

Slovenian Journal of Gastroenterology Gastroenterolog

Volume 29, Number 3, December 2025 / Letnik 29, številka 3, december 2025



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 leta 1997. Od leta 2014 je revija z zunanjo recenzijo, od leta 2024 pa izhaja trikrat letno pod naslovom *Slovenian Journal of Gastroenterology/Gastroenterolog*. V tej in naslednjih številkah revije uredništvo posebno pozornost namenja kliničnim potem za obravnavo bolnikov z boleznimi prebavil.

Klinične poti so strukturirani, na dokazih temelječi načrti zdravstvene oskrbe, ki omogočajo standardizacijo postopkov, izboljšujejo izide zdravljenja ter prispevajo k učinkovitejši rabi zdravstvenih virov. V tokratni številki so predstavljene klinične poti obravnave bolnikov z akutno jetrno odpovedjo, portalno hipertenzijo, presaditvijo jeter, holangiokarcinomom, rakom želodca, incidentalomi v jetrih, nevroendokrinimi tumorji ter smernice za napotitve v gastroonkološko ambulantno in na abdominalni ultrazvočni pregled.

Poseben poudarek je namenjen anemiji zaradi pomanjkanja železa pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo, ki predstavlja najpogostejši sistemski zaplet v tej populaciji. Predstavljena so priporočila za zdravljenje z intravenskimi pripravki železa, vključno z obravnavo hipofosfatemije, ki je klinično pomemben, a pogosto spregledan zaplet. Individualizirana izbira pripravka, spremljanje ravni fosfata in pravočasna prilagoditev zdravljenja so ključni za preprečevanje dolgoročnih zapletov.

Obravnavane so tudi sodobne usmeritve pri presoji hemostaze pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo. Poudarjena je omejena uporabnost klasičnih presejalnih testov ter pomen klinične presoje in globalnih testov hemostaze. Pri načrtovanih invazivnih posegih so kot varna in učinkovita alternativa transfuziji trombocitov predstavljeni agonisti trombopoetina.

V številki je predstavljen tudi klinični primer bolnika z metastatskim rakom trebušne slinavke, pri katerem sta bili uspešno izvedeni endoskopsko ultrazvočno vodena holedohoduodenoanastomoza in gastroenteroanastomoza, kar potrjuje pomen naprednih endoskopskih tehnik v paliativni obravnavi takih bolnikov.

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., 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

<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

Predjama castle, Postojna. Source: www.slovenia.info

Predjamski grad. Vir: www.slovenia.info



Gastroenterolog is the journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology and has been published regularly since 1997. Since 2014, the journal has been externally peer reviewed, and since 2024 it has been published three times a year under the title *Slovenian Journal of Gastroenterology/Gastroenterolog*. In this and the upcoming issues, the editorial board places special emphasis on clinical pathways for the management of patients with gastrointestinal diseases.

Clinical pathways are structured, evidence-based healthcare plans that enable standardization of procedures, improve treatment outcomes, and contribute to more efficient use of healthcare resources. The present issue features clinical pathways for the management of patients with acute liver failure, portal hypertension, liver transplantation, cholangiocarcinoma, gastric cancer, incidental liver lesions, neuroendocrine tumors, as well as guidelines for referrals to the gastro-oncology clinic and for abdominal ultrasound examinations.

Special attention is given to iron deficiency anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease, which represents the most common systemic complication in this population. Recommendations for treatment with intravenous iron preparations are presented, including the management of hypophosphatemia, a clinically important but often overlooked complication. Individualized selection

of iron formulations, monitoring of phosphate levels, and timely adjustment of therapy are essential to prevent long-term complications.

Contemporary approaches to the assessment of hemostasis in patients with advanced liver disease are also discussed. The limited usefulness of classical screening tests is emphasized, along with the importance of clinical judgment and global hemostasis assays. In the setting of planned invasive procedures, thrombopoietin receptor agonists are presented as a safe and effective alternative to platelet transfusion.

This issue also presents a clinical case of a patient with metastatic pancreatic cancer in whom endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy and gastroenterostomy were successfully performed, underscoring the importance of advanced endoscopic techniques in the palliative management of such patients.

Prof. Dr. Borut Štabuc, MD
Editor

Uvodnik	1
Editorial	3
Priporočila za zdravljenje sideropenične anemije pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo z intravenskimi pripravki železa Recommendations for the management of iron deficiency anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease with intravenous iron therapy <i>Borut Štabuc, David Drobne, Gregor Novak, Tomaž Kocjan, Rok Hren, Renata Šibli, Katja Tepeš, Tamara Marušič, Andreja Ocepek</i>	6
Prehranska podpora pri bolnikih z motnjami v zadrževanju in odvajanju blata Nutritional support in patients with continence and bowel movements disorders <i>Marija Gačič Štol</i>	13
Bolnik s cirozo in potrebo po operativnem posegu - ocena hemostaze Evaluation of Hemostasis in a Cirrhotic Patient Undergoing Surgery <i>Matija Rozman, Irena Preložnik Zupan</i>	18
Klinična pot diagnostike in zdravljenja bolnika s holangiokarcinomom Clinical care pathway of diagnosis and treatment of patients with cholangiocarcinoma <i>Mirjana Pavlova Bojadžiski</i>	24
Klinična pot obravnave bolnika s portalno hipertenzijo Clinical pathway in portal hypertension evaluation <i>Andrej Hari</i>	31
Klinična pot transplantacije jeter Clinical pathway liver transplantation <i>Marija Ribnikar</i>	39
Incidentalomi jeter – klinična pot Hepatic incidentalomas – a clinical pathway <i>Martin Zaplotnik</i>	44
Gastroentero-pankreatične neuroendokrine neoplazme – klinična pot Gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms – clinical pathway <i>Saša Štupar, Alojz Šmid</i>	54
Pristop k bolniku s sumom na primarni sklerozirajoči holangitis – pregled literature in klinična pot Approach to the patient with suspected primary sclerosing cholangitis – literature review and diagnostic pathway <i>Jan Drnovšek</i>	63
Klinična pot diagnostike in zdravljenja bolnika s karcinomom želodca Clinical care pathway of diagnosis and treatment of patients with gastric carcinoma <i>Marko Boc</i>	73

Klinična pot akutna jetrna odpoved Clinical pathway acute liver failure <i>Marija Ribnikar</i>	81
Klinična pot napotitve na UZ abdomna Ultrasound scan referral clinical pathway <i>Andrej Hari</i>	85
Terapevtski endoskopski ultrazvok za obvladovanje zapletov raka trebušne slinavke: prikaz primera Therapeutic endoscopic ultrasound for the management of complications of pancreatic cancer: case presentation <i>Jurij Hanžel</i>	89
Klinična pot napotitve v gastro-onkološko ambulanto Kliničnega oddelka za gastroenterologijo, UKC Ljubljana Clinical pathway of referral to the gastro-oncology outpatient of the Clinical department of gastroenterology, UKC Ljubljana <i>Saša Štupar, Martin Zaplotnik, Zvezdana Hlebanja</i>	96
Navodila avtorjem	100
Instructions to authors	102



Priporočila za zdravljenje sideropenične anemije pri bonikih s kronično vnetno črevesno boleznijo z intravenskimi pripravki železa

Recommendations for the management of iron deficiency anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease with intravenous iron therapy

Borut Štabuc*^{1,2}, David Drobne^{1,2}, Gregor Novak^{1,2}, Tomaž Kocjan^{2,3}, Rok Hren^{4,5}, Renata Šibli⁶, Katja Tepeš⁷, Tamara Marušič⁸, Andreja Ocepek^{9,10}

¹ *Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana*

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

³ *Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana*

⁴ *Inštitut za matematiko, fiziko in mehaniko, Jadranska 19, 1000 Ljubljana*

⁵ *Syreon Research Institute, Mexikoi utca 65/A, 1142 Budimpešta*

⁶ *Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje.*

⁷ *Diagnostični center Rogaška d.o.o, Prvomajska ulica 29a, 3250 Rogaška Slatina*

⁸ *Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola*

⁹ *Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

¹⁰ *Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 6–12

Ključne besede: anemija, KVČB, železova karboksimaltoza, železova derizomaltoza, hiposofatemia

Keywords: Anemia, IBD, Ferric carboxymaltose, Ferric derisomaltose, hypophosphatemia

*prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., specialist internist, gastroenterolog, višji svetnik
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana;
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
Email: borut.stabuc@gmail.com

POVZETEK

Anemija zaradi pomanjkanje železa je pogost spremljevalec kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB), med katero uvrščamo Crohnovo bolezen (CB) in ulcerozni kolitis (UK). Nastane zaradi kombinacije več dejavnikov kot so kronična izguba krvi, nezadosten vnos železa ter motena absorpcija kot posledica vnetja ali resekcije prizadetega dela črevesa. Posledice so kronična utrujenost, slabša fizična zmogljivost, tesnoba in zmanjšana kakovost življenja. Glede na smernice zdravljenja KVČB Evropske organizacije za Crohnovo bolezen in kolitis (*angl. European Crohn's and Colitis Organisation* ali ECCO) se za zdravljenje anemije zaradi pomanjkanja železa pri bolnikih s KVČB priporoča parenteralno nadomeščanje železa. V Sloveniji sta na voljo dve obliki parenteralnega železa, železova karboksimaltoza in železova derizomaltoza. Eden pomembnejših neželenih pojavov pri parenteralnem nadomeščanju železa je hipofosfatemija, ki se pogosteje pojavi po aplikaciji železove karboksimaltoze in lahko privede do dolgotrajnih zapletov, ki dodatno okrnijo kakovost življenja bolnikov s KVČB.

Izbor oblike parenteralnega železa je pri bolnikih s KVČB individualen in je odvisen od prisotnosti dejavnikov tveganja za razvoj hipofosfatemije in od pogostnosti nadomeščanja železa.

UVOD

Splošno sprejeta definicija anemije Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) anemijo opredeljuje kot koncentracijo hemoglobina (Hb) < 130 g/L pri moških, < 120 g/L pri ženskah in < 110 g/L pri nosečnicah (1). Pomanjkanje železa delimo na absolutno in funkcionalno (2).

Absolutno pomanjkanje železa je opredeljeno z znižano koncentracijo serumskega železa (Fe) < 10 $\mu\text{mol/L}$, povišano nenasičeno kapaciteto vezave železa (*angl. Unsaturated Iron Binding Capacity* ali

SUMMARY

Iron deficiency anemia is a common comorbidity in inflammatory bowel disease (IBD), which includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). It develops as a result of a combination of factors, such as chronic blood loss, insufficient dietary iron intake, and impaired absorption due to intestinal inflammation or resection of the affected bowel segment. The consequences include chronic fatigue, reduced physical performance, anxiety, and decreased quality of life. According to the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) guidelines, parenteral iron supplementation is recommended for the treatment of iron deficiency anemia in patients with IBD. In Slovenia, two parenteral iron formulations are available: ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose. One of the most important adverse effects of parenteral iron therapy is hypophosphatemia, which occurs more frequently after administration of ferric carboxymaltose and may lead to long-term complications that further impair the quality of life of patients with IBD.

The choice of parenteral iron formulation in patients with IBD should be individualized and depends on the presence of risk factors for the development of hypophosphatemia and on the frequency of iron supplementation.

UIBC, znižano nasičenostjo transferina < 20 % (znižano razmerje Fe/TIBC, kjer TIBC predstavlja skupno kapaciteto vezave železa, *angl. Total Iron Binding Capacity*) ter znižano koncentracijo feritina < 45 $\mu\text{g/L}$. Najobčutljivejši in najzanesljivejši laboratorijski kazalnik za oceno zaloga železa v organizmu je koncentracija feritina v serumu.

Funkcionalno pomanjkanje železa je opredeljeno s koncentracijo feritina < 100 $\mu\text{g/L}$ (ali 100–300 $\mu\text{g/L}$ pri bolnikih z malignimi obolenji in pri hemodializnih bolnikih) in nasičenostjo transferina ($\text{Fe} \times 100/\text{TIBC}$) < 20 %.

Anemija zaradi pomanjkanja železa je najpogostejši sistemski zaplet pri kronični vnetni črevesni bolezni (KVČB) in je prisotna pri 20–42 % bolnikov, medtem ko je pomanjkanje železa brez anemije prisotno pri 35–76 % bolnikov (3, 4). Anemija zaradi pomanjkanja železa pri KVČB nastane zaradi več dejavnikov kot so kronična izguba krvi skozi sluznico prebavil zaradi ulkusov, erozij ali vnetja; zmanjšane absorpcije železa zaradi vnetja sluznice ali kirurške resekcije prizadetih delov črevesa; zmanjšane vnosa železa; zvišane potrebe po železu med aktivno fazo bolezni zaradi povišane obrata celic in zaradi z vnetjem povezanega pomanjkanja železa zaradi povišanega reaktanta vnetja – hepcidina, ki omeji dostopnost železa za eritropoezo (5, 6).

Simptomi sideropenične anemije, kot so utrujenost, tesnoba, motnje koncentracije, omotica, dispneja, palpitanje ali stenokardija, slabša telesna zmogljivost in kognitivne motnje, se pogosto prekrivajo s simptomi KVČB in pomembno vplivajo na z zdravjem povezano kakovost življenja. Poleg tega lahko anemija podaljša čas celjenja črevesne sluznice in prispeva k vztrajanju aktivnosti bolezni (7).

PRESEJANJE IN DIAGNOSTIKA ANEMIJE ZARADI POMANJKANJA ŽELEZA

Pri vseh bolnikih s KVČB je priporočljivo redno presejanje za anemijo in pomanjkanje železa ob postavitvi diagnoze KVČB, vsaj enkrat letno pri bolnikih v remisiji, vsake 3–6 mesecev pri bolnikih z aktivno boleznijo, pred in po kirurških posegih, ob pojavu simptomov, kot so utrujenost, dispneja, zmanjšana telesna zmogljivost ali kognitivne motnje (8).

Osnovna laboratorijska diagnostika vključuje: popolno krvno sliko (Hb) – za opredelitev anemije (po kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), serumski feritin, ki odraža zaloge železa, transferin in nasičenost transferina (ang. Transferrin Saturation ali TSAT), C-reaktivni protein (CRP) in

po potrebi druge označevalce vnetja za pravilno interpretacijo feritina.

Pri bolnikih s KVČB je treba razlikovati med: anemijo zaradi pomanjkanja železa, anemijo kronične bolezni in mešano obliko anemije. Po potrebi laboratorijsko diagnostiko razširimo in določimo: MCV, MCH, MCHC, število retikulocitov in retikulocitni hemoglobin, vitamin B12, folno kislino, haptoglobin, kreatinin in diferencialno krvno sliko.

Interpretacija izvidov je odvisna od aktivnosti bolezni: Pri neaktivni KVČB gre za pomanjkanje železa, ko je feritin < 45 µg/L. Pri aktivni KVČB gre za pomanjkanje železa ko je feritin < 100 µg/L in/ali TSAT < 20 %. V nejasnih primerih so lahko v pomoč dodatne preiskave, kot so topni receptor za transferin (ang. Soluble Transferrin Receptor ali sTfR), indeks sTfR/log feritin ali retikulocitni hemoglobin (9, 10).

ZDRAVLJENJE SIDEROPENIČNE ANEMIJE

Smernice Evropskega organizacije za Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis (ang. European Crohn's and Colitis Organisation ali ECCO) in Ameriškega gastroenterološkega združenja (American Gastroenterological Association) priporočajo intravensko nadomeščanje železa pri bolnikih s KVČB in sideropenično anemijo, ko je raven Hb manjša od 100 g/L, pri bolnikih z aktivno boleznijo in pomanjkanjem železa ter pri bolnikih, ki ne prenašajo peroralnega železa oz je bilo zdravljenje s peroralnim železom neučinkovito (10–12).

Pri blagi anemiji in klinično neaktivni bolezni je ob dobrem prenašanju in skrbnem spremljanju mogoče peroralno zdravljenje, saj so gastrointestinalni neželeni učinki pogosti, absorpcija železa pa je lahko zmanjšana, zlasti pri aktivnem vnetju ali po kirurških posegih na črevesu. V klinični praksi se priporoča individualno prilagojeno odmerjanje peroralnega železa, pri čemer lahko nižji odmerki ali jemanje vsak drugi dan izboljšajo prenašanje in

sodelovanje bolnika pri zdravljenju (5). Intravensko nadomeščanje železa ne draži sluznice prebavil in ne poslabšuje simptomov KVČB (3).

V Sloveniji sta na voljo dva visoko odmerna intravenska pripravka železa: železova karboksimaltoza (*angl. ferric carboxymaltose* ali FCM) in železova derizomaltoza (*angl. Ferric derisomaltose* ali FDI).

Gre za varni zdravili z enim resnim neželenim učinkom na približno 200.000 aplikacij (13). Najpomembnejši neželeni sopojavi ob parenteralni aplikaciji železa so infuzijske oz. preobčutljivostne reakcije in hipofosfatemija. Infuzijske reakcije se pojavijo pri približno 1–2 % primerov in so večinoma posledica psevdoalergije povezane z aktivacijo komplementa (*angl. Complement Activation–Related Pseudoallergy* ali *CARPA*), ki ni prava alergija (ni IgE-posredovana) ter je običajno blaga in samoomejjujoča. Prava anafilaksija je izjemno redka, pojavi se pri manj kot 1 na 200.000 infuzij, vendar zahteva takojšnje ukrepanje. Opazni neželeni učinki vključujejo prehodno zvišanje jetrnih encimov (2,2 %), glavobol (1,7 %), in hiperferitinemijo (1,3 %).

Ocena potrebe po nadomeščanju železa navadno določimo s preprosto shemo, ki temelji na izhodiščni vrednosti hemoglobina in telesni teži (Tabela 1) (10).

Tabela 1: preprosta shema za oceno potrebe po železu. (10)

Hemoglobin (g/L)	Telesna masa < 70 kg	Telesna masa ≥ 70 kg
100–130	1000 mg	1500 mg
< 100	1500 mg	2000 mg

Maksimalni enkratni infuzijski odmerek pripravkov železove karboksimaltoze je 20 mg/kg telesne mase, a kumulativno največ 1000 mg tedensko. Ob večjih potrebah lahko odmerek ponovimo vsaj 7 dni po prvem odmerku. Pripravek železove derizomaltoze lahko apliciramo v najvišjem enkratnem in hkrati kumulativnem infuzijskem odmerku 20 mg/kg telesne mase. Štiri tedne po zdravljenju z intraven-

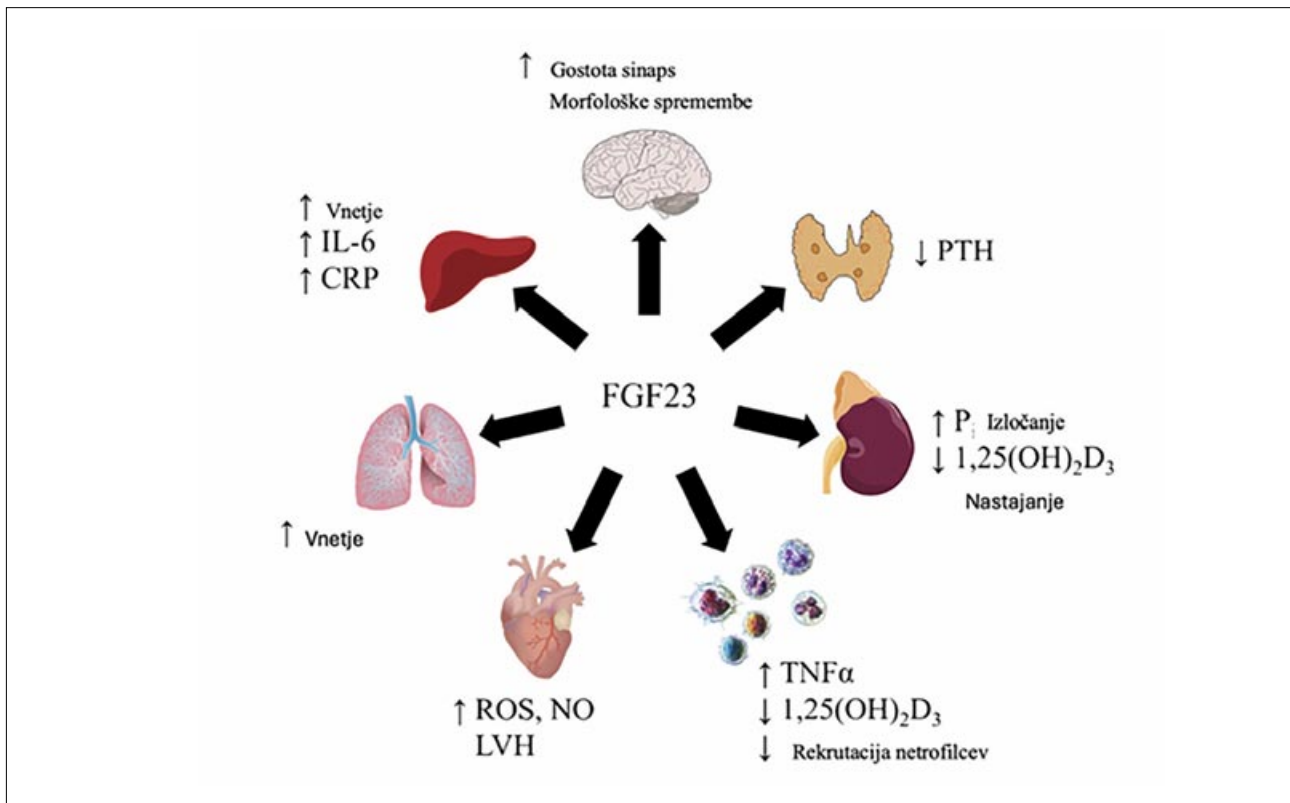
skim železom je potrebno preveriti koncentracije Hb in zalog železa ter v primeru vztrajanja anemije in/ali sideropenije zdravljenje ponoviti po novem izračunu potreb.

HIPOFOSFATEMIJA, POVEZANA Z INTRAVENSKIM ŽELEZOM

Najpomembnejši neželeni učinek nekaterih intravenskih pripravkov železa je hipofosfatemija, opredeljena kot koncentracija fosfata < 0,8 mmol/L. Nastane običajno v prvih dveh tednih po aplikaciji. Fosfat ima ključno vlogo pri presnovi, mineralizaciji kosti, celični strukturi in encimskih procesih.

Mehanizem nastanka hipofosfatemije ni dokončno pojasnjen, najverjetneje pa se pojavi zaradi motnje v razgradnji intaktnega fibroblastnega rastnega faktorja 23 (*angl. Fibroblast Growth Factor 23* ali FGF-23) v telesu (14, 15). Zvišan nivo intaktnega FGF-23 namreč zmanjša reabsorpcije fosfata v ledvičnih tubulih, kar vodi v stalno izgubljanje fosfata s sečem in v hipofosfatemijo. FGF-23 istočasno zavira aktivacijo vitamina D. Posledica zmanjšanja 1,25-dihidroksivitamina D (kalcitriola) in ionizirajočega kalcija je sekundarni hiperparatiroidizem, ki nadalje spodbuja izgubo fosfata, kar prispeva k moteni mineralizaciji kosti (15). Učinki FGF-23 so prikazani na sliki 1.

Glede na koncentracijo fosfata ločimo blago, zmerno, hudo in življenje ogrožajočo hipofosfatemijo. Hipofosfatemija po intravenski aplikaciji železa je večinoma blaga in prehodna, v približno 10 % primerov pa je lahko huda (fosfat pod 0,32 mmol/L). Klinični simptomi se najpogosteje pojavijo še le pri zmerni obliki in vključujejo utrujenost, proksimalno mišično oslabeledost ter bolečine v kosteh, kar lahko



Slika 1 (Prirejeno po Rausch in Foller (15): Učinki fibroblastnega rastnega dejavnika 23 (FGF-23) na tkiva. C reaktivna beljakovina, (CRP), anorganski fosfat (Pi), interleukin 6 (IL-6), hipertrofija levega prekata (LVH), paratiroidni hormon (PTH), reaktivne kisikove spojine (ROS), dejavnik tumorske nekroze alfa (TNFalfa), dušikov oksid (NO).

posnema klinično sliko anemije zaradi pomanjkanja železa. Pri hudi obliki, ko se koncentracija fosfata znižana pod 0,32 mmol/L lahko pride do astenije, miopatije in respiratorne odpovedi, parestezij in razdražljivosti, delirija, generaliziranih krčev, motenj zavesti. Pomanjkanje fosfata lahko okvari krčljivost srčne mišice, povezano pa je tudi z višjo incidenco prekatnih motenj ritma ob razvoju akutnega miokardnega infarkta. Zaradi motene mineralizacije kosti lahko kronična zmerna ali huda hipofosfatemija privede do osteomalacije z bolečinami v kosteh in mišicah ter zlomi (16–18).

Pojavnost hipofosfatemije po intravenskem zdravljenju z železom pri bolnikih s KVČB je odvisna od uporabljenih železovih formulacij. Po enkratnem odmerku 1000 mg FMC je pojavnost hipofosfatemije (serumski fosfat < 0,8 mmol/L) 72,5 % po 2 tednih in 21,6 % po 6 tednih po infuziji, pri čemer se zmerna ali huda hipofosfatemija (serumski fosfat < 0,6 mmol/L) pojavi pri 56,9 % bolnikov po 2 tednih

in pri 13,7 % po 6 tednih. Po enkratnem odmerku 1000 mg FDI je pojavnost hipofosfatemije (serumski fosfat < 0,8 mmol/L) 11,3 % po 2 tednih in 3,7 % po 6 tednih, ter 5,7 % po 2 tednih in 1,9 % po 6 tednih za zmerno ali hudo hipofosfatemijo (18). Podobne ugotovitve so potrdile metaanalize in sistematski pregled literature (19–21). V raziskavi PHOSPHARE-IBD so poročali o hipofosfatemiji (< 0,65 mmol/L) pri 51 % bolnikov, ki so bili zdravljeni s FCM, v obdobju do 35 dni po aplikaciji. FCM je bil povezan tudi s hudo in dolgotrajno hipofosfatemijo, ki lahko vztraja do šest mesecev ali dlje (22).

Za obravnavo dolgotrajne hipofosfatemije, povezane z intravenskim železom ni standardnega zdravljenja. Zdravljenje mora biti usmerjeno v zmanjševanje sekundarnega hiperparatiroidizma, na primer z dodajanjem vitamina D. Kronično nadomeščanje fosfata se je treba izogibati, saj le to zvišuje raven paratiroidnega hormona in povečuje izločanje fosfata z urinom, kar lahko hipofosfatemijo še

poslabša (23). Pri blagi, asimptomatski hipofosfatemiji je priporočeno le opazovanje, medtem ko moramo fosfat prehodno nadomeščati pri bolnikih s hudo in/ali simptomatsko hipofosfatemijo (24). Najpomembnejši ukrep pri obravnavi hipofosfatemije je prekinitev uporabe FCM.

Pri bolnikih, ki prejemajo FCM priporočamo spremljanje ravni fosfata v serumu, še posebej pri bolnikih s ponavljajočimi se krvavitvami, z malabsorpcijo, s pomanjkanjem vitamina D in sekundarnim hiperparatiroidizmom in pri vseh bolnikih, ki potrebujejo ponovno infuzijo železa v obdobju 3 mesecev. V vseh teh primerih z visokim tveganjem za razvoj hipofosfatemije, moramo določiti serumski fosfat pred prvim in vsakim naslednjim odmerkom FCM (21). Ker sta blaga in zmerna hipofosfatemija pri večini bolnikov, zdravljenih s FDI, lahko asimptomatski in samoomejujoči, rutinsko spremljanje ravni fosfata pri vseh bolnikih ni priporočeno. Odločitev za spremljanje ravni fosfata po uporabi FDI je odvisna od prisotnosti kliničnih simptomov, ki so sumljivi za hipofosfatemijo. Vsak bolnik, ki poroča tudi o bolečinah v kosteh, mora opraviti slikovno diagnostiko.

FARMAKOEKONOMSKI VIDIKI

Farmakoekonomske analize v več državah, vključno s Slovenijo, so pokazale, da je FDI kljub višji ceni zdravila stroškovno učinkovitejši zaradi nižje pojavnosti hipofosfatemije in manjšega vpliva na kakovost življenja pri bolnikih s KVČB (25–29).

Študija v slovenskem zdravstvenem sistemu, za katerega je značilna 42 % nižja cena zdravila FCM od zdravila FDI, je temeljila na mikrosimulacijskem modelu na ravni posameznega bolnika, prilagojenem slovenskemu stroškovnemu okolju, za desetletno časovno obdobje.

Model je predpostavljala primerljivo hematološko učinkovitost obeh zdravil, ključna razlika pa je bila incidenca in klinični vpliv hipofosfatemije, ki je pogostejša pri FCM. V osnovnem scenariju so bolniki,

zdravljeni s FDI, dosegli dodatnih 0,136 kakovosti prilagojenih življenjskih let (*angl. quality adjusted life year* ali QALY) v primerjavi z zdravilom FCM. Kljub višjim stroškom zdravila FDI je bilo izračunano razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (*angl. incremental cost-effectiveness ratio* ali ICER) 6.590 eurov na QALY, kar je bistveno pod mejnim ICER v Republiki Sloveniji, ki znaša € 25.000/QALY.

Analiza občutljivosti je pokazala robustnost rezultatov. Tudi v ekstremnem scenariju, kjer je bila cena zdravila FCM postavljena na nič, je zdravilo FDI ostalo stroškovno učinkovito (ICER 12.669 EUR/QALY). Ključni dejavnik stroškovne učinkovitosti zdravila FDI je bil ugodnejši varnostni profil, povezan z nižjim bremenom hipofosfatemije in s tem povezane izgube kakovosti življenja (29).

ZAKLJUČEK

Intravensko nadomeščanje železa je učinkovito in varno zdravljenje sideropenične anemije pri številnih kliničnih stanjih, vključno s kronično izgubo krvi, nosečnostjo, moteno absorpcijo železa in kroničnimi vnetnimi boleznimi. V priporočilih so predstavljene stroškovne smernice za optimalno uporabo intravenskih pripravkov železa in obravnavo hipofosfatemije, povezane z zdravljenjem pri bolnikih s KVČB. Hipofosfatemija po intravenskem zdravljenju z železom je klinično pomemben in pogosto spregledan zaplet, katerega pojavnost in resnost sta močno odvisni od uporabljenega pripravka intravenskega železa. Največje tveganje za hipofosfatemijo je povezano z železovo karboksimaltozo, zlasti pri ponavljajočih se ali visokih odmerkih, medtem ko je tveganje za hipofosfatemijo pri uporabi železovege derizomaltoze bistveno nižje. Čeprav je hipofosfatemija pogosto prehodna in asimptomatska, lahko v hudih ali kroničnih primerih vodi v osteomalacijo in presnovno bolezen kosti. Individualizirana izbira pripravka, zgodnje prepoznavanje ogroženih bolnikov, sistematično spremljanje fosfata ter pravočasna prilagoditev zdravljenja so ključni za preprečevanje dolgoročnih zapletov in ohranjanje kakovosti življenja bolnikov s KVČB.

Literatura

1. Girelli D, Ugolini S, Busti F, et al. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol* 2018;107:16-30.
2. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB, on behalf of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60(10):1309-16.
3. Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, et al. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases-A Narrative Review. *Nutrients* 2021;13:4008. doi: 10.3390/nu13114008.
4. Bergamaschi G, Castiglione F, D'Inca R, et al. Prevalence, Pathogenesis and Management of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: An IG-IBD Multicenter, Prospective, and Observational Study. *Inflamm Bowel Dis* 2023;29:76-84.
5. Maas LA, Krishna M, Parian AM. Ironing It All Out: A Comprehensive Review of Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci* 2023;68:357-69.
6. Karaskova E, Pospisilova D, Velganova-Veghova M, et al. Importance of Hcpidin in the Etiopathogenesis of Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2021;66:3263-9.
7. Resál T, Farkas K, Molnár T. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: What Do We Know? *Front Med (Lausanne)* 2021;8:686778. doi: 10.3389/fmed.2021.686778.
8. Detlie TD, Burisch J, Jahnsen J, et al. Iron deficiency should not be accepted inpatients with inflammatory bowel disease – a Scandinavian expert opinion. *Scand J Gastroenterol* 2025;60(5):430-8.
9. Hashash JG, Elkins J, Lewis JD, Binion DG. AGA Clinical Practice Update on Diet and Nutritional Therapies in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. *Gastroenterology* 2024;166(3):521-31.
10. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *JCC* 2015;9(3):211-22.
11. DeLoughery TG, Jackson CS, Ko CW, Rockey DC. AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:1575-83.
12. Van Doren L, Steinheiser M, Boykinet K, et al. Expert consensus guidelines: Intravenous iron uses, formulations, administration, and management of reactions. *Am J Hematol* 2024;1-14.
13. Auerbach M, Wolf M. Intravenous Iron Associated Hypophosphatemia: Much More Than a Laboratory Curiosity. *Am J Hematol* 2025;100:752-4.
14. Strubbe M, David K, Peene B, et al. No longer to be ignored: Hypophosphatemia following intravenous iron administration. *Rev Endocr Metab Disord* 2025;26:125-35.
15. Rausch S, Föller M. The regulation of FGF-23 under physiological and pathophysiological conditions. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 2022;474:281-92.
16. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005;118(10):1094-101.
17. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone* 2022;154:116202.
18. Detlie TE, Lindström JC, Jahnsen ME, et al. Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:397-406.
19. Bellos I, Frountzas M, Pergialiotis V. Comparative Risk of Hypophosphatemia Following the Administration of Intravenous Iron Formulations: A Network Meta-Analysis. *Transfusion Medicine Reviews* 2020;34(3):188-94.
20. Glaspy JA, Lim-Watson MZ, Libre MA, et al. Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:245-59.
21. Magagnoli J, Knopf K, Hrushesky WJ, et al. Ferric Carboxymaltose (FCM)-Associated Hypophosphatemia (HPP): A Systematic Review. *Am J Hematol* 2025;100:840-6.
22. Zoller H, Wolf M, Blumenstein I, et al. Hypophosphatemia following ferric derisomaltose and ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease (PHOSPHARE-IBD): a randomised clinical trial. *Gut* 2023;72(4):644-53.
23. Kalantar-Zadeh K, Ganz T, Trumbo H, et al. Parenteral iron therapy and phosphorus homeostasis: a review. *Am J Hematol* 2021;96(5):606-16.
24. InjectaferFDALabel. Accessed August 8, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/203565s020lbl.pdf
25. Zhang F, Shen A, Ahmed W, and Pollock RF. A Cost-Utility Analysis of Ferric Derisomaltose Versus Ferric Carboxymaltose in Patients with Iron Deficiency Anemia in China. *Adv Ther* 2024;41(11): 4191-204.
26. Iqbal TH, Kennedy N, Dhar A, et al. Cost-utility analysis of ferric derisomaltose versus ferric carboxymaltose in patients with inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia in England. *Journal of Medical Economics* 2024;27(1):392-403.
27. Detlie TE, Karlsen LN, Jørgensen E, et al. Evaluating the cost-utility of ferric derisomaltose versus ferric carboxymaltose in patients with inflammatory bowel disease and iron deficiency anaemia in Norway. *Journal of Medical Economics* 2025;28 (1): 291-301.
28. Lindgren SC, Strid H, Hjortswang H, et al. A Swedish cost-utility analysis of ferric derisomaltose versus ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Medical Economics* 2025;28(1):567-75.
29. Hren R, Marn-Pernat A, Drobne D, Kocjan T. Pomen hipofosfatemije pri odločanju o stroškovno učinkoviti izbiri parenteralnega zdravljenja pomanjkanja železa pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo v Sloveniji. V: 33. sodobna interna medicina : strokovno srečanje : zbornik predavanj : Ljubljana, 11. junija 2025 Sodobna interna medicina (srečanje) (33;2025 : Ljubljana) konferenčni zbornik, 2025, Ljubljana : Založba UL MF, 2025 (Cirkovce : Tiskarna Ekart), str. 77-83.



Prehranska podpora pri bolnikih z motnjami v zadrževanju in odvajanju blata

Nutritional support in patients with continence and bowel movements disorders

Marija Gačić Štolj*

Medicinski center Iatros, Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 13–17

Ključne besede: klinična prehrana, fekalna inkontinenca, kronično zaprtje, koloproktologija, sindrom ovirane defekacije, fazni kot, multidisciplinarna obravnava

Keywords: clinical nutrition, fecal incontinence, chronic constipation, coloproctology, obstructed defecation syndrome, phase angle, multidisciplinary treatment

IZVLEČEK

V koloproktologiji znamo uspešno zdraviti večino bolezni. V interdisciplinarni obravnavi kroničnega zaprtja, sindroma ovirane defekacije ter raznih oblik inkontinence za blato in vetrove je podporno, konzervativno zdravljenje izjemno pomembno. Osnovano je v prvi vrsti na klinični prehranski obravnavi pa tudi na rehabilitaciji medeničnega dna. V začetku obravnave v ambulantni za klinično prehrano (AKP) je z natančno anamnezo, statusom in meritvijo telesne sestave potrebno dobiti celostni uvid v bolnika ter izluščiti morebitne dejavnike za iatrogeno povzročene simptome. Nadaljnja obravnava vodi v analizo prehranskih navad, svetovanje, poučevanje in prilagoditev prehrane in prehranskih navad ter predpisovanje prehranske terapije. V primeru neuspeha konzervativnih metod zdravljenja, sledi še dodatna diagnostika in drugačna, morda tudi kirurška terapija. Po prehranski obravnavi dosežemo zmanjšanje simptomov v več kot polovici

ABSTRACT

In coloproctology, we can successfully treat most diseases. Regarding the interdisciplinary treatment of chronic constipation, obstructive defecation syndrome and various forms of faecal and anal incontinence, supportive conservative treatment is a crucial first step. It is primarily based on clinical nutritional treatment and pelvic floor rehabilitation. At the beginning, it is necessary to obtain a comprehensive understanding of the person, including a detailed history, current status, and body composition measurements, to ensure a thorough understanding and effective care. Further treatment involves analysis of dietary habits, education and dietary adjustment, and prescription of nutritional therapy. In the event of failure of these conservative treatment methods, additional diagnostics and different, possibly even surgical therapy follow. After nutritional treatment in the coloproctology clinic, we achieve symptom improvement in more than half

*Marija Gačić Štolj, dr. med., specialistka splošne kirurgije
Medicinski center Iatros, 1000 Ljubljana
Email: marija.gacic-stolj@iatros.si

primerov, zato je smiselno prehransko klinično obravnavo postaviti na prvo mesto v zdravljenju proktoloških bolezni. Potrebno bi bilo ustvariti več specifičnih smernic na tem področju. V prispevku je obrazložena klinična prehranska obravnava oseb s proktološkimi boleznimi v Medicinskem centru Iatros (MCI).

of the clinic visitors, so it makes sense to prioritise nutritional clinical treatment in most proctology diseases. More specific guidelines in this field are necessary. This article aims to provide a comprehensive insight into the clinical nutrition treatment of patients with proctological diseases at Medical Centre Iatros (MCI).

UVOD

V koloproktologiji znamo uspešno zdraviti večino bolezni. Pri uspehu zdravljenja je pomembno tudi prehransko podporno zdravljenje.

Med diagnozami oseb, ki jih napotimo v ambulanto za klinično prehrano (AKP) iz koloproktoloških ambulant Medicinskega centra IATROS (MCI), so najbolj pogoste kronično zaprtje (KZ), sindrom ovirane defekacije (*obstructed defecation syndrome*, ODS) ter razne oblike uhajanja blata in vetrov (uhajanje blata, fekalna inkontinenca, analna inkontinenca, FI). Dodatno obravnavamo bolnike s kroničnimi vnetnimi črevesnimi boleznimi (KVČB), malignimi neoplazmami anorektuma, spuščnim medeničnim dnom, nepojasnenim hujšanjem ali bolečinami v medeničnem dnu. Ob zaprtju ali kroničnih driskah se kot pridružene težave pojavljajo tudi kronična analna fisura, perianalne kožne gube, hemoroidalna bolezen, analna fistula, proktitis, rektokela, rektalni zdrs ter enterokela, ki pa v svoji osnovi niso glavna napotna diagnoza za obravnavo v AKP. V tej ambulanti obravnavamo zelo malo bolnikov s preostalimi diagnozami, kot so endometrioza, anoreksija, pilonidalni sinus, prekomerna telesna teža, hidradenitis in podobno.

V interdisciplinarni obravnavi oseb s FI in KZ je zelo pomembno konservativno podporno zdravljenje, ki je osnovano na klinični prehrani in rehabilitaciji medeničnega dna. V sklopu obravnave takih bolnikov je v MCI klinična pot jasna in zatorej spadata napotitev v AKP ter ambulanto za rehabilitacijo medeničnega dna med prve korake zdravljenja.

AKP vodi specialist kirurg s posebnimi znanji iz klinične prehrane, obravnavo v AKP izvajajo klinični dietetiki. Ambulanto za rehabilitacijo medeničnega dna vodijo fizioterapevti, kar pa ni predmet pričujočega prispevka.

Z izobraževanjem ter prilagoditvijo prehrane in medikamentozne terapije ter predpisovanjem prehranske podporne terapije je možno zmanjšati simptome in izboljšati prehranski status. V primeru neuspeha tega zdravljenja ali pa po presoji glede na resnost težav sledi dodatna diagnostika in drugačna terapija. V nadaljnji interdisciplinarni obravnavi takih bolnikov sodelujejo gastroenterologi, prehranski alergologi, fizioterapevti, uroginekologi, urologi, radiolog in ultrazvočisti, ob koncu pa ponovno kirurgi proktologi, ki nato obravnavo ob uspehu bodisi zaključijo bodisi izvedejo morebitno kirurško zdravljenje. Prilagoditev socialnih in psiholoških okoliščin prav tako nima nezamisljivega vpliva na izboljšanje simptomov. A vsekakor je pri izbiri zdravljenja potrebno biti pozoren na kvaliteto življenja posameznika, njegova pričakovanja ter zmožnost in željo po sodelovanju.

ETIOLOGIJA

Vzroki za FI in KZ so številni. Kljub temu je pogosto možno reči, da je konsistenca blata pomemben dejavnik, ki simptome v osnovi izrazito poslabša, kar tudi ugotavljamo v AKP. Vzroki FI so sicer najpogostejše slaba funkcija in/ali poškodba analnega sfinktra, morebiti ob porodni poškodbi presredka ali predhodnih operacijah v anusu zaradi hemoroidalne bolezni, analne fistule, malignih neoplazem

ali prirojenih nepravilnosti anusa. Drugi vzroki so lahko motnje v centralnem živčevju in druge nevrološke ter revmatološke bolezni, vpliv določenih zdravil, hemoroidalna bolezen in podobno.

Vzroki zaprtja so mnogovrstni. Pogosto ga povzročata premajhen vnos tekočin in pomanjkljivo prehranjevanje. Ob tem pa ne gre zanemariti dejstva, da na zaprtje vplivajo tudi socialni pogoji, neurejeni delovni urniki in določena zdravila. Težave z zaprtjem povzročijo tudi razne benigne ali maligne tvorbe v predelu anorektuma ali sprednjega dela medeničnega dna, kronična analna bolečina, katere vzroki so lahko številni, pa tudi metabolne in endokrinološke bolezni, ohlapnost veziv in funkcionalne motnje koordinacije defekacije.

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika oseb z motnjami odvajanja ali zadrževanja blata je lahko raznovrstna. Definicijo zaprtja postavimo na individualni oceni in na podlagi pogostnosti odvajanja ter konsistenci blata, pa tudi na podlagi občutka nepopolnega izpraznjenja. Pri funkcionalnem zaprtju uporabljamo ROME IV kriterije (Rome Foundation Working Committee).

Definicija uhajanja blata je prav tako široka. Po kriterijih ROME IV je to ponavljajoče se nekontrolirano uhajanje blata, ki traja več kot 3 mesece. Težave variirajo od urgentne fekalne inkontinence, pasivne inkontinence večje količine blata pa do izoliranega mazanja perila ali nezmožnosti zadrževanja vetrov (analna inkontinenca). Ob tem ne smemo pozabiti na tendenco obolelih k prikrivanju simptomov (tudi na račun prilagoditve življenjskega sloga), tako da je včasih le z natančno usmerjeno anamnezo moč ugotoviti, za kakšne simptome pravzaprav gre. Dodatno je treba biti pozoren na dejstvo, da se simptomatika zaprtja in uhajanja blata prekriva v vsaj polovici primerov.

Pri oceni konsistence blata uporabljamo tako imenovano Bristolsko lestvico konsistence blata (Bristol stool chart, BSC). Pri oceni resnosti težav KZ

in ODS pa uporabljamo tudi ODS točkovnik, Renzi točkovnik, Cleveland Clinic Constipation Score (CCCS). Za oceno simptomov v smislu FI uporabljamo Fecal Incontinence Severity Index (FISI), Wexner točkovnik, Fecal Incontinence Quality of Life vprašalnik (FIQoL). Za oceno prehranske ogroženosti uporabimo NRS2002 (Nutrition Risk Screening) točkovnik, po potrebi tudi MUST (Malnutrition Universal Screening Tool).

OBRAVNAVA V AKP

Obravnavo v AKP se začne z napotitvijo zdravnika proktologa po proktološkem pregledu. Obravnavano osebo prosimo, da pred prvim prihodom v AKP ne spreminja osnovnih prehranskih navad.

Prva prehranska obravnava obsega poglobljeno proktološko, prehransko, socialno anamnezo in splošni klinični status, opredelitev težav ter analizo obstoječih prehranjevalnih navad in načina odvajanja blata. Sledi bioimpedančna meritev telesne sestave (BIA, aparat Tanita), prehransko presejanje za oceno prehranske ogroženosti (izpolnjevanje NRS-2002 točkovnika) ter ocena beljakovinske in energijske potrebe. V začetni del prehranske obravnave spada tudi izključitev morebitnih dejavnikov za iatrogeno povzročene simptome, kot sta kronično zaprtje ali driska. Izključiti je potrebno tudi alarmantne znake zaprtja ali uhajanja blata (t. i. red flag symptoms), za katere so predvsem značilni nenamerno hujšanje, pozitivna družinska anamneza malignih neoplazem na črevesu, tenezmi v trebuhu, krvavitev iz črevesja in slabokrvnost ter sprememba v načinu odvajanja blata, kot je recimo izmenjavanje tekočega in trdega blata. Na to mora biti pozoren tako proktolog kot tudi dietetik. Za tem pa sledi ustno in pisno izobraževanje, skupno izdelan načrt za prilagoditev prehranskega režima ter izdaja prehranskega dnevnika.

Kontrolni posvet v AKP je namenjen oceni upoštevanja prehranskih navodil in smernic, izboljšanja stanja in morebitne uresničitve zastavljenih ciljev,

Aktivnost	Odgovornost	Izvajalec
Proktološki pregled	Proktološka anamneza, status, odreditev diagnostike in terapije ter napotitev v AKP	Lečeči kirurg proktolog
Obravnava v ambulanti za klinično prehrano (AKP)	Prehranska, socialna anamneza, klinični status, BIA meritev, prehransko presejanje (NRS2002), ocena beljakovinskih in energijskih potreb; izobraževanje pacienta, predlog in načrt terapije	Klinični dietetik (KD)
Prehranska terapija	Nadzor nad predlagano terapijo, prilagoditev prehranskega načrta, predpis terapije, napotitev na terciar	Kirurg s specialnimi znanji iz klinične prehrane (KKP) in KD

Tabela 1: Povzetek obravnave v AKP

dotatno prilagodimo prehranski načrt s praktičnimi usmeritvami na podlagi izpolnjenih prehranskih dnevnikov. Tabela 1 prikazuje povzetek obravnave v AKP.

Cilj obravnave v AKP je zmanjšati vzroke za iatrogeno povzročeno trdo ali tekoče blato, prepoznati prehranske intolerance, priporočiti reden urnik odvajanja ter uporabo samoklistiranja (tako za potrebe zmanjševanja simptomov ODS in KZ kot tudi FI) in svetovati glede uporabe odvajal. Pozornost je potrebna pri vzorcih prehranjevanja in pojavljanja motečih simptomov. V luči izključitev morebitne prehranske intolerance svetujemo izogibanje umetnim sladilom, vnosu večjih količin kave, citrusov, oreškov, sladic, žvečilnih gumijev in podobnega. Po presoji uvedemo tudi FODMAP dieto. Nasvete glede zaužitja sadja v večjih količinah prilagodimo glede na simptome. Varovalno črevesno dieto prilagodimo glede na vrsto morebitne predhodno opravljene operacije na črevesu. Spodbudimo k povečanju vnosa tekočin in beljakovinskih živil, saj je dostikrat moč ugotoviti prisotnost nižjih vrednosti meritev puste telesne mase ter celokupne telesne vode. Vrednosti faznega kota v bioimpedančni meritvi so tudi pogosto pod mejo normale, kar še bolj izstopa pri osebah s FI.

Po obravnavi v AKP dosežemo izboljšavo simptomov v več kot polovici obravnavanih, kar je pravzaprav pomemben podatek tudi v luči ocene vpliva iatrogenih vzrokov. Hkrati je pomembno izboljšati prehranski status ter svetovati redno telesno vadbo.

V primeru, da ugotovimo zmerno ali hudo prehransko ogroženost, osebi izdamo prehransko podporno terapijo z oralnimi prehranskimi dodatki ter antisekretorno terapijo, v poštev pa pride tudi napotitev na obravnavo klinične prehrane na terciarnem nivoju, z ustrezno napotnico.

ZAKLJUČEK

Obravnava oseb s FI in KZ v MCI poteka po ustaljeni klinični poti v sklopu interdisciplinarne obravnave. S takim pristopom lahko zagotovimo zmanjšanje simptomov brez invazivnih intervencij in je za osebe z motnjami zadrževanja ali odvajanja blata izjemno pomemben korak k izboljšavi kvalitete življenja.

Literatura

1. Xi N, Yang X, Liu J, Yue H, Wang Z. Effects of Dietary Fiber Supplementation on Chronic Constipation in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Foods*. 2025;14(13):2315. Published 2025 Jun 30.
2. Kamareddine S, Bhurosy T. An assessment of nutrition and physical activity guidelines for adult patients with chronic constipation: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN*. 2025; 68: 630-637.
3. Vollebregt PF, Baeten CIM, Drewes AM, et al. Transanal irrigation: Bridging the gap in treatment for chronic constipation and/or faecal incontinence-A systematic review and management guidance. *Colorectal Dis*. 2025; 27 (11): e70274.
4. Tan S, Peng C, Lin X, et al. Clinical efficacy of non-pharmacological treatment of functional constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025; 15: 1565801. Published 2025 May 29.
5. Hou J, Zhao Y, Zhuang S, et al. Visit rates and risk factors of healthcare-seeking behaviour for urinary incontinence, faecal incontinence, and pelvic organ prolapse among women: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs*. 2025; 63: 307-319.
6. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2022; 41 (4): 958-989.
7. Weimann A, Bezmarevic M, Braga M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in surgery - Update 2025. *Clin Nutr*. 2025; 53: 222-261.
8. Assmann SL, Keszthelyi D, Kleijnen J, Anastasiou F, Bradshaw E, Brannigan AE, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of Faecal Incontinence—A UEG/ESCP/ESNM/ESPCG collaboration. *United European Gastroenterology Journal* 2022; 10 (3): 251-86.
9. Savarino E, Zingone F, Barberio B, Marasco G, Akyuz F, Akpınar H, et al. Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United European Gastroenterology Journal* 2022; 10 (6): 556-84.
10. Chang L, Chey WD, Imdad A, et al. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. *Gastroenterology*. 2023; 164 (7): 1086-1106. doi: 10.1053/j. gastro. 2023.03.214



Bolnik s cirozo in potrebo po operativnem posegu - ocena hemostaze

Evaluation of Hemostasis in a Cirrhotic Patient Undergoing Surgery

Matija Rozman*¹, Irena Preložnik Zupan^{1,2}

¹ Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 18–23

Ključne besede: jetrna ciroza, hemostaza, operativni poseg, TEG/ROTEM, koagulacijske motnje

Keywords: liver cirrhosis, haemostasis, surgical procedure, TEG/ROTEM, coagulation disorders

IZVLEČEK

Bolniki z napredovalo jetrno boleznijo imajo pogosto izrazite spremembe v sistemu hemostaze, pri čemer pride do hkratnega zmanjšanja prokoagulantnih in antikoagulantnih faktorjev. Posledično se vzpostavi ponovno uravnotežena, a krhka hemostaza, ki je močno občutljiva na spremljajoče dejavnike in stanja npr. akutne zaplete, kot so okužbe ali ledvična odpoved. Kljub značilnim odstopanjem v klasičnih presejalnih testih hemostaze (npr. podaljšan PČ/INR, znižano število trombocitov) imajo ti bolniki pogosto ohranjen koagulacijski potencial, zato ti testi hemostaze ne napovedujejo tveganja za krvavitve. V primarni hemostazi prevladuje trombocitopenija z zvišanimi vrednostmi von Willebrandovega faktorja in znižanimi vrednostmi ADAMTS-13 encima, v sekundarni pa zmanjšana sinteza koagulacijskih faktorjev in njihovih inhibitorjev. Spremembe v fibrinolizi so raznolike – od normalne do hiper- ali hipofibrinolitične

ABSTRACT

Patients with advanced liver disease often exhibit profound alterations in the haemostatic system, characterised by a simultaneous decrease in procoagulant and anticoagulant factors. These factors result in a rebalanced but fragile haemostasis that is highly sensitive to intercurrent conditions such as infections or renal failure. Despite typical abnormalities on conventional coagulation screening tests (e.g., prolonged PT/INR, thrombocytopenia), these patients frequently maintain adequate coagulation, suggesting that standard tests do not reliably predict bleeding risk. In primary haemostasis, thrombocytopenia predominates, accompanied by increased von Willebrand factor levels and decreased ADAMTS-13 activity, whereas in secondary haemostasis, reduced synthesis of coagulation factors and their inhibitors is observed. Fibrinolytic activity ranges from normal to hyper- or hypofibrinolytic, depending on the disease stage. Given the limited

*Matija Rozman, dr. med., spec. interne medicine

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, Ljubljana, Slovenija

Email: matija.rozman@kelj.si

aktivnosti glede na stadij bolezni. Zaradi omejene napovedne vrednosti klasičnih presejalnih testov hemostaze se vse pogosteje uporabljajo globalni testi hemostaze, kot sta TEG in ROTEM, ki bolje odražata dejansko ravnovesje hemostaze. Večina krvavitvev pri jetrni cirozi izhaja iz portalne hipertenzije ali mehanskih vzrokov, ne iz okvare hemostaze, zato je profilaktična korekcija (npr. transfuzije trombocitov ali sveže zmrznjene plazme) večinoma neučinkovita in lahko tudi škodljiva. Ocena hemostaze pri jetrni bolezni mora temeljiti na klinični sliki, sodobnih testih in individualnem pristopu, saj ima bolnik s cirozo uravnotežen, a nestabilen sistem hemostaze, ki se lahko hitro prevesi v smeri krvavitve ali tromboze.

UVOD

Bolniki z napredovalo jetrno boleznijo pogosto razvijejo izrazite spremembe v sistemu hemostaze. Sočasne spremembe v prokoagulantnem in anti-koagulantnem sistemu povzročijo ponastavitev koagulacijskega ravnovesja. Zdi se, da gre celokupno za razmeroma nevtralni neto učinek, kljub temu so pri takšnih bolnikih lahko prisotne hipokoagulabilne in hiperkoagulabilne značilnosti, končni učinek katerih je odvisen od spremljajočih akutnih stanj ali kroničnih bolezni. Laboratorijske in klinične raziskave kažejo, da imajo ti bolniki kljub značilnim odstopanjem v rutinskih testih hemostaze (npr. podaljšan protrombinski čas (PČ), znižano število trombocitov) razmeroma dobro ohranjen in delujoč sistem hemostaze. Testi hemostaze sicer nakazujejo nagnjenost h krvavitvam, vendar niso primerni za oceno dejanske hemostaze, saj ne zaznajo vseh sočasnih sprememb v primarni in sekundarni hemostazi ter fibrinolitičnem sistemu. Kljub vsemu temu rutinske teste hemostaze pogosto uporabljamo kot kazalnike za oceno resnosti jetrne bolezni. Pri bolnikih s cirozo standardni laboratorijski testi pogosto precenijo tveganje za krvavitve, zato je klinični pristop treba prilagoditi konceptu ponovno uravnotežene hemostaze (1, 2).

predictive value of routine coagulation tests, global assays such as thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) are increasingly used, as they more accurately reflect the overall haemostatic balance. Most bleeding events in cirrhosis result from portal hypertension or mechanical causes rather than true coagulopathy; thus, prophylactic correction (e.g., platelet or plasma transfusions) is often ineffective and may be harmful. Assessment of haemostasis in liver disease should rely on clinical evaluation, modern diagnostic tools, and an individualised approach, as patients with cirrhosis have a rebalanced yet unstable haemostatic system that can easily tip toward bleeding or thrombosis.

OCENA HEMOSTAZE PRI JETRNI BOLEZNI

Napredovala kronična jetrna bolezen je povezana z obsežnimi spremembami v hemostazi, ki vključujejo:

- **V sklopu primarne hemostaze – trombocitopenija** zaradi zmanjšane tvorbe trombopoetina v jetrih in zadrževanja trombocitov v povečani vranici (ob zvišanem pritisku v portalnem in spleničnem venskem sistemu); vendar sočasno **zvišane vrednosti** von Willebrandovega faktorja (**vWF**) in **znižane vrednosti ADAMTS-13. encima**. Trombocitopenija je sicer lahko posledica tudi sočasnih drugih dejavnikov – sistemske okužbe (ob diseminirani intravaskularni koagulaciji), neposredne toksičnosti etanola (pri etilični jetrni cirozi), kroničnih virusnih okužb (virus hepatitisa B [HBV], virus hepatitisa C [HCV]), preobremenitve z železom in jemanjem nekaterih zdravil (azatioprin, interferon, številni antibiotiki itd.) (1, 2, 3, 4).
- **V sklopu sekundarne hemostaze – znižane ravni koagulacijskih faktorjev (razen FVIII in vWF), njihovih inhibitorjev (protein C, S, antitrombin III) in beljakovin fibrinolitičnega**

Tabela 1. Hemostaza pri bolnikih s cirozo

	Interakcija trombocitov in žilne stene	Nastajanje trombina	Razgradnja fibrina
Prohemostatski mehanizmi	↑ vWF	↓ AT, PC, PS, TFPI	↑ PAI-1
	↓ ADAMTS-13	↑ FVIII	↓ Plazminogen
Antihemostatski mehanizmi	↓ Trombociti	↓ Faktorji XI, IX, X, VII, II, V, I	↑ tPA, ↓ TAFI, ↓ anti-plazmin

Okrajšave: AT: antitrombin; FVIII: faktor VIII; PAI-1: inhibitor aktivatorja plazminogena tipa 1; PC: protein C; PS: protein S; TAFI: trombin-aktivirajoči inhibitor fibrinolize; TFPI: inhibitor poti tkivnega faktorja; tPA: aktivator plazminogena tipa tkiva; vWF: von Willebrandov faktor.

sistema (plazminogen), kar je posledica zmanjšane sinteze v jetrih, okrnjenega jetrnega očistka in vseskozi nizko aktivne porabnostne koagulopatije (1, 2, 3, 4).

Sistem hemostaze je pri bolniku z jetrno cirozo v krhkem ravnovesju, zaradi znižanih prokoagulantnih in antikoagulantnih faktorjev. Klinična opažanja in novejša raziskava na tem področju potrjujejo koncept t. i. *ponovno uravnotežene hemostaze* pri jetrni bolezni. Na to kažejo:

- nizke potrebe po transfuzijah v sodobnih programih transplantacije jeter,
- klinično pomembne krvavitve pri jetrni cirozi so pogosto neodvisne od hemostatske okvare in predvsem posledica portalne hipertenzije (npr. krvavitve iz varic) ali mehanskih poškodb (npr. po invazivnih posegih). V prospektivni študiji Shah et al. so poročali, da skupina bolnikov s cirozo, ki so bili podvrženi posegom z nizkim tveganjem (predvsem paracentezi) in so imeli spremembe v testih hemostaze (INR > 1,5, Tr < 50 x 10⁹), niso imeli hemoragičnih zapletov v primerjavi s skupino bolnikov z normalnimi ali rahlo spremenjenimi testi hemostaze.

Nekateri strokovnjaki na tem področju so mnenja, da so rutinski testi hemostaze malo uporabni za napovedovanje spontanah ali s posegi povezanih

krvavitvev pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo (npr. PČ/INR in število trombocitov sta sicer sestavni del lestvic za oceno resnosti bolezni (Child–Pugh, MELD) in kažeta na sintezno sposobnost jeter ter stopnjo portalne hipertenzije in pogosto se uporabljata kot izhodišče za hemostatsko zdravljenje v primeru krvavitve). Testi hemostaze se uporabljajo predvsem za oceno resnosti bolezni in za določitev izhodiščnih vrednosti ob morebitnih zapletih. Čeprav koncept ponovno uravnotežene hemostaze nakazuje, da so tudi kritično bolni bolniki pogosto v ravnovesju, lahko v določenih okoliščinah postanejo hipo/hiperkoagulabilni – npr. sočasna akutna ledvična odpoved, okužba ali akutno poslabšanje kronične jetrne odpovedi (ACLF) (2, 3, 4).

RUTINSKI LABORATORIJSKI TESTI HEMOSTAZE

Primarna hemostaza – število trombocitov in njihova funkcija

Trombocitopenija je pogosta pri cirozi (več kot 70 % bolnikov), običajno pa število trombocitov ne pade pod 50 × 10⁹/L, razen pri kritično bolnih. Kljub temu da je trombocitopenija običajno povezana s povečanim tveganjem za krvavitve, pri cirozi to ni vedno res, saj povišan vWF delno kompenzira zmanjšano število trombocitov. Rezultati raziskav so neenotni: nekatere kažejo na povečano

tveganje pri hudi trombocitopeniji, druge ne ugotavljajo povezave med številom trombocitov in krvavitvami. Krvavitve ob Tr pod 50×10^9 so manj povezane s številom trombocitov, ampak bolj s stopnjo jetrne bolezni in povečanim venskim portalnim tlakom; ob takšnih krvavitvah je glavni cilj oskrbeti lezijo (source control) (1, 2, 3, 4).

Podatki o funkciji trombocitov so si nasprotujoči – nekatere raziskave kažejo hipo-, druge hiperfunktionalnost - glavno vlogo pri funkciji ima stadij jetrne bolezni in pridružena stanja. *Podatke o funkciji trombocitov nam podajo:*

- **Zapiralni časi - kolagen/epinefrin (Kol/Epi) in kolagen/ADP (Kol/ADP)** – ocena funkcije trombocitov v pogojih in vitro. Ima visoko negativno napovedno vrednost, t. j. pri normalnem rezultatu testa je z nekaterimi izjemami primarna hemostaza nedotaknjena. Podaljšanje obeh ZČ – običajno posledica von Willebrandove bolezni ali drugih prirojjenih ali pridobljenih bolezni z motnjo v funkciji trombocitov. Podaljšan le ZČ Kol/Epi – zelo verjetno posledica uživanja acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih učinkovin. Preiskav ne izvedemo pri številu trombocitov $< 100 \times 10^9/L$ ali $> 500 \times 10^9/L$ ter ob hematokritu $0,3 < Hct > 0,5$.
- **Optična agregometrija** (zlati standard testov trombocitne funkcije) – z optičnim agregometrom v pogojih in vitro določamo sposobnost odziva trombocitov na aktivacijo z različnimi agonisti (1, 2, 3, 4).

Protrombinski čas (PČ) in mednarodno normalizirano razmerje (INR)

PČ ocenjuje **ekstrinzično in skupno pot koagulacije** (faktorje VII, X, V, II in I). Rezultat se izrazi v sekundah ali kot razmerje z normalno plazmo; medtem ko INR omogoča standardizacijo med različnimi reagenti. Podaljšan PČ je lahko posledica uporabe antagonistov vitamina K, pomanjkanja koagulacij-

skih faktorjev, diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) ali jetrnih bolezni. Test je uporaben za odkrivanje pomanjkanja faktorjev, vendar **ni občutljiv za antikoagulantne beljakovine** (protein C, protein S, antitrombin). Pri jetrni bolezni je podaljšan PČ dober kazalnik sintezne funkcije jeter, **vendar ne odraža celotne hemostatske sposobnosti**, saj se sočasno zmanjšajo tudi antikoagulantne beljakovine (1, 2, 4).

Aktivirani delni tromboplastinski čas (APTČ)

APTČ ocenjuje **intrinzično in skupno pot koagulacije** (faktorje XII, XI, IX, VIII, X, V, II in I). Čas nastanka strdka se meri po aktivaciji kontaktne faze z ustreznimi reagenti ob prisotnosti fosfolipidov in kalcija. Podaljšan APTČ se pojavi pri pomanjkanju omenjenih faktorjev, pri DIK-u, zdravljenju s heparinom ali ob prisotnosti lupusnega antikoagulantna. Pri jetrni bolezni je APTČ pogosto zmerno podaljšan, vendar manj izrazito kot PČ, predvsem zaradi povišanih ravni faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja, ki nastajata tudi v endotelijskih celicah. Tako kot PČ **tudi APTČ ni primeren kazalnik globalne hemostatske funkcije** in ne napoveduje tveganja za krvavitev (1, 2, 4).

Fibrinogen

Ravni fibrinogena se med bolniki z jetrno boleznijo zelo razlikujejo. Pri blagi bolezni so pogosto povišane (beljakovina akutne faze), pri napredovali cirozi pa znižane, a redko pod 1 g/L. Nizek fibrinogen pri kritično bolnih bolnikih s cirozo je bil v nekaterih študijah povezan s krvavitvami, vendar najverjetneje **odraža resnost osnovne bolezni**, ne pa neposredno hemostatske motnje. Retrospektivne raziskave so pokazale, da profilaktično dajanje krioprecipitata za zvišanje fibrinogena **ne zmanjša krvavitev ali smrtnosti**. Pomembno je, da je kakovost fibrinskih strdkov pri cirozi **normalna ali celo povečano trombogena**, ki sicer lahko izhaja iz posttranslacijskih sprememb same molekule fibrinogena (1, 2, 3, 4).

Globalni testi hemostaze

Zaradi omejitev klasičnih presejalnih testov hemostaze, ki merijo posamezne dele sistema hemostaze, se vse pogosteje uporabljajo **globalni testi**, ki ocenjujejo celoten hemostatski odziv:

1. Viskoelastični testi (TEG, ROTEM): Lahko spremljamo hitrosti nastajanja, dinamike in stabilnosti krvnega strdka v polni krvi in nudi **bolj realno sliko hemostatskega ravnovesja**. Ciljano iščemo, v katerem delu hemostaze je pomanjkljivost, ki je lahko vzrok krvavitve. Omogoči nam usmerjeno zdravljenje. Preiskava je pomembna pri masivni krvavitvi, kot je ob politravmi, velikem posegu ali poporodni travmi, zaradi usmerjenega zdravljenja ob samem dogodku. Uporaba viskoelastičnih testov za vodenje transfuzijske terapije pri jetrni bolezni je pokazala **znatno zmanjšanje porabe krvnih pripravkov** v primerjavi z uporabo klasičnih presejalnih testov. Omejitve viskoelastičnih testov: rezultat je močno odvisen od števila trombocitov, ne upošteva kompenzacije z vWF. Testi niso občutljivi za antikoagulantne beljakovine (protein C, protein S), zato lahko podcenijo dejansko hemostatsko sposobnost. Razlike v reagentih povzročajo določene pod/precenitve.

2. Testi funkcije trombocitov: Interpretacija je zahtevna, saj so testi večinoma odvisni od števila trombocitov (ob cirozi trombocitopenija). Metode, ki temeljijo na pretočni citometriji, so obetavne, vendar še niso primerne za rutinsko uporabo.

3. Testi tvorbe trombina: Ti testi ocenjujejo **ravnovesje med prokoagulantnimi in antikoagulantnimi beljakovinami** in so trenutno **najboljši kazalnik koagulacijskega potenciala pri določenem bolniku**. Bolniki s cirozo imajo praviloma ohranjeno sposobnost tvorbe trombina, kadar se uporabljajo trombomodulin-modificirani testi. Omejitev je, da test ne vključuje celičnih komponent in meri le tvorbo trombina, ne pa strdka.

4. Plazemski testi fibrinolize: V vsakdanji praksi fibrinolizo težko ocenimo zaradi omejene dostopnosti zanesljivih testov. Včasih so bili mnenja, da je jetrna ciroza povezana s **hiperfibrinolitičnim stanjem**, vendar novejši podatki prikazujejo druge podatke. **Kompenzirana ciroza** je povezana z normalno fibrinolitično aktivnostjo, **dekompenzirana ciroza** s hiperfibrinolizo, **ACLF oz. ob sepsi** hipofibrinoliza (1, 2, 3, 4).

SKLEP

Bolnik z jetrno boleznijo ima **uravnotežen, a krhek hemostatski sistem**, pri katerem se lahko pojavijo tako **hipokoagulabilne kot hiperkoagulabilne značilnosti**. Večina spontanih in s posegi povezanih krvavitev ni neposredno povezana z nenormalnostmi v laboratorijskih testih, zato je **profilaktična korekcija hemostatskih parametrov pogosto neupravičena in neučinkovita**. Nedavne smernice odsvetujejo rutinsko uporabo klasičnih presejalnih testov hemostaze (PČ/INR, APTČ, fibrinogen, trombociti) za napovedovanje tveganja krvavitve pred invazivnimi posegi, tudi pri kritično bolnih bolnikih. Korekcija je smiselna le pri bolnikih, pri katerih pričakujemo **izrazito hipokoagulabilnost**. Povečano tveganje za krvavitve pri cirozi je prisotno predvsem ob naslednjih vrednostih:

- **APTČ > 100 s,**
- **trombociti < 30 × 10⁹/L,**
- **fibrinogen < 0,6 g/L.**

Takšni bolniki zahtevajo individualno oceno in ciljno usmerjen pristop k obvladovanju sistema hemostaze (2, 3, 4).

Pri bolnikih s cirozo **transfuzija trombocitov ni priporočljiva pri posegih z nizkim tveganjem**. Pri posegih z **zmernim tveganjem** naj bo število trombocitov > 50 × 10⁹/L, pri **visokotveganih posegih** (npr. operacija srca, hrbtenice, TIPS) pa > 100 × 10⁹/L. Transfuzija trombocitov ima omejen učinek in lahko poveča portalni tlak ter povzroči

Tabela 2. Primerjava priporočil glavnih strokovnih združenj glede korekcije hemostatskih parametrov pred posegi z visokim tveganjem za krvavitev

Parameter	BSIR 2022	EASL 2022	ISTH 2021	AGA 2021	AASLD 2020	SIR 2019
PČ/INR	Ne popravljaljaj	Ne popravljaljaj	Ne ocenjuješ	Ne popravljaljaj	Ne popravljaljaj	INR > 2,5*
Trombociti	Razmisli, če < 50×10 ⁹ /L	Posamično, če < 50×10 ⁹ /L	Ne popravljaljaj†	Ne popravljaljaj	Ne popravljaljaj	> 30×10 ⁹ /L
Fibrinogen	Razmisli, če < 1,2 g/L	Korekcija se ne priporoča	Ne ocenjuješ	Brez priporočila	Ne popravljaljaj	> 1 g/L

Opombe:

Daj vitamin K, če je INR > 2,5; ne uporabljaj sveže zamrznjene plazme ali koncentrata protrombinskega kompleksa.
 † Razmisli o korekciji le pred načrtovanimi elektivnimi posegi z zelo visokim tveganjem za krvavitev

imunološke zaplete, zato se uporablja le izjemoma. Za načrtovane posege so boljša izbira **agonisti trombopoetina (TPO) – avatrombopag in lusutrombopag**, ki varno zvišata število trombocitov brez transfuzije. Uporabljata se 1–2 tedna pred posegom, učinek traja do 20 dni. Kontraindicirana sta pri nosečnosti in portalni ali mezenterični trombozi (2, 3, 4).

Sveže zamrznjene plazme (SZP) pri cirozi **ne priporočajo**, saj poveča volumen in portalni tlak, ne izboljša tvorbe trombina ter lahko povzroči resne zaplete (transfuzijske reakcije, tromboza, okužbe) (2, 3, 4).

Pri krvavitvi ali pred visoko tveganimi posegi je treba **vzdrževati fibrinogen > 120 mg/dl**. Nadomeščamo ga s **koncentratom fibrinogena** (50 mg/kg) ali po potrebi s **krioprecipitatom**, pri čemer so koncentradi fibrinogena varnejši in učinkovitejši, saj ne povzročajo volumske preobremenitve in omogočajo standardizirano dajanje (2, 3, 4).

ZAKLJUČEK

Pri bolnikih s cirozo jeter je sistem hemostaze sicer uravnotežen, vendar izjemno krhek in občutljiv na akutne zaplete. Klasični presejalni laboratorijski testi hemostaze pogosto ne odražajo dejanskega tveganja za krvavitev in zato niso zanesljiva podlaga za klinične odločitve. Ocena in obravnava naj temeljita na celostnem kliničnem pristopu ter uporabi

sodobnih globalnih testov hemostaze, kot sta TEG in ROTEM. Profilaktično korekcijo motenj hemostaze brez jasnih indikacij odsvetujemo, saj je lahko neučinkovita ali celo škodljiva.

Celostna ocena hemostaze pri bolnikih s cirozo mora temeljiti na klinični sliki, dinamiki bolezni in uporabi sodobnih globalnih testov hemostaze.

Literatura

1. Preložnik Zupan I, urednica. Hemostaza skozi klinične primere. 1. Izd. Ljubljana: Združenje hematologov Slovenije; 2022.
2. Lisman T. How to assess hemostasis in patients with severe liver disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2023 Dec 8; 2023 (1): 267-73. doi:10.1182/hematology.2023000479. PMID: 38066858; PMCID: PMC10727047.
3. Roberts LN. How to manage hemostasis in patients with liver disease during interventions. Hematology Am. Soc. Hematol Educ Program. 2023 Dec 8; 2023 (1): 274-80. doi:10.1182/hematology.2023000480. PMID: 38066857; PMCID: PMC10727050.
4. Aiza-Haddad I, Cisneros-Garza LE, Morales-Gutiérrez O, Malé-Velázquez R, Rizo-Robles MT, Alvarado-Reyes R, et al. Guidelines for the management of coagulation disorders in patients with cirrhosis. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2024 Jan-Mar; 89 (1): 144-62. doi:10.1016/j.rgmex.2023.08.008. Epub 2024 Apr 9. PMID: 38600006.



Klinična pot diagnostike in zdravljenja bolnika s holangiokarcinomom

Clinical care pathway of diagnosis and treatment of patients with cholangiocarcinoma

Mirjana Pavlova Bojadžinski*

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

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 24–30

Ključne besede: holangiokarcinom, sistemsko zdravljenje, molekularno profiliranje, tarčno zdravljenje

Keywords: cholangiocarcinoma, systemic therapy, molecular profiling, targeted therapy

IZVLEČEK

Holangiokarcinom (CCA) je adenokarcinom epitelnih celic žolčnih vodov, ki predstavlja izjemno heterogeno skupino biliarnih malignomov. Lahko se razvije v katerem koli delu žolčevodnega sistema. Tiha prezentacija ob začetku bolezni, izrazita biološka agresivnost ter relativna odpornost na kemoterapijo prispevajo k visoki umrljivosti. Anatomske delitev na intrahepatični (iCCA), perihilarni (pCCA) in distalni tip (dCCA) dopolnjuje pomembna molekularna in fenotipska heterogenost, ki pogojuje raznolike klinične poteke in odzive na zdravljenje. Natančna opredelitev anatomskih, histoloških in molekularnih značilnosti je zato osrednjega pomena za optimizacijo terapevtskih strategij.

Epidemiološki vzorci in dejavniki tveganja se med podtipi pomembno razlikujejo. iCCA je pogosteje povezan s presnovno boleznijo jeter, cirozo, virus-

ABSTRACT

Cholangiocarcinoma (CCA) is an adenocarcinoma arising from the epithelial cells of the bile ducts and represents a highly heterogeneous group of biliary malignancies. It may develop at any level of the biliary tree. Its silent early presentation, pronounced biological aggressiveness, and relative resistance to chemotherapy contribute to its high mortality. The anatomical classification into intrahepatic (iCCA), perihilar (pCCA), and distal (dCCA) types is complemented by substantial molecular and phenotypic heterogeneity, which drives differences in clinical behaviour and therapeutic response. Precise characterisation of anatomical, histological, and molecular features is therefore essential for optimising treatment strategies, instilling confidence in clinicians and patients alike.

Epidemiological patterns and risk factors differ markedly between subtypes. iCCA is more frequently

*Mirjana Pavlova Bojadžinski, dr. med., specialist internistične onkologije
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
Email: modesty4@gmail.com

nimi hepatitis in alkoholom, medtem ko sta pCCA in dCCA v Evropi pogosto posledica kroničnih vnetnih holangiopatij, v Aziji pa parazitarnih okužb. Redkejša razvojna ali dedna anomalija povečuje tveganje, vendar ne upravičuje presejalnih programov.

Diagnostični algoritem je večstopenjski in temelji na ultrazvoku, CT in MR, dopoljenih z biopsijo pri sumu na neresektabilno bolezen ali pred uvedbo sistemske terapije. Ocena resektabilnosti zahteva multidisciplinaren pristop, pri čemer so ključni dejavniki lokalna razširjenost, vaskularna invazija in funkcionalna rezerva jeter.

Pri resektabilni bolezni je kirurška resekcija edina kurativna možnost. Visoka stopnja ponovitve utemeljuje uporabo adjuvantnih pristopov. V napredovali fazi bolezni ostaja prva linija zdravljenja kombinacija cisplatina in gemcitabina z zaviralcem imunskih kontrolnih točk, sledena z režimom FOLFOX, pri bolnikih brez prepoznavnih tarčnih sprememb. Zaradi izrazite molekularne heterogenosti, zlasti pri iCCA, je zgodnje molekularno profiliranje s sekvencioniranjem naslednje generacije (NGS) ključnega pomena za identifikacijo terapevtskih tarč. Tekočinska biopsija predstavlja pomembno dopolnilo, zlasti kadar je tkivo omejeno ali pri zgodnejšem odkrivanju sekundarnih mutacij.

Hitro napredujoče razumevanje molekularnih mehanizmov holangiokarcinogeneze ter razvoj tarčnih in imunskih terapij pomembno preoblikujeta terapevtsko paradigmo. Pričakovati je, da bodo nadaljnje raziskave dodatno pojasnile vlogo imunoterapije, lokalno usmerjenih jetrnih pristopov in presaditve jeter pri izbranih bolnikih. Ključnega pomena bosta tudi integracija biomarkerjev v rutinsko klinično obravnavo ter optimizacija adjuvantnih in sistemskih strategij za izboljšanje dolgoročnih izidov te biološko kompleksne bolezni.

associated with metabolic liver disease, cirrhosis, viral hepatitis, and alcohol use. In contrast, pCCA and dCCA in Europe are commonly linked to chronic inflammatory cholangiopathies and in Asia to parasitic infections. Rare congenital or hereditary abnormalities increase risk but do not justify population-wide screening.

The diagnostic pathway is multistep and relies on ultrasound, CT, and MRI, supplemented by biopsy when unresectability is suspected or before initiating systemic therapy. Resectability assessment requires a multidisciplinary approach, with key determinants including local tumour extent, vascular involvement, and hepatic functional reserve.

For resectable disease, surgical resection remains the only curative option. The high recurrence rate supports the use of adjuvant therapy. In advanced disease, first-line treatment remains cisplatin–gemcitabine combined with an immune checkpoint inhibitor, followed by FOLFOX in patients without actionable alterations. Given the marked molecular heterogeneity—particularly in iCCA—early molecular profiling using next-generation sequencing (NGS) is critical for identifying therapeutic targets. Liquid biopsy serves as an important adjunct, especially when tissue is limited or for earlier detection of secondary mutations, to guide personalized therapy and improve outcomes.

Rapid progress in understanding the molecular mechanisms of cholangiocarcinogenesis, together with advances in targeted and immunologic therapies, is reshaping the therapeutic landscape. Ongoing research offers hope for clearer roles of immunotherapy, liver-directed treatments, and liver transplantation in selected patients. The integration of biomarkers into routine clinical practice and refinement of adjuvant and systemic strategies will be essential for improving long-term outcomes in this biologically complex disease.

UVOD

Holangiokarcinom je adenokarcinom, ki vznikne iz epitelnih celic žolčnih vodov. Vključuje skupino zelo heterogenih biliarnih malignih tumorjev, ki lahko vzniknejo na katerem koli segmentu žolčevodnega sistema. Njihova incidenca po vsem svetu narašča in trenutno predstavlja ~ 15 % vseh primarnih rakov jeter in ~ 3 % malignih obolenj prebavil. Tiha prezentacija v kombinaciji z zelo agresivnim biološkim potencialom in odpornostjo na kemoterapijo prispeva k visoki umrljivosti, ki predstavlja približno 2 % vseh smrti, povezanih z rakom, na svetovni ravni letno.

ANATOMSKA IN MOLEKULARNA KLASIFIKACIJA

Glede na anatomsko lokalizacijo se deli na tri glavne podtipe: intrahepatični CCA (iCCA), perihilarni CCA (pCCA) in distalni CCA (dCCA). Intrahepatični CCA izvira iz žolčnih vodov perifernega drugega reda znotraj jetrnega parenhima. Perihilarni CCA se razvije v levem in/ali desnem jetrnem vodu ali na njunem stičišču, medtem ko distalni CCA vključuje distalni segment skupnega žolčnega voda (holedohusa), ki poteka proti dvanajstniku.

HETEROGENOST

Holangiokarcinoma (CCA) predstavlja eno od največjih ovir pri sodobni klinični obravnavi. Ta bolezen ni zgolj redka in biološko agresivna, temveč tudi izjemno raznolika na molekularni in fenotipski ravni. Genetski profil CCA se bistveno razlikuje od drugih malignomov hepatobiliarnega področja, pri čemer številne genetske spremembe delujejo kot ključni onkogeni gonilniki tumorske iniciacije in napredovanja. Poleg razlik med intrahepatično (iCCA) in ekstrahepatično obliko (eCCA) obstaja tudi pomembna variabilnost znotraj istega podtipa, kar vodi do izrazito različnega biološkega vedenja, prognoze in občutljivosti na zdravljenje med posameznimi bolniki. Ta kompleksnost zahteva precizno

in večplastno opredelitev tumorskih dejavnikov, vključno z anatomskimi, histološkimi in molekularnimi značilnostmi. Natančnejša klasifikacija omogoča poglobljeno razumevanje genetskih in transkriptomskih vzorcev posameznih podtipov CCA, kar je temelj za razvoj personaliziranih terapevtskih strategij in za identifikacijo bolnikov, ki bodo najbolj verjetno imeli korist od specifičnih tarčnih pristopov.

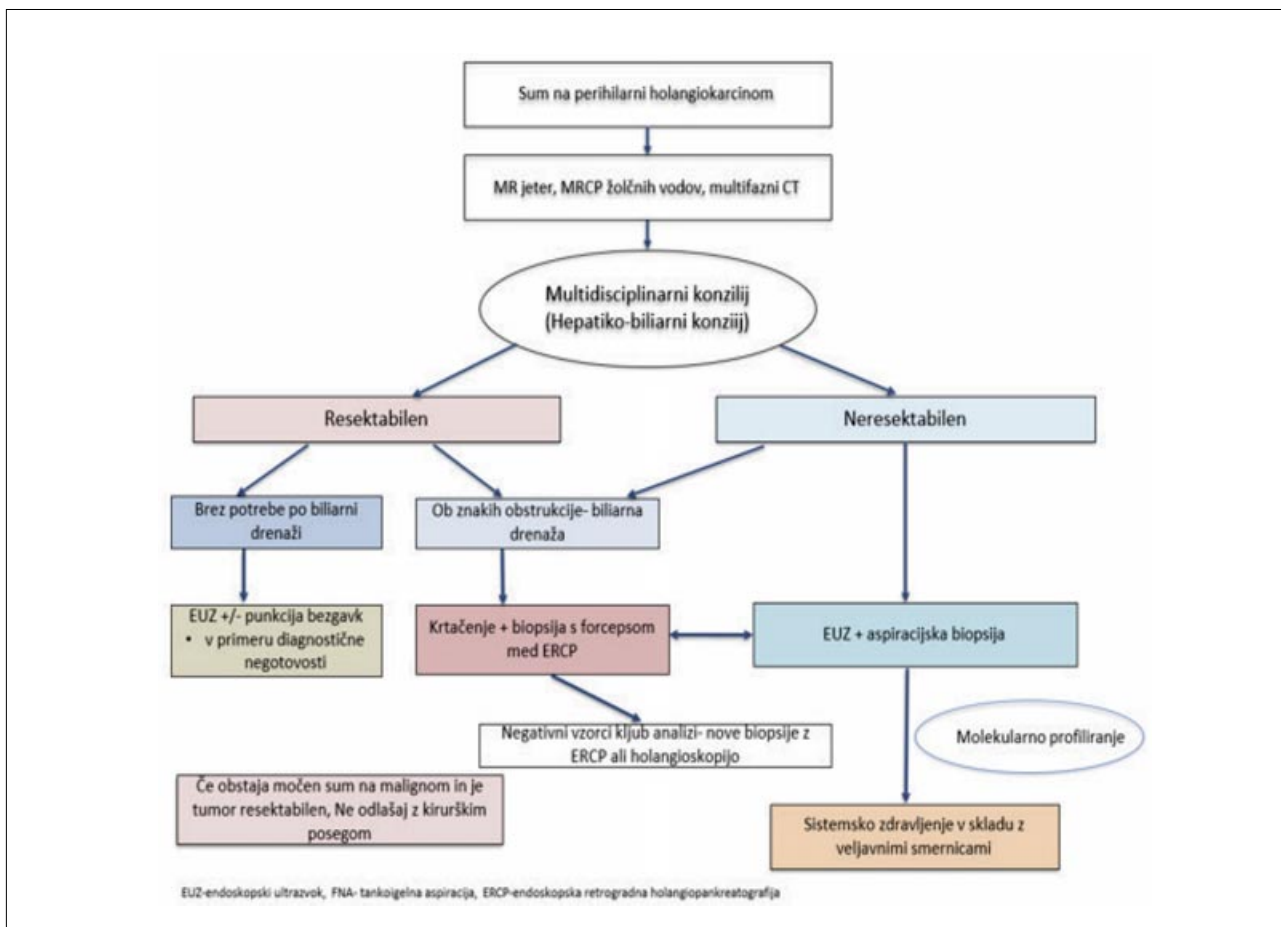
EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Intrahepatični holangiokarcinom (iCCA) je po hepatocelularnem karcinomu drugi najpogostejši primarni rak jeter, povezan z dejavniki tveganja, kot so ciroza, presnovna steatopatija, kronični virusni hepatitis, alkohol in sladkorna bolezen tipa 2. Perihilarni holangiokarcinom (pCCA) je v Evropi večinoma posledica kroničnih vnetnih boleznih žolčevodov, medtem ko v Aziji k njegovi visoki pojavnosti prispevajo okužbe z jetrnimi metljaji, v Evropi in Severni Ameriki pa primarni sklerozantni holangitis. Redkejša stanja, kot so fibrocistične bolezni, holedohalne ciste, litiaza in posamezne genetske spremembe, povečujejo tveganje za CCA, a njihova povezava z malignostjo večinoma ne upravičuje sistematičnega presejanja. Splošni dejavniki tveganja, predvsem presnovne in kronične jetrne bolezni, pomembno prispevajo k naraščajoči incidenci, zlasti iCCA.

DIAGNOSTIKA

Diagnostični postopki se običajno začnejo z ultrazvokom ob pojavu obstruktivnih simptomov (npr. zlatenica), sledijo računalniška tomografija in/ali magnetna resonanca, medtem ko je biopsija indicirana predvsem pri sumu na neresektabilno bolezen ali pred uvedbo sistemskega zdravljenja. V fazi ocene resektabilnosti so ključni dejavniki lega in velikost tumorja, obseg vaskularne invazije ter zadostnost preostalega jetrnega parenhima. Odločitve sprejemajo multidisciplinarni konziliji (algoritem 1).

Diagnostični algoritem 1 pri sumu na perihilarni holangiokarcinom



ZDRAVLJENJE REKTABILNE BOLEZNI

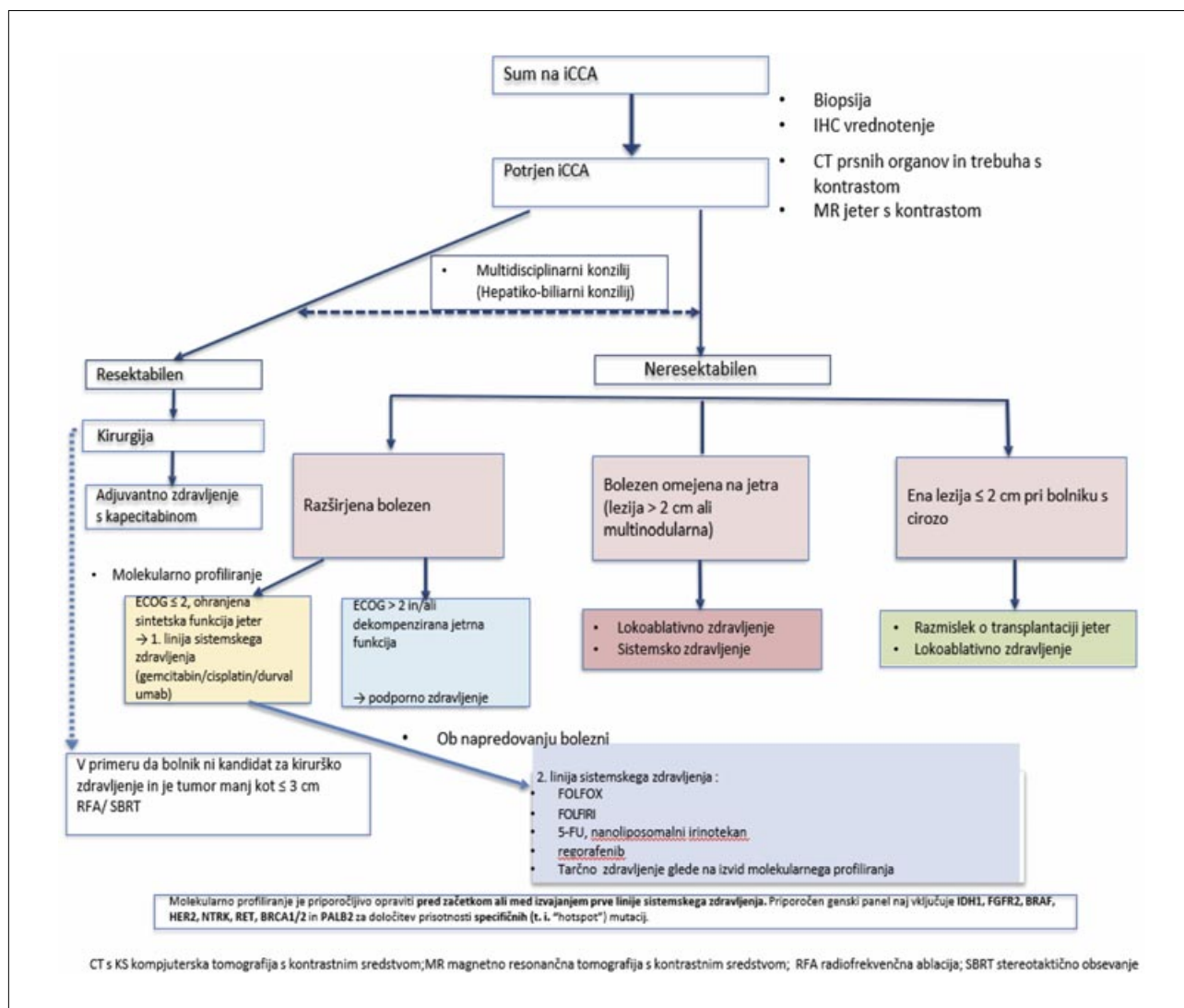
Povzetek algoritma obravnave bolnikov z raki žolčnih vodov (BTC) temelji na najnovjših dokazih in smernicah (algoritem 2). Za bolnike z resektabilno boleznijo ostaja **kirurška resekcija edini kurativni pristop**, vendar je tveganje za ponovitev kljub R0 ali R1 resekciji visoko (42–70 %). Vloga **adjuvantnega zdravljenja** je zato ključna. Od leta 2017 so bili objavljeni rezultati treh randomiziranih študij faze III po resekciji CCA in raka žolčnika. Dve študiji, PRODIGE-12 (gemcitabin/oksaliplatin) in BCAT (gemcitabin), nista dokazali koristi v primerjavi z opazovanjem, kar potrjuje tudi meta-analiza. Nasprotno pa so rezultati študije BILCAP podprli uporabo kapecitabina 6 mesecev po resekciji CCA in GBC. Čeprav primarni cilj (OS v ITT populaciji) ni bil dosežen, so bile opažene klinično pomembne koristi v vnaprej določenih analizah, zato smernice priporočajo kapeci-

tabin kot standardno adjuvantno zdravljenje. Poleg tega nekateri nerandomizirani podatki podpirajo uporabo kemo-radioterapije pri eCCA in GBC po R1 resekciji ali pri pozitivnih bezgavkah.

ZDRAVLJENJE NAPREDOVALE BOLEZNI

Pri uvedbi sistemskega zdravljenja je potrebno upoštevati več dejavnikov, predvsem splošno stanje zmogljivosti, komorbidnosti, lokalizacijo in število zasevkov, sočasno lokoablativno zdravljenje in molekularni profil malignoma. Holangiokarcinom, zlasti intrahepatični holangiokarcinomi (iCCA) s histološkimi značilnostmi majhnih vodov, pogosto vsebujejo terapevtsko pomembne tarče, opredeljene v lestvici ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets). Zato je pred uvedbo sistemskega zdravljenja pri napredovali bolezni ključnega pomena molekularno genetsko

Algoritem 2 - obravnava bolnika z intrahepatičnim holangiokarcinomom



testiranje z sekvencioniranjem naslednje generacije (NGS), ali ob nezadostnem tkivnem vzorcu **tekočinska biopsija** z določitvijo cirkulirajoče tumorske DNA, saj rezultati pomembno vplivajo na izbiro najustreznejšega zdravljenja.

Pri bolnikih z napredovalo metastatsko boleznijo, ki so v dobrem splošnem stanju za sistemsko zdravljenje (PS ECOG 0–1), je po priporočilih (ESMO, NCCN) kombinacija cisplatina in gemcitabina z durvalumabom ali pembrolizumabom priporočeno zdravljenje prve linije (I, A; ESMO, NCCN kategorija I). Zaenkrat ni znanih kliničnih, biokemičnih ali molekularnih označevalcev, niti razlik v učinkovitosti ali toksičnosti, ki bi utemeljevale prednost enega zaviralca imunskih kontrolnih točk

pred drugim. Kljub izboljšanju preživetja z uvajanjem intenzivnejšega kombiniranega zdravljenja že v prvi liniji sistemskega zdravljenja, se pri večini bolnikov, sčasoma soočimo z napredovanjem bolezn.

Pri bolnikih brez specifičnih tarčnih mutacij se v drugi liniji priporoča: FOLFOX, FOLFIRI (alternativa po predhodni uporabi oxaliplatina), na-IRI/5-FU/LV.

TARČNO ZDRAVLJENJE

Napredek v molekularni onkologiji je v zadnjem desetletju omogočil boljše razumevanje genetskih in epigenetskih mehanizmov, ki prispevajo k nastanku in napredovanju holangiokarcinoma (CCA). Sodobna molekularna klasifikacija temelji na razločeva-

Tabela 3: Tarče z terapevtskim pomenom in usmejrna zdravila

Molekularna sprememba	Pogostost pri CCA	Tarčno zdravilo	Klinična raziskava	ORR/PFS/OS	EMA/FDA status
FGFR2 fuzije	10–16 %	<u>Pemigatinib</u>	FIGHT-202	35,5 %/6,9 m/ 21,1 m	Odobreno (2021)
		<u>Futibatinib</u>	FOENIX-CCA2	42 %/9,0 m/ 21,7 m	Odobreno (2023)
IDH1 mutacije	13–20 %	<u>Ivosidenib</u>	<u>ClariDHv</u>	2 %/2,7 m/ 10,3 m	Odobreno (2023)
IDH2 mutacije	1–3 %	klinične raziskave	–	–	Ni registrirano
NTRK fuzije	< 1 %	<u>Larotrectinib</u> , <u>Entrectinib</u>	NAVIGATE, STARTRK	> 70 % dolgotrajni odzivi	FDA tumor-agnostično
Ret fuzije	redke	<u>Selpercatinib</u> , <u>Pralsetinib</u>	LIBRETTO, ARROW	~50–70 %	FDA tumor-agnostično
BRAF V600E	1–5 % pri <u>iCCA</u>	<u>Dabrafenib</u> + <u>trametinib</u>	ROAR	47 %/9,0 m/ 14,0 m	FDA tumor-agnostično
HER-2 amplifikacija/ prekomerna izraženost	20% pri <u>eCCA</u> 5% pri <u>iCCA</u>	<u>Transtuzumab</u> <u>deruxtecan</u>	HERB	ORR 37%	FDA tumor-agnostično
		<u>Zanidatamab</u>	HERIZON-BTC-01	ORR 41% <u>mOS</u> 15m HER-2 3+ ORR 51% <u>mOS</u> 18 m	Odobreno (2025)

nju med intrahepatičnim (iCCA) in ekstrahepatičnim (pCCA in dCCA) podtipom, saj se ti razlikujejo ne le anatomsko, temveč tudi po molekularnih profilih in terapevtskih tarčah. Pri intrahepatičnem holangiokarcinomu (iCCA) sta najpogostejše molekularne aberacije, mutacija izocitrat dehidrogenaze 1 (IDH-1), ki se pojavlja pri 15–20 % bolnikov, ter translokacije gena za receptor za fibroblastni rastni dejavnik (FGFR) 2, prisotne pri 10–15 %. Amplifikacija receptorske protein kinaze erbB-2 (ERBB2) je pogostejša pri ekstrahepatičnem holangiokarcinomu (eCCA) in raku žolčnika (GBC), a jo zasledimo tudi pri iCCA (v 5–15 % primerov). B-raf protonkogen (BRAF) genska mutacija V600E je prisotna v vseh oblikah rakov žolčnih vodov (BTC), in sicer v 4–5 %. Poleg tega lahko pri manjšem deležu bolnikov z BTC (< 1 %) pride v poštev tudi t. i. tumorsko agnostičen pristop, kot je tarčna terapija usmerjena proti receptorjem za nevrotrofični tirozin kinazni faktor (NTRK).

Vključitev molekularnega profiliranja v klinično prakso omogoča personalizirano sistemsko zdravljenje z usmerjenimi zdravili (npr. FGFR-inhibitorji, IDH1-inhibitorji), boljšo stratifikacijo bolnikov v kliničnih raziskavah, identifikacijo prognostičnih in prediktivnih biomarkerjev ter razvoj novih terapevtskih pristopov (tabela 3).

ZAKLJUČEK

Zdravljenje holangiokarcinoma (CCA) se nahaja v dinamičnem obdobju razvoja, ki ga poganjajo številne obetavne klinične raziskave in novi terapevtski pristopi. Edini način ozdravitve ostaja kirurška resekcija. Stopnja ponovitve bolezni je visoka, zato so nujno potrebne učinkovitejše adjuvantne strategije, vključno z razvojem biomarkerjev za ustrezno izbiro bolnikov. Pri napredovali bolezni ostaja kombinacija cisplatina in gemcitabina (CisGem), v kombinaciji z zaviralcem imunskih kontrolnih točk,

sledena z režimom FOLFOX v drugi liniji, temelj systemskega zdravljenja za večino bolnikov brez prepoznavnih tarčnih sprememb. V zadnjih letih tarčna zdravila pomembno spreminjajo terapevtsko paradigmo, predvsem pri bolnikih z intrahepatičnim holangiokarcinomom (iCCA), kjer molekularno profiliranje omogoča personalizirano zdravljenje.

Tekočinska biopsija postaja ključni del sodobnega molekularnega profiliranja pri holangiokarcinomu. Omogoča hitrejšo, manj invazivno in potencialno bolj reprezentativno identifikacijo terapevtskih tarč ter spremljanje dinamike bolezni. Ob vse večji vključenosti tarčnih terapij v standard obravnave bo njena vloga v klinični praksi še naraščala.

Potekajoče raziskave bodo verjetno dodatno opredelile vlogo imunoterapije, lokalno usmerjenih jetrnih pristopov in presaditve jeter pri zdravljenju holangiokarcinoma.

Reference

1. Neuzillet, C, Decraecker, M, Larrue, H, Ntanda-Nwandji L, Barbier, L, Barge S et. al. (2024). Management of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinomas: Guidelines of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 44. 10.1111/liv.15948.
2. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma Alvaro, Domenico et al *Journal of Hepatology*, Volume 79, Issue 1, 181-208.
3. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of extrahepatic cholangiocarcinoma Marzioni, Marco et al *Journal of Hepatology*, Volume 83, Issue 1, 211-238.
4. Mosconi S, Beretta GD, Labianca R, Zampino MG, Gatta G, Heinemann V. Cholangiocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; 69 (3): 259-270.
5. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg.* 1996; 224 (4): 463-473; discussion 473-5.
6. Weilert F, Bhat YM, Binmoeller KF, et al. EUS-FNA is superior to ERCP-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: results of a prospective, single-blind, comparative study. *Gastrointest Endosc.* 2014; 80 (1): 97-104.
7. Moole H, Bechtold ML, Forcione D, Puli SR. A meta-analysis and systematic review: success of endoscopic ultrasound guided biliary stenting in patients with inoperable malignant biliary strictures and a failed ERCP. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (3): e5154.
8. Wang C, Pang S, Si-Ma H, et al. Specific risk factors contributing to early and late recurrences of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *World J Surg Oncol.* 2019; 17 (1): 2.
9. Edeline J, Lamarca A, McNamara MG, et al. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021; 99: 102258.
10. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (5): 663-673.
11. Jain A, Javle M. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7 (5): 797-80.
12. Verlingue L, Malka D, Allorant A, et al. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: an effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. *Eur J Cancer.* 2017; 87: 122-130.
13. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (5): 690-701.
14. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1- mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (6): 796-807.
15. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (5): 671-684.
16. ESMO Vogel, A. et al. Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer, *ESMO Open*, Volume 10, Issue 1, 104003.



Klinična pot obravnave bolnika s portalno hipertenzijo

Clinical pathway in portal hypertension evaluation

Andrej Hari*^{1,2}

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

² *Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 31–38

Ključne besede: portalna hipertenzija, napredovala stopnja kronične jetrne bolezni, neselektivni blokator receptorjev beta.

Keywords: portal hypertension, advanced chronic liver disease, non-selective beta-blocker

IZVLEČEK

Portalna hipertenzija je opredeljena s povišanim tlakom v portalnem žilnem sistemu in s posledično povišano razliko v tlakih med portalno in sistemsko vensko cirkulacijo. Predstavlja pomemben kliničen problem za bolnike v napredovali fazi kronične jetrne bolezni, saj je odgovorna za nastanek dekompenzacij jetrne bolezni in za pojav portosistemskih kolateral. Diagnostika stadija portalne hipertenzije v tej skupini bolnikov je v zadnjih letih neinvazivna. Temeljno diagnostično orodje predstavlja elastografija jeter s sočasno določitvijo števila trombocitov v krvi. Za natančnejšo opredelitev v primeru diagnostične nejasnosti sta kot dopolnilo predlagana VITRO seštevek in elastografija vranice ali uporaba kliničnih modelov (nomogramov). V diagnostično zahtevnejših primerih obravnavo razširimo v invazivno oceno tlaka v

ABSTRACT

Portal hypertension is defined by elevated pressure in the portal system and increased pressure difference between the portal and systemic venous circulation. It represents an important clinical problem for patients with advanced chronic liver disease, as it is responsible for the disease' decompensation and the appearance of portosystemic collaterals. A fundamental diagnostic tool in this area is liver elastography with simultaneous determination of the platelet count. For diagnostic grey area, VITRO score, spleen elastography or clinical models (nomograms) can be applied. In some instances, the diagnostics are expanded to invasive hepatic vein pressure measurement or endoscopic screening for gastrointestinal varices. Early diagnosis of clinically significant portal hypertension allows treatment introduction with non-selective beta-blockers, which

*doc. dr. Andrej Hari, dr. med., specialist interne medicine

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Email: andrej.hari@kclj.si

jetrni veni ali endoskopsko oceno prisotnosti varic zgornjih prebavil. Zgodnja diagnostika omogoča opredelitev klinično pomembnega stadija portalne hipertenzije in njenega zdravljenja z neselektivnimi blokatorji receptorjev beta, ki preprečujejo nastanek katerekoli oblike dekompenzacije. Klinična pot predlaga vrstni red in hierarhijo obravnave bolnikov z različnimi etiologijami portalne hipertenzije ali sumom na obstoj portalne hipertenzije.

UVOD

Portalno hipertenzijo (PH) opredeljuje povišan tlak v portalnem venskem sistemu trebušne votline. Zaradi povišanega upora proti pretoku krvi se poviša tudi razlika v tlakih med portalno in sistemsko vensko cirkulacijo. Opredeljena je klinično pomembna meja portalnega tlaka, ki je ≥ 10 mmHg, ki opredeljuje klinično pomembno portalno hipertenzijo (CSPH). S CSPH se prične pojavljati zapleti portalne hipertenzije, kot so pojav portosistemskih kolateral (varic) ali pojav dekompenzatornih dogodkov (varikozna krvavitev, ascites, hepatična encefalopatija).

CSPH je prisotna pri do 60 % bolnikov s kompenzirano obliko napredovale kronične bolezni jeter oziroma jetrne ciroze (ACLD). Diagnozo ACLD opredelimo na podlagi morfoloških znakov (UZ ali CT znaki), najbolj zanesljivo pa z uporabo elastografije jeter (LSM). Potrditvena mejna vrednost LSM je deloma odvisna od etiologije kronične jetrne bolezni, za potrditev ACLD pa je praviloma zanesljiva pri stabilno (parno) izmerjenih vrednostih LSM >12 – 15 kPa.

INVAZIVNI TESTI ZA OCENO PORTALNE HIPERTENZIJE

Invazivno oceno tlaka v portalnem žilnem sistemu opravimo kot oceno gradienta tlaka v jetrni veni (HVPG). Predstavlja zlati standard za diagnozo sinusoidalne oblike PH pri bolnikih z ACLD. HVPG predstavlja razliko med prostim tlakom v jetrni veni (FHVP) in zagozditvenim tlakom v jetrni

prevent the development of any decompensation. The proposed clinical pathway suggests a practical sequence and hierarchy when evaluating patients with different etiologies of portal hypertension or suspected portal hypertension.

veni (WHVP). Je najbolj široko validirana preiskovalna metoda za oceno prognoze bolnikov z ACLD ne glede na etiologijo jetrne bolezni. Kadar HVPG preseže 16 mmHg tveganje za smrtnost pomembno naraste, prav tako pa tudi tveganje za pojav portalne venske tromboze (PVT). Prognozična vrednost HVPG je prisotna tudi v obravnavi bolnikov z uspešno ozdravljeno HCV okužbo, dekompenzirano kronično boleznijo jeter, pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter ob že predhodno prisotni kronični jetrni bolezni (ACLF) in kot del multimodalne stratifikacije bolnika z ACLD pred elektivno operacijo. HVPG je koristen pri oceni prisotnosti ali odsotnosti CSPH pri bolnikih, ki spadajo v diagnostično nejasnost (glej poglavje Elastografija jeter). V tej skupini bolnikov je HVPG preiskovalna metoda izbire, še posebej če je natančna ocena portalnega tlaka ključnega pomena glede kliničnih posledic. HVPG se lahko uporabi za namen prognozične informacije glede učinka zdravljenja CSPH z neselektivnimi blokatorji receptorjev beta (NSBB). Znižanje HVPG za >10 % v enem letu po uvedbi terapije je povezano z znižanjem tveganja za pojav dekompenzacije ali smrtnosti.

V zadnjih letih je na voljo meritev portalnega tlaka z uporabo endoskopskega ultrazvoka (EUZ). Metoda lahko preseže določene omejitve, ki jih ima HVPG glede presinusoidalne oblike PH. Zaenkrat ni na voljo zadostno število znanstveno podprtih dokazov o uporabi in prognozični vrednosti metode za področje, ki ga pokriva uporaba HVPG. Pričakujejo se nadaljnje usmeritve s strani mednarodnega znanstvenega odbora za področje portalne hipertenzije (Baveno).

NEINVAZIVNI TESTI ZA OCENO PORTALNE HIPERTENZIJE

Neinvazivni testi (NIT), ki zmorejo odsevati PH, posebej iz vidika izključevanja ali potrditve prisotnosti CSPH ali gastroezofagealnih varic, so korenito spremenili klinično obravnavo PH. Na tem področju ima posebno vlogo LSM, ki zanesljivo opredeli bolnike z napredovalo fibrozo jeter/bolnike s tveganjem za pojav dekompenzatornih dogodkov, to je, ciljno populacijo za oceno PH. LSM je postala temeljna preiskava za neinvazivno oceno suma na CSPH in ima v tej skupini bolnikov prognostično vrednost. Klinično uporabnost na področju PH dokazuje tudi elastografija vranice (SSM), ki je druga najpogosteje uporabljena metoda področja.

Opredelitev diagnoze CSPH je za bolnika najbolj koristna, če diagnozi sledi informacija glede klinične prognoze, in še posebej, če ima potrditev diagnoze vpliv na zdravljenje stanja. Različni diagnostični modeli, ki so opisani v članku, so skušali v svoji statistični zasnovi in kasnejši validaciji slediti tej ideji, in v prvi vrsti odgovarjajo na vprašanje: kakšna je verjetnost, da ima bolnik z določenim kliničnim kontekstom (ACLD) iskano bolezensko stanje (CSPH) glede na rezultate preiskovalne metode (npr. LSM/SSM). Z odgovorom na to vprašanje zmoremo zanesljivo oceniti verjetnost prisotnosti CSPH in se glede na to odločiti o potrebi po spremljanju in zdravljenju.

Serumski testi

Bolniki z ACLD imajo zaradi disfunkcije žilnega endotela v portalnem žilnem sistemu in povečane bakterijske translokacije visoke vrednosti antigena von Willebrandovega faktorja (vWF_{Ag}). Diagnostična moč vWF_{Ag} se lahko dodatno izboljša, če njegovo vrednost delimo z vrednostjo števila trombocitov v krvi, kar oblikuje VITRO seštevek. Mejne vrednosti za izključitev CSPH so VITRO < 1,5, za potrditev pa VITRO ≥ 2,5. VITRO seštevek je posebej uporaben za dodatno klasifikacijo bolnikov, ki

glede diagnoze CSPH po merilih LSM spadajo v diagnostično nejasnost. Bolniki pod omenjeno mejno vrednostjo imajo tudi praktično ničelno ogroženost za pojav dekompenzacije kronične jetrne bolezni in jih lahko tako vodimo kot bolnike brez CSPH.

Slikovne preiskave

Ultrazvok, CT in MRI lahko opredelijo anatomske spremembe, ki so povezane s PH, kot so dilatacija portalnega žilnega sistema, splenomegalija, in prisotnost portosistemskih kolateral. Slednje so 100 % specifične za PH in so kot take zadostne za diagnozo CSPH pri bolnikih z ACLD. Po drugi strani pa ti znaki niso zadostno senzitivni in njihove odsotnosti ne moremo uporabiti za izključitev CSPH. Nodularnost površine jeter na ultrazvočni, in še posebej na CT preiskavi, lahko s pomočjo specifične programske opreme kvantificiramo in predstavlja objektivni parameter prisotnosti CSPH (tako imenovan LSN seštevek). Endoskopija zgornjih prebavil pokaže informacije glede prisotnosti varic v teh predelih in portalne hipertenzivne gastropatije. Natančnost preiskave je visoka.

Elastografija jeter in vranice

Velika količina znanstveno podprtih dokazov govori v prid napovedne vrednosti LSM za opredelitev CSPH pri bolnikih z ACLD. Optimalna mejna vrednost LSM za postavitve diagnoze CSPH je 25 kPa, pri čemer so izjema bolniki z visokim indeksom telesne mase (ITM). CSPH se lahko izključi pri bolnikih z LSM < 15 kPa in normalno vrednostjo števila trombocitov. Bolniki, ki ne spadajo v nobenega izmed omenjenih kriterijev, ostanejo v tako imenovani diagnostični nejasnosti.

LSM lahko uporabimo tudi za opredelitev verjetnosti obstoja varic zgornjih prebavil, ki potrebujejo zdravljenje (HRV) pri večini glavnih etiologij kronične jetrne bolezni. Model s kombinacijo LSM < 20 kPa in normalnim številom trombocitov tako izključuje prisotnost HRV s 5 % verjetnostjo napake testa.

Pomembno je vedeti, da je potrebno LSM uporabljati v obliki dinamičnega spremljanja bolnika z ACLD, saj spremljanje LSM skozi čas pokaže dodatne informacije glede zvišanja ali zmanjšanja tveganja za pojav dekompenzacije jetrne bolezni oziroma smrtnosti. Trenutno priporočamo spremljanje LSM enkrat letno, verjetno je klinično pomembna sprememba LSM definirana kot zvišanje ali znižanje rezultata za 20 % glede na predhodno vrednost.

Pomembna omejitev LSM je, da ne zazna presinusoidalne oziroma predjetrne komponente PH. Ta vidik je posebej pomemben pri bolnikih s PSVD, splahnlično vensko trombozo, pa tudi pri bolnikih s holestatsko jetrno boleznijo in MASH (metaboličnemu sindromu pridružen steatohepatitis).

V zadnjih letih sta bili predlagani mejni vrednosti SSM za opredelitev CSPH (> 50 kPa) in za izključitev CSPH (< 21 kPa). Dodatna opredelitev teh bolnikov lahko zmanjša diagnostično sivo območje, če za diagnozo CSPH upoštevamo model opredelitve 2 od 3 kriterijev (za izključitev CSPH: $LSM \leq 15$ kPa, normalno število trombocitov, $SSM \leq 21$ kPa; za potrditev CSPH: $LSM \geq 25$ kPa, znižano število trombocitov, $SSM > 50$ kPa).

Elastografski modeli

Za izračun verjetnosti prisotnosti CSPH lahko uporabimo računske modele oziroma nomograme, ki so dostopni na spletu v obliki avtomatskega računalnika. Mednje spadata ANTICIPATE (uporabljamo ju pri bolnikih z ACLD v sklopu alkoholne ali virusne etiologije) in ANTICIPATE-NASH (uporabljamo jo pri bolnikih z ACLD v sklopu steatohepatitisa zaradi metaboličnega sindroma). Kot povsem nov nomogram je predlagan NICER, ki je v izračun dodal še SSM. Uvajanje terapije z NSBB je indicirano, kadar v nomogramu dosežemo ali presežemo 70 %.

Kombinacija neinvazivnih in invazivnih metod

Kombinacija LSM in gastroskopije (opredelitev majhnih varic) morda preseže napovedno vrednost HPVG pri izbiri bolnikov za zdravljenje CSPH. Neinvaziven algoritem (LSM, SSM, število trombocitov) bi lahko dosegel enakovredno raven izbire bolnikov kot HPVG. Kombinacija HPVG in SSM bi lahko v teoriji natančno ocenila presinusoidalno komponento PH. Področje zahteva dodatne študijske podatke pred vpljavo metod v redno klinično prakso.

Neinvazivni testi in specifične klinične skupine

Prisotnost debelosti spremeni povezavo med LSM in HPVG v smeri, da za določeno vrednost LSM povišan ITM pomeni nižjo vrednost HPVG. Omejena povezava zahteva skrbno klinično postopanje v analizi znižanja LSM, ki pogosto sledi znižanju telesne teže, saj ni nujno, da slednje pomeni tudi znižanje portalnega tlaka. Priporočajo uporabo nomograma ANTICIPATE-NASH.

NIT po uvedenem zdravljenju okužbe s HCV in (verjetno tudi) HBV oziroma HBV/HDV ko-okužbe so uporabni kot prognostični dejavnik, ne morejo pa jih uporabiti za oceno regresije CSPH. Na voljo je dovolj kliničnih podatkov, da vztrajanje $LSM > 25$ kPa potrjuje vztrajanje CSPH pri teh bolnikih, in da stabilna vrednost $LSM < 12$ kPa z normalno vrednostjo števila trombocitov, in brez drugih pridruženih etiologij ACLD, pomeni odsotnost CSPH. Kot je iz omenjenega razvidno, ostane v diagnostični nejasnosti precejšnje število bolnikov. Morda lahko zanje uporabljamo spremljanje z ANTICIPATE ali NICER elastografskim modelom.

NIT se trenutno ne morejo uporabljati za oceno CSPH pri bolnikih z ACLD in jetrno celičnim karcinomom (HCC). Priporočamo uporabo standardnih metod, kot sta HPVG in gastroskopija, seveda v primeru, da prisotnost CSPH vpliva na odločitev o zdravljenju HCC.

Pri bolnikih s CSPH nejasnega vzroka so NIT uporabni za identifikacijo možnega vzroka. Pri bolnikih s portalno vensko trombozo (PVT) z LSM ločujemo bolnike s sočasno prisotno jetrno cirozo. Pri bolnikih z obstruktivno PVT brez prisotne ciroze nam lahko SSM poda prognostične informacije glede tveganja za pojav varikozne krvavitve. Bolniki s sumom na portosinusoidno žilno bolezen (PSVD) imajo prisotne klinične in laboratorijske znake CSPH z normalno ohranjeno jetrno funkcijo. LSM < 10 kPa lahko podpre klinični sum na PSVD. Dodatno lahko v diagnostiki uporabimo razmerje SSM/LSM, ki je višje pri PSVD kot pri bolniku z jetrno cirozo in podobnem stadiju CSPH.

HPVG je metoda izbora za opredelitev CSPH kot etiologije ascitesa nejasnega vzroka. LSM lahko potencialno uporabimo za diskriminacijo ascitesa, ki je posledica ACLD ali maligne bolezni peritoneja.

ZDRAVLJENJE

Celosten pregled zdravljenja področja presega vsebino tega prispevka. Zapisani so le nekateri najpomembnejši zaznamki.

V primeru potrjene CSPH pri bolniku z ACLD svetujemo uvajanje NSBB, zdravilo izbora je karvedilol, z namenom preprečevanja pojava dekompenzacije. Cilj zdravljenja ni le preprečevanje pojava varikozne krvavitve, pač pa katere koli prve dekompenzacije, kar vključuje pojav ascitesa ali hepatične encefalopatije. NSBB uvajamo tudi iz vidika sekundarne preventive v skupini bolnikov z ACLD po varikozni krvavitvi, prav tako pa tudi pri istih bolnikih po epizodi hepatične encefalopatije ter po pojavu ascitesa, ki ne postane odvisen od paracenteze. Zdravljenje preprečuje pojav nadaljnjih dekompenzacij in zmanjšuje smrtnost.

Nekatere zaplete CSPH, kot so na endoskopsko zdravljenje rezistentna varikozna krvavitev ali volumsko velike paracenteze ascitesa znotraj enega leta po dekompenzaciji, lahko elektivno zdravimo

z vstavitvijo TIPS. Glavni cilj vstavitve TIPS je znižanje tlaka v portalnem sistemu in s tem preprečevanje nadaljnjih zapletov povezanih s PH. Zmanjšanje tlaka za > 50 % ali pod 12mmHg preprečuje nadaljnje varikozne krvavitve. Zmanjšanje tlaka za 60–80 % pa je povezano z resolucijo ascitesa in sočasno z minimalnim tveganjem za pojav hepatične encefalopatije po vstavitvi TIPS.

V zadnjih letih se je uveljavil koncept zgodnjega TIPS, ki skuša na podlagi znanstvenih priporočil izluščiti podskupino bolnikov z visokim tveganjem za zgodnji recidiv varikozne krvavitve. Vstavitve TIPS pri teh bolnikih opravimo znotraj 5-7 dni po epizodi varikozne krvavitve, saj s tem pomembno zmanjšamo eno letno smrtnost. Kandidata za zgodnji TIPS se predstavi dežurnemu zdravniku KOGE, ki na podlagi prejetih informacij primer predstavi v timsko obravnavo klinike (zdravnik intenzivist, hepatolog, radiolog), ki je na voljo vsakodnevno.

Nekatere oblike zapletov, kot so na medikamentozno zdravljenje rezistentna oblika hepatične encefalopatije ali obsežni spleti varic gastrofundusa, lahko zdravimo z različnimi oblikami transvenske obliteracije večjih sistemov portosistemskih kolateral. Novejše metode tega področja za dostop do varikoznih spletov uporabljajo EUZ.

Kandidate za endoskopsko ali radiointerventno zdravljenje zapletov CSPH na podlagi predložene dokumentacije enkrat tedensko predstavimo na Konziliju za interventne posege v portalnem sistemu, KOGE.

Dokončno rešitev za bolnika s ponavljajočimi dekompenzacijami predstavlja zdravljenje s presaditvijo jeter. Kandidate za tovrstno zdravljenje predstavimo na podlagi predložene celostne dokumentacije enkrat tedensko na Konziliju za presaditev jeter, KOGE.

Indikacije za napotitev

- sum na prisotnost ali jasno izražena prisotnost znakov portalne hipertenzije (klinični, slikovni znaki)
- ali
- prisotnost zapletov portalne hipertenzije (portosistemske kolaterale, dekompenzatorni dogodek).

Začetna obravnava (primarna raven, GEA)

Opredelimo prisotnost značilnega znaka izražene portalne hipertenzije (pajkasti nevus) in klinična znaka vztrajajoče dekompenzacije (ascites, plahutajoči tremor).

Opravimo natančno anamnezo stanja po pojavu ali vztrajanja dekompenzatornega dogodka.

Bolnika napotimo na morfološki pregled jeter in vranice (UZ ali CT) z iskanjem morfoloških znakov jetrne ciroze, prisotnosti portosistemskih kolateral, in oceno prehodnosti venskih sistemov trebušne votline. V slednje so vključeni: spodnja vena kava, jetrne vene, znotraj in zunaj jetrna portalna vena, lienalna vena, zgornja mezenterična vena.

Odvzamemo laboratorijske teste jetrne funkcije (bilirubin, INR, albumin) in opredelimo število trombocitov.

Nadaljnja obravnava

Bolnika z jasno opredeljeno napredovalo kronično okvaro jetrne funkcije (t. j. jetrno cirozo) kot vzrokom portalne hipertenzije napotimo v spremljanje hepatološke obravnave Ambulante za bolezni prebavil (HEP-GEA) KO za gastroenterologijo (KOGÉ). Napotitev je prednostna (zelo hitro) v primeru znakov vztrajajoče dekompenzacije in običajna (hitro, redno) v primeru klinično kompenzirane bolezni. Bolnika z varikozno krvavitvijo ali sumom na varikozno krvavitev napotimo v obravnavo področne urgentne službe (glej Klinična pot obravnave bolnika z varikozno krvavitvijo).

Bolnika z jasno opredeljenimi drugimi etiologijami portalne hipertenzije, sumom na prisotnost jetrne ciroze kot vzrok portalne hipertenzije, ali sumom na obstoj portalne hipertenzije nejasnega vzroka, napotimo v obravnavo ali spremljanje za področje usmerjenemu specialistu KOGÉ. Napotitev je prednostna (zelo hitro) v primeru znakov vztrajajoče dekompenzacije in običajna (hitro, redno) v primeru klinično kompenzirane bolezni.

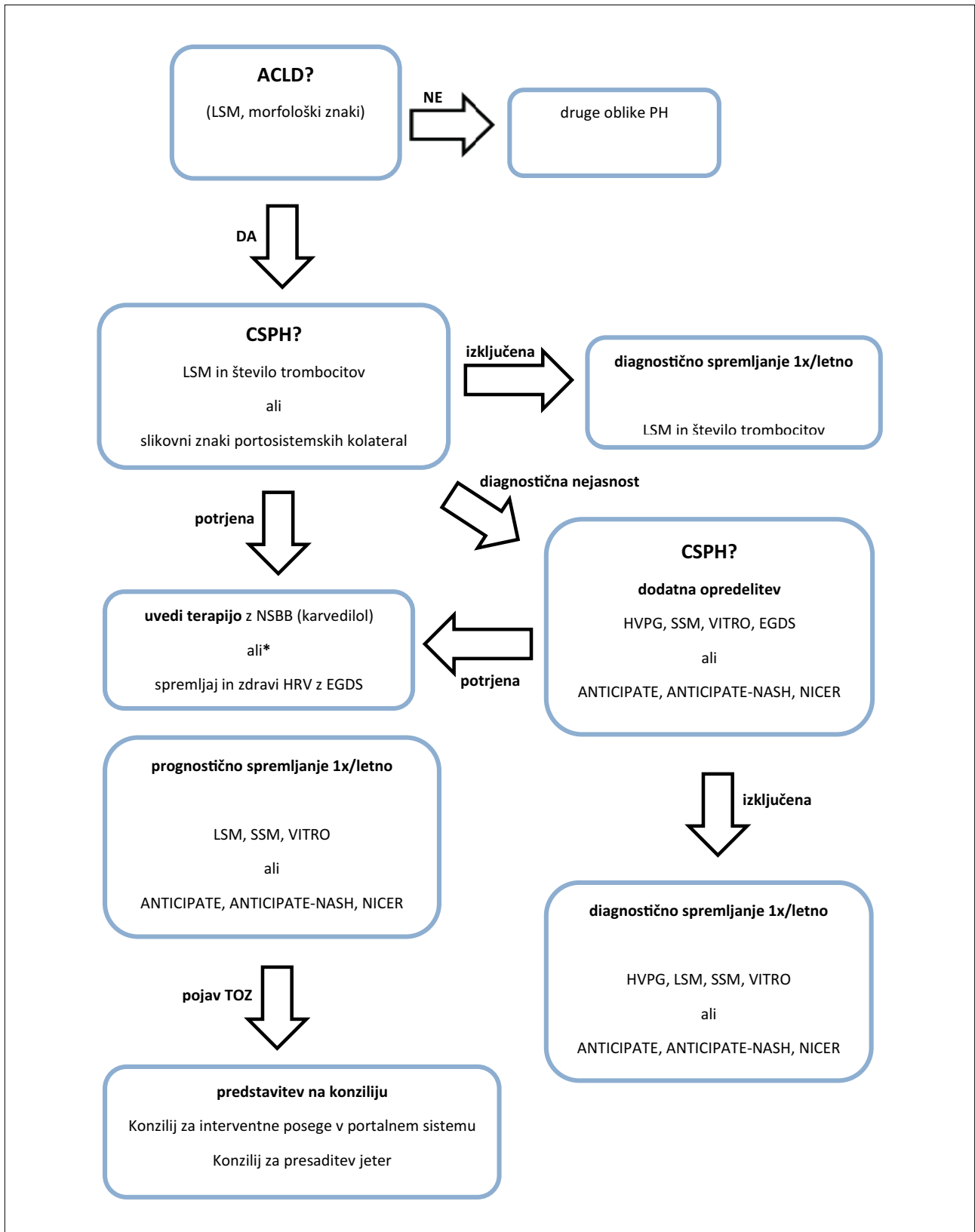
Diagnostična obravnava

Bolnik pride na pregled tešč, jutranjo terapijo lahko zaužije z nekaj požirki tekočine. Opravimo laboratorijsko analizo stanja jetrne in ledvične funkcije ter analizo stadija portalne hipertenzije (določitev nivoja vWF-Ag oziroma seštevka Vitro). V primeru portalne hipertenzije, ki ni posledica jetrne ciroze ali makrovaskularne zapore v področju splahnčnih ven, opravimo analizo laboratorijskih preiskav, ki so usmerjene v iskanje etiologije portalne hipertenzije. V primeru portalne hipertenzije, ki je posledica trombotičnega dogodka v splahnčnih venah, opravimo tudi analizo laboratorijskih preiskav, ki so usmerjene v etiologijo atipične venske tromboze.

Bolnika napotimo na UZ elastografijo jeter in vranice in izračunamo nomogram Anticipate/Anticipate-NASH ali Nicer. Po potrebi dopolnimo slikovno obravnavo stanja (UZ Doppler, UZ z uporabo kontrastnega sredstva, CT trebušne votline z uporabo kontrastnega sredstva). Opravimo uvoz že opravljenega slikovnega gradiva v sistem Pacs UKC Ljubljana. Po predhodni privolitvi bolnika vključimo v katero izmed obstoječih študij področja.

Glede na izvide opravljenih preiskav specialist hepatolog indicira konzervativno zdravljenje klinično pomembne portalne hipertenzije, ki temelji na uvajanju karvedilol.

V usmerjeno zdravljenje etiologije portalne hipertenzije ali prisotne splahnčne venske tromboze vključimo specialista ustrezne stroke (npr. hematologa, angiologa, infektologa).



Slika 1. Algoritem obravnave bolnika s sumom na obstoj portalne hipertenzije.

ACLD – kompenzirana jetrna ciroza. PH – portalna hipertenzija. LSM – elastografija jeter. CSPH – klinično pomembna sinusoidalna portalna hipertenzija. NSBB – neselektivni blokatorji receptorjev beta. HVPG – gradient tlaka v jetrni veni. SSM – elastografija vranice. VITRO – seštevek VITRO. EGDS – gastroskopija. ANTICIPATE, ANTICIPATE-NASH, NICER – klinični nomogrami. TOZ – težko obvladljivi zapleti portalne hipertenzije. HRV – varice, ki potrebujejo zdravljenje. * v primeru nezmožnosti prenašanja terapije s karvedilol.

V primeru nezmožnosti prenašanja temeljne konzervativne terapije opravimo posvet glede možnosti uvajanja naslednjih linij medikamentoznega zdravljenja. Posvet opravimo tudi v primeru nejasnega stadija ali etiologije portalne hipertenzije in s tem potrebe po dodatni invazivni evalvaciji (meritev zagozditvenega tlaka v jetrni veni, gastroskopija).

Po načelih stroke uvajamo zdravljenje ascitesa in hepatične encefalopatije ter sekundarne profilakse v primeru recidivov varikozne krvavitve ali hepatične encefalopatije (glej Klinično pot obravnave varikozne krvavitve, ascitesa in hepatične encefalopatije).

V primeru vztrajanja ali številnih recidivih zapletov portalne hipertenzije bolnika predstavimo na Konziliju za interventne posege v portalnem sistemu. Če je vzrok za omenjene zaplete jetrna ciroza napredovalega stadija in je bolnik potencialen kandidat za presaditev jeter, bolnika predstavimo na Konziliju za presaditev jeter.

Posebne situacije

Bolnika s cirozo, ki je odvisen od rednih paracentez dnevne bolnišnice KOGE, ni kandidat za presaditev jeter, in nima prisotnega jetrno celičnega karcinoma, znotraj pol leta po pričetku paracentez predstavimo na Konziliju za interventne posege v portalnem sistemu.

Pri bolniku z na zdravili odporno obliko hepatične encefalopatije, ki ni kandidat za presaditev jeter, vsaj enkrat v obdobju spremljanja opravimo pregled s CT na prisotnost klinično pomembnih portosistemskih kolateral in pregled telesne sestave pri dietetiku KOGE.

Bolnika s splahnlično vensko trombozo ali kavernomsko transformacijo portalnega žilnega sistema in izraženimi zapleti portalne hipertenzije predstavimo na Konziliju za interventne posege v portalnem sistemu.

Bolnika s stanjem po interventnem zdravljenju zapletov portalne hipertenzije naročimo na kontrolo v PH-GEA.

Reference

1. Mandorfer M, Abraldes JG, Berzigotti A. Non-invasive assessment of portal hypertension: Liver stiffness and beyond. *JHEP Rep.* 2024 Dec 11; 7 (3): 101300.
2. Bettinger D, Berzigotti A, Mandorfer M, et al. Transjugular diagnostic procedures in hepatology: Indications, techniques and interpretation. *JHEP Rep.* 2025 Apr 29; 7 (8): 101437.
3. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr; 76 (4): 959-974.



Klinična pot transplantacije jeter

Clinical pathway liver transplantation

Marija Ribnikar*

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

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 39–43

Ključne besede: transplantacija jeter, klinična pot, rezultati

Keywords: liver transplantation, clinical pathway, results

IZVLEČEK

Transplantacija jeter je kompleksen način zdravljenja bolnikov z napredovalo kronično jetrno boleznijo z zapleti, bolnikov z nekaterimi jetrnimi tumorji in pri izbranih primerih akutne jetrne odpovedi. Ocena primernosti za zdravljenje s presaditvijo jeter in priprava na poseg je multidisciplinarna.

V UKC Ljubljana smo od 20. 6. 1995 do 31. 12. 2023 presadili jetra 428 bolnikom, njihovo enoletno preživetje je 85 %, petletno pa 77 %.

ABSTRACT

Liver transplantation is a complex treatment for patients with advanced chronic liver disease with complications, patients with certain liver tumours and in selected cases of acute liver failure. The assessment of suitability for liver transplantation and preparation for the procedure is multidisciplinary.

Four hundred twenty-eight patients underwent liver transplantation in UKC Ljubljana between June 20, 1995 and December 31, 2023. One-year survival of our patients is 85% and five-year survival is 77%.

UVOD

Transplantacija jeter je najuspešnejši način zdravljenja bolnikov z dekompenzacijo kronične jetrne bolezni (zlatenico, ascitesom, krvavitvijo iz varic in hepatično encefalopatijo) (1), izbranih bolnikov s hepatocelularnim karcinomom (HCC) (2, 3) in

nekaterimi drugimi jetrnimi tumorji ter pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo, ki izpolnjujejo pogoje za nujno presaditev jeter.

Prva transplantacija jeter v Sloveniji je bila napravljena leta 1995, program pa je polno zaživel po letu 2000, ko smo se priključili Eurotransplantu.

*Prim. Marija Ribnikar, dr. med., specialit interne medicine, specialist gastroenterologije
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
Email: mojca.ribnikar@kclj.si

V zadnjih letih transplantiemo 10–15 bolnikov na milijon prebivalcev letno, kar nas v svetovnem merilu uvršča v povprečje. V sklopu kliničnega oddelka za gastroenterologijo (KOGE) Interne klinike UKC Ljubljana deluje Oddelek za hepatologijo in transplantacijo jeter s 6 specialisti gastroenterologije, od katerih jih je 5 usmerjenih v hepatološko in transplantacijsko dejavnost, eden pa v gastroonkologijo. V team so vključene tri diplomirane medicinske sestre, ena od njih je transplantacijska koordinatorica, in šest zdravstvenih tehnikov. Prvenstveno se ukvarjamo s hospitalno in ambulantno obravnavo bolnikov s kroničnimi jetrnimi boleznimi in bolniki pred in po presaditvi jeter. Oddelek skrbi za 18 hospitaliziranih bolnikov, opravlja hepatološko in transplantacijsko ambulantno dejavnost, sodeluje v ultrazvočni, endoskopski in onkološki dejavnosti KOGE in na multidisciplinarnih konzilijih (Konzilij za trasplantacijo jeter, HPB konzilij, Jetrni klinično patohistološki konzilij).

Vse bolnike, ki so kandidati za zdravljenje s presaditvijo jeter, predstavimo na jetrnem transplantacijskem konziliju, ki se sestaja enkrat tedensko, ob sredah ob 11.30 na KOGE, Japljeva 2, v knjižnici. Konzilij sestavljajo transplantacijski kirurgi, gastroenterologi, hepatologi in onkologi, anesteziologi, radiologi in specialisti drugih strok, ki sodelujejo pri presaditvi jeter. Na konzilij spadajo vsi bolniki z znaki dekompenzacije kronične jetrne bolezni: zlatenico, ascitesom, krvavitvijo iz varic in hepatično encefalopatijo. Bolnika na konzilij napoti lečeči zdravnik, ki bolnika na konziliju predstavi osebno ali s pisno prijavo. Ta naj vsebuje napotnico (VZS 2655) in kratek povzetek poteka bolezni, njenih zapletov in zdravljenja, izvide zadnjih endoskopskih in slikovnih preiskav (vnesenih v naš informacijski sistem xero), opis pridruženih bolezni, zdravju škodljivih razvad, stanja prehranjenosti, operacij, eventualnih zdravljenj zaradi raka in podatek o motiviranosti bolnika in njegovih svojcev za zdravljenje s presaditvijo jeter.

Konzilij zdravljenje s transplantacijo potrdi, zavrne ali pa odloži in predlaga optimizacijo terapije.

Sklep konzilija v primeru pisne prijave na konzilij pošljemo po pošti napotnemu zdravniku, bolniku in v CRPP.

Če se konzilij odloči, da je bolnik primeren kandidat za presaditev jeter, napotnega zdravnika zaprosi za izdajo napotnice za hospitalne priprave na presaditev jeter (VZS 2504), ki jo je potrebno poslati v center za naročanje na KOGE. Na pripravo na presaditev jeter bolnike kličemo v nekaj tednih. Ob sprejemu potrdimo indikacijo za transplantacijo in ireverzibilnost jetrne bolezni ter optimiziramo zdravljenje tako osnovne bolezni kot njenih zapletov. Preiskave v sklopu priprav na presaditev jeter potekajo po natančno določenem protokolu v sodelovanju s specialisti drugih strok z namenom izključiti kontraindikacije za transplantacijo jeter, optimizirati zdravljenje pridruženih bolezni in tako preprečiti zaplete pred, med presaditvijo in po njej. Absolutne kontraindikacije za presaditev jeter so: vse ne jetrne bolezni s pričakovano > 50 % 5-letno smrtnostjo, napredovale srčno žilne in pljučne bolezni, progresivne in neozdravljive nevrološke bolezni in okvare, nekontrolirane okužbe izven hepatobiliarnega trakta, AIDS (ne pa HIV pozitivnost), po onkoloških merilih ne ozdravljeni ne jetrni malignomi, ne ozdravljena odvisnost od alkohola in drog in anatomske razmere, ki onemogočajo kirurški poseg.

Po opravljenih preiskavah in temeljiti, tudi psihološki pripravi na poseg bolnike, pri katerih zadržkov za transplantacijo jeter ne najdemo, uvrstimo na redno čakalno listo za presaditev jeter. Med čakanjem na poseg se enkrat tedensko javljajo medicinski sestri transplantacijski koordinatorici in ji poročajo o svojem zdravstvenem stanju. Redno jih kontroliramo tudi v hepatološki ambulanti KOGE.

V primeru zapletov bolezni bolnike, ki so na listi za presaditev jeter, zdravijo v matični ustanovi ali pa po dogovoru z lečečim hepatologom na KOGE.

Bolniki s HCC in drugimi primarnimi in sekundarnimi tumorji jeter večinoma predstavimo na HPB konziliju, ki poteka vsako sredo ob 9.00 na Kliničnem inštitutu za radiologijo UKC Ljubljana. Bolnike na HPB konzilij napotni zdravnik prijavi elektronsko, z izpolnitvijo posebnega spletnega obrazca, sklep konzilija pa je viden v CRPP.

Bolniki z akutno jetrno odpovedjo, ki jo označuje hepatična ecefalopatija, zlatenica in koagulopatija pri bolnikih brez prej znane napredovale kronične jetrne bolezni, in ki so brez evidentnih kontraindikacij za presaditev jeter, spadajo na KOGE UKC Ljubljana zaradi ocene potrebe in primernosti za zdravljenje z urgentno presaditvijo jeter, v idealnem primeru še preden se razvije hepatična encefalopatija in z opravljenimi preiskavami za opredelitev etiologije akutne jetrne odpovedi (virusna serologija A-E, HIV, imunoserologija, anamneza o jemanju zdravil in prehranskih dodatkov, podatki o pridruženih boleznih, slikovne preiskave – CT s kontrastnim sredstvom trebušnih in prsnih organov in glave). Bolnike, ki izpolnjujejo pogoje za nujno presaditev jeter uvrstimo na urgentno čakalno listo. V okviru Eurotransplanta je ustrezen organ navadno na voljo v nekaj dneh.

Neposredno pred transplantacijo bolnike sprejmemo na Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo Kirurške klinike UKC Ljubljana (KOZAK), po operaciji pa v Center intenzivne terapije kirurških strok UKC Ljubljana. Po nekaj dneh, oziroma po stabilizaciji stanja, jih premestimo nazaj na KOZAK, saj so najpogostejši zgodnji zapleti po presaditvi jeter kirurški. Po odpustu iz bolnišnice jih kontroliramo v Transplantacijski ambulanti KOGE, kjer odkrivamo in zdravimo zaplete, ki se pojavijo po presaditvi jeter in vodimo imunosupresivno zdravljenje (slika 1).

BOLNIKI IN METODE

Od 20. 6. 1995 do konca leta 2023 smo v UKC Ljubljana, ki je edini transplantacijski center v Sloveniji, transplantirali jetra 428 bolnikom. Dve tretjini

je bilo moških in tretjina žensk, njihova povprečna starost ob presaditvi pa 51 let. 92 % bolnikov je bilo transplantiranih elektivno, 8 % pa urgentno, zaradi akutne jetrne odpovedi. Najpogostejša indikacija za transplantacijo jeter je bila alkoholna jetrna ciroza v 32,5 %, sledijo bolniki s HCC v 13,8 %, bolniki s PSC v 10 % in bolniki s PBC in akutno jetrno odpovedjo v po 8 %.

REZULTATI

Enoletno preživetje naših bolnikov po presaditvi jeter je 85 %, 5-letno 77 % in 10 letno 63 %. 1-letno preživetje bolnikov, transplantiranih zaradi HCC, je 74,5 %, 5-letno 58,5 % in 10-letno 42 %. 1-letno preživetje urgentno transplantiranih bolnikov zaradi akutne jetrne odpovedi je 68 %, 5 in 10-letno pa 65 %.

Najpogostejši vzrok smrti pri naših bolnikih po presaditvi jeter so okužbe v 35,3 %, sledi rak v 23,5 % in kardiovaskularni vzroki v 11,1 %. Najpogostejši vzroki smrti pri bolnikih, transplantiranih zaradi HCC so rak in okužbe v po 33,3 % in kardiovaskularni vzroki v 10 %. Najpogostejša vzroka smrti pri urgentno transplantiranih bolnikih zaradi akutne jetrne odpovedi sta odpoved presadka v 33,3 % in okužbe v 25 %.

RAZPRAVLJANJE

Rezultati programa za transplantacijo jeter v Sloveniji so primerljivi z rezultati ostalih centrov vključenih v Eurotransplant.

Kratkoročno preživetje po transplantaciji jeter se zaradi boljše izbire bolnikov, primernih za presaditev jeter, razvoja novih kirurških tehnik, boljše perioperativne oskrbe bolnikov in napredka imunosupresivnega zdravljenja tako v svetu kot pri nas nenehno izboljšuje. Dolgoročno preživetje je pričakovano slabše, predvsem zaradi stranskih učinkov dolgotrajnega imunosupresivnega zdravljenja. Poleg okužb, malignomov in ledvične bolezni je kasna posledica imunosupresivnega zdravljenja

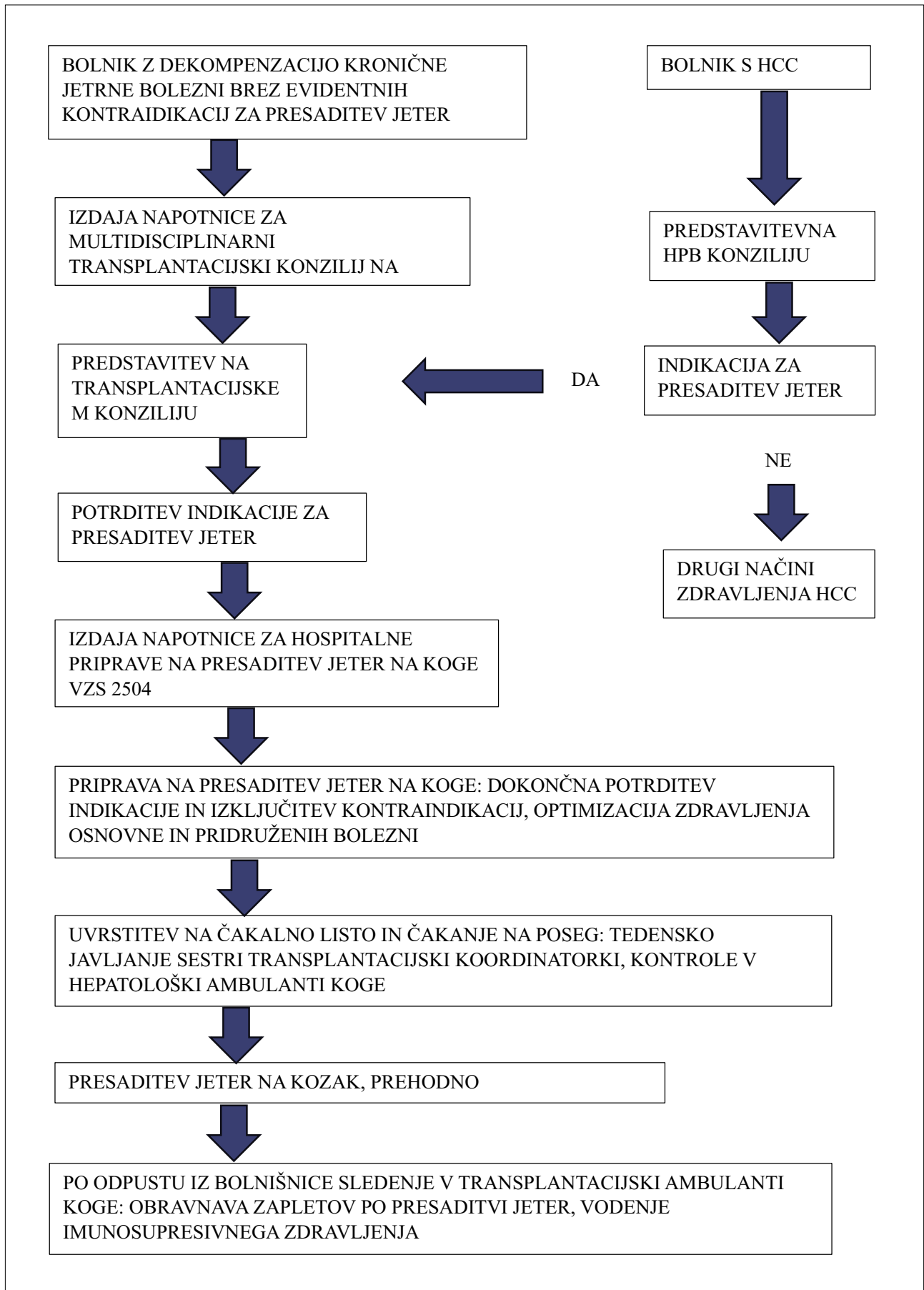
tudi metabolni sindrom (sladkorna bolezen, debelost, dislipidemija in arterijska hipertenzija), ki zaradi pospešene ateroskleroze predstavlja tveganje za kardiovaskularne zaplete in z njimi povezano smrtnost. Zato je optimizacija in individualizacija imunosupresivne terapije po meri vsakega posameznega bolnika eden najpomembnejših ciljev sodobne transplantacijske medicine.

ZAKLJUČEK

Rezultati programa za presaditev jeter v Sloveniji so vzpodbudni, a si jih želimo izboljšati z boljšo in hitrejšo prepoznavo bolnikov, primernih za zdravljenje s presaditvijo jeter in z več napotitvami na konzilij za transplantacijo jeter. Želimo si tudi boljšega dolgoročnega preživetja naših bolnikov, kar lahko dosežemo z optimizacijo imunosupresivne terapije in s pravočasnim prepoznavanjem in zdravljenjem njenih stranskih učinkov, saj so ti najpomembnejši vzrok obolevnosti in smrtnosti bolnikov po transplantaciji jeter.

Literatura

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol.* 2024 Dec; 81 (6): 1040-1086.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Jul; 69 (1): 182-236.
3. Štabuc B, Šmid L, Boltežar G, et al. Priporočila za obravnavo jetrnoceličnega karcinoma. *Slovenian Journal of Gastroenterology/Gastroenterolog* 2024; 1: 5-30.



Slika 1: Klinična pot transplantacije jeter



Incidentalomi jeter – klinična pot

Hepatic incidentalomas – a clinical pathway

Martin Zaplotnik*^{1,2}

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

² *Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

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

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

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

IZVLEČEK

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

ABSTRACT

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

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

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

Email: martin.zaplotnik@kclj.si

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

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

UVOD

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

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

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

KLASIFIKACIJA JETRNH LEZIJ

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

Benigne lezije

Solidne lezije

- **Kavernozni hemangiom**

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

- **Fokalna nodularna hiperplazija (FNH)**

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

- **Hepatocelularni adenom (HCA)**

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

Cistične lezije

- **Enostavne jetrne ciste**

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

- **Policistična bolezen jeter**

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

- **Biliarni cistadenomi**

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

- **Hidatidna cista (ehinokokoza)**

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

Infekcijske lezije

- **Jetrni absces**

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

Druge benigne entitete

- **Nodularna regenerativna hiperplazija**

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

- **Vnetni psevdotumor**

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

Maligne lezije

Primarni jetrni tumorji

- **Hepatocelularni karcinom (HCC)**

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

- **Intrahepatični holangiokarcinom (iCCA)**

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

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

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

- **Drugi redki primarni tumorji**

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

Sekundarne (metastatske) lezije

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

- **Kolorektalni rak**

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

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

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

Nedoločljive oziroma mejne lezije

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

DIAGNOSTIČNI PRISTOP

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

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

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

Laboratorijske preiskave pomembno dopolnjujejo klinično in slikovno oceno:

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

Slikovne preiskave imajo ključno vlogo pri opredelitvi jetrnih lezij:

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

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

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

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

OBRAVNAVA JETRNH LEZIJ V NECIROTIČNIH JETRIH

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

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

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

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

Solidne lezije

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

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

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

Nedoločljive lezije

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

Maligne lezije

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

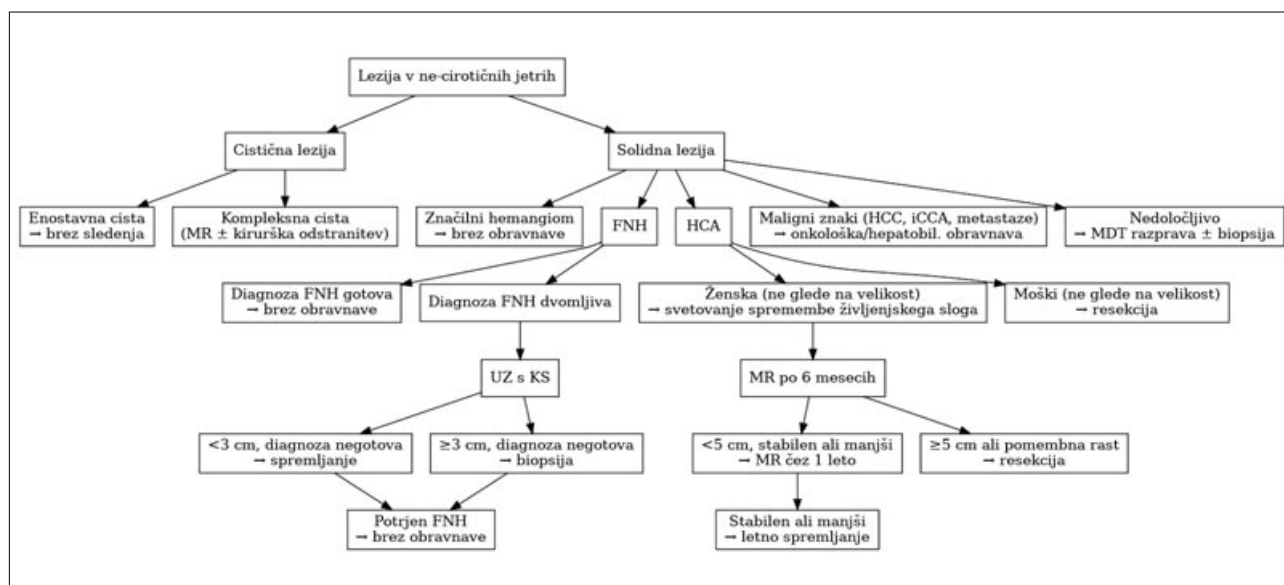
je treba vedno razmišljati o jetrnih metastazah. V takih okoliščinah so ključni temeljita klinična ocena ter po potrebi dodatne preiskave za opredelitev primarnega izvora tumorja (1, 6).

OBRAVNAVA LEZIJ V CIROTIČNIH JETRIH

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

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

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



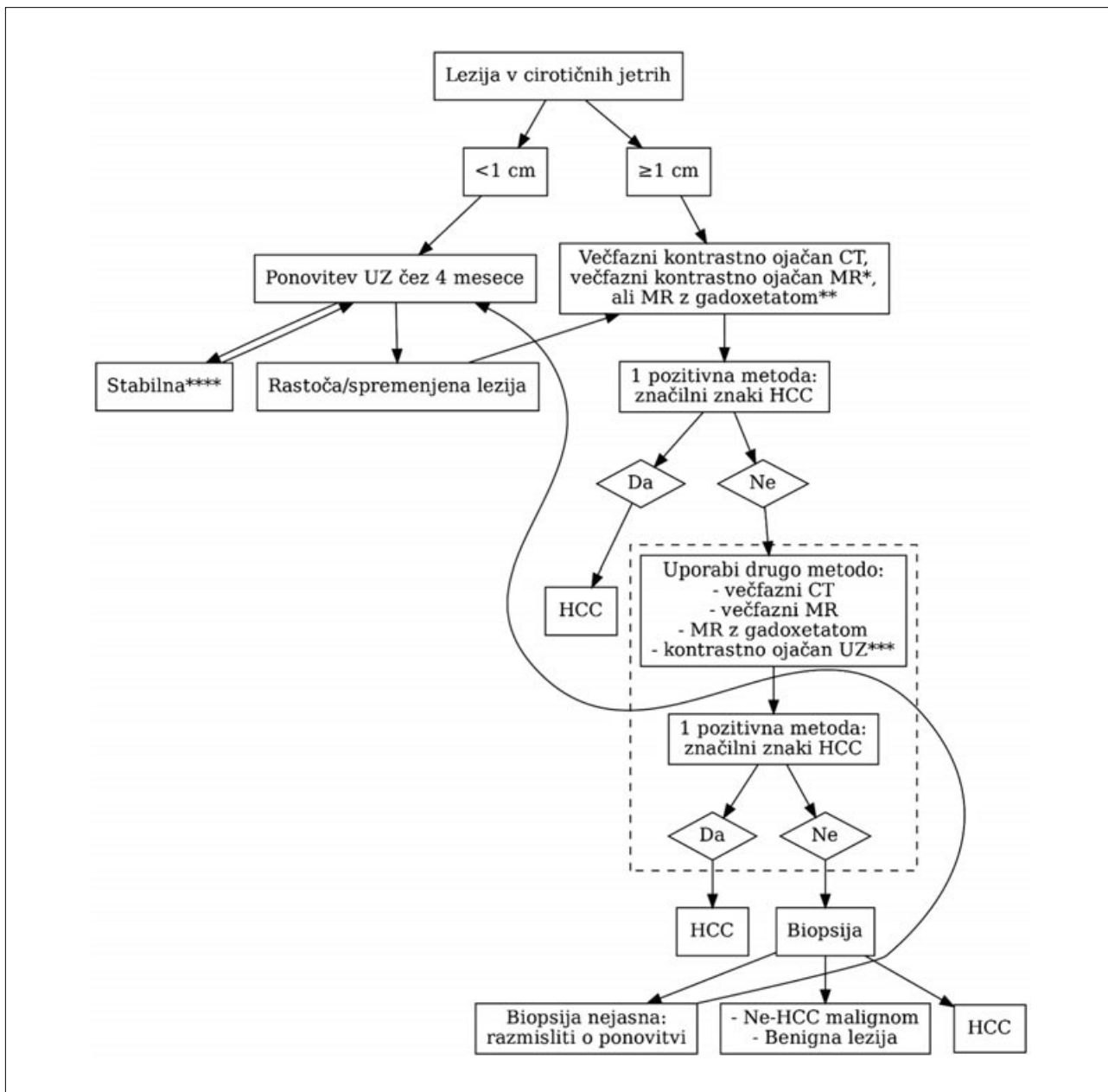
Slika 1. Algoritem obravnave lezij v necirotičnih jetrih.

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

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

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

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



Slika 2. Diagnostični algoritem lezij v cirotičnih jetrih.

* Z uporabo zunajceličnih MR kontrastnih sredstev ali gadobenat dimeglumina.

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

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

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

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

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

HEPATOCELULARNI KARCINOM

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

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

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

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

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

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

ZAKLJUČEK

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

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

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

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

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

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

Literatura

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



Gastroentero-pankreatične neuroendokrine neoplazme – klinična pot

Gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms – clinical pathway

Saša Štupar*¹, Alojz Šmid^{1,2}

¹ *Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana*

² *Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 54–62

Ključne besede: *neuroendokrine neoplazme prebavil, NET, NEC, PET/CT SSTR, somatostatinski analogi, PRRT, tarčna zdravila*

Keywords: *gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, NET, NEC, PET/CT SSTR, somatostatin analogues, PRRT, targeted drugs*

POVZETEK

Neuroendokrine neoplazme (NEN) prebavil so epiteljski tumorji, ki izvirajo iz neuroendokrinih celic. Diagnoza postavimo s pomočjo histologije, na podlagi katere določimo diferenciacijo, gradus in proliferacijski indeks (Ki-67). NEN delimo na dobro diferencirane neuroendokrine tumorje (NET) in slabo diferencirane neuroendokrine karcinome (NEC). Za ustrezno obravnavo so ključne slikovne preiskave (CT, MR) ter funkcionalno slikanje s PET/CT somatostatinskih receptorjev, ki omogoča oceno izraženosti somatostatinskih receptorjev. Zdravljenje je individualizirano glede na razširjenost, histološke značilnosti tumorja in izraženost somatostatinskih receptorjev ter vključuje kirurško resekcijo, somatostatinske analoge, peptidno receptorsko radionuklidno terapijo, tarčna zdravila in kemoterapijo. Bolniki potrebujejo doživljenjsko sledenje zaradi možnosti ponovitve bolezni.

ABSTRACT

Neuroendocrine neoplasms (NENs) of the gastrointestinal tract are epithelial tumours derived from neuroendocrine cells. Diagnosis is established through histology, which determines differentiation, grade, and the proliferative index (Ki-67). Differentiating between well-differentiated neuroendocrine tumours (NETs) and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs) is crucial, as it directly influences treatment strategies and prognosis. Accurate evaluation relies on imaging studies (CT, MRI) and functional imaging with somatostatin receptor PET/CT, which assesses somatostatin receptor expression—a key factor in selecting targeted therapies such as somatostatin analogues and peptide receptor radionuclide therapy. Treatment is individualised according to the extent of disease, histological characteristics of the tumour, and somatostatin receptor expression, and includes

*Saša Štupar, dr. med., specialist gastroenterolog

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

Email: sasa.stupar@kelj.si

surgical resection, somatostatin analogues, peptide receptor radionuclide therapy, targeted therapies, and chemotherapy. Lifelong follow-up is required due to the risk of disease recurrence.

UVOD

Neuroendokrine neoplazme (NEN) so epitelijske novotvorbe, ki izvirajo iz neuroendokrinih celic, prisotnih v različnih organih po celotnem telesu. NEN prebavil (angl. *gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*, GEP-NEN) predstavljajo več kot polovico vseh novoodkritih NEN.

Gre za redke rake, vendar njihova incidenca v zadnjih letih narašča, kar pripisujemo predvsem napredku v diagnostičnih metodah, jasnejši klasifikaciji ter večji ozaveščenosti o bolezni (1). Zaradi pogosto indolentnega poteka bolezni in napredka v terapevtskih možnostih pa je preživetje bolnikov z NEN nižjega gradusa dolgo, zato so NEN po prevalenci četrta najpogostejša skupina rakov med vsemi lokalizacijami in druga najpogostejša skupina med raki prebavil (2).

V prispevku želimo predstaviti osnovne značilnosti GEP-NEN, vključno z njihovo klasifikacijo in patohistološkimi lastnostmi, diagnostičnimi pristopi ter možnostmi zdravljenja.

PATOLOŠKE ZNAČILNOSTI IN KLASIFIKACIJA NEN

Histopatološka analiza tkiva je zlati standard postavitve diagnoze NEN. Vsebovati mora oceno morfoloških značilnosti (diferenciacije neoplazme) ter opredelitev proliferacijske aktivnosti (na podlagi deleža celic z jedrnim izražanjem Ki-67 in števila mitoz v mm² tkiva). Za diagnozo je nujen dokaz neuroendokrine diferenciacije, ekspresije sinaptofizina ali kromogranina (3, 4). V skladu s klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije NEN delimo na dobro diferencirane neuroendokrine tumorje (NET) in slabo diferencirane neuroendokrine karcinome (NEC) (5). NET nadalje, glede na delež deležih se celic, razdelimo v tri graduse (tabela 1) (3).

Vse NEN moramo pred odločitvijo o zdravljenju histološko potrditi. Histološki vzorec pridobimo z mesta, ki je najlažje dosegljivo – bodisi primarna lezija ali zasevki. Izjemo predstavljajo lokalizirani NEN tankega črevesja s tipičnim videzom na slikovnih preiskavah (histološki vzorec bomo v tem primeru dobili ob operativnem zdravljenju) in za NEN sumljive lezije pankreasa, ki so premajhne za EUZ vodeno biopsijo.

Tabela 1. Klasifikacija NEN na podlagi histoloških značilnosti

NEN	Diferenciacija	Gradus	Število mitoz (mitoze/2 mm ²)	Ki-67 indeks (%)
NET	Dobro diferenciran	G1	< 2	< 3
		G2	2–20	3–20
		G3	> 20	> 20
NEC- drobno celični	Slabo diferenciran	G3	> 20	> 20 (navadno > 50)
NEC - velikocelični		G3	> 20	

Poleg klasifikacije na podlagi histoloških značilnosti NEN delimo še glede na mesto primarnega tumorja. Dodatno NET želodca na podlagi prisotnosti hipergastrinemije in vzroka za njo delimo še na tri tipe – tip I je posledica hipergastrinemije ob kroničnem atrofičnem gastritisu, tip II je posledica hipergastrinemije v sklopu Zollinger-Ellisonovega sindroma, medtem ko tip III NET želodca nastanejo sporadično, v odsotnosti hipergastrinemije (6).

DIAGNOSTIKA

Klinična slika

Nefunkcionalne NEN pogosto najdemo naključno ali zaradi nespecifičnih simptomov zaradi tumorskega bremena kot so bolečine, hujšanje, inapetenca in slabost. Lahko so vzrok za anemijo. V

primeru lokalizacije v glavi trebušne slinavke lahko povzročijo obstrukcijo žolčnih vodov. Primarni tumorji tankega črevesja in njihovi zasevki v mezenteriju lahko povzročajo fibrozo in s tem vodijo v obstrukcijo in ishemijo črevesja, kar se kaže s ponavljajočo se bolečino v trebuhu, drisko in hujšanjem. Zaradi nespecifičnih simptomov nefunkcionalne NEN pogosto odkrijemo v napredovali fazi (4).

Funkcionalni NET tankega črevesja izločajo serotonin, tahikinine, prostaglandine in histamin. V primeru metastaz v jetrih se te snovi sproščajo direktno v sistemski krvni obtok in povzročajo karcinoidni sindrom, ki se kaže kot driska in zardevanje, ki navadno zajema glavo, vrat in zgornji del prsnega koša. Prisotne so lahko tudi motnje srčnega utripa in hipotenzija, redko pa bronhospazem in srbečica (5, 7).

Tabela 2. Pregled različnih sindromov funkcionalni NEN trebušne slinavke

Funkcionalni NEN	Klinične značilnosti	Biokemična diagnoza
Insulinom	Hipoglikemija na tešče, ki se popravi po obroku	(pro)-inzulin, C-peptid v času hipoglikemije
Gastrinom (Zollinger-Ellisonov sindrom)	Refluks, dispepsija, ulkusi, driska, ki se zmanjša po zaviralcih protonske črpalke	Gastrin na tešče > 10x nad zgornjo mejo normale + pH želodca ≤ 2
Glukagonom	Sladkorna bolezen, nekrolitični migratorni eritem, globoka venska tromboza, depresija, stomatitis, hujšanje, kardiomiopatija	Glukagon na tešče > 500 pg/ml
VIPom (Verner-Morrisonov sindrom)	Sekretorna driska, hipokaliemija, aklorhidrija, hiperkalcemija	VIP na tešče > 60 nmol/l
ACTHom (ektopični Cushingov sindrom)	Hipokaliemija, sladkorna bolezen, mišična oslabelost, hipertenzija, lunast obraz, edemi	Kortizol v 24-urnem urinu, kortizol po 1 mg deksametazonskem testu, ACTH
PTHrPom	Hiperkalcemija, hipofosfatemija, povišana alkalna fosfataza	PTH-rP nad zgornjo mejo normale
Kalcitoninom	Driska, zardevanje	Kalcitonin >> nad zgornjo mejo normale
GHRHom (ektopična akromegalija)	Akromegalija, kardiomegalija	IGF-1 > 2x nad zgornjo mejo normale GHRG > 250 mg/l
Somatostatinom	Sladkorna bolezen, driska, steatoreja, žolčni kamni, hujšanje, centralni hipotiroidizem	Somatostatin na tešče >> nad zgornjo mejo normale

Na drugi strani pa funkcionalni NEN trebušne slinavke in dvanajstnika (tabela 2) povzročajo simptome že zgodaj, ko je tumor majhen. Prav klinična slika je, v kombinaciji z biokemično dokazanimi povišano koncentracijo specifičnega hormona, pogoj za postavitev diagnoze funkcionalnega NEN (8).

Biokemični markerji

Najpogosteje uporabljan biokemični marker je serumski kromogranin A, ki pa ni primeren za presejanje na NEN, saj so vrednosti lahko povišane zaradi številnih dejavnikov (zdravljenje z zaviralci protonske črpalke ali steroidi, oslABLJeno delovanje ledvic, jeter, srčno popuščanje, kronični atrofični gastritis itd.), hkrati pa imajo lahko bolniki z NEN normalne nivoje kromogranina A (4, 9).

5-hidroksi-indoleacetična kislina (5-HIAA) je presnovek serotonina, ki ga izločajo predvsem dobro diferencirani NET z izvorom v tankem črevesju. Je najbolj senzitivni laboratorijski test za postavitev diagnoze karcinoidnega sindroma. Nivoje merimo v 24-urnem urinu, določitev pa je potrebna pri vseh napredovalih NET tankega črevesja (vključno z NET dvanajstnika), pri vseh NET pljuč in NET jajčnika ne glede na stadij bolezni, bolnikih z NET neznanega izvora z metastazami v jetrih in bolniki s klinično sliko karcinoidnega sindroma (5, 9).

Pri funkcionalnih NEN trebušne slinavke in dvanajstnika lahko v primeru ustrezne klinične slike serumu najdemo povišane koncentracije hormonov (tabela 2) (4, 8).

Novejši marker je NETest - mRNA test, ki analizira 51 genov transkriptoma. Uporabljamo ga lahko predvsem za sledenje učinkovitosti zdravljenja in pri oceni prognoze bolezni. Njegova slabost je omejena dostopnost in pomanjkanje popolne specifičnosti za NEN (5, 10).

Slikovne preiskave

Tako kot pri drugih malignih novotvorbah je tudi pri NEN ključni del diagnostične obravnave in sledenja bolezni natančna ocena razširjenosti z morfološkim slikovnimi preiskavami – računalniško tomografijo (CT) in/ali magnetno resonanco (MR). Namen morfoloških slikovnih preiskav je določitev lokacije primarnega tumorja, prisotnosti metastaz, ocena kirurške resektabilnosti ter spremljanje učinkovitosti zdravljenja (11). Endoskopski ultrazvok (EUZ) uporabljamo pri oceni lokalne razširjenosti, uporaben je tudi pri odkrivanju majhnih (pogosto funkcionalnih) NEN v trebušni slinavki in nenazadnje pri EUZ vodenih biopsijah sprememb.

Več kot 90 % dobro diferenciranih GEP-NEN ima izražene somatostatinske receptorje. Zato imajo posebno mesto v diagnostiki NEN funkcionalne slikovne metode za prikaz somatostatinskih receptorjev. PET/CT slikanje somatostatinskih receptorjev (PET/CT SSTR), kjer se za označevalce somatostatinskih receptorjev uporablja ⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶⁸Ga-DOTATATE in ⁶⁸Ga-DOTANOC, je zaradi boljše senzitivnosti in ločljivosti praktično popolnoma nadomestil Octreoscan (SPECT/CT) (5, 10). PET/CT SSTR ima visoko senzitivnost za večino NET in lahko v primerjavi s CT boljše prikaže majhne zasevke in zasevke v kosteh, bezgavkah in na peritoneju. Visoko občutljiv je tudi za majhne primarne NET tankega črevesja (11, 12). Hkrati s pomočjo tega slikanja določimo, kateri pacienti so primerni za zdravljenje s somatostatinskim analogom ali peptidno receptorsko radionukleotidno terapijo (PRRT) (4, 5). Kljub temu pa PET/CT SSTR ne more nadomestiti morfološkega slikanja (CT/MR), saj nima dovolj dobre anatomske topografije in ne prikaže NEN, ki somatostatinskih receptorjev ne izražajo (10). Pri interpretaciji je potrebna previdnost, saj je povišan privzem radiofarmaka lahko prisoten tudi pri drugih procesih (drugi benigni ali maligni tumorji, vnetni in fiziološki procesi – npr. meningiomi, fiziološki privzem v uncinatusu trebušne slinavke). Zato PET/CT SSTR ni primeren kot presejalno orodje.

PET/CT s fluorodeoksiglukozo (PET/CT FDG) uporabljamo komplementarno k PET/CT SSTR pred odločitvijo za zdravljenje s PRRT ter pri lokaliziranih NET G3 in NEC pred odločitvijo o kirurškem zdravljenju (4, 5).

Pri vsakem bolniku s histološko potrjenim NEN, moramo torej pred odločitvijo o zdravljenju v sklopu zamejitve opraviti CT trebušnih in prsnih organov s kontrastnim sredstvom in PET/CT SSTR. Izjeme so (4, 6, 13):

- Tip I NET želodca, G1/G2 manjši od 10 mm: zadošča le gastroskopija, druge morfološke preiskave niso potrebne;
- Tip I NET želodca, G3 manjši od 10 mm ali G1/G2 velikosti 10–20 mm: poleg gastroskopije moramo opraviti še EUZ (CT in PET/CT SSTR niso potrebni);
- NET slepiča velikosti ≤ 20 mm, G1 ali G2 s Ki-67 < 10 %, ki je bil radikalno odstranjen (R0 resekcija) – dodatne morfološke preiskave niso potrebne;
- NET rektuma velikosti ≤ 10 mm, G1, brez limfovaskularne invazije, ki je bil radikalno odstranjen – dodatne morfološke preiskave niso potrebne;
- NEC: zadošča CT trebušnih in prsnih organov, PET/CT SSTR ni potreben, saj večina NEC nima izraženih SSTR (s čakanjem na preiskavo bi po nepotrebnem izgubljali dragocen čas, saj imajo NEC izrazito slabo prognozo).

ZDRAVLJENJE

Endoskopsko zdravljenje

NET želodca tip I G1/G2, ki je manjši od 10 mm, lahko le endoskopsko sledimo, ali pa opravimo endoskopsko resekcijo (ESD/EMR/FTR).

- Endoskopska terapija je ustrezna metoda zdravljenja tudi pri (6, 13):
- NET želodca tip I (G3 premera < 10 mm oz. G1/G2 premera 10–20 mm), pri katerem glede na EUZ ni prisotne invazije v mišično plast ali patoloških bezgavk;
- Nefunkcionalnih NET dvanajstnika G1 premera < 10 mm, ki nimajo limfovaskularne invazije, invazije v muscularis proprio ali znakov lokalnega/oddaljenega razsoja;
- NET rektuma velikosti ≤ 10 mm, G1, brez limfovaskularne invazije;
- NET rektuma velikosti ≤ 10 mm, G2/G3 ali s prisotno limfovaskularno invazijo, kjer ni znakov lokalnega/oddaljenega razsoja;
- NET rektuma velikosti 10–20 mm, G1 oz. G2 Ki-67 < 10 % brez limfovaskularne invazije, kjer ni znakov lokalnega/oddaljenega razsoja.

Kirurško in lokoablativno zdravljenje

Kirurško zdravljenje je temeljni način zdravljenja bolnikov z NEN (4). Pri dobro diferenciranih NET G1 in G2 je kirurško zdravljenje smiselno tudi v primeru prisotnosti omejenih jetrnih metastaz, kadar je mogoče doseči popolno odstranitev tumorskega bremena. Resekcija primarnega tumorja ali jetrnih zasevkov z namenom zmanjšanja bremena bolezni (četudi ni možno doseči popolne resekcije) je smiselna v primeru izrazitih simptomov zaradi lokalnega razraščanja tumorja ali pri kontroli simptomov zaradi izločanja hormonov (4, 14).

Glede na število metastaz in prisotnost simptomov lahko bolnike z NEN zdravimo tudi z lokoregionalnimi metodami kot so transarterijska kemoembolizacija, mikrovalovna abalacija in transarterijska radioembolizacija (15).

Somatostatinski analogi

Somatostatinski receptorji, ki so izraženi na površini celic NET, predstavljajo oprijemališče za terapijo s somatostatinskimi analogi (SSA) in PRRT.

SSA predstavljajo prvo linijo sistemskega zdravljenja lokalno napredovalih neresektabilnih ali metastatskih GEP-NET z izraženimi somatostatinskimi receptorji, ki imajo Ki-67 < 10 %. SSA zmanjšajo tudi simptome povezane s povečanim izločanjem hormonov pri funkcionalno aktivnih NET – karcinoidnega sindroma, VIPoma, glukagonoma in gastrinoma (4, 16).

Oktreotid je dostopen v kratko-delujoči podkožni obliki ali v dolgodelujoči intramuskularni obliki (Sandostatin LAR®). Lanreotid (Somatuline Autogel®) je dostopen le v dolgodelujoči obliki in se aplicira globoko v podkožje. Dolgodelujoči formulaciji SSA se aplicirata na 28 dni, za boljšo kontrolo simptomov ali preprečevanje progressa bolezni pa se lahko odmerek poveša ali pa skrajša interval med posameznimi odmerki (4, 16).

Najpogostejši stranski učinki SSA so bolečina v trebuhu, driska, flatulenca, slabost, hiperglikemija, podkožni vozlički na mestu aplikacije zdravila, hipertiroza in razvoj žolčnih kamnov. Steatorejo, ki je posledica zavore eksokrine funkcije trebušne slinavke, lahko zdravimo z nadomeščanjem pankreatičnih encimov (4, 16).

Peptidna receptorska radionukleidna terapija

Peptidna receptorska radionukleidna terapija (PRRT) je tarčna oblika sistemskega zdravljenja namenjena bolnikom z lokalno napredovalimi neresektabilnimi ali metastatskimi GEP-NET, pri katerih želimo doseči zmanjšanje bremena bolezni oziroma simptomov. Uporablja se lahko v prvi liniji sistemskega zdravljenja ali ob progresu po zdravljenju z drugimi sistemskimi zdravljenji (17).

PRRT temelji na uporabi peptidnih analogov somatostatina, ki so vezani na radioaktivni izotop (najpogosteje Lutecij-177 DOTATATE). Ti kompleksi se specifično vežejo na somatostatinske receptorje na površini tumorskih celic. Po internalizaciji omenjenega kompleksa se v celici sprosti lokalizirano β -sevanje, ki povzroči poškodbe DNA in s tem celično smrt tumorskih celic, ob relativnem varovanju zdravega tkiva. Zdravljenje poteka v obliki intravenske infuzije Lutecijevega-177 DOTATATE v 4 ciklih z intervalom 8 tednov med posameznimi aplikacijami. V primeru progressa po predhodno učinkovitem PRRT je pri nekaterih bolnikih mogoče zdravljenje ponoviti (10, 17).

Možni neželeni učinki PRRT so slabost, bruhanje in oslabelost. Lahko se pojavi zmanjšano delovanje kostnega mozga ter poslabšanje delovanje ledvic, ki pa sta navadno le prehodna (4).

Molekularna tarčna terapija

Everolimus je zaviralec poti mTOR in zavira proliferacijo celic in angiogenezo. Indiciran je za zdravljenje lokalno napredovalih in metastatskih dobro-diferenciranih G1 in G2 GEP-NET, manj pa je dokazov za učinkovitost zdravljenja G3 GEP-NET. Glavni neželeni učinki so stomatitis, izpuščaji, driska, hiperglikemija, utrujenost in povečano tveganje za okužbe. Resen, a redke neželeni učinek je neinfekcijski pnevmonitis (16, 18).

Sunitinib je peroralni antiangiogeni tirozin-kinazni inhibitor, ki se uporablja za zdravljenje lokalno napredovalih ali metastatskih NET trebušne slinavke. Najpogostejši stranski učinki so driska, slabost, bruhanje, stomatitis, inapetenca, utrujenost in povišan krvni tlak (16, 19).

Kabozantinib je več-tarčni tirozin-kinazni inhibitor, ki se uporablja za zdravljenje dobro-diferenciranih GEP-NET, pri katerih je prišlo do progressa na vsaj eni obliki sistemskega zdravljenja (20). Neželeni učinki so podobni kot pri zdravljenju s sunitinibom.

Kemoterapija

Kemoterapijo s kombinacijo peroralnih zdravil kapecitabina in temozolamida uporabljamo pri zdravljenju lokalno napredovalih ali neresektibilnih dobro diferenciranih G3 GEP-NET in v primeru GEP-NET G1 ali G2 z velikim tumorskim bremenom oziroma hitro napredujočo boleznijo (še posebno pri NET brez izraženih SSSTR) (4, 13, 21). Neželeni učinki so zavora kostnega mozga, hepatopatija, driska, slabost, bruhanje, oslabeledost in povečano tveganje za okužbe (21).

Kemoterapijo s kombinacijo cisplatina in etopozida oziroma karboplatina in etopozida uporabljamo pri zdravljenju NEC – bodisi kot adjuvantno zdravljenje po kirurškem zdravljenju ali kot prva linija pri primarno metastatskem NEC (4, 13). Kot druga linija sistemskega zdravljenja NEC se lahko uporabi kemoterapija po shemi FOLFOX, FOLFIRI ali kapecitabin-temozolamid, vendar je študij na tem področju malo (13, 22).

Zdravljenje karcinoidnega sindroma

Osnovo zdravljenja karcinoidnega sindroma predstavljajo SSA, ki zmanjšujejo izločanje hormonov in ublažijo simptome (5). Pri bolnikih, ki se na SSA ne odzivajo ustrezno, lahko dodamo telotristat etil, peroralni inhibitor sinteze serotonina, ki učinkovito zmanjšuje drisko in vrednosti 5-HIAA (23). Nivo 5-HIAA lahko znižamo tudi kirurško z namenom zmanjšanja tumorskega bremena in lokoregionalnimi zdravljenji metastaz v jetrih. Pred interventnimi ali operativnimi posegi je pri bolnikih s karcinoidnim sindromom potrebna infuzija kratkodelujočega somatostatinskega analoga, s čimer preprečimo karcinoidno krizo (5, 7).

Bolniki s karcinoidnim sindromom imajo slabšo prognozo, predvsem zaradi karcinoidne bolezni srca, ki se razvije kot posledica dolgotrajne izpostavljenosti serotoninu, ki povzroča fibrotične spremembe endokarda, kar vodi v insuficienco trikuspidalne zaklopke in stenozo pljučne zaklopke.

Pri vseh bolnikih s karcinoidnim sindromom moramo zato redno spremljati proBNP in v primeru, da je višji od 260 ng/ml, opraviti UZ srca. V primeru simptomatske karcinoidne bolezni srca je indicirano kirurško zdravljenje z zamenjavo prizadetih zaklopk (7, 24).

SLEDENJE

Opazovanje, brez specifične (endoskopske ali kirurške terapije) zadošča pri (6, 25, 26):

- NET želodca tip I G1/G2, < 10 mm – endoskopsko sledenje;
- Nefunkcionalnih NET trebušne slinavke G1, ≤ 10 mm in brez dilatacije glavnega voda trebušne slinavke – morfološko sledenje (CT ali MR).

Po operativnem ali endoskopskem zdravljenju NEN je potrebno doživljenjsko sledenje za zaznavo ponovitve bolezni. Izjeme, kjer sledenje ni potrebno, so (13, 27):

- NET slepiča velikosti ≤ 20 mm, G1 ali G2 s Ki-67 < 10 %, po apendektomiji, kjer je bila dosežena radikalna odstranitev;
- NET slepiča G1 ali G2 s Ki-67 < 10 %, kjer ob opravljeni desnostranski hemikolektomiji v odstranjenih bezgavkah ni bilo prisotnih zasevkov;
- NET rektuma velikosti ≤ 10 mm, G1, brez limfovaskularne invazije.

Redno sledenje izvajamo tudi za oceno uspešnosti sistemskega zdravljenja.

Interval spremljanja je odvisen od lokacije primarne NEN, histoloških značilnosti (gradus, prisotnost limfovaskularne in perinevralne invazije, ipd.), razširjenosti bolezni in oblike zdravljenja. Slikovno diagnostiko opravimo na 3–12 mesecev, v primeru dolgotrajnega sledenja (več kot 5 oziroma 10 let) pacientov z nizkim tveganjem za

ponovitev pa tudi na 2–3 leta. Za sledenje navadno opravljamo CT pri starejših in MR pri mlajših bolnikih. Glede na klinično sliko in rezultate morfoloških preiskav pa se po presoji klinika opravi tudi PET/CT SSTR (4, 24).

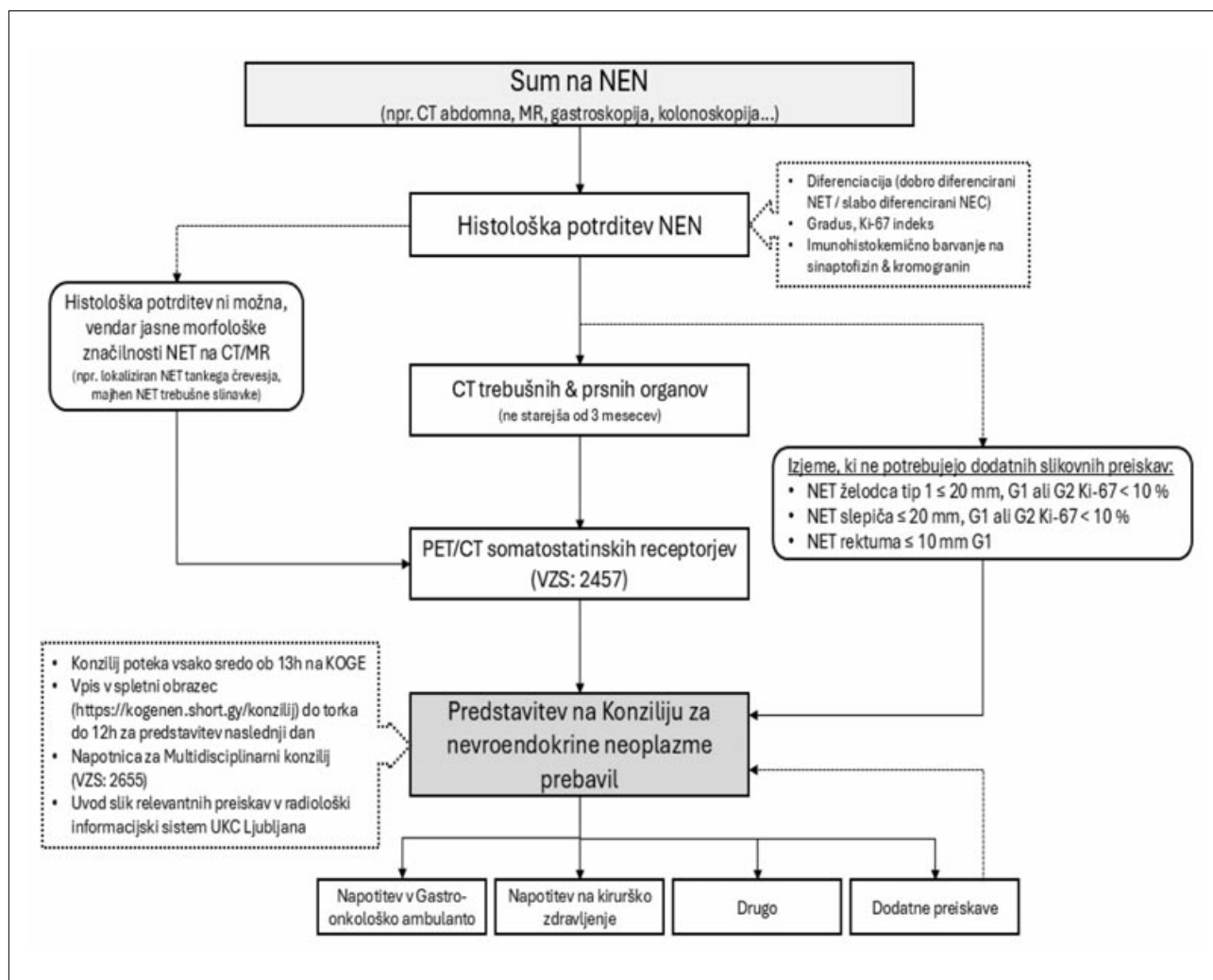
KLINIČNA POT OBRAVNAVE BOLNIKOV Z NEN PREBAVIL

Klinična pot obravnave bolnikov z NEN temelji na zgodnjem prepoznavanju, natančni diagnostični opredelitvi in multidisciplinarnem načrtovanju zdravljenja.

Ob sumu na NEN je potrebno opraviti histološko potrditev diagnoze ter opraviti ustrezne preiskave, kot je (skupaj z izjemami) prikazano na sliki 1.

Po ustrezno opravljene diagnostiki bolnikovo dokumentacijo predstavimo na NEN konziliju, kjer sodelujejo specialisti gastroenterologije, ki se ukvarjajo z obravnavo NEN, abdominalni kirurgi, radiologi in specialisti nuklearne medicine.

Prijava bolnika na konzilij poteka preko spletnega obrazca, ki je naveden v shemi. Ob prijavi je potrebno natančno vnesti vse zahtevane podatke, s posebnim poudarkom na histološkem izvidu, klinični sliki, splošnem stanju zmogljivosti ter rezultatih morfoloških preiskav. Sklep multidisciplinarnega konzilija je v roku nekaj dni dostopen v CRPP.



Slika 1. Klinična pot obravnave bolnikov z NEN.

Literatura

1. Dasari A, Wallace K, Halperin DM, et al. Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms in the US. *JAMA Netw Open*. 2025 Jun 2; 8 (6): e2515798.
2. Chauhan A, Kohn E, Del Rivero J. Neuroendocrine Tumors- Less Well Known, Often Misunderstood, and Rapidly Growing in Incidence. *JAMA Oncol*. 2020 Jan 1; 6 (1): 21-22.
3. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 196-200.
4. Janson ET, Knigge U, Dam G, Federspiel B, Grønbaek H, Stålberg P, Langer SW, Kjaer A, Arola J, Schalin-Jäntti C, Sundin A, Welin S, Thiis-Evensen E, Sorbye H. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol*. 2021 Jul; 60 (7): 931-941.
5. Lamarca A, Bartsch DK, Caplin M, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2024 Sep; 36 (9): e13423.
6. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. *J Neuroendocrinol*. 2023 Aug; 35 (8): e13306.
7. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hoffland J et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol*. 2022 Jul; 34 (7): e13146.
8. Hoffland J, Falconi M, Christ E, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol*. 2023 Aug; 35 (8): e13318.
9. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009; 90 (2): 194-202.
10. Kos-Kudla B, Castaño JP, Denecke T, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2023 Dec; 35 (12): e13343.
11. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 255-265.
12. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 212-244.
13. Sorbye H, Grande E, Pavel M, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. *J Neuroendocrinol*. 2023 Mar; 35 (3): e13249.
14. Daskalakis K, Karakatsanis A, Hessman O, et al. Association of a prophylactic surgical approach to stage IV small intestinal neuroendocrine tumors with survival. *JAMA Oncol*. 2018; 4 (2): 183-189.
15. Kanabar R, Barriuso J, McNamara MG, et al. Liver embolisation for patients with neuroendocrine neoplasms: systematic review. *Neuroendocrinology*. 2021; 111 (4): 354-369.
16. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 266-280.
17. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al. [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2024 Jun 29; 403 (10446): 2807-2817.
18. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364 (6): 514-523.
19. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364 (6): 501-513.
20. Chan JA, Geyer S, Zemla T, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2025 Feb 13; 392 (7): 653-665.
21. Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 281-294.
22. Sorbye H, Baudin E, Borbath I, ENETS 2016 Munich Advisory Board Participants, et al. Unmet Needs in High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (WHO G3). *Neuroendocrinology*. 2019; 108 (1): 54-62.
23. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer*. 2018; 25 (3): 309-322.
24. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK et al. ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 310-319.
25. Partelli S, Massironi S, Zerbi A, et al. Management of asymptomatic sporadic non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms no larger than 2 cm: interim analysis of prospective ASPEN trial. *Br J Surg*. 2022; 109: 1186-1190.
26. Heidsma CM, Engelsman AF, van Dieren S, et al. Watchful waiting for small non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: nationwide prospective cohort study (PANDORA). *Br J Surg*. 2021; 108 (8): 888-891.
27. Kaltsas G, Walter T, Knigge U, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for appendiceal neuroendocrine tumours (aNET). *J Neuroendocrinol*. 2023 Oct; 35 (10): e13332.



Pristop k bolniku s sumom na primarni sklerozirajoči holangitis – pregled literature in klinična pot

Approach to the patient with suspected primary sclerosing cholangitis - literature review and diagnostic pathway

Jan Drnovšek*^{1, 2}

¹ *Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana*

² *Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 63–72

Ključne besede: primarni sklerozirajoči holangitis, holestaza, holangiokarcinom, presaditev jeter.

Keywords: primary sclerosing cholangitis, cholestasis, cholangiocarcinoma, liver transplantation.

IZVLEČEK

Primarni sklerozirajoči holangitis je kronična, progresivna bolezen žolčnih vodov, za katero so značilne multifokalne zožitve žolčnih vodov s periduktalno fibrozo. Nastanek bolezni je večfaktorski, pri čemer pomembno vlogo igrajo genetska predispozicija, imunološka disregulacija in interakcija s črevesnim mikrobiomom, zlasti pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo, ki je prisotna pri približno dveh tretjinah obolelih. V začetni fazi je bolezen lahko klinično je asimptomatska, beležimo značilno povišane holestatske jetrne encime. Ob progresu ugotavljamo ikterus, pruritus, utrujenost ter znake dekompenzirane napredovane kronične jetrne bolezni z značilnimi zapleti. Ob

ABSTRACT

Primary sclerosing cholangitis is a chronic, progressive cholangiopathy characterised by multifocal bile duct strictures with periductal fibrosis, which significantly impacts patient outcomes. The pathogenesis is multifactorial, with genetic predisposition, immune dysregulation, and gut microbiome interactions playing key roles, particularly in patients with concomitant inflammatory bowel disease, present in approximately two-thirds of affected patients. In the early stages, PSC may be clinically asymptomatic, with isolated elevations in cholestatic liver enzymes. As the disease progresses, patients may develop jaundice, pruritus, fatigue, and signs of advanced chronic liver disease. After

*asist. dr. Jan Drnovšek, dr. med., spec. gastroenterolog

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Email: jan.drnovsek@kclj.si

izključitvi sekundarnih vzrokov sklerozirajočega holangitisa ima osrednjo vlogo pri postavitvi diagnoze magnetnoresonančna holangiopankreatografija, jetrna biopsija je indicirana ob sumu na prizadetost malih žolčevodov ali pri prekrivanju z avtoimunskim hepatitisom. Pri zdravljenju lahko uporabimo ursodeoksiholno kislino, ki izboljša holestatske parametre, a ne vpliva na naravni potek bolezni; z endoskopskimi posegi lahko razrešimo klinično relevantne stenoze žolčnih vodov, s farmakološko terapijo lajšamo srbež. Sledenje bolnikov vključuje slikovne preiskave in kolonoskopijo v določenih časovnih intervalih, saj imajo bolniki povečano tveganje za nastanek holangiokarcinoma, raka žolčnika in kolorektalnega raka. Transplantacija jeter predstavlja edino kurativno možnost v napredovani fazi bolezni, pri čemer se bolezen ponovi pri četrtini transplantiranih bolnikov.

UVOD

Primarni sklerozirajoči holangitis (PSC) je kronična vnetno-fibrozirajoča bolezen žolčnih vodov, za katero je značilen nastanek večžariščnih zožitev zaradi periduktalne fibroze in kronične vnetne infiltracije (1–3). Bolezen je tesno povezana s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB), saj je ta prisotna pri 50–80 odstotkih bolnikov s PSC (4). Epidemiološke ocene nakazujejo, da je prevalenca PSC v severni Evropi približno 1 na 10.000 prebivalcev, incidenca pa okoli 1 na 100.000 prebivalcev letno; na jugu Evrope je delež obolenosti približno desetkrat manjši kot na severu. Bolezen lahko napreduje v končno jetrno odpoved s pojavom za cirozo značilnih zapletov. Bolniki imajo pomembno povišano tveganje za nastanek raka žolčnih vodov, žolčnika ter raka debelega črevesa in danke (5–7).

Zgodovina prepoznavanja bolezni sega v šestdeseta leta prejšnjega stoletja s prvimi opisanimi primeri, zatem pa je široka implementacija endoskopske retrogradne holangiopankrea-tikografije (ERCP) okoli leta 1970 privedla do večje prepoznavosti te bolezni. V letu 1980 so tri temeljne študije iz ZDA,

excluding secondary causes of sclerosing cholangitis, magnetic resonance cholangiopancreatography is crucial for diagnosis. At the same time, liver biopsy is indicated in cases of suspected small-duct involvement or overlap with autoimmune hepatitis. Treatment with ursodeoxycholic acid may improve cholestatic parameters but does not alter disease progression. Endoscopic interventions can relieve clinically relevant bile duct strictures, and pharmacological therapy is employed to manage pruritus. Patient monitoring includes periodic imaging and colonoscopy, reflecting the increased risk of cholangiocarcinoma, gallbladder carcinoma, and colorectal cancer. Liver transplantation remains the only curative option in advanced disease, though it recurs in approximately one-quarter of transplanted patients.

Velike Britanije in Norveške postavile temelj klinični definiciji PSC (8–10). Kasnejše raziskave so potrdile povezanost PSC s povišanim tveganjem za nastanek holangiokarcinoma in kolorektalnega raka ter opredelile podtip PSC na PSC malih žolčnih vodov, PSC s povišanimi ravnmi IgG4 in sindrom prekrivanja PSC z elementi avtoimunskega hepatitisa (AIH) (11, 12).

NASTANEK BOLEZNI

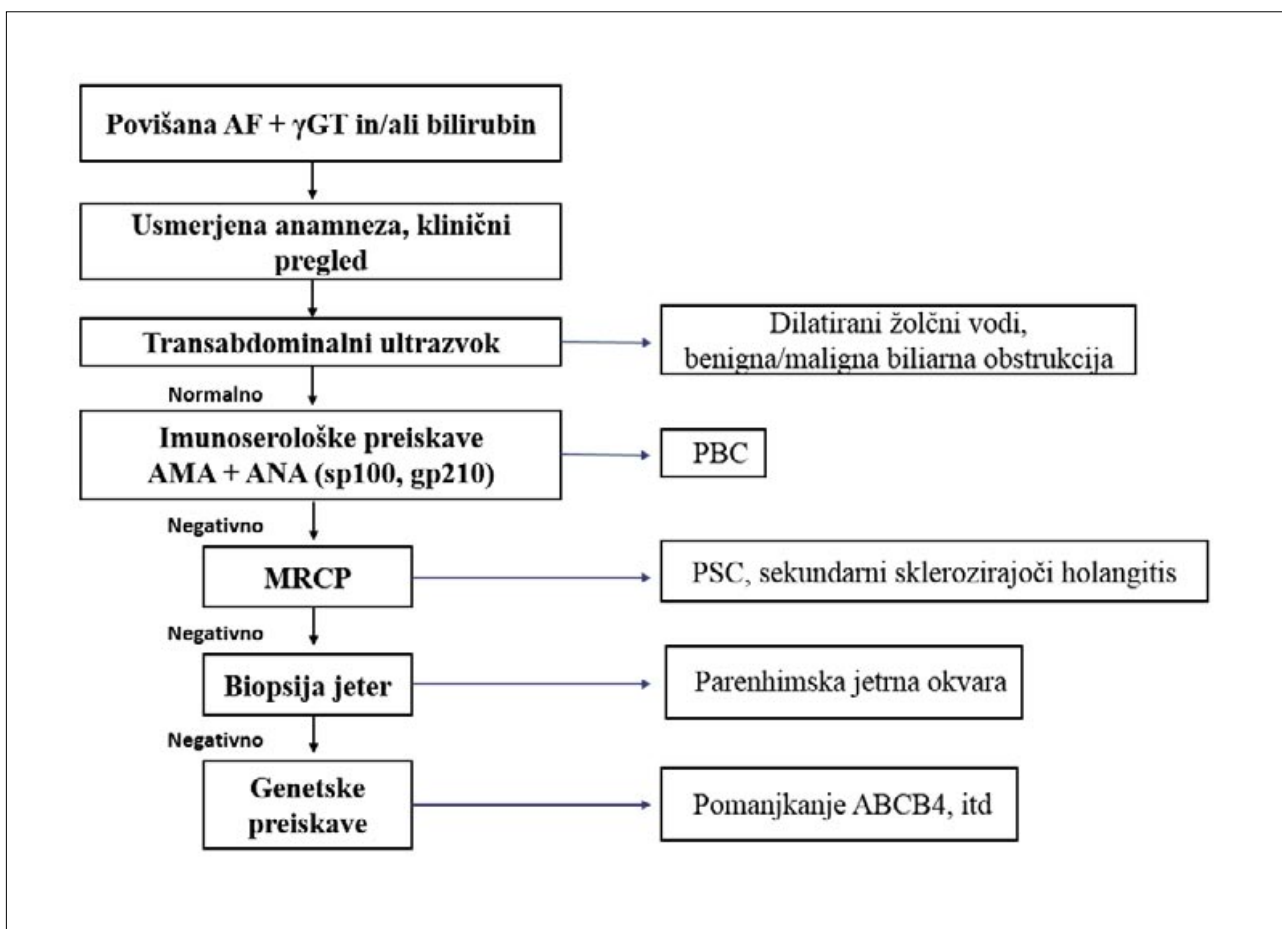
Etiopatogenetski mehanizmi nastanka PSC ostajajo slabo pojasnjeni in so verjetno večfaktorske etiologije. Pomembno vlogo igrajo genetski in okoljski dejavniki (13, 14). Nastanek PSC bi lahko bil imunološko pogojen odgovor pri genetsko dovzetnih posameznikih, ki so izpostavljeni okoljskemu dejavniku oziroma sprožilcu. Klasični podtip PSC, ki mu je pogosto pridružena KVČB, je močno povezan z haplotipi HLA A*01, B*08 in DRB1*03. Bolniki s PSC malih vodov, brez pridružene KVČB, imajo povsem druge haplotipe HLA, kar nakazuje na potrebno razlikovanje med entitetama sicer iste bolezni. PSC malih vodov je povezan z boljšim preživetjem in redkeje vodi v nastanek holangiokarcinoma kot klasični tip PSC (15).

Zaradi pogoste povezave PSC s KVČB je zanimiva hipoteza, da gre za s patogenom povezano prebavno-jetrno os, ki ima osnovo v vnetem, prekomerno prepustnem črevesju. Pomembno vlogo imajo tudi žolčne epitelijske celice z naborom in aktivacijo imunskih celic, in žolč, ki s svojo sestavo pomembno vpliva na homeostazo v žolčevodih. Genetske študije so identificirale več dejavnikov dovzetnosti za PSC, ki so bolj povezani z imunsko regulacijo in avtoimunskimi mehanizmi kot s samo produkcijo žolča, kar kaže na pomembno vlogo imunogenetske predispozicije. Čeprav točno molekularno ozadje, kateri črevesni, biliarni in genetski dejavniki medsebojno vplivajo na nastanek PSC, še ni razjasnjeno, je njihova končna posledica kronično vnetje in periduktalna fibroza žolčnih izvodil (16).

PRISTOP K BOLNIKU S HOLESTATSKO HEPATOPATIJO – KLINIČNA POT

Za holestatsko jetrno okvaro je značilno izrazito nesorazmerno zvišanje vrednosti alkalne fosfataze (AF) in gama-glutamilttransferaze (γ GT) glede na vrednosti aminotransferaz. Začetni laboratorijski nabor preiskav naj obsega celovito oceno jetrnih testov ter jetrne sintetske funkcije (albumini, INR).

Sledi temeljita anamneza in klinični pregled, usmerjena v iskanje dejavnikov tveganja ter prepoznavo za napredovano kronično jetrno bolezen značilnih kliničnih znakov in simptomov. Usmerjeno povprašamo po morebitni izpostavljenosti škodljivim dejavnikom, vključno z zdravili, toksini, škodljivi rabi alkohola in družinski obremenjenosti.



Slika 1: Diagnostični algoritem pristopa k bolniku s holestazo, povzeto po ²⁸.

AF- alkalna fosfataza, γ GT- gama-glutamilt transferaza, AMA – antimitohondrijska protitelesa, ANA-antinuklearna protitelesa, MRCP- magnetnoresonančna holangiopankreatografija, PBC –primarni biliarni holangitis, PSC – primarni sklerozirajoči holangitis.

Med slikovnimi diagnostičnimi metodami ima osrednjo vlogo transabdominalni ultrazvok, ki lahko omogoči razlikovanje med intrahepatičnimi in ekstrahepatičnimi vzroki holestaze ter izključi biliarno obstrukcijo. Ob suspektnih znakih biliarne obstrukcije bomo izvid ultrazvoka nadgradili z drugimi slikovnimi preiskavami. Za MRCP je značilna visoka diagnostična občutljivost in specifičnost za odkrivanje, lokalizacijo in karakterizacijo biliarne obstrukcije, vključno z intrahepatičnimi in ekstrahepatičnimi vzroki.

Ko izključimo biliarno obstrukcijo, diagnostični proces nadaljujemo z imunoserološkimi preiskavami. Sem sodi določanje antimitohondrijskih protiteles (AMA) ter drugih protiteles (npr. anti-gp210, anti-sp100) za potrditev primarnega biliarnega holangitisa.

Jetrna biopsija je indicirana pri bolnikih, pri katerih diagnoze kljub neinvazivnim metodam ni mogoče opredeliti, ali pa obstaja utemeljen sum na avtoimunsko, infiltrativno ali drugo specifično obliko parenhimske jetrne bolezni.

Ob izključitvi pogostejših vzrokov pomislimo tudi na genetske in presnovne motnje.

KLINIČNA SLIKA IN POSTAVITEV DIAGNOZE

Bolniki so ob postavitvi diagnoze pogosto popolnoma brez simptomov, beležimo le odklone v hepatogramu, skladne s holestatsko jetrno boleznijo. Bolniki lahko tožijo zaradi pruritusa, zlatenice, utrujenosti in bolečine v desnem zgornjem kvadrantu. Bolezen se lahko manifestira s ponavljajočimi se holangitisi ali pa že z znaki napredovane kronične jetrne bolezni s klinično pomembno portalno hipertenzijo, ascitesom, hepatično encefalopatijo, oslabele sintetsko jetrno funkcijo in drugimi zapleti (17). V hepatogramu zaznavamo povišana holestatska encima in direktno hiperbilirubinemijo. Pogosto so povišane tudi vrednosti aminotransferaz, a redko več kot 4- do 5-kratnik zgornjih

referenčnih vrednosti, če ni prekrivanja bolezni z AIH. Specifičnega imunološkega markerja ali serumskega protitelesa za PSC ni, pogosto je prisotna hipergamaglobulinemija, povišane so lahko vrednosti imunoglobulinov M, G in A (11). Izmed imunoseroloških preiskav so najpogosteje prisotna protitelesa ANCA, protitelesa ANA so po navadi zaznavna v nizkih titrih, protitelesa AMA najdemo pri manj kot 10 odstotkih bolnikov s PSC (18). Podatki o povezavi med prisotnimi protitelesi ANCA in kliničnim fenotipom PSC so si nasprotujoči. Protitelesa ANCA so namreč zgolj občasno pozitivna pri PSC, kar dodatno omejuje njegovo uporabnost kot diagnostični test pri postavitvi diagnoze (18). V literaturi je prisotnost protiteles ANCA povezana s progresivnejšo holestazo in hujšo prizadetostjo žolčevodov (19, 20). Preiskava izbora je praviloma magnetnoresonančna holangiopankreatografija (MRCP) (21, 22). Vloga endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (ERCP) je zaradi invazivnosti preiskave in možnih zapletov terapijska v primeru klinično relevantnih striktur, le redko je diagnostična pri sumu maligne obstrukcije, ko se poslužimo ERCP za namen krtačenja stenoz in citopatološko vzorčenje. Karakteristične slikovne najdbe na MRCP so multifokalne zožitve in ektazije žolčnih poti (23, 24). Najpogosteje je prisotna prizadetost tako intra- kot ekstrahepatičnih žolčnih vodov, izolirana prizadetost intrahepatičnih vodov je prisotna v manj kot 20 odstotkih, še redkeje pa gre za izolirano prizadetost ekstrahepatičnih vodov (22).

Jetrna biopsija pri bolnikih z značilnimi holangiografskimi najdbami ni nujna za postavitve diagnoze PSC, razen če obstaja sum na PSC malih žolčnih vodov (približno 10 odstotkov bolnikov s PSC, pri katerih spremembe niso vidne na MRCP) ali kadar sumimo na prekrivanje z AIH, kar nam sugerirajo povišane vrednosti transaminaz za več kot petkratnik normalnih vrednosti (25). Histološko gre lahko za zelo raznolike najdbe, ki niso nujno diagnostične za PSC. Karakteristične so najdbe, kot je koncentrična fibroza, ki zaobjema žolčne vode srednje velikosti, ter degeneracija žol-

čevodov in posledični pojav fibroznih trakcev. Histološko je razlikovanje med PSC, primarnim biliarnim holangitisom in AIH lahko težavno, ob hudi holestazi pa je občasno prisotno tudi odlaganje bakra, ki lahko posnema Wilsonovo bolezen (26, 27).

Redki bolniki imajo kljub za PSC značilnim najdbam na MRCP normalne vrednosti jetrnih encimov; te bolnike je treba skrbno spremljati.

Diagnozo PSC lahko nedvoumno postavimo šele, ko smo izključili potencialne vzroke sekundarnega sklerozirajočega holangitisa (tabela 1).

Med sekundarnimi vzroki je treba omeniti z IgG₄ boleznijo povezani holangitis, ki morfološko zelo dobro posnema PSC in je povezan z nastankom zožitev žolčnih vodov in porastom holestatskih jetrnih encimov ter se manifestira s podobnimi kliničnimi znaki in simptomi kot PSC (3). Bolezen se

Tabela 1. Vzroki sekundarnega sklerozirajočega holangitisa (28).

Vodilni etiološki dejavnik sekundarnega sklerozirajočega holangitisa	Bolezensko stanje
Kronična obstrukcija žolčnih vodov	Holedoholitiza
	Holangiokarcinom
	Portalna hipertenzivna holangiopatija
	Iatrogene poškodbe žolčnih vodov, npr. pooperativno
	Stenoza biliarne anastomoze
	Kronični pankreatitis
Imunsko pogojeni vzroki	IgG4 holangitis
	Jetrna sarkoidoza
	Eozinofilni holangitis
	Z mastociti povezana holangiopatija
	Kronična duktopenična zavrnitvena reakcija presadka
Infektivni vzroki	Ponavljajoči se holangitisi
	Parazitarne okužbe biliarnega sistema (npr. <i>Ascaris</i>)
	Histiocitoza x
	Kriptosporidioza, mikrosporidioza
	Citomegalovirusa okužba
	Z AIDS povezana holangiopatija
Ishemični vzroki	Ishemična holangiopatija jetrnega presadka
	Tromboza hepatične arterije po presaditvi jeter
	Zapleti transarterijske kemoembolizacije
	Sekundarni sklerozirajoči holangitis kritično bolnega
	Vaskulitis
Prirojeni vzroki	S cistično fibrozo povezana holangiopatija
	Pomanjkanje ABCB4
Toksični vzroki	Ketamin

najpogosteje pojavlja pri starejših moških, pogosto z dolgotrajno izpostavljenostjo potencialno škodljivim kemikalijam (*angl. blue collar workers*) (29). Diagnozo IgG₄ holangitisa postavimo z uporabo kriterijev HISORt, ki temeljijo na histoloških, slikovnih in seroloških parametrih (serumski titer IgG₄), ki jih spremlja prizadetost drugih organskih sistemov (avtoimunski pankreatitis, sialadenitis idr.), in ob upoštevanju odziva na zdravljenje z glukokortikoidi (30). Natančnejši diagnostični markerji niso dostopni, ozaveščenost o bolezni pa je še vedno nizka. Natančnost določanja serumske koncentracije IgG₄ za razlikovanje IgG₄ holangitisa od PSC in holangiokarcinoma je omejena (30–32). Serumska koncentracija IgG₄ v serumu za štirikratnik referenčne vrednosti je povezana z visoko specifičnostjo, a nizko senzitivnostjo za postavitev diagnoze v primerjavi s holangiokarcinomom in PSC. Kljub temu najdemo povišan titer IgG₄ pri 15 odstotkih bolnikov s PSC, hkrati pa ima tudi 25–30 odstotkov bolnikov s IgG₄ holangitisom normalno serumsko koncentracijo IgG₄ (32, 33).

NARAVNI POTEK PSC

Naravni potek PSC je zelo raznolik in ga težko predvidimo, vendar pri številnih bolnikih bolezen napreduje v končno jetrno odpoved. Povprečno preživetje brez transplantacije jeter po podatkih iz literature znaša 10–22 let (34). Umrljivost bolnikov s PSC je štirikrat višja kot v splošni populaciji, vendar ne zgolj zaradi progressa kronične jetrne bolezni in pojava njenih zapletov, temveč tudi zaradi povišane tveganja za nastanek malignomov, kot so holangiokarcinom, karcinom žolčnika in kolorektalni karcinom (35). K slabim prognostičnim dejavnikom prištevamo obsežno prizadetost intra- in/ali ekstrahepatalnih žolčnih vodov, oslabilo jetrno sintetsko funkcijo, portalno hipertenzijo in napredovano fibrozo ali cirozo (28). V zadnjih letih uporabljamo dve neinvazivni metodi za oceno fibroze pri bolnikih s PSC, in sicer test ELF ter elastografijo. Serumska preiskava ELF (*angl. enhanced liver fibrosis – ELF*), panel neposrednih markerjev jetrne fibroze, ki temelji na treh komponentah

fibrogeneze in matričnega preoblikovanja, napoveduje izid bolezni v retrospektivnih in prospektivnih študijah. Z elastografskimi meritvami (< 20 kPa) in upoštevajoč število trombocitov (> 150 x 10⁹ /l) se lahko izognemo nepotrebnim ezofagogastroduodenoskopiji za oceno morebitne portalne hipertenzije pri bolnikih s kompenzirano napredovano kronično jetrno boleznijo kot posledico PSC, saj je verjetnost klinično pomembne portalne hipertenzije v tem primeru praktično nična (28, 36).

PRIMARNI SKLEROZIRAJOČI HOLANGITIS IN KRONIČNA VNETNA ČREVESNA BOLEZEN

Pri vsaj dveh tretjinah bolnikov s PSC ugotavljamo pridruženo KVČB, pogosteje gre za ulcerozni kolitis kot za Crohnovo bolezen, v najmanjšem deležu se pojavlja indeterminiran kolitis (4). KVČB pri PSC predstavlja poseben fenotip KVČB in po navadi prizadene debelo črevo, bolj intenzivno desni kolon, v redkih primerih z znaki prizadetosti terminalnega ileuma (*angl. backwash ileitis*), rektum pa ostane neprizadet (*angl. rectal sparing*) (37). Bolniki imajo velikokrat le blage črevesne simptome ali so celo asimptomatski, kar lahko odloži diagnozo KVČB. Tveganje za raka debelega črevesa pri teh bolnikih je štirikrat večje od tveganja pri bolnikih samo s KVČB in desetkrat večje od tveganja za raka pri splošni populaciji brez KVČB (38). Pri vseh bolnikih brez znane KVČB, četudi asimptomatskih, je treba opraviti kolonoskopijo ob postavitvi diagnoze PSC (28). Pri preiskavi je treba odvzeti biopsije za izključitev mikroskopskih znakov KVČB iz vseh segmentov črevesja. Če smo KVČB izključili, je indicirana kontrolna kolonoskopija čez 5 let (28). Pri bolnikih s PSC in KVČB je indicirana vsakoletna kontrolna kolonoskopija (28).

SLEDENJE BOLNIKOV

Spremljanje napredovanja PSC temelji na klinični oceni, vrednotenju stopnje prizadetosti žolčnih vodov ter prisotnosti fibroze ali ciroze in njenih zapletov, kot sta portalna hipertenzija in okrnjena

sintetska jetrna funkcija. Bolnike sledimo v šestmesečnih intervalih, klinični pregled dopolnimo z laboratorijskimi preiskavami. Vsaj enkrat letno izvedemo slikovno diagnostiko s transabdominalnim ultrazvokom in/ali MR/MRCP, pri čemer posebno pozornost namenimo zožitvam žolčnih vodov in morebitnim spremembam žolčnika (28). Stopnjo fibroze ocenjujemo z elastografijo ali serumskimi testi (test ELF) na dve do tri leta (28). Dodatna diagnostika je indicirana ob pojavu novih simptomov ali napredovanju bolezni, ki se lahko kaže z naraščanjem vrednosti alkalne fosfataze in bilirubina, povečanjem jetrne togosti za več kot 1,5 kPa na leto ali napredovanjem zožitev žolčnih vodov; v teh primerih je ob sumu na holangiokarcinom priporočljiva določitev CA 19–9, MRI/MRCP s kontrastnim sredstvom ter ERCP s citološkim in/ali histološkim vzorčenjem.

Vloga tumorskega markerja CA 19–9 kot presejalnega orodja ostaja kontroverzna: povišane vrednosti podpirajo diagnozo holangiokarcinoma, zlasti v odsotnosti bakterijskega holangitisa, vendar normalne vrednosti ne izključujejo prisotnosti tumorja (39, 40). Ob sumu na pridružen avtoimunski hepatitis ali hepatotoksičnost zdravil se priporoča določitev serumskega titra IgG in avtoproteles ter po potrebi jetrna biopsija (28).

V primeru suma na klinično pomembno portalno hipertenzijo, ki jo najdemo pri približno 30 odstotkih bolnikov s PSC ter po potrebi uvedba neselektivnih β -blokatorjev (41). Pri bolnikih, zdravljenih z ursodeoksiholno kislino, je ob biokemičnem poslabšanju treba pomisliti na bolnikovo nekomplianco.

Zgodnje odkrivanje hepatobiliarnih malignomov je ključno za zgodnje kurativno zdravljenje, zato se pri bolnikih s prizadetostjo velikih žolčnih vodov priporoča letno spremljanje z ultrazvokom in/ali MRI/MRCP zaradi povečanega tveganja za holangiokarcinom in karcinom žolčnika, ne glede na stadij bolezni, medtem ko je pri bolnikih z razvito cirozo potrebno pogostejše spremljanje, t. j. vsakih šest mesecev.

Bolezni žolčnika, vključno s holecistitisom, žolčnimi kamni in polipi, so pri bolnikih s PSC zelo pogoste. Bolniki s PSC imajo povečano tveganje za razvoj karcinoma žolčnika (42). Prevalenca polipov žolčnika pri PSC znaša med 6 in 17 odstotkov (42). Tveganje za maligni razvoj polipov se povečuje z njihovo velikostjo, pri čemer so polipi, večji od 10 mm, povezani z večjim tveganjem za karcinom žolčnika, zato je priporočena je holecistektomija pri bolnikih s PSC, ki imajo polip žolčnika velikosti ≥ 8 mm, prav tako tudi pri bolnikih z manjšimi polipi žolčnika, ki pa kažejo trend rasti (28).

ZDRAVLJENJE

Ursodeoksiholna kislina (UDCA) v odmerku 15–20 mg/kg telesne teže na dan sicer izboljša jetrne teste, a ne vpliva na prognozo bolezni (43). Podatki o vplivu UDCA na razvoj holangiokarcinoma ali kolorektalnega karcinoma so skopi in nasprotujoči. Pri nastanku PSC imajo pomembno vlogo imunske posredovani mehanizmi v jetrih in črevesju, vendar uporaba imunosupresivnih zdravil ni prinesla zelenih učinkov na aktivnost in izid bolezni (44). Uporaba kortikosteroidov, imunosupresivov ali bioloških zdravil ni priporočena za zdravljenje PSC (44, 45). Izjema so posamezniki s sočasnimi biokemičnimi in histološko sugestivnimi značilnostmi pridruženega AIH. Prav tako ni priporočena uporaba kortikosteroidov ali imunosupresivnih terapij pri posameznikih s PSC z blago povišanim serumskim titrom IgG₄, ki ni diagnostičen za IgG₄ holangitis. Pri otrocih je fenotip boleznii drugačen, govorimo o t. i. avtoimunskem sklerozirajočim holangitisu, ki pa je dovzeten za zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili (28).

Pri odraslih bolnikih prav tako ni indicirano trajno zdravljenje z antibiotiki, kljub hipotezi ima lahko disregulacija črevesnega mikrobioma ključno vlogo pri razvoju in/ali napredovanju PSC in bi manipulacija črevesne flore lahko imela terapevtsko korist pri razvoju PSC (28).

Pri obvladovanju srbeža je potrebno izključiti klinično relevantne zožitve žolčevodov kot vzroka progresivnega srbeža. Če so takšne zožitve prisotne in dosegljive posegu, jih prvenstveno zdravimo z endoskopsko balonsko dilatacijo (lahko tudi s vstavitvijo stenta, če sama balonska dilatacija ne zadostuje, pri čemer je potrebna odstranitev opornice v roku 2-4 tednov). Ob endoskopskem posegu opravimo tudi krtačenje in po možnosti odvzamemo endoluminalne biopsije za citološko in histopatološko preiskavo (28).

Izbor farmakološkega zdravljenja zmernega do hudega srbeža pri PSC predstavlja uvedbo bezafibrata (400 mg dnevno) ali rifampicina (150–300 mg dnevno), slednji lahko povzroči z zdravili povzročen hepatitis po 4–12 tednih uporabe pri do 12 odstotkih bolnikov (44, 46).

Endoskopski posegi pri primarnem sklerozirajočem holangitisu

Endoskopske intervencije so pomemben diagnostični in terapevtski ukrep pri bolnikih s PSC. Indikacijo za poseg sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju, ki vključuje hepatologe, endoskopiste in abdominalne radiologe, saj tak pristop omogoča optimalno izbiro kandidatov ter zmanjšuje tveganja, povezana z interventnim zdravljenjem, pri čemer naj poseg izvaja izkušen endoskopist. Terapevtski endoskopski poseg je indiciran pri bolnikih s klinično relevantnimi zožitvami, ki so opredeljene kot zožitve visoke stopnje skupnega žolčevoda ali jetrnih vodov na slikovni diagnostiki in so povezane z obstruktivno holestazo ali bakterijskim holangitisom (28). Zožitev visoke stopnje je definirana kot zožitev žolčnega voda, ki povzroča več kot 75-odstotno zožitev lumna žolčnega voda (28). Endoskopska dilatacija stenoze izboljša odtok žolča in lahko ugodno vpliva na progres fibroze, pri bolnikih s srbežem pa tega olajša. Epidemiološki podatki kažejo, da se zožitve visoke stopnje pojavijo pri približno polovici bolnikov s PSC (47). Poleg terapevtske vloge ima endoskopski poseg lahko tudi diagnostično vrednost; pri

novonastalih ali hitro napredujočih zožitvah žolčevodov oziroma prisotnosti kliničnih ali laboratorijskih znakov, ki vzbujajo sum na malignom, je indicirano endoskopsko vzorčenje tkiva ali celic za citološko ali histološko analizo, kar je ključno za odkrivanje zgodnjega holangiokarcinoma. Kljub jasnim indikacijam za endoskopski poseg pri simptomatskih bolnikih z relevantnimi zožitvami pa pri asimptomatskih bolnikih ostaja nejasno, ali bi redni ERCP z dilatacijo zožitev podaljšali čas do transplantacije jeter, zato tak pristop pri bolnikih brez simptomov ni rutinsko priporočljiv.

Transplantacija jeter

Transplantacija jeter je edina oblika zdravljenja, ki izboljša preživetje bolnikov s PSC (48). Zaradi progresivne narave PSC približno 40 odstotkov bolnikov s to boleznijo potrebuje presaditev jeter. Petletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter zaradi PSC znaša nad 80 odstotkov (49). Do ponovitve bolezni v transplantiranih jetrih pride pri četrtini bolnikov, pri čemer je ta stopnja višja pri tistih s pridruženo KVČB. Pri bolnikih s PSC zdravljenje s presaditvijo jeter načeloma obravnamo v treh različnih kliničnih okoliščinah: pri dekompenzirani jetrni cirozi in jetrnoceličnem raku glede na ustajljene smernice, pri bolnikih s ponavljajočimi se holangitisi, vztrajajočo zlatenico in srbežem kljub endoskopskemu in farmakološkemu zdravljenju ter ob sumu na biliarno neoplazijo nizke stopnje (28). Med omenjenimi skupinami indikacij po navadi ni strogih ločnic, temveč se pri bolniku pojavijo različni znaki in simptomi bolezni. PSC predstavlja približno desetodstotni delež vseh presaditev jeter v Evropi (50). Zaradi vse večje pozornosti, namenjene tveganju za nastanek holangiokarcinoma in kliničnim simptomom, ki zmanjšujejo kvaliteto bolnikovega življenja, se delež bolnikov s PSC v fazi dekompenzirane ciroze v številnih transplantacijskih programih zmanjšuje.

V Sloveniji je bilo v obdobju od junija 1995 do decembra 2023 je transplantiranih 43 bolnikov s PSC, kar predstavlja 10 % vseh transplantacij jeter

v preučevanem obdobju. Od tega je bilo 30 (70 %) moških in 13 (30 %) žensk. Mediana starost ob transplantaciji je bila 44 let, pri moških 42,5 let in pri ženskah 51 let (51).

Pri skupno 12 (27,9 %) bolnikih je prišlo do zgodnjih vaskularnih zapletov, pri 9 (20,9 %) bolnikih do zgodnjih biliarnih zapletov, pri 19 (44,2 %) bolnikih do akutne zavrnitvene reakcije in pri 5 (11,6 %) bolnikih do kronične zavrnitvene reakcije. Ponovno transplantacijo jeter je potrebovalo skupno 9 bolnikov (51, 52).

Eno- in petletno preživetje bolnikov s PSC je 89-odstotno, 10-letno preživetje je 80,1-odstotno, 15- in 20-letno pa 66,7-odstotno. Najpogostejši vzrok smrti bolnikov s presajenimi jetri zaradi PSC je bila okužba, sledi maligna bolezen, en bolnik je umrl zaradi kardiovaskularnega vzroka, en bolnik zaradi odpovedi presadka, pri dveh bolnikih je ostal vzrok smrti neznan (51, 52).

ZAKLJUČEK

Primarni sklerozirajoči holangitis je kronična, progresivna bolezen žolčnih vodov z visokim tveganjem za nastanek holangiokarcinoma, karcinoma žolčnika in kolorektalnega raka. Diagnoza temelji na slikovni diagnostiki in izključitvi sekundarnih vzrokov. Specifičnega zdravljenja ni na voljo. Transplantacija jeter predstavlja edino kurativno možnost, pri čemer obstaja tveganje za ponovitev bolezni v presadku.

Literatura

1. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol* 2017; 67: 1298-323.
2. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006; 44: 1063-74.
3. Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frokjaer JB, Buttgerit F, et al. European guideline on IgG4-related digestive disease: UEG and SGF evidence-based recommendations. *United Eur Gastroenterol J* 2020; 8: 637-66.
4. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, Gleditsch J, Johannesen G, Tveit K, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2016; 151: 660-9.
5. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 321-7.
6. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, et al. Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1975-84.
7. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013; 58: 2045-55.
8. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587-99.
9. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica* 2021; 113: 170-84.
10. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1161-70.
11. Fricker ZP, Lichtenstein DR. Primary sclerosing cholangitis: a concise review of diagnosis and management. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 632-42.
12. Cazzagon N, Sarcognato S, Catanzaro E, Bonaiuto E, Peviani M, Pezzato F, et al. Primary sclerosing cholangitis: diagnostic criteria. *Tomography* 2024; 10: 47-65.
13. Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 727-39.
14. Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, Miyamoto K, Suda W, Teratani T, et al. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nat Microbiol* 2019; 4: 492-503.
15. Henriksen EKK, Viken MK, Wittig M, Holm K, Folseraas T, Mucha S, et al. HLA haplotypes in primary sclerosing cholangitis patients of admixed and non-European ancestry. *HLA* 2017; 90: 228-33.
16. Hov JR, Karlsen TH. The microbiota and the gut-liver axis in primary sclerosing cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20: 135-54.
17. Silveira MG, Lindor KD. Clinical features and management of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3338-49.
18. Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease: clinical and diagnostic relevance. *Front Immunol* 2018; 9: 609.
19. Lo SK, Fleming KA, Chapman RW. A 2-year follow-up study of antineutrophil antibody in primary sclerosing cholangitis: relationship to clinical activity, liver biochemistry and ursodeoxycholic acid treatment. *J Hepatol* 1994; 21: 974-8.
20. Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, van Wijk RT, Limburg PC, Kallenberg CG. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32: 734-41.

21. Zenouzi R, Welle CL, Venkatesh SK, Schramm C, Eaton JE. Magnetic resonance imaging in primary sclerosing cholangitis: current state and future directions. *Semin Liver Dis* 2019; 39: 369-80.
22. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S, Yamamura J, IPSCSG MRIwgot. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC: a position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology* 2017; 66: 1675-88.
23. Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, Petersen BT, Lindor KD. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 40: 39-45.
24. Meagher S, Yusoff I, Kennedy W, Martel M, Adam V, Barkun A. The roles of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of patients with suspected sclerosing cholangitis: a cost-effectiveness analysis. *Endoscopy* 2007; 39: 222-8.
25. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54: 374-85.
26. Milkiewicz P, Krawczyk M, Wunsch E, Ponsioen C, Hirschfield GM, Hubscher SG. Primary sclerosing cholangitis with features of autoimmune hepatitis: exploring the global variation in management. *Hepatology* 2020; 4: 399-408.
27. Portmann B, Zen Y. Inflammatory disease of the bile ducts (cholangiopathies): liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. *Histopathology* 2012; 60: 236-48.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2022; 77: 761-806.
29. Hubers LM, Schuurman AR, Buijs J, Mostafavi N, Bruno MJ, Vermeulen RCH, et al. Blue-collar work is a risk factor for developing IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas. *JHEP Rep* 2021; 3: 100385.
30. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15.
31. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, Ghazale A, Kaiya J, Moser CD, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 940-8.
32. Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, van Heerde MJ, van Erpecum KJ, Poen AC, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014; 59: 1954-63.
33. Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 733-43.
34. Creutzfeldt AM, Piecha F, Schattenberg JM, Schramm C, Lohse AW. Long-term outcome in PSC patients receiving azathioprine: does immunosuppression have a positive effect on survival? *J Hepatol* 2020; 73: 1285-7.
35. Takakura WR, Tabibian JH, Bowlus CL. The evolution of natural history of primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 71-7.
36. Moctezuma-Velazquez C, Saffiotti F, Tasayco-Huaman S, Casu S, Mason A, Roccarina D, et al. Non-invasive prediction of high-risk varices in patients with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 446-52.
37. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1956-71.
38. Villard C, Nilsson E, Rorsman F, Kechagias S, Nyhlin N, Wermer M, et al. Population-based prospective surveillance of patients with primary sclerosing cholangitis for early detection of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2021; 74: 156 (abstract 136).
39. Wannhoff A, Brune M, Knierim J, Weiss KH, Rupp C, Gotthardt DN. Longitudinal analysis of CA19-9 reveals individualised normal range and early changes before development of biliary tract cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 769-78.
40. Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B, McCullough AJ. Increased serum levels of carbohydrate antigen 19-9 and outcomes in primary sclerosing cholangitis patients without cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 850-7.
41. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-60.
42. van Erp LW, Cunningham M, Narasimhan M, Ale Ali H, Jhaveri K, Drenth JPH, et al. Risk of gallbladder cancer in patients with primary sclerosing cholangitis and radiographically detected gallbladder polyps. *Liver Int* 2020; 40: 382-92.
43. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, Burroughs AK. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 901-10.
44. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-67.
45. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 646-59.
46. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145-72.
47. Gotthardt DN, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Kulaksiz H, Stiehl A. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 527-34.
48. Shah YR, Nombera-Aznaran N, Guevara-Lazo D, Calderon-Martinez E, Tiwari A, Kanumilli S, et al. Liver transplant in primary sclerosing cholangitis: current trends and future directions. *World J Hepatol* 2023; 15: 939-53.
49. Berenguer M, Di Maira T, Baumann U, Mirza DF, Heneghan MA, Klempnauer JL, et al. Characteristics, trends and outcomes of liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in female vs male patients: an analysis from the European liver transplant registry. *Transplantation* 2020; 105: 225-62.
50. Carbone M, Della Penna A, Mazzarelli C, De Martin E, Villard C, Bergquist A, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis with or without inflammatory bowel disease: a European Society of Organ Transplantation consensus statement. *Transpl Int* 2023; 36: 11729.
51. Ribnikar M. Indikacije in priprava bolnikov na transplantacijo jeter. *Gastroenterolog* 2022; 3: 17-22.
52. Ribnikar M, Turk-Jerovšek M, Hanžel J, Štabuc B. Presaditev jeter pri bolnikih s holestatičnimi boleznimi jeter. *Gastroenterolog* 2018; 1: 34-38.



Klinična pot diagnostike in zdravljenja bolnika s karcinomom želodca

Clinical care pathway of diagnosis and treatment of patients with gastric carcinoma

Marko Boc*

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

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 73–80

Ključne besede: karcinom želodca, perioperativno sistemsko zdravljenje, imunoterapija

Keywords: gastric carcinoma, perioperative systemic therapy, immunotherapy

IZVLEČEK

Karcinom želodca je agresivna vrsta malignoma, katere prognoza v splošnem ni dobra. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob postavitvi diagnoze. Najslabša preživetja imajo tako bolniki, ki imajo ob postavitvi diagnoze že napredovalo oziroma metastatsko obliko bolezni. Obravnava bolnikov mora biti, predvsem ko gre za zgodnje faze bolezni, multidisciplinarna.

Na razvoj karcinoma želodca vplivajo številni dejavniki, med najpomembnejše spada okužba z bakterijo *Helicobacter pylori*, s katero je po nekaterih podatkih okužena več kot polovica svetovne populacije.

Večina bolnikov z lokalno omejeno obliko bolezni, ki so stadija cT1b – cT4a; cM0; katerikoli N je kandidatov za peri-operativno sistemsko zdravljenje, bolnike z nižjim stadijem cTis – cT1a pa lahko zdravimo z endoskopsko ali kirurško resekcijo.

ABSTRACT

Gastric cancer is an aggressive type of malignancy, the prognosis of which is generally not good. The most important prognostic factor is the stage at diagnosis. The worst survival rates are therefore in patients who have already advanced or metastatic disease at diagnosis. Treatment of patients must be multidisciplinary, especially in the early stages of the disease.

The development of gastric cancer is influenced by numerous factors, the most important of which is infection with *Helicobacter pylori*, which, according to some estimates, infects more than half of the world's population.

Most patients with locally limited disease (cT1b-cT4a; cM0; any N) are candidates for perioperative systemic therapy, while patients with lower stages (cTis-cT1a) can be treated with endoscopic or surgical resection.

*Marko Boc, dr. med., specialist internistične onkologije

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

Email marko.boc@kclj.si

Omejujoč dejavnik zdravljenja s sistemsko terapije je splošno stanje bolnika, njegove pridružene bolezni in pa njegov prehranski status. Pri perioperativnem sistemskem zdravljenju zaenkrat uporabljamo sistemsko kemoterapijo, medtem ko pri zdravljenju metastatske bolezni prihajajo poleg sistemske kemoterapije v poštev tudi tarčna zdravila in imunoterapija. Na ta način se je prognoza bolezni nekoliko izboljšala, kljub temu so 5-letna preživetja še vedno nizka, cca 30 %.

The limiting factor for treatment with systemic therapy is the patient's general condition, associated diseases, and nutritional status. Perioperative systemic treatment currently uses systemic chemotherapy, while in the treatment of metastatic disease, targeted drugs and immunotherapy are also considered in addition to systemic chemotherapy. In this way, the disease's prognosis has improved somewhat, although 5-year survival rates remain low at approximately 30%.

UVOD

Zdravljenje raka želodca pri nas temelji na uveljavljenih, sodobnih smernicah, predvsem Evropskega združenja za onkologijo ESMO in Ameriških smernic NCCN. Dejstvo je, da ima tri četrtine obolelih zaradi raka želodca ob diagnozi razširjeno ali razsejano bolezen, zato je pomembno da bolnike obravnavamo multidisciplinarno in jim na ta način omogočimo najboljšo možno obravnavo in s tem najbolj učinkovito zdravljenje.

EPIDEMIOLOGIJA

Prognoza raka želodca v splošnem ni dobra, v svetu velja za četrti najpogostejši vzrok smrti, medtem ko se v evropskem merilu v tem smislu postavlja na sedmo mesto. V Evropi se stopnja 5-letnega preživetja giblje med 19 in 30 %. V Sloveniji za rakom želodca vsako leto zbolijo okoli 450 ljudi, kar predstavlja okoli pet odstotkov vseh novoodkritih bolnikov z rakom. Incidenca je pri moških dvakrat višja kot pri ženskah. Dobro je znana povezava med rakom želodca in okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori* in virusom EBV. Z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ki je glavni povzročitelj raka želodca, je okužene približno 50 % svetovne populacije, pogostejša je v manj razvitih okoljih in v starejši populaciji. V Sloveniji je prevalenca okužbe s *H. pylori* cca. 25 %.

Pomembna je starost ob okužbi s *H. pylori*. Novejše študije kažejo na porast rakov želodca izven kardije

pri bolnikih mlajših od 50 let, še posebej v krajih z nizko incidenco okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*.

Najpomembnejši prognostični dejavnik raka želodca je stadij bolezni ob postavitvi diagnoze: petletno čisto preživetje bolnikov z omejeno obliko bolezni se giblje okoli 70 %, pri bolnikih z razširjenim stadijem okoli 40 %, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa je preživetje 3 %.

Na razvoj raka želodca vplivajo tudi drugi dejavniki: bolj ogroženi so moški, pomembne so genetske značilnosti tako bolnika (mutacije gena E-kadherin, polimorfizmi nekaterih provnetnih citokinov) kot bakterije *H. pylori* in pa seveda dejavniki okolja. Med slednje spadajo hrana (sol, nitrozamini, premajhen vnos sadja, zelenjave), kajenje in izpostavljenost sevanju. V primarni preventivi je poleg zmanjšanja dejavnikov tveganja smiselno povečati vpliv zaščitnih dejavnikov. Kar 20 % primerov raka želodca bi lahko preprečili z zdravim načinom življenja, gibanjem, izogibanjem kajenju, vzdrževanju primerne prehranskega statusa.

Več kot 95 % malignomov želodca je adenokarcinomov, tipično jih kvalificiramo glede na anatomsko lokalizacijo (GEP/kardija/proksimalni ali ne-kardija/distalni) in glede na histološki tip (difuzni ali intestinalni).

DEDNE PREDISPOZICIJE

Velika večina rakov želodcev je sporadičnih, približno 5–10 % primerov je družinskih, 3–5 % pa je posledica katerega izmed dednih sindromov, ki ogrožajo z razvojem raka. Z rakom želodca povežemo predvsem naslednje sindrome: sindrom dednega difuznega raka želodca (HDGC), sindrom Li-Fraumeni, sindrom Lynch, sindrom Peutz-Jeghers, dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov, družinska adenomatozna polipoza, sindrom juvenilne polipoze in sindrom Cowden.

POGOSTI SIMPTOMI BOLEZNI

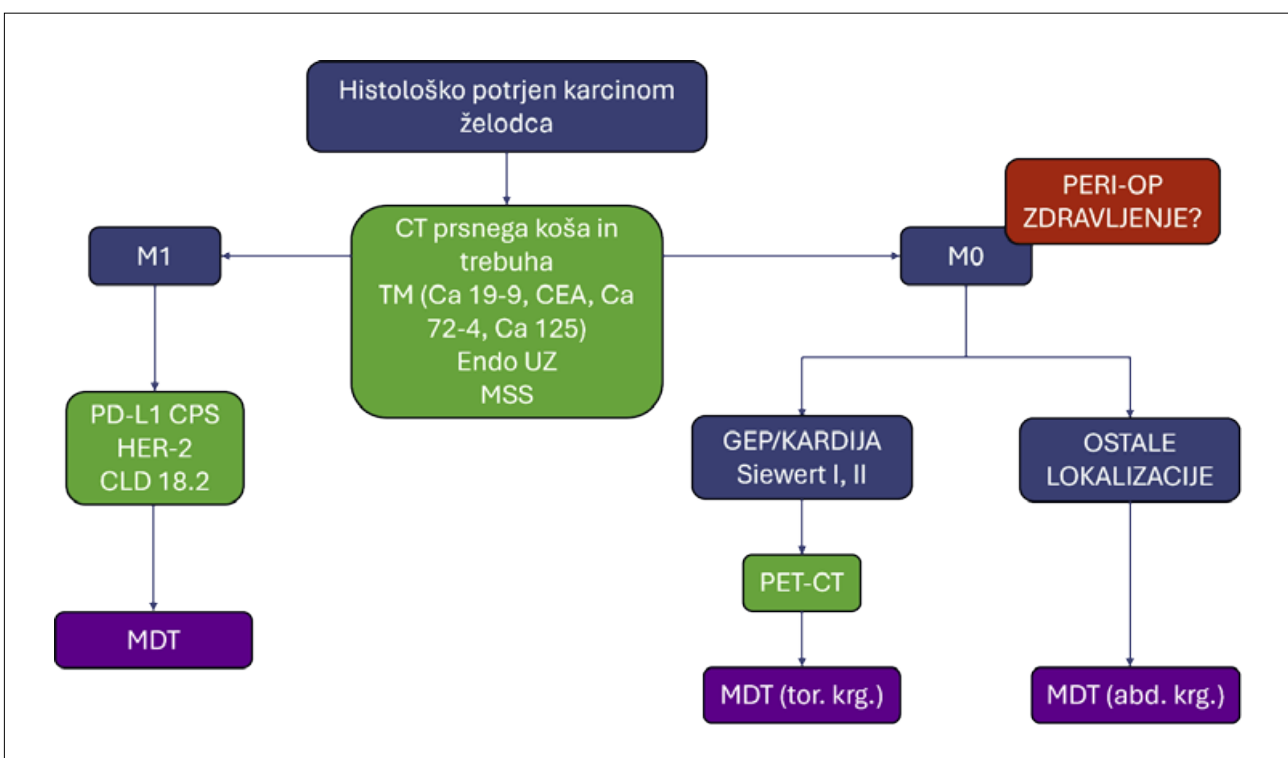
Med pogoste simptome in znake spadajo: bolečine v zgornjem delu trebuha, bruhanje, zmanjšanje apetita, slabost, nelagodje v trebuhu, hiter občutek sitosti med jedjo, napetost po jedi, prebavne motnje, napihnjenost, zgaga, kri v blatu in kri v izbruhani.

Med pogoste splošne simptome bolezni spadajo: hitra utrujenost, razdražljivost, izrazita izguba telesne teže (kaheksija), apatija.

PRED PRIČETKOM ZDRAVLJENJA

Bolniki z novo odkritim rakom želodca potrebujejo:

- endoskopski pregled zgornjih prebavil z odvzemom vzorcev (odvzem vsaj 6–8 vzorcev),
- zamejitvene preiskave z CT prsnega koša in trebuha,
- EUZ v kolikor ni mogoče z CT preiskavo določiti stadija TNM,
- zamejitveno preiskavo z PET/CT pri karcinomu GEP in kardije (Sievert I., II.), pri ostalih lokalizacijah po klinični presoji,
- odvzem laboratorijskih izvidov in tumorskih označevalcev (Ca 125, CEA, Ca 19–9, Ca 72–4)
- določitev mikrosatelitnega statusa v vzorcu tumorja,
- predstavitev na multidisciplinarnem konziliju,
 - GEP in kardija (Sievert I., II.) – Torakalni kirurško-onkološki konzilij,
 - ostale lokalizacije – Abdominalno kirurško-onkološki konzilij,
- laparoskopija – za oceno razširjenosti bolezni, priporoča se pred vsako kirurško resekcijo želodca.



Algoritem 1: Diagnostični postopki pred pričetkom zdravljenja

KLASIFIKACIJA BOLNIKOV

Bolnike klasificiramo v tri klinične skupine:

- Lokalno zamejen karcinom želodca (cT1s – cT1a),
- Lokoregionalno razširjen karcinom želodca (cT1b – cT4a; cM0; katerikoli N),
- Metastatski karcinom želodca (cT4b; cM1).

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA ŽELODCA

Ne glede na priporočeno specifično onkološko zdravljenje je potrebno pri dokončni odločitvi o zdravljenju upoštevati bolnikova sočasna obolenja, splošno klinično stanje in pričakovano preživetje. Vsi bolniki morajo biti pred uvedbo sistemskega zdravljenja predstavljeni na multidisciplinarnem

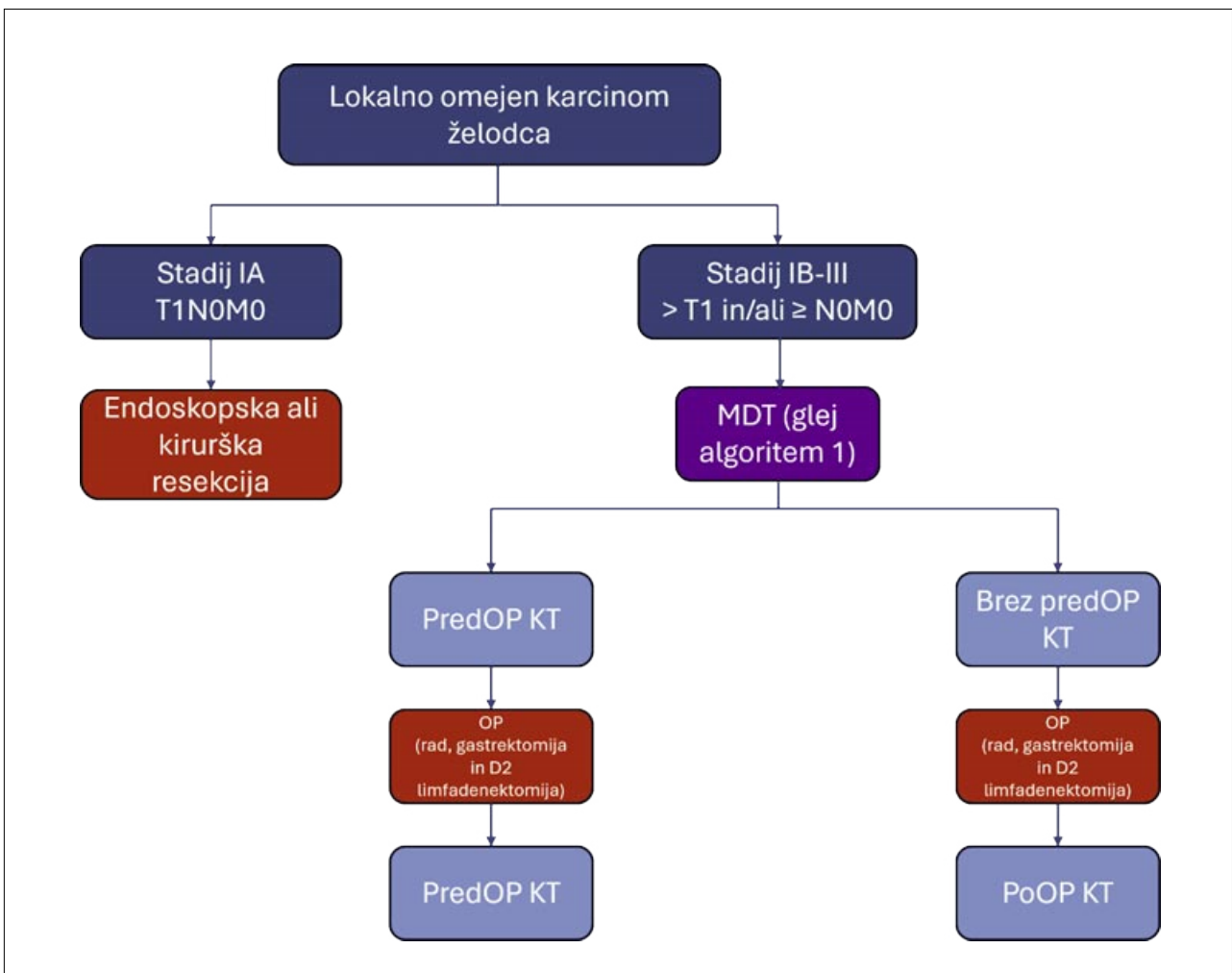
konziliju. Bolniki pred pričetkom specifičnega sistemskega zdravljenja in med zdravljenjem potrebujejo primerno delujočo prehransko pot, oceno prehranskega stanja in glede na to obravnavo pri ustreznem specialistu za klinično dietetiko.

Pri bolnikih z nemetastatsko in metastatsko obliko bolezni, ki niso kandidati za specifično onkološko zdravljenje, je indicirano paliativno in podporno zdravljenje.

PERIOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Sistemsko zdravljenje

Bolniki z lokalno zamejenim karcinomom želodca in GEP so kandidati za endoskopsko ali kirurško resekcijo, primarna operacija je indicirana tudi pri bolnikih,



Algoritem 2: Zdravljenje lokalno omejenega karcinoma želodca

ki drugače niso kandidati za predoperativno sistemsko zdravljenje ali pa imajo hude težave zaradi samega tumorja (zapora prebavne cevi, hujša krvavitev).

Za bolnike z lokoregionalno razširjenim karcinomom želodca, ki so za to sposobni, prihaja v poštev perioperativno zdravljenje z sistemsko kemoterapijo po shemi FLOT (4x FLOT → OP → 4X FLOT), pri bolj krhkih ali starejših bolnikih lahko uporabimo sistemsko terapijo po shemi XELOX (3x → OP → 3x) ali FOLFOX (4x → OP → 4x). Bolnike z mikrosatelitno nestabilno boleznijo (dMMR/MSI-H) lahko predoperativno zdravimo z imunoterapijo (pembrolizumab) oziroma če to ni možno, so taki bolniki kandidati za primarno resekcijo brez perioperativnega sistemskega zdravljenja, saj dobrobiti od perioperativne sistemске kemoterapije pri njih ni. FDA je pri bolnikih z PD-L1 CPS ≥ 1 že registrirala kombinacijo KT in IT (FLOT+durvalumab), vendar tovrstne terapije v Evropi v času pisanja tega prispevka še niso registrirali.

Bolniki po R0 resekciji z narejeno $\geq D2$ limfadenektomijo, ki predoperativno zdravljenja niso prejeli, in je bolezen stadija pT3/pT4, katerikoli pN oziroma katerikoli pT, N+, so kandidati za pooperativno/dopolnilno zdravljenje s sistemsko terapijo po shemi XELOX oziroma FOLFOX (6 mesecev). Absolutna dobrobit tovrstnega zdravljenja je majhna (5 %), smiselnost tovrstne terapije pa je po podatkih, ki so na voljo, omejena predvsem na bolnike z stadijem $\geq N2$.

Bolnike po zaključenem perioperativnem zdravljenju in po operaciji naprej spremljamo vsaj 5 let (do 70–80 % ponovitev pride znotraj 2 let, skupno > 90 % ponovitev se zgodi znotraj 5 let). Prav tako svetujemo spremljanje pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R0 resekciji stadija pTis ali pT1 N0.

Predoperativno zdravljenje s kemoradioterapijo

Pri nemetastatskih bolnikih, pri katerih predvidevamo, da R0 resekcija ne bo možna, je po sklepu

konzilija možno predoperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo za poskus znižanja stadija z namenom R0 resekcije. Pri predoperativni kemoradioterapiji uporabljamo naslednje citostatske sheme: kombinacijo Fluoropirimidina (5-FU ali kapecitabin) in oksaliplatin ali kombinacijo Fluoropirimidina (5-FU ali kapecitabin) in cisplatin. Bolnike obsevajo na linearnem pospeševalniku z energijo ≥ 6 MV. Pri načrtovanju obsevanja priporočamo uporabo intenzivno modulirane radioterapije (IMRT), s katero zmanjšamo prejeta dozo na zdrave rizične organe. Skupna doza obsevanja je 45 Gy, po 1,8 Gy/frakcijo. Po presoji radioterapevta se lahko glede na specifično klinično situacijo odločamo o dodatku doze ('boost') na visokorizično področje do skupne doze 50,4–54 Gy. Pri bolnikih po prejeti predoperativni kemoradioterapiji, v primeru R0 resekcije priporočamo le sledenje, v primeru neradikalne (R1 ali R2) resekcije pa razmislek o možnosti reresekcije oziroma, če ta ni možna, spremljanje.

Pooperativno (dopolnilno) zdravljenje raka želodca s kemo- in/ali radioterapijo

Pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R0 resekciji stadija > pT2 Nx, pri katerih je bila napravljena < kot D2 limfadenektomija, priporočamo pooperativno (dopolnilno) kemoradioterapijo, prav tako jo priporočamo pri bolnikih z nemetastatsko obliko bolezni po primarni R1 ali R2 resekciji. Pri pooperativni kemoradioterapiji uporabljamo naslednje citostatske sheme: kombinacija 5-FU + levofolin ali kapecitabin. Obsevanje priključimo po prejetem drugem ali tretjem ciklusu kemoterapije. Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku z energijo ≥ 6 MV. Pri načrtovanju obsevanja priporočamo uporabo IMRT, s katero zmanjšamo prejeta dozo na zdrave rizične organe. Skupna doza obsevanja na ležišče tumorja in regionalnih bezgavčnih lož je 45 Gy, po 1,8 Gy/frakcijo. V primeru neradikalne (R1 ali R2) resekcije se odločamo o smiselnosti dodatka doze ('boost'-a) na visokorizično področje do skupne doze 50,4–54 Gy.

ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA/ INOPERABILNEGA KARCINOMA ŽELODCA

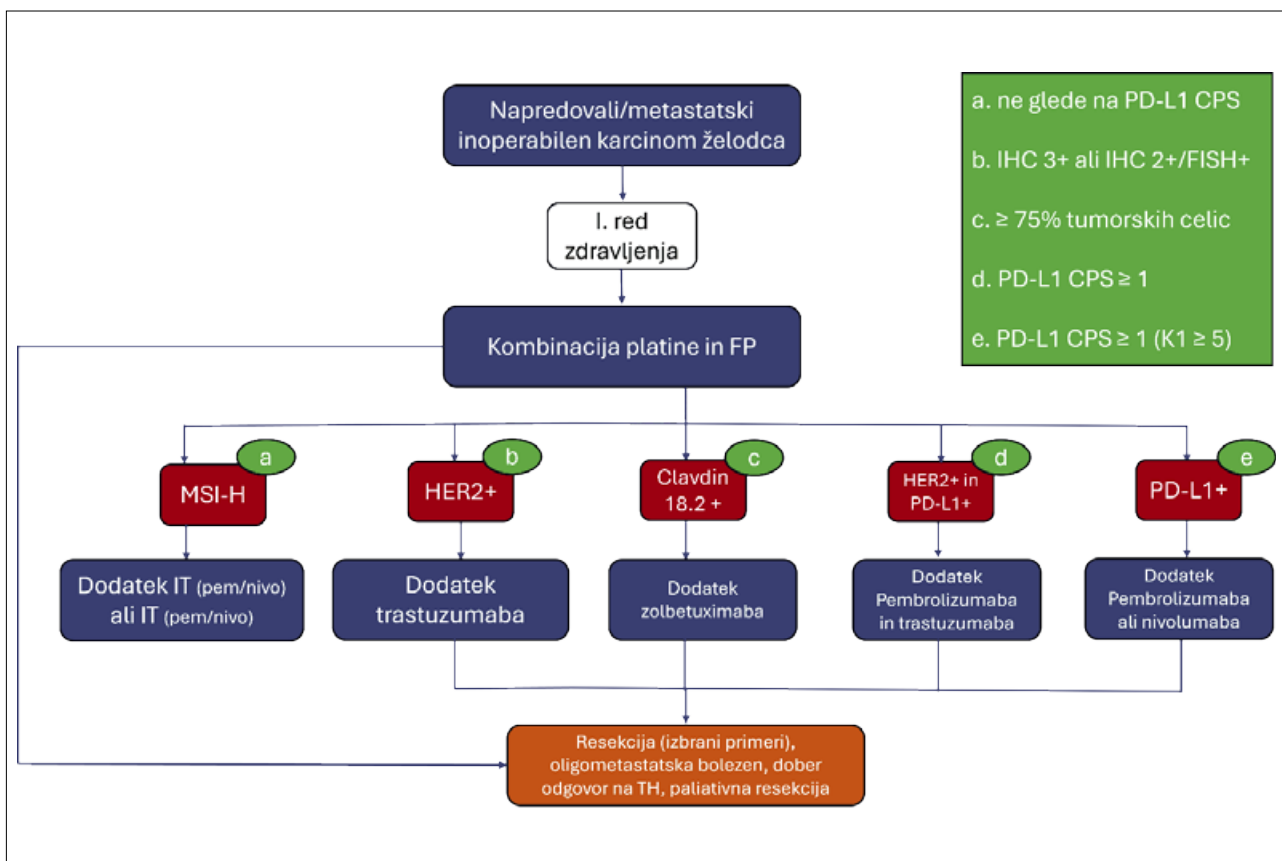
I. red zdravljenja

Preden se odločimo za vrsto sistemskega zdravljenja je potrebno pri bolnikih z metastatskim karcinomom želodca nujno določiti HER2 status, PD-L1 CPS, mikrosatelitni status in prisotnost Clavdin 18,2, ob tem priporočamo tudi določitev NTRK genskih fuzij. Zaradi manjše toksičnosti pri zdravljenju svetujemo uporabo sistemske kemoterapije, ki vključuje dva citostatika in sicer je zaželeno, da citostatska shema v prvem redu zdravljenja vsebuje kombinacijo fluoropirimidina in derivata platine (zaradi manjše toksičnosti naj namesto cisplatina uporabimo oksaliplatin). Bolniki s HER2 pozitivno boleznijo (IHC 3+ ali IHC 2+/FISH+) so kandidati za zdravljenje s kombinacijo KT (FOLFOX) + trastuzumab. Bolniki s HER2 negativno boleznijo in PD-L1 CPS ≥ 1 (oziroma ≥ 5)

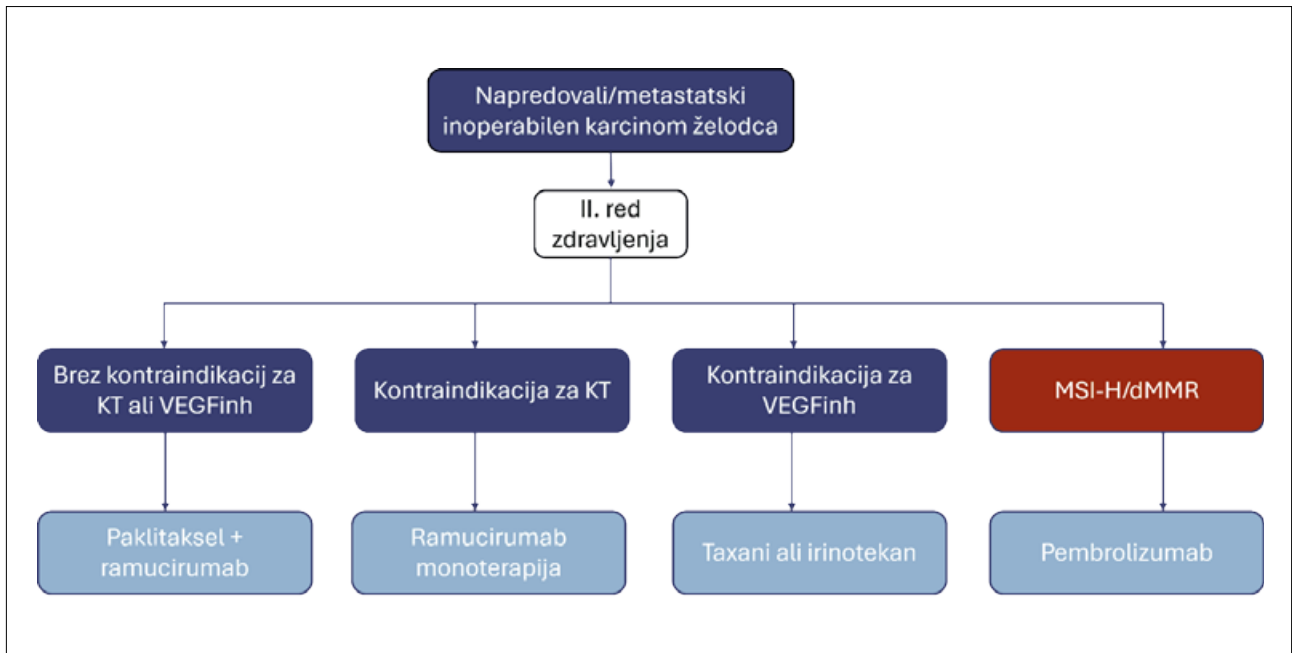
so kandidati za zdravljenje s kombinacijo sistemske terapije (FOLFOX) in IT (pembrolizumaba ali nivolumab). Bolniki s HER2 pozitivno boleznijo (IHC 3+ ali IHC 2+/FISH+) in PD-L1 CPS ≥ 1 so kandidati za zdravljenje z kombinacijo sistemske terapije (FOLFOX), trastuzumaba in pembrolizumaba. Bolniki, ki so pozitivni na Clavdin 18,2 ($\geq 75\%$ tumorskih celic) so kandidati za zdravljenje s kombinacijo sistemske kemoterapije (FOLFOX) in zolbetuximaba. Bolniki z mikrosatelitno nestabilnimi tumorji (MSI-H) oziroma dMMR so kandidati za zdravljenje s kombinacijo sistemske KT (FOLFOX) in IT (pembrolizumabom ali nivolumab) ne glede na PD-L1 CPS oziroma pembrolizumab v monoterapiji. Bolniki s pozitivnimi NTRK genskimi fuzijami so kandidati za zdravljenje s TRK inhibitorj.

II. in III. red zdravljenja

Drugi in kasnejši red zdravljenja je odvisen predvsem od tega, kakšno zdravljenje je bolnik prejel pred tem.



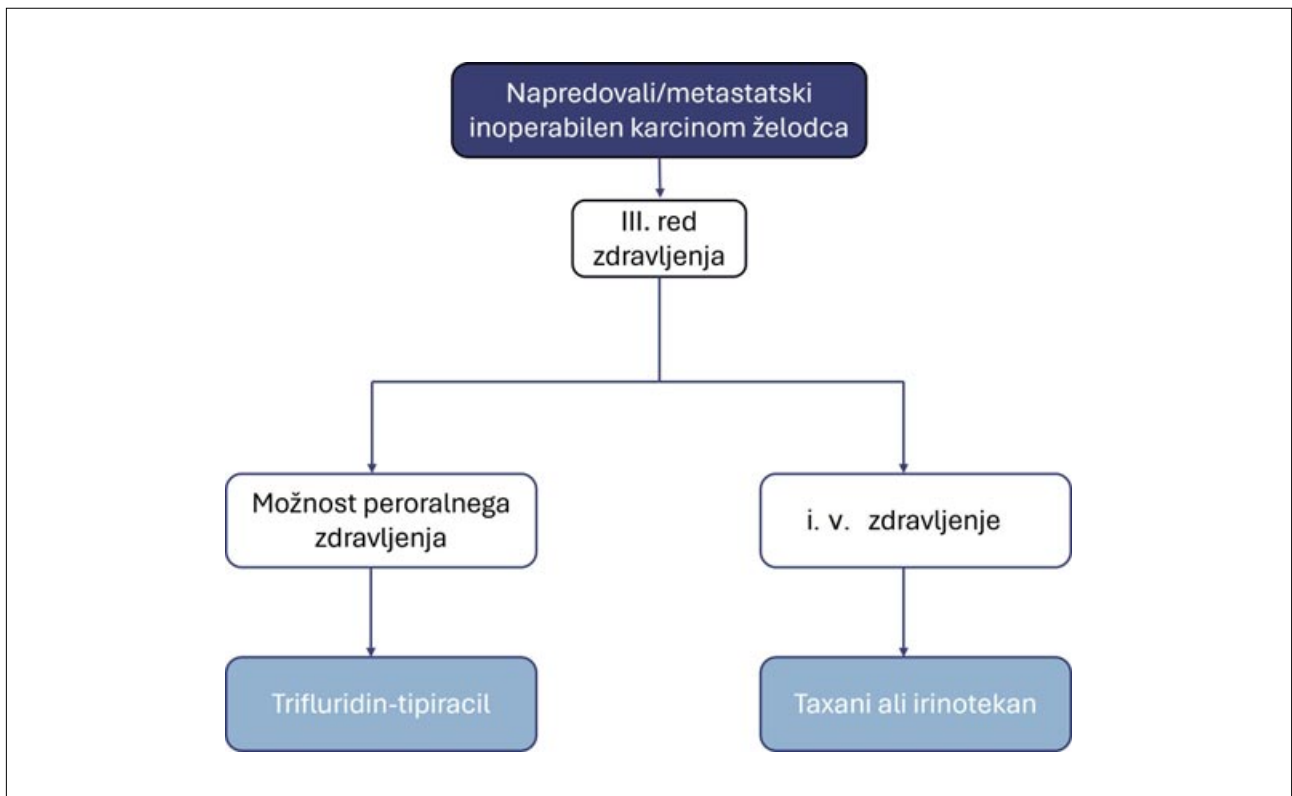
Algoritem 3: Sistemske zdravljenje metastatskega karcinoma želodca – I. red



Algoritem 4: Sistemsko zdravljenje metastatskega karcinoma želodca – II. red

Ramucirumab v kombinaciji s paklitaxselom se uporablja kot standardno zdravljenje drugega reda, druge sheme, ki jih lahko uporabimo so: docetaksel monoterapija, paklitaxsel monoterapija, irinotekan monoterapija, FOLFIRI (5-FU + irinotekan), ramu-

cirumab monoterapija, pembrolizumab (MSI-H oz. dMMR) in entrektinib/larotrektinib pri NTRK genskih fuzijah. Standardno zdravljenje 3. linije predstavlja trifluridin/tipiracil.



Algoritem 5: Sistemsko zdravljenje metastatskega karcinoma želodca -> II. red

ZAKLJUČEK

Karcinom želodca je agresivna vrsta malignoma, katere prognoza v splošnem ni dobra. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob postavitvi diagnoze. Obravnava bolnikov mora biti, predvsem ko gre za zgodnje faze bolezni, multidisciplinarna. Najboljšo prognozo imajo bolniki z nizkim stadijem lokalno omejene bolezni, sploh če jih lahko zdravimo peri-operativno. Bolnikih z metastatsko boleznijo imajo slabo prognozo. Pri tistih, ki so za to primerni, lahko uporabimo kombinacijo sistemske KT in bioloških/tarčnih zdravil (zaviralci kontrolnih imunskih točk, HER-2 zaviralci, protitelo proti Cld 18,2). Na ta način jim omogočamo najdaljša možna preživetja. Bolniki v slabem splošnem stanju s pomembnejšimi pridruženimi obolenji so žal kandidati le za paliativno podporno zdravljenje.

Reference

1. National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer (Version 3. 2025). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf Pridobljeno November 20, 2025.
2. F. Lordic et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2901851-8>. Pridobljeno November 20, 2025.
3. Brecelj E. et al. (2021). Recommendations from the Institute of Oncology Ljubljana for the treatment of patients with gastric cancer. *Onkologija : Slovenian Journal of Oncology*, 25 (2), 72-100. <https://doi.org/10.25670/oi2021-020on>.
4. Tepeš B, Štabuc B. Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn.* 2018; 87 (3-4):176-190.



Klinična pot akutna jetrna odpoved

Clinical pathway acute liver failure

Marija Ribnikar*

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

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 81–84

Ključne besede: akutna jetrna odpoved, zdravljenje, nujna presaditev jeter

Keywords: acute liver failure, treatment, urgent liver transplantation

IZVLEČEK

Akutna ali fulminantna jetrna odpoved je redka, življenje ogrožajoča bolezen, ki jo označuje nenaden pojav hepatične encefalopatije s pridružno koagulopatijo, zlatenico in več organsko odpovedjo pri bolniku brez prej znane jetrne bolezni. Hitra prepoznavna bolezn, njena etiološka opredelitev, usmerjeno in podporno zdravljenje ter pravočasna odločitev za urgentno transplantacijo jeter pri kritično bolnih, so ključni za preživetje teh bolnikov.

ABSTRACT

Acute or fulminant liver failure is a rare life-threatening condition, defined as a sudden onset of hepatic encephalopathy with concomitant coagulopathy, jaundice and multiorgan failure in a patient without a history of liver disease. Rapid recognition of the disease, its etiological definition, targeted and supportive treatment, and timely decision for urgent liver transplantation in critically ill patients are crucial for the survival of these patients.

*Prim. Marija Ribnikar, dr. med., specialist interne medicine, specialist gastroenterologije
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
Email: mojca.ribnikar@kclj.si

UVOD

O akutni ali fulminantni jetrni odpovedi govorimo takrat, ko se pri bolniku z akutno jetrno okvaro, ki jo označuje porast jetrnih encimov, zlatenica, koagulopatija z $\text{INR} > 1,5$ in lahko tudi več organska odpoved, pojavi hepatična encefalopatija. (1) (2)

Njena incidenca v razvitem svetu je 1–5 bolnikov na milijon prebivalcev na leto. Najpogosteje zbole vajo mladi odrasli.

Glede na časovni interval med pojavom zlatenice in pojavom hepatične encefalopatije akutno jetrno odpoved razdelimo na: hiperakutno, kjer od pojava zlatenice do nastopa hepatične encefalopatije mine do 7 dni, akutno, kjer je ta interval 8–28 dni in subakutno, z intervalom daljšim od 28 dni. Hiperakutna jetrna odpoved je posledica direktne in nenadne poškodbe jeter, npr. zaradi zastrupitve s paracetamolom ali ishemije in ima boljšo prognozo glede spontane ozdravitve kot akutna in subakutna oblika, ki sta imunsko pogojeni in počasnejši, najpogosteje povzročeni z okužbo z virusom hepatitisa B (HBV), avtoimunskim hepatitisom ali zdravili.

ETIOLOGIJA

Najpogostejši vzroki za akutno jetrno odpoved v zahodnem svetu so zdravila, predvsem zastrupitev s paracetamolom in idiosinkratične reakcije, v vzhodnem svetu pa okužbe s hepatotropnimi virusi, najpogosteje okužba s HBV. Redkejši vzroki akutne jetrne odpovedi so: akutna ishemična okvara zaradi hipotenzije ob sepsi ali srčni odpovedi, akutni Budd Chiari sindrom, maligna infiltracija jeter, vročinski udar, zastrupitev z gobami in drogami, odpoved jeter v nosečnosti, fulminantno potekajoč avtoimunski hepatitis in akutna Wilsonova bolezen.

KLINIČNA SLIKA

Na začetku bolezni prevladujejo nespecifični simptomi: utrujenost, inapetenca, slabost, bruhanje,

vročina in bolečina v trebuhu. Sledi zlatenica in hepatična encefalopatija, ki lahko hitro, tudi v le nekaj urah, napreduje do kome. Pri bolnikih z jetrno komo se lahko zviša intrakranialni tlak in pojavi možganski edem, ki je najpogostejši vzrok smrti bolnikov z akutno jetrno odpovedjo. Zaradi oslabiljene sintetske funkcije jeter pride do motenj v koagulaciji in krvavitvah, zaradi oslabiljene imunosti pa do okužb, ki so drugi najpogostejši vzrok smrti teh bolnikov. Akutno jetrno odpoved v več kot polovici primerov spremlja akutna ledvična odpoved, pogosta je tudi respiratorna odpoved in hipotenzija. Zaradi ključne vloge jeter v številnih metabolnih poteh so pri akutni jetrni odpovedi prisotne presnovne motnje, najnevarnejša je hipoglikemija in motnje acidobaznega ravnotežja, najpogosteje metabolna acidoza in respiratorna alkalozna. Klinična slika akutne jetrne odpovedi spominja na sepsa z več organsko odpovedjo oziroma na septični šok.

DIAGNOZA

Za postavitev diagnoze in opredelitev vzroka je pogosto ključnega pomena anamneza in heteroanamneza, s katero lahko odkrijemo etiologijo jetrne bolezni in jo ustrezno zdravimo, predvsem je pomemben podatek o jemanju zdravil in prehranskih dodatkov. Pri fizikalnem pregledu najdemo zlatenico, povečana jetra pri akutnem hepatitisu, maligni infiltraciji jeter, srčnem popuščanju in akutnem Budd Chiari sindromu, pri bolnikih z akutno Wilsonovo boleznijo je lahko prisoten Kaiser Fleischerjev obroč, pri vseh bolnikih z akutno jetrno odpovedjo pa motnja zavesti zaradi hepatične encefalopatije različne stopnje. Če pri fizikalnem pregledu odkrijemo znake kronične jetrne bolezni (palmarni eritem, spider nevasi, caput meduze, ginekomastija) gre najverjetneje za akutno poslabšanje kronične jetrne bolezni in ne akutno jetrno odpoved.

Za opredelitev vzroka akutne jetrne odpovedi odvezamo kri za potrditev oziroma izključitev okužbe z virusi hepatitisa A-E in herpes simplex

virusom (virusna serologija, molekularni dokaz), ob sumu na zastrupitev s paracetamolom je ključna anamneza in določanje koncentracije paracetamola v krvi, pri idiosinkratičnih reakcijah na zdravila in prehranske dodatke je najpomembnejša anamneza. Fulminantno potekajoč avtoimunski hepatitis dokažemo z imunoserologijo in biopsijo jeter, fulminantno potekajočo Wilsonovo bolezen pa z določitvijo serumskega ceruloplazmina, bakra v 24 urnem urinu, prisotnostjo Keisser Fleisherjevega obroča, Coombs negativno hemolitično anemijo, mutacijo v genu ATP7B, z MRI glave in kvantitativno določitvijo bakra v jetrnem tkivu.

Poleg anamneze, fizikalnega pregleda in laboratorijskih preiskav so nam za postavitev diagnoze akutne jetrne odpovedi in etiološko opredelitev v pomoč slikovne preiskave: UZ in CT s kontrastnim sredstvom trebušnih in prsnih organov pa tudi glave, zaradi izključitve drugih vzrokov motene zavesti, predvsem možganske krvavitve. Za potrditev oziroma izključitev akutnega Budd Chiari sindroma napravimo CT s kontrastnim sredstvom za oceno prehodnosti jetrnega žilja in preiskave za opredelitev trombofilije. Maligno infiltracijo jeter dokažemo s CT trojčkom s kontrastnim sredstvom in biopsijo, zastrupitev z gobami (zeleno mušnico) pa z natančno anamnezo in določanjem amatoksinov v krvi in urinu. Akutna ishemična poškodba jeter je lahko posledica sepse, srčnega popuščanja in vročinskega udara, odpoved jeter v nosečnosti pa preeklampsije, eklampsije, HELLP sindroma, akutne steatoze v nosečnosti, ruptur jeter v nosečnosti in okužbe s herpes simplex virusom.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje akutne jetrne odpovedi je vzročno, če je to mogoče: z nukleozidnimi analogi pri fulminantno potekajočem hepatitisu B, aciklovirjem pri hepatitisu, povzročenem s herpes simplex virusom, N-acetilcisteinom (NAC) pri zastrupitvi s paracetamolom, kortikosteroidi pri fulminantno potekajočem avtoimunskem hepatitisu, vstavitvijo transjugularnega intrahepatičnega portosistem-

skega šanta (TIPS) pri akutnem sindromu Budd Chiari, silibininom in N-acetilcisteinom pri zastrupitvi z zeleno mušnico in z indukcijo poroda pri odpovedi jeter v nosečnosti. N-acetilcistein je učinkovit tudi pri bolnikih z ne paracetamolno akutno jetrno odpoved in začetno hepatično encefalopatijo, ne izboljša sicer preživetja, zmanjša pa potrebo po presaditvi jeter. Simptomatsko oz. podporno zdravljenje akutne jetrne odpovedi je kompleksno in multidisciplinarno. Zajema obvladovanje hemodinamske nestabilnosti, preprečevanje možganskega edema, ki je najpogostejši vzrok smrti pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo, korekcijo elektrolitskih motenj in hipoglikemije, vzdrževanje acidobaznega ravnovesja, nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi, preprečevanje in zdravljenje okužb, ki so drugi najpogostejši vzrok smrti bolnikov z akutno jetrno odpovedjo ter endotrahealno intubacijo in mehansko ventilacijo pri bolnikih s hepatično encefalopatijo 3. stopnje (3) (4).

Pri odločitvi za urgentno transplantacijo jeter si pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo pomagamo s King's Collage kriteriji, ki so različni za akutno jetrno odpoved zaradi zastrupitve s paracetamolom in za drugo etiologijo akutne jetrne odpovedi. Poleg hepatične encefalopatije upoštevajo etiologijo jetrne bolezni, starost bolnika, trajanje zlatenice in vrednosti INR, bilirubina, kreatinina in pH arterijske krvi. (1) Bolnike z akutno jetrno odpovedjo, ki nimajo absolutnih kontraindikacij za nujno transplantacijo jeter, uvrstimo na urgentno listo za presaditev jeter. V okviru Eurotransplanata je ustrezen organ navadno na voljo v nekaj dneh (slika 1).

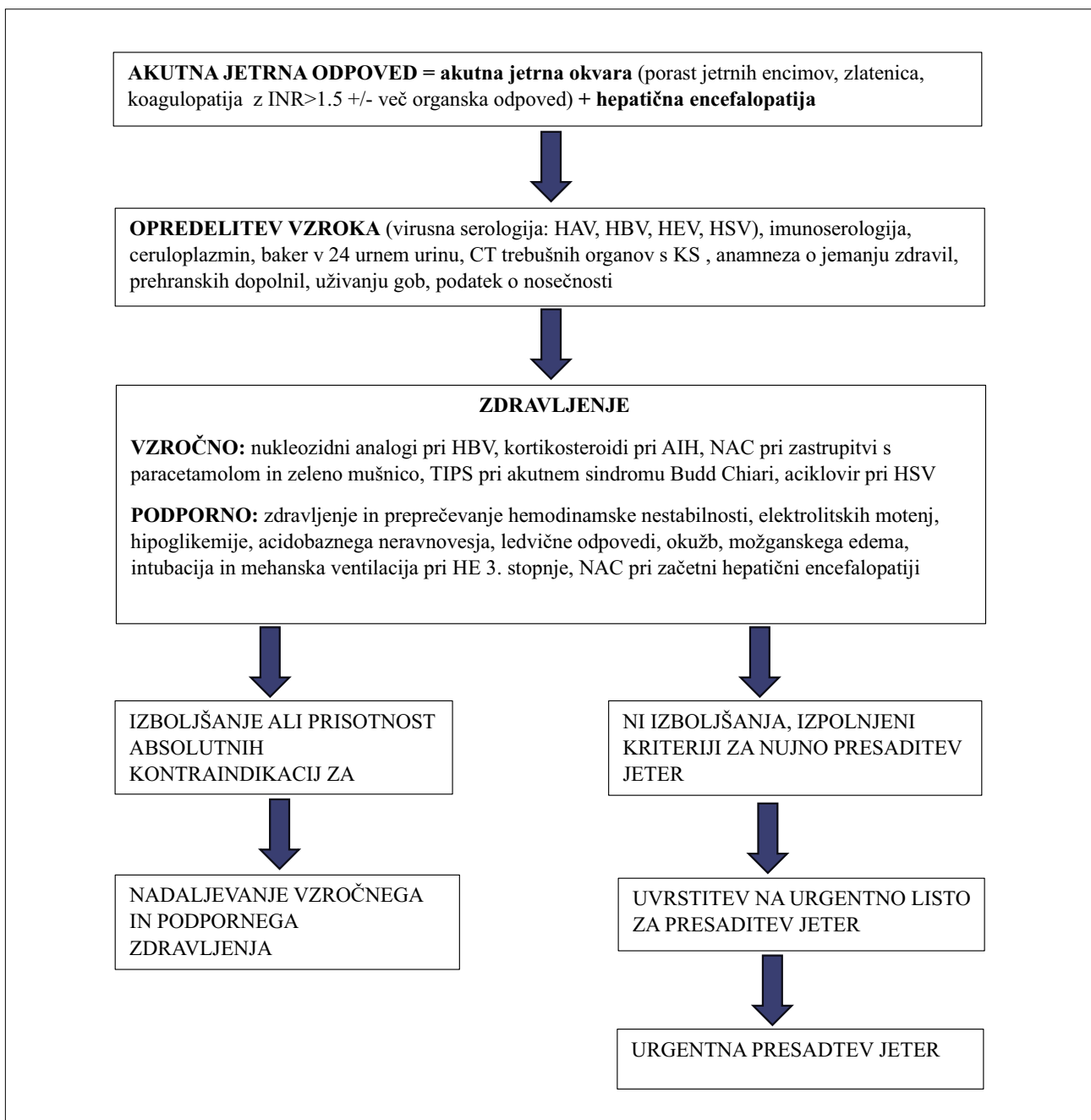
ZAKLJUČEK

Akutna jetrna odpoved je redka in smrtno nevarna bolezen. Pri kritično bolnih je presaditev jeter edini uspešen način zdravljenja. Bolniki z akutno jetrno odpovedjo, ki so brez evidentnih kontraindikacij za presaditev jeter, zato spadajo na Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo Interne klinike UKC Ljubljana zaradi ocene potrebe in primernosti za zdravljenje z urgentno

presaditvijo jeter, v idealnem primeru še preden se razvije hepatična encefalopatija in z opravljenimi preiskavami za opredelitev etiologije akutne jetrne odpovedi, to so: virusna serologija za okužbe z virusnimi hepatitisi A-E in HIV, imunoserologija, anamneza o jemanju zdravil in prehranskih dodatkov, podatki o pridruženih in preteklih boleznih in slikovne preiskave – CT s kontrastnim sredstvom trebušnih in prsnih organov ter glave.

Literatura

1. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. N Engl J Med. 2014; 370 (12): 1170-1.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical practice guidelines panel, Wendon, Panel members, Cordoba J, Dhawan A, in dr. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol. 2017; 66 (5): 1047-81.
3. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. Lancet Lond Engl. 7th September 2019; 394 (10201): 869-81.
4. Rajaram P, Subramanian R. Acute Liver Failure. Semin Respir Crit Care Med. October 2018; 39 (5): 513-22.



Slika 1: klinična pot akutna jetrna odpoved



Klinična pot napotitve na UZ abdomna

Ultrasound scan referral clinical pathway

Andrej Hari*^{1, 2}

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

² *Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 85–88

Ključne besede: *ultrazvok, preiskovalni modul, klinična pot.*

Keywords: *ultrasound, examination module, clinical pathway.*

IZVLEČEK

Ultrazvočni pregled trebušne votline predstavlja temeljno diagnostično orodje za opredelitev bolezenskih procesov v področju solidnih organov te regije telesa. Klinična pot predlaga način obravnave bolnika in indikacije napotitve na ultrazvočni pregled, pripravo bolnika na pregled in sodobne neinvazivne ter invazivne preiskovalne module, ki so na voljo na Oddelku za ultrazvok abdomna, KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana. Na kratko so obravnavane posebne situacije in predlagani hišni postopki po opravljeni preiskavi.

ABSTRACT

Abdominal ultrasound is a fundamental diagnostic modality for identifying pathology in solid visceral organs. The clinical pathway clearly outlines a referral algorithm, patient preparation, and details the available invasive and non-invasive ultrasound modules at the Department of Abdominal Ultrasound, Clinical Department of Gastroenterology, UMC Ljubljana. Special situations are briefly discussed, along with the in-house protocol following the examination, to ensure staff feel supported and confident in their procedures.

*doc. dr. Andrej Hari, dr. med., specialist interne medicine

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Email: andrej.hari@kclj.si

KLINIČNA POT NAPOTITVE NA UZ ABDOMNA

Ultrazvok (UZ) abdomna je medicinska preiskava pri kateri z ultrazvočno metodo opredelimo morfološke lastnosti organov v trebušni votlini. Zaradi izrazitega tehnološkega napredka na tem področju so v eno preiskavo pogosto združene različne modalitete ultrazvočne preiskave. V vsakodnevno rabo tako prehaja termin multiparametrični ultrazvok (MP-UZ).

INDIKACIJE ZA NAPOTITEV

- Odstopanja v anamnezi, kliničnem statusu, laboratorijskih izvidih ali drugih primarnih presejalnih testih področja (glej odstavek – primarna obravnava), ki nakazujejo bolezensko dogajanje v področju organov trebušne votline.

in

- Tehnična možnost morfološkega pregleda organa oziroma bolezenskega dogajanja v področju trebušne votline z ultrazvočno metodo. Omejitve predstavljajo predvsem: plini v prebavni cevi, predhodni operativni posegi ali poškodbe v trebušni votlini, kontrakture ali druge anatomske anomalije z vplivom na izravnavo oziroma preglednost trebušne votline.

PRIMARNA OBRAVNAVA

Opravljen je pregled bolnika (anamneza, status), ki nakazuje bolezensko dogajanje v trebušni votlini. Najpogostejši znaki ali simptomi so: bolečina, hujšanje, inapetenca, zlatenica, driska, bruhanje, spremembe ritma, barve, zmoglosti ali frekvence odvajanja blata oziroma urina, tipna rezistenca v trebušni votlini.

Opravljen je pregled bolnika, ki že ima znano bolezensko dogajanje v trebušni votlini. Najpogostejša bolezenska dogajanja so kronične bolezni jeter in trebušne slinavke, bolezenska dogajanja v področju sečil in prostate, žolčni kamni ali polipi.

Določeni so usmerjeni laboratorijski kazalci, ki nakazujejo bolezensko dogajanje v trebušni votlini. Najpogosteje so to jetrni testi, retenti, amilaza, lipaza, INR, albumin, CRP, SR, PCT, usmerjeni tumorski markerji.

Opravljen je pregled glede komplementarnega nativnega rentgenskega slikanja abdomna (npr. sum na ileus, perforacijo votlega organa).

NAPOTITEV NA UZ ABDOMNA

V eNapotnico je zabeležen natančen opis klinične slike, laboratorijskega kazalca ali slikovnih odstopenj oziroma bolezenskih procesov, ki so razlog za napotitev na UZ abdomna.

Zastavljeno je klinično vprašanje, ki je postavljeno kratko in jedrnato, in ima jasno izražen temeljni namen preiskave.

Priloženi so izvidi predhodnih UZ preiskav oziroma drugih preiskav, ki so pomembne za pregled. V primeru potrebe po nujni preiskavi napotni zdravnik termin preiskave določi z neposrednim dogovorom z izvajalcem in naročniško službo KO za gastroenterologijo (KOGJE).

PRIPRAVA BOLNIKA

Bolnik naj bo tešče 4–6 ur. Dan pred pregledom naj zaužije lahko, enostavno prebavljivo hrano, ki ne napihuje. Jutranjo terapijo lahko zaužije z nekaj požirki tekočine. Ob pregledu je leže na hrbtu oziroma v prilagojenem položaju v primeru lokomotornih odstopanj. Pred pregledom v tem položaju počaka do 5 minut, sproščeno, v mirnem in na primerno temperaturo ogretem prostoru. Pred pregledom odstrani nakit ali druge pripomočke na telesu, ki bi lahko ovirali izvedbo preiskave. V primeru potrebe po natančni oceni mehurja 2 uri pred preiskavo zaužije 5 kozarcev vode ali čaja in z uriniranjem počaka do konca pregleda. Zaželeno je, da na dan preiskave pred pregledom opravi veliko potrebo.

MED PREISKAVO

Preiskovalec je zdravnik, usposobljen za opravljanje UZ abdomna (ima pridobljeno licenco ali drugo ustrezno strokovno potrdilo za samostojno opravljanje preiskave).

Pregled opravi z UZ sondo in po uveljavljenih načelih stroke. Med preiskavo zaradi zagotavljanja vidljivosti na kožo trebušne votline nanaša kontaktni gel za UZ.

Med preiskavo se glede na najdbe lahko odloči opraviti dodatne analize trebušnih organov ali posege v trebušno votlino (MP-UZ). Potrebo po dodatnih analizah oziroma posegih med preiskavo to razloži bolniku in pridobi njegovo privolitev za izvedbo. Komponente MP-UZ predstavljajo:

- Dopplerska preiskava – namenjena natančnejši oceni prehodnosti venskega ali arterijskega visceralnega žilja.
- elastografija jeter in vranice – namenjena oceni trdote organa v obravnavi stopnje jetrne fibroze, odkrivanju zgodnje jetrne ciroze, prognostični oceni jetrne ciroze in oceni stadija portalne hipertenzije.
- atenuacija jeter – namenjena okvirni oceni stopnje jetrne zamaščenosti.
- UZ z uporabo kontrasta z naknadnim procesiranjem slik (Parametric imaging) in signala (TIC) – namenjen dodatni analizi fokalnih sprememb v trebušni votlini in njihovi viabilnosti. Nadalje natančni časovni oceni pretokov kontrastnega sredstva v fokalnih spremembah trebušne votline v različnih fazah opazovanja. Nadalje oceni pretoka v področju portalnega žilnega sistema.
- B flow – namenjen UZ angiografiji pretokov v visceralnem žilnem sistemu.
- MWI – namenjen oceni vzorca mikrovaskulature v patološko spremenjenih področjih organov trebušne votline.
- UZ črevesja – namenjen pregledu procesa v področju votlega sistema prebavil, posebej v sklopu spremljanja bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo.

- Fuzija statično zajetih slik (CT/MR) – namenjena zlitju žive ultrazvočne slike s statično predhodno zajeto CT/MR sliko z namenom določitve lokacije sprememb v trebušni votlini, ki so z običajno ultrazvočno preiskavo težko opredeljene ali nevidne.
- Virtualna navigacija – namenjena invazivnemu posegu v trebušno votlino, pri katerem za usmeritev v ciljno področje uporabimo fuzijo UZ in CT/MR slik.
- UZ vodena biopsija ali drug UZ voden interventni poseg – minimalno invazivni poseg v področje trebušne votline, ki ga zdravnik izvede z namenom pridobitve tkiva patološko spremenjenega dela solidnih organov ali sprememb v trebušni votlini oziroma z namenom zdravljenja patološkega procesa v trebušni votlini.

Na UZ KOGE izvajajo naslednje posege: biopsija organa ali fokalnih sprememb organa v področju jeter, žolčnika in žolčnih poti, trebušne slinavke, vranice, žilnega tumorskega tromba, peritoneja, bezgavk in črevesja.

Nadalje: paracenteza ascitesa, perkutana aspiracija ali drenaža abscesa ali ciste, perkutana sklerozacija ciste, perkutana sklerozacija varikoznih sprememb v trebušni votlini.

Biopsijo jeter izvedemo v enem mesecu, priporočamo napotitev pod stopnjo hitro ali redno. V primeru nujne ali prednostne biopsije jeter se lečeči zdravnik za poseg dogovori neposredno z izvajalcem. Priporoča napotitev na intravaskularno (transjugularno) biopsijo jeter v primeru opredeljene akutne jetrne odpovedi, alkoholnega hepatitisa, motenj v procesu koagulacije ali prisotne jetrne ciroze s pridruženo portalno hipertenzijo.

Biopsijo tumorskega procesa ali za tumor sumljivega procesa v trebušni votlini izvedemo v enem tednu s sistemom triaže napotnic in alokacije izvedbe posega v prost termin izvajalcev. Priporoča napotitev pod stopnjo zelo hitro.

Za izvedbo posegov, ki potrebujejo kompleksnejšo obravnavo (npr. intrakavitarno uporabo kontrastnega sredstva, uporabo diaskopije, multidisciplinarni pregled primera, itd.) je potrebna predhodna uskladitev termina s timom izvajalcev.

Na KOGE ne izvajajo biopsij v področju sečil, rodil in prostate.

PO PREISKAVI

Preiskovalec po opravljeni preiskavi v preprostih stavkih laično razloži bolniku ključne najdbe pregleda, morebitne omejitve preiskave, in morebitno potrebo po nadaljnji obravnavi. Vse omenjeno zapiše v strukturiran izvid. Del izvida je priporočilo (nasvet) napotnemu zdravniku glede nadaljnjih postopkov zaradi z UZ odkritega bolezenskega dogajanja.

V primeru potrebe po rednem kontrolnem spremljanju bolnika bolniku zagotovimo datum naslednje preiskave na vnaprej določen termin. V to področje najpogosteje spadajo bolniki z jetrno cirozo in s potrebo po intervalnem (6 mesečnem) spremljanju stanja jeter.

V primeru opravljenega MP-UZ preiskovalec da navodilo glede naknadnega vnosa eNapotnice, potrebne za obračun preiskave.

V primeru izvedbe invazivnega posega v izvid opišemo subjektivno oceno tveganja za zaplete, pojav morebitnih zapletov in navodila lečečemu zdravniku glede obravnave med opazovanjem na oddelku.

Kopijo izvida prejme na vpogled napotni zdravnik (osebni zdravnik ali zdravnik Ambulante za bolezni prebavil KO za gastroenterologijo – GEA), ki glede na najdbe in priporočila odredi nadaljnjo obravnavo ali spremljanje bolezenskega stanja.

Priporočamo, da v primeru odkritja kliničnih stanj, ki zahtevajo nujno medicinsko obravnavo, preiskovalec bolnika neposredno napoti v obravnavo urgentnega centra ustreznega področja. V primeru odkritja stanj, ki zahtevajo prednostno medicinsko obravnavo (sum ali potrjena rakava bolezen), pa priporočamo, da glede najdbe dodatno neposredno obvestimo napotnega zdravnika GEA.

POSEBNE SITUACIJE

Preiskava nima absolutnih kontraindikacij in je varna za izvedbo v katerem koli obdobju nosečnosti. V primeru uporabe kontrastnega sredstva so relativne kontraindikacije za preiskavo znana alergija na UZ kontrastno sredstvo oziroma močno okrnjena funkcija pljuč ali srca. Poročanja o kontaktni alergiji na gel za UZ so izjemno redka.

Reference

1. Stanivuk Š. Ultrazvok trebuha. 2022/11. (citirano 27. 10. 2025)
Dostopno na svetovnem spletu: <https://drmed.org/wp-content/uploads/2022/11/39-Ultrazvok-trebuha.pdf> (povezava dosegljiva na spletu, 27. 10. 2025).



Terapevtski endoskopski ultrazvok za obvladovanje zapletov raka trebušne slinavke: prikaz primera

Therapeutic endoscopic ultrasound for the management of complications of pancreatic cancer: case presentation

Jurij Hanžel*^{1, 2}

¹ *Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana*

² *Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 89–95

Ključne besede: endoskopski ultrazvok, endoskopsko ultrazvočna drenaža žolčevodov, endoskopsko ultrazvočna holedochoduodenoanastomoza, endoskopsko ultrazvočna gastroenteroanastomoza

Keywords: endoscopic ultrasound, endoscopic ultrasound-guided biliary drainage, endoscopic ultrasound choledochoduodenostomy, endoscopic ultrasound gastroenterostomy

IZVLEČEK

Rak trebušne slinavke pogosto povzroča zaporo žolčevodov in dvanajstnika, kar močno poslabša kakovost življenja bolnikov. Standardni pristop za drenažo žolčevodov je endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP), vendar je pri napredovali bolezni pogosto neuspešen zaradi tumorskega preraščanja. Alternativni možnosti sta perkutana drenaža in drenaža, vodena z endoskopskim ultrazvokom (EUZ). Standardni pristop za razrešitev obstrukcije prebavil je vstavitev enteralne opornice ali pa kirurška gastroenteroanastomoza, v zadnjem desetletju se vse bolj uveljavlja EUZ gastroenteroanastomoza. Predstavljeni primer opisuje 74-letnega bolnika z metastatskim

ABSTRACT

Pancreatic cancer often causes obstruction of the biliary obstruction and gastric outlet obstruction, which impacts the patients' quality of life. The standard approach for biliary drainage is endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), but in advanced disease it can be unsuccessful due to tumour overgrowth. Alternative options include percutaneous drainage and endoscopic-ultrasound-guided biliary drainage (EUS-BD). The standard approach to resolving gastric outlet obstruction is enteral stenting or surgical gastroenteric anastomosis; however, in the last decade EUS-guided gastroenterostomy has emerged as an attractive therapeutic option. The case describes a 74-year-

*Jurij Hanžel, dr. med., specialist gastroenterolog

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

Email: jurij.hanzel@kelj.si

rakom trebušne slinavke in zaporno zlatenico, pri katerem sta bila dva poskusa ERCP neuspešna. Učinkovito drenažo žolčevoda smo dosegli z EUZ holedohoduodenoanastomozo, ki je omogočila hiter padec bilirubina. Kmalu zatem se je zaradi tumorske zapore dvanajstnika razvila še klinična slika visokega ileusa. Z uporabo EUZ gastroenteroanastomoze smo vzpostavili prehodnost prebavil; bolnik je lahko užival hrano ter začel s paliativnim sistemskim zdravljenjem. EUZ vodene tehnike imajo v primerjavi s perkutanimi in kirurškimi pristopi več prednosti, med drugim manj zapletov in hitrejše okrevanje. Kljub napredku ostajajo odprta vprašanja o optimalni izbiri pacientov in najprimernejši tehniki, zlasti pri sočasni biliarni in luminalni obstrukciji. Interventni EUZ predstavlja pomembno orodje v obravnavi bolnikov z napredovalim rakom trebušne slinavke.

old patient with metastatic pancreatic cancer and obstructive jaundice in whom two attempts at ERCP were unsuccessful. Effective bile duct drainage was achieved using EUS-guided choledochoduodenostomy, after which bilirubin decreased rapidly. Shortly thereafter, the patient developed gastric outlet obstruction due to tumour overgrowth. This was resolved by performing an EUS-guided gastroenterostomy; the patient was able to resume oral intake and began palliative chemotherapy. EUS-guided techniques have several advantages over percutaneous and surgical approaches, including fewer complications and faster recovery. Despite progress, questions remain regarding optimal patient selection and the most appropriate technique, especially in cases of simultaneous biliary and luminal obstruction. Interventional EUS represents an important tool in the management of patients with advanced pancreatic cancer.

UVOD

Duktalni adenokarcinom trebušne slinavke (v nadaljevanju rak trebušne slinavke) je maligna bolezen z rastočo incidenco in kratkim medianim preživetjem; petletno preživetje se je v zadnjih 30 letih povečalo s 4 na 13 % (1). Pri večini bolnikov kurativno zdravljenje ni možno (2). Pomembna zapleta raka trebušne slinavke, ki zmanjšujeta kakovost življenja bolnikov, sta zlatenica zaradi preraščanja žolčevodov in slabost z bruhanjem zaradi tumorske zapore dvanajstnika (2).

Metoda izbora za drenažo žolčevodov je endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) z vstavitvijo opornice v žolčevod (3), kar pa ni vselej mogoče, neredko zaradi tumorskega preraščanja, ki onemogoča kanilacijo žolčevoda, ki je predpogoj za vstavev opornice. Alternativi sta perkutana drenaža žolčevodov in drenaža, vodena z endoskopskim ultrazvokom (EUZ) (4). Razlikujemo tri metode drenaže žolčevodov, vodene z EUZ (EUS-guided biliary drainage). Pri EUZ rendezvous tehniki pod endosonografskim nadzorom

z iglo vstopimo v žolčevod, po njej pa skozi papilo napeljemo vodilno žico in nato opravimo ERCP kot običajno (5). Za razliko od te tehnike, ki EUZ uporabi le za vstop v žolčevod, naslednji dve metodi uporabljata EUZ tudi za vstavitev opornice: to sta EUZ holedohoduodenoanastomoza, ki z opornico poveže holedohus in dvanajstnik, in EUZ hepatikogastroanastomoza, ki intrahepatične žolčevode poveže z želodcem.

Vodilni metodi za razreševanje obstrukcije prebavil zaradi tumorja sta endoskopska vstavitev opornice in kirurška gastroenteroanastomoza (6). V splošnem je vstavitev opornice primernejša za bolnike s krajšim pričakovanim preživetjem in slabšim stanjem zmogljivosti, medtem ko je kirurška gastroenteroanastomoza lahko boljša izbira za bolnike z daljšim pričakovanim preživetjem in boljšim stanjem zmogljivosti. Leta 2012 je bila na živalskem modelu prvič opisana konstrukcija EUZ gastroenteroanastomoze (EUS gastroenterostomy) z uporabo svetlini zblizujuče kovinske opornice (lumen-apposing metal stent, LAMS) (7). Metoda je kasneje doživela nekatere prilagoditve in izboljšave ter vstopila v širšo

rabo. Njena odlika je, da, vsaj teoretično, združuje prednosti endoskopskega in kirurškega pristopa: je manj invazivna od kirurškega posega, okrevanje je hitrejše, prehodnost LAMS pa v primerjavi z enteralno opornico boljša (8).

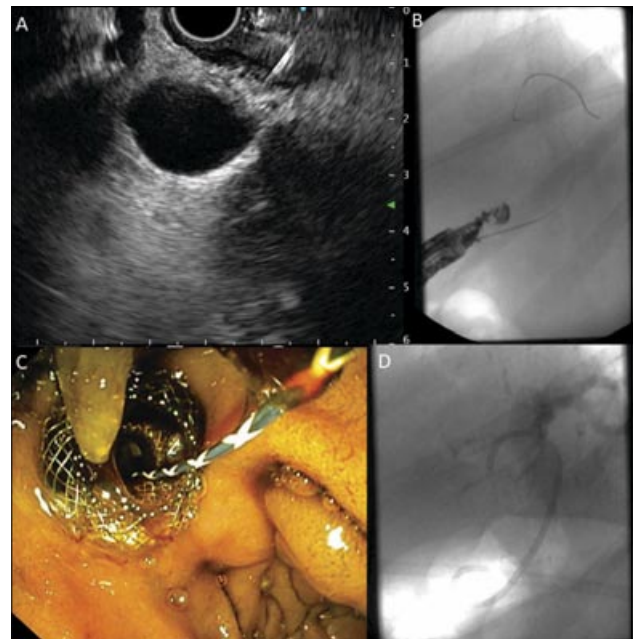
V prispevku predstavljam primer uporabe EUZ holedohoduodenoanastomoze in EUZ gastroenteroanastomoze za lajšanje simptomov pri bolniku z neresektabilnim rakom trebušne slinavke in povzemam podatke o klinični učinkovitosti in varnosti teh dveh metod.

PRIKAZ PRIMERA

Pri 74-letnem bolniku z metastatskim rakom trebušne slinavke smo na prvem pregledu v gastro-onkološki ambulanti ugotovili zlatenico s koncentracijo celokupnega bilirubina 244 $\mu\text{mol/L}$. Zaradi tumorskega preraščanja papile sta bila dva poskusa ERCP neuspešna, medtem ko je bil prehod mimo tumorja v distalni dvanajstnik z duodenoskopom še možen.

Bolnik je bil nenaklonjen perkutani drenaži žolčevodov, zato smo se odločili za EUZ holedohoduodeno anastomozo. Z linearnim ehoendoskopom smo si iz bulbusa dvanajstnika prikazali 2 cm širok žolčevod in vanj z 19 G iglo pod endosonografskim nadzorom napeljali vodilno žico do intrahepatalnih žolčevodov (sliki 1A in 1B). Po vodilni žici smo pod nadzorom EUZ v žolčevod nato razprli 6 x 8 mm LAMS (slika 1C). Skozi vstavljen LAMS smo opravili holangiografijo in za vzdrževanje prehodnosti v žolčevod skozi LAMS vstavili še 'pigtail' kateter (slika 1D). V enem tednu od posega je bilirubin upadel na 48 $\mu\text{mol/L}$, v treh tednih pa na 28 $\mu\text{mol/L}$.

Nekaj dni po konstrukciji EUZ holedohoduodenoanastomoze je bolnik pričel težiti za slabostjo in bruhanjem, ki ju uvedba tekoče prehrane v kombinaciji s prokinetično in antiemetično terapijo ni omilila. Odločili smo se za konstrukcijo EUZ gastroenteroanastomoze. Z gastroskopom smo dosegli neprehodno tumorsko zožitev descendent-



Slika 1: Konstrukcija endoskopsko ultrazvočne holedohoduodenoanastomoze.

- A. Pod nadzorom endoskopskega ultrazvoka z iglo vstopimo v razširjen žolčevod. Hiperehogena črta med sondo in žolčevodom je vodilo igle.
- B. Po igli vodilno žico napeljemo v intrahepatalne žolčevode.
- C. V žolčevod razpremo svetlini zblizujočo kovinsko opornico (lumen apposing metal stent).
- D. Skozi opornico smo napeljali še »pigtail« kateter. Kontrast dobro odteka iz dilatiranih žolčevodov.

Figure 1 illustrates the steps for creating an endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy. First, insert a needle into the dilated common bile duct under endosonographic guidance. Next, advance a guidewire through the needle into the intrahepatic bile ducts. Then, deploy a lumen-apposing metal stent within the common bile duct. Finally, insert a pigtail catheter through the stent to confirm good contrast outflow from the dilated bile ducts.

nega dvanajstnika, skozi katero smo napeljali vodilno žico v jejunum in po njej uvedli kateter za spiranje. Po katetru smo v tankočrevesne vijuge vbrizgali mešanico 0,9 % raztopine natrijevega klorida, metilenskega modrila in jodnega kontrastnega sredstva. Gastroskop smo zamenjali za linearni ehoendoskop, s katerim smo si skozi korpus želodca prikazali tankočrevesno vijugo, ki je bila hkrati dovolj blizu želodčne stene in dovolj razširjena ter vanjo razprli 15 x 10 mm LAMS (sliki 2A in 2B). Skozi razprto opornico je pritekla

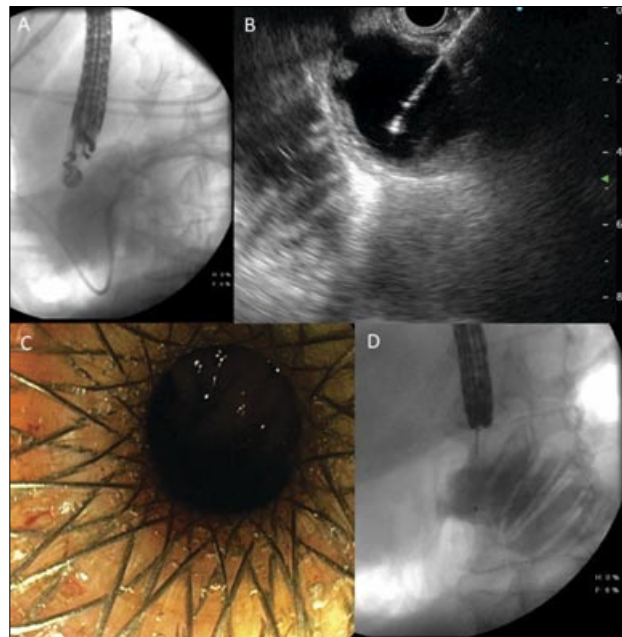
modrikasta tekočina, skozi je bilo videti normalno tankočrevesno sluznico (slika 2C). Po vbrizganju kontrastnega sredstva skozi opornico se je lumen tankega črevesa primerno obarval (slika 2D).

Rentgenska pasaža je pokazala dobro prehodno LAMS, gospod je brez težav užival tekočo in pasirano hrano, bruhal ni več. Bil je odpuščen, onkologi so ambulantno lahko uvedli paliativno sistemsko zdravljenje.

RAZPRAVA

Endoskopske tehnike imajo pomembno vlogo pri blaženju simptomov raka trebušne slinavke. Zaradi anatomskih omejitev je drenaža žolčevodov z ERCP ob zaporni zlatenici lahko nemogoča, vstavitve enteralne opornice za razrešitev zapore prebavil pa povezana z disfunkcijo opornice in potrebo po dodatnih posegih ob preraščanju tumorja. Te omejitve lahko zaobideta EUZ holedohoduodenoanastomoza, ki je oblika drenaže žolčevodov vodene z EUZ, in EUZ gastroenteroanastomoza, ki smo ju s pridom uporabili pri bolniku z metastatskim rakom trebušne slinavke, ki je trpel za simptomi obstrukcije žolčevoda in obstrukcije dvanajstnika.

Konstrukcija EUZ holedohoduodenoanastomoze je bila prvič opisana leta 2001 (9). V opisanem prvem primeru so skozi steno bulbosa dvanajstnika v žolčevod vstavili plastično opornico. Slabost takšne tehnike je možnost iztekanja žolča v peritonej, čemur so se ob nadaljnjih izpopolnitvah tehnike izognili z uporabo oplaščenih kovinskih opornic, nazadnje pa z uporabo LAMS. Tehnična uspešnost EUZ holedohoduodenoanastomoze (postavitev opornice v žolčevod, ki jih sledi iztekanje žolča v dvanajstnik) je 94 %, klinična uspešnost (upad bilirubina za najmanj 50 % od izhodiščnih vrednosti v 2–4 tednih) pa 91 % (4). Pogostnost zapletov je bila v meta-analizi 572 bolnikov 14 % (95 % interval zaupanja [IZ]: 9,7–18,8 %), najpogostejši zapleti so bili holangitis (4 %), krvavitev (4 %), iztekanje žolča v peritonej (4 %) in prosta perforacija (3 %) (10). Najpogostejši dolgoročni zaplet je disfunkcija



Slika 2: Konstrukcija endoskopsko ultrazvočne gastroenteroanastomoze.

- S katetrom tankočrevesne vijuge izpolnimo z mešanico 0,9 % natrijevega klorida, metilenskega modrila in jodnega kontrasta. Ob dilatirani vijugi je endosonografska sonda.*
- V dilatirano tankočrevesno vijugo razpremo svetlini zbližujočo kovinsko opornico (lumen apposing metal stent).*
- Razprta svetlini zbližujoča kovinska opornica, skozi katero je videti normalno tankočrevesno sluznico.*
- Skozi opornico vbrizgan kontrast odteka distalno po tankem črevesu.*

Figure 2: Creating an endoscopic ultrasound-guided gastroenterostomy.

- Using a catheter, the small bowel is distended with using a mixture of 0.9% sodium chloride, methylene blue, and iodine contrast medium. The endosonographic probe is adjacent to the dilated small bowel loop.*
- A lumen apposing metal stent is deployed into the dilated small bowel loop.*
- Small bowel mucosa is visible through the deployed stent.*
- Contrast medium injected through the stent flows freely along the small bowel, demonstrating successful access.*

opornice, mediani čas je ocenjen na 5–12 mesecev (11, 12). V zgodnjem obdobju po posegu se opornica zamaši v približno 10 % primerov (13, 14). Možni tehniki za zmanjševanje tveganja za zamašitev opornice sta vstavitve oplaščenih opornic skozi LAMS ali pa vstavitve 'pigtail' katetra, vendar je še nejasno, katera od njiju je primernejša.

Po neuspešnem ERCP pri bolnikih z *distalno* obstrukcijo žolčevoda je drenaža žolčevodov, vodena z EUZ v primerjavi s perkutano drenažo povezana z boljšim kliničnim uspehom (razmerje obetov [OR] 0,45; 95 % IZ: 0,23–0,89), manj zapleti (OR 0,23; 95 % IZ: 0,12–0,47) in manjšo potrebo po reintervencijah (OR 0,13; 95 % IZ: 0,07–0,24) ob primerljivem tehničnem uspehu (OR 1,78; 95 % IZ: 0,69–4,59) (15). Iz naštetih razlogov evropske smernice zato dajejo prednost EUZ vodeni drenaži pred perkutano drenažo v okoljih, kjer je ta metoda dostopna (4). ERCP in drenaža žolčevodov, vodeno z EUZ, kot primarno metodo drenaže žolčevodov so primerjali v štirih randomiziranih raziskavah (16–19), pri čemer so v najnovejši izmed njih uporabili LAMS (19), v preostalih pa so uporabljali samoraztezne kovinske opornice. V splošnem sta bila tehnični in klinični uspeh primerljiva za obe metodi (16–18), v raziskavi z LAMS pa je bil tehnični uspeh višji pri drenaži, vodeni z EUZ (96,2 % proti 76,3 %) (19). Prehodnost opornice po enem letu in potreba po reintervencijah se v nobeni od raziskav nista statistično značilno razlikovali, z izjemo ene od raziskav je bila primerljiva tudi pojavnost zapletov. V edini raziskavi s statistično značilno nižjo stopnjo zapletov v skupini z EUZ vodeno drenažo je bila razlika v primerjavi z ERCP dokazana na račun manjše pojavnosti pankreatitisa (16). Upoštevajoč statistično značilno krajši čas posega pri drenaži, vodeni z EUZ (19), je izbira te strategije kot primarne metode smotrna predvsem za bolnike, pri katerih zaradi anatomskih razmer pričakujemo manjšo verjetnost za uspeh ERCP, kot je bilo moč slutiti iz endoskopskega izvida prvega ERCP pri pacientu, opisanem v kliničnem primeru. Kljub spodbudnim preliminarnim podatkom, da EUZ holeodohododenoanastomoza ne ovira kasnejše kurativne resekcije jo smernice zaenkrat še odsvetujejo kot metodo prvega izbora pri bolnikih z (mejno) resektabilnimi tumorji trebušne slinavke (4).

Po začetnih raziskavah na živalih je bila prva propektivna klinična serija konstrukcij EUZ gastroenteroanastomoze pri 20 pacientih objavljena leta

2015 (20). Za konstrukcijo EUZ gastroenteroanastomoze obstaja več različnih tehnik, razlikujejo se predvsem v načinu razpetja in fiksacije tankočrevesne vijuge in morebitni uporabi vodilne žice oziroma igle (21). Nobena od tehnik nima dokazanih prednosti pred drugimi glede učinkovitosti ali varnosti, tako da je izbira odvisna od ustaljene lokalne prakse. Tehnična uspešnost (anatomsko ustrezna lega opornice ob koncu posega) EUZ gastroenteroanastomoze je 93,5 %, klinična (zmožnost peroralnega vnosa vsaj tekočine) pa 90,1 % (22). Pogostnost zapletov je ocenjena na 11,7 % (22), pri čemer med pomembnejše zaplete sodi napačna postavitve opornice 23. Glede na položaj napačno postavljene opornice ločimo štiri tipe:

- Tip 1: distalni del opornice je odprt v peritonealno votlino, tanko črevo je nepoškodovano;
- Tip 2: distalni del opornice je odprt v peritonealno votlino, tanko črevo je poškodovano;
- Tip 3: distalni del opornice je odprt v tankočrevesno vijugo, proksimalni del pa je odprt v peritonealno votlino;
- Tip 4: opornica povezuje želodec z debelim črevesom.

Daleč najpogostejši je tip 1, ki ga k sreči lahko v celoti razrešimo endoskopsko z odstranitvijo opornice in zaprtjem defekta v želodčni steni (23). Drugi pogostejši zapleti so krvavitev, peritonitis, aspiracija želodčne vsebine in zapleti, povezani s sedacijo oziroma anestezijo (22).

V retrospektivnih nerandomiziranih raziskavah, ki so primerjale postavitve opornice v lumen prebavil z EUZ gastroenteroanastomozo (24–26), je bila slednja povezana z manjšo potrebo po reintervenciji brez presežka zapletov, v eni od raziskav pa tudi z boljšim kliničnim uspehom (26). V randomizirani raziskavi s 97 pacienti je bila pogostnost reintervencij manjša pri bolnikih z EUZ gastroenteroanastomozo (4 % proti 29 %; $P = 0.002$), medtem ko v drugih izidih ni bilo statistično značilnih razlik (8). V dveh randomiziranih raziskavah, ki sta primerjali laparoskopsko kirurško gastroenteroanastomozo z EUZ gastroente-

roanastomozo (27, 28), je bila slednja podobno učinkovita, a povezana s krajšo hospitalizacijo in krajšim časom do ponovnega peroralnega vnosa hrane.

Zgoraj navedene raziskave so vrednotile učinkovitost in varnost posamezne intervencije, medtem ko je neredko, tako kot v predstavljenem primeru, potrebna razrešitev biliarne in luminalne obstrukcije. Edini večji doslej objavljeni raziskavi na to temo sta bili retrospektivni, vključenih je bilo 93 (29) oziroma 53 (30) bolnikov. V obeh raziskavah so poročali o različnih kombinacijah endoskopskih tehnik za razrešitev biliarne in luminalne obstrukcije. Ob razmeroma majhnem številu vključenih pacientov in številnih podskupinah je statistična moč za primerjavo izidov okrnjena, po podatkih ene od raziskav pa se zdi, da je učinkovitost EUZ holecistoduodenoanastomoze okrnjena v kombinaciji z vstavljenjo enteralno opornico (disfunkcija v 83 % odstotkih, mediani čas od disfunkcije 85 dni), medtem ko je EUZ holecistoduodenoanastomoza v kombinaciji z EUZ gastroenteroanastomozo povezana z nižjim odstotkom disfunkcije (31 %, mediani čas do disfunkcije 195 dni; v vseh primerih je bil vzrok disfunkcije biliarni) (29). V tej raziskavi je bila najučinkovitejša kombinacija EUZ hepatogastroanastomoze in EUZ gastroenteroanastomoze (brez epizod disfunkcije katere koli opornice v času trajanja raziskave). Izsledki druge raziskave niso bili tako enoznačni glede prednosti določenih vrst drenaže žolčevodov, vodene z EUZ: odstotek disfunkcije EUZ hepatogastroanastomoze je bil 6,3 %, EUZ holecistoduodenoanastomoze pa 3,4 % (30).

Interventni EUZ nudi nove možnosti razreševanja biliarne in luminalne obstrukcije pri malignih tumorjih pankreatobiliarnega področja. EUZ tehnike so učinkovite in varne ter imajo določene prednosti pred perkutanimi in kirurškimi pristopi. V zadnjih letih je bilo objavljenih nekaj kakovostnih randomiziranih raziskav, ki omogočajo z dokazi podprto odločanje med različnimi pristopi, seveda pa vztrajajo nerazrešene dileme o optimalni izbiri pacientov in predvsem izbiri metod drenaže med pristopi drenaže, vodene z EUZ.

ZAHVALA

Napredni endoskopski posegi zahtevajo uigrano ekipo. Za uspeh obeh posegov so bili ključni naslednji sodelavci: Suzana Cekuta, Maja Delač, Aleksandra Florjanič Colja, Monika Lazar, Eva Mislej, Majda Osterc, Helena Pajnič, Luka Strniša in Mojca Škarja.

Reference

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024; 74 (1): 12-49.
2. Stoop TF, Javed AA, Oba A, et al. Pancreatic cancer. *Lancet* (London, England) 2025; 405 (10485): 1182-202.
3. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy* 2018; 50 (9): 910-30.
4. van der Merwe SW, van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, et al. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2022; 54 (2): 185-205.
5. Dhir V, Isayama H, Itoi T, et al. Endoscopic ultrasonography-guided biliary and pancreatic duct interventions. *Dig Endosc* 2017; 29 (4): 472-85.
6. Committee ASoP, Jue TL, Storm AC, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the management of benign and malignant gastroduodenal obstruction. *Gastrointestinal endoscopy* 2021; 93 (2): 309-22.
7. Binmoeller KF, Shah JN. Endoscopic ultrasound-guided gastroenterostomy using novel tools designed for transluminal therapy: a porcine study. *Endoscopy* 2012; 44 (5): 499-503.
8. Teoh AYB, Lakhtakia S, Tarantino I, et al. Endoscopic ultrasonography-guided gastroenterostomy versus uncovered duodenal metal stenting for unresectable malignant gastric outlet obstruction (DRA-GOO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025; 10 (6): e8-e16.
9. Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, et al. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy* 2001;33(10):898-900.
10. Mohan BP, Shakhtrah M, Garg R, et al. Efficacy and Safety of Endoscopic Ultrasound-guided Choledochoduodenostomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53 (4): 243-50.
11. Poincloux L, Rouquette O, Buc E, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage after failed ERCP: cumulative experience of 101 procedures at a single center. *Endoscopy* 2015; 47 (9): 794-801.
12. Kanno Y, Koshita S, Ogawa T, et al. EUS-Guided Biliary Drainage for Unresectable Malignant Biliary Obstruction: 10-Year Experience of 99 Cases at a Single Center. *J Gastrointest Cancer* 2019; 50 (3): 469-77.
13. Fritzsche JA, Fockens P, Besselink MG, et al. Optimizing EUS-guided choledochoduodenostomy with lumen-apposing metal stents for primary drainage of malignant distal biliary obstruction (SCORPION-1p): a prospective pilot study. *Gastrointest Endosc* 2025; 101 (5): 1009-16.
14. Fritzsche JA, Fockens P, Besselink MG, et al. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy using single-step lumen-apposing metal stents for primary drainage of malignant distal biliary obstruction (SCORPION-p): a prospective pilot study. *Endoscopy* 2024; 56 (1): 47-52.
15. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85 (5): 904-14.
16. Paik WH, Lee TH, Park DH, et al. EUS-Guided Biliary Drainage Versus ERCP for the Primary Palliation of Malignant Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2018; 113 (7): 987-97.
17. Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, et al. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). *Gastrointest Endosc* 2018; 88 (1): 9-17.
18. Park JK, Woo YS, Noh DH, et al. Efficacy of EUS-guided and ERCP-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: prospective randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2018; 88 (2): 277-82.
19. Teoh AYB, Napoleon B, Kunda R, et al. EUS-Guided Choledochoduodenostomy Using Lumen Apposing Stent Versus ERCP With Covered Metallic Stents in Patients With Unresectable Malignant Distal Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Controlled Trial (DRA-MBO Trial). *Gastroenterology* 2023; 165 (2): 473-82.
20. Itoi T, Ishii K, Ikeuchi N, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography-guided double-balloon-occluded gastrojejunostomy bypass (EPASS) for malignant gastric outlet obstruction. *Gut* 2016; 65 (2): 193-5.
21. Vanella G, Leone R, Frigo F, et al. Best practices for Endoscopic Ultrasound-guided Gastroenterostomy: technical recommendations from an International modified Delphi process. *Gastrointest Endosc* 2025 [published Online First: 2025/10/21]
22. Antonelli G, Kovacevic B, Karstensen JG, et al. Endoscopic ultrasound-guided gastro-enteric anastomosis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liv Dis* 2020; 52 (11): 1294-301.
23. Ghandour B, Bejjani M, Irani SS, et al. Classification, outcomes, and management of misdeployed stents during EUS-guided gastroenterostomy. *Gastrointest Endosc* 2022; 95 (1): 80-89.
24. Ge PS, Young JY, Dong W, et al. EUS-guided gastroenterostomy versus enteral stent placement for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2019; 33 (10): 3404-11.
25. Chen YI, Itoi T, Baron TH, et al. EUS-guided gastroenterostomy is comparable to enteral stenting with fewer re-interventions in malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2017; 31 (7): 2946-52.
26. Chan SM, Dhir V, Chan YYY, et al. Endoscopic ultrasound-guided balloon-occluded gastrojejunostomy bypass, duodenal stent or laparoscopic gastrojejunostomy for unresectable malignant gastric outlet obstruction. *Dig Endosc* 2023; 35 (4): 512-19.
27. van de Pavert YL, Kastelijn JB, Besselink MG, et al. Endoscopic versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction (ENDURO): a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025 [published Online First: 2025/10/09]
28. Bang JY, Puri R, Lakhtakia S, et al. Endoscopic or surgical gastroenterostomy for malignant gastric outlet obstruction: a randomised trial. *Gut* 2025 [published Online First: 2025/09/26]
29. Vanella G, Bronswijk M, van Wanrooij RL, et al. Combined endoscopic mAnagement of BiliaRy and gastrlc OutLET obstruction (CABRIOLET Study): A multicenter retrospective analysis. *DEN Open* 2023; 3 (1): e132.
30. Bronswijk M, Vanella G, van Wanrooij RLJ, et al. Same-session double EUS-guided bypass versus surgical gastroenterostomy and hepaticojejunostomy: an international multicenter comparison. *Gastrointest Endosc* 2023; 98 (2): 225-36.



Klinična pot napotitve v gastro-onkološko ambulantno Kliničnega oddelka za gastroenterologijo, UKC Ljubljana

Clinical pathway of referral to the gastro-oncology outpatient of the Clinical department of gastroenterology, UKC Ljubljana

Saša Štupar*¹, Martin Zaplotnik², Zvezdana Hlebanja¹

¹ Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

² Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 96–99

Ključne besede: onkologija, smernice, klinična pot

Keywords: oncology, guidelines, clinical pathway

UVOD

V Gastro-onkološki ambulanti (GOA) Kliničnega oddelka za gastroenterologijo (KOGE) UKC Ljubljana zdravimo paciente z naslednjimi raki prebavil:

- hepatocelularni karcinom (HCC),
- raki žolčnih poti,
- rak trebušne slinavke in
- nevroendokrinimi neoplazmami (NEN).

V nadaljevanju je predstavljena klinična pot napotitve pacientov z raki žolčnih poti, rakom trebušne slinavke ter HCC v GOA. Obravnava pacientov z NEN je opisana v ločenem dokumentu.

Podlago za klinično pot predstavljajo smernice ESMO za rake žolčnih poti in raka trebušne slinavke ter smernice EASL in Barcelonski kriteriji (BCLC) za zdravljenje HCC.

RAKI ŽOLČNIH POTI IN TREBUŠNE SLINAVKE

Ob sumu na rak žolčnih poti ali rak trebušne slinavke najprej opravimo zamejitvene preiskave – CT abdomna in CT prsnega koša. CT naj bo opravljen največ štiri tedne pred pričetkom zdravljenja.

S CT preiskavo opredelimo značilnosti in anatomsko lokacijo primarnega tumorja:

- raki žolčnih poti: intrahepatalni, perihilarni ali distalni holangiokarcinom ali rak žolčnika,
- raki trebušne slinavke: tumorji glave, uncinatusa, trupa ali repa trebušne slinavke.

Izvid CT mora vsebovati podatke o velikosti tumorja, lokalni razširjenosti, prisotnosti metastaz ter morebitni prizadetosti žilnih in limfnih struktur. Če je mogoče, CT opravimo pred vstavitvijo opornice v žolčevod.

*Saša Štupar, dr. med., specialist gastroenterolog

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

Email: sasa.stupar@kelj.si

MR-slikanje je indicirano, kadar je CT nekonkluziven, kadar želimo natančneje opredeliti lokalno razširjenost ali prisotnosti jetrnih zasevkov, ali pri alergiji na jodno kontrastno sredstvo. V teh primerih je treba MR slikanje trebušnih organov dopolniti s CT prsnega koša (brez kontrasta).

Endoskopski ultrazvok (EUZ) je uporaben za dodatno oceno lokalne razširjenosti bolezni ali za pridobitev tkiva za histološko analizo.

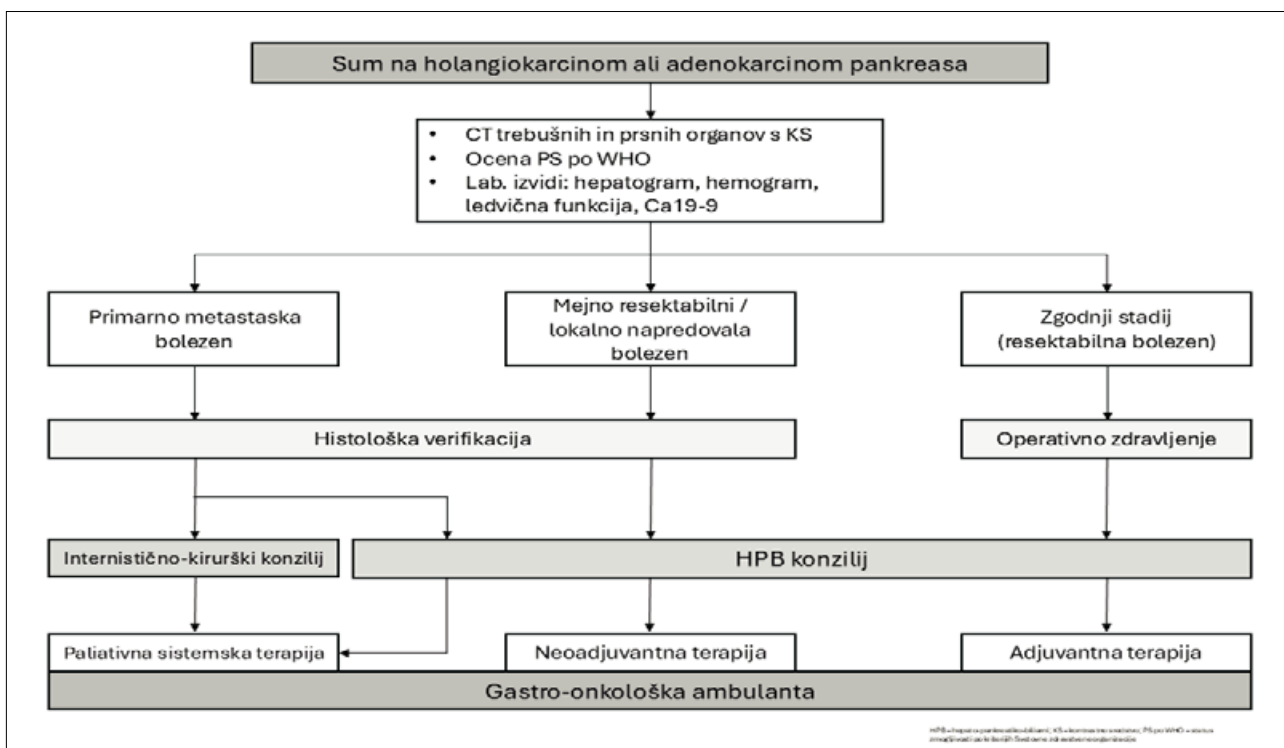
Če pacient ni kandidat za kakršnokoli kirurško zdravljenje, je pred uvedbo zdravljenja potrebna histološka verifikacija. Za lokalizirano bolezen priporočamo EUZ vodeno biopsijo, pri metastatski bolezni pa perkutana biopsija najlažje dostopnega tumorskega mesta. Pri jasno resektabilnih primerih biopsija praviloma ni potrebna, histologija se v teh primerih pridobi ob operaciji.

Smernice ESMO za zdravljenje raka trebušne slinavke dopuščajo možnost, da se lahko multidisciplinarni konzilij odloči za uvedbo sistemskega zdravljenja brez histološke potrditve, če sta bila izvedena vsaj dva neuspešna poskusa histološke

verifikacije ter se z diagnozo adenokarcinoma trebušne slinavke skladajo slikovne preiskave in povišan marker Ca19-9. Pri rakih žolčnih poti takšno priporočilo ni bilo sprejeto.

Vsi pacienti potrebujejo sveže laboratorijske izvide hepatograma, hemograma in ledvične funkcije. Pred predstavitvijo na konziliju je treba oceniti telesno zmogljivost po validiranem točkovniku (najpogosteje uporabljamo oceno stanja zmogljivosti po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije – PS po WHO) ter evidentirati komorbidnosti.

Po opravljenih preiskavah pacientovo dokumentacijo predstavimo na Hepato-pankreatiko-biliarnem (HPB) konziliju, kjer pregledamo slikovno dokumentacijo. Če je bolezen resektabilna, predlagamo kirurško zdravljenje. Če je bolezen lokalno napredovala ali je metastatska, je potrebna histološka verifikacija, nato pa pacienta po sklepu konzilija napotimo v GOA za oceno zmožnosti za paliativno sistemsko zdravljenje (shema 1). Ob odločitvi za izključno simptomatsko podporno zdravljenje to izvajamo v okviru paliativne službe področne zdravstvene ustanove.



Shema 1. Klinična pot napotitve pacientov z rakom žolčnih poti in trebušne slinavke.

HEPATOCELULARNI KARCINOM

HCC je najpogostejši primarni rak jeter. Algoritem obravnave je prikazan na shemi 2. Ob novi sumljivi leziji na ultrazvoku, CT ali MR je treba najprej opredeliti stopnjo tveganja za HCC.

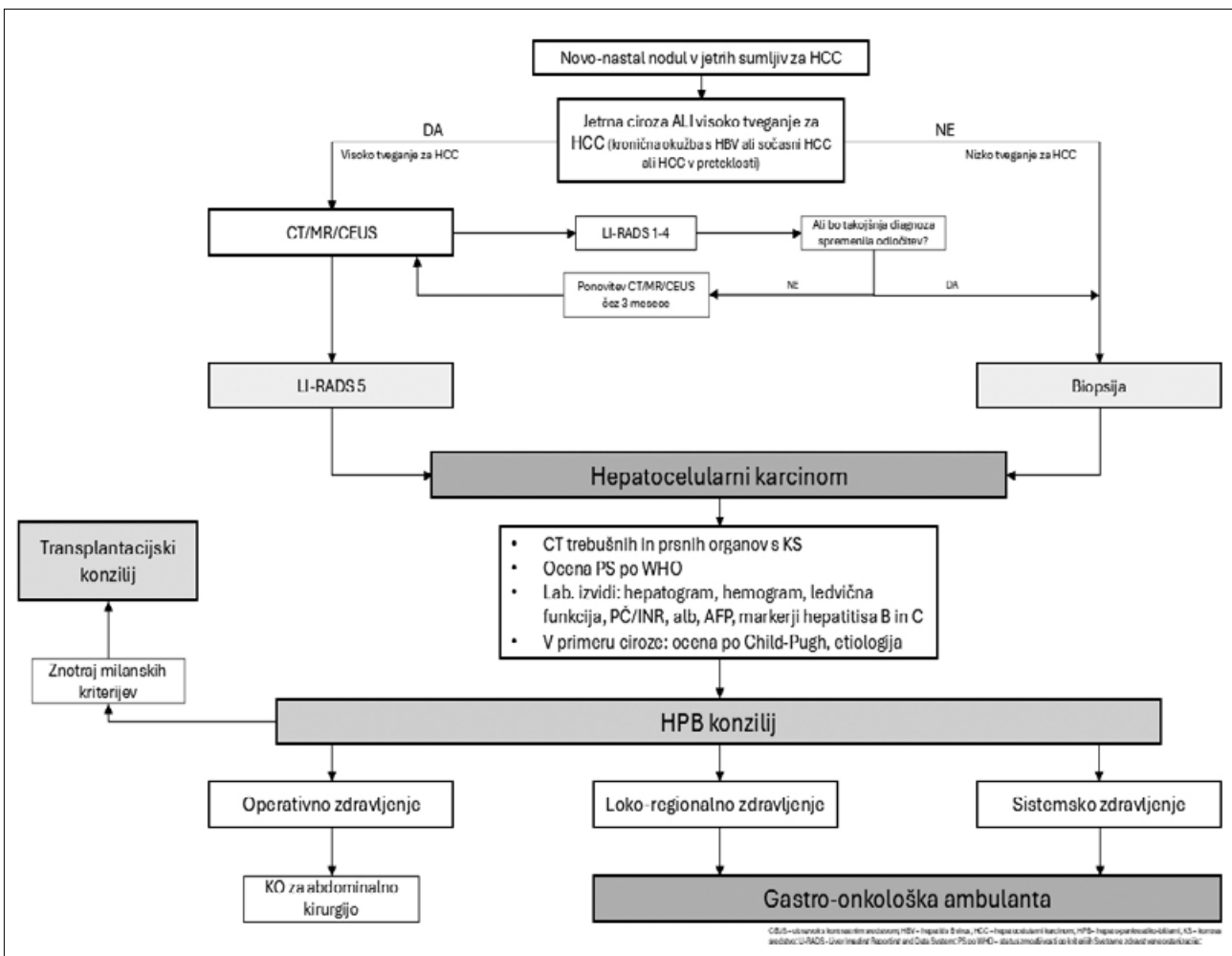
Pacienti z jetrno cirozo, kronično okužbo z virusom hepatitisa B ali že znanim HCC (aktivno zdravljenim ali anamnezo HCC v preteklosti) imajo visoko tveganje za razvoj HCC. Pri njih lezijo ovrednotimo s CT, MR ali ultrazvokom s kontrastnim sredstvom po LI-RADS sistemu (angl. *Liver Imaging Reporting and Data System*). V primeru, da gre za LI-RADS 5 lezijo, lahko diagnozo HCC postavimo brez histologije. Pri pacientih z visokim tveganjem za HCC in LI-RADS 1–4 lezijo, se lahko odločimo bodisi za biopsijo ali pa ponovitev morfoloških preiskav po treh mesecih. Pri pacien-

tih z nizkim tveganjem za HCC je biopsija za postavitev diagnoze HCC nujno potrebna. Histološka potrditev je zaželena tudi pred uvedbo sistemskega zdravljenja.

Vsem pacientom moramo opraviti CT trebušnih in prsnih organov s kontrastnim sredstvom. Indikacije za MR so podobne kot pri rakih žolčnih poti in trebušne slinavke.

Za odločitev o zdravljenju so potrebni tudi ocena telesne zmogljivosti, laboratorijski izvidi (glej shemo 2), pri jetrni cirozi ocena Child-Pugh in podatki o etiologiji jetrne ciroze.

Dokumentacija se predstavi na HPB konziliju, ki se pri izbiri zdravljenja opira na BCLC klasifikacijo (angl. *Barcelona-Clinic Liver Cancer*).



Shema 2. Klinična pot napotitve bolnikov s HCC.

HEPATO-PANKREATIKO-BILIARNI KONZILIJ

HPB konzilij poteka v UKC Ljubljana na Kliničnem inštitutu za radiologijo vsako sredo ob 9:00.

Stalni člani konzilija so radiolog, interventni radiolog, abdominalni kirurg, onkolog, gastroenterolog in radioterapevt.

Prijava poteka preko spletnega obrazca, ki je dostopen na naslovu:
<https://forms.office.com/r/EFT9uPLX2L>

Ob prijavi mora napotni zdravnik v radiološki informacijski sistem UKC Ljubljana uvoziti vse relevantne slikovne preiskave, opravljene izven UKC Ljubljana in izdati napotnico za multidisciplinarni konzilij (VZS 2655).

Pacienti, prijavljeni na konzilij do ponedeljka do 23:59, so obravnavani v istem tednu. Tisti, prijavljeni kasneje, so obravnavani naslednji teden.

V primeru nepopolne dokumentacije je prijavo treba ponovno v celoti vnesti v obrazec.

Za ustrezno obravnavo je pomembno, da so podatki natančno, pravilno in strukturirano vneseni, s jasno zastavljenim kliničnim vprašanjem. Zaželeno je, da paciente na konziliju predstavljajo njihovi lečeči zdravniki.

Sklep konzilija je v Interoperabilni hrbtenici običajno dostopen naslednji delovni dan po konziliju. Napotni zdravnik je odgovoren za seznanitev pacienta s sklepom, pojasnitev sklepa in izdajo ustreznih napotnic.

INTERNISTIČNO-KIRURŠKI KONZILIJ

Internistično-kirurški konzilij poteka vsak četrtek ob 12:00 na KOGE. Stalni člani so abdominalni kirurg, radiolog, onkolog in gastroenterolog.

Na konziliju lahko obravnavamo paciente z metastatskimi raki žolčnih poti in trebušne slinavke, za katere kirurško ali radiološko zdravljenje ni umešno. Prijave potekajo preko fizičnega obrazca Internistično-kirurškega konzilija.

GASTRO-ONKOLOŠKA AMBULANTA

Napotitev v GOA (VZS 2502P) je mogoča le za paciente s potrjeno maligno boleznijo, na podlagi sklepa ustreznega konzilija.

Sprejemamo napotnice stopnje nujnosti zelo hitro/hitro/redno. Nujnih pregledov za paciente z novo-odkrito maligno boleznijo, ki še niso bili predstavljeni na konziliju, ne izvajamo. Prav tako v GOA ne izvajamo diagnostike pri bolnikih, pri katerih se sumi na maligno bolezen.

Literatura

1. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, et al; ESMO Guidelines Committee. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023; 34 (11): 987-1002.
2. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al; ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023; 34 (2): 127-40.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2025; 82 (2): 315-74.
4. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022; 76 (3): 681-93.

NAVODILA AVTORJEM ZA PRIPRAVO PRISPEVKOV

Slovenian Journal of Gastroenterology/Gastroenterolog je zunanje recenzirana strokovna revija, ki izhaja tri do štirikrat letno. V reviji so objavljeni raziskovalni članki, prikazi primerov, strokovni članki s področja bolezni prebavil in interne medicine ter nacionalne smernice.

1.0 Splošna načela

Uredništvo sprejema prispevke, ki še niso bili objavljeni in ne bodo objavljeni kje drugje. Izjemoma lahko uredništvo sprejme v objavo že objavljen prispevek, za katerega je koristno, da doseže ciljni krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka ter zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen.

Raziskovalni članki in prikazi primerov naj bodo napisani v **angleškem jeziku**, pri čemer jih mora obvezno spremljati prevod naslova ter Abstracta in Keywords (kot Izvleček in Ključne besede) v slovenščini. Tujim piscem bomo Abstract in Keywords prevedli v slovenski jezik v uredništvu revije.

Strokovni in pregledni članki in nacionalne smernice naj bodo napisani v **slovenščini**, saj so namenjeni domačim bralcem. V angleščino naj bodo prevedeni samo Izvleček in Ključne besede (kot Abstract in Keywords).

2.0 Oblikovanje prispevka

2.1. Struktura prispevka

Splošna navodila za pisanje naj sledijo navodilom Britanskega medicinskega združenja (BMJ Journal). Navodila najdete na spletnem mestu BMJ Journals na povezavi <https://authors.bmj.com/>.

Pisava v prispevku naj bo Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Kraticam se izogibajte. Če so nujne, naj bodo izpisane, ko se prvič pojavijo. [Primer: Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB)].

Priporočamo, da za pisanje prispevka uporabite Wordov dokument **Gastroenterolog–Predloga za prispevek.docx**, ki že vsebuje vse zgoraj navedene nastavitve in hkrati tudi osnovne priporočene stile ter elemente za oblikovanje strukture prispevka. Predloga je dosegljiva tudi na članski spletni strani **Navodila avtorjem** lahko pa za predlogo zaprosite uredništvo revije preko elektronske pošte editor@slojgastroenterology.com.

2.2. Prispevke pripravite in oddajte z naslednjimi elementi:

- Spremní dopis,
- Naslovna stran,
- Izvleček,
- Glavno besedilo,
- Tabele in slike,
- Reference,
- Izjava avtorjev.

a. Spremní dopis

V spremnem dopisu na kratko razložite **temo** vašega prispevka. Tukaj tudi zapišete, če je bilo delo že objavljeno v delni obliki na kakšnem strokovnem srečanju. Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh ali živalih mora biti v poglavju Metode navedeno ustrezno soglasje pristojne komisije oziroma ustanove, da je raziskava etično sprejemljiva v skladu z načeli Helsinške deklaracije oziroma ostalimi pomembnimi dokumenti, ki obravnavajo etičnost biomedicinskih raziskav.

b. Naslovna stran:

Naslovna stran naj vsebuje **slovenski in angleški naslov**. Iz naslova mora biti razvidno glavno sporočilo članka.

Navedite vse **avtorje** s svojimi akademskimi in strokovnimi naslovi ter popoln naslov ustanove od koder posamezen avtor prihaja in kjer je delo nastalo.

Vodilni avtor je postavljen na zadnje mesto in je ločen z besedico "in" oz. "and".

Prvi avtor je praviloma eden, če pa sta dva, naj bosta imeni obeh prvih avtorjev podčrtana. V tem primeru naj bo na naslovni strani tudi dodana opomba 'prva avtorja sta prispevala enakovredno' ('both authors equally contributed').

Korespondenca je praviloma vezana na vodilnega avtorja. Izjemoma je lahko vezana na prvega avtorja. Na naslovni strani naj bo jasno zapisano, na katerega avtorja bo vezana korespondenca (torej kdo bo korespondenčni avtor). Poleg akademskega in strokovnega naslova ter popolnega naslova ustanove od koder korespondenčni avtor prihaja, navedite tudi njegov e-mail naslov, na katerega se lahko avtorji po potrebi obrnejo glede dodatnih vprašanj v zvezi s prispevkom.

c. Izvleček

V izvlečku napišite **glavno sporočilo članka**. Napisano naj bo preprosto, v dobro razumljivem jeziku. Napisano naj bo tako, da ga razume širok krog bralcev.

Raziskovalni članki naj imajo **strukturiran** izvleček.

Ostali članki (prikazi primerov, nacionalne smernice) pa naj imajo **nestrukturiran** izvleček.

– Navodila za strukturiran izvleček:

Obsega lahko do 250 besed. Kratice so nezaželeni, v podpoglavju Zaključki pa prepovedane. V izvlečku navedite predvsem nove ugotovitve. Izvleček ima naslednja poglavja: Izhodišče (Background), Namen (Aim), Material in metode (Material and Methods), Rezultati (Results), Zaključek (Conclusions), Ključne besede (Keywords).

Izvleček (Abstract) in Ključne besede (Keywords) je potrebno prevesti v slovenščino. Prevod naj bo natančen.

Poglavja strukturiranega izvlečka:

Izhodišče (Background):

Opišite problem, ki ga naslavlja delo. Razložite, kaj je neznan na področju dela. Navedete dileme, ki se jih loti vaše delo.

Namen (Aim):

Opišite namen dela, torej kaj poskušate v svojem članku razjasniti oziroma proučiti in se navezuje neposredno na poglavje Izhodišče.

Material in metode (Material and Methods):

Opišite metode, ki ste jih uporabili v svojem članku. To poglavje naj bo kratko, saj jih natančen bralec lahko prebere kasneje v članku.

Rezultati (Results):

Temu poglavju namenite največ prostora. Podajte rezultate, ki so pomembni za razumevanje glavnega sporočila članka. Rezultate napišite natančno (povprečna vrednost s standardnim odklonom ali intervalom zaupanja, mediana vrednost z interkvartilnim razponom ...). Dodajte vrednosti statistične signifikance oziroma intervala zaupanja.

Zaključek (Conclusions):

Na kratko navedite glavno sporočilo in ugotovitev svojega članka. Napišete samo tiste zaključke, ki izvirajo iz vaših rezultatov. Kratice so v tem delu prepovedane.

Ključne besede (Keywords):

Navedite 4-7 ključnih besed (besed, ki so v naslovu ne uporabite, saj te iskalniki že avtomatsko prepoznajo).

– Navodila za nestrukturiran izvleček:

Nestrukturiran izvleček naj vsebuje do 250 besed. Nestrukturiranega izvlečka ne delite na podpoglavja, ampak ga zapišete kot enotno besedilo. V tem kratkem besedilu poskušajte opisati svoje glavne najdbe oz. sporočilo vašega članka.

Izvleček je potrebno prevesti v angleščino.

Na koncu navedete Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (Keywords).

d. Glavno besedilo:

Glavno besedilo **raziskovalnih člankov** naj ima naslednja poglavja: *Uvod (Introduction)*, *Material in metode (Materials and Methods)*, *Rezultati (Results)*, *Razprava (Discussion)*.

Znotraj teh poglavij lahko avtorji po svoji presoji naredijo podpoglavja, če s tem dosežejo večjo preglednost.

Struktura ostalih člankov (prikazi primerov, nacionalne smernice, ...) **ni predpisana** in jo lahko pisec prilagodi po svoji potrebi na način, ki je najbolj primeren za določen članek.

Poglavja raziskovalnega članka:

Uvod (Introduction):

Razložite problem, ki se ga članek loteva. Upoštevajte, da gre za bralce z veliko predhodnega znanja, zato ni potrebno razlagati tistega kar pričakujemo, da naši bralci dobro poznajo. Predstavite zadnja dognanja iz literature in morebitne pomanjkljivosti. Na koncu uvoda v ločenem odstavku razložite kakšen je namen vašega dela.

Material in metode (Materials and Methods):

Natančno opišete metode in proučevane bolnike. Priporočamo delitev v podpoglavja, saj tako močno olajšate branje članka. Opišete statistične metode. Opišete in ustrezno citirate dovoljenja etične komisije. Opišete značilnosti izvedbe raziskave, vzorec ki ga proučujete (npr. randomizacijo, dvojno slepi poskus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom, itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

Rezultati (Results):

Opišete natančno in analizirajte z ustreznimi statističnimi testi. Zaželeno je, da čim več rezultatov prikažete v obliki tabel in slik. Tabele in slike naj, če je le mogoče, ne vsebujejo kratic. Lahko so barvne, saj bodo tako dobro vidne v elektronski obliki. Upoštevajte pa tudi, da bo tiskana verzija črno-bela. Tabele in slike smiselno vstavite v besedilo prispevka – oštevilčite jih ločeno po vrstnem redu, na vsako tabelo in sliko se je treba sklicevati v besedilu. Vsaka tabela in slika naj imata naslov v slovenskem in angleškem jeziku.

Razprava (Discussion):

Vsebuje komentarje vseh vaših rezultatov. Svoje rezultate primerjate z literaturo in poskušajte razložiti morebitne razlike med svojimi rezultati in rezultati drugih. V zadnjem odstavku povzamete glavno sporočilo in nakazete nadaljnje poti raziskovanja svojega raziskovalnega problema.

e. Tabele in slike

Tabele in slike naj bodo narejene na tak način, da jih bo bralec razumel brez branja celotnega članka. Če je le mogoče, naj bodo brez kratic. Če so kratice res nujne, naj bodo razložene ob vznožju tabele ali slike.

Tabele (Tables):

Vsaka tabela naj ima svoj naslov, ki ga zapišete nad tabelo. V primeru, da tabela potrebuje opombe, jih zapišete v vznožje tabele. Tabele so vstavljene v besedilo članka in so označene po vrsti, glede na vrstni red pojavljanja v besedilu (slovenski članki: Tabela 1, Tabela 2, ...; angleški članki: Table 1, Table 2, Table 3 ...). Tabele naj bodo oblikovane kot tabele v urejevalniku besedila (npr. preko opcije Insert Table). Lahko jih tudi prenesete iz programa Excel kot tabelo. Pri tem je pomembno, da jih NE prenesete kot sliko, saj jih v tem primeru ne moremo oblikovati. Slovenski članki naj imajo poleg slovenskega naslova tabele tudi angleški prevod naslova tabele (da ga lahko razumejo tuji). Angleški članki ne potrebujejo prevoda naslova tabele v slovenščino.

Slike (Figures):

Slike priložite kot ločene datoteke. Slike naj bodo v formatu visoke resolucije (npr. .jpg ali .tif v resoluciji 300 dpi). V tekstu jasno označite, kje naj se pojavi določena slika. To storite tako, da v oklepaju na zelenem mestu v tekstu, navedete zaporedno številko slike (slovenski članki: Slika 1, Slika 2, ...; angleški članki: Figure 1, Figure 2 ...). Vsaka slika potrebuje besedilo k sliki (naslov in kratko razlago). Besedilo k sliki zapišete v tem poglavju za vsako sliko posebej. Slovenski članki naj imajo poleg slovenskega besedila k sliki tudi angleški prevod besedila k sliki (da ga lahko razumejo tuji). Angleški članki ne potrebujejo prevoda besedila k sliki v slovenščino.

f. Reference:

Vsako navajanje trditve ali dognanj drugih morate podkrepiti z referenco, na katero se v besedilu sklicujete z zaporedno arabsko številko v oklepaju. Za citiranje uporabite stil citiranja Britanskega zdravniškega združenja (ang. BMJ reference style). Natančna navodila in primere citiranja najdete na njihovi spletni strani 'BMJ Author Hub' oz. na naslednji povezavi: <https://authors.bmj.com/writing-and-formatting/formatting-your-paper/>. Priporočamo uporabo orodja za citiranje literature (npr.: Zotero, Mendeley, EndNote ...), saj je tako možnost napake manjša. V orodju za citiranje uporabite slog 'BMJ'. Pred oddajo prispevka prosimo preverite še ročno, če so citati v skladu z navodili 'BMJ'. Pri citiranju navedete prve tri avtorje. Če je avtorjev več dodate na koncu 'et al'.

Nekateri primeri pravilnega citiranja (več na spletni strani 'BMJ'):

Članek objavljen v tiskani reviji:

1. Koziol-McLain J, Brand D, Morgan D, et al. Measuring injury risk factors: question reliability in a statewide sample. *Inj Prev* 2000; 6:148-50.

Članek objavljen v spletni verziji revije (ki še ni objavljen v tiskani obliki):

2. Dark P, Dunn G, Chadwick P, et al. The clinical diagnostic accuracy of rapid detection of healthcare-associated bloodstream infection in intensive care using multipathogen real-time PCR technology. *BMJ Open* 2011; 1:e000181. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000181.

Članek v suplementu:

3. Mugosa A, Cizmovic M, Lakovic T, et al. Accelerating progress on effective tobacco tax policies in Montenegro. *Tobacco Control* 2020; 29:s293-s299.

Izvleček:

4. Bricca A, Swithenbank Z, Scott N, et al. 21 Predictors of recruitment in randomised controlled trials of smoking cessation: meta-regression analyses from the IC-SMOKE systematic review project. Abstract competing for the 'doug altman scholarship'. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2019; 24:A52-A53.

Knjiga:

5. Howland J. Preventing Automobile Injury: New Findings From Evaluative Research. Dover, MA: Auburn House Publishing Company 1988:163-96.

Poglavje v knjigi:

6. Nagin D. General deterrence: a review of the empirical evidence. In: Blumstein A, Cohen J, Nagin D, eds. Deterrence and Incapacitation: Estimating the Effects of Criminal Sanctions on Crime Rates. Washington, DC: National Academy of Sciences 1978:95-139.

Elektronski vir:

7. Extraintestinal Complications of IBD. Crohns Colitis Found. <https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-is-ibd/extraintestinal-complications-ibd> (accessed 7 Dec 2022).

g. Izjava avtorjev

Prispevku, namenjenemu za objavo, mora biti priložena 'Izjava avtorjev prispevkov', ki jo najdete na spletni strani Izjava avtorjev ali pa za predlogo zaprosite uredništvo preko e-pošte editor@sløjgastroenterology.com.

Izjavo naj podpisajo vsi avtorji (lastnoročno ali digitalno), izpolnjeno in podpisano izjavo pa priložite članku, ko ga pošiljate uredništvu v recenzijo. Navodila za popolnito in pošiljanje izjave se nahajajo v predlogi izjave in na spletni strani.

3.0 Oddaja prispevkov

Prispevke pošljite po elektronski pošti na naslov:

editor@sløjgastroenterology.com

ali na naslov

Uredništvo Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog
Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Prispevku priložite vse potrebne priloge našete v navodilih avtorjem.

4.0 Uredniško delo

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje drugim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke. Popravljen prispevek nato vrnejo avtorjem v pregled. Vsebinsko prispevka ocenita dva strokovna recenzenta, ki ju avtorji ne poznajo, prav tako strokovna recenzenta nista seznanjena z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Po končanem uredniškem delu dobi avtor svoje delo v pregled, odobritev ter upoštevanje popravkov.

Pred objavo avtor dobi po elektronski pošti v vpogled tudi delovno pdf datoteko s prelomom oblikovanega članka (krtačni odtis), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskovnih napak in pa opozorila na morebiti manjkajoče ali neustrezno postavljene slike ali tabele ali neustrezne sklice na elemente, vsebovane v prispevku. Končna verzija članka lahko oblikovno nekoliko odstopa zaradi morebitne dodatne prilagoditve prelomu.

Odgovor z morebitnimi pripombami je potrebno vrniti v dveh dneh, sicer razumemo, kot da se avtor s popravki in prelomom prispevka strinja.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS FOR THE PREPARATION OF PAPERS

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog is an externally peer-reviewed professional journal that is published three to four times a year. The journal publishes research articles, case reports, and professional articles in the field of gastrointestinal diseases and internal medicine, as well as national guidelines.

1.0 General principles

The editors accept contributions that have not yet been published and will not be published elsewhere. Exceptionally, the editors may accept for publication an already published article for which it is useful to reach the target readership (e. g. clinical guidelines and recommendations), whereby the authors must inform the editors of this when submitting the article and ensure the agreement of the editor-in-chief of the journal where the article has already been published.

Research articles and case reports should be written in **English** and must be accompanied by a translation of the title of the article, Abstract and Keywords (such as Izleček and Ključne besede) in Slovenian. For foreign writers, the Abstract and Keywords will be translated into Slovenian by the editorial office of the magazine.

Professional and overview articles and national guidelines should be written in **Slovenian**, as they are intended for domestic readers. Only the Abstract and Keywords should be translated into English (as Abstract and Keywords).

2.0 Designing the contribution

2.1. Structure of the contribution

General guidelines for writing should follow the guidelines of the British Medical Association (BMJ Journal). Instructions can be found on the BMJ Journals website at <https://authors.bmj.com/>. The font in the paper should be Times New Roman, font size of 12 pt, line spacing of 1.5 and margin width of 2.5 cm. Avoid abbreviations. If they are necessary, they should be listed when they first appear. [Example: Chronic Inflammatory Bowel Disease (IBD)]. We recommend that you use the document 'Gastroenterolog - Article template.docx' to write the paper, which already contains all the settings mentioned above and the basic recommended styles for creating the document, as well as all the required elements of the paper's structure. The template is available on the website with the [Instruction to Authors](#) or you can request a template from the editors via email at editor@sljgastroenterology.com.

2.2. Prepare and submit contributions with the following items:

- a. Accompanying letter,
- b. Cover, home page,
- c. Extract,
- d. The main text,
- e. Tables and figures,
- f. References,
- g. Authors' statement.

a. Accompanying letter

Briefly explain the **topic** of your paper in the cover letter. You also write here if the work has already been published in partial form at a professional meeting. In the case of contributions dealing with research on humans or animals, the appropriate consent of the competent committee or institution must be stated in the chapter Methods, that the research is ethically acceptable by the principles of the Declaration of Helsinki or other important documents dealing with the ethics of biomedical research.

b. Cover/The Title page

The Cover/Title page should contain a **Slovenian and English title**. The main message of the article should be evident from the title. List all **authors** with their academic and professional titles and the full address of the institution where each author comes from and where the work was created. The **leading author** is placed last and is separated by the word 'and'. As a rule, the **first author** is one, but if there are two, the names of

both first authors should be underlined. In this case, the note 'both authors equally contributed' should also be added to the title page. As a rule, **correspondence** is bound to the lead author. Exceptionally, it can be linked to the first author. The title page should clearly state to which author the correspondence will be attached (i. e. who will be the corresponding author). In addition to the academic and professional title and the full address of the institution from which the corresponding author comes, also indicate his e-mail address, to which the authors can contact, if necessary, regarding additional questions related to the contribution.

c. Extract

Write the **main message of the article** in the abstract. It should be written simply, in well-understood language. It should be written in such a way that it can be understood by a wide range of readers. Research articles should have a structured abstract. Other articles (case reports, national guidelines) should have an unstructured abstract.

- Instructions for structured extract:

It can contain up to 250 words. Abbreviations are undesirable and prohibited in the Conclusions subsection. In the subsection Abstract, mention only the new findings. The Abstract has the following chapters: Background, Aim, Material and Methods, Results, Conclusions, and Keywords. The Abstract and Keywords must be translated into Slovenian. The translation should be accurate.

Structured extract chapters:

Background:

Describe the problem the work addresses. Explain what is unknown in the field of work. You list the dilemmas your work tackles.

Aim:

Describe the purpose of the work, i. e. what you are trying to clarify or examine in your article and it is directly linked to the Background chapter.

Material and Methods:

Describe the methods you used in your article. This chapter should be kept short, as the careful reader can read them later in the article.

Results:

Give this chapter the most space. Give results that are relevant to understanding the main message of the article. Write the results exactly (average value with standard deviation or confidence interval, median value with interquartile range ...). Add statistical significance or confidence interval values.

Conclusions:

Briefly state the main message and conclusion of your article. You write only those conclusions that come from your results. Abbreviations are prohibited in this section.

Keywords:

Enter 4-7 keywords (do not use words that are in the title, as search engines already automatically recognize them).

- Instructions for unstructured extract:

The unstructured abstract should contain up to 250 words. Do not divide the unstructured extract into subsections; write it as a unified text. In this short text, try to describe your main findings or the message of your article. The abstract must be translated into Slovenian. In the end, you list keywords in English and Slovenian.

d. Main text:

The main text of **research articles** should **have the following chapters**: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. The authors can create subchapters within these chapters at their judgement if this achieves greater transparency.

The structure of other articles (case studies, national guidelines, etc.) is **not prescribed** and the writer can adapt it according to their needs in the way that is most suitable for a specific article.

Research paper chapters:

Introduction:

Explain the problem the article is addressing. Note that this is for readers with a lot of prior knowledge, so there is no need to explain what we expect our readers to know well. Present the latest findings from the literature and any shortcomings. At the end of the introduction, in a separate paragraph, explain the purpose of your work.

Materials and Methods:

You describe in detail the methods and the patients studied. We recommend dividing the article into sub-chapters, as this makes the article much easier to read. Describe statistical methods. You describe and properly cite the permissions of the ethics committee. Describe the characteristics of the research design, the sample you are studying (e. g. randomization, double-blind trial, cross-over testing, placebo testing, etc.), standard values for tests, and temporal relationship (prospective, retrospective study).

Results:

Describe accurately and analyse with appropriate statistical tests. It is desirable to display as many results as possible in the form of tables and figures. Tables and figures should, if possible, not contain abbreviations. They can be in colour, as they will be so easily visible in electronic form. Also, note that the printed version will be black and white. Insert tables and figures in the text of the paper in a meaningful way – number them separately in order, each table and figure must be referred to in the text. Each table and figure should have a title in Slovenian and English.

Discussion:

Contains comments on all your results. Compare your results with the literature and try to explain any differences between your results and those of others. In the last paragraph, you summarize the main message and indicate further ways of exploring your research problem.

e. Tables and figures

Tables and figures should be made in such a way that the reader can understand them without reading the entire article. If possible, they should be without abbreviations. If abbreviations are really necessary, they should be explained at the foot of the table or figure.

Tables:

Each table should have its title, which you write above the table. If the table needs notes, write them at the foot of the table. Tables are inserted into the text of the article and are marked by type, according to the order of appearance in the text (Slovene articles: Tabela 1, Tabela 2, ...; English articles: Table 1, Table 2, Table 3 ...). Tables should be formatted as tables in a text editor (e. g. via the Insert Table option). You can also download them from Excel as a table. It is important that you DO NOT download them as an image, as in this case, we cannot format them. In addition to the Slovenian table title, Slovenian articles should also have an English translation of the table title (so that foreigners can understand it). English articles do not need a translation of the title of the table into Slovenian.

Figures:

Attach images as separate files. Images should be in high resolution format (e. g. .jpg or .tif in 300 dpi resolution). In the text, indicate where a particular image should appear. You do this by stating the serial number of the image in parentheses at the desired place in the text (Slovene articles: Slika 1, Slika 2 ...; English articles: Figure 1, Figure 2 ...). Each image needs a caption (title and brief description). Write the text for each picture in this chapter for each picture separately. In addition to the Slovenian text accompanying the picture, Slovenian articles should also have an English translation of the text accompanying the picture (so that foreigners can understand it). English articles do not need a translation of the text accompanying the picture into Slovenian.

f. References:

Any citation of the claim or findings of others must be supported by a reference, which is referred to in the text by a sequential Arabic number in parentheses. For citations, use the BMJ reference style. Detailed instructions and citation examples can be found on their 'BMJ Author Hub' website at the following link: <https://authors.bmj.com/writing-and-formatting/formatting-your-paper/>. We recommend using a literature citation tool (e.g.: Zotero, Mendeley, EndNote ...), as this way the possibility of error is smaller. Use the BMJ style in the citation tool. Before submitting the paper, please check manually if the citations are by the BMJ instructions. When citing, please cite the first three authors. Add 'et al.' at the end if there are more authors.

Some examples of correct citations (more on the BMJ website):

Article published in a printed magazine:

1. Koziol-Mclain J, Brand D, Morgan D, et al. Measuring injury risk factors: question reliability in a statewide sample. *Inj Prev* 2000; 6:148-50.

Article published in the online version of the magazine (which has not yet been published in print):

2. Dark P, Dunn G, Chadwick P, et al. The clinical diagnostic accuracy of rapid detection of healthcare-associated bloodstream infection in intensive care using multi-pathogen real-time PCR technology. *BMJ Open* 2011; 1:e000181. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000181.

Article in the supplement:

3. Mugosa A, Cizmovic M, Lakovic T, et al. Accelerating progress on effective tobacco tax policies in Montenegro. *Tobacco Control* 2020; 29:s293-s299.

Extract:

4. Bricca A, Swithenbank Z, Scott N, et al. 21 Predictors of recruitment in randomized controlled trials of smoking cessation: meta-regression analysis from the ICSMOKE systematic review project. Abstract competing for the 'Doug Altman scholarship'. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2019; 24: A52-A53.

Book:

5. Howland J. Preventing Automobile Injury: New Findings from Evaluative Research. Dover, MA: Auburn House Publishing Company 1988:163-96.

Book Chapter:

6. Nagin D. General deterrence: a review of the empirical evidence. In: Blumstein A, Cohen J, Nagin D, eds. Deterrence and Incapacitation: Estimating the Effects of Criminal Sanctions on Crime Rates. Washington, DC: National Academy of Sciences 1978:95-139.

Electronic resource:

7. Extraintestinal Complications of IBD. Crohn's Colitis Found. <https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-is-ibd/extraintestinal-complications-ibd> (accessed 7 Dec 2022).

g. Authors' statement

The contribution intended for publication must be accompanied by the 'Statement of the authors of the contribution', which can be found on the website Declaration of Authors or you can ask the editors for a template via email editor@slojgastroenterology.com. The statement should be signed by all authors (by hand or digitally), and the completed and signed statement should be attached to the article when you send it to the editors for review. Instructions for completing and sending the declaration can be found in the declaration template and on the website.

3.0 Submission of contributions

Send contributions by e-mail to:

editor@slojgastroenterology.com

or to the address:

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterology editorial office, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia.

Attach all the necessary attachments listed in the instructions to the authors of the paper.

4.0 Editorial work

The editor-in-chief reviews each submitted contribution and decides on inclusion in the editorial process. Contributions included in the editorial process are forwarded to other members of the editorial board, who take care of technical and stylistic corrections. The revised paper is then returned to the authors for review. The content of the paper is evaluated by two expert reviewers who are unknown to the authors, and the expert reviewers are also not aware of the identity of the authors. The contribution is also reviewed by proofreaders for the Slovenian and English languages. After finishing the editorial work, the author gets his work reviewed, approved and corrections taken into account. Before publication, the author also receives a working pdf file with a break of the designed article (brush print) by e-mail, but at this stage, we only take into account corrections of typographical errors and warnings about possible missing or inappropriately placed images or tables or inappropriate references to elements contained in the paper. The final version of the article may deviate slightly due to possible additional adjustments to the fold. The answer with any comments must be returned within two days, otherwise, it will be understood that the author agrees with the corrections and breaks in the paper.