. dr. Borut Štabuc,  
urednik

# Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog

ISSN 1408–2756

Slovenian Journal of Gastroenterology/Gastroenterolog is a journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology.

Slovenian Journal of Gastroenterology/Gastroenterolog je glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo.

## Editor-in-Chief / Odgovorni urednik

Borut Štabuc

## Editors / Področni uredniki

Gastrointestinal diseases / Bolezni prebavil: David Drobne, Gregor Novak

Endoscopy / Endoskopija: Samo Plut, Jurij Hanžel

Hepatology / Hepatologija: Blaž Trotošek, Andrej Hari

Digestive oncology / Digestivna onkologija: Lojze Šmid, Gašper Boltežar

Abdominal surgery / Abdominalna kirurgija: Jan Grosek, Arpad Ivanecz

Abdominal radiology / Abdominalna radiologija: Peter Popovič

Pediatric gastroenterology / Pediatrična gastroenterologija: Matjaž Homan

Pathology / Patologija: Nina Zidar

## Technical Editors / Tehnična urednika

David Drobne, Urša Noč

## Publisher / Izdajatelj

Zavod Gastroenterolog in

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo

## Editorial Board / Uredniški odbor

Bojan Tepeš, Milan Stefanovič, Stojan Potrč, Aleš Tomažič, Jan Grosek, Samo Plut, Rok Orel, Peter Popovič, Nina Zidar, Lojze Šmid, David Drobne, Arpad Ivanecz, Blaž Trotošek, Andreja Ocepek, Pavel Skok, Željko Krznarič

## Proofreader / Lektor

Melita Keber Jašović

## Desktop publishing and printing / Priprava za tisk in tisk

Studio N, Ljubljana

## Editorial office / Naslov uredništva

Zavod Gastroenterolog

Dunajska 106, 1000 Ljubljana

tel.+386 41 769 283

e-mail: [editor@slojgastroenterology.com](mailto:editor@slojgastroenterology.com)

<https://slojgastroenterology.com>

The journal appears regularly three times yearly.

The journal follows the Uniform Requirements for Manuscript to Biomedical Journals with outstanding review.

Yearly subscription for members of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology is included in the membership fee.

Printed in 400 copies.

Revija izhaja trikrat letno.

V reviji se upoštevajo enotna merila za rokopise, namenjene objavi v biomedicinskih revijah z zunanjo recenzijo.

Letna naročnina za člane Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo je vključena v članarino.

Naklada 400 izvodov.

## Slika na naslovnici / Front page picture

Ljubljana castle. Author: Alan Kosmač, Source: [www.slovenia.info](http://www.slovenia.info)

Ljubljanski grad. Avtor: Andrej Tarfila, Vir: [www.slovenia.info](http://www.slovenia.info)



Uvodnik / Editorial .....	1
Priporočila za obravnavo jetrnoceličnega karcinoma Guidelines for the Management of hepatocellular carcinoma	
<i>Borut Štabuc, Lojze Šmid, Gašper Boltežar, Sanjo Finderle, Aleksandar Gavrić, Zvezdana Hlebanja, Marija Ribnikar, Peter Popović, Rok Dežman, Miha Štabuc, Stojan Potrč, Arpad Ivanecz, Mihajlo Djokić, Blaž Trotovšek, Branislava Rankovič, Vesna Zadnik, Irena Oblak, Srdžan Novaković, Vida Stegel, Ajra Sečerov Ermenc, Katja Zaletel, Anka Cuderman, Petra Tomše</i> .....	5
Napotitev k gastroenterologu Referral to gastroenterologist	
<i>Borut Štabuc, Eva Mislej</i> .....	31
Napotitev h gastroenterologu: anemija zaradi pomanjkanja železa in kronična diareja Referral to a gastroenterologist: iron deficiency anemia and chronic diarrhea	
<i>Eva Mislej, Borut Štabuc</i> .....	47
Povezava med debelostjo in kratkoročnimi izidi laparoskopske resekcije jeter (LRJ) – izkušnje Univerzitetnega kliničnega centra Maribor The association between obesity and short-term outcomes after the laparoscopic liver resection: a single institution experience	
<i>Tajda Španring, Špela Turk, Irena Plahuta, Kevin Laufer, Tomislav Magdalenić, Aleks Brumec, Stojan Potrč, Arpad Ivanecz</i> .....	52
Radiološka diagnostika trebušnih kil Radiological diagnosis of abdominal hernias	
<i>Laura Poljančič, Peter Popović</i> .....	61
Klinično orodje za podporo odločanju (CDST) pri zdravljenju Crohnove bolezni z vedolizumabom A clinical decision support tool (CDST) in the treatment of Crohn's disease with vedolizumab	
<i>Petra Maček, Nikolaus Molinari, Andreja Ocepek</i> .....	69
Skin manifestations of common liver diseases Kožne manifestacije pogostih jetrnih bolezni	
<i>Jan Stanič, Jan Drnovšek</i> .....	74
Pancreas divisum – truly an innocent bystander in acute pancreatitis? Pankreas divisum – le naključni spremljevalec akutnega pankreatitisa?	
<i>Izabela Milanez, Samo Plut, Jurij Hanžel</i> .....	82
Endoskopska ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo zasevkov svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic v trebušni slinavki Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of metastatic clear cell renal cell carcinoma to the pancreas	
<i>Margareta Žlajpah, Damjana Cimerman, Margareta Strojjan Fležar, Saša Štupar, Darko Siuka</i> .....	88

Triple A syndrome - case report	
Trojni A sindrom - prikaz primera	
<i>Eva Supovec, Nataša Šmrekar, Eva Mislej</i> . . . . .	95
Navodila avtorjem . . . . .	100
Instructions to authors . . . . .	102



# Priporočila za obravnavo jetrnoceličnega karcinoma

## Guidelines for the Management of hepatocellular carcinoma

Borut Štabuc<sup>1,8</sup>, Lojze Šmid<sup>\*1,8</sup>, Gašper Boltežar<sup>1</sup>, Sanjo Finderle<sup>1</sup>, Aleksandar Gavrić<sup>1</sup>, Zvezdana Hlebanja<sup>1</sup>, Marija Ribnikar<sup>1</sup>, Peter Popović<sup>2,8</sup>, Rok Dežman<sup>2</sup>, Miha Štabuc<sup>2</sup>, Stojan Potrč<sup>3</sup>, Arpad Ivanec<sup>3</sup>, Mihajlo Djokić<sup>4</sup>, Blaž Trotovšek<sup>4,8</sup>, Branislava Ranković<sup>5</sup>, Vesna Zadnik<sup>6</sup>, Irena Oblak<sup>6</sup>, Srdžan Novaković<sup>6</sup>, Vida Stegel<sup>6</sup>, Ajra Sečerov Ermenč<sup>6</sup>, Katja Zaletel<sup>7,8</sup>, Anka Cuderman<sup>7</sup>, Petra Tomše<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana

<sup>2</sup>Klinični inštitut za radiologijo, UKC Ljubljana

<sup>3</sup>Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor

<sup>4</sup>Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana

<sup>5</sup>Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

<sup>6</sup>Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>7</sup>Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana

<sup>8</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 1: 5–30

**Ključne besede:** Jetrnocelični karcinom, presaditev jeter, resekcija jeter, radiofrekvenčna embolizacija, kemoembolizacija, radioembolizacija, sistemsko zdravljenje

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, liver transplantation, liver resection, radiofrequency embolisation, chemoembolisation, radioembolisation, systemic treatment

### IZVLEČEK

Jetrnocelični karcinom, najpogostejši primarni rak jeter, navadno vznikne v predhodno cirotično spremenjenih jetrih. Je peti najpogostejši rak in tretji najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Redni ultrazvočni pregledi trebuha bolnikov z višjim tveganjem za njegov nastanek (tistih z jetrno cirozo ali s kroničnim virusnim hepatitisom B in C) omogočajo zgodnjo prepoznavo bolezni, kar pomembno vpliva na uspešnost zdravljenja in preživetje bolnikov. Pri bolnikih z jetrno cirozo lahko postavimo diagnozo samo s slikov-

### ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma, the most common primary liver cancer, usually arises in a previously cirrhotic liver. It is the fifth most common cancer and the third most common cause of cancer death. Regular ultrasound examinations of the abdomen of patients with a higher risk of its occurrence (those with cirrhosis of the liver or with chronic viral hepatitis B and C) enable early recognition of the disease, which has a significant impact on the success of treatment and the survival of patients. In patients with liver cirrhosis, the

\*asist. dr. Lojze Šmid, dr. med. spec. gastroenterolog

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

E-pošta: lojze.smid@kclj.si

nimi preiskavami, s CT ali MRI jeter s kontrastom. V primeru, ko s slikovno diagnostičnimi preiskavami ne moremo potrditi diagnoze, ali pri bolnikih brez jetrne ciroze, je potrebno narediti biopsijo. Izbira zdravljenja je odvisna od razširjenosti tumorja, stopnje jetrne okvare, stanja splošne telesne zmogljivosti bolnika in razpoložljivih možnosti za zdravljenje. O zdravljenju vsakega bolnika se odločamo na multidisciplinarnem konziliju.

diagnosis can only be made with imaging tests, with CT or MRI of the liver with contrast. In the case when the diagnosis cannot be confirmed with diagnostic imaging tests, or in patients without liver cirrhosis, a biopsy must be performed. The treatment choice depends on the spread of the tumour, the degree of liver damage, the state of the patient's general physical performance and the available treatment options. A multidisciplinary council decides the treatment of each patient.

---

## AVTORJI POGLAVIJ

Vesna Zadnik:

*Epidemiologija, etiologija, prevencija HCC*

Aleksandar Gavrič, Sanjo Finderle:

*Presejanje bolnikov s povečanim tveganjem*

Branislava Rankovič:

*Histopatološka diagnostika*

Srdžan Novaković, Vida Stegel:

*Molekularno genetsko testiranje*

Peter Popović, Rok Dežman, Miha Štabuc:

*Slikovna diagnostika*

Peter Popović, Rok Dežman, Miha Štabuc,

Zvezdana Hlebanja:

*Določanje stadija bolezni in načrtovanje zdravljenja*

Peter Popović, Rok Dežman, Miha Štabuc,

Lojze Šmid:

*Napoved poteka bolezni in načrtovanje zdravljenja glede na BCLC stadij*

Blaž Trotovšek, Mihajlo Djokić, Arpad Ivanecz,

Stojan Potrč:

*Kirurško zdravljenje*

Marija Ribnikar:

*Zdravljenje s presaditvijo jeter*

Rok Dežman, Miha Štabuc:

*Ablacijsko zdravljenje*

Peter Popović, Rok Dežman, Miha Štabuc:

*Transarterijsko zdravljenje*

Katja Zaletel, Anka Cuderman, Petra Tomše:

*Selektivna intraarterijska radioembolizacija*

Ajra Šečerov Ermenc, Irena Oblak:

*Stereotaksično obsevanje*

Gašper Boltežar:

*Sistemske zdravljenje*

Gašper Boltežar, Lojze Šmid:

*Simptomatsko zdravljenje*

## EPIDEMIOLOGIJA

Jetrcelični karcinom (HCC) je po incidenci v svetovnem merilu peti najpogostejši rak, po umrljivosti pa je med raki na tretjem mestu (1). Tri četrtine primerov se pojavi v Aziji, od tega več kot 50 % na Kitajskem. Breme HCC je približno trikrat večje pri moških. V Evropi največ oseb zboli v Romuniji, Franciji in Italiji. Visoko na lestvici bremena jetrnega raka v evropskih državah je tudi Slovenija, saj zavzema po incidenci četrto mesto, po umrljivosti pa tretje (2).

Po podatkih nacionalnega Registra raka je v Sloveniji za rakom jeter v obdobju med 2015 in 2019 povprečno letno zbolelo 241 oseb, od tega 174 moških in 67 žensk, umrlo pa je 270 ljudi, 178 moških in 92 žensk (3). Med umrle zaradi jetrnega raka je verjetno razporejenih tudi nekaj bolnikov z jetrnimi metastazami, a primarnim tumorjem izven jeter. Konec leta 2019 je med nami živelo 384 oseb, ki so kadarkoli zbolele za jetrnim rakom. Med njimi je 141 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 162 oseb pred enim do štirimi leti in 37 oseb, ki so prejele diagnozo pred več kot desetimi leti. Daleč najpogostejša oblika jetrnega raka je HCC, saj je bilo kar dve tretjini med jetrnimi raki opredeljenih kot HCC, dobrih 15 % kot karcinom intrahepatičnih vodov, za slabih 20 % bolnikov pa ni bilo opredeljeno ali gre za primarni ali sekundarni tumor jeter. V nadaljevanju prikazujemo le podatke za bolnike s HCC.

V petletnem obdobju 2015–2019 je v Sloveniji za HCC zbolelo povprečno 162 ljudi letno, 129 moških

in 33 žensk. Incidenčne stopnje so se postopoma zviševale; pri ženskah nekoliko hitreje kot pri moških. Pri obeh spolih skupaj se groba incidenčna stopnja zvišuje za okrog 3 % letno. Največji delež oseb je zbolel v starosti od 50 do 74 let, povprečna starost zbolelih je 70 let. Četrtnina bolnikov je imela ob diagnozi razsejano bolezen, 30 % regionalno razširjeno in 40 % omejeno. Petim odstotkom bolnikov stadij ob diagnozi ni bil določen. Preživetje bolnikov z jetrnoceličnim rakom je slabo (4). Čisto preživetje bolnikov z jetrnoceličnim rakom se glede na leto postavitve diagnoze sicer postopoma povečuje. V 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za 9 odstotnih točk in je za zbolele med leti 2012 in 2016 znašalo 11,8 %. Preživetje je slabše pri starejših od 75 let ob diagnozi ter izrazito boljše pri bolnikih odkritih v omejeni bolezni (22 %).

## ETIOLOGIJA

HCC v več kot 80 % nastane v cirotično spremenjenih jetrih. Najpogostejši nevarnostni dejavniki za razvoj HCC so kronični virusni hepatitis, uživanje alkohola, izpostavljenost rakotvornim snovem iz okolja ter presnovne bolezni, kot so hemokromatoza, Wilsonova bolezen in druge. Na svetovni ravni pripisujemo okužbi s virusom hepatitisa B 33 % smrti zaradi HCC, uživanju alkohola 30 %, okužbi z virusom hepatitisa C 21 %, drugim vzrokom (med njimi v največji meri izpostavljenosti aflatoksinom) pa 16 % smrti zaradi HCC. Razlike med regijami so občutne. V Aziji, kjer je breme HCC največje, je za več kot polovico smrti odgovorna okužba z virusi kroničnega hepatitisa, medtem ko lahko v srednji in vzhodni Evropi več kot polovico smrti zaradi HCC pripišemo prekomernemu uživanju alkohola (5). Z globalnim izvajanjem programov cepljenja proti hepatitisu B in zdravljenja hepatitisa C, med ključnimi dejavniki tveganja za HCC ne pričakujemo več virusnih hepatitisov – čedalje večji delež bolezni bo mogoče pripisati z metaboličnim sindromom povezano zamaščenostjo jeter (6). Med umrlimi zaradi HCC v Sloveniji leta 2017 je imelo 31 % kot dejavnik tveganja zabeleženo prekomerno uživanje alkohola, 14 % je sladkorno bolezen in 10 % okužbo z virusom kroničnega hepati-

tisa B ali C; večinoma pa dejavnik tveganja v medicinski dokumentaciji ni bil naveden (7).

## PRIMARNA PREVENTIVA

Cepljenje proti hepatitisu B, protivirusno zdravljenje kroničnih virusnih hepatitisov in zmanjšanje izpostavljenosti aflatoksinom so dobro dokumentirani ukrepi primarne preventive, ki zmanjšujejo breme jetrnega raka na globalni ravni. Med pomembnimi cilji Svetovne zdravstvene organizacije za leto 2030 so 90 % precepljenost proti hepatitisu B, 90 % zmanjšanje prenosa virusa hepatitisa B z matere na otroka, 100 % varnost transfuzije krvi in postavitve diagnoze pri 90 % vseh okužb z virusoma kroničnih hepatitisov B in C, kar naj bi vodilo v zdravljenje 80 % primernih bolnikov (8). V slovenski populaciji je ključna primarna preventiva HCC (kot tudi številnih drugih rakov) omejevanja pitja vseh vrst alkoholnih pijač. Za preprečevanje raka je najbolje, da se alkoholnih pijač sploh ne pije (9). Po drugi strani pa pitje kave preprečuje nastanek kroničnih jetrnih bolezni in pomembno znižuje tveganje za HCC (10).

### Povzetek

- Incidenca HCC narašča, tako v Evropi kot drugod po svetu. HCC je vodilni globalni vzrok smrti zaradi raka.
- Cepljenje proti hepatitisu B zmanjša tveganje za HCC. Priporočeno je že v otroški dobi in v skupinah z visokim tveganjem.
- Pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo in kroničnim hepatitisom B in hepatitisom C je potrebno protivirusno zdravljenje, saj se na ta način upočasni napredovanje v cirozo.
- Pri bolnikih s posthepatitično cirozo zaradi kroničnega virusnega hepatitisa C in s HCC, ki je bil zdravljen z namenom ozdravitve, je ponovitev HCC pogosta tudi po zdravljenju z zdravili iz skupine DAA (*iz angl.* Direct Acting Antivirals).

## ZGODNJE ODKRIVANJE HCC

Redni ultrazvočni pregledi jeter pri bolnikih z visokim tveganjem za HCC omogočajo zgodnjo prepo-



znava HCC in pomembno izboljšajo preživetje bolnikov. Program zgodnjega odkrivanja HCC pri bolnikih s cirozo je stroškovno učinkovit, kadar vanj vključimo bolnike z ocenjeno incidenco HCC 1,5 % letno ali več (11). Zgodnje odkrivanje HCC zaradi močno omejenih možnosti zdravljenja ni smiselno pri bolnikih, ki jih ni mogoče zdraviti s presaditvijo jeter in imajo napredovalo jetrno cirozo – Child-Pugh razred C ali dekompenzirano cirozo Child-Pugh B z ascitesom, hepato-renalnim sindromom ali zlatenico (12). Starost bolnikov, ki jih je smiselno vključiti v program zgodnjega odkrivanja, ni arbitrarno določena. Bolniki s kroničnim virusnim hepatitisom B brez ciroze in bolniki s fibrozo (brez ciroze) in kroničnim virusnim hepatitisom C imajo povečano tveganje za HCC, zaradi česar je tudi za te bolnike svetovano redno spremljanje, vendar stroškovno najučinkovitejši način še ni znan (13, 14). Prav tako ni jasno, na kakšen način izvajati preiskave pri bolnikih z metabolnim sindromom povezano zamaščenostjo jeter (15). Rutinsko merjenje plazemske koncentracije alfa fetoproteina (AFP) poveča število novo odkritih HCC, vendar pa številni lažno pozitivni izvidi vodijo v nadaljnje diagnostične postopke in višje stroške (16), zato ga ta priporočila odsvetujejo.

Šest mesečni interval je z ozirom na preživetje in stopnjo zgodnje diagnoze bolj učinkovit kot 12-mesečni interval. Tri mesečni interval sicer poveča diagnostiko majhnih nodulov, vendar ne doprinese k višjemu celokupnemu preživetju, zato je standard presejanje ultrazvok na šest mesecev (17).

### **Povzetek**

- Trenutno ne vemo na kakšen način izvajati presejanje za HCC pri bolnikih z metabolnim sindromom povezano zamaščenostjo jeter brez ciroze.
- Bolnike s cirozo presejamo z ultrazvočnim pregledom jeter vsakih 6 mesecev.
- Presejanje HCC je potrebno tudi pri bolnikih na čakalni listi za presaditev jeter.
- Presejanje ni smiselno pri bolnikih z napredovalo cirozo, ki imajo kontraindikacije za presaditev jeter.

## **HISTOPATOLOŠKA DIAGNOSTIKA**

HCC je najpogostejši primarni tumor jeter, grajen iz celic, ki imajo hepatocelularno diferenciacijo (18). Histološka analiza predstavlja zlati standard diagnoze HCC. Nujna je pri sumljivih jetrnih spremembah v necirotičnih jetrih in pri tistih, kjer postavitve diagnoze HCC ni mogoča z uporabo kombinacije slikovnih preiskav.

Občutljivost jetrne biopsije za postavitve diagnoze HCC je približno 90 %. Odvisna je od stopnje diferenciacije tumorja in njegove lokacije in velikosti. Na občutljivost vpliva tudi izkušnost patologa in zdravnika, ki izvaja biopsijo. Največji izziv predstavljajo tumorji, ki so manjši od 2 cm, saj so pogosteje dobro diferencirani (19). Negativni izvid biopsije ne izključuje diagnoze HCC, saj je stopnja lažno negativnih izvidov do 30 % (19). V takšnih primerih se odločitev o nadaljnjih ukrepih sprejema na multidisciplinarnem konziliju.

Glede na morfologijo HCC razdelimo na več histopatoloških podtipov; skirozni, svetlo celični, steatohepatični, makrotrabekularni, hromofobni, s številnimi nevtrofilnimi granulociti, bogat z limfociti in fibrolamelarni.

V večini primerov za diagnozo in razlikovanje med drugimi diferencialnimi diagnozami kot so intrahepatični holangiokarcinom in zasevki ali adenomi zadoščata svetlobna mikroskopija in dodatne imunohistokemične preiskave (20). Za diagnostiko težavnih primerov (adenom z atipijami, slabo diferencirani ali nediferencirani HCC) so smiselne dodatne molekularno genetske preiskave za določitev za tumor relevantnih mutacij.

Po priporočilih WHO se HCC gradira v tri stopnje glede na diferenciacijo in sicer dobro, srednje in slabo diferencirani HCC. Nekateri tumorji lahko imajo predele z različnimi diferenciacijami (21), kar potencialno lahko predstavlja diagnostični problem posebej v igelnih biopsijah.

Za resecirane tumorje veljajo standardizirani izvidi, ki poleg diagnoze in difrenciacije vsebujejo patološki tumorski stadij po TNM klasifikaciji (8. izdaja UICC) (18) ter prognostično pomembne parametre kot so vaskularna invazija, radikalnost resekcije in drugi.

Na občutljivost jetrne biopsije lahko vplivajo velikost tumorja, diferenciacija, prisotnost premalignih lezij in/ali druge spremembe in negativni izvid ne izključuje možnosti tumorja. V takšnih primerih pri utemeljenem sumu, da gre za tumor, je smiselna ponovna biopsija.

## MOLEKULARNO GENETSKO TESTIRANJE

Pomembni rizični dejavniki, ki so povezani z nastankom HCC, so okužba s hepatitisom B in C, izpostavljenost aflatoksinu in alkoholu, metabolni sindrom in nealkoholna jetrna bolezen ter dedne bolezni kot so hemokromatoza (patogene različice – mutacije v genu HFE), pomanjkanje  $\alpha$ 1-antitripsina (mutacije v genu SERPINA1) in Wilsonova bolezen (mutacije v genu ATP7B), tirozinemija (mutacije v genu FAH), glikogenoza (mutacije v genu G6PC), sladkorna bolezen MODY (mutacije v genu HNF1A), nagnjenost k cirozi jeter (določeni polimorfizmi v genih HSD17B13, PNPLA3, TM6SF2) (22). Glede na zgoraj navedeno obstaja verjetnost povezave med zarodnimi patogenimi različicami (mutacijami) in ogroženostjo za nastanek HCC. Zaenkrat ni jasnih dokazov, ki bi opredelili, kako velika je dejanska ogroženost za HCC pri nosilcih patogenih različic v zgoraj navedenih genih. Zato trenutno ne obstajajo priporočila za testiranje zarodnih različic pri HCC.

Pri HCC so v tumorjih dokazane različne mutacije v onkogenih in tumor-supresorskih genih, ki niso značilne izključno za HCC. Najpogosteje so v HCC prisotne mutacije v promotorju gena TERT (50–60 %), sledijo aktivacijske mutacije v CTNNB1 (27–40 %) in mutacije v genu TP53 (25–60 %). V manjših deležih so dokazane tudi mutacije v genih ARID1A, AXIN1, APOB, CDKN2A, ARID2, NFE2L2, RB1, RPS6KA3, LZTR1, EEF1A1, SF3B1, SMARCA4 in

drugo (23). Pomemben delež predstavljajo tudi mutacije ali hipermetilacija genov, vpletenih v metabolno reprogramiranje (ALB, APOB, CPS1). Najpogosteje so pri HCC aktivirane sledeče signalne poti: Wnt/ $\beta$ -katenin, Notch, TGF- $\beta$ , IGF2, PI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK, MET, IGF. Zelo pogosto je pri posebnem podtipu HCC (fibrolamelarni hepatocelularni karcinom) dokazana translokacija DNAJB1-PRKACA.

Obstajajo različni poskusi molekularnih opredelitev HCC, a zaenkrat razdelitev na molekularne podtipove ne predstavlja dodatne pomembne informacij za klinično obravnavo bolnika (18).

Trenutno ni priporočil za rutinsko molekularno genetsko profiliranje HCC. Diagnoza HCC temelji na patohistološkem pregledu in ne potrebuje potrditve z molekularno genetskimi markerji. Molekularno genetske preiskave so lahko dopolnilne preiskave v primeru atipične histološke slike in klinično neobičajnih primerov ali za potrjevanje določenih podtipov HCC. Kot primer lahko navedemo testiranje translokacije DNAJB1-PRKACA za potrditev fibrolamelarnega karcinoma, ter v primeru cHCC-CCA (kombiniranega hepatocelularnega in holangiokarcinoma) (18).

Pri bolnikih s HCC testiranje napovednih dejavnikov za zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (mikrosatelitska nestabilnost – MSI, izguba izražanja MMR proteinov – dMMR, določanja izražanja PD-L1 ali opredelitve bremena mutacij v tumorju – TMB) ni indicirano, kajti uporaba nekaterih zaviralcev imunskih kontrolnih točk je pri bolnikih s HCC odobrena ne glede na rezultat zgoraj naštetih testov. Uporaba genetskih markerjev MSI/dMMR in TMB kot napovednih dejavnikov za zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk uporabljenih v monoterapiji je še v fazi raziskav.

Uporabnost molekularnih markerjev kot so c-Met, NTRK-fuzije in aktivirana FGF19/FGFR4 pot, ki bi lahko predstavljali možnost tarčnega zdravljenja, je zaenkrat še v fazi raziskav (18).

## Povzetek

- Histološka analiza predstavlja zlati standard diagnoze HCC. Nujna je pri sumljivih jetrnih spremembah v necirotičnih jetrih in pri tistih, kjer postavitve diagnoze HCC ni mogoča z uporabo kombinacije slikovnih preiskav.
- Molekularno genetske preiskave so lahko dopolnilne preiskave v primeru atipične histološke slike in klinično neobičajnih primerov ali za potrjevanje določenih podtipov HCC.

## SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

### 1. CT in MR jeter s kontrastom

Slikovne metode (CT in MR s kontrastom) imajo osrednjo vlogo v diagnostiki HCC. Postavitev diagnoze na podlagi radioloških kriterijev temelji na značilni razporeditvi tumorskega žilja, ki se razvije med kancerogenezo (24). Glavna značilnost radiološke diagnoze je kombinacija dobre prekrvavljenosti v pozni arterijski fazi in izplavljanje ('wash-out') v portalni venski in/ali pozni fazi (25) (26). CT je najpogosteje uporabljana slikovno preiskovalna metoda za ugotavljanje in karakterizacijo HCC. Na nativnem CT je večina HCC hipodenznih v primerjavi s preostalim jetrnim parenhimom, razen v maščobno infiltriranih jetrih, kjer je lahko hiperdenzen. Po aplikaciji kontrastnega sredstva (KS) je zaradi večinoma arterijske prehrane v arterijski fazi hiperdenzen (dobro prekrvavljen) in izodenzen oziroma hipodenzen (izplavljanje KS) v portalni fazi in pozni ravnotežni fazi preiskave (2–3 minute po aplikaciji KS). Ob oceni velikosti in števila lezij je potrebno oceniti tudi prehodnost portalne vene in njenih vej ter ekstrahepatično širjenje bolezni. Na MR preiskavi je jakost signala HCC na T1 in T2-poudarjenih slikah različna, odvisna od prekrvavljenosti tumorja, regresivnih sprememb, vsebnosti glikogena v celicah in maščobne infiltracije. Najbolj pogosta kombinacija, prisotna v 54 % vseh primerov, je hipointenzivna lezija na T1- in hiperintenzivna lezija na T2-poudarjeni sliki. Občutljivost preiskave povečamo z uporabo različnih KS, ki se med seboj razlikujejo glede na biodistribucijo. Poznamo klasična parama-

gnetna izvencelična KS, ki prehajajo v intersticijski prostor in hepatospecifična KS (Gd-EOB-DTPA), ki se kopičijo v hepatocitih in se izločajo v žolč (27) (28). Pri uporabi Gd-EOB-DTPA je značilno, da je HCC v 90 % hipointenziven v hepatobiliarni fazi (to je 20 min po aplikaciji KS). Vzrok je odsotnost organskega anionskega prenašalca (OATP), ki se nahaja na sinusoidalni strani funkcionalnih hepatocitov, ki so pri HCC odsotni (28). V primerjavi s CT, z MR s hepatospecifičnim kontrastnim sredstvom lahko ocenjujemo celično sestavo lezije (predkontrastna faza, T2 in T1 sekvence, difuzija in hepatobiliarna faza) in ne samo prekrvavljenost (dinamično slikanje) lezije. Številne raziskave so preučile diagnostično učinkovitost multifaznega CT in MR s KS. V večini raziskav je bila MR v primerjavi s CT bolj občutljiva metoda. To velja zlasti za tumorje, manjše od 20 mm, pri katerih je občutljivost pri CT preiskavi 48 % in pri MR preiskavi pa 62 %. Za tumorje, velike 20 mm ali več razlike v občutljivosti skoraj ni (MR 95 % in CT 92 %) (27) (29). Amerški kolegij za radiologijo (ACR) je ustvaril system LI-RADS (*iz angl.* Liver Imaging Reporting and Data System), katerega namen je standardizirati način interpretacije in pisanje izvidov CT in MR preiskav pri bolnikih s povečanim tveganjem za nastanek HCC (30). Omejene lezije v jetrih se po LI-RADS kriterijih opredeli v eno izmed sedmih kategorij (LR-1 do 5, LR-M ali LR-TIV), ki odražajo, ali je sprememba benigna ali maligna. LI-RADS sistem uporabljamo samo pri bolnikih s cirozo, kroničnim hepatitisom in pri tistih, ki imajo oz. so imeli potrjen HCC v preteklosti. Po diagnostičnem algoritmu LI-RADS klasifikacije lezije, ki so definitivno benigne opredelimo kot LI-RADS 1 ali 2, LI-TIV opredeljuje jasne tumorske trombe v veni, z LR-M pa opredelimo spremembe, ki glede na morfologijo in način obarvanja niso značilne za HCC. Pri vseh drugih lezijah si pomagamo z glavnimi in pomožnimi najdbami na CT in MR preiskavah, ki so bile potrjene s strani številnih raziskav. Glavne najdbe pri oceni jetrnih nodulov so: velikost (< 10 mm, 10–19 mm, ≥ 20 mm), obarvanje v arterijski fazi (hiper, izo- ali hipovaskularnost), izgled izplavljanja KS, prisotnost obarvane 'kapsule' okrog lezije in očitna rast nodula (minimalno povečanje za 5 mm in ≥ 50 % povečanje pre-

mera lezije v  $\leq 6$  mesecih ali  $\geq 100\%$  povečanje v  $\leq 1$  letu). Glede na glavne najdbe se spremembi določi kategorija LI-RADS 3-5. Pomožne najdbe, ki povečujejo tverjetnost diagnoze HCC, so naslednje: hipointenzivnost v hepatospecifični fazi (po aplikaciji hepatospecifičnega KS), hipointenzivnost v ravnotežni fazi (po 2–5 min), blaga do zmerna hiperintenzivnost na T2 poudarjenih sekvencah, restrikcija difuzije, jasen rob, robno obarvanje, mozaična arhitektura, videz nodula v nodulu, maščoba ali vsebnost železa ali krvnih produktov znotraj lezij in povečanje lezije izven kriterijev za glavne najdbe. V primeru prisotnosti pomožnih najdb, ki povečajo verjetnost malignosti spremembe, se leziji lahko določi višja LI-RADS kategorija, vendar največ ena (ampak največ do LI-RADS 4). S široko uporabo LI-RADS kriterijev pri poročanju najdb jetrnih lezij bi lahko zmanjšali variabilnost med radiološkimi izvidi in tako izboljšali diagnostiko ter posledično zdravljenje pri bolnikih s HCC (31).

## 2. Ultrazvok s kontrastom (CEUS)

Zaradi slabše občutljivosti in nezmožnosti razločevanja med HCC in intrahepatalnim holangiokarcinomom (CC) je bila uporaba ultrazvoka s kontrastom (iz *angl.* CEUS) za diagnosticiranje HCC vprašljiva že v zadnjih EASL smernicah iz leta 2012. Vzorec zgodnje okrepitve v arterijski fazi s poznim izplavljanjem KS je ob uporabi CEUS vidna v približno 50 % vseh CC (32). Ta spoznanja so vodila v nadaljnje raziskave in izkazalo se je, da pri CC do izplavljanja pride v manj kot 60 sekundah po aplikaciji KS, medtem, ko je pri HCC izplavljanje bolj pozno. Po novi definiciji je za HCC na CEUS značilno pozno izplavljanje ( $> 60$  sekund po aplikaciji KS) (33). V primerjavi s CT in MR je CEUS slabše občutljiv, kar velja zlasti za nodule, velike med 10 in 20 mm, saj se zaradi majhnosti slabše zazna pozno izplavljanje KS (34). Pomembna pomankljivost CEUS je tudi nezmožnost natančno pregledati cela jetra, kar je posledica zelo kratke arterijske faze. Težje vidne so visoko ležeče lezije v VIII in IVa segmentu. Posledično s CEUS spregledamo do 13 % HCC, ki so sicer vidni na CT ali MR (35). Poleg tega je pomankljivost

CEUS, da slike težko pregledujejo v drugih centrih. Zato se CEUS ne priporoča kot prva metoda v diagnostiki HCC. Uporablja se, ko sta CT ali MR preiskavi kontraindicirani ali nepovedni.

## 3. PET-CT FDG v diagnostiki HCC

HCC privzema radioaktivni označevalec (fluorodeoksiglukoza; iz *angl.* FDG) v manj kot 40 %. Dobro diferenciran HCC ne kopiči FDG, zato PET CT v diagnostiki HCC ne priporočamo. Privzem FDG je pogostejši v slabo diferenciranih HCC. Kopičenje na PET CT je v direktni povezavi z višjimi vrednostmi AFP in vaskularno invazijo (40).

### Velikost jetrne lezije

Tipične radiološke značilnosti HCC so redke v tumorjih, ki so manjši od 2 cm, ne glede na vrsto diagnostične preiskave (36). HCC brez zgodnjega obarvanja v arterijski fazi ni manj agresiven od HCC s tipičnim vzorcem. Diagnozo je zato potrebno poskusiti postaviti tudi pri majhnih vendar suspektih lezijah. Odlaganje s postavitvijo diagnoze (kontrolna slikanja) pri lezijah, ki so manjše od 2 cm poveča tveganje za neuspešno kirurško ali ablativno zdravljenje ali za hiter razvoj recidiva po zdravljenju. Mikroskopska vaskularna invazija in pojavitev satelitnih lezij se pri tumorjih večjih od 2 cm pomembno poveča (37). Pomembna prioriteta stroke je tako razvoj diagnostičnih orodij za dokončno diagnozo HCC, manjših od 2 cm. Kadar poleg tarčnih lezij odkrijemo nodule, manjše od 10 mm brez radioloških značilnosti HCC, njihova prisotnost ne vpliva na določitev strategije zdravljenja, čeprav jih ne moremo ignorirati pri načrtovanju resekcije in ablacije. Optimalna obravnava nodusov z radiološkimi značilnostmi HCC, ki so manjši od 1 cm, še ni dorečena.

### Tromboza portalne vene

Makrovaskularna invazija (najpogosteje v portalni veni) je pogosta pri velikih HCC, vendar se lahko pojavi tudi pri majhnih, oligo-nodularnih HCC. Tromboza portalne vene je pogost zaplet jetrne ciroze.

Letna incidenca pri bolnikih s cirozo Child-Pugh B ali C je do 16 % na leto (38). Pri bolniku s HCC v cirotičnih jetrih in s trombozo portalne vene je v nekaterih primerih težko ločiti med trombozo in tumorsko invazijo portalne vene. Ločitev med slednjima je pomembna zaradi prognostičnih in terapevtskih dejavnikov. CT ali MR s kontrastom lahko z veliko natančnostjo loči med obema entitetama. Prisotnost okrepitve v zgodnji arterijski fazi in visoka intenziteta signala na MR sta značilni za tumorsko invazijo portalne vene (39).

### Diagnoza HCC v necirotičnih jetrih

Radiološke značilnosti HCC v necirotičnih jetrih se ne razlikujejo od tistih pri HCC v cirotičnih jetrih. HCC v necirotičnih jetrih je ob postavitvi diagnoze praviloma večji, predvsem zaradi tega, ker ti bolniki niso vključeni v program rednega presejanja z ultraz-

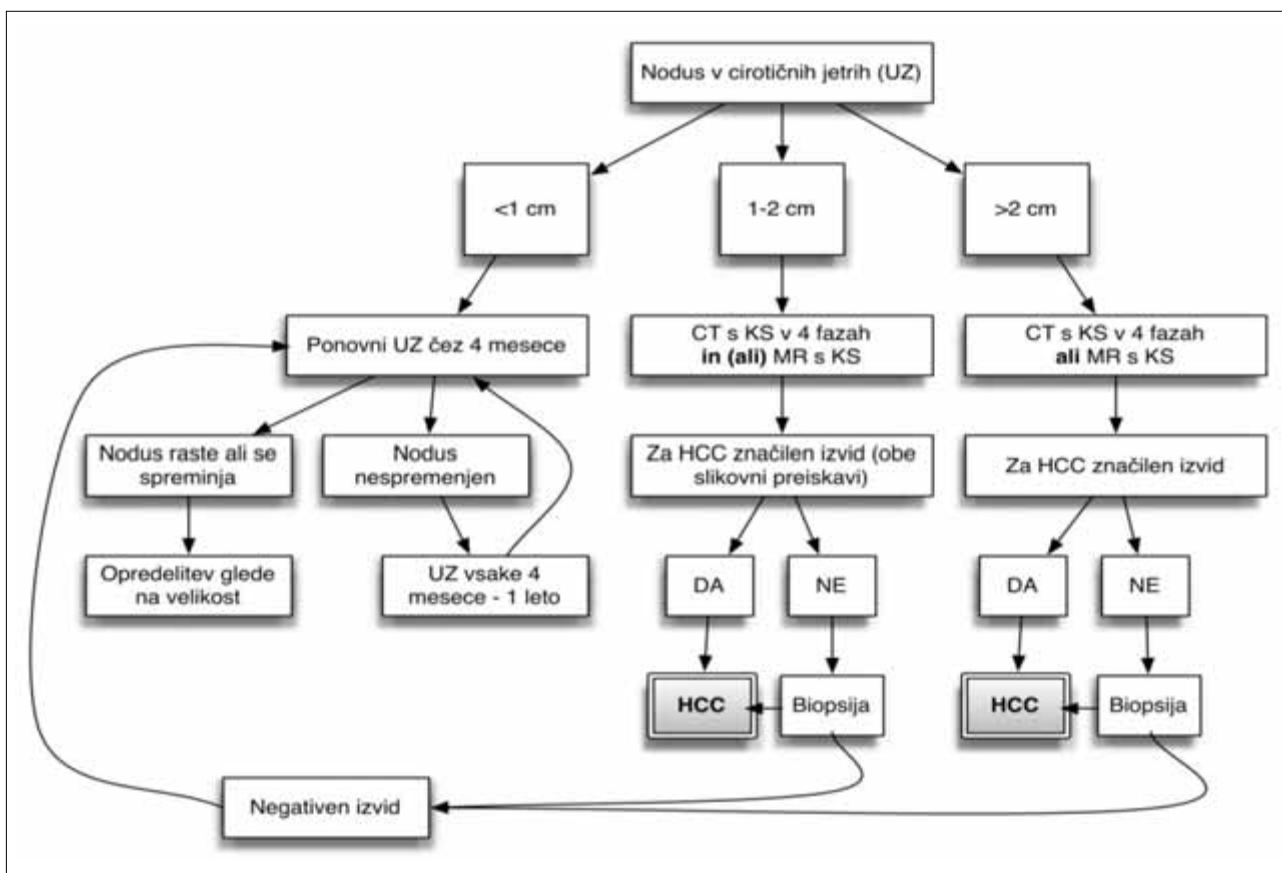
vokom. Diagnoza HCC v necirotičnih jetrih mora biti histološka.

### Diagnostični algoritem pri novo odkriti leziji v cirotičnih jetrih.

Ultrazvočno odkrite jetrne lezije ki so večje od enega centimetra moramo dodatno slikovno opredeliti. Spremembe v cirotičnih jetrih, manjše od enega centimetra, terjajo spremljanje z uporabo ene izmed slikovnih metod vsake 4 mesece, eno leto (Slika 1).

#### Povzetek

- Pri bolnikih s cirozo lahko diagnosticiramo HCC samo s slikovnimi preiskovalnimi metodami.
- Pri bolnikih brez ciroze je za potrditev diagnoze HCC potrebna histološka analiza.
- Radiološki metodi izbora za diagnosticiranje HCC sta zaradi visoke občutljivosti in možnosti analize celotnih jeter, CT ali MR s kontrastom.



Slika 1. Diagnostični algoritem pri novo odkriti leziji v cirotičnih jetrih  
 UZ – ultrazvok, HCC – jetrnocelični karcinom, CTs KS – računalniška tomografija s kontrastnim sredstvom, MR s KS – magnetnoresonančna tomografija s kontrastnim sredstvom

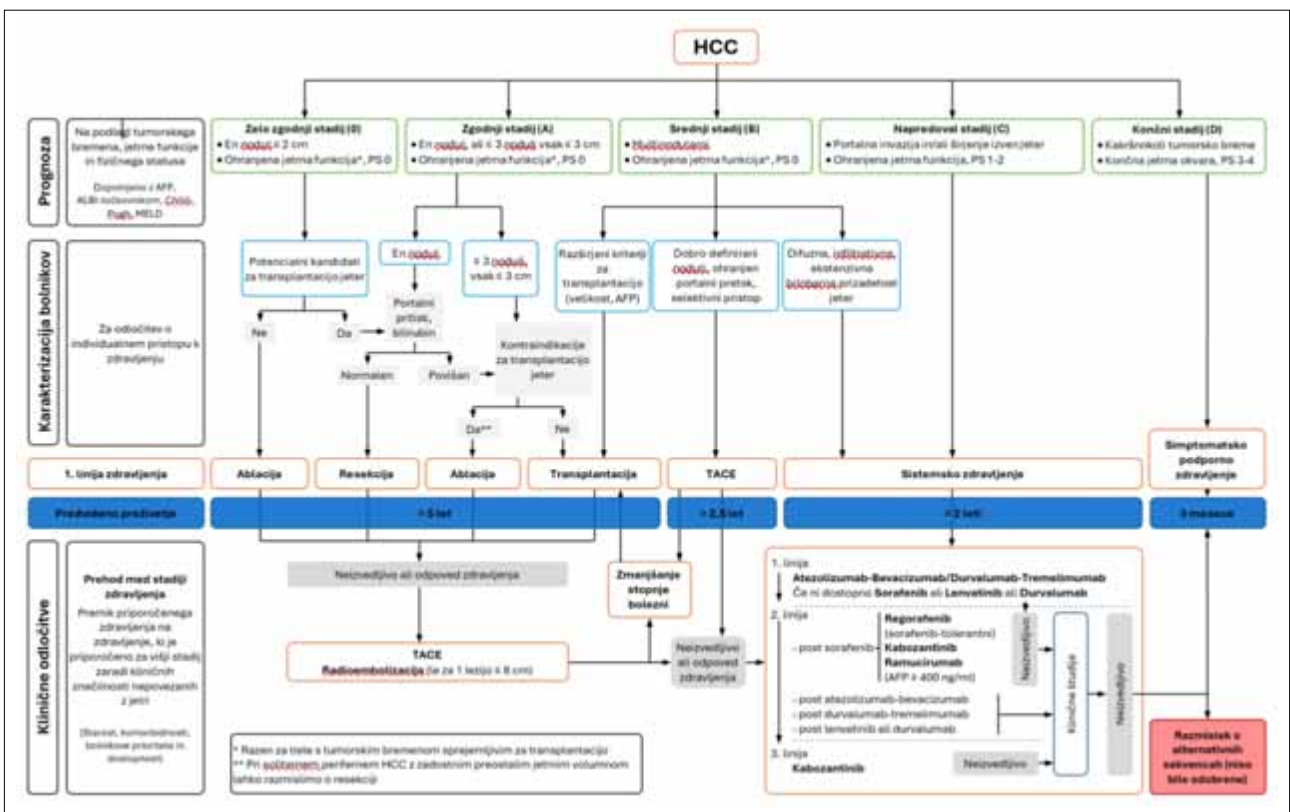
- PET FDG se zaradi visokega deleža lažno negativnih izvidov ne priporoča v diagnostiki zgodnjega HCC.
- Spremembe v cirotičnih jetrih, *manjše od enega centimetra*, terjajo spremljanje z uporabo ene izmed slikovnih metod vsake 4 mesece, eno leto.
- Pri spremembah, ki so *večje od enega centimetra*, zadošča za postavitev diagnoze HCC že značilen vzorec na eni radiološki metodi. Metodi izbora sta CT ali MR s kontrastom.

## DOLOČANJE STADIJA BOLEZNI IN NAČRTOVANJE ZDRAVLJENJA

Za določevanje stadija HCC je bilo v kliničnih raziskavah testiranih šest sistemov. Smernice EASL, ESMO in AASLD uporabljajo razvrstitev po *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) diagramu. BCLC sistem vključuje prognostične dejavnike, ki so odvisni od razširjenosti tumorja, stopnje jetrne okvare in splošnega zdravstvenega stanja bolnika (41). BCLC sistem je dinamičen in se spreminja z vpeljavo novih terapevtskih možnosti. Leta 1999 je vpeljal stadij 0

(zelo zgodnji HCC). Leta 2003 je vpeljal transarterijsko kemoembolizacijo (*iz angl.* TACE). Dodatno je bil nadgrajen leta 2008, ko je vpeljal sorafenib kot prvo linijo sistemskega zdravljenja pri bolnikih z napredovalim tumorjem (42). Med zadnjimi spremembami je umestitev radiofrekvenčne ablacije (*iz angl.* RFA) kot možnost ozdravitve pri izbranih bolnikih s tumorjem, manjšim od 2 cm, dodane so bile nove linije v sistemskem zdravljenju in transarterijska radioembolizacija (43). Določanje stopnje jetrne okvare s točkovnikom Child-Pugh ima slabo napovedno vrednost, saj ne zajema zapletov, ki sicer lahko nakazujejo napredovalo jetrno okvaro (ledvična insuficienca, spontani bakterijski peritonitis, hiponatriemija, malnutricija in recidivna encefalopatija) (44).

Čprav je potrebno najprej pomisliti na terapijo, ki je predvidena za stadij, v katerega je bolnik uvrščen. Glede na vse klinične in sociokulturne podatke to lahko ni vedno najbolj optimalno zdravljenje. Zato sta bila na novo vpeljana dva pomembna koncepta: prehod med stadiji zdravljenja (*treatment stage migration*, TSM) in progres, ki ga ni mogoče zdraviti (45,



Slika 2. BCLC razvrstitev za določanje stadija bolezni in načrtovanje zdravljenja (43)

46). TSM se uporablja, kadar določen profil bolnika povzroči premik priporočenega zdravljenja, na zdravljenje, ki je priporočeno za višji stadij bolezni. V nekaterih primerih se lahko zdravljenje premakne s prvotno priporočenega za zgodnji stadij na tisto, ki je priporočeno za napredoval stadij ali pa celo na končni stadij.

Progres, ki ga ni mogoče zdraviti, predstavlja neuspeh izbrane strategije zdravljenja. Ker se, kljub progresu, BCLC stadij ne spremeni je potrebno razmisliti o zdravljenju, ki je ustrezno v višjem BCLC stadiju (47). Pri bolnikih, ki se zdravijo s sistemsko terapijo so prospektivne študije pokazale, da je prognoza ob progresu zaradi povečane rasti znanih tumorskih lezij ali novih intrahepatičnih lezij bistveno boljša kot ob progresu zaradi nove ekstrahepatične prizadetosti ali vaskularne invazije (48). To je spodbudilo nov predlog prognostičnega modela BCLC ob progresu. Bolniki začnejo v BCLC stadiju B ali C s sistemsko terapijo. Po tem modelu tisti, ki so na začetku v stadiju B, lahko ob progresu ostanejo znotraj istega stadija in so razvrščeni kot BCLCp-B. Pri tistih, ki so na začetku v stadiju BCLC C, lahko pride ob progresu do rasti obstoječih lezij ali nastanka novih intrahepatičnih lezij in so razvrščeni kot BCLCp-C1, ali pa se pojavi vaskularna invazija ali ekstrahepatično širjenje bolezni in so nato razvrščeni kot BCLCp-C2 (45). Vzorec progressa sicer ni napovedni dejavnik uspešnosti zdravljenja, je pa postal pomemben parameter za informiranje bolnikov in za načrtovanje in analizo kliničnih raziskav, kjer je zanesljiva predpostavka o preživetju ključnega pomena za ugotavljanje možnega vpliva novih zdravil na pričakovano življenjsko dobo (49).

## **Napoved poteka bolezni in načrtovanje zdravljenja glede na stadij BCLC**

Bolnike s HCC razvrščamo glede BCLC v pet stadijev (O, A, B, C, D). Prognoza je odvisna od razširjenosti tumorja (velikost, število, vaskularna invazija, N1, M1), stopnje jetrne okvare (bilirubin, portalna hipertenzija, INR) in splošnega zdravstvenega stanja.

## **1. Zelo zgodnji HCC - stadij BCLC 0**

Zelo zgodnji HCC je tumor, manjši od 2 cm brez vaskularne invazije ali satelitov, pri bolnikih v dobrem stanju splošne telesne zmogljivosti (ECOG-0) in dobro ohranjeno jetrno funkcijo (Child-Pugh A). Približno 5–10 % bolnikov na Zahodu je diagnosticiranih v tem stadiju, na Japonskem je zaradi doslednega izvajanja presejalnih programov ta odstotek višji; 30 % (50). Petletno preživetje pri bolnikih v tem stadiju, ki jih zdravimo z resekcijo in nimajo portalne hipertenzije ter povišanega bilirubina, je 80–90 % (51). Zaradi zmožnosti doseganja popolne tumorske nekroze, ima RFA ali MWA pri izbranih bolnikih v tem stadiju podobno uspešen izhod kot resekcija (52). Prednost resekcije je boljša opredelitev tveganja za zgodnji recidiv (histološka določitev mikrovaskularne invazije, slaba diferenciacija, prisotnost satelitov). V primeru prisotnih dejavnikov tveganja za recidiv lahko 'ab initio' indiciramo zdravljenje s presaditvijo jeter, vendar tovrstne strategije v Sloveniji ne izvajamo (53).

## **2. Zgodnji HCC - stadij BCLC A**

Definiran je kot en HCC, ki je večji od 2 cm ali trije noduli, manjši od 3 cm, splošno stanje telesne zmogljivosti ECOG – 0, jetrna funkcija je ohranjena. Mediano petletno preživetje po resekciji, presaditvi jeter ali lokalni ablaciji pri izbranih bolnikih znaša 50–70 %. Bolnike v stadiju BCLC A zdravimo s kurativnimi metodami, kot so kirurška resekcija, transplantacija jeter in perkutana ablacija. Pri bolnikih, ki niso kandidati za kurativne metode zdravljenja lahko zdravimo s kemoembolizacijo ali radioembolizacijo (43). Pri večjih solitarnih tumorjih lahko izvajamo radioembolizacijo z namenom zmanjšanja tumorja do kirurške resekcije. Pri tumorjih velikosti med 3 cm in 5 cm lahko zdravimo kombinirano s kemoembolizacijo. V istem posegu najprej opravimo kemoembolizacijo in nato še perkutano ablacijo.

## Primerjava RFA in kirurške terapije

Opravljenih je bilo več raziskav in meta-analiz, ki so primerjale učinkovitost RFA in jetrne resekcije kot metode izbora za zdravljenje solitarnih, majhnih HCC. Nedavna Cohranova analiza razlik v umrljivosti med obema skupinama ni ugotovila. Delež recidivov je bil nižji v skupini, ki je bila zdravljena kirurško. Število zapletov je bilo manjše v skupini, zdravljeni z RFA(54). Na podlagi vseh primerjalnih raziskav je RFA najbolj stroškovno učinkovita metoda zdravljenja zelo zgodnjega HCC (solitarna lezija, < 2 cm) ali v primeru 2–3 tumorjev velikosti ≤ 3 cm. Pri odločanju med obema metodama zdravljenja poleg velikosti tumorja, upoštevamo predvsem lokacijo tumorja ali tumorjev in stopnjo jetrne okvare.

## Primerjava RFA in mikrovalovne ablacije

Mikrovalovna ablacija je lokalna termoablaacijska metoda. Večinoma se uporablja za kurativno zdravljenje HCC v zgodnjem stadiju bolezni. Elektromagnetni valovi tkiva ne poškodujejo neposredno, temveč s toploto, kar povzroči koagulacijsko nekrozo v neposredni okolici igle. Prednost MWA v primerjavi z RFA je, da je učinek metode v bližini žil večji, ker ni toplotno-hladilnega učinka, da je področje ablacije večje in da je čas ablacije krajši. Vse raziskave – z izjemo ene, ki so primerjale učinkovitost MWA in RFA – so retrospektivne analize. Pomembnih razlik v celokupnem preživetju med obema metodama ni. V nekaterih raziskavah je stopnja lokalnega recidiva manjša pri MWA. Na podlagi ene raziskave (55) je MWA morda učinkovitejša pri večjih HCC.

## 3. Srednji HCC – stadij BCLC B

Mediano preživetje pri nezdravljenih bolnikih v stadiju B je 16 mesecev oziroma 49 % po dveh letih (43, 56). Za srednji stadij je značilen multifokalni HCC brez vaskularne invazije in oddaljenih zasevkov. Tudi pri teh bolnikih je splošno stanje telesne zmogljivosti ECOG – 0, jetrna funkcija je ohranjena. V prvi liniji zdravljenja priporočamo transarterijsko kemoembolizacijo (TACE) (25) (57) (58). Pričako-

vano srednje preživetje je 25–30 mesecev, pri izbrani skupini bolnikov celo do 40 mesecev (57) (59). Z ozirom na jetrno funkcijo in razširjenost tumorja priporočila BCLC iz leta 2022 bolnike razdelijo v tri podskupine.

Prva podskupina znotraj stadija BCLC-B predstavlja bolnike, ki izpolnjujejo pogoje in so kandidati za jetrno transplantacijo.

Druga podskupina znotraj stadija BCLC-B so bolniki brez možnosti jetrne transplantacije, vendar z ohranjenim portalnim pretokom in definiranim tumorskim bremenom, kar kaže na izvedljivost selektivnega dostopa do arterij, ki prehranjujejo tumorje. Ti bolniki so kandidati za TACE. V kolikor pa bolniki niso primerni ne za transplantacijo jeter, ne za TACE, je potrebno razmisliti o sistemski terapiji.

Tretja podskupina znotraj stadija BCLC-B vključuje bolnike z difuzno, infiltrativno, obsežno prizadetostjo jeter s HCC. TACE takšnim bolnikom ne koristi, priporočen način zdravljenja bi morala biti sistemski terapija ali radioembolizacija ali kombinirano zdravljenje teh dveh metod, čeprav ni povsem jasne razmejitve, kdaj je temu tako (45) (60). V takšnih primerih se odločitev o zdravljenju sprejema na multidisciplinarnem konziliju.

## 4. Napredovali HCC – stadij BCLC C

V napredovali stadij C uvrščamo bolnike s simptomi zaradi raka, tiste z makrovaskularno invazijo ali oddaljene zasevke. Srednje preživetje je 6–8 mesecev oziroma 25 % po enem letu. Bolnike v tej skupini zdravimo s sistemsko terapijo. Pri določeni skupini bolnikov (mlajši od 65 let, Child A, necirotična jetra) lahko zdravimo tudi z radioembolizacijo ali kombiniranim zdravljenjem radioembolizacije in sistemske kemoterapije (43, 60, 61).

## 5. Končni HCC - stadij BCLC D

Pri bolnikih s slabim splošnim stanjem telesne zmogljivosti (ECOG 3-4) ali z napredovalo jetrno cirozo



Child-Pugh C je srednje preživetje 3–4 mesece oziroma 11 % po enem letu (41). Zdravljenje v tej skupini je simptomatsko.

### **Povzetek**

- Za določitev stadija in izbiro načina zdravljenja je ključna razširjenost tumorja, splošno zdravstveno stanje bolnika in stopnja jetrne okvare.
- Stadij bolezni določa razvrstitev po Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) diagramu.
- Upoštevati moramo koncept spreminjanja stadija (TSM) in med potekom bolezni ustrezno spreminjati strategijo zdravljenja.
- Za določitev najustrežnejšega načina zdravljenja je potrebno bolnike predstaviti na multidisciplinarnem konziliju.

## **KIRURŠKO ZDRAVLJENJE**

### **Jetrna resekcija v necirotičnih jetrih**

Resekcija je zlati standard zdravljenja HCC v necirotičnih jetrih in ima najboljše pričakovano petletno preživetje. Na Zahodu je takšnih bolnikov od 5 % do 10 %, v Aziji do 40 % (62). Tveganje za pooperativne zaplete je zaradi spremljajočih bolezni (diabetes, hipertenzija, dislipidemija, debelost, srčne bolezni) višje pri bolnikih z NAFLD. Možnost dolgoročne ozdravitve je sicer višja pri bolnikih z NAFLD kot pri bolnikih z virusnimi hepatitisi (63). Stopnja recidiva po operaciji je visoka in dosega v petih letih 70 % (64).

### **Jetrna resekcija v cirotičnih jetrih**

Pri načrtovanju resekcije HCC v cirotičnih kriterijih upoštevamo naslednje dejavnike: ocena jetrne funkcije, portalna hipertenzija in obseg hepatektomije.

**Ocena jetrne funkcije:** Točkovnik Child-Pugh še vedno ostaja glavno merilo za oceno primernosti bolnikov z jetrno cirozo za operativno zdravljenje. Resekcija je še varna pri bolnikih s Child-Pugh A cirozo (65). Neinvazivna meritev stopnje jetrne fibroze se prav tako uveljavlja v predoperativni pripravi bolnikov s cirozo. Tveganje za jetrno odpoved po resekciji

se pomembno poveča pri bolnikih, ki jim z elastografijo izmerimo trdoto jetrnega parenhima med 12–14 kPa (66). Pri odločitvi o obsežnosti resekcije jeter je v pomoč ocena po Makuuchijevih kriterijih (67). Prisotnost ascitesa, vrednost serumskega bilirubina in očistek indiocianin zelenega barvila (ICG) po 15 minutah (ICG test, Limon) so dejavniki, s katerimi lahko ocenimo ohranjenost funkcije jeter in predvidimo obseg jetrne resekcije z najmanjšo možno obolevnostjo in umrljivostjo (68).

**Portalna hipertenzija:** Klinično pomembna portalna hipertenzija (HVPG > 10 mmHg) je pomemben prognostični dejavnik tako pri kirurških kot pri internističnih bolnikih s HCC in cirozo, vendar portalna hipertenzija ne predstavlja absolutne kontraindikacije za operativno zdravljenje (69). Klinično pomembna portalna hipertenzija poveča 3-letno in 5-letno umrljivost ter poveča tveganje za klinično dekompenzacijo po operaciji.

**Obseg hepatektomije:** Upoštevajoč velikost tumorja, število satelitov, anatomsko lokacijo, izvid intraoperativnega ultrazvoka ter izkušnost operaterja je jetrna resekcija izvedljiva na klasičen način (odprta laparotomija) ali pa minimalno invaziven način (laparoskopjska operacija, robotska operacija). Resekcija se z ozirom na tumorsko zajetje portalnih in jetrnih ven s tumorjem deli na anatomsko in ne-anatomsko. Anatomsko resekcijo izvajamo pri tumorjih velikosti  $\geq 2$  cm (70). Starost bolnika, ki je še primerna za resekcijsko zdravljenje ni arbitrarno določena. Upoštevati moramo splošno stanje telesne zmogljivosti in spremljajoče bolezni. Velikost tumorja, ki je še primeren za resekcijo, ni določena, se pa tveganje za vaskularno invazijo in sistemski razsoj povečuje s premerom tumorja (71).

### **Načrtovanje resekcije pri solitarnem HCC v cirotičnih jetrih**

Resekcija mora biti prilagojena značilnostim HCC. Pri solitarnem tumorju velikosti  $\leq 2$  cm je pri povrhnje ležečih tumorjih laparoskopjski način varen ob manjšem tveganju za peri- in pooperativne zaplete in

tudi stroškovno učinkovit. Pri centralno oziroma globoko ležečih tumorjih (< 2cm) priporočamo RFA. Ablacija je tudi stroškovno učinkovitejša v primerjavi z laparotomijo.

Pri solitarnih tumorjih velikosti > 3 cm je jetrna resekcija stroškovno učinkovita. Pri tumorjih premera 2–3 cm izvajamo resekcijo ali RFA, vendar najbolj optimalen način zdravljenja še ni določen (72).

Jetrna resekcija je ob ohranjeni jetrni funkciji metoda izbora zdravljenja solitarnega tumorja ne glede na velikost, čeprav se pri velikosti > 5 cm prognoza poslabša. Trenutno se takšni tumorji uvrščajo v skupino BCLC A, ampak vedno več avtorjev priporoča uvrstitev v novo podskupino; BCLC AB (73).

V primeru multifokalnih tumorjev, so bolniki, z ohranjeno jetrno funkcijo in dobrim splošnim stanjem telesne zmogljivosti brez pomembnih spremljajočih boleznih, še vedno kandidati za operativno zdravljenje. Pri bolnikih znotraj Milanskih kriterijev in pri katerih ablacija in zdravljenje s presaditvijo nista možni, lahko vsaj teoretično ponudimo zdravljenje z resekcijo (211). Za določitev optimalnega zdravljenja pri bolnikih z multifokalnim HCC so potrebne prospektivne raziskave primerjave med kirurško resekcijo in TACE.

### **Tromboza portalne vene**

Zaradi vse naprednejših slikovnih tehnik je tromboza portalne vene pogosto diagnosticirana. Boljši dolgoročni rezultati pri reseciranih HCC grede zgotovo tudi na račun natančnejše predoperativne detekcije portalne tromboze, zaradi česar resekcija pri teh bolnikih ni izvedena.

Bolniki s trombozo portalne vene so lahko asimptomatski in so znotraj Child-Pugh A razreda, a imajo kljub temu pomembno okrnjeno jetrno funkcijo in povečano tveganje za dekompenzacijo, zaradi česar je resekcija zelo tvegana oziroma kontraindicirana. Trombozo portalne vene razdelimo v štiri skupine; PV 1 (segmentna), PV 2 (sekundarni nivo vej vene

porte), PV 3 (primarni nivo vej vene porte) in PV 4 (glavno deblo ali kontralateralna veja). Obseg tromboze je pomemben prognostični dejavnik ne glede na vrsto terapevtskega ukrepa. Zadnje raziskave kažejo, da v primeru PV 1 tromboze, resekcija ponudi daljše preživetje v primerjavi z drugimi modalitetami (74). Le PV 1 in PV 2 ne predstavljata absolutne kontraindikacije za kirurško terapijo. Prospektivne raziskave, ki bi primerjala kirurško, sistemsko in radioembolijsko zdravljenje pri bolnikih s trombozo portalne vene še ni.

### **Povzetek**

- Resekcija jeter je standardno zdravljenje HCC v necirotičnih jetrih.
- Odločitev za resekcijo HCC v cirotičnih jetrih morajo temeljiti na upoštevanju več parametrov; portalna hipertenzija, ascites, obseg hepatektomije, ocena volumna ostanka jeter, ohranjenosti funkcije jeter izmerjene z ICG testom, spremljajoče bolezni in splošno stanje telesne zmogljivosti.
- Perioperativna umrljivost ob jetrni resekciji pri bolnikih s cirozo ne bi smela biti večja od 3 %.
- Jetrna resekcija se priporoča pri vseh solitarnih HCC večjih od 2 cm, v kolikor je jetrna funkcija ohranjena in je volumen preostanka jeter zadosten.
- Tumorji, ki se nahajajo anterolateralno in povrhnje, se v za to izučeni centrih lahko resecirajo laparoskopsko.
- Znaki tumorske makrovaskularne invazije predstavljajo kontraindikacijo za resekcijo.
- Intervali sledenja po kurativni resekciji niso določeni. Prvo leto po operaciji priporočajo kontrole na 3 do 4 mesece.

### **PRESADITEV JETER**

Bolniki z jetrno cirozo in HCC predstavljajo 30–35 % vseh bolnikov na čakalni listi za presaditev jeter v Evropi. HCC je kirurško ozdravljiv le, če je tumor majhen, jetrna funkcija pa ohranjena. Zdravljenje s presaditvijo jeter je pri bolnikih s HCC in kronično jetrno boleznijo ali hudo portalno hipertenzijo

dvojno, saj omogoča ozdravitev tako tumorja kot tudi jetrne bolezni. Jetrno celični karcinom ob NASH/NAFLD postaja najpomembnejša indikacija za presaditev jeter na globalni ravni (75). Petletno preživetje bolnikov s HCC znotraj Milanskih kriterijev po presaditvi jeter je 65–80 % (76).

### Kriteriji za presaditev

Bolniki s HCC znotraj Milanskih kriterijev (solitarni tumor premera do 5 cm ali do trije tumorji velikosti do 3 cm brez makro vaskularne invazije in brez izven jetrnih metastaz), ki niso primerni za jetrno resekcijo, imajo po presaditvi jeter dokazano boljše preživetje v primerjavi z bolniki, ki presegajo te kriterije (77). Podobno preživetje kot bolniki znotraj Milanskih kriterijev imajo bolniki s solitarnim tumorjem premera do 6,5 cm ali multiplimi tumorji velikosti do 4,5 cm in skupnim premerom tumorjev pod 8 cm (UCSF kriteriji). Slabo prognozo pomeni vrednost alfa fetoproteina (AFP) nad 500 ng/ml ali naraščanje AFP za več kot 15 ng/ml na mesec (78). Zadnje raziskave kažejo, da ima velikost tumorja večji vpliv na dolgoročno preživetje po presaditvi kot število tumorjev (79).

Absolutni kontraindikaciji za presaditev jeter so oddaljeni zasevki in makro vaskularna invazija (vene porte ali jetrnih ven), slednja je namreč najpomembnejši neodvisni dejavnik tveganja za recidiv HCC v presajenih jetrih (80).

### Obravnava bolnikov s HCC na čakalni listi za presaditev jeter

Več raziskav je pokazalo, da je odziv na lokalni način zdravljenja med čakanjem na presaditev v direktni povezavi z recidivom HCC v presajenih jetrih. Odziv na premostitveno zdravljenje je posredni kazalec biološke agresivnosti tumorja in pomemben napovedni dejavnik preživetja po presaditvi (81). Prepoznani so bili najmanj štiri dejavniki, ki favorizirajo zdravljenje bolnikov s HCC znotraj Milanskih kriterijev s presaditvijo jeter:

- bolniki s HCC znotraj Milanskih kriterijev in dekompenzirano jetrno cirozo (MELD > 15–20),
- bolniki v skupini BCLC B, ki so pred lokoregionalno terapijo znotraj validiranih razširjenih kriterijev za presaditev, po njej pa znotraj Milanskih kriterijev,
- recidiv HCC po resekciji ali RFA, če je recidiv znotraj Milanskih kriterijev,
- bolniki znotraj Milanskih kriterijev pri katerih resekcija ni izvedljiva.

### Neoadjuvantna terapija in ‘downstaging’ znotraj Milanskih kriterijev

Bolniki s HCC imajo povečano tveganje za izpad z liste zaradi progressa HCC med čakanjem na presaditev. Poleg tega se z večanjem tumorskega bremena poveča tveganje za recidiv HCC v presajenih jetrih. Številne raziskave so dokazale učinkovitost neoadjuvantne terapije (TACE) kot premostitev do presaditve (82). Neoadjuvantni protokoli se med centri razlikujejo, najpogosteje pa uporabljamo transarterijsko embolizacijo in ablacijo, zlasti kadar je pričakovan čas čakanja na listi daljši od šestih mesecev (83). Poznamo dva koncepta neoadjuvantne terapije; **premostitvena terapija** (iz ang. *Bridging*) označuje zdravljenje bolnikov na čakalni listi, ki so že znotraj Milanskih kriterijev, pri katerih je predvidena čakalna doba daljša od šestih mesecev, z namenom preprečevanja progressa HCC preko Milanskih kriterijev in s tem izpada s čakalne liste. **‘Downstaging’** pa označuje zdravljenje bolnikov, ki presegajo Milanske kriterije, pri katerih z neoadjuvantnim ukrepom zmanjšamo obseg tumorskega bremena do te mere, da izpolnjujejo Milanske kriterije kot pogoj za uvrstitev na čakalno listo (84). Takega načina zdravljenja v Sloveniji zaenkrat še ne izvajamo. Odziv na premostitveno in ‘downstaging’ terapijo ne vpliva le na izpad z liste oz. iz programa, ampak posredno nakuže tudi tveganje za recidiv HCC v presajenih jetrih (85).

Na podlagi zadnjih raziskav so kriteriji za neoadjuvantno terapijo z namenom 'downstaginga' naslednji:

- Solitarni tumor s premerom med 5 in 6 cm ali 2 tumorja manjša od 5 cm s skupnim premerom pod 8 cm ali 4–5 tumorjev manjših od 4 cm s skupnim premerom pod 12 cm. Vrednost AFP mora biti < 400 ng/ml (86).
- Solitarni tumor s premerom pod 8 cm ali 2–3 tumorji velikosti do 5 cm s skupnim premerom pod 8 cm ali 4–5 tumorjev velikosti do 3 cm s skupnim premerom tumorja pod 8 cm. Vrednost AFP mora biti < 1000 ng/ml (87).

Ob upoštevanju zgornjih kriterijev je bila stopnja izpada iz programa 10 % oziroma 34,7 %. Za določitev optimalnih kriterijev so potrebne dodatne prospektivne raziskave.

#### **Povzetek**

- Pri bolnikih znotraj Milanskih kriterijev, ki niso kandidati za resekcijo, predstavlja presaditev zlati standard zdravljenja.
- Bolniki, ki ob diagnozi presegajo Milanske kriterije, vendar jih dosežejo z 'downstagingom', so potencialni kandidati za presaditev jeter. Konsenzus glede razširjenih kriterijev za presaditev jeter še dosežen.
- Oddaljeni zasevki in makro vaskularna invazija sta absolutni kontraindikaciji za zdravljenje s presaditvijo jeter.
- Dodatni kriteriji, ki upoštevajo biologijo tumorja (AFP) in odgovor na neoadjuvantne ukrepe (zmanjšanje tumorja po lokoregionalnih metodah zdravljenja) postajajo vse pomembnejši pri izbiri primernih kandidatov za presaditev jeter.

## **ABLACIJSKO ZDRAVLJENJE**

Obstaja več metod zdravljenja HCC, ki temeljijo na kemičnem in termalnem uničenju tumorskega tkiva. Mednje uvrščamo perkutano alkoholno sklerozacijo, radiofrekvenčno ablacijo (RFA) in mikrovalovno (iz *angl.* MWA) ablacijo, ki temeljijo na hipertermični ablaciji (segrevanje tkiva). Med neterermalne ablativne metode sodita ireverzibilna (IRE) in reverzibilna

eletroporacija ali elektrokemoterapija (ECT) z bleomicinom. Večina posegov je izvedljivih perkutano, v nekaterih primerih se priporoča laparoskopska ali odprta ablacija.

Alkoholno perkutano sklerozacijo uporabljamo za zdravljenje solitarnih HCC manjših od 2 cm. Popolna nekroza je dosežena v 90 % primerov. Pri tumorjih > 2 cm je stopnja lokalnega recidiva 49 %. Superiornost RFA, v primerjavi z alkoholno sklerozacijo, je bila potrjena v randomiziranih raziskavah (88).

Mehanizem celične smrti pri RFA temelji na koagulativni nekrozi tumorja. Poleg tega pri RFA območje nekroze povečamo na območje ob tumorju. Tako povečamo verjetnost uničenja potencialnih satelitov ('safety-ring'). Negativni napovedni dejavniki so ciroza Child-Pugh B, povišan AFP in portalna hipertenzija (89). Edini napovedni dejavnik lokalnega tumorskega progressa, ki se pojavi v 30 %, je velikost tumorja, prag predstavlja velikost 2 cm (90). Celokupno preživetje pri izbranih bolnikih je primerljivo z jetrno resekcijo (52). Pri tumorjih velikosti med 3 cm in 5 cm lahko zdravimo kombinirano s kemoembolizacijo. V istem posegu prvo naredimo kemoembolizacijo in nato še perkutano ablacijo.

#### **Subkapsularni HCC**

Lokacija tumorja pomembno vpliva na tehnični izid posega; tveganje za lokalni progres in tveganja za zaplete ob subkapsularni legi. Objavljenih je že več raziskav, ki niso dokazale pomembnih razlik med RFA subkapsularnih in ne-subkapsularnih tumorjev (91). Uspešnost ECT z elektrodami s fiksno geometrijo pri subkapsularno ležečih HCC se je izkazala za izjemno učinkovito in enostavno izvedljivo pri odprtem kiurškem posegu (92).

#### **HCC stadija BCLC A**

Izbrani bolniki s tumorji > 3 cm, z multiplimi tumorji (do 3 lezije < 3 cm) ali bolniki z napredovalo kompencirano cirozo (Child-Pugh B) so potencialni kandidati za zdravljenje z RFA, ali MWA, a so rezultati

slabši kot pri majhnih HCC. Nedavna metaanaliza je pokazala, da lahko kombinacija TACE z RFA podaljša celokupno preživetje brez povečanega tveganja za zaplete. Kombinirano izvajanje posegov je logistično zahtevno in zato omejeno na izbrane centre. Bolnike, ki so slabi kandidati za kemoembolizacijo, lahko zdravimo z radioembolizacijo. Sem sodijo bolniki s solitarnimi tumorji nad 7 cm, multifokalnimi unilobarnimi tumorji, multifokalnimi bilobarnimi tumorji (93).

### Sledenje po ablativnih metodah

CT ali MR s kontrastnim sredstvom sta standardni metodi za ocenjevanje učinka zdravljenja. Po RFA je velikost lezije zaradi tumorske nekroze v prvih mesecih večja kot pri tumorju pred zdravljenjem. Slike preiskav, pridobljene 4 tedne po RFA, kažejo uspešno, popolno ablacijo kot nekrotično območje, ki se ne opacificira po aplikaciji kontrastnega sredstva (mRECIST kriteriji). Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju (kompletni odgovor) z RFA vključuje preglede s CT ali MR vsake tri do štiri mesece prvih 24 mesecev, naprej pa na šest mesecev.

### Povzetek:

- Radiofrekvenčna ablacija in Mikrovalovna ablacija sta zlati standard zdravljenja pri bolnikih stadija BCLC 0. Pri tumorjih velikosti 2–4 cm, BCLC A stadij, je pri skrbno izbranih bolnikih, ablacija alternativna metoda kirurški resekciji.
- Pri subkapsularno ležečih tumorjih manjših od 5 cm in tumorjih, ki se nahajajo ob večjih jetrnih žilah, sta alternativni metodi potencialno kurativnega zdravljenja HCC netermalni ablatijski tehniki; IRE ali ECT z Bleomicinom.
- Mikrovalovna ablacija je glede lokalnega učinka in preživetja primerljiva s RFA.
- Pri tumorjih velikosti 3–7 cm, BCLC A stadij, lahko kombiniramo ablativne metode zdravljenja s kemoembolizacijo z namenom kurativnega zdravljenja.

## TRANSARTERIJSKO ZDRAVLJENJE

### 1. Transarterijska kemoembolizacija (TACE)

TACE (*transarterijska kemoembolizacija*) je metoda izbora in najpogosteje uporabljena oblika zdravljenja z dokazanim izboljšanjem preživetja pri bolnikih v srednjem stadiju HCC (BCLC B) (43) (25) (57). Metodi temeljita na perkutanem intraarterijskem superselektivnem vbrizgavanju kemoterapevtika v kombinaciji z nosilcem. Kemoterapevtik (najpogosteje doksorubicin) pri TACE kombiniramo z embolizacijskimi sredstvi ali mikrodelci (TACE-DEB – drug eluting beads). Ti nase vežejo doksorubicin, kar omogoča počasno in nadzorovano sproščanje učinkovine v tarčnem tkivu, ki se prične šele ob stiku s krvjo. Tako zmanjšajo uhajanje zdravila v sistemski obtok in s tem povezane neželene učinke zdravljenja. Pričakovani srednji čas preživetja pri tovrstnem zdravljenju je 25–30 mesecev (25) (57). Najpogostejši stranski učinki so posledica t.i. postembolizacijskega sindroma; patološki hepatogram, vročina, miotoksičnost, bolečina in navzeja (94).

### Izbira bolnikov

Pri indikaciji upoštevamo obseg tumorja, stopnjo jetrne okvare in splošno stanje telesne zmogljivosti. Pri bolnikih z ECOG  $\geq 2$ , z napredovalo jetrno okvaro (CHILD-Pugh C, ali dekompenzirano Child-Pugh B cirozo) TACE ne izvajamo zaradi prevelikega tveganja za zaplete. Tveganje za zaplete se poveča že pri vrednostih bilirubina  $> 34 \mu\text{mol/L}$  in kadar tumor obsega  $> 50\%$  jetrnega volumna (95). Makrovaskularna invazija glavne portalne veje oz njenih vej je kontraindikacija za TACE. Tromboza segmentnih oziroma subsegmentnih vej predstavlja relativno kontraindikacijo. Pri bolnikih s hepatiko-enteralno anastomozo ali s prisotnostjo žolčnih opornic se poveča tveganje za jetrne abscese. Pri skrbno izbranih bolnikih je srednji čas preživetja 40–50 mesecev (43).

## Načrtovanje posegov

Pri vsakem bolniku naredimo vsaj dva posega TACE, kar imenujemo prvi TACE (TACE 1a in 1b). Glede na napredek v radiološki slikovni tehniki je najbolj smotrno načrtovanje nadaljnjih TACE kadar CT ali MR pokažeta ostanke tumorja (delni odgovor) oziroma nove lezije (progres netarčne lezije) (95). Optimalno število TACE pri posameznem bolniku, še vedno predstavlja strokovni izziv in še vedno nimamo ustreznih točkovnikov, s pomočjo katerih bi določili optimalno število posegov (96). Pri nas, tako kot v večini evropskih in Ameriških centrah se izvaja kemoembolizacija 'on demand', torej glede na odgovor tumorja na zdravljenje (57). Po dveh posegih TACE (prvi TACE) kontrolni CT ali MR priporočamo dva meseca po zadnjem posegu. Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju s TACE vključuje preglede s CT ali MR vsake tri do štiri mesece. V primeru delnega odgovora na zdravljenje po dveh posegih kemoembolizacije ali v primeru progressa ne-tarčne lezije se odločimo za dodaten poseg ('treatable progression'). Zdravljenje s TACE zaključimo v primeru, kadar ne dosežemo objektivnega odgovora (definiram s kompletnim ali delnim odgovorom vseh tarčnih lezij) na zdravljenje po dveh posegih kemoembolizacije, v primeru kliničnih in funkcionalnih sprememb (poslabšanje stopnje jetrne okvare, poslabšanje splošnega statusa bolnika, zunanji jetrnega širjenja bolezn, maligne tromboze portalne vene) – ('untreatable progression') (95). Upoštevati moramo tudi dejstvo, da je kardiomiopatija, povzročena z doksorubicinom, odvisna od doze. Kumulativna doza pri posameznem bolniku naj ne bi preseгла 450 mg/m<sup>2</sup>.

## Poseg

Priporočamo semiselektivno ali superselektivno kemoembolizacijo z uporabo mikrokateretske tehnike. Posledica je močan lokalni citotoksični in ishemični učinek, zaradi česar je nekroza tumorja obsežnejša ob manjših sistemskih stranskih učinkih in manjši okvari jetrne funkcije. Uporaba tro-dimenzionalne

Cone Beam CT tehnologije je nujna, za natančno potrditev prehranjevalne arterije (57) (58).

## TACE in Sorafenib

TACE inducira ishemične in hipoksične spremembe, ki povzročijo povečano sproščanje vaskularnega endotelnega rastnega faktorja (iz angl. VEGF), ki spodbuja angiogenezo in rast tumorja. Zvišanje serumskega VEGF je povezano s slabšimi rezultati preživetja pri bolnikih s HCC. Sorafenib je multikinazni zaviralec, ki zavira angiogenezo in proliferacijo žilja. Kombinirano zdravljenje TACE in Sorafeniba je možna strategija za izboljšanje učinkovitosti TACE, pri bolnikih v srednjem stadiju bolezn. Obstajajo trije načini kombiniranega zdravljenja: uvedba Sorafeniba po TACE; sočasno TACE in Sorafenib ali Sorafenib s prekinitvami pred in po TACE. Rezultati raziskav (START, SOCRATES, SPACE), ki so kombinirale DEBTACE ali cTACE in Sorafenib, pri bolnikih v srednjem in napredovalem stadiju niso potrdile podaljšanja časa do progressa bolezn ali celokupnega preživetja, so pa potrdile varnost kombiniranega zdravljenja. V prihodnosti pričakujemo še več raziskav za iskanje najbolj učinkovite kombinacije zdravljenja pri bolnikih v srednjem ali napredovalem stadiju bolezn.

## Kombinirano zdravljenje ablativnih metod in TACE

Pri kombinirani uporabi obeh metod (MWA ali RFA in TACE) pri pacientih s HCC v zgodnjem ali v srednjem stadiju bolezn lahko povečamo lokalni učinek zdravljenja. Maluccio in drugi so leta 2005 objavili ugotovitve primerjalne raziskave kirurške resekcije in kombiniranega zdravljenja TACE z RFA pri bolnikih s HCC. Celokupno preživetje v skupini s TACE in RFA po enem letu je bilo 97 %, po treh letih 77 % in po petih letih 56 %. V skupini s kirurškim posegom pa po enem letu 81 %, po treh letih 70 % in po petih letih 58 %. Avtorji so zaključili, da je TACE v kombinaciji z RFA učinkovita pri zdravljenju posameznih HCC tumorjev do velikosti 7 cm in dosega podobno celokupno preživetje kot kirurška resekcija pri izbranih bolnikih. Morimoto in drugi so objavili

ugotovitve raziskave pri bolnikih s posameznimi HCC-ji v velikosti 3–5 cm, ki so jih zdravili bodisi s TACE in RFA bodisi samo z RFA. Ugotovili so, da je RFA v kombinaciji s TACE bolj učinkovita od same RFA z manjšim številom posegov in pri zmanjševanju stopnje lokalnega napredovanja tumorja.

## Druge indikacije za TACE

TACE se uporablja pri bolnikih z zgodnjim HCC kot premostitvena terapija do presaditve jeter ali pa v primerih, kadar presaditev jeter, jetrna resekcija in ablacija niso izvedljive. Dve raziskavi sta pokazali, da je približno 40 % vseh TACE izvedenih v zgodnjih ali redkeje v napredovalem BCLC stadiju (97).

## 2. Selektivna intraarterijska radioembolizacija (SIRT)

Radioembolizacija ali SIRT (iz ang. *Selective internal radiation therapy*) je zdravljenje z aplikacijo radioaktivnih substance (npr. itrij-90) v jetrno arterijo. <sup>90</sup>Y je čisti beta sevalec, ki razpade v stabilni cirkonij-90. Njegova fizikalna razpolovna doba znaša 64,2 ur. Obsevanje v povprečju prodre 2,5 mm globoko v tkivo, z maksimalnim dosegom 11 mm (61). Omejeno prodiranje v tkivo omogoča večje lokalne odmerke obsevanja, pri čemer je tveganje za jetrno nekrozo, povzročeno z obsevanjem, manjše kot pri terapiji z zunanjim obsevanjem. Poseg opravimo v lokalni anesteziji na mizi rentgenskega aparata, ki je ima opremo za digitalno subtraksijsko angiografijo (DSA). Celotno zdravljenje z radioembolizacijo (SIRT) poteka v dveh ločenih posegih. Prvi poseg je predpriprava na drugi, terapevtski poseg. Prvi poseg je namenjen oceni anatomije jetrnega arterijskega žilja ter oceni prisotnosti morebitnih hepato-pulmalnih obvodov. Za oceno anatomije arterijskega žilja opravimo selektivno angiografijo visceralnih arterij (truncus celiacus, arteria mesenterica superior), pri kateri poiščemo morebitno anatomsko varianto in izvor tumorskega žilja. Pri tem posegu poiščemo tudi gastroduodenalno arterijo, desno gastrično arterijo in morebitne druge akcesorne arterije in jih z embolizacijskimi spiralami izključimo iz obtoka. S tem preprečimo zatekanje

mikrosfer v gastrointestinalni trakt in pankreas. Za oceno prisotnosti morebitnih hepato-pulmalnih obvodov intraarterijsko apliciramo makroalbumine, označene z izotopom tehneacija<sup>99</sup> (148 MBq). Aplikacijo tehneacija<sup>99</sup> opravimo na mestu, kjer pri terapevtskem posegu opravimo radioembolizacijo. Nato naredimo scintigrafijo, pri kateri ocenimo prisotnost oz. velikost hepato-pulmonalnega obvoda. Če je pri bolniku prisoten pomemben obvod in je radiacijska doza v pljučih večja kot 30Gy, je zdravljenje z radioembolizacijo kontraindicirano. Če je pacient primeren za SIRT, začnemo z načrtovanjem zdravljenja. Opravimo volumetrijo pacientovih jeter in tumorjev. Glede na izmerjene volumne in pacientovo telesno površino v sodelovanju z medicinskim fizikom izračunamo za zdravljenje natančno količino potrebnega radioaktivnega izotopa. Drugi poseg je terapevtski poseg, pri katerem opravimo radioembolizacijo, z embolizacijskimi delci velikosti 20–40 mikrometrov, na katere je vezan radioaktivni izotop itrij<sup>90</sup>. Uporabljamo dve vrsti delcev: smolnate ali steklene. Za izboljšanje kliničnih rezultatov pri zdravljenju HCC z Y-90 steklenimi delci, lahko dosežemo s personalizirano dozimetrijo, optimizacijo doze in izbiro pacientov (61) (98) (99) (60). Pri določeni skupini bolnikov lahko uporabimo tudi radioaktivni izotop holmij.

Poseg lahko razdelimo na radiacijsko segmentektomijo, radiacijsko lebektomijo in modificirano radiacijsko lobektomijo. Pri radiacijski segmentektomiji apliciramo izotop v 1–2 segmenta jeter. Za izračun doze pri uporabi steklenih delcev je primeren enokomponentni model izračuna. Absorbirana doza v tarčni leziji mora doseči vsaj 400 Gy, kar omogoči 100 % nekrozo tumorskega tkiva. Podobni rezultati so pri dozah večjih od 500 Gy (98) (99) (100). Zaradi tega lahko to metodo uporabljamo v kurativne namene. Pri radiacijski lebektomiji apliciramo izotop v desni ali levi jetrni reženj. Metodo lahko uporabljamo v kurativne ali paliativne namene. Pri uporabi enokomponentnega modela je priporočljiva doza 140–150 Gy na reženj. Pri uporabi večkomponentnega modela pa je priporočljiva doza vsaj 205 Gy na tumor in na zdravo tkivo manjša od 120 Gy (61) (98) (99) (100). Pri določeni skupini bolnikov, z radiacij-

sko lebektomijo po eni strani zdravimo tumor, po drugi strani omogočimo kontralateralno hipertrofijo režnja in s tem omogočimo potencialno varno kurativno resekcijo. Druga možnost s SIRT povezane kontralateralne hipertrofije režnja je metoda modificirane radiacijske lobektomije. Pri tej metodi kombiniramo radiacijsko segmentektomijo z dozo, večjo od 400 Gy, nato pa v celoten reženj jeter dovedemo še 100 Gy za hipertrofijo kontralateralnega režnja (61) (98) (99).

Delci se preko mikrokatetra aplicirajo superselektivno v lobarno ali segmentne arterije, ki prehranjuje tumor. Nadzor aplikacije poteka pod diaskopsko kontrolo. Po posegu pacient ostane hospitaliziran na navadnem bolnišničnem oddelku – zaradi narave beta-sevanja (prodornost 2,5 mm do 11 mm) je le-to omejeno le na pacienta in ne ogroža okolice.

Poseg je multidisciplinaren in zahteva tesno sodelovanje med specialisti gastroenterologije, kirurgije, nuklearne medicine, interventne radiologije, radiofarmacije in fizikov. Tromboza vene porte ni kontraindikacija za poseg (101). Srednje preživetje pri bolnikih v stadiju BCLC C z makrovaskularno invazijo portalne vene po SIRT je 16,6 do 32 mesecev (60) (61) (100) (102).

### **Zelo zgodnji HCC-BCLC 0**

Če ablacija in resekcija nista izvedljivi, prideta v poštev TACE ali pa SIRT. O SIRT-u lahko razmišljamo pri solitarnem HCC  $\leq 8$  cm. To novo priporočilo BCLC temelji na rezultatih študije Legacy, ki je vključevala bolnike s solitarnimi noduli, manjšimi od 8 cm, Child-Pugh A in PS 0/1 (100). Pomembno je poudariti, da je bila mediana velikost tumorja bolnikov, vključenih v to študijo, 2,6 cm (razpon 0,9–8,1).

### **Zgodnji HCC-BCLC A**

V majhnih serijah se nakazuje boljša učinkovitost SIRT kot premostitvena terapija do presaditve jeter v primerjavi s TACE. Poleg tega ima SIRT mesto pri mejno resektabilnih HCC zaradi učinkovite tumorske kontrole in indukcije hipertrofije kontralateralnega

jetrnega režnja. V primerih, kadar presaditev jeter, jetrna resekcija in ablacija niso izvedljive, je, tako kot pri stadiju BCLC 0, potrebno uporabiti koncept TSM in razmisliti o zdravljenju s TACE ali SIRT (43) (100).

### **Srednji HCC-BCLC B**

Trenutna metoda zdravljenja pacientov s HCC v srednji fazi bolezni je TACE. Dosedanje študije so dokazale, da je učinkovitost SIRT pri pacientih s HCC v srednji fazi bolezni primerljiva z učinkovitostjo TACE. Med metodama ni razlike v celokupnem preživetju pacientov, obstaja pa razlika glede ponovnega progressa bolezni. Pacienti, zdravljeni s SIRT, imajo namreč izrazito daljši čas do ponovnega progressa bolezni kot pacienti, zdravljeni s TACE (60) (61) (98). To pomeni, da je pri pacientih, zdravljenih s SIRT, potrebno opraviti manj posegov, kar vpliva tako na kvaliteto pacientovega življenja, jetrno funkcijo, kot na ekonomski vidik zdravljenja. Ponekod v svetu pri pacientih s HCC poseg SIRT že zamenjuje poseg TACE kot metodo izbora pri pacientih s HCC v srednji fazi bolezni (61) (98) (99). Primerni pacienti za zdravljenje s SIRT so pacienti, ki niso primerni za TACE (pacienti z velikimi tumorji) in pacienti, pri katerih je prišlo do progressa bolezni po TACE, pod pogojem da so jetrne arterije, ki prehranjujejo tumor še vedno prehodne.

### **Napredovali HCC- BCLC- C**

V letu 2017 sta bili objavljeni dve veliki randomizirani študiji, ki sta primerjali zdravljenje s sorafenibom in SIRT pri pacientih s HCC v napredovali fazi bolezni. Študiji SIRVENIB in SARAH sta skupaj vključevali 827 pacientov. Pri obeh študijah ni bilo razlike v preživetju med skupinama pacientov, zdravljenih s SIRT, ali s sorafenibom. So pa pacienti, zdravljeni s SIRT, imeli značilno višjo kakovost življenja (merjeno s QoL vprašalnikom). Prav tako so zdravljenje s SIRT pacienti bolje sprejeli, manjša pa je bila tudi pogostnost stranskih učinkov (103) (104). Večina pacientov v SARAH študiji je imela 1 poseg (63 % pacientov), le redki so imeli dva (31 %) ali tri (6 %) posege. V letu 2017 je bila objavljena primer-



ljalna stroškovna analiza zdravljenja s SIRT ali sorafenibom. Avtorji so zajeli po 300 primerljivih pacientov s HCC, ki smo jih zdravili s SIRT ali s sorafenibom. Izkazalo se je, da so stroški zdravljenja s SIRT bistveno nižji od stroškov zdravljenja s sorafenibom. Primerni pacienti za zdravljenje s SIRT so pacienti, ki zaradi stranskih učinkov niso primerni za zdravljenje s sorafenibom.

### Sledenje po SIRT

Ocena odgovora na zdravljenje po SIRT je zahtevna. Za razliko od ablativnih metod in TACE, ki povzročita nekrozo tumorja, je pri SIRT smrt tumorske celice posledica beta sevanja z ali brez tumorske nekroze. Zaradi tega za oceno odgovora na zdravljenje uporabljajo kombinacijo Choi, RECIST in mRECIST kriterijev. Za razliko od TACE, je optimalna ocena odgovora tarčne lezije na zdravljenje možna 6 mesecev od začetka zdravljenja. Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju s SIRT vključuje preglede s CT ali MR na 3–4 mesece (25).

### Povzetek

- V izbranih primerih, ko resekcija, transplantacija ali ablacija niso možne, se lahko SIRT ali TACE uporabi kot kurativna ali paliativna metoda zdravljenja tudi v stadijih BCLC 0 in A pri solitarnih HCC velikosti do 8cm.
- TACE (cTACE ali DEBTACE) je metoda izbora v BCLC B stadiju.
- Primerni pacienti za zdravljenje s SIRT so pacienti v srednjem in napredovalem stadiju bolezni po BCLC klasifikaciji, in sicer pacienti, ki niso primerni za TACE (pacienti z velikimi solitarnimi tumorji, multifokalnimi unilobarnimi in multifokalnimi bilobarnimi tumorji), pacienti, pri katerih je prišlo do progressa bolezni po TACE, in pacienti, ki zaradi stranskih učinkov niso primerni za sistemsko zdravljenje.
- SIRT lahko kombiniramo z imunoterapijo ali sistemsko kemoterapijo v BCLC C stadiju.
- SIRT ali TACE se lahko uporabita tudi kot premostitvena metoda do presaditve jeter pri bolnikih s stadijem BCLC A.

## STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE (SBRT)

Stereotaktično obsevanje (SBRT – *angl. Stereotactic body radiotherapy*) je uveljavljena metoda pri zdravljenju jetrnih metastaz in primarnih jetrnih tumorjev. Gre za visoko natančno, slikovno vodeno obliko obsevanja v 1 do 8 visokodoznih obsevalnih odmerkih z nizko dozno obremenitvijo sosednjih zdravih tkiv. Zdravljenje izvedemo ambulantno in ima ugodni toksični profil (neželene učinki  $\geq$  G3 1–10 %). Učinkovitost zdravljenja s SBRT je primerljivo s kirurško resekcijo z odlično lokalno kontrolo ( $> 90$  % 1 leto po zdravljenju). Za SBRT so primerni skrbno izbrani bolniki z daljšim pričakovanim preživetjem ( $\geq 6$  mesecev), brez ekstrahepatalne bolezni in z dobrim stanjem zmogljivosti ter zadovoljivo jetrno funkcijo, pri katerih kirurška resekcija ni možna, ali druge lokalne ablativne metode (npr.: lega tumorja blizu velikih žil ali težja dostopnost za MWA) niso izvedljive. Odločitev o zdravljenju s SBRT prejmemo na multidisciplinarnem konziliju, tehnično izvedbo pa preverita dva specialista onkologa radioterapevta. Primerni so predvsem bolniki z stadijem BCLC A.

Kriteriji za zdravljenje s SBRT:

	Izbor bolnikov		
	Primerni	Mejni	Neprimerni
Število tumorjev	$\leq 3$	4	$> 4$
Oddaljenost od cevastih organov (mm)	$> 8$	5–8	$< 5$
Volumen jetrnega parenhima brez tumorja (cm <sup>3</sup> )	$> 1000$	700–1000	$< 700$
Ciroza	Child A	Child B	Child C

SBRT je primeren za tumorje manjše kot 6 cm v premeru, vendar je obsevanje možno tudi večjih tumorjev, če je ohranjeno dovolj jetrnega parenhima.

SBRT je lahko tudi primerna metoda za premostitev do transplantacije, če druge lokoregionalne ablativne metode niso izvedljive.

## Paliativno obsevanje

Paliativno obsevamo bolnike, pri katerih radikalno zdravljenje ni možno, bodisi zaradi preobsežne boleznii bodisi zaradi slabega splošnega stanja ali sočasnih boleznii. Paliativno obsevamo bolnike, ki imajo simptome oz. težave, na npr.: kompresijo hrbtenjače, bolečine zaradi pritiska tumorja na okoliška tkiva, krvavitev itd.

## SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

### 1. Prva linija zdravljenja

Problem kemoterapije v zdravljenju HCC je sopojavnost dveh boleznii: tumorja in jetrne ciroze. Zaradi slednje, je toksičnost kemoterapevtskih agensov hujša. HCC je eden izmed najbolj kemorezistentnih tumorjev, zaradi česar so bile vrsto let možnosti sistemskega zdravljenja HCC omeneje.

Trenutno predstavlja standard zdravljenja v prvem redu kombinacija atezolizumaba (zaviralca imunskih kontrolnih točk) in bevacizumaba (humaniziranega protitelesa proti vaskularnem endotelnem rastnem dejavniku) (43). Zdravili so preiskovali v študiji ImBrave 150 v primerjavi s sorafenibom (multikinazni inhibitor), ki je bil vrsto let prvi izbor zdravljenja. Primarna cilja študije sta bila celokupno preživetje ter preživetje brez napredovanja boleznii. V študijo je bil vključen 501 bolnik HCC, ki je napredoval po lokalnem zdravljenju ali zanj ni bil primeren. Pri več kot 70 % bolnikov je tumor vraščal v žile ali so bile prisotne oddaljene metastaze. Vsi bolniki v študiji so imeli kompenzirano jetrno cirozo (ocenjeno kot A po Child Pugh), bili so v dobrem splošnem stanju telesne zmogljivosti (ECOG 0 ali 1) (105, 116).

Najpogostejša etiološka dejavnika sta bila virusna hepatitis B in C. Najpomembnejši izključitveni dejavniki v študiji so bili anamenza avtoimunske boleznii,

koinfekcija z virusnima hepatitisom B in C ter nezdravljene oziroma nezadostno zdravljene varice požiralnika ali želodca. Srednje preživetje je bilo v skupini, ki je prejela kombinacijo atezolizumaba in bevacizumaba, pomembno daljše v primerjavi s skupino, ki je prejela sorafenib (19,2 proti 13,4 meseca). V skupini bolnikov, zdravljenih z atezolizumabom in bevacizumabom, so ugotavljali boljši odgovor na zdravljenje (27,3 % proti 11,9 %) in daljše trajanje odgovora na zdravljenje (zdravljenje je več kot 6 mesecev trajalo pri 87,6 % bolnikov v tesni skupini in 59,1 % v kontrolni skupini). Kombinacija atezolizumaba in bevacizumaba je bila povezana z več pomembnejšimi neželenimi sopojavi, vendar je hkrati pomembno podaljšala čas do kliničnega progressa boleznii (105).

Nedavno je bila objavljena študija Himalaya, kjer so preverjali učinkovitost kombinacije dveh zaviralcev imunskih točk (durvalumab in tremelimumab) ali durvalumaba v monoterapiji v primerjavi s sorafenibom. V študijo je bilo vključenih 1171 bolnikov, primarni cilj študije je bilo celokupno preživetje, sekundarni cilj pa neinferiornost duvalumaba v monoterapiji v primerjavi s sorafenibom. Vsi bolniki v študiji so imeli kompenzirano jetrno cirozo (ocenjeno kot A po Child Pugh), bili so v dobrem splošnem stanju telesne zmogljivosti (ECOG 0 ali 1). Ključni izključitveni kriteriji so bili klinično pomemben ascites, ki je zahteval nefarmakološko zdravljenje, tromboza vene porte ter koinfekcijo z virusoma hepatitisa B in C. Kombinacija durvalumaba in tremelimumaba se je izkazala za statistično signifikantno bolj učinkovito pri vplivu na celokupno preživetje v primerjavi s sorafenibom (16,43 proti 13,77 meseca), prav tako se je durvalumab v monoterapiji izkazal za neinferionega v primerjavi s sorafenibom. Profil in pogostnost neželenih sopojavo ni bil statistično signifikantno drugačen v testii in kontrolni skupini (106).

Kombinacija durvalumaba in tremelimumaba tako predstavlja dobro alternativo za bolnike, ki niso kandidati za zdravljenje z atezolizumabom in bevacizumabom (43).

Če bolniki niso kandidati tako za zdravljenje z atezolimumabom in bevacizumabom ali durvalumabom in tremelimumabom, je možno zdravljenje v prvem redu z multikinaznima inhibitorjema sorafenibom in lenvatinibom. Sorafenib je bilo prvo zdravilo, ki je bilo leta 2008 odobreno za zdravljenje napredovalega HCC in je vrsto let predstavljal standard zdravljenja. V registracijski študiji SHARP je sorafenib statistično signifikantno podaljšal srednje preživetje v primerjavi s placebom (10,7 proti 7,9 meseca) (107).

Leta 2018 je bila objavljena študija REFLECT, ki je primerjala mutlikinazni inhibitor lenvatinib s sorafenibom. Šlo je za neinferiorno študijo, primerni cilj je bilo celokupno preživetje. Lenvatinib se je izkazal za neinferiorno zdravilo (srednje preživetje 13,6 meseca v testni skupini in 12,3 meseca v kontrolni skupini). Lenvatinib se je v vseh sekundarnih ciljih izkazal za bolj učinkovitega od sorafeniba, predvsem z boljšim odgovorom na zdravljenje (108).

## 2. Druga linija zdravljenja

Izbira zdravljenja drugega reda je večinoma odvisna od vrste zdravil, ki smo jih uporabili v prvem redu. Če je bolnik v prvem redu prejemal imunoterapijo, pravilno v drugem redu uporabljamo lenvatinib ali sorafenib.

Pri bolnikih, ki so bili v prvem redu zdravljeni s lenvatinibom ali sorafenibom, v drugem redu prihaja v poštev zdravljenje z multikaznima inhibitorjema regorafenibom oziroma kabozantinibom ali pa zdravljenje z ramucirumabom (protitelo proti receptorju za vaskularni endotelni rastni dejavnik) pri bolnikih z visokimi serumskimi nivoji tumorskega markerja AFP (nad 400ng/L).

Zdravila regorafenib, kabozantinib in ramucirumab so bila preiskusa v študijah faze III pri bolnikih, pri katerih je prišlo do progressa ob zdravljenju s sorafenibom (108) (109) (110).

## 3. Tretja in višje linije zdravljenja

Za učinkovite vrste zdravljenja v tretjem ali višjih redih zdravljenja ni pravih podatkov. V primeru dobrega splošnega stanja bolnika in odstotnosti kontraindikacij lahko poskusimo z zdravljenjem z zdravili, ki jih še nismo uporabili v drugem redu zdravljenja.

### Povzetek

- V prvi liniji sistemskega zdravljenja se priporoča uporaba atezolimumaba in bevacizumaba ali durvalumaba in tremelimumaba. V primeru kontraindikacij se lahko uporabljata lenvatinib ali sorafenib. Terapija je indicirana pri bolnikih v napredovalem stadiju (BCLC C) in z ohranjeno jetrno funkcijo (Child A) ali pri zgodnjih oblikah tumorja s progresom ob lokalnih terapijah.
- Pri bolnikih s progresom na prvem redu zdravljenja se o drugem redu odločamo glede na vrsto terapije, ki so jo prejeli v prvem redu.
- Zdravljenje trejega ali višjega reda prhaja v poštev pri ozki skupini bolnikov, odločitev je individualna.

## SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Simptomatsko zdravljenje je indicirano pri bolnikih z napredovalim HCC (BCLC D). Prognoza v tem stadiju je 3–4 mesece (111). Neustrezno zdravljenje simptomov je povezano s slabšo kvaliteto življenja. Klinična slika terminalnega bolnika s HCC v cirotičnih jetrih je zapletena, zato ker so simptomi posledica tako napredovale jetrne okvare kot tumorja. Najpogostejši simptom je bolečina (65 %) (112). Etiološko je najpogosteje posledica vnetnih adhezij, razširitve jetrne kapsule, kostnih zasevkov ter zaradi imobilizacije pogosto mišičnega izvora. Pri blagi bolečini priporočamo paracetamol v odmerku do 3 g/dnevno. Zaradi povečanega tveganja za gastrointestinalno krvavitev, dekompenzacijo ascitesa in nefrotoksičnosti odsvetujejo analgetike iz skupine NSAR (113). V primerih zmerne do hude bolečine svetujejo uporabo opioidov. Zaradi vpliva na metabolizem opioidov ob jetrni cirozi je povečano tveganje za prrtje in s tem poslabšanje hepatične encefalopatije.

Zaprte je zato potrebno aktivno preprečevati z istočasno občasno uporabo osmotskih laksativov. Bolečine zaradi litičnih kostnih zasevkov zdravijo s paliativnim obsevanjem, ki je učinkovito tudi v 81 % primerov (114, 116). Obsevanje ne vpliva na jetrno funkcijo in ga priporočajo tudi pri zelo slabi prognozi. Zaradi progresivne izgube mišične mase zgodaj v procesu zdravljenja svetujejo prehranske intervencije, po možnosti ob predhodnem posvetu z dietetiki. Pomembna je psihološka podpora. Med 14 raki so bili bolniki s HCC na tretjem mestu po pojavnosti depresije (115). Ob uporabi benzodiazepinov je potrebna velika previdnost zaradi povečanega tveganja za padce.

### Povzetek

- Pri bolnikih s HCC v cirotičnih jetrih za analgetično terapijo priporočajo do 3 g paracetamola dnevno. NSAR pri bolnikih s cirozo odsvetujejo. Opioide lahko uporabljajo pri zmerni do hudi bolečini, vendar je potrebno ob souporabi opioidov aktivno preprečevati konstipacijo.
- Bolečine zaradi kostnih zasevkov zdravijo s paliativnim obsevanjem.
- Uporaba benzodiazepinov je odsvetovana zaradi povečanega tveganja za padce oziroma je potrebna ob uporabi izdatna previdnost.

### Literatura

1. 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 May; 71(3):209-49.
2. ECIS - European Cancer Information System [Internet]. 2023. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
3. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol.* 2017 Mar 1;51(1):47-55.
4. Zadnik V, Zagar T, Tomšič S, Lokar K, Duratović Konjević A, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997-2016 v Sloveniji [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2020 [cited 2024 Apr 26]. 219 p. Available from: [https://www.onkolo.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/mon/Prezivetje\\_bolnikov\\_z\\_rakom\\_1997-2016\\_2020.pdf](https://www.onkolo.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/mon/Prezivetje_bolnikov_z_rakom_1997-2016_2020.pdf)
5. Collaboration GB of DLC, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017 Dec;3(12):1683.
6. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2021 Jan;73 Suppl 1(Suppl 1):4-13.
7. Leban E. Število umrlih zaradi hepatocelularnega karcinoma leta 2017 s podatkom o kroničnem hepatitisu B ali C: specialistična naloga. E Leban; 2021. 55 p.
8. CP W, E W, BW S. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention [Internet]. [cited 2024 Apr 26]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020>
9. <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/sl/> [Internet]. 2023. Evropski kodeks proti raku – 12 nasvetov za zmanjšanje ogroženosti z rakom. Available from: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/sl/>
10. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev.* 2017 Sep;26(5):368.
11. Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 Oct;28(5):783-93.
12. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Del Poggio P, Benvegnù L, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol.* 2007 Nov;102(11):2448-57; quiz 2458.
13. Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology* 2015 Jun;61(6):1851-9.
14. Wong VWS, Janssen HLA. Can we use HCC risk scores to individualize surveillance in chronic hepatitis B infection? *J Hepatology* 2015 Sep;63(3):722-32.
15. Kolly P, Dufour JF. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients with NASH. *Diagnostics* [Internet]. 2016 Jun 7 [cited 2018 Sep 5];6(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4931417/>
16. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers M a. M, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jul;30(1):37-47.
17. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011 Dec;54(6):1987-97.
18. Publication of WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1: Digestive System Tumours [Internet]. [cited 2024 Apr 27]. Available from: <https://www.iarc.who.int/news-events/publication-of-who-classification-of-tumours-5th-edition-volume-1-digestive-system-tumours>
19. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008 Jan;47(1):97-104.
20. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Ballardore E, Terracciano L, Sangiovanni A, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 2009 Apr;50(4):74-54.
21. Han DH, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Park YN, Kim SU, et al. Prognostic significance of the worst grade in hepatocellular carcinoma with heterogeneous histologic grades of differentiation. *J Gastroenterol Hepatology* 2013 Aug;28(8):1384-90.
22. Müller M, Bird TG, Nault JC. The landscape of gene mutations in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 2020 May; 72(5):990-1002.

23. Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address: wheeler@bcm.edu, Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and Integrative Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma. *Cell*. 2017 Jun 15;169(7):1327-1341.e23.
24. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging*. 2011 Jun;36(3):264-72.
25. Popović P. Vloga radiologije v diagnostiki in zdravljenju jetrnoceličnega karcinoma. *Medicinski razgledi*. 2016.
26. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2007 Dec 10;47(1):97-104.
27. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2015 Apr;275(1):97-109.
28. Aubé C, Oberti F, Lonjon J, Pageaux G, Seror O, N’Kontchou G, et al. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2017 Oct;37(10):1515-25.
29. Rimola J, Forner A, Tremosini S, Reig M, Vilana R, Bianchi L, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma  $\leq$  2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *J Hepatol*. 2012 Jun;56(6):1317-23.
30. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology*. 2018 Dec;289(3):816-30.
31. Darnell A, Forner A, Rimola J, Reig M, García-Criado Á, Ayuso C, et al. Liver Imaging Reporting and Data System with MR Imaging: Evaluation in Nodules 20 mm or Smaller Detected in Cirrhosis at Screening US. *Radiology*. 2015 Jun;275(3):698-707.
32. Vilana R, Forner A, Bianchi L, García-Criado A, Rimola J, de Lope CR, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2020-9.
33. Piscaglia F, Wilson SR, Lyshchik A, Cosgrove D, Dietrich CF, Jang HJ, et al. American College of Radiology Contrast Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS) for the diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: a pictorial essay. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. 2017 Jun;38(3):320-4.
34. Leoni S, Piscaglia F, Granito A, Borghi A, Galassi M, Marinelli S, et al. Characterization of primary and recurrent nodules in liver cirrhosis using contrast-enhanced ultrasound: which vascular criteria should be adopted? *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. 2013 Jun; 34(3):280-7.
35. Manini MA, Sangiovanni A, Fornari F, Piscaglia F, Biolo M, Fanigliulo L, et al. Clinical and economical impact of 2010 AASLD guidelines for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014 May;60(5):995-1001.
36. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):27-34.
37. Roskams T. Anatomic pathology of hepatocellular carcinoma: impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis*. 2011 May;15(2):245-59, vii-x.
38. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012 Nov;143(5):1253-1260.e4.
39. Piscaglia F, Gianstefani A, Ravaioli M, Golfieri R, Cappelli A, Giampalma E, et al. Criteria for diagnosing benign portal vein thrombosis in the assessment of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma for liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2010 May;16(5):658-67.
40. Hong G, Suh KS, Suh SW, Yoo T, Kim H, Park MS, et al. Alpha-fetoprotein and (18)F-FDG positron emission tomography predict tumor recurrence better than Milan criteria in living donor liver transplantation. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(4):852-9.
41. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1274-83.
42. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 21;100(10):698-711.
43. 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 Mar;76(3):681-93.
44. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012 Mar 31;379(9822):1245-55.
45. Reig M, Darnell A, Forner A, Rimola J, Ayuso C, Bruix J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: the issue of treatment stage migration and registration of progression using the BCLC-refined RECIST. *Semin Liver Dis*. 2014 Nov;34(4):444-55.
46. Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, et al. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques. *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):2238-44.
47. Templeton AJ, Amir E, Tannock IF. Informative censoring - a neglected cause of bias in oncology trials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Jun;17(6):327-8.
48. Reig M, Rimola J, Torres F, Darnell A, Rodríguez-Lope C, Forner A, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: rationale for second-line trial design. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2023-31.
49. Bruix J. Endpoints in clinical trials for liver cancer and their value in evidence-based clinical decision making: An unresolved Gordian knot. *J Hepatol*. 2021 Jun;74(6):1483-8.
50. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatology*. 2015 Jan;45(2).
51. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol*. 2013 Apr;58(4):724-9.
52. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1284-90.
53. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2004 Oct;10(10):1294-300.
54. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 28;3(3):CD011650.
55. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015 May 18;7(8):1054-63.

56. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):429-42.
57. Korsic S, Levasic N, Dezman R, Zupan LAL, Trovosek B, Jansa R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting microspheres chemoembolization under cone beam computed tomography control in patients with early and intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Radiol Oncol*. 2022 Aug 14;56(3):311-8.
58. Popovic P, Stabuc B, Jansa R, Garbajs M. Survival of patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma treated with superselective transarterial chemoembolization using doxorubicin-loaded DC Bead under cone-beam computed tomography control. *Radiol Oncol*. 2016 Nov 10;50(4):418-26.
59. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014 Jul 15;111(2):255-64.
60. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019 Dec;71(6):1164-74.
61. Salem R, Padia SA, Lam M, Chiesa C, Haste P, Sangro B, et al. Clinical, dosimetric, and reporting considerations for Y-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: updated 2022 recommendations from an international multidisciplinary working group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Jan;50(2):328-43.
62. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühaufr NR, Paul A, Hüsing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg*. 2005 Feb;92(2):198-202.
63. Viganò L, Conci S, Cescon M, Fava C, Capelli P, D'Errico A, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with metabolic syndrome: A multicenter matched analysis with HCV-related HCC. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):93-101.
64. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol*. 2013 Apr;58(4):724-9.
65. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
66. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2012 Nov;256(5):706-12; discussion 712-713.
67. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol*. 1993 Aug;9(4):298-304.
68. Yamazaki S, Takayama T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Evidence-based outcomes. *World J Gastroenterol WJG*. 2008 Feb 7;14(5):685-92.
69. Citterio D, Facciorusso A, Sposito C, Rota R, Bhoori S, Mazzaferro V. Hierarchic Interaction of Factors Associated With Liver Decompensation After Resection for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg*. 2016 01;151(9):846-53.
70. Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery*. 2008 Apr;143(4):469-75.
71. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):132-40.
72. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013 Aug;59(2):300-7.
73. Vitale A, Burra P, Frigo AC, Trevisani F, Farinati F, Spolverato G, et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a multicentre study. *J Hepatol*. 2015 Mar;62(3):617-24.
74. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol*. 2016 Nov;65(5):938-43.
75. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2017; 17 Suppl 1:174-251.
76. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2011 Oct;17 Suppl 2:S44-57.
77. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e11-22.
78. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2013 Jun;19(6):634-45.
79. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):35-43.
80. Andreou A, Bahra M, Schmelzle M, Öllinger R, Sucher R, Sauer IM, et al. Predictive factors for extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2016;30(7):819-27.
81. Montalti R, Mimmo A, Rompianesi G, Di Gregorio C, Serra V, Cautero N, et al. Absence of viable HCC in the native liver is an independent protective factor of tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2014 Jan 27;97(2):220-6.
82. Mehta N, Dodge JL, Goel A, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Identification of liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and a very low dropout risk: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2013 Dec;19(12):1343-53.
83. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2006 Dec;12(12):1761-9.
84. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e11-22.
85. Cucchetti A, Zanella M, Cescon M, Ercolani G, Del Gaudio M, Ravaoli M, et al. Improved diagnostic imaging and interventional therapies prolong survival after resection for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the university of bologna experience over 10 years. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jun;18(6):1630-7.
86. Ravaoli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008 Dec;8(12):2547-57.
87. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology*. 2015 Jun;61(6):1968-77.

88. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009 Feb; 49(2):453-9.
89. Lee DH, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Yoon JH, Kim YJ, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: long-term results and prognostic factors in 162 patients with cirrhosis. *Radiology*. 2014 Mar;270(3):900-9.
90. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):82-9.
91. Kang TW, Lim HK, Lee MW, Kim YS, Rhim H, Lee WJ, et al. Long-term Therapeutic Outcomes of Radiofrequency Ablation for Subcapsular versus Nonsubcapsular Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Study. *Radiology*. 2016 Jul;280(1): 300-12.
92. Djokic M, Cemazar M, Popovic P, Kos B, Dezman R, Bosnjak M, et al. Electrochemotherapy as treatment option for hepatocellular carcinoma, a prospective pilot study. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2018 May;44(5):651-7.
93. Wang X, Hu Y, Ren M, Lu X, Lu G, He S. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinomas Compared with Radiofrequency Ablation Alone: A Time-to-Event Meta-Analysis. *Korean J Radiol*. 2016;17(1):93-102.
94. Monier A, Guiu B, Duran R, Aho S, Bize P, Deltenre P, et al. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion. *Eur Radiol*. 2017 Apr;27(4):1431-9.
95. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev*. 2011 May;37(3):212-20.
96. Pipa-Muñoz M, Castells L, Pascual S, Fernández-Castroagudín J, Díez-Miranda I, Irurzun J, et al. The ART-SCORE is not an effective tool for optimizing patient selection for DEB-TACE retreatment. A multicentre Spanish study. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct 1; 40(8):515-24.
97. Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, Galassi M, Dazzi A, Leoni S, et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed "on demand." *J Hepatol*. 2012 Dec;57(6): 1258-67.
98. Gulec SA, McGoron AJ. Radiomicrosphere Dosimetry: Principles and Current State of the Art. *Semin Nucl Med*. 2022 Mar;52(2): 215-28.
99. Garin E, Guiu B, Edeline J, Rolland Y, Palard X. Trans-arterial Radioembolization Dosimetry in 2022. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Nov;45(11):1608-21.
100. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology*. 2021 Nov;74(5):2342-52.
101. Kulik LM, Carr BI, Muleahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):71-81.
102. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology*. 2010 Nov;52(5):1741-9.
103. 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 compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):1624-36.
104. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Jul 1;36(19):1913-21.
105. 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 May 14;382(20):1894-905.
106. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *J Clin Oncol*. 2022 Feb;40(4\_suppl):379-379.
107. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90.
108. 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 Lond Engl*. 2018 Mar 24;391(10126): 1163-73.
109. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):282-96.
110. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2017 Jan 7;389(10064):56-66.
111. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3): 329-38.
112. Miaskowski C, Dodd M, Lee K. Symptom clusters: the new frontier in symptom management research. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;(32):17-21.
113. Imani F, Motavaf M, Safari S, Alavian SM. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. *Hepat Mon*. 2014 Oct;14(10): e23539.
114. Jung IH, Yoon SM, Kwak J, Park JH, Song SY, Lee SW, et al. High-dose radiotherapy is associated with better local control of bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Feb 28;8(9):15182-92.
115. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology*. 2001 Feb;10(1):19-28.
116. Suddlle A, Reeves H, Hubner R, Marshall A, Rowe I, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of hepatocellular carcinoma in adults. *GUT*. 2024;0:1-34.



# Napotitev k gastroenterologu

## Referral to gastroenterologist

Borut Štabuc\*<sup>1,2</sup>, Eva Mislej<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana

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

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 1: 31–46

**Ključne besede:** bolezni prebavil, simptomi, hujšanje, patološki jetrni testi

**Keywords:** digestive disorders, symptoms, weight loss, liver function tests

### IZVLEČEK

Bolezni prebavil so med najpogostejšimi internističnimi boleznimi. Obsegajo akutne, kronične in funkcionalne bolezni prebavil, bolezni jeter, maligne bolezni prebavil in klinično prehrano. Pomembno vplivajo na preživetje, obolevnost in kakovost življenja. Zaradi staranja prebivalstva, življenjskega stila, ter čezmernega jemanja zdravil in prehranskih dodatkov se število bolnikov z boleznimi prebavil vsako leto nezadržno povečuje. Pred napotitvijo h gastroenterologu je ključno poznavanje kliničnih in diagnostičnih postopkov za vodilni simptom. Vodilni simptomi, zaradi katerih so bolniki napoteni na specialistični gastroenterološki pregled, so dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, disfagija, slabost in bruhanje, bolečina v trebuhu, driska, zaprtje, krvavitev iz zgornjih in spodnjih prebavil, anemija zaradi pomanjkanja železa, hujšanje, patološki jetrni testi, zlatenica in naključno odkrite lezije hepatikopankreatikobilijarnega trakta.

### ABSTRACT

Gastrointestinal diseases are among the most common internal medicine diseases. They include acute, chronic and functional gastrointestinal diseases, liver diseases, malignant gastrointestinal diseases and clinical nutrition. They have a significant impact on survival, morbidity and quality of life. Due to the aging of the population, lifestyle, excessive use of drugs and nutritional supplements, the number of patients with gastrointestinal diseases increases every year. Before referral to a gastroenterologist, knowledge of the clinical and diagnostic procedures for the leading symptom is essential. The leading symptoms for which patients are referred to a specialist gastroenterological examination are: dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, dysphagia, nausea and vomiting, abdominal pain, diarrhea, constipation, bleeding from the upper and lower gastrointestinal tract, iron deficiency anemia, weight loss, pathological liver tests, jaundice and incidentally discovered lesions of the hepatopancreaticobiliary tract.

\*prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., specialist internist, gastroenterolog, višji svetnik  
Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana  
E-pošta: borut.stabuc@gmail.com



## DISPEPSIJA

Dispepsija je skupni izraz za različne simptome v zgornji polovici trebuha, kot so slabost, napenjanje, spahovanje, občutek hitre sitosti, neješčnost ali pekoča bolečina v epigastriju. Dispepsijo opredelimo kot organsko ali kot funkcionalno (1).

Organska dispepsija je odraz bolezenskega stanja. Najpogostejši organski vzroki dispepsije so erozivni gastritis, razjeda na želodcu in dvanajstniku ter okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Ostali

vzroki so maligne neoplazme želodca in/ali požiralnika, gastroezofagealna refluksna bolezen, zdravila, ki lahko poškodujejo sluznico prebavil ali povzročijo motilitetne motnje, različni strupi, med njimi tudi alkohol, boleznih hepatikopankreatikobiliarnega trakta, boleznih ščitnice, ledvic, srca in nosečnosti.

Če z diagnostičnim postopkom ne odkrijemo bolezenskih sprememb in/ali okužbe z bakterijo *H. pylori*, govorimo o funkcionalni dispepsiji. Funkcionalne gastrointestinalne motnje opredeljujejo Rimska merila IV, po katerih morajo biti simptomi prisotni večkrat

Tabela 1. Stopnja nujnosti pri bolnikih z dispepsijo

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>Novonastala dispepsija pri bolniku, starejšem od 50 let</b>	izključitev malignoma, iskanje vzroka	zelo hitro	gastroskopija
<b>Dispepsija + nepojasnjeno hujšanje</b>	izključitev malignoma, iskanje vzroka	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta
<b>Dispepsija + disfagija in odinofagija</b>	izključitev malignoma, iskanje vzroka	zelo hitro (pri impakciji hrane oziroma popolni nezmožnosti zaužitja hrane in tekočine – nujno)	gastroskopija
<b>Dispepsija + anemija zaradi pomanjkanja železa</b>	izključitev malignoma, iskanje vzroka	zelo hitro	gastroskopija, kolonoskopija
<b>Dispepsija + vztrajno bruhanje</b>	izključitev malignoma, iskanje vzroka	nujno ali zelo hitro	urgentni center, gastroskopija po presoji lečečega zdravnika
<b>Dispepsija + znaki očitne gastrointestinalne krvavitve (melena, hematemeza)</b>	življenje ogrožajoča krvavitve	nujno	urgentni center
<b>Dispepsija + tipna tumorska masa v trebuhu</b>	izključitev malignoma	nujno ali zelo hitro	gastroskopija ali gastroenterološka ambulanta
<b>Dispepsija + znotrajtrebušna adenopatija</b>	izključitev malignoma	zelo hitro	gastroskopija ali gastroenterološka ambulanta
<b>Dispepsija + družinska obremenjenost z rakom zgornjih prebavil</b>	izključitev malignoma	zelo hitro	gastroskopija
<b>Bolniki, mlajši od 50 let, pri katerih se simptomi dispepsije po 4-tedenskem poizkusu z ZPČ in po testiranju ter zdravljenju okužbe s <i>H. pylori</i> ne izboljšajo</b>	iskanje vzroka	hitro ali redno	gastroskopija

tedensko v zadnjih treh mesecih in se začeti vsaj šest mesecev pred postavitvijo diagnoze (2). Funkcionalno dispepsijo delimo na dva podtipa: i) postprandialni distresni sindrom in ii) epigastrični bolečinski sindrom. Za postprandialni distresni sindrom sta značilna zgodnja sitost in občutek napihnjenosti po manjšem obroku, ki ju spremljajo slabost, napenjanje in riganje. Za epigastrični bolečinski sindrom je značilna pekoča intermitentna epigastrična bolečina, ki ne izzareva v druge dele trebuha in po odvajanju plinov ali blata ne popusti. Funkcionalna dispepsija je posledica motenj v motiliteti in senzibiliteti želodca in lahko nastane po različnih gastrointestinalnih okužbah. Sprožijo jo lahko tudi stresne motnje.

Pri vsakem bolniku z dispepsijo opravimo usmerjeno anamnezo in natančen klinični pregled. Pozorni smo na t. i. alarmne znake, ki lahko nakazujejo resno organsko bolezen in zato zahtevajo takojšnjo diagnostično obravnavo. To so novonastala dispepsija pri bolniku, starejšem od 50 let, nepojasnjeno hujšanje, disfagija in odinofagija, anemija zaradi pomanjkanja železa, vztrajno bruhanje, znaki očitne gastrointestinalne krvavitve (hematemeza, melena), tipna tumorska masa v trebuhu, znotrajtrebušna adenopatija in družinska obremenjenost z rakom zgornjih prebavil.

Bolnike z dispepsijo, ki so mlajši od 50 let in nimajo dejavnikov tveganja, neinvazivno testiramo na prisotnost bakterije *H. pylori*. Zdravimo vse bolnike, pri katerih je bila okužba dokazana. Če je izvid negativen oziroma se po eradikaciji težave z dispepsijo še vedno ponavljajo, smernice svetujejo 4-tedenski empirični terapevtski poizkus z zaviralcem protonske črpalke v standardnem odmerku. Če težave po 4-tedenskem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke ne izzvenijo, lahko poskusimo z antagonistom receptorjev H<sub>2</sub>. Če težave tudi po empiričnem terapevtskem poizkusu ne izzvenijo, moramo opraviti dodatne diagnostične preiskave, najprej ezofagogastroduodenoskopijo (3, 4).

Na nujno in zelo hitro specialistično obravnavo sodijo bolniki z dispepsijo in alarmnimi znaki.

Bolnike z dispepsijo, ki po 4-tedenskem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke vztraja, napotimo na specialistično obravnavo s stopnjo nujnosti hitro oziroma redno.

Pri bolnikih, pri katerih je bila ezofagogastroduodenoskopija že opravljena in nimajo »novih« alarmnih znakov, ukrepamo glede na najdbe pri zadnji gastrokopiji.

Ob napotitvi na specialistično obravnavo moramo navesti pomembne anamnestične podatke o poskusih dotedanjega zdravljenja (ZPČ, antagonisti H<sub>2</sub>, druga zdravila), testiranju oziroma zdravljenju okužbe z bakterijo *H. pylori*, dosedanjih kirurških posegih na prebavilih, predhodnih diagnostičnih postopkih, vrsti in trajanju simptomov, jemanju zdravil in o pomembnejših sistemskih boleznih.

Pred napotitvijo na specialistično obravnavo so v odsotnosti alarmnih znakov pri bolniku z dispepsijo smiselne laboratorijske preiskave (celotna krvna slika, osnovne biokemijske preiskave), neinvazivni test na prisotnost *H. pylori* in 4-tedenski poizkus z zaviralcem protonske črpalke (ZPČ). Če sumimo, da gre za bolezensko stanje zunaj prebavne cevi, bolnika napotimo na slikovno diagnosticiranje, najprej na ultrazvočno preiskavo (UZ) trebuha.

## **GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEZEN**

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je stanje, ki nastane, ko refluks želodčne vsebine v požiralnik povzroči moteče zaplete in/ali zaplete na požiralniku. Vodilna simptoma sta zgaga in regurgitacija. Bolezen se sicer lahko pokaže tudi z ekstraesofagealnimi simptomi (neardiogena bolečina v prsnem košu, disfagija, kronični kašelj, astma, dispepsija, bolečina v epigastriju, slabost, napihnjenost in riganje) (5, 6).

Delovno diagnozo GERB lahko postavimo na osnovi tipičnih simptomov (zgaga in regurgitacija), nato pa

lahko poskusimo z empiričnim zdravljenjem z zaviralci protonske črpalke.

Ob prisotnosti značilnih simptomov GERB gastrokopija ni potrebna, a je potrebna pri simptomih, ki so lahko posledica resnih zapletov (disfagija, odinofagija, izguba telesne teže, hematemeza). V primeru prsne bolečine moramo najprej izključiti srčno-žilne vzroke in šele nato lahko govorimo o nekardiogeni prsni bolečini (7).

Z endoskopijo lahko ocenimo stopnjo ezofagitisa in prisotnost drugih zapletov refluksa, kot so razjede, strikture, Barrettov požiralnik ali karcinom.

Pri bolnikih brez alarmnih znakov poleg ZPČ pridejo v poštev dodatni konzervativni ukrepi:

- znižanje telesne teže v območje normalnega indeksa telesne mase;
- dvig vzglavja postelje in izogibanje obrokom 2–3 ure pred spanjem;
- izključitev hrane, ki naj bi povzročala refluks, ni rutinsko priporočena.

Osemtedensko zdravljenje z ZPČ je zdravljenje izbire za lajšanje simptomov in zdravljenje erozivnega ezofagitisa. ZPČ uvedemo enkrat dnevno, pred prvim obrokom, v primeru delnega odgovora pa lahko odmerek ZPČ povečamo na dvakrat dnevno po 40 mg. Po učinkovitem zdravljenju priporočamo trajno ali občasno vzdrževalno zdravljenje z najmanjšim še učinkovitim odmerkom ZPČ.

V primeru neodzivnosti na ZPČ bolnike napotimo na hitro specialistično obravnavo.

## DISFAGIJA

Disfagija je občutek oteženega požiranja oziroma zatikanja hrane in/ali tekočine na predelu med ustno votlino in želodcem. Je alarmni znak, ki zahteva zelo hitro ali hitro specialistično obravnavo. Razlikujemo orofaringealno in ezofagealno disfagijo.

Pri orofaringealni disfagiji je oteženo premikanje hrane ali tekočine iz ustne votline v požiralnik in se pojavi na začetku požiranja. Gre za bolezen struktur proksimalno od požiralnika in osrednjega živčnega sistema. Ugotavljamo zastajanje hrane v ustih, kašelj, aspiracijo, čezmerno slinjenje, zatekanje hrane/tekočine v nos in pridružene nevrološke motnje. S to vrsto disfagije se ukvarjajo specialisti otorinolaringologije.

Ezofagealna disfagija je ponavadi prisotna pri obstrukcijskih in motilitetnih motnjah požiralnika. Disfagija za trdo hrano navadno kaže na obstrukcijsko motnjo, medtem ko disfagija za tekočino in hrano običajno kaže na motilitetno motnjo. Bolnik opisuje občutek tujka za prsnico in si pri hranjenju pomaga s pitjem tekočin ali z bruhanjem.

Obstrukcijske motnje požiralnika povzročajo strukturne bolezni požiralnika ali strukture, ki od zunaj pritiskajo na požiralnik. Lahko pojavljajo občasno, npr. pri Schatzkijevemu obroču, ali so napredujoče, npr. pri strikturah in tumorju požiralnika. Med ekstrinzične motnje požiralnika uvrščamo motnje žilja (aberantno žilje), tumorje mediastinuma, spremembe po kirurških posegih in cistične spremembe. Intrinzične motnje vključujejo peptične strikture, benigne in maligne tumorje požiralnika, požiralnikove obroče in membrane, tujke, eozinofilni ezofagitis ter

Tabela 2. Stopnje nujnosti pri bolnikih z gastroezofagealno refluksno boleznijo pred napotitvijo h gastroenterologu

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>GERB</b>	po zdravljenju z ZPČ in konzervativnimi ukrepi ni izboljšanja	hitro	gastroenterološka ambulanta
<b>GERB z zapleti</b>	izključevanje zapletov	zelo hitro	gastroskopija

Legenda: GERB – gastroezofagealna refluksna bolezen, ZPČ – zaviralci protonske črpalke

Tabela 3. Stopnje nujnosti pri bolnikih z disfagijo

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>Disfagija zaradi tujka ali kavstične poškodbe</b>	zataknen tujek, poškodba po zaužitju kavstične snovi	nujno	urgentni center, gastrokopija
<b>Disfagija in drugi alarmni znaki</b>	iskanje vzroka	nujno ali zelo hitro	gastrokopija
<b>Disfagija brez alarmnih znakov</b>	iskanje vzroka	zelo hitro	gastrokopija, gastroenterološka ambulanta

zožitve zaradi kavstičnih poškodb, obsevanj in infekcijskih bolezni (8).

Motilitetne motnje požiralnika so posledica živčno-mišične disfunkcije in se kažejo z nezmožnostjo normalnega prenosa bolusa hrane in/ali tekočine iz žrela v želodec. Razlikujemo primarne motilitetne motnje (ahalazija, hipertenzivne ali spastične motilitetne motnje požiralnika: difuzni spazem požiralnika, hiperkontraktilni požiralnik, hipertenzivna peristaltika; hipomotilitetne motnje požiralnika) in sekundarne motilitetne motnje (psevdoahalazija zaradi tumorja, skleroderma, sarkoidoza, amiloidoza, eozinofilni ezofagitis, sladkorna bolezen). Poznamo tudi funkcionalno disfagijo, ki glede na Rimska merila IV vključuje občutek disfagije, ki je prisoten tri mesece z začetkom vsaj šest mesecev pred postavitvijo diagnoze, pri čemer s preiskavami ne odkrijemo nobenih organskih in strukturnih sprememb in s poizkusom z ZPČ izključimo GERB (9).

Pri 80–85 % bolnikov lahko na osnovi natančne anamneze razlikujemo med orofaringealno disfagijo in ezofagealno disfagijo. Zanima nas, ali je disfagija prisotna pri uživanju trde hrane ali tekoče hrane, kje je umeščena, ali simptomi napredujejo ali so občasni, ali je disfagija povezana s prejšnjimi kirurškimi posegi, obsevanji ali imunosupresivnim zdravljenjem. Pomembno je, da smo pozorni na zdravila, ki poškodujejo sluznico požiralnika (nesteroidni antirevmatiki, nekateri antibiotiki, bisfosfonati, glukokortikoidi in železo). Opravimo natančen pregled glave, ustne votline in vratu. V diagnostičnem postopku večinoma pričnemo z gastrokopijo z odvzemom biopsij. Če z gastrokopijo ne odkrijemo vzroka disfagije, opravo

vimo rentgensko slikanje z barijevim kontrastnim sredstvom. V primeru patologije zunaj požiralnika opravimo natančno slikovno diagnosticiranje (CT, MRI, UZ). Ob normalnem izvidu rentgenskega slikanja in sumu na motilitetno motnjo požiralnika opravimo visokoločljivostno manometrijo požiralnika.

Pri bolniku po obsevanju, kirurških posegih zaradi malignoma grla/požiralnika ter kavstičnih poškodbah z znanimi in obsežnimi strikturami ima rentgensko slikanje zaradi manjšega tveganja perforacije prednost pred gastrokopijo (10).

Pred napotitvijo na specialistično obravnavo opravimo osnovne laboratorijske preiskave.

## SLABOST IN BRUHANJE

Slabost, neprijeten občutek siljenja na bruhanje in bruhanje so neznčilni simptomi številnih bolezenskih stanj. Nastanejo zaradi bolezni prebavil, bolezni osrednjega živčnega sistema, zaradi srčnih, endokrinih in presnovnih motenj, okužb, zdravil, čezmerna uživanja alkohola ali zaradi dolgotrajnega stradanja.

Slabost in bruhanje lahko sprožijo številne bolezni prebavne cevi, žolčnika in žolčnih izvodil, jeter, trebušne slinavke in peritoneja, ponavadi ob prisotnosti drugih simptomov ali znakov, kot so akutni abdomen, bolečina v trebuhu, driska ali zlatenica.

Pogosti vzroki so ulkusna bolezen, zožitev pilorusa, gastropareza, rak želodca in trebušne slinavke, obstrukcija tankega črevesa, kronična intestinalna psev-

doobstrukcija, pankreatitis, apendicitis, holecistitis, holangitis in hepatitis.

Pri bolnikih, pri katerih z natančno anamnezo in pregledom opredelimo slabost in bruhanje kot posledico bolezni gastrointestinalnega trakta, napravimo usmerjene laboratorijske preiskave krvi. Ob sumu na okužbo odvzamemo kri za celotno krvno sliko, elektrolite in CRP/PCT (11). Pri sumu na bolezen hepatobiliarnega trakta odvzamemo še kri za določitev vrednosti amilaze oziroma lipaze in jetrne teste, bolnika pa napotimo na UZ trebuha.

Glede na oceno resnosti bolnikovega stanja, pri čemer moramo biti posebej pazljivi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, drisko ter pri majhnih otrocih in starejših, napotimo bolnika s stopnjo nujnosti nujno ali zelo hitro (v prvih treh dneh) na specialistično gastroenterološko obdelavo (12). Pri sumu na ileus ali perforacijo moramo bolnika s stopnjo nujnosti nujno napotiti v urgentni center.

## BOLEČINA V TREBUHU

Bolečina v trebuhu je med najpogostejšimi simptomi, zaradi katerega ljudje obiščejo nujno medicinsko pomoč. Obravnava bolnika z bolečino v trebuhu zahteva celostni pristop, saj je poleg gastrointestinalnih vzrokov lahko posledica številnih bolezni drugih organskih sistemov. Večinoma je vzrok povsem benign, lahko pa gre za življenje ogrožajoče stanje, ki ga

moramo dovolj zgodaj prepoznati in ustrezno ukrepati. Pri obravnavi bolečine v trebuhu sta ključna natančna anamneza in klinični pregled, ki nas usmerita glede nadaljnje obravnave (13).

Glede na patofiziološke mehanizme razlikujemo pariatalno, visceralno in preneseno bolečino. *Prenesena bolečina* je dobro umeščena bolečina, ki je oddaljena od prizadetega organa. Včasih lahko preneseno bolečino sprožimo s palpacijo prizadetega organa. Prenos bolečine iz trebušnih organov v druge regije je tako značilen, da lahko po prenosu sklepamo, kateri organ je prizadet. Glede na čas nastanka je lahko bolečina akutna, subakutna ali kronična (14).

**Akutni abdomen** je sinonim za nenadne bolezni trebušnih organov s hudo bolečino v trebuhu, slabostjo z bruhanjem ali brez njega, znaki peritonitisa in bolj ali manj izraženo splošno prizadetostjo. Gre za nujno stanje, pri katerem lahko v večini bolezni opredelimo samo okvirno, medtem ko dokončne in zanesljive diagnoze ne moremo postaviti. Akutni abdomen je lahko kirurški, internistični ali ginekološki. Med boleznimi prebavil, ki povzročajo akutni abdomen, so najpogostejše vnetne, obstruktivne, perforativne in ishemične bolezni prebavne cevi, bolezni žolčnika in žolčnih izvodil ter bolezni trebušne slinavke in akutna vnetja jeter. Nekirurška bolezenska stanja, ki lahko dajo sliko akutnega abdomna, so pankreatitis, bolezni pljuč (pljučnica, pnevmotoraks, pljučna embolija), srčno-žilne bolezni (infarkt, perikarditis, srčno

Tabela 4. Stopnje nujnosti pri bolnikih s slabostjo/bruhanjem pred napotitvijo h gastroenterologu

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>Pasažne motnje</b>	nenadno nastale kronične	nujno redno	urgentni center gastroenterološka ambulanta
<b>Motilitene motnje</b>	refluksna bolezen, diabetična gastropareza, intestinalna psevdoobstrukcija	redno	gastroenterološka ambulanta
<b>Akutne vnetne bolezni prebavil</b>	opredelitev vnetja, npr. akutni pankreatitis, apendicitis, holecistitis, holangitis	nujno	urgentni center
<b>Onkološki bolniki</b>	znana rakava bolezen	zelo hitro	specialistična ambulanta (gastroonkološka), paliativna oskrba

popuščanje, disekantna anevrizma torakalne aorte, ruptura anevrizme trebušne aorte), bolezni/poškodbe prsne ali trebušne stene, hrbtenice in medenice, bolezni/poškodbe retroperitonealnih organov ter presnovne, endokrinološke, hematološke in nevrološke bolezni (*tabes dorsalis*, siringomielija) (15).

**Akutna bolečina v trebuhu** je eden od najpogostejših gastrointestinalnih simptomov in predstavlja 5 % vseh obiskov v urgentnih ambulantah (16). Akutna bolečina v trebuhu nastopi nenadno in traja do sedem dni. Običajno je stalna, redkeje intermitentna, z možnimi poslabšanji in izboljšanji. Najpogostejši vzroki so akutni apendicitis, zapora črevesa, bolezni žolčnika in žolčnih vodov, bolezni sečil, divertikulitis in akutna vnetja trebušne slinavke. Pri ženski v rodnem obdobju moramo vedno pomisliti tudi na ginekološke vzroke bolečine v trebuhu.

**Kronična bolečina v trebuhu** traja vsaj 6 mesecev in je lahko konstantna ali intermitentna. Predstavlja 25–50 % vseh obiskov v gastroenteroloških ambulantah. Najpogosteje se na ta način manifestirajo funkcionalne motnje, kot so sindrom razdražljivega črevesa, funkcionalna dispepsija in funkcionalna biliarna bolečina, od organskih bolezni pa kronična vnetna črevesna bolezen, peptična razjeda želodca in dvanajstnika, celiakija, adhezije, kronično vnetje trebušne slinavke in neoplazme.

**Funkcionalni abdominalni bolečinski sindrom** (*angl. centrally mediated abdominal pain syndrome, CAPS*) sodi v sklop funkcionalnih gastroenteroloških motenj, ki so diagnostično opredeljene z Rimskimi merili. Organskega vzroka kljub obsežnim diagnostičnim postopkom ne ugotovimo. Patofiziološko gre za neustrezno in/ali čezmerno občutljivost perifernih in centralnih živčnih končičev na sicer normalne dražljaje iz prebavil. Jakost in narava bolečine sta uravnavani v kognitivnih in čustvenih centrih možganov, zato so med najpomembnejšimi dejavniki tveganja za razvoj te motnje psihosocialni dejavniki. Ugotavljamo jo pri 5–19 % prebivalstva, od tega pri kar 13–17 % srednješolcev in študentov. Značilna je izčrpavajoča stalna ali pogosto ponavljajoča se bolečina v trebuhu,

ki pomembno vpliva na kakovost življenja in je prisotna vsaj tri mesece, pri čemer je od pojava prvih simptomov minilo vsaj 6 mesecev. Bolečina ni v povezavi s fiziološkimi procesi, kot so hranjenje, odvajanje blata ali menstrualni cikel (17).

Ob splošnem vtisu o bolniku in resnosti stanja sta nujni natančna anamneza in natančna opredelitev bolečine. Opredeliti moramo vse njene značilnosti, kot so čas nastopa bolečine in njen razvoj, trajanje, jakost, značaj, mesto nastanka, morebiten premik in sevanje, ter dejavnike, ki bolečino omilijo ali jo poslabšajo. Jasno moramo opisati spremljajoče simptome in znake (bruhanje, slabost, driska, zaprtje, hujšanje, povišana telesna temperatura, zlatenica, težko dihanje, palpitanje, bolečina v prsnem košu, urogenitalni izcedek, izguba zavesti).

Pri kliničnem pregledu moramo poleg splošnega vtisa o bolniku, ocene zavesti, orientiranosti in hemodinamske stabilnosti posebno pozornost nameniti pregledu trebuha. Pri kritično bolnem takoj pričnemo s stabilizacijo.

Bolnike s sumom na kirurški akutni abdomen napotimo na nujno kirurško obravnavo in pred napotitvijo ne opravljamo laboratorijskih in slikovnih preiskav.

Bolnike z akutno bolečino po natančnem pregledu in anamnezi napotimo v urgentno ambulanto, kjer opravijo osnovni klinični pregled, odvzamejo kri za krvno sliko, jetrne teste, pankreatične encime, ledvično funkcijo, vnetne parametre in pregled urina ter izvedejo slikovno diagnosticiranje (RTG trebuha) in po možnosti UZ trebuha.

Pri bolniku s kronično bolečino opravimo natančno anamnezo in klinični pregled, ki ju dopolnimo s prejšnjimi laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami. Nato presodimo, ali je potrebna specialistična obravnavo, in bolnika s stopnjo nujnosti hitro ali redno (pri sumu na maligno neoplazmo s stopnjo nujnosti nujno/zelo hitro) na specialistično obravnavo (18).

Tabela 5. Stopnje nujnosti pri bolnikih z bolečino v trebuhu pred napotitvijo h gastroenterologu

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>Akutna bolečina v trebuhu (akutni abdomen)</b>	huda, nenadno nastala bolečina	nujno	urgentni center
<b>Akutna bolečina v trebuhu, ki traja do 7 dni</b>	opredelitev	Zelo hitro	Urgentni center ali gastroenterološka ambulanta
<b>Subakutna bolečina v trebuhu</b>	bolečina, ki nastaja postopno in se sčasoma povečuje	zelo hitro	urgentni center gastroenterološka ambulanta
<b>Kronična bolečina v trebuhu</b>	iskanje vzroka več kot 6 mesev trajajoče bolečine v trebuhu	hitro ali redno	gastroenterološka ambulanta

Tabela 6. Stopnje nujnosti in zahtevani postopki pri bolniku z zaprtjem pred napotitvijo h gastroenterologu

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>Kronično zaprtje z alarmnimi znaki</b>	novonastali alarmni znaki – iskanje vzroka	nujno v primeru življenje ogrožajočega stanja, sicer zelo hitro	urgentni center ali gastroenterološka ambulanta
<b>Kronično zaprtje brez alarmnih znakov</b>	iskanje vzroka	redno	gastroenterološka ambulanta

## ZAPRTJE

O zaprtju govorimo, če bolnik odvaja blato manj kot dvakrat na teden. Po Rimskih merilih IV govorimo o zaprtju, če je bolnik v zadnjih treh mesecih občutil vsaj dva izmed naštetih simptomov ali znakov: manj kot tri stolice tedensko, napenjanje ob 25 % defekacij, trdo blato v vsaj 25 % odvajanjih, občutek anorektalne zapore, občutek nepopolnega izpraznjenja danke, potreba po digitorektalni ekstirpaciji blata.

Ločimo primarno (funkcionalno) zaprtje in sekundarno (organsko) zaprtje. Etiopatogeneza primarnega zaprtja ni povsem jasna. Sekundarno zaprtje lahko povzročajo obstruktivne lezije, nevrološke, metabolne in endokrine motnje ter opiat (19).

Primarno zaprtje se ponavadi kaže z napredujočim zaprtjem, pri sindromu razdražljivega črevesa pa je zaprtju lahko pridružena tudi bolečina v trebuhu. Pri sekundarnem zaprtju so v ospredju simptomi bolezn, ki ga je povzročila.

Pregled začnemo z natančno anamnezo. Zanima nas, kdaj so se pojavili simptomi, ali je bilo uvedeno novo zdravilo ali prehranski dodatek, ali se je bolnik manj hidriral ali spremenil dieto in vnos vlaknin in ali je manj telesno dejaven. Povprašamo tudi o inkontinenci za blato in o krvavitvah ob odvajanju. Prejšnje bolezni in družinska anamneza lahko pomagajo natančneje opredeliti vzrok zaprtja. Alarmni znaki, ki zahtevajo takojšnjo nadaljnjo obravnavo, so prisotnost krvi na blatu, nezmožnost odvajanja vetrov, hujšanje, več kot dva tedna trajajoče bolečine v trebuhu in bruhanje.

V splošni klinični pregled bolnika z zaprtjem poleg natančnega pregleda trebuha sodi tudi rektalni pregled.

Laboratorijski testi morajo biti usmerjeni in naj vključujejo celotno krvno sliko, elektrolite, vključno s serumskim kalcijem, dušične retente, jetrne teste in ščitnične hormone.

Tabela 7. Stopnje nujnosti napotitve pri bolnikih s krvavitvijo iz zgornjih prebavil

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>Hematemeza</b>	masivna krvavitev	nujno	urgentni center
<b>Melena</b>	masivna krvavitev	nujno	urgentni center
<b>Hemohezija</b>	sum na masivno krvavitev	nujno	urgentni center

Bolnika s kroničnim zaprtjem in brez alarmnih znakov napotimo na redno specialistično obravnavo. Predtem svetujemo nefarmakološke ukrepe, tj. povečan vnos tekočin, z vlakninami bogato hrano in redno telesno dejavnost. Če težave vztrajajo, bolniku svetujemo uživanje osmotskih odvajal (20).

Če so prisotni alarmni znaki, bolnika s stopnjo nujnosti nujno oziroma zelo hitro napotimo na specialistično obravnavo.

## KRVAVITEV IZ ZGORNJIH PREBAVIL

Krvavitve iz zgornjih prebavil delimo na varikozne in nevarikozne (peptične razjede, hemoragično-erozivne spremembe sluznice želodca ali dvanajstnika, Mallory-Weissove poke, tumorji).

Krvavitve iz zgornjih prebavil so običajno akutne, redkeje kronične. Glede na izgubo količine krvi so lahko obilne, manjše ali prikrite.

Akutna krvavitev iz zgornjih prebavil se običajno kaže kot hematemeza (bruhanje sveže krvi), bruhanje kavne vsebine (želodčna vsebina s primesjo stare krvi) in/ali melena (mazavo blato, temno kot katran in s specifičnim vonjem). Hemohezija (odvajanje sveže krvi) je v večini primerov povezano s krvavitvijo iz spodnjih prebavil, izjemoma je lahko prisotna pri obsežni krvavitvi iz zgornjih prebavil (21).

Ciljana anamneza, splošno bolnikovo stanje in obilnost krvavitve so ključni za nadaljne ukrepanje. Posebno pozornost namenjamo starejšim bolnikom, bolnikom, ki jemljejo nesteroidne antirevmatike in zdravila proti strjevanju krvi ter bolnikom s srčno-žilnimi boleznimi. Bolnike z obilno krvavitvijo in

hemodinamsko nestabilnostjo moramo pred endoskopskim diagnosticiranjem stabilizirati. Endoskopsko diagnosticiranje in zdravljenje po mednarodnih smernicah opravimo v roku 24 ur, pri varikoznih krvavitvah pa v roku 12 ur. Pri stabilizaciji so potrebni žilni dostopi, nadomeščanje krvi in krvnih derivatov ter po potrebi intubiranje.

V večini primerov je tarčna vrednost hemoglobina 70 g/l. Obstajajo izjeme (kronične bolezni srca in ožilja), kjer je priporočljiva višja vrednost hemoglobina (100 g/l). Višjo vrednost hemoglobina priporočamo tudi v primerih z masivno krvavitvijo s hemodinamsko nestabilnostjo kljub podpornemu zdravljenju.

Pred endoskopijo lahko bolnikom damo druga podporna zdravila, kot so ZPČ, prokinetiki in ob sumu na varikozno krvavitev tudi vazoaktivna zdravila in antibiotično profilakso. Pred endoskopijo moramo odvzeti kri za laboratorijske preiskave (celotna krvna slika, biokemija, vnetni parametri, testi strjevanja krvi). V primeru anamnestičnega podatka o jemanju zdravil proti strjevanju krvi in iztirjenih testih hemostaze moramo uporabiti tudi specifične antidote (22).

## KRVAVITEV IZ SPODNJIH PREBAVIL

Krvavitev iz spodnjih prebavil je bila nekoč opredeljena kot vsaka krvavitev, ki je izvirala distalno od Treitzovega ligamenta. Z napredkom globoke enteroskopije danes razlikujemo krvavitve, ki izvirajo s področja med Vaterjevo ampulo in terminalnim ileumom (krvavitve iz srednjih prebavil), in krvavitve iz spodnjih prebavil, ki izvirajo iz debelega črevesa. Število krvavitev iz spodnjih prebavil se vsako leto povečuje. Ocenjujejo, da te krvavitve predstavljajo 20–30 % vseh krvavitev iz prebavil.



Akutna krvavitev iz spodnjih prebavil je krvavitev, ki traja manj kot 3 tri dni in lahko povzroči hemodinamsko nestabilnost in anemijo, ki zahteva transfuzijo.

Kronična krvavitev iz spodnjih prebavil je krvavitev, ki traja dalj časa in je intermitentna, kostantna ali okultna.

Najpogostejši vzrok krvavitve iz spodnjih prebavil so divertikuloza, angioektazije, hemoroidna bolezen, maligne neoplazme, ishemična bolezen kolona, post-radiacijske krvavitve, krvavitve iz ulkusov zaradi nesteroidnih antirevmatikov, analne fisure in krvavitve po polipektomiji. Pri mlajših bolnikih pomislimo tudi na krvavitev iz Mecklovega divertikla.

Pri vsakem bolniku opravimo natančno anemnezo in klinični pregled, ki obsega tudi rektalni pregled. Laboratorijski izvidi naj vključujejo celotno krvno sliko, osnovne biokemijske preiskave, sečnino, kreatinin in teste hemostaze (23).

Pomembno je, da pri kliničnem pregledu ocenimo bolnikovo hemodinamsko stanje in pri hemodinamsko nestabilnem bolniku takoj pričnemo s stabilizacijo. V primeru nadomeščanja krvi je ciljna vrednost hemoglobina po korekciji > 70 g/l. Pri srčnem bolniku je ciljna vrednost hemoglobina po korekciji 100 g/l. Cilj hemodinamske stabilizacije je normalizacija srčne frekvence in krvnega tlaka. Za izključitev krvavitve iz zgornjih prebavil pri obilni hemoheziji opravimo zgornjo endoskopijo. Pred endoskopskimi oziroma interventnimi posegi je potrebna korekcija hemostaze (INR < 1,5) in korekcija trombocitov (> 50).

Če hemodinamska stabilizacija bolnika ne uspe, ustrezna priprava na kolonoskopijo ni možna in je krvavitev iz zgornjih prebavil izključena, naredimo CT angiografijo, ki ji sledi angiografija z embolizacijo. Ob neuspešnosti je potreben kirurški poseg.

Če bolnik ustrezno odgovori na ukrepe hemodinamske stabilizacije, opravimo urgentno kolonoskopijo, ki jo po ustrezni predpripravi izvedemo v 24 urah. Glede na smernice urgentno kolonoskopijo brez ustrezne predpriprave odsvetujemo (24).

## HUJŠANJE

Nenamerno hujšanje je opredeljeno kot nepričakovana izguba telesne teže, ki ni posledica zdravljenja z zdravili ali znane bolezni. Klinično pomembna je izguba vsaj 5 % telesne teže v 6–12 mesecih. V ozadju nenamerne izgube telesne teže se pogosto skriva resno bolezensko stanje, zato moramo vsakega bolnika obravnavati celostno.

Med boleznimi prebavil so najpogostejši vzroki nenamerne izgube telesne teže: rakava bolezen, driska, malabsorpcija, vnetne in avtoimunske bolezni prebavil, mezenterijska ishemijska in jetrna ciroza (25). Pri vsakem bolniku z nenamerno izgubo telesne teže je potrebna natančna anamneza, saj moramo izgubo telesne teže potrditi, pri čemer nam lahko pomagajo izvidi drugih pregledov. Anamnestično moramo izključiti namerno hujšanje oziroma motnje hranjenja, povprašamo po pridruženih simptomih in/ali znakih ter specifično tudi po simptomih, znakih in dejavnikih tveganja, ki bi lahko nakazovali rakavo bolezen (nočno potenje, povišana telesna temperatura,

Tabela 8. Stopnje nujnosti napotitve pri bolnikih s krvavitvijo iz zgornjih prebavil

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>Masivna hemohezija</b>	masivna krvavitev	nujno	urgentni center
<b>Melena</b>	sum na masivno/hudo krvavitev	nujno	urgentni center
<b>Okultna krvavitev</b>	blaga kronična krvavitev	zelo hitro	endoskopija –kolonoskopija
<b>Intermitentna blaga hemohezija</b>	blaga kronična krvavitev	zelo hitro	endoskopija – fleksibilna sigmoidoskopija, kolonoskopija

Tabela 9. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov z nenamerno izgubo telesne teže

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>Več kot 5-odstotna izguba TT, izključeni psihiatrični vzroki in motnje hranjenja, drugi alarmni znaki</b>	alarmni znaki poleg izgube telesne teže – – iskanje vzroka	nujno ali zelo hitro	gastroenterološka ambulanta, gastrokopija, kolonoskopija, v primeru krvavitve urgentni center
<b>Več kot 5-odstotna izguba TT, izključeni psihiatrični vzroki in motnje hranjenja</b>	iskanje vzroka	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta, gastrokopija, kolonoskopija

Legenda: TT – telesna teža

utrujenost, alarmni znaki za malignom prebavil, kajenje itd.). Pomemben je podatek o znakih malabsorpcije, izključiti pa moramo tudi psihiatrično bolezen in natančno povprašati po novouvedenih zdravilih. Anamnestično skušamo izvedeti čimveč o socialnem statusu bolnika in o njegovih prehranjevalnih navadah (kdo bolniku kuha, kdaj se prehranjuje, s kom živi, kje živi). Pri starejših ljudeh je lahko hujšanje posledica neustrezno saniranega zobovja.

Nenamerno izgubo telesne teže navadno spremljajo drugi simptomi in znaki, ki so specifični za določene organske sisteme, s čimer lahko bolj natančno usmerimo diagnostični proces. Pri bolnikih, ki razen hujšanja nimajo drugih simptomov ali kliničnih znakov, moramo pomisliti na rakavo bolezen (26).

Laboratorijski izvidi naj poleg celotne krvne slike, diferencialne krvne slike in biokemijskih preiskav vključujejo tudi vnetne parametre, ščitnične hormone, dušične retente in jetrne teste (27). Pri bolnikih lahko naredimo hematest in pri moških razmislimo o odvzemu PSA. Preveriti moramo zadnje izvide nacionalnih presejalnih programov za odkrivanje zgodnjih oblik raka (ZORA, DORA, SVIT). Bolnika naročimo na RTG slikanje prsnega koša in na UZ trebuha.

Če sumimo na bolezen prebavil, bolnika z nenadno izgubo telesne teže in z drugimi alarmnimi znaki napotimo v gastroenterološko ambulanto. Na gastrokopijo in kolonoskopijo napotimo bolnike, pri katerih je potrebno izključiti malignom zgornjih ali spodnjih prebavil.

## PATOLOŠKI JETRNI TESTI

Jetrni testi (hepatogram) so med najpogosteje naročenimi preiskavami na primarni in na sekundarni ravni, ki jih naredimo ob kliničnem sumu na bolezen jeter. Za oceno delovanja jeter določimo alanin transaminazo (ALT), aspartat aminotransferazo (AST), alkalno fosfatazo (AF), gama-glutamilttransferazo (GGT), bilirubin, albumine in protrombinski čas (PČ). Vrednosti ALT in AST so povišane pri jetrno-celični okvari, AF, GGT in bilirubin pa pri holestatski okvari. Albumine in PČ uporabljamo za oceno jetrne sintetske funkcije.

V primeru patoloških vrednosti jetrnih testov moramo izključiti naslednje vzroke: kronično zlorabo alkohola, virusne hepatitise, avtoimunski hepatitis/primarni biliarni holangitis/primarni sklerozirajoči holangitis, holangitis, metabolnemu sindromu pridruženo zamaščenost jeter, hemokromatozo, Wilsonovo bolezen, pomanjkanje alfa-1-antitripsina, jetrne tumorje, cistično fibrozo in ostale prirojene motnje (28).

Pri prvič izmerjenih povišanih vrednostih AST ali ALT moramo najprej določiti, ali gre za blago povišanje (0,66 – 3,32  $\mu$ kat/l) ali za močno povišane vrednosti (> 3,32  $\mu$ kat/l).

Pri blago povišanih vrednostih AST in ALT in normalni sintetski funkciji jeter moramo oceniti bolnikov življenjski slog (alkohol, zdravila). Če bolnik sodi v tvegano skupino, izključimo virusne hepatitise. Po

3–6 mesecih opravimo kontrolo izvidov in če se vrednosti transaminaz ne zmanjšajo ustrezno, ni potrebna nadaljna obravnava. Če povišane vrednosti transaminaz vztrajajo, bolnika s stopnjo nujnosti redno zaradi iskanja drugih vzrokov napotimo na specialistično obravnavo. Pred napotitvijo odvezamemo kri za določitev železa in feritina ter naredimo UZ trebuha (29).

Pri močno povišanih vrednostih transaminaz bolnika s stopnjo nujnosti zelo hitro napotimo v specialistično ambulanto.

## ZLATENICA

Zlatenica je rumeno obarvanje kože in sluznic zaradi povišane koncentracije celotnega bilirubina. Normalna vrednost celotnega bilirubina pri odraslih je do 17  $\mu\text{mol/l}$ , zlatenica pa postane vidna pri 50  $\mu\text{mol/l}$ , najprej na beločnicah in pod jezikom. Glede na patofiziološki mehanizem nastanka jo razdelimo na prehepatično, hepatično in posthepatično oziroma holestatsko. Lahko jo razdelimo tudi na konjugirano (direktno) in nekonjugirano (indirektno).

Anamneza mora vsebovati podatke o nastanku zlatenice, predhodnih kirurških posegih v trebuhu ter

pridruženih simptomih in znakih, kot so srbečica, temen urin, svetlo blato, povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu, splošno slabo počutje, bolečine v sklepih in hujšanje. Pomembna je natančna anamneza jemanja zdravil, tudi tistih brez recepta, ter zeliščnih pripravkov in prehranskih dopolnil. Vprašati moramo o dejavnikih tveganja za virusne hepatitis, uživanju alkohola ter o družinski anamnezi jetrnih bolezni in hemoglobinopatij. Pomembna sta tudi potovalna anamneza in bolnikov etnični izvor (28).

Pri bolnikih iščemo telesne znake kronične jetrne bolezni. Ocenimo velikost in konsistenco jeter ter preverimo, ali je prisotna palpatorna občutljivost v desnem zgornjem kvadrantu, kar lahko nakazuje holangitis ali akutni hepatitis. Otipamo lahko tudi povečan in neboleč žolčnik (Courvoisierjev znak), ki kaže na maligno zaporo žolčevodov. Če ima bolnik rumeno obarvano kožo, ne pa beločnic, posumimo na karotenodermijo.

Laboratorijski izvidi pri bolniku z zlatenico naj vključujejo določitev celokupnega in konjugiranega bilirubina, alaninske in aspartatne aminotransferaze (ALT, AST), alkalne fosfataze (AF), gama-glutamil transferaze (GGT), albumina, časov strjevanja krvi

Tabela 10. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov s patološkimi jetrnimi testi

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>Blago povišani jetrni testi, do 5 krat nad normalnimi vrednostmi</b>	vztrajajoče patološke vrednosti v 3–6 mesecih	hitro	gastroenterološka ambulanta
<b>Močno povišani jetrni testi, nad 5 krat nad normalnimi vrednostmi</b>		zelo hitro	gastroenterološka ambulanta

Tabela 11. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov s patološkimi jetrnimi testi

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>Zlatenica + bolečine v trebuhu + povišana telesna temperatura</b>	sum na holangitis, pankreatitis	nujno	urgentni center
<b>Tiho nastala zlatenica pri doslej zdravem bolniku brez suma na akutno jetrno odpoved in brez pridruženih simptomov</b>	iskanje vzroka in izključitev malignoma	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta
<b>Tiho nastala zlatenica pri bolniku z znano jetrno cirozo</b>	iskanje vzroka in izključitev malignoma	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta

(PČ, INR), hemograma, diferencialne krvne slike in vnetnih parametrov (30). Vzorec povišanja jetrnih encimov namreč pomaga razlikovati med prehepatično, hepatično in holestatsko zlatenico. Med slikovnimi preiskavami je prva preiskava UZ trebuha.

O stopnji nujnosti in mestu napotitve bolnika z zlatenico se navadno odločamo glede na pridružene simptome. Bolnika z zlatenico, vročino in bolečinami v trebuhu moramo napotiti v urgentni center s stopnjo nujnosti nujno. Dodatni laboratorijski izvidi pred napotitvijo običajno niso potrebni.

Če je zlatenica nastala postopno in brez bolečin (t. i. tihi ikterus) pri doslej zdravem bolniku, so potrebni natančna anamneza, klinični pregled in odvzem laboratorijskih izvidov, ki nam pomagajo pri opredelitvi etiologije zlatenice. Če izvidi kažejo na akutno jetrno odpoved, bolnika napotimo v urgentni center s stopnjo nujnosti nujno. Sicer lahko bolnike napotimo na specialistično gastroenterološko obravnavo s stopnjo nujnosti zelo hitro. Če ima bolnik znano jetrno cirozo in se zlatenica pojavi na novo, moramo bolnika napotiti v urgentni center.

Če imamo možnost in dostop do UZ trebuha, pred napotitvijo priporočamo slikovno preiskavo. Pri dokazanem malignomu HPB trakta brez suma na holangitis ali pankreatitis bolnika napotimo na specialistično gastroenterološko obravnavo s stopnjo nujnosti nujno ali zelo hitro.

## **NAKLJUČNO ODKRITIE LEZIJE HEPATIKOPANKREATIKOBILIARNEGA (HPB) TRAKTA**

Brezsimptomne lezije jeter, trebušne slinavke, žolčnika in žolčnih vodov so pogosta najdba pri rutinskih slikovnih preiskavah trebuha. Ker se med seboj razlikujejo po morfologiji, etiologiji, napovedi izida in pristopu k obravnavi, je ustrezna prepoznava ključnega pomena. Večina bolnikov z naključno odkritimi lezijami je brez simptomov.

***Naključno odkrite lezije jeter*** se zelo razlikujejo po etiologiji in prognozi. Prepoznava dejavnikov tveganja pomaga pri nadaljnji pravilni usmeritvi diagnosticiranja. Naključno odkrita lezija pri bolniku z jetrno cirozo je najverjetneje karcinom jetrnih celic (HCC), žariščne spremembe v jetrih pri bolniku z že znanim rakom pa verjetno zasevki (metastaze). Pri bolnikih z jetrno cirozo in lezijami, ki so manjše od 10 mm, je potrebno ultrazvočno spremljanje v tri- do štirimesečnih intervalih. Pri lezijah, večjih od 10 mm, naredimo CT s kontrastnim sredstvom ali MRI jeter s jetrospecifičnim kontrastnim sredstvom.

Najpogostejše naključno odkrite lezije na jetrih so hemangiomi, žariščna nodularna hiperplazija in ciste. Če jih potrdimo s slikovnimi preiskavami, nadaljnje spremljanje ni potrebno. Enostavne ciste jeter so navadno manjše od 1 cm in ponavadi ne potrebujejo zdravljenja. Če znotraj ciste vidimo septe, fenestracije, vključke ali kalcinacije, je smiselno nadaljnje diagnosticiranje s CT s kontrastnim sredstvom. Večje ciste lahko povzročajo simptome, kot so zgodnja sitost in tiščanje v epigastriju. Redke benigne lezije jeter so adenomi, ki se pojavljajo pri ženskah po 30. letu starosti, ponavadi v povezavi s hormonskimi kontracepcijskimi sredstvi in debelostjo. Manjše adenome (< 5 cm) moramo spremljati s CT ali MRI na 6–12 mesecev, pri večjih pa je zaradi nevarnosti maligne preobrazbe in krvavitve indicirana kirurška odstranitev. Prav tako morajo ženske po postavitvi diagnoze prenehati z uporabo hormonske kontracepcije in anabolikov (31).

***Naključno odkrite lezije trebušne slinavke.*** Naključno odkrite lezije trebušne slinavke so lahko cistične ali solidne. Cistične lezije so mucinozne ali serozne. Mucinozne cistične lezije, intraduktalna papilarna mucinozna neoplazija glavnega ali stranskega pankreatičnega voda (IPMN) in mucinozna cistična neoplazma, ki ni povezana s pankreatičnimi vodom, so predrakave spremembe (32). Solidne lezije so malignomi, solidni psevdopapilarni tumor ali pankreatični neuroendokrini tumorji, redkeje teratom, sarkoidoza, limfom, ektopična vranica ali avtoimunski pankreatitis (33).

Tabela 12. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov z naključno odkritimi lezijami jeter

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>Hemangiom</b>	pri brezsimptomnih lezijah ni potrebna	v primeru simptomov napotitev k specialistu s stopnjo nujnosti hitro ali redno, sicer napotitev NI potrebna in tudi ne spremljanje	gastroenterološka ambulanta
<b>Jasno opredeljena enostavna, brezsimptomna cista jeter</b>	napotitev NI potrebna, v primeru simptomov napotitev s stopnjo nujnosti hitro ali redno	napotitev NI potrebna, v primeru simptomov napotitev s stopnjo nujnosti hitro ali redno	–
<b>Cista jeter s septami, vključki, fenestracijami, kalcinacijami</b>	ocena lezije	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta, CT trebuha s kontrastom v treh fazah
<b>Neopredeljena lezija jeter pri bolniku brez dejavnikov tveganja</b>	ocena lezije	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta
<b>Neopredeljena lezija pri bolniku z jetrno cirozo</b>	ocena lezije	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta
<b>Jasno maligna lezija jeter (holangiokarcinom, HCC)</b>	ocena lezije in ocena možnosti zdravljenja	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta
<b>Jasno vidne multiple solitarne lezije jeter – zasevki</b>	ocena možnosti zdravljenja	zelo hitro, odvisno od pridruženih simptomov	pri znanem karcinomu lečeči onkolog oz. specialist v primeru neopredeljenih zasevkov jeter brez jasnih simptomov ali drugih preiskav, ki nakazujejo etiologijo karcinoma, gastroenterolog

Naključne lezije običajno odkrijemo z ultrazvočno preiskavo. Za bolj natančno opredelitev naredimo CT, MRI ali MRCP in endoskopski ultrazvok s punkcijo lezije. Iz organoleptične in biokemijske analize punktata, s katero določimo vrednost karcinoembrionalnega antigena (*angl.* carcinoembryonic antigen, CEA), razlikujemo med mucinozno in serozno cisto.

Pomemben del diagnostičnega algoritma pri bolniku z novoodkriti lezijo trebušne slinavke je anamneza. Bolnika natančno povprašamo o pojavu morebitne zlatenice, bolečine v trebuhu/hrbtu/drugod, utrujenosti, slabosti in o morebitnih prebolelih pankreatitidih. Prav tako nas zanima družinska anamneza, predvsem rak trebušne slinavke v družini ter drugi pridruženi simptomi in znaki. Pri kliničnem pre-

gledu smo pozorni na zlatenico, občutljivost in morebitne tipne mase v trebuhu.

Osnovne laboratorijske preiskave so celotna krvna slika, diferencialna krvna slika, osnovne biokemijske preiskave, jetrni testi, amilaza, lipaza, CRP, CA 19-9, CEA.

Vsako novoodkriti spremembo naj oceni specialist gastroenterology s stopnjo nujnosti zelo hitro ali hitro zaradi nadaljnje opredelitve, spremljanja in zdravljenja. Če pri bolniku z mucinozno cisto zaradi starosti ali pridruženih boleznih elektivni kirurški poseg ni smiseln, nadaljne spremljanje pri gastroenterologu ni potrebno.

Tabela 13. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov z naključno odkritimi lezijami trebušne slinavke

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>Cistična lezija brez dejavnikov tveganja</b>	opredelitev lezije	hitro	gastroenterološka ambulanta
<b>Cistična lezija z dejavniki tveganja</b>	opredelitev lezije, zdravljenje zapletov	nujno – v primeru pankreatitisa zelo hitro	urgentni center gastroenterološka ambulanta
<b>Solidne lezije</b>	izključitev malignoma	nujno – v primeru pankreatitisa zelo hitro	urgentni center gastroenterološka ambulanta

Tabela 14. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov z naključno odkritimi lezijami trebušne slinavke

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
<b>Holecistolitiza</b>	brezsíptomnih bolnikov ne napotimo nikamor in jih ne zdravimo	–	–
<b>Polipi žolčnika &gt; 10 mm ali polip pri bolniku s sklerozirajočim holangitisom</b>	odločitev o holecistektomiji	hitro	gastroenterološka ambulanta abdominalnokirurška ambulanta

Bolnika s solidnimi lezijami napotimo na specialistični gastroenterološki pregled s stopnjo nujnosti zelo hitro.

### ***Naključno odkrite spremembe na žolčniku in žolčnih vodih***

Najpogostejše naključno odkrite spremembe so žolčni kamni, polipi žolčnika in razširjen žolčevod, redkeje benigni ali maligni tumorji žolčnika in žolčevoda.

Kamni v žolčniku v dveh tretjinah ne povzročajo simptomov. Brezsíptomnih, ultrazvočno naključno odkritih žočnih kamnov ne zdravimo in jih ne pošiljamo na obravnavo k specialistu.

Razširjenost olipov žolčnika v populaciji je 1–7 %. Navadno jih odkrijemo naključno med holecistektomijo ali pri ultrazvočni preiskavi trebuha. Delimo jih v psevdopolipe in prave polipe žolčnika. Psevdopolipi so bolj pogosti, navadno lipidni depoziti, lahko tudi žariščna adenomiomatoza ali vnetni polipi. Psevdopolipi nimajo malignega potenciala.

Če pri UZ trebuha pri brezsíptomnem bolniku odkrijemo polip, manjši od 10 mm, in je bolnik brez dejavnikov tveganja za malignom žolčnika (starost < 50 let, nima primarnega sklerozirajočega holangitisa, ni vidnega sesilnega polipa (tudi žariščna zadebelitev stene > 4 mm)), priporočamo ultrazvočno sledenje. Pri polipih, manjših od 6 mm, naredimo UZ trebuha eno leto, tri leta in pet let po odkritju. Pri polipih velikosti 6–9 mm naredimo kontrolni UZ v prvem letu na 6 mesecev, nato pa enkrat na leto (34).

Če ima bolnik polip, manjši od 6 mm, in dejavnike tveganja za nastanek malignoma, je kontrolni UZ čez 6 mesecev, pri polipih, večjih od 6 mm, pa priporočamo holecistektomijo. Pri bolnikih s polipi žolčnika, večjimi od 10 mm, in pri bolnikih s sklerozirajočim holangitisom ne glede na velikost polipa priporočamo holecistektomijo (34).

## Literatura

1. Koduru P, Irani M, Quigley EMM. Definition, pathogenesis, and management of that cursed dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:467–79.
2. Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23:151–63.
3. Tepeš B, Štabuc B. Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn* 2018; 87:176–90.
4. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Leja M, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022; 0:1–39.
5. Vakil N, vanZanten SV, Kahrlas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900–20.
6. NICE. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical Guideline CG184. London: NICE, 2014.
7. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308–28.
8. Dysphagia World Gastroenterology Organization 2014. Dosegljivo 8.10.2023 na URL: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/globalguidelines/dysphagia/dysphagiaenglish>.
9. Rihtaršič A, Novak K. Disfagija. *Gastroenterolog* 2018; Suppl 3:39–44.
10. Abdel Jalil AA, Katzka DA, Castell DO. Approach to the patient with dysphagia. *Am J Med* 2015; 128: 7–23.
11. Lucas LA. Approach to Nausea and Vomiting. In: Sands EB. *Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology*. Oxford: Wiley, 2015. p.13–20.
12. Weiner GS. Vomiting, Adult. In: Schaidler JJ. *Rosen & Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p.1230–1.
13. Vaghef-Davari F, Ahmadi-Amoli H, Sharifi A, Teymouri F, Paprouski N. Approach to Acute Abdominal Pain: Practical Algorithms. *Adv J Emerg Med* 2019; 4: e29.
14. Potack ZJ. Approach to Abdominal Pain. In: Sands EB. *Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology*. Oxford: Wiley, 2015. p. 21–30.
15. Fares S. Abdominal Pain. In: Schaidler JJ. *Rosen & Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult*. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. p. 4–5.
16. O'Brien MC. Acute abdominal pain. In: Tintinalli's emergency medicine. American College of Emergency Physicians. New York: McGraw Hill, 2016. p. 481–9.
17. Clouse RE, Mayer EA, Aziz Q, Drossman DA, Dumitrascu DL, Monnikeset H, et al. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130:1492–9.
18. Turk Jerovšek M, Štepec S. Bolečina v trebuhu. *Gastroenterolog* 2018; Suppl 3:68–74.
19. Korsten MA, Ancha HR, Kaminski M. Approach to constipation. In: Sands EB. *Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology*. Oxford: Wiley; 2015. p.45–55.
20. Kurent T, Ribnikar M. Diareja in obstipacija. *Gastroenterolog* 2018; Suppl 3:75–9.
21. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019; 171:805–22.
22. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2019; 364:1–15.
23. Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairah V, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2019; 68:776–89.
24. Pasha SF, Shergill A, Muthusamy VR. The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding. *ASGE guideline*. *Gastrointest Endosc* 2014; 79:875–85.
25. Wong CJ. Involuntary weight loss. *Med Clin North Am* 2014; 98: 625–43.
26. Hernández JL, Riancho JA, Matorras P, González-Macías J. Clinical evaluation for cancer in patients with involuntary weight loss without specific symptoms. *Am J Med* 2003; 114:631–60.
27. Košir Božič T, Štabuc B. Nenamerna izguba telesne mase: vzroki in obravnava. *Gastroenterolog* 2018; Suppl 3:55–9.
28. Štabuc B. Obravnava bolnikov s patološkimi jetrnimi testi. *Med Razgl* 2020; 59: Suppl2:121–9.
29. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 18–35.
30. Hanžel J, Štabuc B, Zlatenica. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Slovensko zdravniško društvo, Buča; 2022:32–5.
31. Šmid L. Incidentalomi in zgodnje odkrivanje hepatoceličnega raka. *Gastroenterolog* 2019; Suppl 1:90–3.
32. Elta GH, Enestvedt KB, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 464–79.
33. Függer R, Gangl O, Fröschl U. Clinical approach to the patient with a solid pancreatic mass. *Wien Med Wochenschr* 2014; 164:73–9.
34. Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, Vashist YK, Rafaelsen SR, Dewhurst C, et al. Management and follow-up of gallbladder polyp: 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.



# Napotitev h gastroenterologu: anemija zaradi pomanjkanja železa in kronična diareja

## Referral to a gastroenterologist: iron deficiency anemia and chronic diarrhea

Eva Mislej\*<sup>1</sup>, Borut Štabuc<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana

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

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 1: 47–51

**Ključne besede:** Bolezni prebavil, simptomi, anemija, diareja

**Keywords:** Digestive disorders, symptoms, anemia, chronic diarrhea

### IZVLEČEK

Bolezni prebavil so med najpogostejšimi internističnimi boleznimi, ki pomembno vplivajo na preživetje, morbiditeto in kakovost življenja.

Zaradi staranja prebivalstva, življenjskega stila, prekomernega jemanja zdravil in prehranskih dodatkov se število bolnikov z boleznimi prebavil vsako leto povečuje.

Pred napotitvijo h gastroenterologu je ključno poznavanje kliničnih in diagnostičnih postopkov za vodilni simptom. Vodilni simptomi, zaradi katerih so bolniki napoteni na specialistični gastroenterološki pregled so: dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, disfagija, slabost in bruhanje, bolečina v trebuhu, driska, zaprtje, krvavitev iz zgornjih in spodnjih prebavil, anemija zaradi pomanjkanja železa, hujšanje, patološki jetrni testi, zlatenica in naključno odkrite lezije hepatikopankreatikobiliarnega (HPB) trakta.

### ABSTRACT

Diseases of the digestive system are among the most common internal medicine conditions that significantly impact survival, morbidity, and quality of life.

Due to population aging, lifestyle factors, excessive medication use, and dietary supplements, the number of patients with digestive diseases increases every year.

Before referral to a gastroenterologist, it is crucial to have knowledge of clinical and diagnostic procedures for the leading symptom. The leading symptoms prompting patients to specialist gastroenterological examination are dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, dysphagia, nausea and vomiting, abdominal pain, diarrhea, constipation, upper and lower gastrointestinal bleeding, iron deficiency anemia, weight loss, abnormal liver tests, jaundice, and incidentally detected lesions of the hepatopancreatobiliary (HPB) tract.

\*Eva Mislej, dr. med.

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

E-pošta: eva.mislej@kelj.si



V prispevku predstavimo priporočila za napotitev h gastroenterologu zaradi anemije in kronične diareje.

The article presents recommendations for referral to a gastroenterologist for anemia and chronic diarrhea.

## ANEMIJA ZARADI POMANJKANJA ŽELEZA

Anemija je po WHO definirana kot vrednost hemoglobina < 130 g/L pri moških, starejših od 15 let, < 120 g/L pri ženskah, ki niso noseče in so starejše od 15 let, ter < 110 g/L pri nosečnicah v drugem in tretjem tromesečju nosečnosti (1). Anemija prizadane približno tretjino svetovne populacije. Eden od glavnih vzrokov za anemijo v razvitem svetu je pomanjkanje železa s prevalenco 2–5 % pri moških in postmenopavzalnih ženskah (2).

Anemija zaradi pomanjkanja železa (IDA, angl. Iron deficiency anemia) je pri postmenopavzalnih ženskah in pri moških lahko odraz kronične izgube krvi iz prebavil. Lahko gre za prvo manifestacijo maligne

bolezni prebavnega trakta, ki zahteva hitro in natančno diagnostiko ali pa za eno od drugih bolezni kot so: malabsorpcija (najpogosteje zaradi celiakije), slaba prehranjenost, stanje po gastrektomiji, jemanje nesteroidnih antirevmatikov (NSAR) in druge. Večinoma gre za multifaktorsko bolezen, ki je lahko tudi posledica prizadetosti več organskih sistemov naenkrat (tabela 1). Anemija je del vsakodnevne prakse zdravnika tako na primarnem nivoju kot tudi na sekundarnem in terciarnem nivoju. Zaradi spoznanja, da gre lahko za posledico maligne bolezni prebavil, se je število napotitev h gastroenterologu zaradi anemije izrazito povečalo. V nekaterih državah napotitve zaradi anemije že presegajo 10 % (2, 3).

V telesu je normalno od 2.000–4.000 mg železa. Večina je v obliki hemoglobina, nekaj ga najdemo v

Tabela 1. Stanja povezana z anemijo zaradi pomanjkanja železa. Povzeto po: Snook J, et al. Gut 2021; 0:1-22

<b>Kronična izguba krvi</b>
<u>Prebavila</u> : neoplastični procesi – najpogosteje kolorektalni karcinom (CRC), vnetne bolezni prebavil, žilne malformacije – angiodisplazije, paraziti
<u>Genito – urinarni trakt</u> : hematurija, patološka krvavitev iz rodil
<u>Respiratorni trakt</u> : epistaksa, hemoptiza
<b>Malabsorpcijski sindromi</b>
<u>Hipoklorhidrija</u> : atrofični gastritis, okužba s H. pylori, gastrektomija/želodčni obvod, zaviralci protonske črpalke (ZPČ)
<u>Kelatorji železa</u> : čaj, kava, flavonoidi, kalcij, oksalati ipd.
<u>Enteropatije</u> : celiakija, Crohnova bolezen, enteropatija zaradi jemanja nesteroidnih antirevmatikov, Whippleva bolezen, SIBO
<u>Resekcije tankega črevesa</u>
<u>Genetske motnje</u>
<b>Anemija, ki se pojavlja pri kroničnih boleznih</b>
<u>Kronično srčno popuščanje</u>
<u>Kronična ledvična bolezen</u>
<u>Kronična vnetna bolezen</u> : npr. Revmatoidni artritis

jetrnih makrofagih in v kostnem mozgu. Železo najdemo tudi vezano na feritin in druge proteine, npr. miogloblin. Do absorpcije pride večinoma v duodenumu in proksimalnem jejunumu. Dnevno izgubimo 1–2 mg železa kar zdravi posamezniki lahko nadomestijo z uživanjem raznovrstne prehrane (3).

V obravnavi IDA prihaja do težav in velike variabilnosti med različnimi zdravniki zaradi ohlapnosti pri definiciji, negotovosti v sledstvu potrebnih preiskav, med endoskopisti pa predvsem pri odločanju o potrebi jemanja biopsij, npr. želodca za diagnozo okužbe s *H. pylori* in atrofičnega gastritisa ter dvanajstnika za diagnozo celiakije.

Glede na britanske smernice in glede na smernice NICE (angl. The National Institute for Health and Excellence) je potrebno vsakega bolnika s Hb < 110 g/L pri moških in < 100 g/L pri postmenopavzalnih ženskah zelo hitro napotiti na nadaljnje preiskave. Zaradi števila spregledanih stanj, predvsem kolorektalnega karcinoma ob arbitrarno postavljeni meji, je pravzaprav potrebno preiskave pod zelo hitro opraviti pri vseh bolnikih z anemijo, ne glede na stopnjo in prisotnostjo pomanjkanja železa (2, 4).

Pri vsakem bolniku z IDA je nujna natančna anamneza. Poleg osnovnih laboratorijskih preiskav je potrebno narediti še analizo urina, testiranje na celiakijo. Naredimo lahko serološko testiranje (anti-tTG IgA, EMA IgA oz IgG v primeru pomanjkanja IgA) oziroma naredimo biopsije dvanajstnika v času endoskopije. Celiakija se namreč pojavlja kar pri 3–5 % bolnikov z IDA (2).

Po negativni gastroskopiji in kolonoskopiji, ki morata biti zadovoljive kakovosti, je bolnika potrebno

napotiti še na kapsulno endoskopijo za oceno patologije tankega črevesa. Kapsulni endoskopiji lahko, v primeru najdene patologije (angiektazije, aktivna krvavitev ipd) sledi še enteroskopija. V primeru suma na tumorsko lezijo preiskavi sledi CT/MR enterografija (2, 5).

## KRONIČNA DIAREJA

Diarejo lahko definiramo glede na frekvenco odvajanja blata, volumen, konsistenco ali težo blata. V osnovi gre za pasažo mehkega/tekočega blata (več kot stopnje 5. po Bristolski lestvici), ki je povezano z nelagodjem v trebuhu in urgentno potrebo po odvajanju. V preteklosti smo se pri definiciji zelo zanašali na težo blata, t.j. < 200 g/dan, vendar je lahko to zavajajoče, saj približno 20 % ljudi z diarejo ne izloči 200 g blata/dan. Teža blata lahko od človeka do človeka variira in lahko preseže 200 g/dan tudi pri ljudeh brez diareje (6, 7).

Kronično diarejo od akutne loči čas trajanja in jo opredelimo kot diarejo, ki traja več kot 4 tedne.

Glede na zgoraj napisano bi lahko opredelili kronično diarejo kot spremenjeno odvajanje konsistence blata (5.–7. po Bristolski lestvici), ki je bolj frekventno kot je to za človeka normalno in traja več kot 4 tedne (7).

Prevalenca variira glede na populacijo in tudi glede na uporabljeno definicijo. Glede na zgoraj uporabljeno definicijo ocenjujemo, da se kronična diareja pojavlja pri približno 5 % populacije (7, 8).

Po pregledu literature je jasnih smernic o obravnavi bolnikov s kronično diarejo malo, saj je jasne smerice zaradi številnih vzrokov izredno težko zastaviti.

Tabela 2. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov z anemijo zaradi pomanjkanja železa

	Vzrok za napotitev	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Anemija zaradi pomanjkanja železa		Zelo hitro	Kolonoskopija, gastroskopija
Anemija zaradi pomanjkanja železa	Negativna kolonoskopija in gastroskopija, vztrajanje anemije	Redno	Kapsulna endoskopija (konzilij)

Tabela 3. Stopnje nujnosti in zahtevani postopki pri bolniku z drisko pred napotitvijo h gastroenterologu

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Kronična driska	iskanje vzroka	redno	gastroenterološka ambulanta
Kronična driska s sumom na kronično vnetno črevesno bolezen ali raka		zelo hitro	gastroenterološka ambulanta

V besedilu se nanašam predvsem na britanske smernice in priporočila NICE (7).

Vzroki za kronično diarejo so različni. Velik del populacije predstavljajo bolniki s sindromom iritabilnega kolona (IBS), katerega definicija je tudi del definicije kronične diareje. Po drugi strani je kronična diareja lahko odraz kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) ali celo malignega obolenja prebavil. Ukrepanje se ob sumu na KVČB in malignom razlikuje in mora biti hitrejše.

Diareja je lahko posledica neoplazije v kolonu, vnetnih bolezni kolona oz tankega črevesa, malabsorpcije, maldigestije zaradi pankreatične insuficience ali motilitetnih motenj (6, 7).

Večina bolnikov s kronično diarejo sprva poišče pomoč pri osebnem izbranem zdravniku. Približno 10 % jih zaradi vztrajajočih težav oz. znakov alarma potrebuje napotitev na sekundarni in terciarni nivo.

Pri obravnavi bolnika s kronično diarejo je potrebno narediti natančno anamnezo, s katero poskusimo predvsem ločiti organsko od funkcionalne diareje. Simptomi, ki govorijo za organski vzrok diareje so trajanje < 3 mesece, nočna oz permanentna diareja in hujšanje. V primeru odsotnosti alarmnih znakov pri bolniku s simptomi, ki se skladajo z Roma IV kriteriji (9), posumimo na funkcionalno motnjo. Specifičnost tovrstne postavitve diagnoze je slaba in znaša maksimalno 74 %. Z upoštevanjem zgolj teh kriterijev, brez ostalih preiskav, lahko pri bolniku s kronično diarejo spregledamo KVČB, mikroskopski kolitis ali diarejo zaradi žolčnih kislin (7).

Anamneza mora biti natančna, vprašati je potrebno po: družinski anamnezi (neoplazme, KVČB, celiakija), operacijah črevesa (resekcije ileuma in desnega kolona, želodčni obvod, v 10 % po holecistektomiji), boleznih pankreasa, sistemskih boleznih (tirotoksiKOza, diabetes, sistemska skleroza, bolezen nadledvičnic), uživanju alkohola, dieti, zdravilih (NSAR, ACE inhibitorji, antibiotiki, antiaritmiki, GLP-1).

Poleg osnovnih laboratorijskih preiskav je potrebno odvzeti še serologijo za ščitnične hormone, serologijo za celiakijo, vključno z IgA. V primeru pomanjkanja IgA je potrebno naročiti TTg IgG, EMA IgG. Pri imunokompromitiranemu bolniku s kronično diarejo je potrebno pomisliti tudi na okužbo z virusom HIV. Če sumimo, da gre pri bolniku za KVČB oziroma IBS, lahko to deloma razlikujemo tudi z odvzemom vzorca kalprotektina v blatu. Seveda moramo biti ob tem prepričani, da ne gre za maligno obolenje.

Večino bolnikov s kronično diarejo potrebuje napotitev na endoskopske preiskave (7). Opraviti je potrebno celotno kolonoskopijo, z biopsijami levega in desnega kolona. Izredno pomembna je tudi ileoskopiija, saj pregled terminalnega ileuma doda kolonoskopiji dodatno vrednost (cca 18 % več najdb) (10).

V primeru suma na vnetno bolezen tankega črevesa lahko opravimo MR enterografijo, ki je superiorna CT enterografiji. Eventuelno lahko opravimo tudi kapsulno endoskopijo (7).

## ZAKLJUČEK

Bolezni prebavil so ena od najpogostejših stanj, ki jih srečamo v urgentni zdravniški službi in so ene od najpogostejših napotitev na sekundarni ter terciarni nivo. Z zgornjim besedilom smo opredelili stopnje nujnosti za dve stanji: anemijo zaradi pomanjkanja železa in kronično diarejo, ki sta ena od najpogostejših napotitev v gastroenterološko ambulanto.

Spekter simptomov, ki do napotitev pripeljejo, je širok. V zgornjem besedilu lahko vidimo, da je potrebno poznavanje priporočil, ki pa so večinoma pomanjkljiva. In bi jih bilo potrebno prilagoditi na naš prostor, sestavo prebivalstva in glede na zmožnosti našega zdravstvenega sistema. Poznavanje priporočil je potrebno predvsem v luči minimiziranja nepotrebnih preiskav pri bolnikih. Prav tako je potrebno poznavanje smiselnega sosledja preiskav.

## Literatura

1. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009; 12(04): 444. doi:10.1017/S1368980008002401.
2. Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut.* 2021; 70(11): 2030-2051. doi:10.1136/gutjnl-2021-325210.
3. Ko CW, Siddique SM, Patel A, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology.* 2020; 159(3): 1085-1094. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.046.
4. NICE. NICE guideline NG12 - Suspected cancer: recognition and referral. Accessed December 5, 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/resources/suspected-cancer-recognition-and-referral-pdf-1837268071621>.
5. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy.* 2023; 55(1): 58-95. doi:10.1055/a-1973-3796.
6. Fernández-Bañares F, Accarino A, Balboa A, et al. [Chronic diarrhoea: Definition, classification and diagnosis]. *Gastroenterol Hepatol.* 2016; 39(8):5 35-559. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.09.018.
7. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut.* 2018; 67(8): 1380-1399. doi:10.1136/gutjnl-2017-315909.
8. Stotzer PO, Abrahamsson H, Bajor A, et al. Are the definitions for chronic diarrhoea adequate? Evaluation of two different definitions in patients with chronic diarrhoea. *United Eur Gastroenterol J.* 2015; 3(4): 381-386. doi:10.1177/2050640615580219.
9. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016; (6): 1257-1261. doi:10.1053/j.gastro.2016.03.035.
10. Zwas FR, Bonheim NA, Berken CA, Gray S. Diagnostic yield of routine ileoscopy. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90(9): 1441-1443.



# Povezava med debelostjo in kratkoročnimi izidi laparoskopske resekcije jeter (LRJ) – izkušnje Univerzitetnega kliničnega centra Maribor

## The association between obesity and short-term outcomes after the laparoscopic liver resection: a single institution experience

Tajda Španring\*\*<sup>1,2</sup>, Špela Turk\*\*<sup>1</sup>, Irena Plahuta<sup>1,2</sup>, Kevin Laufer<sup>1,2</sup>, Tomislav Magdalenic<sup>1</sup>, Aleks Brumec<sup>1,2</sup>, Stojan Potrč<sup>1,2</sup>, Arpad Ivanecz\*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 1: 52–60

**Ključne besede:** laparoskopija, hepatektomija, indeks telesne mase, debelost, izid zdravljenja

**Keywords:** laparoscopy, hepatectomy, body-mass index, obesity, treatment outcome

### IZVLEČEK

**Izhodišče:** Debelost predstavlja veliko javnozdravstveno breme in je vzrok številnih spremljajočih bolezni. Zaradi vse bolj razširjene uporabe minimalno invazivne kirurgije pri benignih in malignih spremembah je pomembno poznati izide laparoskopske resekcije jeter pri bolnikih z debelostjo.

**Namen:** Namen raziskave je bil opredeliti kratkoročne operacijske izide po laparoskopski resekciji jeter pri debelih bolnikih ter jih primerjati z bolniki z normalno in čezmerno telesno maso.

**Material in metode:** Retrospektivno smo analizirali vseh 235 bolnikov, pri katerih smo od leta 2008 do 2023 opravili laparoskopsko resekcijo jeter. Bolnike

### ABSTRACT

**Background:** Obesity represents a major public health burden and is the cause of many comorbidities. Due to the increasingly widespread use of minimally invasive surgery for benign and malignant diseases, it is important to know the outcomes of laparoscopic liver resection in this population of patients.

**Aim:** The study aimed to determine short-term operative outcomes after laparoscopic liver resection in obese patients and compare them with normal and overweight patients.

**Material and methods:** We retrospectively analysed all 235 patients who underwent laparoscopic liver resection from 2008 to 2023. Patients were divided

\*\*Prvi avtorici sta prispevali enakovredno (both authors equally contributed).

\*doc. dr. Arpad Ivanecz, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-pošta: arpad.ivanecz@ukc-mb.si

smo glede na indeks telesne mase razdelili v tri skupine: normalna telesna masa (18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>), čezmerna telesna masa (25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup>) in debelost ( $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>). Skupine smo primerjali glede na njihove predoperacijske značilnosti ter med- in pooperacijske izide.

**Rezultati:** Kljub višji oceni glede na Klasifikacijo ameriškega združenja anesteziologov v skupini debelih ni bilo pomembnih razlik v medoperacijskih zapletih (izguba krvi, poškodbe okoliških struktur, preklop v odprto metodo) glede na drugi skupini (20,8 % proti 16,8 % proti 22,7 %,  $p = 0,619$ ). Ni bilo pomembnih razlik v splošni obolevnosti (34,7 % proti 27,7 % proti 29,5 %,  $p = 0,582$ ), prav tako ne v hudi obolevnosti (15,9 % proti 11,8 % proti 11,4 %,  $p = 0,784$ ) ali smrtnosti (1,4 % proti 1,7 % proti 0,0 %,  $p = 1,000$ ).

**Zaključek:** Debelost ni prepričljiv dejavnik tveganja za slabše kratkoročne izide pri laparoskopski resekciji jeter. Zato jo lahko izvajamo tudi pri bolnikih s čezmerno telesno maso in debelostjo.

into three groups based on body mass index: normal body weight (18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>), overweight (25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>), and obese ( $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>). The groups were compared according to their preoperative characteristics and intra- and postoperative results.

**Results:** Despite a higher score according to the American Society of Anesthesiologists Classification, there were no significant differences in intraoperative complications (blood loss, damage to surrounding structures, conversion to an open approach) in the obese group compared to the other groups (20.8% vs. 16.8% vs. 22.7%,  $p = 0.619$ ). There were no significant differences in general morbidity (34.7% vs. 27.7% vs. 29.5%,  $p = 0.582$ ) nor in severe morbidity (15.9% vs. 11.8% vs. 11.4%,  $p = 0.784$ ) or mortality (1.4% vs. 1.7% vs. 0.0%,  $p=1.000$ ).

**Conclusion:** Obesity is not a prominent risk factor for worse short-term results in laparoscopic liver resection. Therefore, it can also be performed on overweight and obese patients.

---

## UVOD

Debelost je v zahodnih državah veliko javnozdravstveno breme. Od leta 1975 se je prevalenca čezmerne telesne mase in debelosti v svetu skoraj potrojila in zdaj v to skupino spada 39 % svetovnega prebivalstva (1). Debelost je dobro znan vzrok za številne spremljajoče bolezni; najpomembnejša je inzulinska rezistenca, ki je sestavni del metaboličnega sindroma in srčno-žilnih bolezni (2). Poleg tega je debelost domnevno povezana z večjim tveganjem za pooperacijske zaplete. Kljub temu, da so številne raziskave preučevale vpliv debelosti na izide po kirurških posegih, o tem še vedno ni soglasja (3, 4). Nekatere raziskave so pokazale, da je debelost odločilni dejavnik tveganja za kirurške zaplete, druge so to trditev izpodbijale in dokazale, da debelost sama po sebi ne povečuje njihovega tveganja (4–6).

Laparoskopska resekcija jeter (LRJ) je varna alternativa tradicionalni odprti jetrni kirurgiji in število teh posegov po svetu narašča (7). Na treh konferencah o soglasju so priznali prednosti LRJ, ki so jo uporabili pri izbranih bolnikih, in spodbudili njeno širjenje (8–10). Zaradi vse večje uporabe minimalno invazivne kirurgije pri benignih in malignih lezijah je poznavanje rezultatov LRJ pri debelih bolnikih izrednega pomena. V nedavnem sistematičnem pregledu literature so Kwan idr. preučili vpliv indeksa telesne mase na izid kirurških posegov pri LRJ (11). Večina raziskav ni pokazala povezave med skupinami indeksa telesne mase in zapleti. Avtorji so zaključili, da trenutni dokazi kažejo, da je ta metoda pri debelih bolnikih varna, vendar so potrebne še nadaljnje raziskave (11).

V vsakdanji praksi opažamo porast deleža debelih bolnikov, pri katerih zaradi različnih indikacij izvajamo LRJ. Predpostavljali smo, da je operacija pri

teh bolnikih tehnično zahtevnejša in da imajo ti bolniki več zapletov.

Namen raziskave je bil opredeliti kratkoročne operacijske izide po LRJ pri debelih bolnikih in jih primerjati z bolniki z normalno in čezmerno telesno maso.

## MATERIALI IN METODE:

### Bolniki

Opravili smo retrospektivni pregled prospektivno vodene podatkovne zbirke vseh zaporednih bolnikov, pri katerih je bila opravljena LRJ v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. Podatki so zbrani od prve operacije aprila 2008 do oktobra 2023. Kirurg, odgovoren za izvajanje teh operacij v tem centru (AI), je operiral bolnike ali nadzoroval operacije. O vseh bolnikih smo razpravljali na sestankih multidisciplinarnega tima, da bi ocenili izvedljivost laparoskopskega pristopa glede na značilnosti bolezni in strokovno znanje. Sčasoma smo dosegli višjo stopnjo na učni krivulji, razvili smo točkovnike za oceno težavnosti resekcij (12–15). Kirurške tehnike smo že opisali drugje in laparoskopski medoperacijski ultrazvok jeter je bil obvezen (16–18).

Vsi bolniki so v času operacije privolili v uporabo anonimiziranih podatkov v raziskovalne namene. Lokalna etična komisija je zaradi retrospektivnosti raziskave opustila zahtevo po njeni odobritvi.

### Vključitveni in izključitveni kriteriji

Bolniki, ki so bili vključeni v raziskavo, so imeli LRJ zaradi benignih ali malignih lezij. Izključili smo bolnike, pri katerih je bila opravljena ročno asistirana resekcija, fenestracija cist ali biopsija jeter.

### Definicije in klinične spremenljivke

Na podlagi definicije Svetovne zdravstvene organizacije in predoperacijskih vrednosti indeksa telesne mase smo bolnike razdelili v tri skupine:

skupina z normalno telesno maso (indeks telesne mase = 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>), skupino s čezmerno telesno maso (indeks telesne mase = 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>), in skupina debelih (indeks telesne mase ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) (1). Skupine smo med seboj primerjali glede na predoperativne značilnosti ter med- in postoperativne rezultate oz. zaplete.

V podatkovni zbirki smo analizirali demografske podatke bolnikov, predoperacijske klinične parametre, operacijske podatke, histopatološke podatke in pooperacijske izide. Diagnoze temeljijo na končni histopatološki diagnozi.

Izvajali smo popolnoma laparoskopsko resekcijo jeter, brez ročno asistiranih resekcij. Absolutne kontraindikacije za laparoskopski pristop so bile potreba po en-bloc večorganski resekciji, žilni resekciji in rekonstrukciji, bilio-digestivni anastomozi in resekcije zaradi perihilarnega holangiokarcinoma.

Poimenovanje jetrnih segmentov in resekcij temelji na *angl. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections* (19). Razvrstitev resekcij (manjše in večje) temelji na največjem obsegu resekcije jeter in odraža predlog iz *angl. The Louisville Statement 2008* (8). Poleg te klasifikacije so vključene tudi tehnično večje resekcije, ki niso izpolnjevale meril anatomskih večjih resekcij (resekcija vsaj treh priležnih jetrnih segmentov), vendar zajemajo tehnično zahtevne segmente 1, 4a, 7 in 8 (20, 21). Sočasni posegi so manjše LRJ, ki smo jih opravili ob glavnih operacijah (kolorektalnih resekcijah, limfadenektomijah, nefrektomijah, adrenalektomijah in mikrovalovnih ali radiofrekvenčnih ablacijah).

Histološki kirurški robovi za maligne tumorje so definirani kot mikroskopsko pozitivni (< 1 mm, R1) ali negativni (R0). Resekcija R0 je definirana kot popolna odstranitev tumorja s prostim mikroskopskim robom.

Preklop v odprto metodo smo definirali kot potrebo po laparotomiji v katerikoli fazi operacije, razen mini laparotomije, potrebne za izvlek resektata.

Pooperacijska 90-dnevna obolevnost in umrljivost sta razvrščeni glede na klasifikacijo Clavien-Dindo in temeljita na najhujšem zapletu v tem obdobju. Stopnje 1–2 predstavljajo manjše zaplete, ki smo jih lahko zdravili konzervativno. Stopnje 3a–4b so hudi zapleti, ki so zahtevali radiološki oziroma kirurški poseg ali zdravljenje v enoti intenzivne terapije zaradi odpovedi enega ali več organov. Stopnja 5 pomeni smrt (21).

Čas bivanja v bolnišnici je opredeljen kot čas od ključka operacije do odpusta. Bolnike smo odpustili domov, ko so bila izpolnjena naslednja merila: bolniki so sposobni uživati peroralno tekočino in trdo hrano (intravensko dodajanje tekočine ni več potrebno), bolečino obvladujejo s peroralnimi analgetiki, mobilni so do te mere, da lahko sami poskrbijo zase, testi jetrne funkcije so normalni oziroma se izboljšujejo.

Težavnost resekcije jeter ocenjujemo s točkovnikom Iwate in Southampton, ki se uporabljata za napovedovanje verjetnosti medoperacijskih in pooperacijskih zapletov (22, 23).

## Izidi

Primarni cilj raziskave je medoperacijski zaplet. Ta je opredeljen kot objektivni pokazatelj težavne operacije. Ključni označevalci so izguba krvi več kot 775 mL, nenamerna poškodba okoliških struktur in preklon v odprto metodo (22).

Kot nadomestne izide, ki prikazujejo tehnično zahtevnost operacije, smo uporabili izgubo krvi, potrebo po transfuziji krvi, čas operacije, zaporo jetrnega pedikla in njeno trajanje ter resekcijo R0.

Sekundarni izid je postoperacijski zaplet, definiran kot obolevnost ali smrtnost glede na klasifikacijo Clavien-Dindo (24). Pomožni označevalci so čas hospitalizacije in stopnja ponovne hospitalizacije.

## Statistična analiza

Statistično analizo smo opravili s programom SPSS (različica 29.0, IBM Corporation, Armonk, New

York, Združene države Amerike). Vrednost  $P < 0,05$  smo privzeli kot statistično pomembno.

Kategorične spremenljivke so prikazane kot število z odstotki. Razlike med kategoričnimi spremenljivkami smo testirali s Fisher-Freeman-Haltonovim testom. Zvezne spremenljivke so izražene kot mediana (interkvartilni razpon (IQR)) in analizirane s Kruskal-Wallisovim testom, saj porazdelitev podatkov ni normalna (23).

## REZULTATI

### Predoperativne značilnosti in značilnosti, povezane z operacijo

V raziskavo je bilo vključenih 235 oseb. Bolnikov s prenizko telesno maso (indeks telesne mase  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>) v kohorti ni bilo, bilo pa je enajst (4,9 %) takšnih, ki spadajo v drugi razred debelosti (indeks telesne mase  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) in dva (0,9 %) bolnika iz tretjega razreda debelosti (indeks telesne mase  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) (25). Zaradi premajhnega števila teh bolnikov smo jih uvrstili v skupino debelih. Predoperativne značilnosti bolnikov v teh skupinah so prikazane v Tabeli 1. Značilnosti, povezane z operacijo, prikazuje Tabela 2.

### Medoperacijski izidi

Medoperacijski izidi so prikazani v Tabeli 3. Stopnja medoperacijskih zapletov med skupinami je bila statistično neznačilna ( $P = 0,619$ ). Največji delež je prispeval preklon v odprto metodo in najmanjšega poškodba okoliških struktur. Med dodatnimi izidi so transfuzijo najpogosteje potrebovali v skupini z normalno telesno maso ( $P = 0,036$ ).

### Pooperacijski izidi

Pooperacijski izidi so prikazani v Tabeli 4. Stopnja obolevnosti je bila statistično neznačilna. Kar zadeva 90-dnevno umrljivost, je v skupini z normalno telesno maso zaradi ishemične perforacije kolona in večorganske odpovedi umrl en bolnik. V skupini s



Tabela 1. Predoperacijske značilnosti 235 bolnikov v treh skupinah

Spremenljivka	Normalna telesna masa (n = 72; 30,6 %)	Čezmerna telesna masa (n = 119; 50,6 %)	Debelost (n = 44; 18,7 %)	P-vrednost
Starost (leta)	64 (IQR 54-73)	66 (IQR 57-72)	62 (53-66)	0,105
Moški spol	37 (51,4 %)	75 (63,0 %)	30 (68,2 %)	0,137
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	23,0 (IQR 21,2-24,1)	27,4 (IQR 26,3-28,4)	33,3 (IQR 31,2-33,3)	0,000
AZA 3 ali 4	17 (23,6 %)	27 (22,7 %)	23 (52,3 %)	0,001
Prisotnost pridruženih bolezni	39 (54,2 %)	81 (68,1 %)	39 (88,6 %)	< 0,001
Število pridruženih bolezni	1 (IQR 1-1)	1 (IQR 1-1)	1 (IQR 1-2)	< 0,001
Kronična obstruktivna pljučna bolezen	5 (6,9 %)	2 (1,7 %)	1 (2,3 %)	0,174
Arterijska hipertenzija	21 (29,2 %)	60 (50,4 %)	18 (40,9 %)	0,015
Sladkorna bolezen tipa 2	8 (11,1 %)	24 (20,2 %)	15 (34,1 %)	0,012
Srčno-žilna bolezen	8 (11,1 %)	10 (8,4 %)	11 (25,0 %)	0,022

AZA, Ameriško združenje anesteziologov; IQR, interkvartilni razpon

Tabela 2. Z operacijo povezane značilnosti 235 bolnikov v treh skupinah

Spremenljivke	Normalna telesna masa (n = 72; 30,6 %)	Čezmerna telesna masa (n = 119; 50,6 %)	Debelost (n = 44; 18,7 %)	P-vrednost
Predhodne abdominalne operacije	29 (40,3 %)	41 (34,5 %)	21 (47,7 %)	0,287
Predhodne jetrne operacije	5 (6,9 %)	5 (4,2 %)	2 (4,5 %)	0,679
Maligni jetrni tumor	51 (70,8 %)	89 (74,8 %)	32 (72,7 %)	0,891
Bilateralni jetrni tumorji	2 (2,8 %)	8 (6,7 %)	4 (9,1 %)	0,785
Velikost največjega tumorja (mm)	40 (IQR 23-63)	40 (IQR 27-55)	41 (IQR 25-55)	0,998
Multipli jetrni tumorji	12 (16,7 %)	25 (21,0 %)	12 (27,3 %)	0,386
Posterosuperiorna lokacija	22 (31,9 %)	34 (29,6 %)	11 (26,8 %)	0,837
Globoka lokacija v jetrih	24 (34,8 %)	31 (27,0 %)	10 (24,4 %)	0,412
Bližina spodnje votle vene	13 (18,8 %)	21 (18,3 %)	8 (19,5 %)	0,974
Velika jetrna operacija	25 (34,7 %)	38 (31,9 %)	11 (25 %)	0,558
Sočasni posegi	23 (31,9 %)	53 (44,5 %)	21 (47,7 %)	0,146
Mediana točkovnika Southampton	3 (IQR 3-6)	4 (IQR 3-6)	4 (IQR 2-6)	0,880
Mediana točkovnika Iwate	5 (IQR 3-9)	5 (IQR 4-8)	5 (IQR 3-7)	0,705
Ciroza <sup>a</sup>	11 (15,3 %)	22 (18,5 %)	12 (27,3 %)	0,280
Steatoza <sup>a</sup>	7 (9,7 %)	23 (19,3 %)	19 (43,2 %)	< 0,001

<sup>a</sup>Potrjeno s histopatološkim pregledom; IQR, interkvartilni razpon

Tabela 3. Medoperacijski izidi v treh skupinah

Izid	Normalna telesna masa (n = 72)	Čezmerna telesna masa (n = 119)	Debelost (n = 44)	P-vrednost
Medoperacijski zapleti	15 (20,8 %)	20 (16,8 %)	10 (22,7 %)	0,619
Izguba krvi > 775 mL	4 (5,6 %)	7 (5,9 %)	5 (11,4 %)	0,401
Poškodba okolnih struktur	1 (1,4 %)	3 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0,820
Preklop v odprto metodo	11 (15,3 %)	14 (11,8 %)	7 (15,9 %)	0,695
<b>Nadomestni izid</b>				
Izguba krvi (mL)	120 (IQR 43-308)	150 (IQR 20-330)	165 (IQR 50-388)	0,694
Potreba po transfuziji (da)	12 (16,7 %)	7 (5,9 %)	6 (13,6 %)	0,036
Čas operacije (min)	160 (IQR 112-210)	160 (IQR 120-210)	160 (IQR 11-188)	0,627
Zapora jetrnega pedikla	20 (27,8 %)	40 (55,6 %)	12 (16,7 %)	0,631
Trajanje zapore jetrnega pedikla (min)	30 (IQR 23-43)	33 (IQR 29-45)	33 (IQR 14-44)	0,476
Resekcija R0	49 (92,5 %)	92 (94,8 %)	36 (97,3 %)	0,755

IQR, interkvartilni razpon

Tabela 4. Pooperacijski izidi v treh skupinah

Izid	Normalna telesna masa (n = 72)	Čezmerna telesna masa (n = 119)	Debelost (n = 44)	P-vrednost
Zapleti (CD 1-5)	25 (34,7 %)	33 (27,7 %)	13 (29,5 %)	0,582
Zapleti (CD ≥ 3)	11 (15,9 %)	14 (11,8 %)	5 (11,4 %)	0,784
Smrtnost	1 (1,4 %)	2 (1,7 %)	0 (0,0 %)	1,000
Čas hospitalizacije	6 (IQR 4-10)	6 (IQR 5-7)	5 (IQR 4-8)	0,674
Stopnja ponovne hospitalizacije	5 (6,9 %)	7 (5,9 %)	1 (2,3 %)	0,644

CD, klasifikacija Clavien-Dindo

čezmerno telesno maso sta umrla dva bolnika – prvi zaradi posthepatektomijske jetrne odpovedi in drugi zaradi pljučnice. V skupini debelih v 90 dneh po operaciji ni umrl nihče.

## RAZPRAVA

Ta raziskava je ovrednotila vpliv debelosti na kratkoročne izide po LRJ in ovrgla našo klinično domnevo, da je ta pri debelih bolnikih povezana z več zapleti. Rezultati so pokazali, da so kratkoročni pooperacijski

izidi v skupinah bolnikov z normalno telesno maso, čezmerno telesno maso in debelostjo, podobni.

Pred nekaj desetletji je debelost zaradi pripisanih tehničnih težav veljala kot kontraindikacija za laparoskopsko kirurgijo. Nedavne raziskave so pokazale, da lahko pri debelih bolnikih laparoskopsko operacijo smatramo za standardni postopek (11, 26). Opravljenih je bilo nekaj raziskav, ki so preučevale povezavo med debelostjo in perioperacijskimi izidi LRJ, vendar je še vedno prisotna precejšnja hetero-

genost, vprašljiva pa je tudi uporabnost teh rezultatov za zahodno populacijo (11). Na splošno se zdi, da izidi kirurških posegov pri debelih bolnikih niso bistveno slabši, vendar nekatere novejša raziskave ponovno postavljajo pod vprašaj negativen vpliv debelosti pri LRJ (27, 28).

Po pričakovanjih je bila v skupini debelih statistično značilno višja stopnja spremljajočih bolezni in zlasti višja stopnja pojavnosti sladkorne bolezni tipa 2. Ta neposredno vpliva na kratkoročne pooperacijske izide s povečanim tveganjem za obolevnost (29). Naša raziskava tega ni potrdila, saj je bila v skupini debelih podobna splošna obolevnost kot v skupini z normalno telesno maso. Ti rezultati se odražajo v podobni dolžini hospitalizacije v vseh treh skupinah indeksa telesne mase in podobni stopnji ponovnih sprejemov, ki je najnižja v skupini debelih. Deloma je lahko vzrok za to manjši rez in hitrejše celjenje pri laparoskopskem pristopu, kar je dobro znana prednost, ki je lahko še bolj izrazita pri debelih bolnikih z več spremljajočimi boleznimi. Prednosti manjše poškodbe trebušne stene pri LRJ so kažejo v zgodnejši pooperacijski rehabilitaciji in lahko olajšajo srčno-dihhalno okrevanje debelih bolnikov (28, 30).

Bolniki z višjim indeksom telesne mase imajo večje tveganje za razvoj nealkoholne maščobne bolezni jeter. To je spekter bolezni, ki sega od blage steatoze do ciroze (31, 32). V naši raziskavi je bila stopnja steatoze bistveno višja v skupini debelih (43,2 %,  $P < 0,001$ ), medtem ko je bila nizka v skupini z normalno telesno maso (9,7 %) in v skupini s čezmerno telesno maso (19,3 %). Prisotnost ciroze se med različnimi skupinami indeksa telesne mase ni bistveno razlikovala. To je lahko posledica stroge izbire bolnikov, saj bolniki z napredovalo jetrno cirozo niso primerni ne za laparoskopsko in ne za odprto resekcijo jeter. Dokazano je namreč, da jetrna ciroza vpliva na medoperativne tehnične težave in pooperacijske rezultate (32, 33).

Za napovedovanje verjetnosti zapletov pri LRJ smo uvedli številne točkovne sisteme napovedovanja zapletov (npr. točkovnika Iwate in Southampton) (22,

23). Večja težavnost je povezana z večjo izgubo krvi, daljšim operacijskim časom ter obolevnostjo in umrljivostjo (11). V naši raziskavi je bila težavnost jetrnih resekcij podobno porazdeljena, saj se mediana točkovnika Iwate med skupinami indeksa telesne mase ni razlikovala. Ugotovili smo podobne stopnje medoperacijskih zapletov ter pooperativne obolevnosti in umrljivosti (Tabeli 2 in 4). Le dve raziskavi sta dokazali daljši operacijski čas v skupini debelih kot v skupini z normalno telesno maso (28, 34). Lee idr. so dokazali daljši operacijski čas v skupini s čezmerno telesno maso (35). Pogosteje so rezultati pokazali, da ima glede operativnega časa LRJ prednost pred odprto operacijo jeter (26, 36). V skupini bolnikov s čezmerno telesno maso je lahko LRJ boljša kot odprta operacija. Laparoskopija namreč omogoča povečavo in jasen prikaz majhnih struktur, kot so žolčevodi in krvne žile. Omogoča tudi boljši prikaz globokih žilnih struktur in pregled nad desnim jetrnim režnjem. To so prednosti pri debelih bolnikih s široko in globoko trebušno votlino ter debelo plastjo podkožnega maščevja, ki ga je pri odprti metodi težko umakniti za ustrezen prikaz operativnega polja (11, 34).

Veljalo je, da imamo lahko zaradi slabe preglednosti operativnega polja zaradi bolnikove debelosti težave pri nadzoru krvavitve. Zarastline, ki onemogočajo dostop do tarčnih organov, predstavljajo tveganje za preklap v odprto metodo (37). Naši rezultati torej niso pokazali višje stopnje preklopa v odprto metodo v skupini debelih, kar je skladno s trenutno literaturo (27, 28, 34, 38, 39). Nasprotno so Yu idr. dokazali veliko višjo stopnjo preklopa v odprto metodo pri debelih bolnikih, pri čemer je bil glavni razlog nejasen prikaz (40). Opozoriti je treba, da gre za raziskavo, ki temelji na azijski populaciji, kjer so prisotne razlike v porazdelitvi indeksa telesne mase v primerjavi z zahodnimi državami. Pri enakem indeksu telesne mase je odstotek telesne maščobe pri azijskih bolnikih višji kot pri zahodnih, pri čemer je delež preperitonealne maščobe višji od deleža podkožne maščobe (11).

Pomemben medoperacijski zaplet je tudi čezmerna izguba krvi. Le Chua idr. so dokazali višjo stopnjo medoperativne izgube krvi pri debelih bolnikih (27).

Poudarili so, da je v njihovi raziskavi negativen vpliv debelosti v primerjavi z drugimi raziskavami verjetno takšen zato, ker so pri 28 % bolnikov opravili večjo resekcijo jeter, več kot polovica resekcij pa je bila v tehnično zahtevnih segmentih. Yu idr. so namreč pri večini bolnikov opravili manjšo resekcijo jeter, večnoma zaradi benignih lezij (40). V naši raziskavi je imelo 72,7 % bolnikov v skupini debelih malignen tumor, delež večjih resekcij jeter je znašal 25 %, kar je primerljivo s populacijo Chue idr. (27).

Naši rezultati so pokazali, da v skupini debelih ni bilo hujsje stopnje medoperacijske krvavitve. Zapora jetrnega pedikla je tradicionalna tehnika za nadzor krvavitve pri resekciji jeter, ki je pri naši skupini debelih bolnikov nismo uporabljali pogosteje (41). Pri LRJ pnevmoperitonej zmanjša krvavitev iz izpostavljenih žil na presečni površini jeter, kar je dodatna prednost te metode pri debelih bolnikih z več spremljajočimi boleznimi, ki zmanjšujejo njihovo srčnožilno rezervo (41).

Indeks telesne mase ima kot antropometrično merilo debelosti nespecifično vlogo. Tako lahko pojasnimo, zakaj ni mogoče dokazati izrazite negativne povezave med njim in perioperacijskimi izidi. Visok indeks telesne mase je lahko bolj posledica povečane mase nemaščobnega tkiva kot visceralne ali periferne adipoznosti (27, 42). Sprašujemo se, ali so pri določanju izidov LRJ natančnejše druge metode za ugotavljanje sestave telesne maščobe, na primer *indeks telesne oblike* (*angl.* a body shape index), ki meri obseg pasu, prilagojen višini in telesni masi. Ratti idr. menijo, da je pri določanju težavnosti LRJ ta indeks bolj uporaben kot indeks telesne mase, saj natančneje ocenjuje centralno debelost (43).

Ta raziskava ima nekaj omejitev. Zaradi retrospektivne narave je prisotna selekcijska pristranskost pri izbiri debelih bolnikov s številnimi pridruženimi boleznimi za operacijo. Delež izjemno debelih bolnikov je prenizek, da bi lahko oblikovali ločeno skupino. Poleg tega gre za raziskavo ene ustanove z relativno majhnim vzorcem, kar lahko vpliva na izračune in razlago naših rezultatov.

## ZAKLJUČEK

Kirurgi se vse pogosteje srečujemo z bolniki s čezmerno telesno maso in debelostjo. Zato je pomembno razumeti vpliv povišanega indeksa telesne mase na izid njihovega zdravljenja. Naši rezultati kažejo, da debelost ni pomemben dejavnik tveganja za slabše kratkoročne izide, zato lahko LRJ izvajamo tudi pri bolnikih s čezmerno telesno težo in debelostjo.

## Literatura

1. Obesity and overweight: World Health Organization; 2023 [06/23/2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Andolfi C, Fisichella PM. Epidemiology of Obesity and Associated Comorbidities. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28(8):919-24. doi: 10.1089/lap.2018.0380.
3. Bamgbade OA, Rutter TW, Nafiu OO, Dorje P. Postoperative complications in obese and nonobese patients. *World J Surg*. 2007;31(3):556-61. doi: 10.1007/s00268-006-0305-0.
4. Tjeertes EK, Hoeks SE, Beks SB, Valentijn TM, Hoofwijk AG, Stolker RJ. Obesity—a risk factor for postoperative complications in general surgery? *BMC Anesthesiol*. 2015;15(1):112. doi: 10.1186/s12871-015-0096-7.
5. Dindo D, Muller MK, Weber M, Clavien PA. Obesity in general elective surgery. *Lancet*. 2003;361(9374):2032-5. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13640-9.
6. Ri M, Aikou S, Seto Y. Obesity as a surgical risk factor. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018;2(1):13-21. doi: 10.1002/ags3.12049.
7. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceno J, Wakabayashi G. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Ann Surg*. 2016;263(4):761-77. doi: 10.1097/SLA.0000000000001413.
8. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg*. 2009;250(5):825-30. doi: 10.1097/sla.0b013e3181b3b2d8.
9. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second International Consensus Conference held in Morioka. *Ann Surg*. 2015;261(4):619-29. doi: 10.1097/SLA.0000000000001184.
10. Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. *Ann Surg*. 2018;268(1):11-18. doi: 10.1097/SLA.0000000000002524.
11. Kwan B, Waters PS, Keogh C, Cavallucci DJ, O'Rourke N, Bryant RD. Body mass index and surgical outcomes in laparoscopic liver resections: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2021;91(11):2296-307. doi: 10.1111/ans.16674.
12. Ivancez A, Potrč S, Horvat M, Gadžijev E. Zdravljenje bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke na Oddelku za abdominalno kirurgijo Splošne bolnišnice Maribor = The treatment of patients with colorectal liver metastases at the Department of abdominal surgery in the General hospital Maribor. *Zdrav Vestn*. 2007;76(4):237-43. doi: 10.1111/ans.16674.
13. Ivancez A, Plahuta I, Magdalenic T, Mencinger M, Perus I, Potrc S et al. The external validation of a difficulty scoring system for predicting the risk of intraoperative complications during laparoscopic liver resection. *BMC Surg*. 2019;19(1):179. doi: 10.1186/s12893-019-0645-y.

14. Ivanecz A, Plahuta I, Magdalenic T, Ilijevec B, Mencinger M, Perus I et al. Evaluation of the Iwate Model for Predicting the Difficulty of Laparoscopic Liver Resection: Does Tumor Size Matter? *J Gastrointest Surg.* 2021;25(6):1451-60. doi: 10.1007/s11605-020-04657-9.
15. Ivanecz A, Plahuta I, Mencinger M, Perus I, Magdalenic T, Turk S et al. The learning curve of laparoscopic liver resection utilising a difficulty score. *Radiol Oncol.* 2021;56(1):111-18. doi: 10.2478/raon-2021-0035.
16. Ivanecz A, Krebs B, Stozer A, Jagric T, Plahuta I, Potrc S. Simultaneous Pure Laparoscopic Resection of Primary Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases: A Single Institution Experience with Propensity Score Matching Analysis. *Radiol Oncol.* 2018;52(1):42-53. doi: 10.1515/raon-2017-0047.
17. Plahuta I, Magdalenic T, Turk S, Potrc S, Ivanecz A. Achievements in surgical treatment for colorectal liver metastases from 2000 until 2020 = Dosežki kirurškega zdravljenja bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke od 2000 do 2020. *AMB.* 2022;15(1):41-53. doi: 10.18690/actabiomed.231.
18. Turk S, Plahuta I, Magdalenic T, Spanring T, Laufer K, Mavc Z et al. Two-stage hepatectomy in resection of colorectal liver metastases - a single-institution experience with case-control matching and review of the literature. *Radiol Oncol.* 2023;57(2):270-78. doi: 10.2478/raon-2023-0026.
19. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau WY et al. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB.* 2000;2(3):333-39. doi: 10.1016/s1365-182x(17)30755-4.
20. Di Fabio F, Samim M, Di Gioia P, Godeseth R, Pearce NW, Abu Hilal M. Laparoscopic major hepatectomies: clinical outcomes and classification. *World J Surg.* 2014;38(12):3169-74. doi: 10.1007/s00268-014-2724-7.
21. Kazaryan AM, Rosok BI, Marangos IP, Rosseland AR, Edwin B. Comparative evaluation of laparoscopic liver resection for posterosuperior and anterolateral segments. *Surg Endosc.* 2011;25(12):3881-9. doi: 10.1007/s00464-011-1815-x.
22. Halls MC, Berardi G, Cipriani F, Barkhatov L, Lainas P, Harris S et al. Development and validation of a difficulty score to predict intraoperative complications during laparoscopic liver resection. *Br J Surg.* 2018;105(9):1182-91. doi: 10.1002/bjs.10821.
23. Wakabayashi G. What has changed after the Morioka Consensus Conference 2014 on laparoscopic liver resection? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016;5(4):281-9. doi: 10.21037/hbsn.2016.03.03.
24. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
25. Defining Adult Overweight & Obesity: Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [09/20/2023]. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/basics/adult-defining.html>.
26. Heise D, Bednarsch J, Kroh A, Schipper S, Eickhoff R, Coolsen M et al. Laparoscopic hepatectomy reduces postoperative complications and hospital stays in overweight and obese patients. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(1):19-29. doi: 10.4240/wjgs.v13.i1.19.
27. Chua DW, Syn N, Koh YX, Teo JY, Cheow PC, Chung AYF et al. Association of standardized liver volume and body mass index with outcome of minimally invasive liver resections. *Surg Endosc.* 2023;37(1):456-65. doi: 10.1007/s00464-022-09534-x.
28. Zimmitti G, Sijberden JP, Osei-Bordom D, Russolillo N, Aghayan D, Lanari J et al. Indications, trends, and perioperative outcomes of minimally invasive and open liver surgery in non-obese and obese patients: An international multicentre propensity score matched retrospective cohort study of 9963 patients. *Int J Surg.* 2022; 107:106957. doi: 10.1016/j.ijsu.2022.106957.
29. Fischer A, Fuchs J, Stravodimos C, Hinz U, Billeter A, Büchler MW et al. Influence of diabetes on short-term outcome after major hepatectomy: an underestimated risk? *BMC Surgery.* 2020;20(1):305. doi: 10.1186/s12893-020-00971-w.
30. Fretland AA, Sokolov A, Postriganova N, Kazaryan AM, Pischke SE, Nilsson PH et al. Inflammatory Response After Laparoscopic Versus Open Resection of Colorectal Liver Metastases: Data from the Oslo-CoMet Trial. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(42): e1786. doi: 10.1097/md.0000000000001786.
31. Molla NW, Hassanain MM, Fadel Z, Boucher LM, Madkhali A, Altahan RM et al. Effect of non-alcoholic liver disease on recurrence rate and liver regeneration after liver resection for colorectal liver metastases. *Curr Oncol.* 2017; 24(3): e233-e43. doi: 10.3747/co.24.3133.
32. Goh BKP, Syn N, Lee SY, Koh YX, Teo JY, Kam JH et al. Impact of liver cirrhosis on the difficulty of minimally-invasive liver resections: a 1:1 coarsened exact-matched controlled study. *Surg Endosc.* 2021; 35(9):5231-38. doi: 10.1007/s00464-020-08018-0.
33. Zhang H, Kang D, Liu F, Li B, Zhang W, Wei Y. Risk factors associated with postoperative complications and prolonged postoperative length of stay after laparoscopic liver resection. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2022; 17(3):515-23. doi: 10.5114/wiitm.2022.118104.
34. Ome Y, Hashida K, Yokota M, Nagahisa Y, Okabe M, Kawamoto K. The safety and efficacy of laparoscopic hepatectomy in obese patients. *Asian J Surg.* 2019; 42(1):180-88. doi: 10.1016/j.asjsur.2017.10.002.
35. Lee SJ, Hauch A, Kane E, DuCoin C, Darden M, Parker G et al. Effect of obesity on perioperative outcomes after laparoscopic hepatectomy. *Hepatoma Research.* 2016; 2(12):323-27. doi: 10.20517/2394-5079.2016.34.
36. Uchida H, Iwashita Y, Saga K, Takayama H, Watanabe K, Endo Y et al. The benefit of laparoscopic liver resection in high body mass index patients. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(10):3015-22. doi: 10.3748/wjg.v22.i10.3015.
37. Masuda T, Endo Y, Amano S, Kawamura M, Fujinaga A, Nakanuma H et al. Risk factors of unplanned intraoperative conversion to hand-assisted laparoscopic surgery or open surgery in laparoscopic liver resection. *Langenbecks Arch Surg.* 2022; 407(5):1961-69. doi: 10.1007/s00423-022-02466-z.
38. Viganò L, Kluger MD, Laurent A, Tayar C, Merle JC, Lauzet JY et al. Liver resection in obese patients: results of a case-control study. *HPB (Oxford).* 2011; 13(2):103-11. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00252.x.
39. Nomi T, Fuks D, Ferraz JM, Kawaguchi Y, Nakajima Y, Gayet B. Influence of body mass index on postoperative outcomes after laparoscopic liver resection. *Surg Endosc.* 2015; 29(12):3647-54. doi: 10.1007/s00464-015-4121-1.
40. Yu X, Yu H, Fang X. The impact of body mass index on short-term surgical outcomes after laparoscopic hepatectomy, a retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2016; 16(1):29. doi: 10.1186/s12871-016-0194-1.
41. Serednicki W, Hołowko W, Major P, Małczak P, Pędziwiatr M. Minimizing blood loss and transfusion rate in laparoscopic liver surgery: a review. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2023; 18(2):213-23. doi: 10.5114/wiitm.2022.124088.
42. Runkel M, Diallo TD, Lang SA, Bamberg F, Benndorf M, Fichtner-Feigl S. The Role of Visceral Obesity, Sarcopenia and Sarcopenic Obesity on Surgical Outcomes After Liver Resections for Colorectal Metastases. *World J Surg.* 2021; 45(7):2218-26. doi: 10.1007/s00268-021-06073-9.
43. Ratti F, D'Alessandro V, Cipriani F, Giannone F, Catena M, Aldrighetti L. Influence of body habitus on feasibility and outcome of laparoscopic liver resections: a prospective study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016; 23(6):373-81. doi: 10.1002/jhbp.350.



# Radiološka diagnostika trebušnih kil

## Radiological diagnosis of abdominal hernias

Laura Poljančič\*<sup>1</sup>, Peter Popovič<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinični inštitut za radiologijo, UKC Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 1: 61–68

**Glavne besede:** trebušna kila, ingvinalna kila, ultrazvok, računalniška tomografija

**Keywords:** abdominal hernia, inguinal hernia, ultrasound, computed tomography

### IZVLEČEK

Notranji deli telesa (organi, maščoba in druga tkiva) so obdani z mišicami in fascijami, ki jih ohranjajo na mestu. Pri defektu ali oslABLjeni točki v mišici oziroma vezivu lahko ob pritisku notranji deli telesa zdrsnjejo skozi defekt in tako nastane kila ali hernija. Namen prispevka je predstaviti trebušne kile, predvsem tiste v ingvinalnem področju in vlogo radioloških slikovno preiskovalnih metod.

### ABSTRACT

Internal organs, fatty tissue and other body parts are surrounded by muscles and connective tissue called fascias, that normally hold them in place. A hernia occurs when internal parts of the body protrude through a weak spot in the muscle or connective tissue due to pressure. The purpose of this article is to present abdominal hernias, with an emphasis on those in the groin region, and the role of radiologic imaging methods.

### UVOD

Trebušne kile so pogost pojav s prevalenco 4 % pri starejših od 45 let in 1,7 % za vsa starostna obdobja (1). Glede na vzrok ločimo prirojene oziroma kongenitalne kile, kjer je defekt v mišici ali vezivu prisoten že ob rojstvu, in pridobljene, ki iz različnih razlogov nastanejo kasneje v življenju. Kile, pri katerih skozi oslABLjeno področje tkiva protrudira del organa, so nepopolne. Pri protruziji celotnega organa je kila popolna. Protrudirano tkivo, ki se vrne na svoje anatomske mesto, predstavlja reponibilno kilo. Pri nere-

ponibilnih kilah ostane tkivo protrudirano kljub poizkusu z enostavno manipulacijo.

Trebušne kile delimo na diafragmalne, notranje in zunanje. Med diafragmalnimi kilami je najpogostejša pridobljena hiatalna kila želodca. Manj pogosti sta kongenitalna Morgagnijeva kila (slika 1) spredaj v sternokostalnem kotu in Bochdalekova kila zadaj (slika 2) (2). Notranja trebušna kila nastane pri zdrsu visceralnih organov skozi peritonealno ali mezenterično odprtino v kompartment znotraj trebušne votline (3). Zunanje trebušne kile nastanejo v trebu-

\*Laura Poljančič, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: laura.poljancic@kelj.si

šni steni in se glede na mesto zdrsa delijo na zadnje, sprednje in kile v področju dimelj (diagram 1).

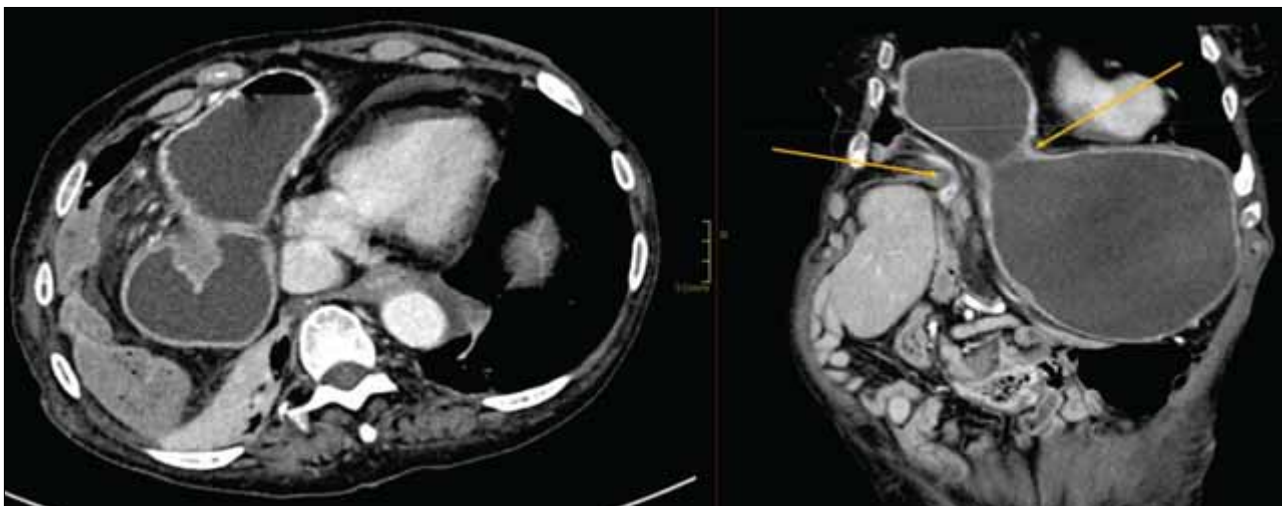
## DIMELJSKE KILE

V področju dimelj razlikujemo ingvinalno, femoralno in obturatorno kilo. Femoralna in obturatorna kila sta redki in se tipično pojavljata pri ženskah (4, 5). Ingvinalna kila je med vsemi trebušnimi kilami najpogostejša in se najpogosteje pojavlja pri moškem spolu (1, 6). Ingvinalna kila nastane nad ingvinalnim ligamentom ali v ingvinalnem kanalu. Femoralna kila nastane pri zdrsu peritonealne vreče skozi femo-

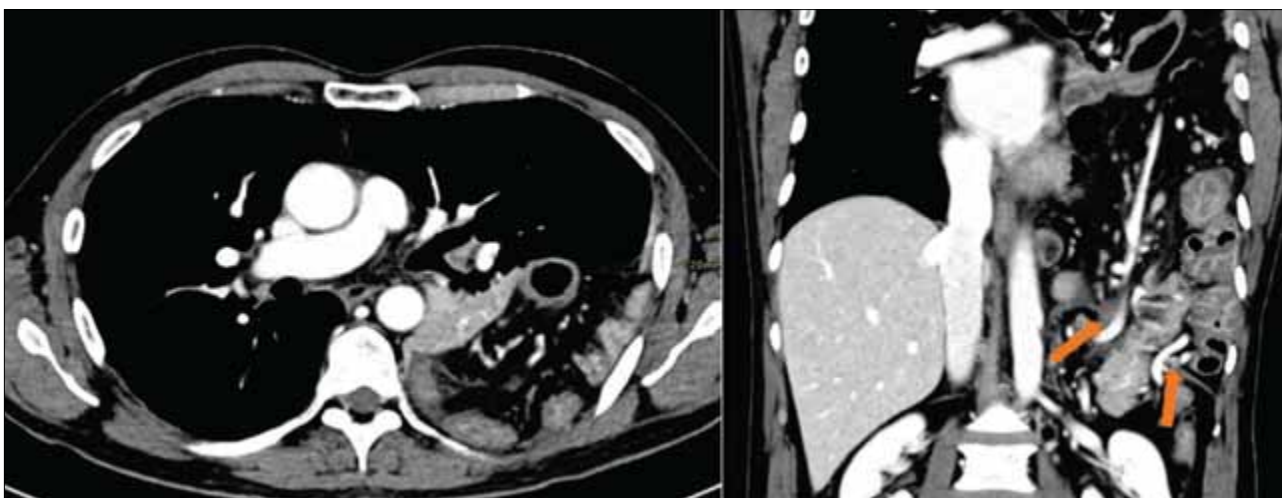
ralni obroč v femoralni kanal, ki poteka zadaj in spodaj od ingvinalnega kanala. Obturatorna kila nastane pri herniaciji ozkega črevesja med mišico obturator in mišico pektineus v obturatorni kanal in je v 90 % povezana z zaporo ozkočrevesnih vijug (4).

## INGVINALNE KILE

V trebuhu so najpogostejše ingvinalne kile, ki predstavljajo 75 % vseh trebušnih kil (1). Incidenca ingvinalnih kil z leti narašča. Povprečna starost, pri kateri so diagnosticirane, je 40–59 let. Raziskave so pokazale, da se ingvinalna kila devetkrat pogosteje pojavi



Slika 1. 70-letna gospa je bila napotena na CT preiskavo zaradi suma na visoki ileus. Na CT je bila ugotovljena Morgagnijeva kila s herniacijo dvanajstnika in distalnega dela želodca skozi defekt v anteriornem delu desne hemi-diafragme (puščici). Zaradi obstrukcije dvanajstnika je želodec dilatiran



Slika 2. 51-letnemu gospodu so zaradi hudih bolečin v trebuhu opravili CT trebušnih organov s kontrastom, ki je pokazal Bochdalekovo kilo. V levi hemitoraks je skozi defekt v posterolateralnem področju leve hemiadiafragme (puščici) zdrsnilo mezenterialno maščevje, ozkočrevesne vijuge in del kolona z znaki strangulacije

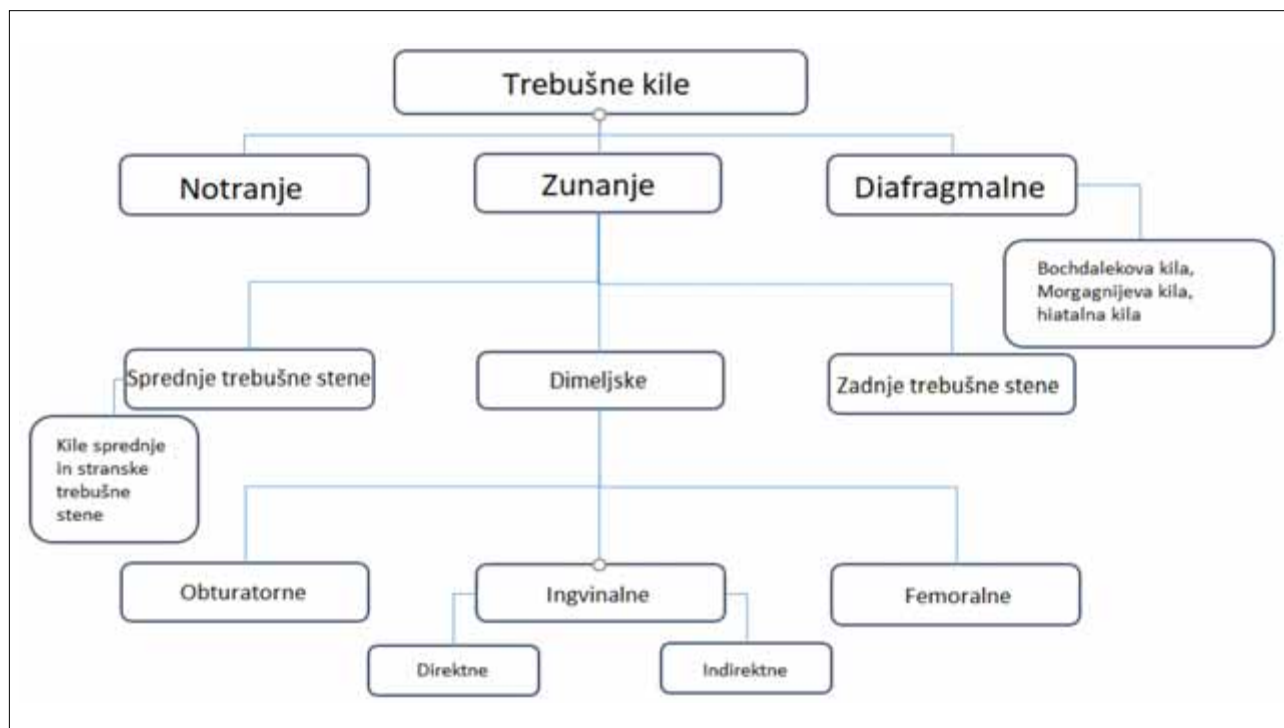


Diagram 1. Trebušne kile

pri moškem spolu (27 % moških in 3 % žensk) (6). Tretjina ingvinalnih kil je asimptomatskih in so odkrite naključno. Preostali dve tretjini kil se najpogosteje kažejo z oteklino v področju dimelj, ki se ob ležanju zmanjša ali izzveni. Večina bolnikov s simptomatsko kilo ima blag do zmeren neprijeten občutek v dimljah ali skrotumu, ki se bolj izrazi tekom aktivnosti (7). Huda bolečina je v mirovanju prisotna le pri 1,5 % bolnikov (8). Ingvinalne kile se delijo na direktne in indirektne. Za razlikovanje med slednjimi je potrebno dobro razumevanje anatomije ingvinalnega področja.

## ANATOMIJA INGVINALNEGA PODROČJA

Ingvinalno področje je sestavljeno iz mišic, plasti fascij in struktur, ki prečkajo plasti ter predstavljajo morebitne šibke točke v trebušni steni (npr. ingvinalni kanal). V spodnjem delu trebušne stene so trije sloji mišic (mišica transverzus, mišici obliquus externus in internus abdominis), katerih aponevroze se raztezajo proti mediani liniji preko mišice rectus abdominis.

Zadebeljena spodnja meja aponevroze mišice obliquus externus abdominis je ingvinalni ligament, ki se pripenja od sprednje zgornje spine iliake do pubičnega tuberkla. Ingvinalni ligament je del spodnje stene ingvinalnega kanala. Zadnja odprtina ingvinalnega kanala ali globoki ingvinalni obroč je anatomski defekt v fasciji transverzalisi. Sprednja odprtina ingvinalnega kanala ali superficialni ingvinalni obroč je trikotno oblikovan anatomski defekt v aponevrozi zunanje poševne trebušne mišice, skozi katerega izhaja vsebina ingvinalnega kanala. V ingvinalnem kanalu poteka ilioingvinalni živec in funikel pri moških oziroma ligamentum teres uteri pri ženskah.

Izstopišče spodnje epigastrične arterije (*angl. inferior epigastric artery, IEA*) iz zunanje ilialne arterije je proksimalno ob ingvinalnem ligamentu. Začetni potek IEA je vzdolž medialne meje globokega ingvinalnega obroča, nato poteka arterija poševno navzgor in medialno po mišici rektus abdominis. Ingvinalni ligament in IEA razdelita ingvinalno regijo v tri anatomski področja. Prvo področje je ingvinalni ali Hesselbachov trikotnik, ki ga spodaj omejuje ingvinalni ligament, zgoraj IEA in z medialne strani lateralni rob mišice rektus abdominis. Drugo področje je fe-

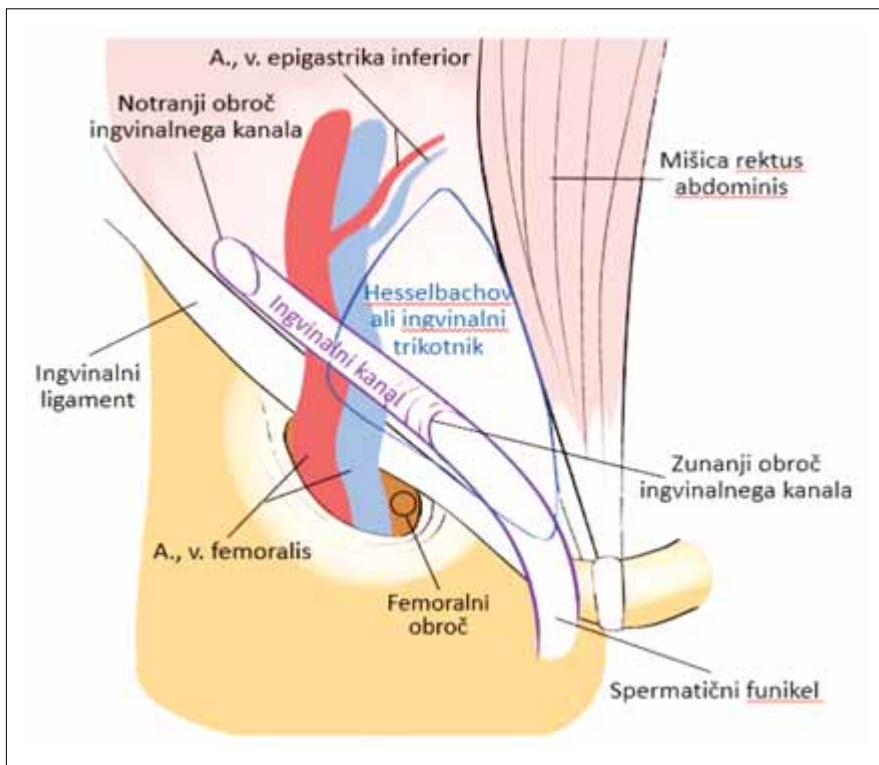


moralna regija, ki je inferiorno od ingvinalnega ligamenta. Tretje področje je nad ingvinalnim ligamentom in lateralno od IEA (oziroma lateralno od Hasselbachovega trikotnika) (slika 3) (9).

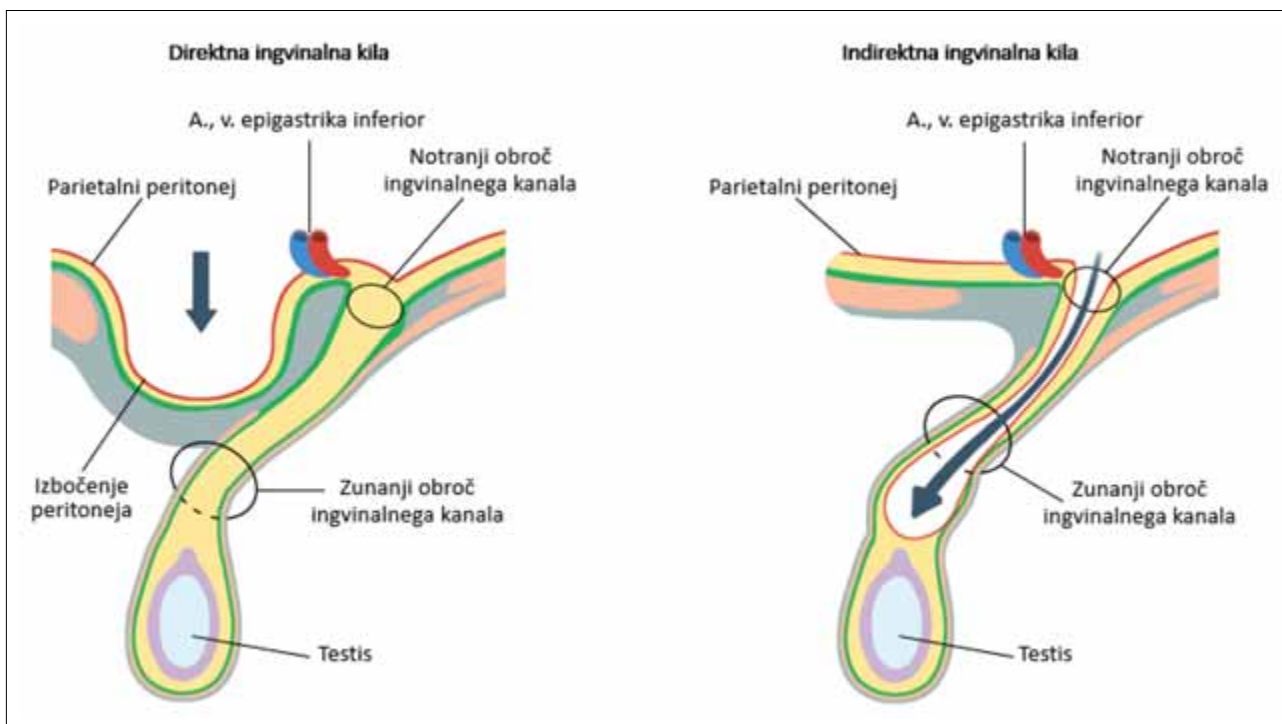
## INDIREKTNE INGVINALNE KILE

Indirektne ingvinalne kile nastanejo zaradi poškodbe trebušne stene lateralno od Hasselbachovega trikotnika oziroma IEA (slika 4, 5) (9).

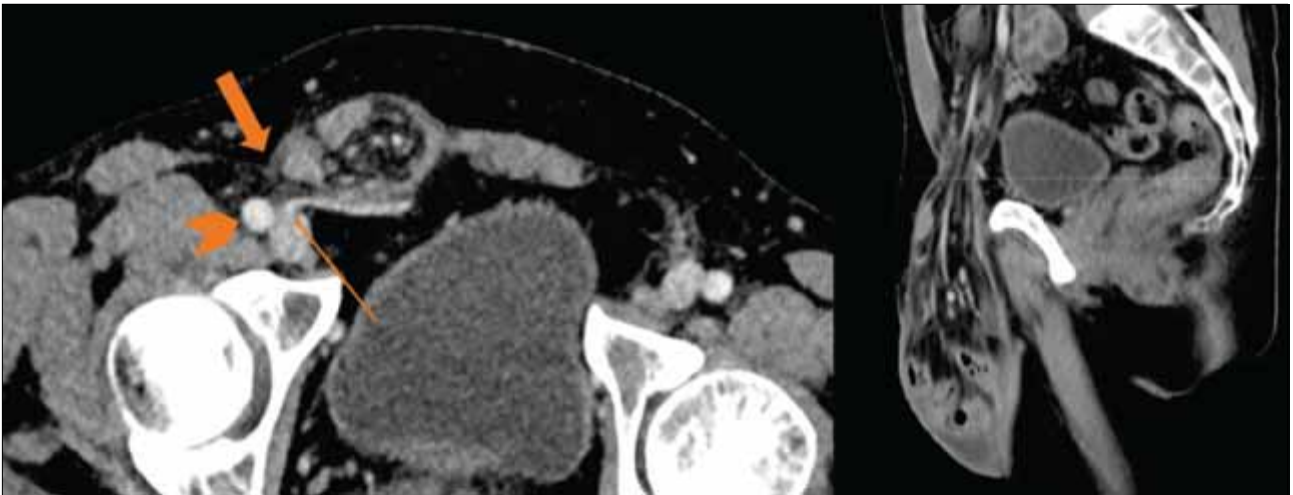
Kilna vreča vstopi skozi globok ingvinalni obroč v ingvinalni kanal, kjer poteka ob funikulu, nato skozi superficialni ingvinalni obroč proti skrotumu oziroma labiji major. Zaradi vstopa skozi globok ingvinalni obroč imajo indirektne kile ozek vrat in predstavljajo večjo nevarnost strangulacije črevesja. Poškodba v trebušni steni je prirojena, zato se indirektne kile klinično izrazijo že zgodaj in predstavljajo večino kil pri otrocih (10). So petkrat pogostejše kot direktne. Predispozicija za indirektno kilo je perzistentni procesus vaginalis, zato se pri dečkih pojavijo sedemkrat pogostejše kot



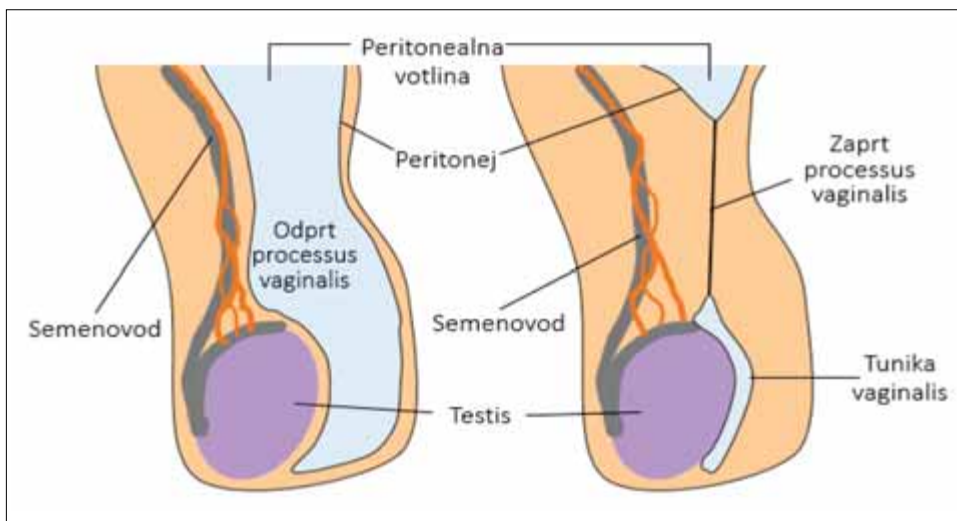
Slika 3. Anatomija ingvinalne regije



Slika 4. Direktna in indirektna ingvinalna kila



Slika 5. 53-letni gospod je imel zaradi suma na inkarcinirano indirektno ingvinalno kilo desno napravljen CT, ki je pokazal vitalne ozko črevesne vijuge v skrotalni vreči (sagitalna ravnina). Defekt v trebušni steni (debela puščica) je lateralno od IEA (ozka puščica), ki izstopa kot zadnja veja iz EIA (glava puščice)



Slika 6. Odprt (levo) in zaprt (desno) processus vaginalis

pri deklicah (slika 6) (11). Pogosteje se pojavijo na desni strani, saj desni testis kasneje descendira (12). Ob kliničnem pregledu je vidna manjša oteklina v dimljah.

## DIREKTNE INGVINALNE KILE

Direktne ingvinalne kile nastanejo zaradi oslabiljene prečne fascije v Hesselbachovem trikotniku. Kilna vsebina zdrсне skozi Hesselbachov trikotnik medialno od IEA 'direktno' v steno ingvinalnega kanala (slika 5, 7) (9). Kilna vreča ne poteka ob funiklu in po navadi ne vodi do skrotuma. Direktne kile ne vstopijo skozi globok ingvinalni obroč, zato imajo

širok vrat in so manj nevarne za strangulacijo črevesja. So pridobljene in povezane z dejavniki tveganja kot je starost, povišan trebušni tlak in predhodne operacije. Zaradi povišanega trebušnega tlaka so pogosto obojestranske. Moški imajo višjo predispozicijo za razvoj direktne ingvinalne kile, saj ligament late uteri dodatno ščiti ženske pred nastankom slednje. Ker je direktna kila povezana z višjo starostjo in moškim spolom, je poimenovana kot 'old's men hernia'.

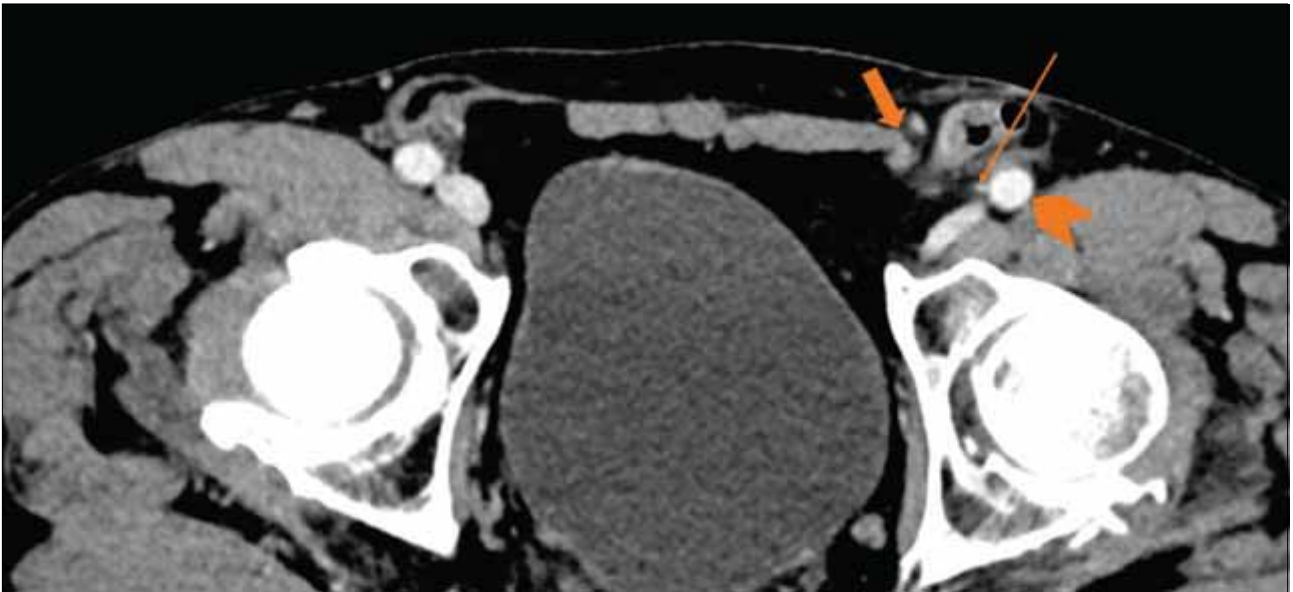
stankom slednje. Ker je direktna kila povezana z višjo starostjo in moškim spolom, je poimenovana kot 'old's men hernia'.

## RADIOLOŠKA DIAGNOSTIKA

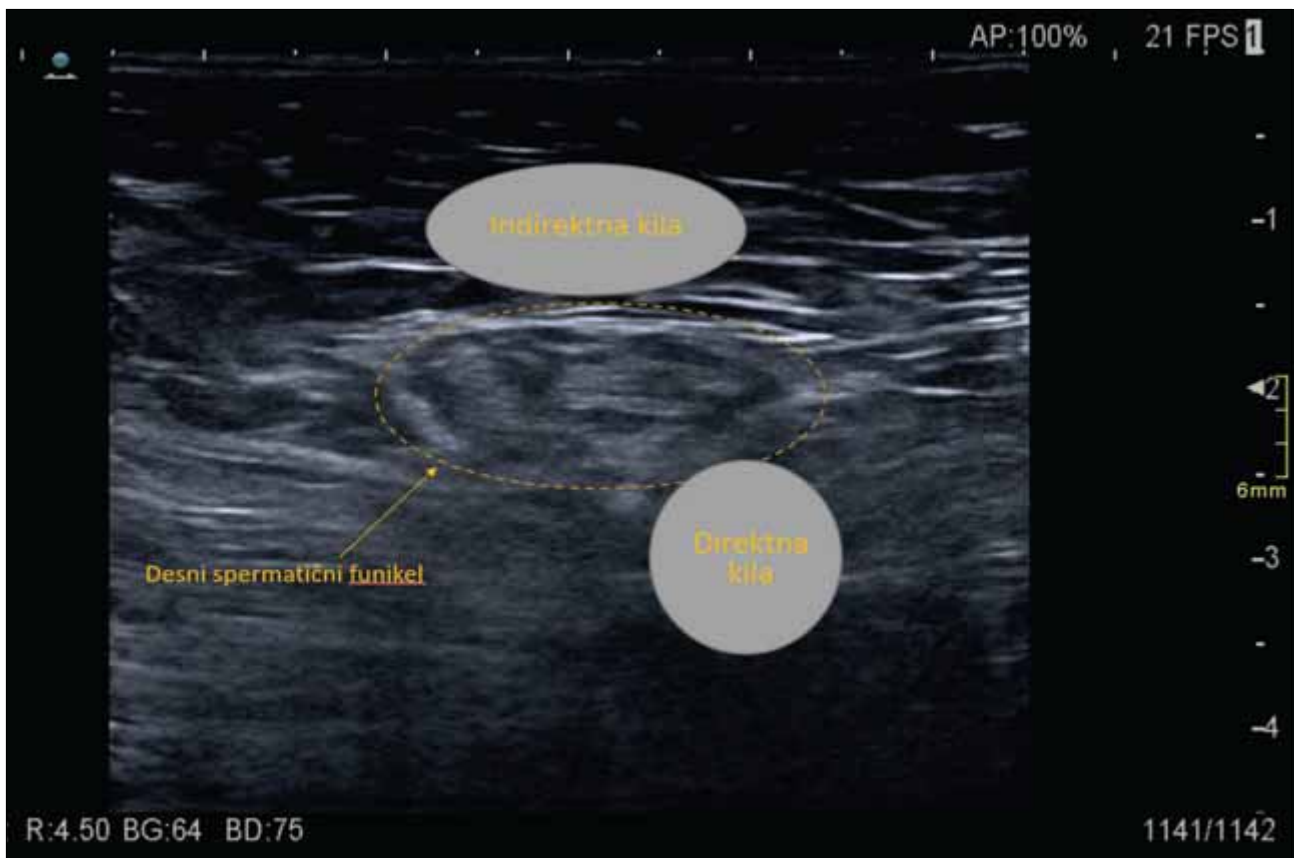
V diagnostiki ingvinalnih kil ima pomembno vlogo klinični pregled. Pri reponibilni kili se oteklina v ležečem položaju lahko skrije, zato je pomembno, da bolnik med pregledom stoji in izvede Valsalvin manever, da poviša trebušni tlak. Vsaka oteklina v ingvinalnem predelu še ne pomeni kile. Za končno opredelitev ingvinalne oteklina je potrebna radiološka diagnostika, s katero hkrati razlikujemo med tipi

ingvinalnih kil. Med radiološkimi slikovno preiskovalnimi metodami se v diagnostiki kil uporablja ultra-

zvok (UZ), računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR). Prvo izbiro v diagnostiki predsta-



Slika 7. Pri 73-letnem gospodu z znanim karcinomom prostate je bila na CT preiskavi naključno vidna obojestranska direktna ingvinalna kila. Defekt v trebušni steni (debela puščica) je medialno od izstopišča IEA (ozka puščica) iz EIA (glava puščice). V levo kilo je zdrsnilo abdominalno maščevje in vijuga sigmoidnega kolona brez znakov obstrukcije ali strangulacije



Slika 8. UZ desne ingvinalne regije. Indirektna kila poteka spredaj od spermatičnega funikla, direktna poteka zadaj in nekoliko medialno od funikla

vlja UZ, ki ima pri odkrivanju ingvinalnih kil 86 % občutljivost in 77 % specifičnost. UZ je hitro dostopna in dinamična preiskava, saj lahko bolnik tekom preiskave izvede Valsalvin manever za prikaz kil. Prednost CT preiskave je boljši prikaz anatomije ingvinalnega področja kot z UZ, zato je v pomoč pri nejasnih diagnozah. Preiskava ni dinamična, poleg tega je bolnik izpostavljen sevanju. Pri odkrivanju ingvinalnih kil ima CT preiskava 80 % občutljivost in 65 % specifičnost. Najbolj natančna metoda v diagnostiki ingvinalnih kil je MR s 95 % občutljivostjo in 96 % specifičnostjo. Zaradi težje dostopnosti in cenovnega stroška se MR pri odkrivanju kil rutinsko ne uporablja. Indikacija MR je smiselna v določenih primerih kot je ločevanje športnih poškodb od ingvinalnih kil (12).

## ULTRAZVOK

Bolniki, ki so v ambulanto ultrazvočne diagnostike napoteni zaradi suma na ingvinalno kilo, imajo bodisi vidno oteklino v dimljah ali pa otekline ni videti in navajajo le občasno bolečino v tem področju (npr. med aktivnostjo). Pri vseh oteklinah v dimljah je potrebno opredeliti etiologijo. Poleg ingvinalne kile lahko oteklina v dimljah predstavlja hematoma, pseudoanevrizmo femoralne ali iliakalne arterije, adenopatijo v sklopu vnetne, infekcijske ali maligne bolezni. Najpogostejši malignomi, ki prizadanejo ingvinalne bezgavke, so limfom, melanom, ploščatocelični karcinom kože, sarkom, zasevki ploščatoceličnega karcinoma anusa in adenokarcinoma rektuma. Med pregledom uporabljamo visokofrekvenčno linearno sondo. Ko z ultrazvočno preiskavo potrdimo kilo, je potrebno opredeliti reponibilnost kile, širino vratu, velikost in vsebino kilne vreče ter tip ingvinalne kile. V kilni vreči je običajno mezenterialno maščevje, pogosto so tudi ozkočrevesne vijuge ali mobilni segmenti širokega črevesja (sigma, cekum, slepič), v redkih primerih hernirajo druge trebušne strukture kot so mehur, maternica z jajcevodom in ovarijem (13, 14). Strukture so lahko v kilno vrečo vkleščene, zato je potrebno pozorno iskati posredne UZ znake isemične prizadetosti struktur kilne vreče kot so hiperehogeno maščevje s trački tekočine in zadebeljena

stena črevesne vijuge z upočasnjeno peristaltiko. Strangulacija črevesja oziroma inkarcinirana hernija je urgentno stanje, ki zahteva operativno zdravljenje. Ultrazvočno je potrebno pregledati črevesje izven kilne vreče, predvsem proksimalno od kile zaradi morebitnega obstruktivskega ileusa. Pri opredelitvi direktne in indirektno kile sta v pomoč IEA in spermatični funikel. Direktne kile potekajo medialno od IEA ter zadaj in medialno od funikla (slika 8). Indirektna kila izhaja lateralno od IEA, v ingvinalni kanal vstopi spredaj od funikla in mu sledi navzdol, lahko tudi do skrotuma (slika 8). Pri bolnikih s sumom na ingvinalno kilo brez vidne ali tipne otekline si najprej z UZ prikažemo IEA, nato bolnik izvede Valsalvin manever in opazujemo, na kateri strani IEA se kila pojavi. Kljub temu ima UZ omejitve pri razlikovanju med direktno in indirektno kilo, saj so majhne strukture, kot IEA, pri konstitucijsko močnejših bolnikih slabo pregledne.

## RAČUNALNIŠKA TOMOGRAFIJA

V diagnostiki ingvinalnih kil se CT preiskava zaradi sevanja rutinsko ne uporablja. Trebušne kile so na CT preiskavi odkrite naključno. CT preiskava zelo dobro prikaže anatomijo trebušne stene, zato je razlikovanje med dimeljskimi kilami s CT enostavno. Pri razlikovanju med ingvinalnimi in femoralnimi kilami sta v pomoč dva parametra; položaj kilne vreče glede na pubični tuberkel in kompresija femoralne vene. Kilna vreča, ki je medialno od pubičnega tuberkla je ingvinalna. Kilna vreča, ki je lateralno od pubičnega tuberkla in hkrati vtiska femoralno veno, je zelo verjetno femoralna kila. Femoralni kanal je ozek, zato vsebina femoralne kilne vreče vtiska femoralno veno. Pri ingvinalnih hernijah je kompresija femoralne vene redka, saj med femoralno veno in kilno vrečo leži ingvinalni ligament (15). Glede na okolno žilje je femoralna kila medialno od femoralne vene in inferiorno od IEA (11). Pri razlikovanju med direktno in indirektno ingvinalno kilo na CT je glavni parameter položaj kile glede na IEA; lateralno od IEA je indirektna, medialno od IEA je direktna ingvinalna hernija. Za zgodnje odkrivanje direktne ingvinalne hernije je na CT je značilen znak lateralnega polme-

seca, saj kila vtiska v ingvinalni kanal in ga oblikuje v polkrožno strukturo, ki leži lateralno od kile (11).

## ZAKLJUČEK

Glede na mehanizem nastanka se ingvinalne kile delijo na direktne in indirektne. Oba tipa sta pogostejša pri moškem spolu. Indirektne kile srečamo redkeje kot direktne in se značilno pojavljajo v otroštvu. Direktne kile nastanejo pri odraslih, njihova incidenca s starostjo še narašča. Prvo izbiro med radiološko slikovno preiskovalnimi metodami predstavlja ultrazvok, ki je hitro dostopna, 'real-time' preiskava z dobro občutljivostjo in specifičnostjo pri odkrivanju ingvinalnih kil. Ultrazvok prikaže tudi zaplete kil kot sta obstrukcijska zapora črevesja in strangulacija črevesja oziroma inkarcinirana kila.

## Literatura

1. Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. *Lancet* 2003; 362: 9395: 1561-71.
2. Lim L, Gilyrad SM, Sydorak RM, Lau ST, Yoo ET, Shaul DB. Minimally Invasive Repair of Pediatric Morgagni Hernias Using Transfascial Sutures with Extracorporeal Knot Tying. *Perm J*. 2019; 23: 18.208.
3. Takeyama N, Gokan T, Ohgiya Y, Satoh S, Hashiura T, Hataya K et al. CT of internal hernias. *Radiographics* 2005; 25: 4: 997-1015.
4. Park J. Obturator hernia: Clinical analysis of 11 patients and review of the literature. *Medicine* 2020; 99:34.
5. Sucandy I, Kolff JW. Incarcerated femoral hernia in men: incidence, diagnosis, and surgical management. *N Am J Med Sci* 2012; 4:11: 617-8.
6. Öberg S, Andresen K, Rosenberg J. Etiology of Inguinal Hernias: A Comprehensive Review. *Front Surg* 2017; 4: 52.
7. Hair A., Paterson C, Wright D, Baxter JN, O'Dwyer PJ. What effect does the duration of an inguinal hernia have on patient symptoms? *J Am Coll Surg* 2001; 193: 2: 125-9.
8. Page B., Paterson C, Young D, O'Dwyer PJ. Pain from primary inguinal hernia and the effect of repair on pain. *Br J Surg* 2002; 89: 10: 1315-8.
9. Jamadar DA, Jacobson JA, Morag Y, Girish G, Ebrahim F Gest T et al. Sonography of Inguinal Region Hernias. *American Journal of Roentgenology* 2006; 187: 1: 185-190.
10. Wechsler RJ, Kurtz AB, Needleman L, Dick BW, Feld RI, Hilpert PI et al. Cross-sectional imaging of abdominal wall hernias. *American Journal of Roentgenology* 1989; 153: 3: 517-521.
11. Burkhardt JH, Arshanskiy Y, Munson L, Scholz F. Diagnosis of Inguinal Region Hernias with Axial CT: The Lateral Crescent Sign and Other Key Findings. *RadioGraphics* 2011; 31:2: 1-12.
12. Hammoud M, Gerken J. Inguinal Hernia. *StatPearls* 2022; Treasure Island (FL).
13. Habib A. A Rare Case of Inguinal Hernia with Complete Bladder Herniation. *Case Reports in Surgery* 2017; 4658169.
14. Cerit KK, Ergelen R, Colak, Dagli TE. Inguinal Hernia Containing Uterus, Fallopian Tube, and Ovary in a Premature Newborn. *Case reports in pediatrics* 2015; 807309.
15. Suzuki S, Furui S, Okinaga K, Sakamoto T, Murata J, Furukawa A et al. Differentiation of Femoral Versus Inguinal Hernia: CT Findings. *American Journal of Roentgenology* 2007; 189: 2: 78-83.



# Klinično orodje za podporo odločanju (CDST) pri zdravljenju Crohnove bolezni z vedolizumabom

## A clinical decision support tool (CDST) in the treatment of Crohn's disease with vedolizumab

Petra Maček\*\*<sup>1</sup>, Nikolaus Molinari\*\*<sup>1</sup>, Andreja Ocepek\*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

<sup>2</sup>Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, UKC Maribor

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 1: 69–73

**Ključne besede:** Crohnova bolezen, vedolizumab, klinično orodje za podporo odločanju

**Keywords:** Crohn's disease, vedolizumab, clinical decision support tool

### IZVLEČEK

Z večanjem nabora razpoložljivih zdravil za zdravljenje kroničnih vnetnih črevesnih bolezni se povečuje dilema o izbiri zdravila za posameznega bolnika. V klinični praksi ugotavljamo pomanjkljivo vedenje o napovednikih odziva na zdravljenje, zato so se že oblikovala orodja, ki so nam lahko v pomoč pri odločanju. V prispevku bomo predstavili klinično orodje za podporo odločanju za zdravljenje Crohnove bolezni z biološkim zdravilom vedolizumab.

### ABSTRACT

As the range of drugs available for the treatment of chronic inflammatory bowel disease increases, so does the dilemma of choosing the right drug for each individual patient. In clinical practice, we see a lack of knowledge about predictors of response to treatment, and tools have already been developed that can help us to make decisions. In this paper, we will present a clinical decision support tool for the treatment of Crohn's disease with the biologic vedolizumab.

### UVOD

Crohnova bolezen (CB) je idiopatska kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB), ki lahko prizadene celotno prebavno cev, od ust do zadnjika, in za katero je značilno transmuralno vnetje ter lezije na preskok (1). Najpogosteje prizadeti del črevesa je terminalni ileum, v poteku bolezni se izmenjujejo obdobja za-

gonov in remisij vnetja (2). Nenadzorovano vnetje lahko privede do strukturne poškodbe črevesa in povzroči z boleznijo povezane zaplete, kot so zožitve, fistule in abscesi. V primeru prizadetosti debelega črevesa je dolgoročno povečano tveganje za nastanek raka (3). Endoskopsko aktivno vnetje je lahko prisotno celo pri asimptomatskih bolnikih. Pri več kot 50 % bolnikov 10 let po postavitvi diagnoze s sli-

\*\*Petra Maček in Nikolaus Molinari sta enakovredno sodelovala kot prva avtorja.

\*dr. Andreja Ocepek, dr. med., specialist internist, gastroenterolog  
Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor  
E-pošta: andreja.ocepek@ukc-mb.si

kovnimi preiskavami najdemo strukturne okvare črevesa (4).

Ob boljšem razumevanju naravnega poteka CB vemo, da z zgodnjim in hitrim obvladovanjem vnetja lahko spremenimo potek bolezni in preprečimo zaplete. Zato je pri bolnikih z zmerno do hudo CB svetovano zgodnje zdravljenje z najbolj učinkovitimi zdravili, ki so nam na razpolago, kar so trenutno biološka zdravila (t. i. angl. 'top-down' pristop) (5). Trenutno število razpoložljivih bioloških zdravil za zdravljenje CB narašča. Čeprav so številne študije preučevale učinkovitost in varnost vsakega zdravila posebej, pa je neposrednih primerjalnih študij med njimi malo (6). Vedno večji pomen ima prepoznavanje napovednih dejavnikov za odziv na razpoložljiva biološka zdravila, da bi lahko izbrali bolniku najbolj primerno zdravilo, pravočasno optimizirali zdravljenje, skrajšali čas do remisije, posledično zmanjšali stroške in se izognili neželenim učinkom zdravil (5). Pri izbiri najbolj primerne pristopa k zdravljenju CB je potrebno upoštevati stratifikacijo tveganja, klinične dejavnike in bolnikove želje (7).

Za pomoč zdravniku so razvili nekatera orodja za podporo kliničnemu odločanju (angl. Clinical Decision Support Tool ali s kratico CDST) za različna zdravila tako pri CB kot pri ulceroznem kolitisu (8). V prispevku bomo prikazali orodje CDST za zdravljenje CB z vedolizumabom (VDZ).

## **Vedolizumab - VDZ**

VDZ je humanizirano monoklonsko protitelo, ki zavira integrin  $\alpha 4\beta 7$ , glikoprotein na površini krožečih limfocitov B in T, ter posledično preprečuje povezavo med tem integrinom in adhezijsko molekulo 1 (MAdCAM-1), ki je specifična za črevesno sluznico. Tako selektivno vpliva na gibanje limfocitov v steno črevesja (9). Posledica vezave VDZ na integrin  $\alpha 4\beta 7$  je namreč zmanjšanje prehajanja limfocitov v črevesno steno in posledična umiritev vnetja (10).

## **RAZVOJ IN VALIDACIJA ORODJA CDST ZA VDZ PRI CB**

Leta 2018 so Dulai in sod. razvili in potrdili (validirali) sistem točkovanja oz. orodje CDST za opredelitev bolnikov s CB, ki se bodo najverjetneje odzvali na 26 tednov zdravljenja z VDZ (11). Pri razvoju orodja so uporabili podatke kohort GEMINI 2 in VICTORY. Najprej so na podatkih kohorte GEMINI 2 opredelili dejavnike povezane s klinično remisijo, klinično remisijo brez kortikosteroidov in trajno remisijo. Na osnovi odziva na zdravljenje so določili tri verjetnostne skupine: z nizko, srednjo in visoko verjetnostjo odziva. Podatki konzorcija VICTORY so bili uporabljeni za zunanjo potrditev napovednega modela klinične remisije, oceno učinkovitosti napovednega modela za napovedovanje celjenja sluznice in globoke remisije ter za potrditev orodja CDST. Temu je sledilo prilagajanje in ponovno preverjanje spremenljivk na kohorti GEMINI 2, da bi ustvarili končno enačbo enotnega obteženega (ponderiranega) modela. Vsaka izmed 5 izbranih spremenljivk je bila ponderirana v končni enačbi enotnega modela za napovedovanje. Ta napovedni model je zunanje validiran za napovedovanje klinične remisije, klinične remisije brez kortikosteroidov, celjenja sluznice in globoke remisije ob zdravljenju z VDZ pri bolnikih s CB (11).

Tako je nastalo orodje za prepoznavanje bolnikov s CB, ki se bodo z veliko verjetnostjo odzvali na zdravljenje z VDZ. Orodje bi lahko uporabili v klinični praksi za odločanje o zdravljenju in usmerjanje optimizacije zdravljenja (11).

## **Izbira spremenljivk za CDST pri CB**

V izvornem orodju CDST za CB je 5 spremenljivk: serumska koncentracija albuminov in C-reaktivnega proteina (CRP), predhodno zdravljenje s TNF-alfa zaviralci, predhodno fistulizirajoča bolezen in predhodno kirurško zdravljenje. Te spremenljivke so bile izbrane kot najbolj napovedne za klinično remisijo in klinično remisijo brez kortikosteroidov 26. teden ter trajno klinično remisijo 52. teden zdravljenja z VDZ (11).

Tabela 1. Spremenljivke za CDST

Spremenljivka	Obtežitev s točkami
Brez predhodnega kirurškega zdravljenja	+ 2 točki
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem TNF- $\alpha$	+ 3 točke
Brez predhodne fistulizirajoče bolezni	+ 2 točki
Izhodiščni serumski albumin	+ 0,4 točke za vsak g/L
izhodiščni CRP	- 0,5 točke, če 3,0–10,0 mg/L - 3,0 točke, če > 10,0 mg/L

CRP=C-reaktivni protein

Združeni populacijski podatki programa GEMINI so pokazali povezavo med nizko koncentracijo albuminov in zelo visoko telesno maso s pospešenim očiščenjem VDZ, kar je pomembno, saj so bile nižje koncentracije zdravi povezane s slabšimi terapevtskimi učinki. Bolniki s težjo boleznijo ob pričetku zdravljenja z VDZ so imeli nižje izhodiščne koncentracije albumina, kar je povzročilo nižje koncentracije zdravi in posledično manjšo verjetnost doseganja terapevtskih ciljev (12).

Povišane izhodiščne vrednosti CRP (> 8 mg/L) so bile povezane z večjim tveganjem za prekinitev zdravljenja z zdravilom VDZ ter pri bolnikih s CB tudi manjšo verjetnostjo doseganja kliničnega odgovora in klinične remisije. Po drugi strani je zmanjšanje CRP v 14. tednu zdravljenja napovedovalo klinično remisijo v 54. tednu (13). Al-Bawardy in drugi so v svoji presečni študiji 171 bolnikov s KVČB (od tega 62 % s CB) zdravljenih z VDZ, ugotovili pomembno višje koncentracije VDZ pri bolnikih s CB in normalnim CRP v primerjavi z bolniki s CB, ki so imeli visoke vrednosti CRP (14).

Analize raziskave GEMINI 1 so pokazale nižjo stopnjo učinkovitosti indukcijskega zdravljenja z VDZ pri bolnikih, ki so bili predhodno že izpostavljeni zaviralcu TNF- $\alpha$ , kot pri naivnih bolnikih (15). Sands in sod. so v svoji raziskavi s 516 TNF alfa naivnimi bolniki, in 960 bolniki, pri katerih je prišlo do odpovedi zdravljenja s TNF-alfa zaviralci (podatki raziskav GEMINI 2 in GEMINI 3), ugotovili, da so se učinki indukcijskega zdravljenja z VDZ na klinično remisijo

pri TNF-alfa naivnih bolnikih pokazali prej (v 6. in 10. tednu), kot pri TNF-alfa zaviralcem izpostavljenih bolnikih. Niso pa ugotovili pomembne povezave med učinkovitostjo VDZ in številom predhodno neuspešno uporabljenih TNF-alfa zaviralcev (16).

CDST podpira uporabo VDZ v zgodnjem obdobju CB, pred razvojem zapletov kot so fistule in zožitve, ki zahtevajo kirurške posege na črevesju (11).

## IZVIRNO ORODJE CDST ZA VDZ PRI CB

Končno oblikovano izvirno orodje CDST za VDZ pri CB s 5 spremenljivkami in obtežitvenim koeficientom; za vsako je prikazano v tabeli 1. Vsota vseh točk omogoča oceno verjetnosti odziva na zdravljenje, saj bolnika uvrsti v eno od treh skupin verjetnosti: nizko, srednjo in visoko (Tabela 2) (11, 17).

Tabela 2. Skupine glede na verjetnost odziva

Verjetnost odziva	Seštevek točk
Nizka	≤ 13 točk
Srednja	14–19 točk
Visoka	> 19 točk

## UPORABNOST CDST V KLINIČNI PRAKSI

Dulai in sod. so v študiji treh neodvisnih zbirk podatkov (GEMINI, GETAID in VICTORY) ugotovili, da



CDST učinkovito napoveduje cilje kot sta endoskopska remisija in s CB povezane operacije. Opazili so, da imajo bolniki z nizko in srednjo verjetnostjo odziva na VDZ večjo verjetnost, da bodo potrebovali kirurško zdravljenje, kot bolniki v skupini z visoko verjetnostjo odziva. Domnevali so, da bi lahko povečano tveganje za operacijo v skupinah z nizko in srednjo verjetnostjo zmanjšali z optimizacijo odmerka (17). V naknadnih analizah rezultatov 1253 bolnikov s CB zdravljenih z VDZ v raziskavah GEMINI 2, GEMINI 3 in GEMINI LTS so opazili, da podatki o klinični remisiji v skupini z visoko verjetnostjo odziva na VDZ ob zgodnjem zdravljenju niso korelirali s pomembnimi učinki na z boleznijo povezane zaplete, kot je operacija. Po drugi strani je imelo zgodnje zdravljenje z VDZ pri bolnikih z nizko ali srednjo verjetnostjo odziva prepričljive učinke na potrebo po operativnem zdravljenju zaradi CB, ne pa tudi na klinično remisijo (18).

### **Optimizacija zdravljenja z vedolizumabom**

V indukcijski fazi je standardno odmerjanje VDZ 300 mg intravensko 0., 2. in 6. teden. Temu sledi vzdrževalna faza s 300 mg intravensko vsakih 8 tednov. Pri nekaterih bolnikih odziv ni zadosten ali se s časom izgubi. Pri teh bolnikih lahko z optimizacijo odmerjanja VDZ na vsake 4 tedne povrnemo odziv pri približno 40 % bolnikov (19, 20). Dulai in sod. so opazili korelacijo med s CDST opredeljenimi verjetnostnimi skupinami, izpostavljenostjo VDZ in hitrostjo začetka delovanja ter zmožnostjo prepoznavanja bolnikov, ki bi jim lahko koristila zgodnja optimizacija odmerka (17).

### **Modificirano orodje CDST**

Izvirno orodje CDST je sestavljeno iz 5 spremenljivk, a zaradi slabše dostopnosti nekaterih laboratorijskih podatkov v klinični praksi, je bil oblikovan modificiran CDST, ki temelji le na 3 kliničnih spremenljivkah in sicer: brez predhodne operacije črevesa (+2 točki), brez predhodne izpostavljenosti TNF-alfa zaviralcem (+ 3 točke) in brez predhodne fistulizirajoče bolezni (+ 2 točki). Ta model ima dve verjetnostni skupini:

nizko ( $\leq 3$  točke) in visoko ( $> 3$  točke). Mejne točke so bile izpeljane iz naknadne ocene rezultatov raziskave GEMINI 2. Modificirano orodje CDST je pokazalo dobro korelacijo z izvirnim CDST za obe skupini verjetnosti (21).

Oba modela orodja CDST sta pokazala, da so imeli bolniki z visoko verjetnostjo odziva na VDZ spodbudne rezultate in nižje letne stroške zdravstvenega varstva (21).

### **ZAKLJUČEK**

CB je še vedno neozdravljiva kronična bolezen. Dalj časa kot nenadzorovano poteka, tem večja je možnost zapletov. Zato je zelo pomemben sistematičen in hiter pristop ter pravilna izbira zdravila. Zgodnje zdravljenje z naprednimi zdravili pomembno vpliva na izboljšanje poteka bolezni in zmanjša verjetnost zapletov. Na voljo je vedno več različnih bioloških zdravil z različnimi mehanizmi delovanja. Z orodjem CDST za VDZ pri CB lahko napovemo učinkovitost zdravljenja, še preden z njim pričnemo. Uvedba orodja CDST v klinično prakso bi lahko zdravniku olajšala odločitev o izbiri zdravila in doprinesla k boljšim učinkom zdravljenja s hitrejšim doseganjem klinične remisije, učinkovitejšim celjenjem sluznice in zmanjšanjem tveganja za zaplete ter potrebo po bolnišničnem in kirurškem zdravljenju.

## Literatura

1. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacological Reports* [Internet]. 2011; 63(3): 629-42.
2. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, Efrati C, Franceschilli M, Guida AM, Ingallinella S, Montagnese F, Sensi B, Siragusa L, Sica GS. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct*. 2020 Nov 7; 15(1): 23.
3. Garcia NM, Cohen NA, Rubin DT. Treat-to-target and sequencing therapies in Crohn's disease. Vol. 10, *United European Gastroenterology Journal*. 2022; 10(10): 1121-1128.
4. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to Target: A Proposed New Paradigm for the Management of Crohn's Disease. Vol. 13, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 13(6): 1042-50. e2.
5. Hashash JG, Mourad FH. Positioning biologics in the management of moderate to severe Crohn's disease. Vol. 37, *Current Opinion in Gastroenterology*. 2021; 37(4): 351-356.
6. Laredo V, Gargallo-Puyuelo CJ, Gomollón F. How to Choose the Biologic Therapy in a Bio-Naïve Patient with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2022; 11(3): 829.
7. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. Vol. 325, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021; 325(1): 69-80.
8. Kim JE, Won H, Kim YH, Kim ER, Hong SN, Chang DK. Specificity of clinical decision support tools for vedolizumab and ustekinumab in biologically naïve patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2022; 57(4): 446-448.
9. Ha C, Kornbluth A. Vedolizumab as a treatment for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2014;10(12): 793-800.
10. Cherry LN, Vaughan D, Yunker NS, Lambert ER, Lowe DK. Vedolizumab: An  $\alpha 4\beta 7$  integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. Vol. 6, *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2015; 6(5): 224-33.
11. Dulai PS, Boland BS, Singh S, Chaudrey K, Koliiani-Pace JL, Kochhar G, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Vedolizumab Treatment in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018; 155(3): 687-695.e10.
12. Pouillon L, Vermeire S, Bossuyt P. Vedolizumab trough level monitoring in inflammatory bowel disease: A state-of-the-art overview. Vol. 17, *BMC Medicine*. 2019; 17(1): 89.
13. Scribano ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. Vol. 24, *World Journal of Gastroenterology*. 2018; 24(23): 2457-2467.
14. Al-Bawardy B, Ramos GP, Willrich MA V., Jenkins SM, Park SH, Aniwan S, et al. Vedolizumab Drug Level Correlation with Clinical Remission, Biomarker Normalization, and Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019; 25(3): 580-586.
15. Bressler B. Is there an optimal sequence of biologic therapies for inflammatory bowel disease? Vol. 16, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2023; 16: 17562848231159452.
16. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumour necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23(1): 97-106.
17. Dulai PS, Amiot A, Peyrin-Biroulet L, Jairath V, Serrero M, Filippi J, et al. A clinical decision support tool may help to optimise vedolizumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51(5): 553-564.
18. Dulai PS, Peyrin-Biroulet L, Demuth D, Lasch K, Hahn KA, Lindner D, et al. Early Intervention with Vedolizumab and Long-term Surgery Rates in Crohn's Disease: Post Hoc Analysis of the GEMINI Phase 3 and Long-term Safety Programmes. *J Crohns Colitis*. 2021; 15(2): 195-202.
19. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 17, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 17(5): 838-846.e2.
20. Ungar B, Malickova K, Hanel J, Abu Arisha M, Paul S, Rocha C, et al. Dose optimisation for Loss of Response to Vedolizumab - Pharmacokinetics and Immune Mechanisms. *J Crohns Colitis*. 2021; 15(10): 1707-1719.
21. Dulai PS, Wan Y, Huang Z, Luo M. Probability of Response as Defined by a Clinical Decision Support Tool Is Associated with Lower Healthcare Resource Utilization in Vedolizumab-Treated Patients with Crohn's Disease. *Crohns Colitis* 360. 2022; 4(4): otac 048.



# Skin manifestations of common liver diseases

## Kožne manifestacije pogostih jetrnih bolezni

Jan Stanič<sup>1</sup>, Jan Drnovšek<sup>\*2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatovenereology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

<sup>3</sup>Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 1: 74–81

**Keywords:** liver diseases, liver cirrhosis, skin manifestations

**Ključne besede:** jetrne bolezni, jetrna ciroza, kožne spremembe

### ABSTRACT

Both acute and chronic liver diseases can manifest skin changes, which can be the first clue of underlying liver disease. Common signs and symptoms like jaundice and pruritus indicate general conditions like cirrhosis, while other manifestations indicate specific disorders like viral hepatitis or hemochromatosis. It is crucial to note that these cutaneous findings might be indicative of underlying liver disease and often occur in the setting of hepatic dysfunction. This review highlights key skin-related manifestations associated with common liver diseases.

### IZVLEČEK

Bolezni jeter velikokrat spremljajo pridružene spremembe na koži. Srbež in zlatenica sta dva izmed najpogostejših simptomov in znakov, ki ju najdemo pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo kot je jetrna ciroza. Pozorni smo na tudi na druge kožne spremembe, ki spremljajo redkejšje jetrne bolezni, na primer okužbo z virusnim hepatitisom ali hemokromatozo. V prispevku predstavljamo ključne najdbe na koži, ki so prisotne pri različnih jetrnih obolenjih in nas lahko prvenstveno usmerijo k iskanju do sedaj neopredeljene jetrne bolezni.

\*assist. Jan Drnovšek, MD

Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia

Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenia

E-mail: jan.drnovsek@kclj.si

## INTRODUCTION

The liver is the second largest organ in the human body after the skin. Numerous signs of liver disease manifest themselves on the skin. These cutaneous manifestations can help recognise and diagnose a serious underlying liver condition. Many hepatobiliary diseases are commonly associated with changes in skin, nails and hair. They can be broadly divided into general cutaneous signs and symptoms that may manifest in cirrhosis like jaundice, pruritus, spider angioma, palmar erythema, caput medusae, xanthomas and other, more specific cutaneous signs that are associated with distinct liver diseases like primary biliary cholangitis, viral hepatitis B, hepatitis C and hemochromatosis among others.

This review article describes the most prevalent general cutaneous manifestations of chronic liver disease and skin manifestations of various liver diseases.

## GENERAL SKIN MANIFESTATIONS OF CHRONIC LIVER DISEASE

### Jaundice

Jaundice, also known as icterus, manifests as a yellow to brown tint on the skin, sclera, and mucous membranes, attributed to elevated bilirubin levels in the body, typically becoming apparent when these levels surpass two to three times the normal range (1). This discolouration reflects the severity of hyperbilirubinemia, with the depth of colour indicating the extent of the condition. Essential to diagnosing jaundice is identifying whether the bilirubin is conjugated or unconjugated, which helps pinpoint the underlying cause as prehepatic, intrahepatic, or posthepatic (2, 3). Notably, jaundice serves as a prominent indicator of liver disease and requires careful evaluation to address the impaired excretion or obstruction causing bilirubin build-up.

### Pruritus

Pruritus is often the most common and distressing symptom in patients with liver disease and is predominantly seen in those suffering from conditions linked to cholestasis, such as primary biliary cholangitis and obstructive jaundice of benign or malignant origin (4). It is defined as an unpleasant sensation that causes a scratching response due to various itch mediators acting on nerve endings in the skin, notably influenced by the accumulation of bile acids, endogenous opioids, lysophosphatidic acid (LPA), and autotaxin (ATX) activity (5, 6). Despite the presence of cholestasis, the intensity of pruritus does not always correlate with serum bile acid levels, and treatments like bile acid resins, while commonly used, do not uniformly alleviate the symptoms (7). Emerging evidence points towards LPA and ATX as significant contributors to cholestatic pruritus, with their levels showing a more direct correlation with itch intensity (4, 8).

The management of cholestatic pruritus involves a variety of approaches. Cholestyramine remains the first-line treatment, with rifampicin, sertraline, and opioid antagonists like naltrexone and naloxone also being used, albeit cautiously due to potential side effects (9, 10). Additionally, non-pharmacological treatments such as narrowband ultraviolet B therapy and plasmapheresis can also be used in the alleviation of the symptoms (10, 11).

### Spider Angioma

Spider angiomas (SA), also known as spider naevus or spider telangiectasia (Figure 1), are characterised by a central arteriole with radiating small vessels and are found in 10% to 15% of healthy children and notably, in 33% of patients with liver cirrhosis (1, 12). Being approximately 1 to 10 mm in size, these vascular lesions predominantly appear in areas with venous drainage into the superior vena cava, like the face, neck, and upper trunk. Although rare in mucous membranes, severe cases involving bleeding or multiple lesions have been reported (13). SAs can be a

sign of severe liver conditions, including alcoholic liver disease and hepatopulmonary syndrome, where their presence correlates with the severity of liver dysfunction (14). Elevated levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) have been recognised as independent predictors of spider nevi in cirrhotic patients (15). Treatment of liver disease often leads to the resolution of SAs, which can also be treated with laser therapy for cosmetic purposes (16). The presence of SAs in adults, especially when numerous, can indicate underlying liver disease and necessitates further investigation.



Figure 1. Spider angioma

## Paper Money Skin

Paper money skin is closely related to spider angiomas and features diffuse, thin capillary plaques, most commonly found on the patient's trunk. Characterised by numerous slender blood vessels dispersed across the skin, this condition becomes better visible under diascopic examination (17). It is notably present in patients with liver cirrhosis, where these capillaries, along with spider angiomas, create a pattern on the upper trunk reminiscent of the design seen in paper currency, leading to its descriptive name (18).

## Palmar Erythema

Palmar erythema (Figure 2), also known as liver palms, manifests as a reddish discolouration across the palms, fingertips, and sometimes soles, often blanching under pressure and pulsating with the heartbeat (19). Though

its exact cause remains unclear, factors like prostacyclins, nitric oxide, and hormonal imbalances, particularly in patients with alcoholic liver disease (ALD), are believed to contribute to its occurrence through local vasodilation (19) as well as systemic hemodynamic differences in advanced disease, characterised by splanchnic and peripheral vasodilation, hyperdynamic circulation and localised differences in peripheral circulation between the upper and lower limbs. While palmar erythema is prominently associated with liver cirrhosis - observed in around 23% of cases - it is not exclusive to liver disorders that can arise in various other conditions including pregnancy, rheumatoid arthritis, and certain infections, as well as from the use of specific medications (19, 20). This condition, characterised by non-tender, symmetric redness, especially on the thenar and hypothenar eminences, may also be influenced by abnormal serum oestradiol levels and changes in peripheral circulation in cirrhosis patients. Additionally, palmar erythema's presence and severity can relate to the underlying liver disease's progression, with temperature abnormalities and response to cold also indicating disease severity (19, 21).



Figure 2. Palmar erythema

## Caput medusae

Severe portal hypertension can lead to collateral blood flow pathways forming, manifesting as prominent, twisted abdominal varicose veins extending from the umbilicus upwards to connect with systemic circula-

tion. This condition, known as caput medusae (Figure 3), draws its name from its resemblance to the snake-entwined hair of the mythological figure Medusa. Unlike the blood flow pattern observed in inferior vena cava obstruction, where blood is directed towards the head, in caput medusae, the blood moves towards the legs. This phenomenon highlights the distinctive vascular responses associated with advanced portal hypertension (1, 22).



Figure 3. *Caput medusae*

## Xanthomas

Xanthomas (Figure 4) are characterised by yellow-orange papules or plaques, particularly around the eyes resulting from lipid deposits within dermal macrop-



Figure 4. *Xanthelasma around the eye*

hages. These lesions are frequently associated with cholestatic liver diseases like primary biliary cholangitis (PBC), where they manifest due to abnormalities in cholesterol metabolism and secondary lipid disorders (23). Elevated total cholesterol levels, common in PBC patients, contribute to xanthoma development, with an estimated 15% to 50% of PBC patients exhibiting xanthomas. A specific form, xanthelasmas, are planar xanthomas on the eyelids and are observed in about 5–10% of PBC cases (24). While liver diseases may induce secondary dyslipoproteinemias, leading to manifestations like hypertriglyceridemia and decreased high-density lipoproteins, xanthomas, including xanthelasmas, generally regress with the treatment of the underlying lipid imbalance (25, 26).

## Hair changes

Hair changes in liver disease often indicate hormonal imbalances, manifesting as loss or thinning of axillary and pubic hair or adoption of a female pattern of hair distribution in men. These changes are frequently accompanied by other signs of hormonal alteration such as gynecomastia and testicular atrophy. Chronic alcohol abuse is associated with cutaneous signs such as hair alterations, linking liver dysfunction to major changes in body hair (27, 28), as well as an indication of malnutrition caused by alcoholism.

## Nail changes

Nail changes in liver disease include clubbing (Figure 5), thickening, longitudinal ridging, the appearance of white bands known as Muehrcke's lines, and brittleness. Terry's nails, a condition characterised by a white, ground glass appearance of the nail plate with a dark band at the tip, are particularly associated with liver cirrhosis but also with systemic diseases like type 2 diabetes, heart failure and chronic renal failure (29, 30). The absence of the lunula and bluish discoloration of the lunulae, the latter known as Azure lunulae (Figures 6 and 7) in Wilson's disease, along with splinter haemorrhages and hypertrophic osteopathy, are among other nail changes which indicate liver dysfunction.



Picture 5. Clubbing of the nails



Figure 6 and 7. Bluish discoloration of the lunulae (Azure lunulae)

These alterations may reflect decreased vascularity and increased connective tissue production in the nail bed, underscoring the need for comprehensive evaluation in patients with such symptoms (31–33).

## Pigmentary Changes

In patients with primary biliary cholangitis (PBC) and other chronic liver diseases, particularly those related to chronic alcoholism, diffuse, muddy hyperpigmentation and localised, blotchy darkening are often observed. Such pigmentation is notably more intense in areas like the areolae, around the mouth and eyes, and along palmar creases. Moreover, lesions resembling guttate hypomelanosis; sometimes centred around a spider angioma, may appear on less exposed body parts like the buttocks, trunk, and limbs, likely due to vasoconstriction rather than changes in pigmentation (17, 34).

## SKIN MANIFESTATIONS OF SPECIFIC LIVER DISEASES

### Viral Hepatitis

#### Viral Hepatitis B

Hepatitis B virus (HBV) infection exhibits a broad spectrum of skin manifestations, ranging from serum sickness-like disease affecting 20–30% of acute HBV patients to polyarteritis nodosa (PAN) in 7–8% of cases (35). These symptoms typically precede clinical liver disease, with serum sickness-like symptoms resolving as HBV antigens are cleared. HBV-associated PAN, distinguished by immune-complex deposition poses a risk through gastrointestinal involvement, with first-line treatments including steroids, antivirals, and plasma exchange (35).

Acute urticaria is a common early sign of HBV, linked to immune complex deposition, potentially leading to systemic symptoms such as arthritis and headaches (22, 36). Hepatitis B can also trigger porphyria cutanea tarda, a metabolic condition causing blisters and fragile skin in sun-exposed areas, increasing hepatocellular carcinoma risk (22, 37). Additionally, HBV is known to cause Gianotti-Crosti syndrome, a papular eruption commonly seen in viral infections, and other skin lesions such as pyoderma gangrenosum and lic-

hen planus, underlining the diverse dermatological impact of this infection (22, 38).

### Viral Hepatitis C

Hepatitis C virus (HCV) infection leads to chronic disease in approximately 70% of patients, manifesting through various cutaneous symptoms. Unique to HCV is necrolytic acral erythema (NAE), presenting as papulosquamous eruptions primarily located on the feet (*Figure 8*). Treatment involves direct-acting antivirals, interferon and/or ribavirin treatment. According to the literature, some patients have been responsive to oral zinc supplementation in several cases (39). Moreover, HCV is linked to a range of skin disorders like sarcoidosis, Sjogren syndrome, and vitiligo (40–42). Essential mixed cryoglobulinemia, porphyria cutanea tarda (PCT), and lichen planus have strong associations with chronic hepatitis C, necessitating HCV testing in affected patients (22).

Cryoglobulinemic vasculitis, resulting from HCV-related cryoglobulins, manifests through purpura and ulcers and is treated with antiviral therapy (43). Lichen planus, an autoimmune condition potentially triggered by HCV, appears as violaceous papules or white mucosal lesions. Because of the significant correlation between HCV and oral lichen planus, it is reasonable that patients with this condition are screened for HCV (44).



*Figure 8. Necrolytic acral erythema*

### Primary biliary cholangitis

Primary Biliary Cholangitis (PBC) is an autoimmune liver disease mainly affecting middle-aged women and is often associated with other autoimmune conditions such as Sjogren's syndrome and morphea (45). Symptoms include jaundice and intense itching, with liver function tests indicating cholestasis and anti-mitochondrial antibodies often detected. Pruritus, sometimes the initial symptom in 50% of patients, can lead to skin excoriations and post-inflammatory hyperpigmentation, notably with the 'butterfly sign' of unscratched skin on the upper back due to the physical inability to reach this area (46). Secondary hyperlipidaemia, manifesting as xanthelasma and various xanthomas, is another common feature.

A study of 49 PBC patients highlighted fungal infections, including tinea pedis and onychomycosis, as the most prevalent skin manifestations, followed by neoplastic lesions, dermatitis-urticaria, and pigmentary changes (47).

### Hemochromatosis

Hemochromatosis is a disorder associated with deposits of excess iron that can cause multiple organ dysfunction, traditionally called 'bronze diabetes' due to the discoloration of the skin and related impairment of the pancreas. Primary hemochromatosis is an autosomal recessive hereditary iron overload disorder which predominantly affects males and is among the most common genetic conditions in white populations. Hereditary hemochromatosis occurs in homozygotes with a mutation of the hemochromatosis gene (HFE) protein. It may present itself with distinct symptoms such as skin pigmentation, diabetes, cirrhosis, and cardiac failure (48). The hyperpigmentation, especially pronounced in sun-exposed areas, is an early sign of iron deposition, with bronze or grey hue due to increased melanin production. Ichthyosiform changes, resembling fish-like scales, and nail abnormalities are also notable. Systemic effects, including skin changes, are reversible with phlebotomy, which can reduce pigmentation over time (27, 49–51), however, pre-



existing end-organ damage is rarely reversed by phlebectomy.

## CONCLUSION

In conclusion, liver diseases often manifest themselves through different skin changes, either related to cirrhosis or specific liver diseases. A clinician must be able to recognise these signs and symptoms, as the cutaneous manifestations can often represent the first clue in diagnosing an underlying hepatobiliary condition.

## References

1. Patel AD, Katz K, Gordon KB. Cutaneous Manifestations of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 351–60.
2. Dusol M, Schiff ER. Clinical Approach to Jaundice. *Postgrad Med*. 1975; 57: 118–24.
3. Fargo M V, Grogan SP, Sagui A. Evaluation of Jaundice in Adults. *Am Fam Physician* 2017; 95: 164–8.
4. Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RPJ, Puhl T. Pathogenesis and Treatment of Pruritus in Cholestasis. *Drugs* 2008; 68: 2163–82.
5. Langedijk JAGM, Beuers UH, Oude Elferink RPJ. Cholestasis-Associated Pruritus and Its Pruritogens. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 9: 8.
6. Kremer AE, Namer B, Bolier R, Fischer MJ, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathogenesis and Management of Pruritus in PBC and PSC. *Digestive Diseases*. 2015; 33(2): 164–75.
7. Kuiper EMM, van Erpecum KJ, Beuers U, Hansen BE, Thio HB, de Man RA, et al. The potent bile acid sequestrant colesevelam is not effective in cholestatic pruritus: Results of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52(4): 1334–40.
8. Kremer AE, Martens JJWW, Kulik W, Ruëff F, Kuiper EMM, van Buuren HR, et al. Lysophosphatidic Acid Is a Potential Mediator of Cholestatic Pruritus. *Gastroenterology* 2010; 139(3): 1008–18.
9. Shah R, Kowdley K. Mechanisms and Treatments of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis. *Semin Liver Dis* 2019; 39(02): 209–20.
10. Kremer AE, Oude Elferink RPJ, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35(2): 89–97.
11. Hussain AB, Samuel R, Hegade VS, Jones DE, Reynolds NJ. Pruritus secondary to primary biliary cholangitis: a review of the pathophysiology and management with phototherapy. *British Journal of Dermatology* 2019; 181(6): 1138–45.
12. Khasnis A, Gokula RM. Spider nevus. *J Postgrad Med* 2002; 48(4): 307–9.
13. Sood A, Midha V. Spider angiomas in the gastrointestinal tract. *Trop Gastroenterol*. 2000; 21(2): 77.
14. Silverio A de O, Guimaraes DC, Elias LFQ, Milanez EO, Naves S. Are the spider angiomas skin markers of hepatopulmonary syndrome? *Arq Gastroenterol* 2013; 50(3): 175–9.
15. Li CP, Lee FY, Hwang SJ, Lu RH, Lee WP, Chao Y, et al. Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: Role of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. *World J Gastroenterol* 2003; 9(12): 2832.
16. Scheepers JH, Quaba AA. Treatment of nevi aranei with the pulsed tunable dye laser at 585 nm. *J Pediatr Surg* 1995; 30(1): 101–4.
17. Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(1): 1–18.
18. Satoh T, Yokozeki H, Nishioka K. Vascular Spiders and Paper Money Skin Improved by Hemodialysis. *Dermatology* 2002; 205(1): 73–4.
19. Serrao R, Zirwas M, English JC. Palmar Erythema. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 347–56.
20. Saario R, Kalliomäki JL. Palmar erythema in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1985; 4: 449–51.
21. Steele JD, Dillon JF, Plevris JN, Hauer JL, Bouchier IAD, Hayes PC. Hand skin temperature changes in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1994; 21(6): 927–33.
22. Ghosn SH, Kibbi AG. Cutaneous manifestations of liver diseases. *Clin Dermatol* 2008; 26(3): 274–82.
23. Purohit T. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol* 2015; 7: 926.
24. Baila-Rueda L, Mateo-Gallego R, Lamiquiz-Moneo I, Cenarro A, Civeira F. Severe hypercholesterolemia and phytosterolemia with extensive xanthomas in primary biliary cirrhosis: Role of biliary excretion on sterol homeostasis. *J Clin Lipidol* 2014; 8(5): 520–4.
25. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giussani C, Invernizzi P, Zuin M, et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002; 51(2): 265–9.
26. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary Biliary Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(12): 1261–73.
27. Hazin R, Tamimi TIAR, Abuzetun JY, Zein NN. Recognizing and treating cutaneous signs of liver disease. *Cleve Clin J Med* 2009; 76(10): 599–606.
28. Kumar N, Aggarwal SR, Anand BS. Comparison of truncal hair distribution in alcoholic liver disease and alcohol-related chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(8): 855–6.
29. Terry R. White nails in hepatic cirrhosis. *The Lancet* 1954; 263(6815): 757–9.
30. Witkowska AB, Jasterzbski TJ, Schwartz RA. Terry's Nails: A Sign of Systemic Disease. *Indian J Dermatol* 2017; 62: 309–11.
31. Jemec GBE, Kollerup G, Jensen LB, Mogensen S. Nail abnormalities in nondermatologic patients: Prevalence and possible role as diagnostic aids. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(6): 977–81.
32. Fawcett RS, Linford S, Stulberg DL. Nail abnormalities: clues to systemic disease. *Am Fam Physician* 2004; 69(6): 1417–24.
33. Nabai H. Nail changes before and after heart transplantation: personal observation by a physician. *Cutis* 1998; 61(1): 31–2.
34. Dogra S, Jindal R. Cutaneous Manifestations of Common Liver Diseases. *J Clin Exp Hepatol* 2011; 1(3): 177–84.
35. Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, et al. Hepatitis B Virus-Associated Polyarteritis Nodosa. *Medicine* 2005; 84(5): 313–22.
36. Cribier B. Urticaria and Hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30(1): 025–30.
37. Malina L, Stránský J, Havlíčková M, Zďárský E. Chronic hepatic porphyria and hepatitis B and C virus infections. *Cas Lek Cesk* 1998; 137(18): 561–4.
38. Michitaka K, Horiike N, Chen Y, Duong TN, Konishi I, Mashiba T, et al. Gianotti-Crosti Syndrome Caused by Acute Hepatitis B Virus Genotype D Infection. *Internal Medicine* 2004; 43(8): 696–9.
39. Abdallah MA, Ghozzi MY, Monib HA, Hafez AM, Hiatt KM, Smoller BR, et al. Necrolytic acral erythema: A cutaneous sign of hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(2): 247–51.
40. Ramos-Casals M, Mañá J, Nardi N, Brito-Zerón P, Xaubet A, Sánchez-Tapias JM, et al. Sarcoidosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Medicine* 2005; 84(2): 69–80.
41. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussiroit E, et al. Sjögren Syndrome Associated With Hepatitis C Virus. *Medicine*. 2005; 84(2): 81–9.

42. Akbayir N, Gkdemir G, Mansur T, Skmen M, Gndz S, Alkim C, et al. Is There Any Relationship Between Hepatitis C Virus and Vitiligo? *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(9): 815–7.
43. Levey JM, Bjornsson B, Banner B, Kuhns M, Malhotra R, Whitman N, et al. Mixed Cryoglobulinemia in Chronic Hepatitis C Infection A Clinicopathologic Analysis of 10 Cases and Review of Recent Literature. *Medicine* 1994; 73(1):53–67.
44. Pilli M. Oral lichen planus pathogenesis: A role for the HCV-specific cellular immune response. *Hepatology* 2002; 36(6): 1446–52.
45. Marasini B. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(11): 1046–9.
46. Heathcote J. The Clinical Expression of Primary Biliary Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17(01): 23–33.
47. Koulentaki M, Ioannidou D, Stefanidou M, Maraki S, Drigiannakis I, Dimoulis P, et al. Dermatological Manifestations in Primary Biliary Cirrhosis Patients: A Case Control Study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(3): 541–6.
48. Bloom PD, Gordeuk VR, MacPhail AP. HLA-linked hemochromatosis and other forms of iron overload. *Dermatol Clin* 1995; 13(1): 57–63.
49. Tavill AS, Sharma BK, Bacon BR. Iron and the liver: genetic hemochromatosis and other hepatic iron overload disorders. *Prog Liver Dis* 1990; 9: 281–305.
50. Waalen J, Felitti V, Gelbart T, Ho NJ, Beutler E. Prevalence of Hemochromatosis-Related Symptoms Among Individuals With Mutations in the HFE Gene. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77(6): 522–30.
51. Stulberg DL, Clark N, Tovey D. Common hyperpigmentation disorders in adults: Part I. Diagnostic approach, café au lait macules, diffuse hyperpigmentation, sun exposure, and phototoxic reactions. *Am Fam Physician* 2003; 68(10): 1955–60.

## Figures

- Figure 1. Sheydt, E. (2023). Spider angioma [Photograph]. Getty Images. <https://www.verywellhealth.com/what-is-spider-angioma-6836138>
- Figure 2. (2015). Palmar erythema [Photograph]. DermNet. <https://dermnetnz.org/topics/palmar-erythema>
- Figure 3. Abdrabou, A. (2013). Caput medusae sign. [Photograph]. Radiopaedia.org. <https://radiopaedia.org/cases/portal-hypertension-with-caput-medusae?lang=us>
- Figure 4. Suhonen, R. (2020). Xanthelasma [Photograph]. DermNet. <https://dermnetnz.org/topics/xanthoma>
- Figure 5. Suhonen, R. (2016). Hypertrophic osteoarthropathy and digital clubbing [Photograph]. DermNet. <https://dermnetnz.org/topics/hypertrophic-osteoarthropathy-and-digital-clubbing>
- Figure 6 and 7. Hill, M., Morris, C., & Hood, A. (2024). Blue to Slate Gray Discoloration of the Proximal Fingernails [Photograph]. MDedge.com. <https://www.mdedge.com/dermatology/article/267515/hair-nails/blue-slate-gray-discoloration-proximal-fingernails>
- Figure 8. (2021). Necrolytic acral erythema [Photograph]. DermNet. <https://dermnetnz.org/topics/necrolytic-acral-erythema>



# Pancreas divisum – truly an innocent bystander in acute pancreatitis?

## Pankreas divisum – le naključni spremljevalec akutnega pankreatitisa?

Izabela Milanez<sup>1</sup>, Samo Plut<sup>2</sup>, Jurij Hanžel\*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 1: 82–87

**Keywords:** *pancreas divisum, acute pancreatitis, aetiology of acute pancreatitis, prevalence*

**Ključne besede:** *pankreas divisum, akutni pankreatitis, etiologija akutnega pankreatitisa, pogostnost*

### ABSTRACT

Pancreas divisum is the commonest congenital malformation of the pancreas. It is caused by failed fusion of dorsal and ventral pancreatic duct. Most patients are asymptomatic. Acute pancreatitis has diverse aetiology. It is mostly caused by gallstones. Causative role of pancreas divisum in aetiology of acute pancreatitis remains unknown. Minority of patients with pancreas divisum develop acute pancreatitis. In any patient with pancreas divisum and acute pancreatitis, other causes of acute pancreatitis must be excluded.

### IZVLEČEK

Pankreas divisum je najpogostejša prirojena nepravilnost trebušne slinavke. Nastane zaradi neuspele združitve dorzalnega in ventralnega pankreatičnega voda. Večina obolelih je asimptomatskih. Obstaja več vzrokov nastanka akutnega pankreatitisa. Najpogostejši vzrok so žolčni kamni. Manjšina bolnikov s pankreas divisumom razvije akutni pankreatitis. Pri vsakem bolniku s pankreas divisumom in akutnim pankreatitisom je treba izključiti druge vzroke nastanka akutnega pankreatitisa.

\*assist. prof. Jurij Hanžel, MD, PhD

Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia

E-mail: jurij.hanzel@kclj.si

## INTRODUCTION

Pancreas divisum (PD) is the commonest congenital malformation of the pancreas. It is caused by the failed fusion of the dorsal (Santorini) and ventral (Wirsung) pancreatic ducts during the seventh week of embryonic development. Most patients are asymptomatic (1). Several articles estimate different prevalence of PD patients (2.9–18 %) (1–3). The causative role of PD in the development of acute pancreatitis has not yet been definitively clarified. Only a small proportion of patients with PD develop acute pancreatitis (2, 3).

## CASE PRESENTATIONS

### CLINICAL CASE 1: WHEN PANCREAS DIVISUM IS THE MOST LIKELY CAUSE OF ACUTE PANCREATITIS

In March 2023, a 50-year-old woman was admitted with acute pancreatitis of unknown aetiology.

History and examination: the patient described spasmodic pain 10/10, based on visual analogue scale, radiating in lumbar region. There were no deviations in clinical status with the exceptions of blood pressure 105/70 mmHg and pain in the lower abdominal quadrant and under left costal arch upon superficial palpation. Patient reports no alcohol consumption.

Current medications: ciclesonide as needed.

Laboratory findings: liver tests, calcium and triglycerides within normal range.

Imaging: abdominal ultrasound did not show unequivocal stones in the gallbladder, narrow bile ducts, homogenous pancreas.

We excluded alcoholic, biliary, hyperlipemic, hypercalcemic and with IgG4-related aetiology of acute pancreatitis.

The patient was discharged from the hospital. She was evaluated at the emergency department due to

recurrent acute pancreatitis in May and July. She underwent magnetic resonance cholangiopancreatography which showed PD with dilated main pancreatic duct and no convincing abnormalities of the biliary system.

Diagnostic and therapeutic interventions: with recurrent episodes and in the absence of other causes of acute pancreatitis besides PD, the patient underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography in July.

The course of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: during procedure we reached major papilla (Figure 1A). We cannulated the bile duct, which was normal. Then we visualised Wirsung's duct (Figure 1B). After having located the minor papilla (Figure 1C), we performed a needle-knife incision and entered Santorini's duct. A sphincterotomy was performed and the opening was dilated to 6 mm (Figure 1D). Contrast agent was completely drained

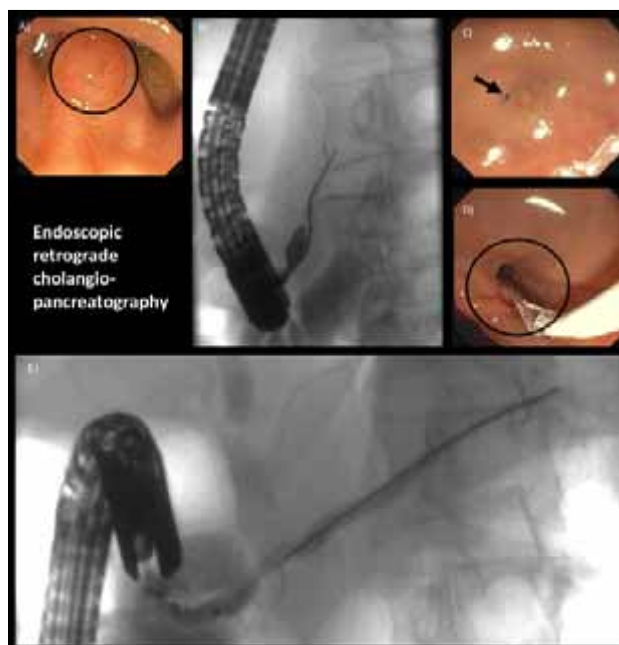


Figure 1. Diagnostic and therapeutic procedures of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A) location of papilla major (circled) between two diverticula. B) Cannulation of papilla major and visualization of Wirsung duct with contrast agent – re-evidence of pancreas divisum. C) Location and appearance of papilla minor (arrow) before dilatation. D) Papilla minor (circled) after dilatation. E) Cannulation of papilla minor and visualization of Santorini duct with contrast agent

from the Santorini duct (Figure 1E). The patient has had no complications during and after the procedure and no recurrences of pancreatitis up to 6 months after the procedure.

## **CLINICAL CASE 2: WHEN PANCREAS DIVISUM IS NOT THE MOST LIKELY CAUSE OF ACUTE PANCREATITIS**

In July 2017, a 31-year-old patient came to the clinic due to chronic pain in the right upper abdominal quadrant.

History and examination: the patient described two years of low-grade pain under right costal arch. Occasionally there are acute exacerbations with sharp pain, which intensifies with movement, coughing, sneezing and occasionally even with a very gentle touch.

Previous interventions: cholecystectomy.

Laboratory findings: We recorded abnormal liver tests (elevated transaminases and mildly elevated gamma glutamyl transferase) during acute exacerbations with sharp pain.

Imaging: there was no evidence of gallstones on abdominal ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography.

In February 2019, a patient came to the clinic due to recurrent acute pancreatitis. Last episode of emergency visit to the clinic because of pain was in December 2018. We excluded potential choledocholithiasis with endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography attempt was painful and unsuccessful at an outside hospital. Due to suspicion of recurrent microcholedocholithiasis we prescribed ursodeoxycholic acid 2x500mg daily. In August 2019, the patient underwent magnetic resonance cholangiopancreatography again, which showed signs of complete PD without chronic pancreatitis. In December 2019, the patient still had no problems. We found excellent clinical improvement after initiation of urso-

deoxycholic acid treatment. We concluded that the patient experienced recurrent acute pancreatitis most likely due to recurrent microcholedocholithiasis and less likely due to PD. Considering the development of events, we estimated that sphincterotomy of the minor papilla would only pose an unnecessary risk of complications.

## **COMPARISON OF KEY DATA FROM BOTH CLINICAL CASE REPORTS**

We conducted a comparison of essential data from both clinical case reports, presenting the findings in Table 1. The main differences between the two cases were observed in laboratory findings and the approach to treating recurrent acute pancreatitis. In Clinical Case Report 1, liver tests were within normal range during acute pancreatitis episodes, and the treatment for recurrent acute pancreatitis involved sphincterotomy of papilla minor. In contrast, Clinical Case Report 2 exhibited elevated transaminases and gamma glutamyl transferase during acute pancreatitis episodes. The treatment for recurrent acute pancreatitis in this case involved administration of ursodeoxycholic acid at a dosage 2x500 mg along with a bile diet.

## **DISCUSSION**

Pancreas divisum is the most common congenital malformation of pancreas. Patients with this malformation are mostly asymptomatic (1). In this malformation, the ducts do not fuse completely, thus the drainage of pancreatic exocrine secretions into duodenum is through papilla minor (2). Pancreas divisum leads to acute pancreatitis in minority of patients (1). Accordingly, some studies suggest that some patients with pancreas divisum are more susceptible to developing acute pancreatitis (4). It is believed that factors for developing acute pancreatitis in pancreas divisum are relative obstruction of outflow at the minor papilla and the presence of underlying genetic abnormalities associated with pancreatitis ((4–10, 3, 11–16, 1, 17–20).

*Table 1. Difference and similarities between two represented clinical cases. Clinical case 1 represents patient when pancreas divisum is most likely the cause of acute pancreatitis. Clinical case 2 represents patient when pancreas divisum is not most likely the cause of acute pancreatitis*

	CLINICAL CASE 1	CLINICAL CASE 2
HISTORY	recurrent acute pancreatitis	recurrent acute pancreatitis
LIVER TESTS	within normal range	elevated transaminases and gamma glutamyl transferase
ABDOMEN ULTRASOUND	microcholedocholithiasis	cholecystectomy
DIAGNOSIS OF PANCREAS DIVISUM	magnetic resonance cholangiopancreatography	magnetic resonance cholangiopancreatography
TREATMENT	sphincterotomy of papilla minor with endoscopic retrograde cholangiopancreatography	ursodeoxycholic acid 2x 500 mg, bile diet
PATIENT OUTCOME	without another episode of acute pancreatitis until present day	without another episode of acute pancreatitis until present day

## **OBSTRUCTION OUTFLOW AS POTENTIAL THEORY IN PATHOGENESIS OF DEVELOPING PANCREATITIS IN PATIENTS WITH PANCREAS DIVISUM**

Relative obstruction because of papilla minor stenosis or spasm may lead to pancreas divisum related recurrent acute pancreatitis (3–5). Considering that relative obstruction of outflow at the minor papilla might be the cause of acute pancreatitis, endoscopic treatment such as minor papilla sphincterotomy or stenting may contribute to treatment success in patients with pancreas divisum (3, 7–10). Numerous studies support this hypothesis by portraying the advantages of papilla minor dilatation, resulting in reduced occurrence of acute pancreatitis episodes in patients with pancreas divisum (5, 6, 11–15). Furthermore, certain studies indicate that 44–72% of patients with pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis may experience improvement following sphincterotomy and/or stenting of papilla minor (12–16). Variation in clinical success rates reflect different outcome measures used. Strict objective outcome measures exhibited lower success rate compared to subjective measurement like self-reported pain (1, 12–15). Those relatively good clinical outcomes after sphincterotomy were mainly based on patients with recurrent acute

pancreatitis, while patients with chronic pancreatitis were less likely to benefit from this type of procedure. It is believed that the pain in patients with chronic pancreatitis is more likely to be multifactorial, and not based on ductal hypertension alone, but also on neuropathy of intrapancreatic nerves and central sensitization. That is why endoscopic therapy may not be as clinically successful in patients with pancreas divisum and chronic pancreatitis compared to patients with pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis (11). In addition, patients with chronic upper abdominal pain and no history of pancreatitis improved only about 30% of the time after sphincterotomy of papilla minor (15).

However papilla minor cannulation and sphincterotomy are not without risk of adverse events such as post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, haemorrhage, perforation, cholecystitis and cardiorespiratory complications (11, 20). Patients with pancreas divisum who underwent cannulation of dorsal duct had higher risk for endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (20). De Jong et al also emphasized the need for careful reflection whether patients with pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis would benefit from endoscopic therapy at all. In their study nearly 20% of patients with recurrent acute pancreatitis progressed

to chronic pancreatitis during follow-up despite endoscopic therapy. The theory of recurrent acute pancreatitis progressing to chronic pancreatitis may offer a justification for early endoscopic treatment of recurrent acute pancreatitis in symptomatic patients with pancreas divisum (11). This study also reports a high rate of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis which is consistent with literature (11, 21, 22). The risk of this complication is supposedly higher in patients with pancreas divisum who undergo endoscopic retrograde cholangiopancreatography compared to patients with other indications for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Considering the risks, it is crucial to assess the risk to benefit ratio for patients with pancreas divisum undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography (21, 22).

Another reason for refraining from recommending endoscopic retrograde cholangiopancreatography to patients is the observation that the dilatation of the Santorini duct, as measured in imaging studies before endoscopic retrograde cholangiopancreatography, did not show a significant association with clinical success. This discovery raises doubts about whether increased ductal outflow is the main pathogenetic mechanism for symptoms in pancreas divisum patients (11).

### **GENE MUTATIONS THAT MAY CONTRIBUTE TO DEVELOPMENT OF PANCREATITIS IN PATIENTS WITH PANCREAS DIVISUM**

Other factors that may contribute to development of pancreatitis in patients with pancreas divisum are gene mutations (3, 16–19). Factor increasing susceptibility to developing acute pancreatitis in patients with pancreas divisum is the presence of rs12338 polymorphism in the cathepsin B gene. The presence of this specific polymorphism is associated with a higher incidence of acute pancreatitis in patients with pancreas divisum than in patients without pancreas divisum ( $p < 0.0001$ ) (3). Another gene mutation to be considered as a causative role in developing pancreatitis in patients with pancreas divisum is gene

mutation in cystic fibrosis transmembrane receptor (16). These mutations were found significantly more often in divisum patients with pancreatitis (22%) than in divisum patients without pancreatitis (0%) (16). It is believed that in case of this mutation, pancreatic secretions are more viscous, which may contribute to ductal obstruction (17). Other reported gene mutations that may contribute to pancreatitis in patients with pancreas divisum include PRSS1 (cationic trypsinogen) mutation and polymorphisms of the monocyte chemoattractant protein 1 gene (MCP-1) (18, 19).

### **CONCLUSIONS**

In conclusion, pancreas divisum with contributing factors can potentially lead to development of acute pancreatitis, however other causes of acute pancreatitis must be ruled out – as shown in two represented clinical cases. The key difference between represented clinical cases were elevated transaminases during acute exacerbations of pain.

## References

1. Gutta A, Fogel E, Sherman S. Identification and management of pancreas divisum. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2nd November 2019;13(11):1089–105.
2. Kuzel AR, Lodhi MU, Rahim M. Pancreatic Divisum: An Unusual Cause of Chronic Pancreatitis in a Young Patient. *Cureus*. 2nd November 2017;9(11):e1856.
3. DiMagno MJ, Wamsteker EJ. Pancreas divisum. *Curr Gastroenterol Rep*. April 2011;13(2):150–6.
4. Talukdar R, Aslam M, Reddy DN, et al. Pancreas Divisum Increases the Risk of Recurrent Acute Pancreatitis in Patients with rs12338 Polymorphism in the Cathepsin B Gene. *Dig Dis Sci*. julij 2021; 66(7):2283–90.
5. Satterfield ST, McCarthy JH, Geenen JE, et al. Clinical Experience in 82 Patients with Pancreas Divisum: Preliminary Results of Manometry and Endoscopic Therapy. *Pancreas*. May 1988;3(3): 248–53.
6. Warshaw AL, Simeone JF, Schapiro RH, et al. Evaluation and treatment of the dominant dorsal duct syndrome (pancreas divisum redefined). *Am J Surg*. January 1990;159(1):59–66.
7. Bernard JP, Sahel J, Giovannini M, et al. Divisum is a Probable Cause of Acute Pancreatitis: A Report of 137 Cases. *Pancreas*. May 1990;5(3):248–54.
8. Cotton PB. Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. *Gut*. 1st February 1980;21(2): 105–14.
9. Hafezi M, Mayschak B, Probst P, et al. A systematic review and quantitative analysis of different therapies for pancreas divisum. *Am J Surg*. September 2017;214(3):525–37.
10. Liao Z, Gao R, Wang W, et al. A systematic review on endoscopic detection rate, endotherapy, and surgery for pancreas divisum. *Endoscopy*. May 2009;41(05):439–44.
11. Lans JI, Geenen JE, Johanson JF, et al. Endoscopic therapy in patients with pancreas divisum and acute pancreatitis: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Gastrointest Endosc*. July 1992;38(4):430–4.
12. De Jong DM, Stassen PM, Poley JW, et al. Clinical outcome of endoscopic therapy in patients with symptomatic pancreas divisum: a Dutch cohort study. *Endosc Int Open*. July 2021;09(07):E1164–70.
13. Tringali A, Voiosu T, Schepis T, et al. Pancreas divisum and recurrent pancreatitis: long-term results of minor papilla sphincterotomy. *Scand J Gastroenterol*. 4th March 2019;54(3):359–64.
14. Borak GD, Romagnuolo J, Alsolaiman M, et al. Long-Term Clinical Outcomes After Endoscopic Minor Papilla Therapy in Symptomatic Patients With Pancreas Divisum. *Pancreas*. November 2009;38(8): 903–6.
15. Michailidis L. The efficacy of endoscopic therapy for pancreas divisum: a meta-analysis. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2017 [citirano 2nd January 2024]; Dostopno na: <http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2017/ev-05-2017-08-AG3008-0159.pdf>
16. Lehman GA, Sherman S, Nisi R, et al. Pancreas divisum: results of minor papilla sphincterotomy. *Gastrointest Endosc*. January 1993;39(1):1–8.
17. Choudari CP, Imperiale TF, Sherman S, et al. Risk of Pancreatitis with Mutation of the Cystic Fibrosis Gene. *Am J Gastroenterol*. July 2004;99(7):1358–63.
18. Gelrud A, Sheth S, Banerjee S, et al. Analysis of cystic fibrosis gene product (CFTR) function in patients with pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. August 2004;99(8):1557–62.
19. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol*. February 2012;107(2):311–7.
20. Cavestro GM, Zuppardo RA, Bertolini S, et al. Connections Between Genetics and Clinical Data: Role of MCP-1, CFTR, and SPINK-1 in the Setting of Acute, Acute Recurrent, and Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. January 2010;105(1):199–206.
21. Moffatt DC, Coté GA, Avula H, et al. Risk factors for ERCP-related complications in patients with pancreas divisum: a retrospective study. *Gastrointest Endosc*. May 2011;73(5):963–70.
22. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, et al. Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis: A Prospective Multicentre Study. *Am J Gastroenterol*. January 2006;101(1):139–47.
23. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective, multicentre study. *Gastrointest Endosc*. October 2001;54(4):425–34.





# Endoskopska ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo zasevkov svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic v trebušni slinavki

## Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of metastatic clear cell renal cell carcinoma to the pancreas

Margareta Žlajpah<sup>1</sup>, Damjana Cimerman<sup>1</sup>, Margareta Strojjan Fležar<sup>1</sup>, Saša Štupar<sup>2</sup>, Darko Siuka\*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

<sup>2</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 1: 88–94

**Ključne besede:** zasevek, trebušna slinavka, svetlocelični karcinom ledvičnih celic, citologija, endoskopska ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo

**Keywords:** metastases, pancreas, clear cell renal cell carcinoma, cytology, endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy

### IZVLEČEK

Med malignimi neoplazmami trebušne slinavke prevladuje primarni adenokarcinom, sledijo mu tumorji nevroendokrinega izvora in zasevki karcinomov, med katerimi je najpogostejši svetlocelični karcinom ledvičnih celic. V prispevku smo predstavili serijo primerov petih bolnikov, ki smo jim med leti 2015 in 2023 postavili citopatološko diagnozo zasevkov svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic v trebušni slinavki na Inštitutu za patologijo, Medicinske fakultete, Univerze v Ljubljani. Retrospektivna analiza je pokazala, da so se zasevki pojavili v obdobju med 5. in 13. letom po resekciji ledvice. Izvidi slikovnih preiskav so pokazali, da so imeli bolniki solitarno ali multiple lezije v glavi, telesu in repu trebušne slinavke. Z endoskopsko ultrazvočno vodeno aspiracijsko biopsijo s tanko iglo smo odvzeli citološke vzorce iz lezij v tre-

### ABSTRACT

Primary adenocarcinoma of the pancreas predominates among malignant neoplasms of the pancreas, followed by tumours of neuroendocrine origin and metastatic carcinomas, of which clear cell renal cell carcinoma is the most common. We presented a series of cases of five patients diagnosed with clear cell renal cell carcinoma in the pancreas between 2015 and 2023 at the Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana. Retrospective analysis showed that metastases occurred between 5 and 13 years after partial or total kidney resection. Results of radiology images showed that patients had solitary or multiple lesions in the head, body and tail of the pancreas. Cytological samples were taken from pancreatic lesions using endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. Based on the cytomorp-

\*asist. Darko Siuka, dr. med.

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

E-pošta: darko\_siuka@yahoo.com

bušni slinavki, nato pa na podlagi citomorfoloških lastnosti celic in s pomočjo imunocitokemičnih reakcij postavili diagnoze zasevkov svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic. Nadaljnje zdravljenje je pri vseh bolnikih obsegalo resekcijo trebušne slinavke. Sledila je histopatološka preiskava tkivnih vzorcev, ki je potrdila citopatološko diagnozo. Naša analiza je pokazala, da je endoskopska ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo učinkovita in minimalno invazivna metoda za odvzem reprezentativnega vzorca. S primerno laboratorijsko obdelavo citoloških vzorcev lahko na podlagi morfologije celic ter uporabi imunocitokemičnih reakcij uspešno in zanesljivo postavimo diagnozo zasevka svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic. V naboru diferencialnih diagnoz ob najdeni leziji v trebušni slinavki ne smemo pozabiti na možnost redkih tumorjev, še zlasti ne zasevkov, pri čemer sta nam lahko v veliko pomoč bolnikova anamneza in dostop do njegove medicinske dokumentacije.

## UVOD

V zadnjih dveh desetletjih se je endoskopska ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo razvila v nepogrešljivo orodje za diagnostiko lezij vzdolž prebavne cevi, še zlasti za opredelitev lezij trebušne slinavke. Endoskopska ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo je natančna in varna tehnika za potrditev diagnoze raka trebušne slinavke, še posebno pri bolnikih, pri katerih je načrtovano neoadjuvantno zdravljenje ali v sklopu zdravljenja sicer neoperabilne bolezni (1).

Trebušna slinavka je organ prebavne cevi sestavljen iz žlez z eksokrinim in endokrinim izločanjem. Anatomsko delimo trebušno slinavko na glavo, vrat, telo in rep (2). Lezije v trebušni slinavki lahko razvrstimo med benigne procese, benigne neoplazme in maligne neoplazme. Med malignimi neoplazmami prevladuje primarni adenokarcinom, sledijo mu tumorji nevroendokrinega izvora in zasevki karcinomov različnih organov. Zasevki v trebušni slinavki predstavljajo približno 2 do 5 % malignih neoplazem trebušne sli-

navke. Najpogostejši izvor zasevkov v trebušni slinavki sta ledvici, veliko redkeje pa široko črevo in koža (3, 4). Od tega predstavljajo zasevki svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic približno polovico zasevkov v trebušni slinavki (5). Po drugi strani pa svetlocelični karcinom ledvičnih celic najpogosteje zaseva v pljuča, jetra in kosti, medtem ko naj bi v trebušno slinavko zaseval redko; le v 3 do 5 % primerov (3).

V prispevku predstavljamo serijo primerov petih bolnikov z zasevki svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic v trebušni slinavki. Pri vseh bolnikih so bili vzorci odvzeti z endoskopsko ultrazvočno vodeno aspiracijsko biopsijo s tanko iglo in citopatološka diagnoza je bila zasevek svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic, kasneje potrjena s histopatološko diagnozo na resektatih tumorjev.

## MATERIALI IN METODE

Bolnike z zasevki svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic v trebušni slinavki smo poiskali retrospektivno v laboratorijskem informacijskem sistemu Inštituta

za patologijo, Medicinske fakultete, Univerze v Ljubljani. Ker gre za retrospektivno, le opazovalno in ne interventno raziskavo, bolniki zaradi nje niso imeli nobenih dodatnih obremenitev, saj so postavitev citopatološke diagnoze, ocena razsežnosti bolezni ter zdravljenje potekali v skladu z veljavno doktrino. Zato tudi nismo predvideli pridobivanja posebnega soglasja bolnikov za uporabo že zbranih citoloških vzorcev in podatkov.

Vse bolnike, pri katerih smo med leti 2015 in 2023 pridobili citološke vzorce z endoskopsko ultrazvočno vodeno aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, smo najprej filtrirali glede na lokacijo odvzema, ki je bila v našem primeru trebušna slinavka. Nato smo med preostalimi poiskali tiste bolnike, pri katerih je bila končna diagnoza zasevek svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic. Endoskopska ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo zasevkov svetloceličnega karcinoma je bila v štirih izmed petih naših primerov opravljena na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo, Interne klinike, Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, v enem primeru pa v Splošni bolnišnici Nova Gorica.

Vsem bolnikom je bila s slikovnimi diagnostičnimi preiskavami potrjena prisotnost lezije v trebušni slinavki. Ob odvzemu citoloških vzorcev je bil pri endoskopski ultrazvočno vodeni aspiracijski biopsiji s tanko iglo v štirih izmed petih naših primerov prisoten tudi citopatolog (samo na Kliničnem oddelku za Gastroenterologijo, Interne klinike, Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana). Odvzem reprezentativnega vzorca je opravil gastroenterolog z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo z uporabo endoskopskega ultrazvoka. Pri tem je v štirih izmed petih naših primerov uporabil iglo 22G Acquire™ Endoscopic Ultrasound Fine Needle Biopsy (FNB) Device (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, ZDA), v enem primeru ni bilo podatka o vrsti igle. Takoj po odvzemu vzorca je citopatolog pripravil dva direktna razmaza, pri čemer je enega posušil na zraku, drugega pa za 3 do 4 sekunde namočil v Delaunayevi raztopini (za fiksacijo), nato kapnil eno ali dve kapljici modrega barvila Hemacolor® Rapid Staining Kit (Merck Milipore,

Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija) na objektno stekelce in pokril s krovnim stekelcem ter ga pregledal pod mikroskopom – hitra ocena vzorca ob odvzemu. Citopatolog je v štirih izmed petih naših primerov ocenil celularnost vzorca, prisotnost diagnostičnih celic v vzorcu in trižiral vzorec za dodatne diagnostične preiskave (v naših primerih za imunocitokemične reakcije), tako da je preostali del vzorca shranil v celičnemu mediju (7). V dveh izmed štirih naših primerov citopatolog ni pisno zabeležil hitre ocene vzorca ob odvzemu.

Direktni razmaz, posušen na zraku, smo v procesu laboratorijske obdelave vzorca pobarvali po May-Grünwald Giemsi (Sigma Aldrich, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija), direktni razmaz, fiksiran v Delaunayevi raztopini, pa pobarvali po Papanicolauovi metodi (barvila Sigma Aldrich, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija; barvalec Leica ST5020, Leica Biosystems, Barrington, Illinois, ZDA). Iz preostanka vzorca, shranjenega v celičnem mediju, smo v citološkem laboratoriju pripravili testni citospin s citocentrifugo (Shandon cytospin 4 cytocentrifuge, Thermo Shandon Inc, Pittsburgh, Pennsylvania, ZDA) ter ga pobarvali z modrim barvilom Hemacolor® Rapid Staining Kit (Merck Milipore, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija) in ga odnesli v pregled citopatologu. Na podlagi svetlobnomikroskopske citomorfološke slike se je citopatolog nadalje odločil za pripravo dodatnih citospinov, ki smo jih pobarvali po May-Grünwald Giemsi in Papanicolauovi metodi, citospine, fiksirane v metanolu, pa smo v treh izmed petih naših primerov uporabili za imunocitokemične reakcije. Majhne drobce tkiva ali krvne strdke, ki so plavali v celični suspenziji, smo fiksirali v formalinu, nato pa vklopili v parafin za izdelavo celičnih blokov.

Prisotnost proteinov PAX8, RCC in CD10 smo analizirali imunocitokemično s komercialno dostopnimi protitelesi (mišje monoklonsko protitelo anti-PAX8, klon MRQ-50, mišje monoklonsko protitelo anti-renal cell carcinoma, klon PN-15, F in mišje monoklonsko protitelo anti-CD10, klon 56C6). Uporabili smo detekcijski sistem OptiView DAB IHC detection kit. Vezava protiteles in barvanje citološkega preparata

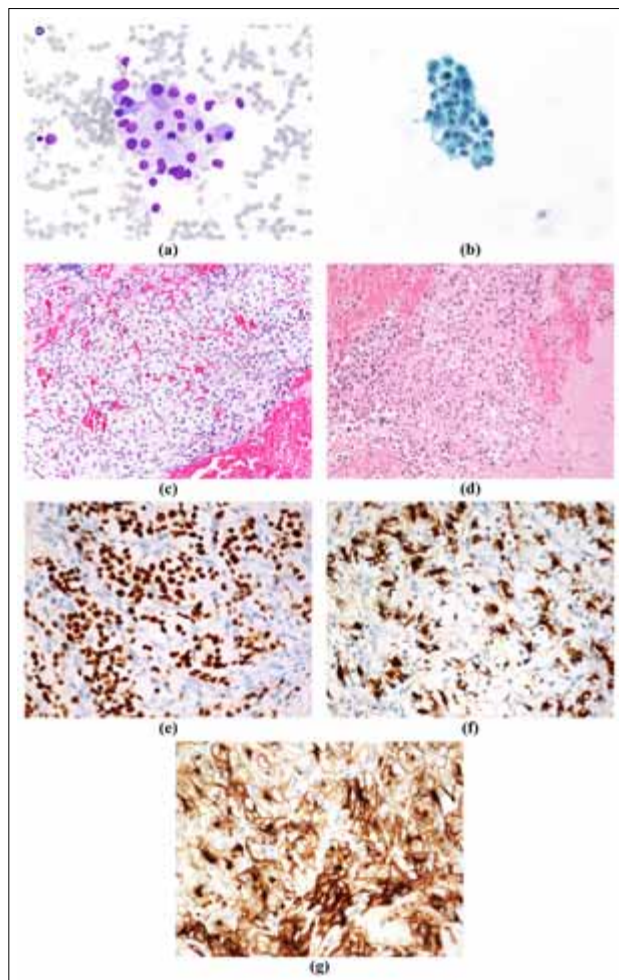
sta potekala avtomatsko v aparatu Ultra Bench-Mark (Ventana). Vsa protitelesa, reagenti in aparati so od proizvajalca Hoffmann-La Roche (Roche Holding AG, Basel, Švica), razen protitelesa CD10, katerega proizvajalec je Novocastra (Leica Biosystems, Barington, Illinois, ZDA).

## REZULTATI

Iz arhiva Inštituta za patologijo, Medicinske fakultete, Univerze v Ljubljani smo pregledali vse endoskopske ultrazvočno vodene aspiracijske biopsije s tanko iglo trebušne slinavke s končno diagnozo zasevka svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic med leti 2015 in 2023. Izmed 1063 endoskopskih ultrazvočno vodnih aspiracijskih biopsij s tanko iglo je bilo le pet bolnikov z diagnozo »zasevek svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic«. Splošni in klinični podatki izbranih bolnikov so predstavljeni v Tabeli 1.

Vsi bolniki so imeli zaradi diagnoze svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic delno ali totalno resekcijo ledvice. V okviru pooperativnega zdravljenja so bolnike spremljali s slikovnimi diagnostičnimi preiskavami in v obdobju med 5. in 13. leti po odstranitvi ledvice odkrili lezije v trebušni slinavki, ki so jih punktirali z endoskopsko ultrazvočno vodeno aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Ob odvzemu citoloških vzorcev je bil v štirih izmed petih primerov prisoten tudi citopatolog, ki je opravil hitro oceno vzorca ob odvzemu.

V vzorcih iz direktnih razmazov in citospinov so bili skupki tumorskih celic z žariščno tvorbo žlezam podobnih struktur, s pičlo do zmerno obilno, svetlo vakuolizirano citoplazmo, ali pa gosto, mestoma zrnato, eozinofilno citoplazmo (Slika 1a), okroglimi in ovalnimi jedri z drobnozrnato kromatinsko strukturo, nukleoli (Slika 1b). V vzorcih iz celičnih blokov so bili skupki tumorskih celic s svetlo vakuolizirano citoplazmo (Slika 1c) in skupki tumorskih celic z gosto eozinofilno citoplazmo (Slika 1d). Tumorske celice so bile v vseh primerih pozitivne na imunocitokemični reakciji protiteles anti-PAX8 (Slika 1e) in anti-CD10 (Slika 1g), v štirih od petih primerov pa pozitivne tudi na imunocitokemično reakcijo RCC (Slika 1f).



*Slika 1. Reprezentativne citološke slike zasevka svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic v trebušni slinavki. (a) May-Grünwald Giemsa barvanje, 400x; (b) Papanicolaou barvanje, 400x; (c, d) Celični blok, Hematoksinilin in eozin, 200x; (e) Imunocitokemična reakcija protitelesa anti-PAX8, 400x: difuzno pozitivna jedrna reakcija v tumorskih celicah svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic; (f) Imunocitokemična reakcija protitelesa anti-RCC, 400x: pozitivna membranska in citoplazemska reakcija v tumorskih celicah svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic; (g) Imunocitokemična reakcija protitelesa anti-CD10, 400x: pozitivna membranska reakcija v tumorskih celicah svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic*

*Figure 1. Representative cytological images of metastatic clear cell renal cell carcinoma to the pancreas. (a) May-Grünwald Giemsa staining, x400; (b) Papanicolaou staining, x400; (c, d) Cell block, Hematoxylin and eosin, x200; (e) Immunocytochemical staining of antibody anti-PAX8, x400: diffuse positive nuclear staining in tumour cells of clear cell renal cell carcinoma; (f) Immunocytochemical staining of antibody anti-RCC, x400: positive membrane and cytoplasmic reaction in tumour cells of clear cell renal cell carcinoma; (g) Immunocytochemical staining of antibody anti-CD10, x400: positive membrane staining in tumour cells of clear cell renal cell carcinoma*

Tabela 1. Klinični podatki bolnikov  
Table 1. Clinical characteristics of patients

		Primer 1	Primer 2	Primer 3	Primer 4	Primer 5
<b>Spol</b>		<b>ženska</b>	<b>moški</b>	<b>ženska</b>	<b>moški</b>	<b>moški</b>
Svetlocelični karcinom ledvičnih celic v ledvici	Starost ob operativnem posegu	56 let	67 let	61 let	55 let	58 let
	Vrsta operativnega posega	Totalna resekcija desne ledvice	Totalna resekcija leve ledvice	Totalna resekcija leve ledvice	Delna resekcija desne ledvice	Totalna resekcija desne ledvice
	Stadij bolezni	pT2b(pT3a)?	pT3a?	pT2	pT3aNXMR0	pT3a
Zasevki svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic v trebušni slinavki	Starost ob EUZ ABTI	63 let	80 let	72 let	62 let	63 let
	Število lezij	2	4	2	1	1
	Velikost lezije	10 mm, 21 mm	30 mm, 40 mm, 50 mm	14 mm	25 mm	14 mm
	Vrsta igle	Olympus 22G in Boston 22G	*22G	Acquire 22G	Acquire 22G	Acquire 22G
	Indikacija	Sum na neuroendokrini tumor pankreasa	Sum na neuroendokrini tumor pankreasa	Stanje po operaciji karcinoma ledvice	Tumor glave pankreasa	Lezija v pankreasu, po računalniški tomografiji lahko zasevek. Stanje po operaciji svetloceličnega karcinoma ledvice
	Anatomska lokacija	Vrat	Glava	Glava in rep	Glava in vrat	Telo proti vratu
Hitra ocena vzorca ob odvzemu	/	/	Mesto 1: Kri Mesto 2: Celice z obilno, drobno vakuolizirano citoplazmo, okroglimi jedri, majhnimi nukleoli Mesto 3: Kri Mesto 4: Kri Mesto 5: Kri	Mesto 1: Kri Mesto 2: Posamezne celice benignega videza, kri Mesto 3: Sumljivo za adenokarcinom Mesto 4: Kri	Mesto 1: Kri Mesto 2: Kri Mesto 3: Parenhim trebušne slinavke?, kri	

Legenda: EUZ ABTI – endoskopska ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo; \* ni podatka o vrsti igle; ? – ni zanesljivih podatkov

Nadaljnje zdravljenje je pri vseh bolnikih obsegalo resekcijo trebušne slinavke. Histopatološka diagnoza je potrdila citopatološko diagnozo zasevka svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic.

## RAZPRAVA

Zasevki v trebušno slinavko so redki. Zaradi vse pogostejše uporabe slikovnih metod kot sta računalniška tomografija in magnetna resonanca, se zasevki v trebušni slinavki pogosto odkrijejo med spremljanjem bolnikov po resekciji primarnega tumorja ali kot naključna najdba med pregledom zaradi drugih bolnikovih zdravstvenih težav (7). Najpogostejši zasevek v parenhimu trebušne slinavke je zasevek svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic (8), čeprav leta najpogosteje zaseva v pljuča, kosti, bezgavke in jetra, v trebušno slinavko pa redko (9). Svetlocelični karcinom ledvičnih celic se širi pretežno hematogeno, tudi v oddaljene organe.

Klinična slika bolnikov z zasevki svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic je nespecifična. Bolniki so lahko tudi brez simptomov, če je zasevek majhen in izoliran. Nekateri bolniki z zasevki svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic imajo bolečine v boku, hematurijo, zlatenico in tipne tumorje v trebuhu. Pogosto so utrujeni, izgubljajo težo, lahko se pojavi tudi anemija (10). Najpogosteje se zasevki svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic v trebušni slinavki pojavijo pri bolnikih v obdobju do 10 ali več let po totalni resekciji ledvice (11), najpogosteje v starosti okoli 60 let, pri ženskah enako pogosto kot pri moških (1). Podobna opažanja je pokazala tudi naša retrospektivna analiza, saj so se zasevki pojavili pri bolnikih v obdobju med 5. in 13. letom po delni ali totalni resekciji ledvice, medtem ko so bili bolniki ob pojavu zasevkov v povprečju starejši od 60 let; natančneje med 62 in 80 let.

Pri zgodnjem odkrivanju zasevkov v trebušni slinavki so kot neinvazivna metoda najpomembnejše slikovne diagnostične preiskave, ki pa večinoma niso tumorsko specifične. Tako je lahko izvid endoskopskega ultrazvoka zasevka svetloceličnega karcinoma

ledvičnih celic v trebušni slinavki enak izvidu endoskopskega ultrazvoka nevroendokrinega tumorja trebušne slinavke (12), kar se je izkazalo pri dveh izmed petih naših bolnikov. Natančnejša morfološka opredelitev lezij v trebušni slinavki je sicer zaradi njene lege precej zahtevna. Najpogostejša izbira za odvzem vzorcev iz trebušne slinavke je endoskopska ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo, saj je minimalno invazivna metoda z visoko specifičnostjo (7). Tudi v naših primerih smo prvotno diagnozo zasevkov svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic postavili na citoloških vzorcih, odvzetih z uporabo endoskopske ultrazvočno vodene aspiracijske biopsije s tanko iglo. Postavitev pravilne diagnoze oziroma določitev izvora karcinoma zgolj na podlagi opazovanja morfologije celic, brez pridruženih anamnestičnih in slikovnih podatkov bolnika, je še vedno velik izziv. Nekateri primarni karcinomi trebušne slinavke so citomorfološko lahko podobni zasevkom različnih karcinomov, med drugim tudi svetloceličnemu karcinomu ledvičnih celic. Podobnost je še toliko bolj izrazita v primeru, ko imajo tumorske celice v trebušni slinavki gosto, eozinofilno, lahko zrnato citoplazmo, ki jo lahko najdemo tudi pri karcinomu ledvice, in ne svetlo, vakuolizirano citoplazmo, ki je bolj značilna za zasevek svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic (13, 14).

Medtem ko primarnega adenokarcinoma trebušne slinavke ne moremo citološko potrditi z uporabo specifičnih imunocitokemičnih reakcij (14), lahko v primeru suma na zasevek za dokončno opredelitev izvora tumorja uporabimo dodatne diagnostične preiskave na citoloških vzorcih, med katerimi pride v poštev uporaba imunocitokemičnih reakcij. Za potrditev izvora svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic so najpogosteje v uporabi protitelesa anti-PAX8, anti-RCC, anti-CD10 in anti-CAIX (13). Pri citomorfološki sliki, ki ni povsem tipična za izvor iz ledvice, pridejo v diferencialni diagnozi v poštev tudi zasevki drugih karcinomov. Za iskanje izvora primarnega karcinoma v dojki uporabljamo protitelo anti-GATA3 in hormone receptorje – estrogenske in progesteronske receptorje (15). Imunocitokemična reakcija protitelesa anti-GATA3 je pozitivna tudi v primarnem urotelnem

karcinomu, lahko pa tudi v ploščatoceličnem karcinomu in celo v karcinomih pankreatobilarnega trakta, kar kaže na to, da gre za relativno nespecifično protitelo (13, 14). Kadar sumimo na izvor karcinoma v širokem črevesu, si pomagamo z imunocitokemično reakcijo protiteles anti-SATB2 in anti-CK20 (16). Primarni adenokarcinom pljuč je običajno pozitiven na imunocitokemično reakcijo protiteles anti-TTF1 ter anti-NAPSIN A, vendar so tudi tu izjeme. Ploščatocelični karcinom je običajno pozitiven na imunocitokemični reakciji protiteles anti-p63 in anti-p40, vendar imajo enak fenotip tudi celice urotelnega karcinoma, zato je potrebna previdnost pri interpretaciji (17). Končna citopatološka diagnoza mora povezati klinične podatke o bolniku, izvide slikovnih diagnostičnih preiskav, citomorfološko sliko v kombinaciji z uporabo dodatnih diagnostičnih preiskav (imunocitokemične reakcije, fluorescenčna *in situ* hibridizacija, molekularno genetske preiskave, pretočnocitometrične preiskave, idr.). V naših primerih smo izvor karcinoma v trebušni slinavki, ki je bil citomorfološko sumljiv za zasevek iz ledvice, potrdili z določitvijo imunofenotipa tumorskih celic, ki so bile vedno pozitivne na protitelesa proti antigenom PAX8 in CD10, v štirih od petih primerov pa tudi pozitivne na protitelo proti antigenu RCC.

Retrospektivna analiza serije bolnikov z zasevki svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic v trebušni slinavki je pokazala, da je endoskopska ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo učinkovita in minimalno invazivna metoda za odvzem reprezentativnega vzorca tumorja. S primerno obdelavo citoloških vzorcev lahko na podlagi morfologije celic ter imunocitokemičnih reakcij uspešno in zanesljivo postavimo citopatološko diagnozo zasevka svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic.

## Literatura

1. Song SW, Cheng JF, Liu N, et al. Diagnosis and treatment of pancreatic metastases in 22 patients: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 2014;12:299.
2. Leung PS. Overview of the pancreas. The renin-angiotensin system: current research progress in the pancreas: the RAS in the pancreas. Dordrecht: Springer Netherlands 2010:3-12.
3. Shin TJ, Song C, Jeong CW, et al. Metastatic renal cell carcinoma to the pancreas: Clinical features and treatment outcome. *J Surg Oncol* 2021;123(1):204-13.
4. Triantopoulou C, Kolliakou E, Karoumpalis I, et al. Metastatic disease to the pancreas: an imaging challenge. *Insights Imaging* 2012;3(2):165-72.
5. Balaban DV, Coman L, Marin FS, et al. Metastatic renal cell carcinoma to pancreas: case series and review of the literature. *Diagnostics* 2023;13(8):1368.
6. Srebotnik Kirbis I, Prosen L, Strojjan Flezar M. Time-related changes in cell morphology and biomarker immunoreactivity for cells stored in a buffer-based cell medium. *Cytopathology* 2021; 32(4):513-18.
7. Ioakim KJ, Sydney GI, Michaelides C, et al. Evaluation of metastases to the pancreas with fine needle aspiration: A case series from a single centre with review of the literature. *Cytopathology* 2020;31(2):96-105.
8. Malacara VC, Limón CGL, Quintana OB, et al. Metastases to pancreas diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: A case series and review of imaging and cytologic features. *Cytojournal* 2023;20:18.
9. Vig SVL, Zan E, Kang SK. Imaging for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2020;47(3):281-91.
10. Gilani SM, Tashjian R, Danforth R, et al. Metastatic renal cell carcinoma to the pancreas: diagnostic significance of fine-needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2013;57(4):418-22.
11. Ali O, Fishman EK, Kawamoto S. Recurrent renal cell carcinoma following nephrectomy and ablation therapy: Radiology perspective. *Eur J Radiol* 2018;107:134-42.
12. De Luca L, Tommasoni S, Mangiavillano B, et al. Metastatic renal cell carcinoma of the pancreas mimicking neuroendocrine tumor diagnosed by endoscopic ultrasound-guided needle biopsy. *Clin Case Rep* 2021;9(9):e04813.
13. WHO classification of tumours editorial board. Urinary and male genital tumours. 5th ed: International Agency for Research on Cancer 2022.
14. IAC-IARC-WHO Joint editorial board. WHO reporting system for pancreaticobiliary cytopathology. 1 ed: International Agency for Research on Cancer 2022.
15. WHO classification of tumours editorial board. Breast tumours. 5th ed: International Agency for Research on Cancer 2019.
16. WHO classification of tumours editorial board. Digestive system tumours. 5th ed: International Agency for Research on Cancer 2019.
17. WHO classification of tumours editorial board. Thoracic tumours. 5th ed: International Agency for Research on Cancer 2021.



# Triple A syndrome - case report

## Trojni A sindrom - prikaz primera

Eva Supovec<sup>1</sup>, Nataša Smrekar<sup>2</sup>, Eva Mislej\*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 1: 95–98

**Keywords:** Triple-A syndrome, Allgrove syndrome, achalasia, dysphagia, adrenal insufficiency

**Ključne besede:** Trojni A sindrom, Allgrove sindrom, ahalazija, disfagija, insuficienca nadledvičnice

### ABSTRACT

The Triple-A or Allgrove syndrome (MIM\*231550) is an autosomal-recessive multisystem disorder, characterised by the triad of achalasia, alacrima (reduced or absent tearing), and adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-resistant adrenal insufficiency. It is a rare condition; its exact prevalence is not yet to be known. We present the case of a 33-year-old woman with a history of triple A syndrome with associated Addison's disease and alacrima who was admitted to our clinic because of dysphagia.

### IZVLEČEK

Triple A sindrom (MIM\*231550) je avtosomno-recesivna multisistemska motnja, za katero je značilna triada ahalazije, alakrime (zmanjšano ali odsotno solzeenje) in insuficienca nadledvične žleze. Je redko stanje, njegova natančna prevalenca še ni znana. Predstavljamo primer 33-letne ženske z anamnezo sindroma trojnega A s pridruženo Addisonovo boleznijo in alakrimo, ki je bila sprejeta na našo kliniko zaradi disfagije.

### INTRODUCTION

The Triple-A or Allgrove syndrome (MIM\*231550) is an autosomal-recessive multisystem disorder characterised by the triad of achalasia, alacrima (reduced or absent tearing), and adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-resistant adrenal insufficiency. It is a rare condition, first described by Allgrove et al. in 1978 (1). Since then, over a hundred case reports have been published, however, its exact prevalence is yet to be known (2). The syndrome results from the muta-

tions in the AAAS (achalasia–addisonianism–alacrima syndrome) gene on chromosome 12q13, which encodes a 546-amino acid nuclear envelope protein called *ALADIN* (alacrima, achalasia, adrenal insufficiency, neurologic disorder), which belongs to the WD-repeat family of proteins (3–8). A classic patient is a healthy born baby with the congenital absence of tear production, who develops adrenal insufficiency in the first decade of life and achalasia later on, usually in the first or second decade of life (9, 10). In this case report, we present a 33-year-old woman previously

\*Eva Mislej, MD

Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia

E-mail: eva.mislej@kclj.si



diagnosed with Triple A syndrome with known Addison's disease and alacrima. The patient was admitted to our clinic with a chief complaint of a month-long dysphagia. Subsequently, she was diagnosed with achalasia of cardia which presented in her fourth decade of life for the first time.

## CASE REPORT

A 33-year-old woman with a history of triple A syndrome with associated Addison's disease and alacrima was admitted to our clinic because of dysphagia. Over the past month, the patient experienced dysphagia to solid foods but was able to ingest liquids. In the last seven days, she has been experiencing vomiting after meals. Additionally, she reported chest pains, dry cough, weakness and chills. She has unintentionally lost 7 kg in the past month. Her family history was negative. She had a history of numerous miscarriages. Her only gastroscopy was performed at the age of 17, during which time the oesophagus was slightly narrowed, but achalasia was not confirmed. She has never undergone oesophageal manometry or X-ray of the oesophagus until now. On examination, her height was 150 cm and her weight was 50 kg. Her blood pressure was 102/67 mmHg. Her skin and mucosa were pale. Lungs were clear on auscultation except for muted breathing at the base of the right posterior pulmonary lobe. The remaining physical exam was unremarkable. Her baseline blood work examination revealed hypokalaemia (3,7 mmol/L), high CRP levels (134 mg/L) and high procalcitonin (5,20 µg/L). Gastroscopy, performed at admission, showed the typical appearance of achalasia with a severely distended oesophagus, filled with liquid food. Computed tomography of the chest also demonstrated a distended (up to 5cm), fluid-filled oesophagus associated with achalasia as well as centrilobular nodules with a milk-glass appearance in the right upper and middle pulmonary lobe - most likely an aspiration pneumonia because of severe vomiting; and moderate right-sided pleural effusion. The patient received parenteral support with a gradual increase in caloric intake due to severe malnutrition according to GLIM criteria. Because of aspiration pneumonia, she underwent a seven-

day therapy with amoxicillin with clavulanic acid. Therapy with hydrocortisone, which she had already been receiving before admission, was increased. Oesophageal manometry showed increased integrated relaxation pressure (48mmHg) without peristalsis and panesophageal pressurization, thus confirming the diagnosis of type 2 achalasia.

Heller's myotomy will be performed as a definitive treatment.

## DISCUSSION

Our patient presented with all three of the cardinal features defining the Allgrove syndrome – namely alacrima, adrenal insufficiency and achalasia of the cardia. Although Triple-A syndrome is classically described as a triad of named features, phenotypic heterogeneity is significant even within the same family. Therefore, diagnosis of the triple-A syndrome is often a challenge. Since there is no specific genetic-phenotypic correlation patients with the same mutation can have different phenotypes (4, 9, 10). Alacrima is usually the earliest and the most consistent sign of the disease (10–14). It is commonly present since infancy but most often remains unrecognized (10, 11, 13, 15). Left untreated, it may lead to keratopathy and corneal ulceration (9, 16–19). Other ophthalmic features consistent with the diagnosis of triple-A syndrome include lacrimal gland atrophy that can be seen on neuroimaging (16, 17, 20); pupillary abnormalities, including sluggish pupils, tonic pupils, and hypersensitivity to dilute miotics; and optic atrophy (16). The diagnosis of alacrima is confirmed by Schirmer's test and is managed by artificial tears and topical lubricants (18). Adrenal insufficiency is not congenital but develops gradually. It most commonly manifests in the first decade of life (10, 13, 14), but may develop as late as in the third decade (13, 14). It can result in sudden death due to severe hypoglycaemic episodes (21, 22). Other symptoms of adrenal failure include recurrent vomiting, hyperpigmentation of the skin and mucous membranes and developmental delays (10, 21, 23). While most patients have isolated glucocorticoid deficiency (14, 23), mineralo-

corticoid deficiency has also been reported (6, 10, 11, 13, 24). The standard 250 µg ACTH stimulation test proves the diagnosis of adrenal insufficiency. If negative, an insulin-induced hypoglycaemia test should be performed (25). Therapy includes lifelong glucocorticoid replacement therapy with hydrocortisone and fludrocortisone in the case of absent mineralocorticoid production (26). Achalasia of the cardia is frequently the initial symptom for seeking medical help (11). It is caused by aberrant peristalsis and insufficient relaxation of the lower oesophageal sphincter (27). Symptoms include dysphagia to solids and liquids, regurgitation, weight loss and/or failure to thrive (18, 23, 28), chest pain (14) as well as recurrent or chronic pulmonary disease as a result of aspiration, especially in infants and toddlers (9). Signs of dysphagia and regurgitation may be present for years until the diagnosis of achalasia is established, with patients often being misdiagnosed and treated for gastroesophageal reflux (29). In our patient, the inability to consume food due to persistent dysphagia and vomiting resulted in inadequate dietary intake, causing weight loss and malnutrition, even though her BMI was still within the normal range (22.22 kg/cm<sup>2</sup>). Namely, a study showed that achalasia patients are at nutritional risk regardless of the presenting weight category (30). Malnutrition was also a possible cause of frequent miscarriages the patient experienced. Even though achalasia was confirmed only in the fourth decade of her life, the patient had likely experienced difficulty swallowing long before but adapted her eating patterns to her symptoms. She had not sought medical attention up until this point, with delayed seeking of medical attention being the norm in patients with dysphagia (31). Rapid treatment was necessary as she already had complications, namely aspiration pneumonia. Diagnosis of achalasia can be made with barium oesophagograms or with manometry (9), which shows oesophageal dysmotility, usually characterised by both aperistalsis and a hypertonic lower oesophageal sphincter (14). The latter was also true for our patient. Treatment may include Heller's or endoscopic myotomy, pneumatic balloon dilatation, or botulinum toxic injections (9–11, 18, 32). Besides the classic triad, other variable features of the Triple A syndrome

have been reported including dermatological abnormalities such as palmoplantar hyperkeratosis (13, 33); short stature (10, 13, 21, 24, 34), microcephaly (10), osteoporosis (35), delayed wound healing and dysmorphic features (11, 14). Commonly, patients can also exhibit signs of progressive neurological disorders, which are most often autonomic but can also be central or peripheral, leading some authors to use the term 4A syndrome (achalasia, alacrima, adrenal insufficiency, and autonomic and other neurologic abnormalities) (9, 10, 13, 36). Signs of autonomic dysfunction include orthostatic hypotension, arrhythmias, absent or reduced sweating, pupillary abnormalities, accommodative spasm, etc. Other neurological abnormalities include mental retardation or developmental delay, hyperreflexia, muscle weakness, ataxia, dysarthria, bulbospinal amyotrophy, optical atrophy, etc (10–13, 15, 21, 34–38).

## CONCLUSION

Even though Allgrove syndrome is a rare entity, it must be considered in the differential diagnosis of achalasia, especially when either alacrima or adrenal insufficiency or even neurological abnormalities are present. A mutation analysis of the AAAS gene should be performed to confirm the diagnosis. For those patients with an established diagnosis of 3A, we recommend routine inquiry of symptoms that may be related to achalasia and prompt referral to gastroenterology and surgical specialties when indicated. The disease cannot be cured; but can be managed by symptomatic therapy.

## References

1. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet Lond Engl*. 1978 Jun 17;1(8077):1284–6.
2. Manoria P. Triple A syndrome: a case report. *Trop Doct*. 2021 Apr 1;51(2):263–5.
3. Handschug K, Sperling S, Yoon SJ, Hennig S, Clark AJ, Huebner A. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. *Hum Mol Genet*. 2001 Feb 1;10(3):283–90.
4. Houlden H, Smith S, de Carvalho M, Blake J, Mathias C, Wood NW, et al. Clinical and genetic characterisation of families with triple A (Allgrove) syndrome. *Brain*. 2002 Dec 1;125(12):2681–90.
5. Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, Mugnier C, de Laet MH, Chaouachi B, et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nat Genet*. 2000 Nov;26(3):332–5.
6. Sandrini F, Farmakidis C, Kirschner LS, Wu SM, Tullio-Pelet A, Lyonnet S, et al. Spectrum of mutations of the AAAS gene in Allgrove syndrome: lack of mutations in six kindreds with isolated resistance to corticotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86(11):5433–7.
7. Huebner A, Kaindl AM, Braun R, Handschug K. New insights into the molecular basis of the triple A syndrome. *Endocr Res*. 2002 Nov;28(4):733–9.
8. Cronshaw JM, Matunis MJ. The nuclear pore complex protein ALADIN is mislocalized in triple A syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 May 13;100(10):5823–7.
9. Sarathi V, Shah NS. Triple-A syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2010;685:1–8.
10. Brooks BP, Kleta R, Stuart C, Tuchman M, Jeong A, Stergiopoulos SG, et al. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000–2005. *Clin Genet*. 2005 Sep;68(3):215–21.
11. Grant DB, Barnes ND, Dumic M, Ginalska-Malinowska M, Milla PJ, von Petrykowski W, et al. Neurological and adrenal dysfunction in the adrenal insufficiency/alcirima/achalasia (3A) syndrome. *Arch Dis Child*. 1993 Jun;68(6):779–82.
12. Prpic I, Huebner A, Persic M, Handschug K, Pavletic M. Triple A syndrome: genotype-phenotype assessment. *Clin Genet*. 2003 May;63(5):415–7.
13. Gazarian M, Cowell CT, Bonney M, Grigor WG. The '4A' syndrome: adrenocortical insufficiency associated with achalasia, alcirima, autonomic and other neurological abnormalities. *Eur J Pediatr*. 1995 Jan;154(1):18–23.
14. Moore PS, Couch RM, Perry YS, Shuckett EP, Winter JS. Allgrove syndrome: an autosomal recessive syndrome of ACTH insensitivity, achalasia and alcirima. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991 Feb;34(2):107–14.
15. Pombo M, Devesa J, Taborda A, Iglesias M, Garcia-Moreno F, Gaudiero GJ, et al. Glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and lack of lacrimation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985 Sep;23(3):237–43.
16. Brooks BP, Kleta R, Caruso RC, Stuart C, Ludlow J, Stratakis CA. Triple-A syndrome with prominent ophthalmic features and a novel mutation in the AAAS gene: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2004 Jun 24;4:7.
17. Mullaney PB, Weatherhead R, Millar L, Ayyash II, Ayberk H, Cai F, et al. Keratoconjunctivitis sicca associated with achalasia of the cardia, adrenocortical insufficiency, and lacrimal gland degeneration: Keratoconjunctivitis sicca secondary to lacrimal gland degeneration may parallel degenerative changes in esophageal and adrenocortical function. *Ophthalmology*. 1998 Apr;105(4):643–50.
18. Ambrosino MM, Genieser NB, Bangaru BS, Sklar C, Becker MH. The syndrome of achalasia of the esophagus, ACTH insensitivity and alcirima. *Pediatr Radiol*. 1986;16(4):328–9.
19. Babu K, Murthy KR, Babu N, Ramesh S. Triple A syndrome with ophthalmic manifestations in two siblings. *Indian J Ophthalmol*. 2007 Aug;55(4):304.
20. Tsilou E, Stratakis CA, Rubin BI, Hay BN, Patronas N, Kaiser-Kupfer MI. Ophthalmic manifestations of Allgrove syndrome: report of a case. *Clin Dysmorphol*. 2001 Jul;10(3):231–3.
21. Dumic M, Radica A, Jusic A, Stefanovic N, Murko Z. Selective ACTH insensitivity associated with autonomic nervous system disorders and sensory polyneuropathy. *Eur J Pediatr*. 1987 Nov 1;146(6):592–4.
22. Clark AJL, Weber A. Adrenocorticotropin Insensitivity Syndromes. *Endocr Rev*. 1998 Dec 1;19(6):828–43.
23. Geffner ME, Lippe BM, Kaplan SA, Berquist WE, Bateman JB, Dumic M, et al. Selective ACTH insensitivity, achalasia, and alcirima: a multisystem disorder presenting in childhood. *Pediatr Res*. 1983 Jul;17(7):532–6.
24. Lanes R, Plotnick LP, Bynum TE, Lee PA, Casella JF, Fox CE, et al. Glucocorticoid and partial mineralocorticoid deficiency associated with achalasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980 Feb;50(2):268–70.
25. Salehi M, Houlden H, Sheikh A, Poretsky L. The diagnosis of adrenal insufficiency in a patient with Allgrove syndrome and a novel mutation in the ALADIN gene. *Metabolism*. 2005 Feb;54(2):200–5.
26. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):364–89.
27. Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2020 Sep;115(9):1393–411.
28. Ghoshal UC, Thakur PK, Misra A. Frequency and factors associated with malnutrition among patients with achalasia and effect of pneumatic dilation. *JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol*. 2019 May 14;3(6):468–73.
29. Flokas ME, Tomani M, Agdere L, Brown B. Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Pediatric Health Med Ther*. 2019 Aug; 29 (10):99–106.
30. Newberry C, Vajravelu RK, Pickett-Blakely O, Falk G, Yang YX, Lynch KL. Achalasia Patients Are at Nutritional Risk Regardless of Presenting Weight Category. *Dig Dis Sci*. 2018 May;63(5):1243–9.
31. Wilkins T, Gillies RA, Thomas AM, Wagner PJ. The prevalence of dysphagia in primary care patients: a HamesNet Research Network study. *J Am Board Fam Med JABFM*. 2007;20(2):144–50.
32. Thomas RJ, Sen S, Zachariah N, Chacko J, Mammen KE. Achalasia cardia in infancy and childhood: an Indian experience. *J R Coll Surg Edinb*. 1998 Apr;43(2):103–4.
33. Counahan R, West R. Ocular and fingertip abnormalities in isolated glucocorticoid deficiency. *J Pediatr*. 1974 Oct;85(4):580–1.
34. Ehrlich E, Aranoff G, Johnson WG. Familial achalasia associated with adrenocortical insufficiency, alcirima, and neurological abnormalities. *Am J Med Genet*. 1987 Mar;26(3):637–44.
35. Dumic M, Radica A, Sabol Z, Plavsic V, Brkljadic L, Sarnavka V, et al. Adrenocorticotropin hormone insensitivity associated with autonomic nervous system disorders. *Eur J Pediatr*. 1991 Aug;150(10):696–9.
36. Goizet C, Catargi B, Tison F, Tullio-Pelet A, Hadj-Rabia S, Pujol F, et al. Progressive bulbospinal amyotrophy in triple A syndrome with AAAS gene mutation. *Neurology*. 2002 Mar 26;58(6):962–5.
37. Makari G, Hoffman WH, Carroll JE, Savage DR, Van der Zalm T. Autonomic dysfunction and adrenocortical unresponsiveness to ACTH. *J Child Neurol*. 1988 Jul;3(3):174–6.
38. Dumars KW, Williams JJ, Steele-Sandlin C. Achalasia and microcephaly. *Am J Med Genet*. 1980;6(4):309–14.