

Dan jeter
2022



Jetrna ciroza in zapleti

Andreja Ocepek, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, KIM

Jetra - malo drugače...

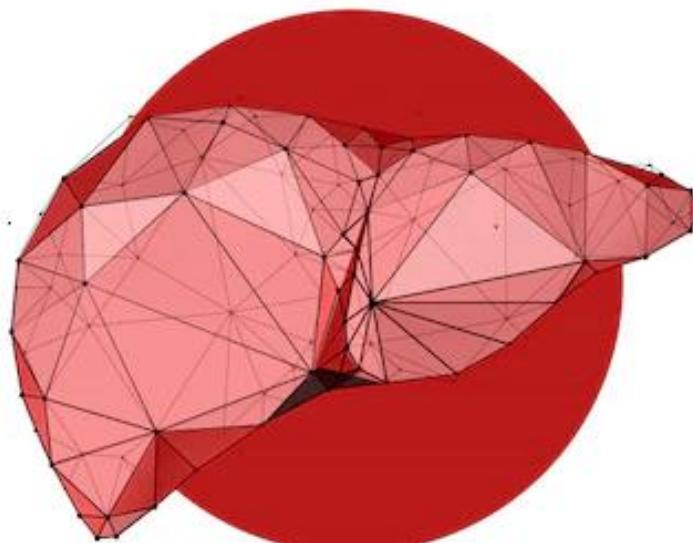
DEJSTVA o jetrih

Drugi največji organ za kožo

Največji solidni organ

Edini organ sposoben
popolne regeneracije

Organ, ki ga skrbi
tvoja telesna teža



Pomagajo pri metabolizmu hormonov

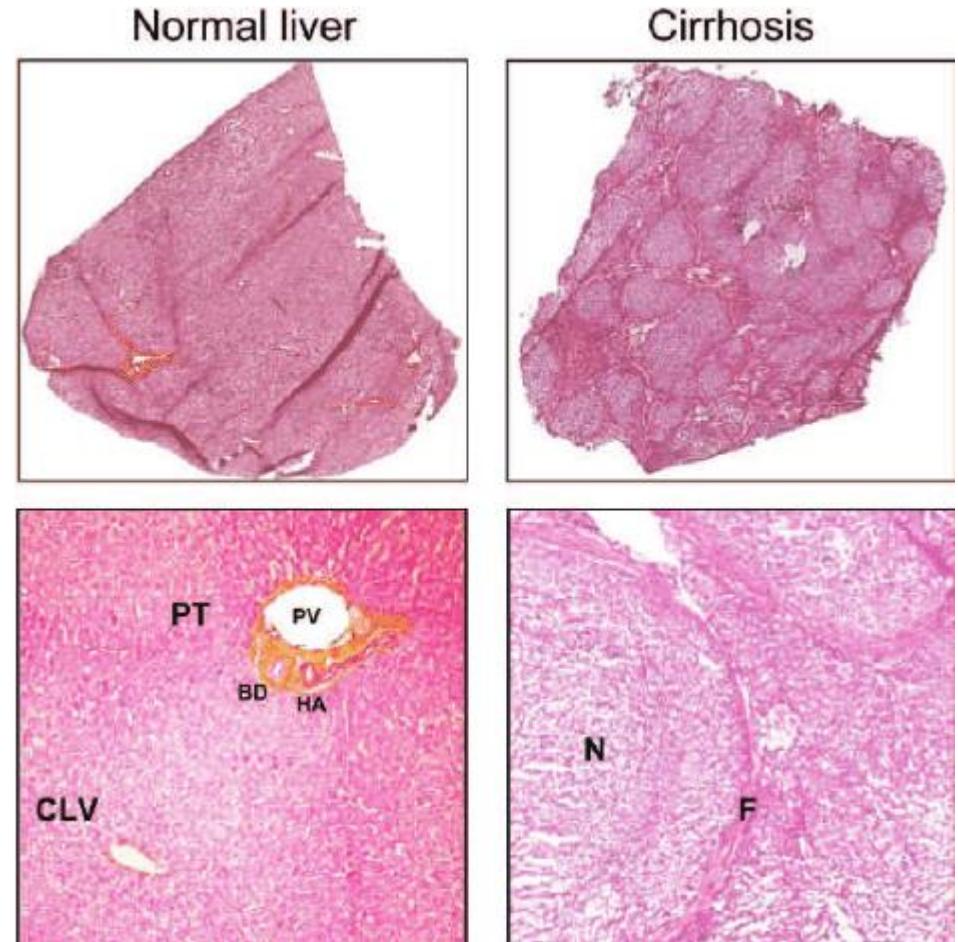
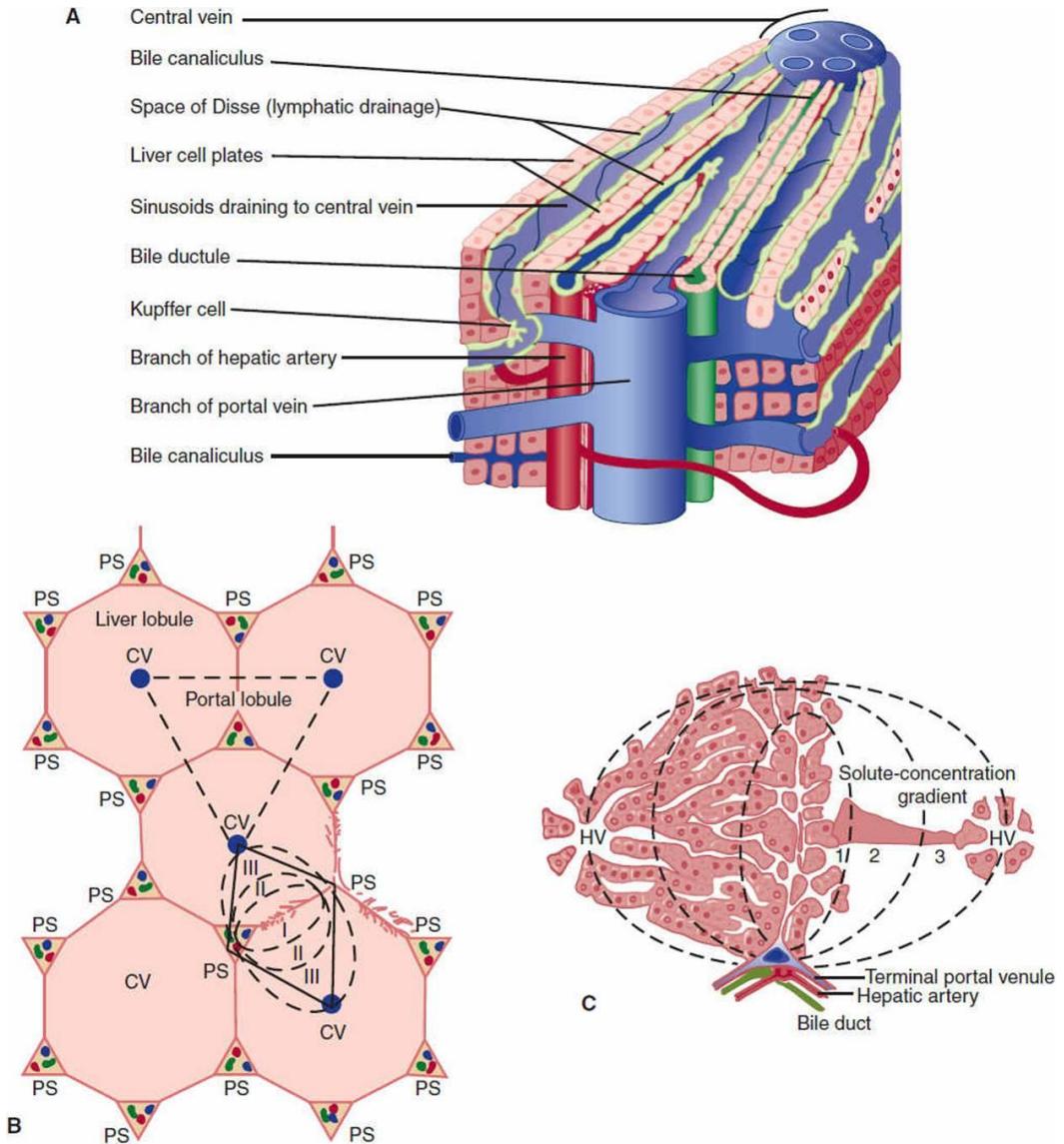
Skladiščijo vitamine
in minerale

Ustvarjajo beljakovine,
tudi koagulacijske
faktorje

Določajo nivo
holesterola

Imajo 500
različnih funkcij

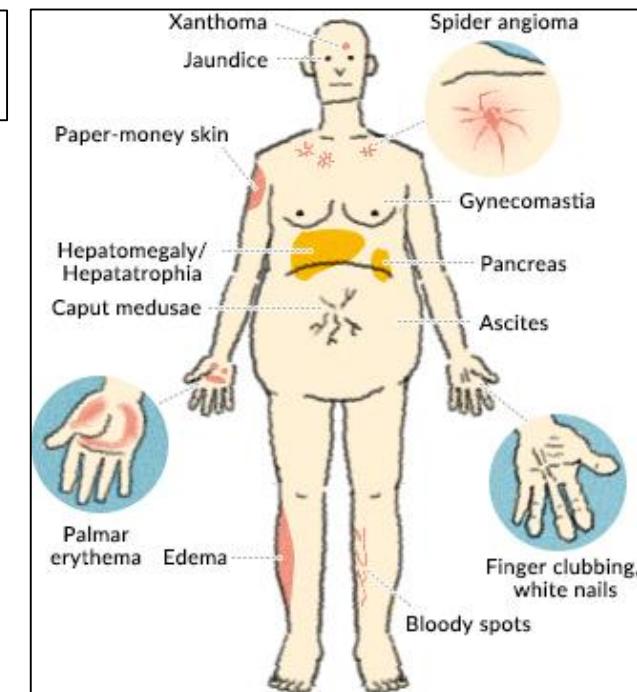
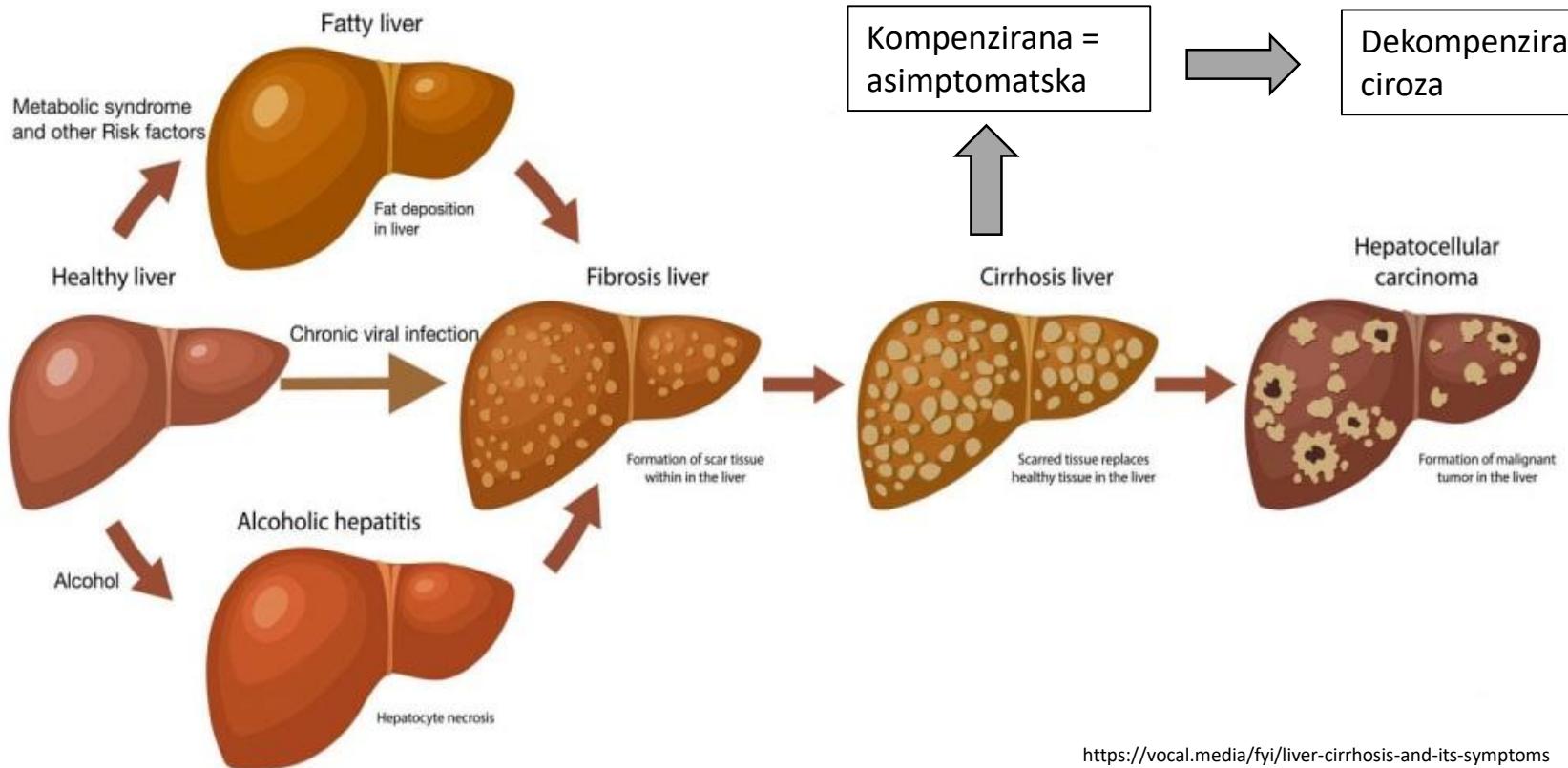
Normalna arhitektura jeter



https://www.researchgate.net/figure/Histological-features-of-normal-liver-and-cirrhosis-Tissue-sections-of-4-m-m-thickness_fig1_233812688

Kaj je ciroza jeter?

- Je progresivna okvara jeter
- Značilna je difuzna poškodba z nekrozo hepatocitov, fibrozo ter pretvorbo normalnega jetrnega tkiva v strukturno nenormalne nodule



Epidemiologija

Leta 2017:

- 10,4 milijona primerov dekomp. jetrne ciroze
- 112 milijonov primerov komp. jetrne ciroze (podcenjeno!)
- zaradi jetrne ciroze umrlo 1,32 milijona ljudi ali 2,4% vseh smrti na svetu
- Vodilni vzroki ciroze:
 1. virusni hepatitisi B in C (nerazvite dežele),
 2. alkohol (vzhodna Evropa in centralna Azija),
 3. ne-alkoholna zamaščenost (NAFLD/NASH) (razvite dežele)

Podatki za svet, 2017

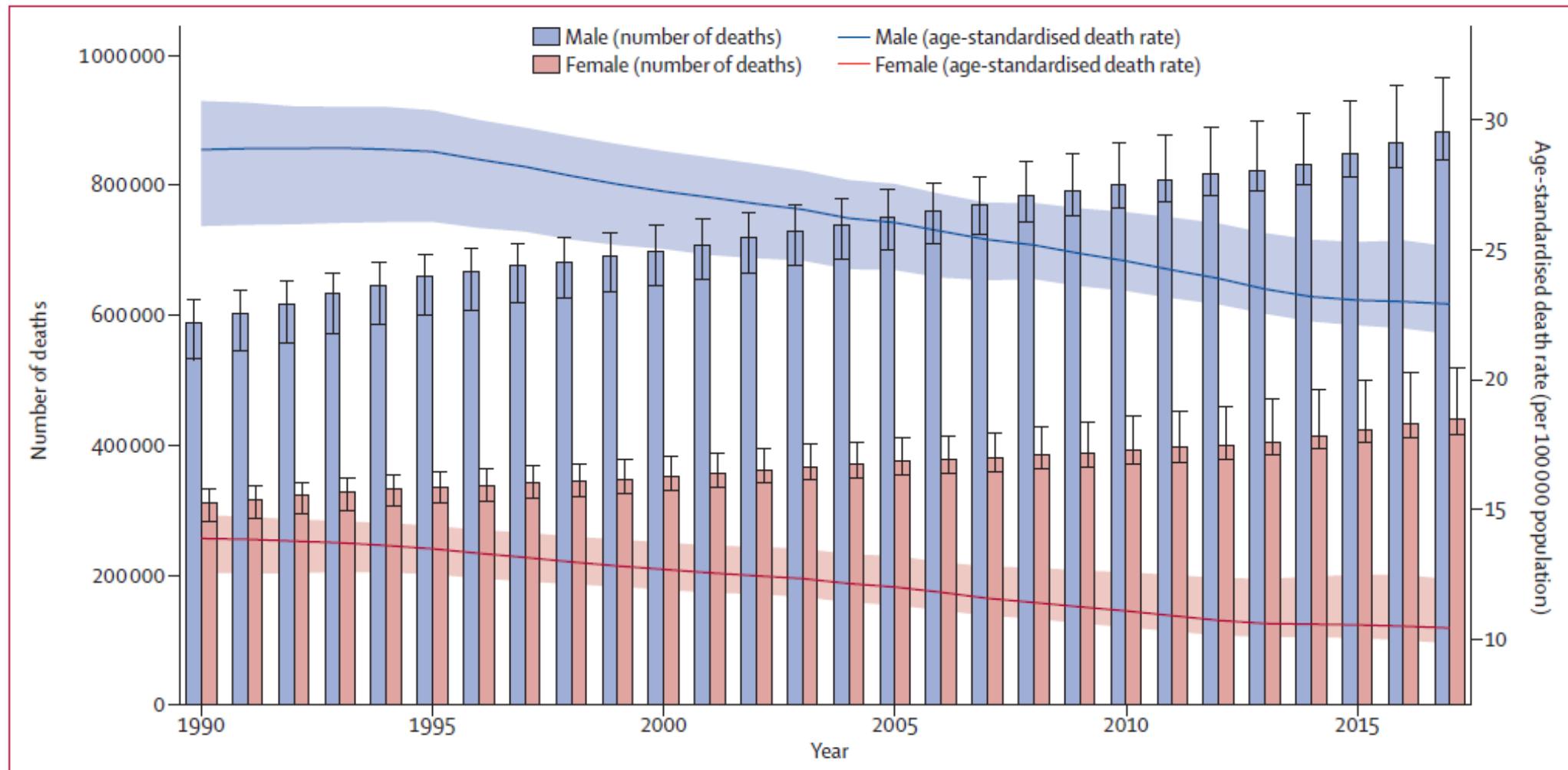
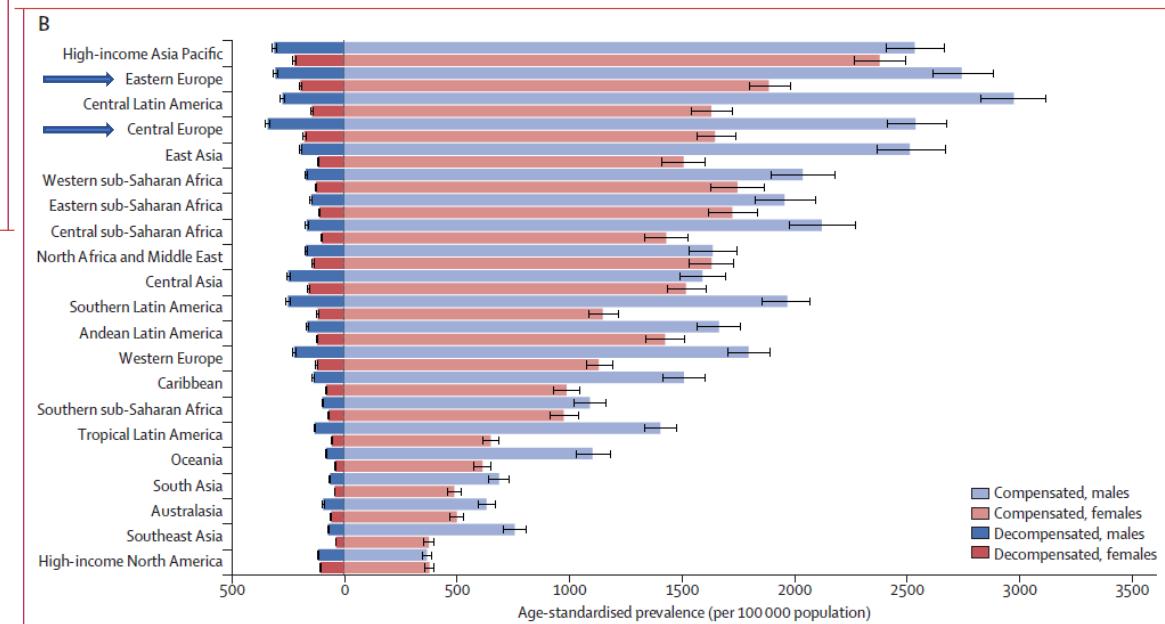
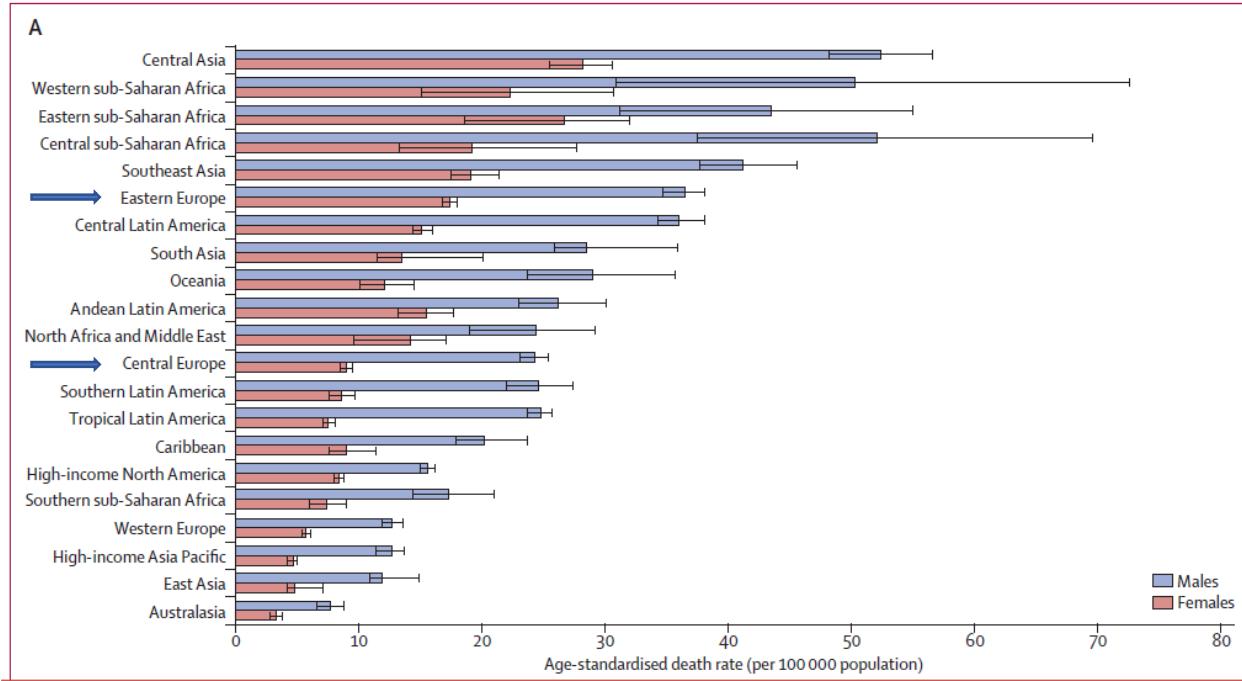


Figure 1: Counts and age-standardised rates of cirrhosis death at the global level by sex, 1990–2017

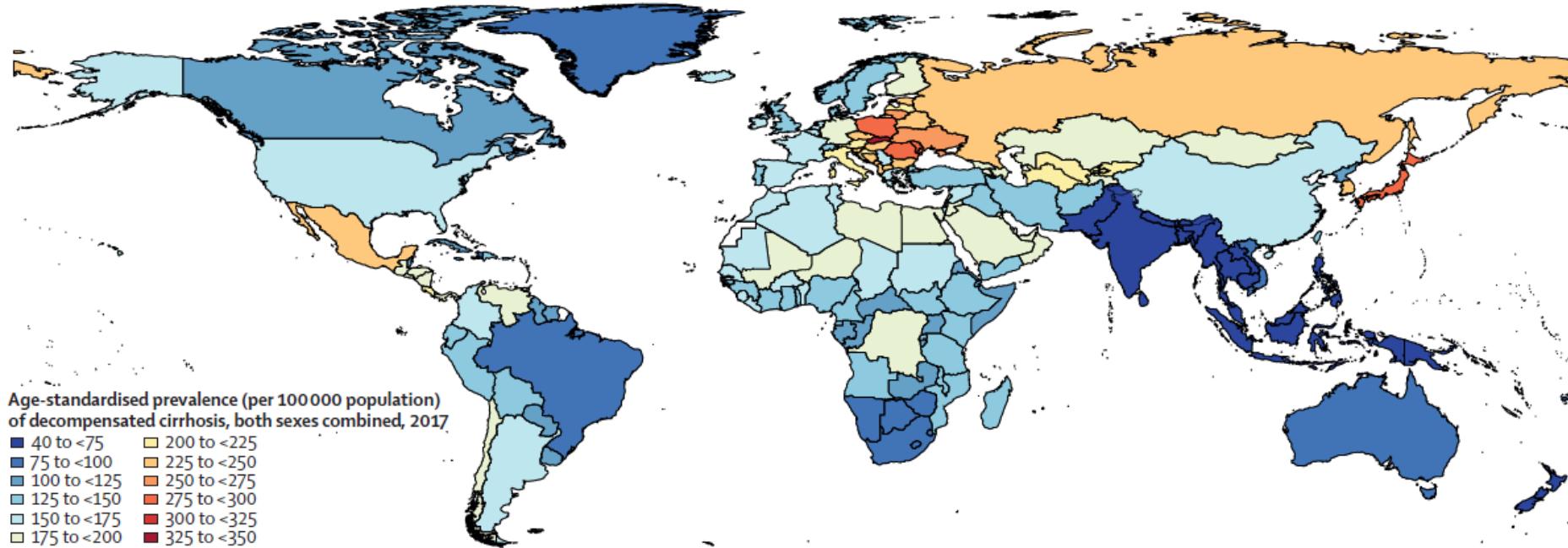
Error bars indicate 95% UIs for number of deaths. Shading indicates 95% UIs for age-standardised death rates. UI=uncertainty interval.

Podatki za svet, 2017



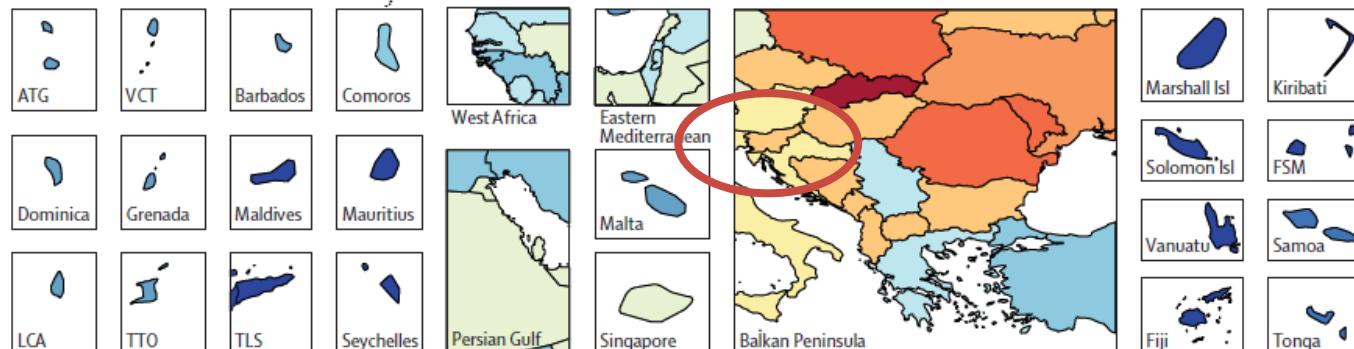
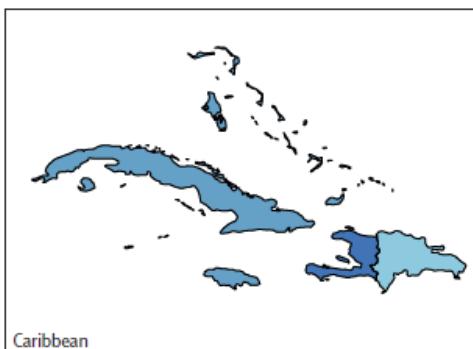
in Slovenija?

B



Age-standardised prevalence (per 100 000 population)
of decompensated cirrhosis, both sexes combined, 2017

- 40 to <75
- 75 to <100
- 100 to <125
- 125 to <150
- 150 to <175
- 175 to <200
- 200 to <225
- 225 to <250
- 250 to <275
- 275 to <300
- 300 to <325
- 325 to <350



Starostno
standardizirana
prevalenca DJC na
100.000 prebivalcev

Etiologija

1. Virusni hepatitis B in C (cepljenje, zdravila, WHO inicijativa)
2. Alkohol
3. NAFLD/NASH (sladkorna bolezen, debelost) – v porastu!
4. Drugo (imunsko pogojene bolezni, hemokromatoza, Wilsonova bolezen, cistična fibroza, bolezni žolčevodov...)

Klinična slika

Jetrna insuficienca

- Zlatenica
- PSE
- Hipoalbuminemija → edemi
- Motnje strjevanja krvi
- Imunska pomanjkljivost → okužbe
- Pomanjkanje spolnih hormonov
(ginekomastija, amenoreja,...)

Portalna hipertenzija

- Splenomegalija
- Ascites → SBP, HRS
- Varice → krvavitev

Diagnostika

- Anamneza in klinični pregled (+ ocena prehranjenosti!)
- Laboratorijski testi
 - Jetrno delovanje (jetrni encimi, KKS, albumini, PČ, INR, KS...)
 - Preiskave usmerjene v etiologijo (HBV, HCV, CDT, lipidi, mtb bakra, železa,...)
 - Sum na zaplete (amonijak, AFP, analiza ascitesa, vnetni pokazatelji,...)
- Slikovne preiskave
 - UZ trebuha
 - CT s kontrastom
 - MR s hepato-specifičnim kontrastom
 - EGDS
- Biopsija jeter (če ni znakov dekompenzacije oz. diagnoza ni jasna)

Zdravljenje

- Specifično zdravljenje nekaterih etioloških dejavnikov (npr. virusstatiki)
- Simptomatsko zdravljenje jetrne insuficience
- Zdravljenje zapletov
- Prehranska obravnava in terapija
- Presejanje za HCC
- Transplantacija jeter

Preživetje v kompenzirani fazi = 6,5 let
Preživetje v dekompenzirani fazi = 2,5 let

Opredelitev tveganj za zaplete

- **Child Pugh točkovnik¹**
 - Napovednik preživetja
- **MELD točkovnik²**
 - angl. Model for end stage liver disease
 - Od l. 2008 **MELD-Na**
 - Enačba (<https://www.mdcalc.com>)
 - Napovednik preživetja, načrtovanje Tx
- Primerljiva v večini primerov³

2 Minute Medicine® Child-Pugh Score 2minutemedicine.com			
Factor	1 point	2 points	3 points
Total bilirubin (µmol/L)	<34	34-50	>50
Serum albumin (g/L)	>35	28-35	<28
PT INR	<1.7	1.71-2.30	>2.30
Ascites	None	Mild	Moderate to Severe
Hepatic encephalopathy	None	Grade I-II (or suppressed with medication)	Grade III-IV (or refractory)
	Class A	Class B	Class C
Total points	5-6	7-9	10-15
1-year survival	100%	80%	45%

Table I. Child-Pugh score.

¹Pugh R NH, et al. Br J Surg. 1973 Aug 1;60(8):646–9.

²Kamath PS., Et al. Hepatology 2001;33(2):464-70.

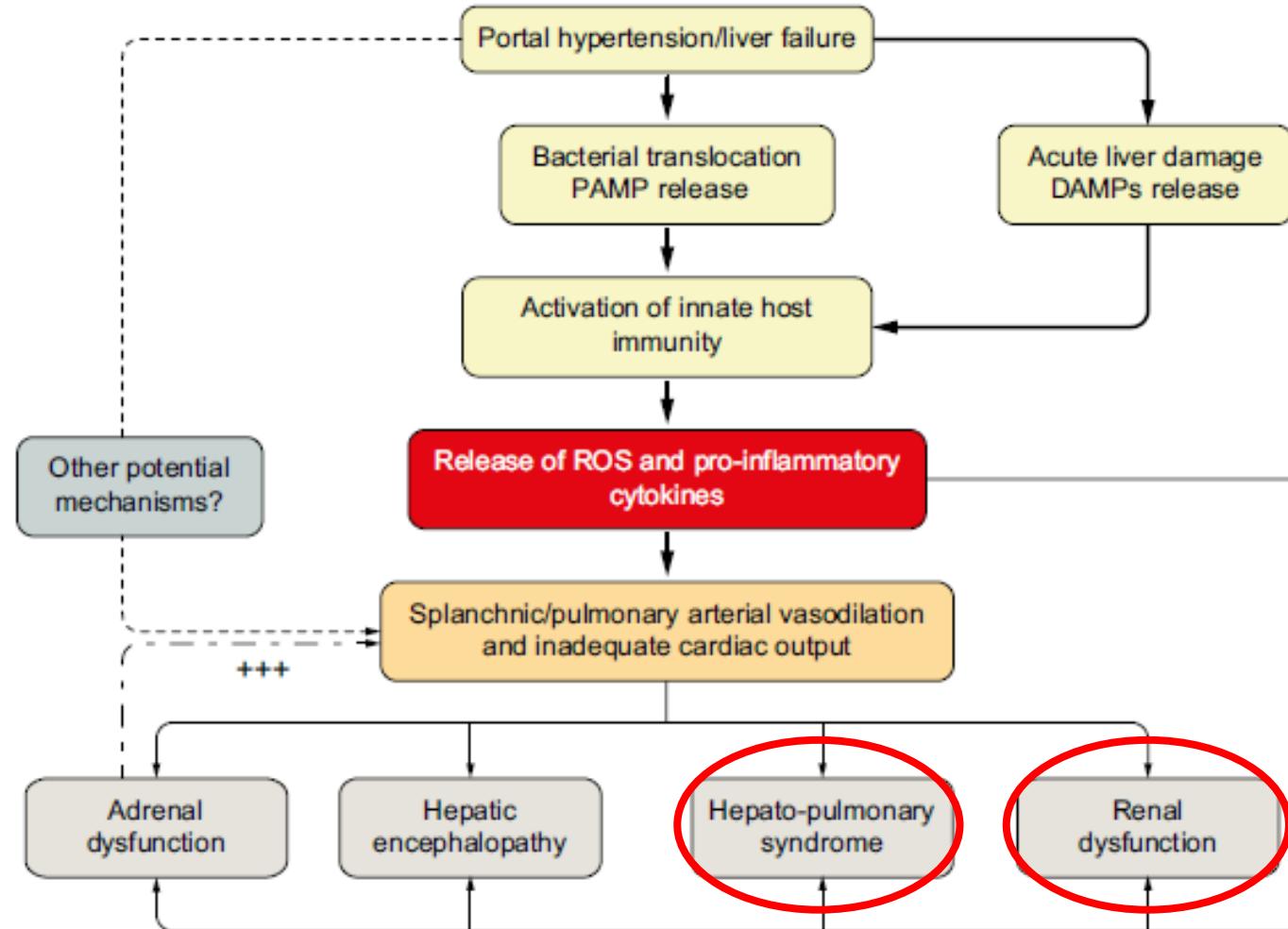
³Peng Y, et al. Medicine 95(8):e2877.

Zapleti

So znak dekompenzacije ciroze

- Ascites in spontani bakterijski peritonitis
- Portosistemska encefalopatija, druge motnje zavesti
- Varikozna krvavitev
- HCC
- Hepatorenalni sindrom
- Hepatopulmonalni sindrom, hepatični hidrotoraks

Pafi akutne dekompenzacije jeter z večorgansko okvaro



Hepato-renalni sindrom (HRS)

- Jetrna ciroza + ↑ kreatinin ≠ HRS
- HRS je izključitvena diagnoza
- Diagnostični kriteriji 

20-25% bolnikov s cirozo ima ledvično okvaro

20% bolnikov z AKI ima HRS

Diagnostični kriteriji za HRS po International Club of Ascites (ICA-AKI) so (12, 13):

- Diagnoza ciroze in ascitesa
- Diagnoza AKI glede na zgornje ICA-AKI kriterije
- Brez odziva na terapijo po dveh zaporednih dneh brez diuretikov in ob prejemanju albuminov (**1 g/kg telesne teže**)
- Odsotnost šokovnega stanja
- Negativna anamneza nedavnega jemanja nefrotoksičnih zdravil
- Brez makroskopskih znakov strukturne ledvične bolezni (proteinurija < 0.5g/dan), odsotnost mikrohematurije (> 50 eritrocitov na eno mikroskopsko polje), normalen UZ ledvic

Nova klasifikacija HRS podtipov

Table 1. New classification of HRS subtypes.

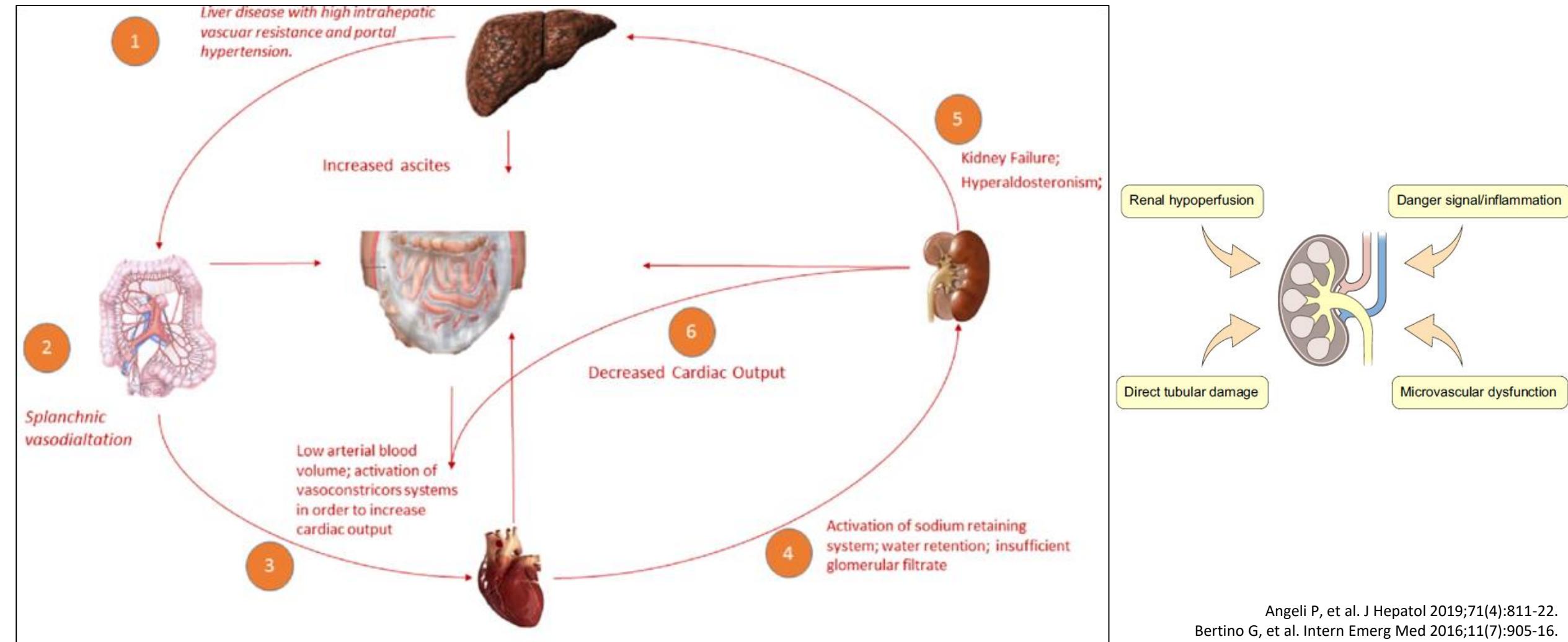
Old classification	New classification	Criteria
HRS-1 [#]	HRS-AKI	<ul style="list-style-type: none"> a) Absolute increase in sCr ≥ 0.3 mg/dl within 48 h and/or b) Urinary output ≤ 0.5 ml/kg B.W. ≥ 6 h* or c) Percent increase in sCr $\geq 50\%$ using the last available value of outpatient sCr within 3 months as the baseline value
HRS-2 [#]	HRS-NAKI*	<ul style="list-style-type: none"> a) eGFR < 60 ml/min per 1.73 m^2 for < 3 months in the absence of other (structural) causes b) Percent increase in sCr $< 50\%$ using the last available value of outpatient sCr within 3 months as the baseline value
	HRS-CKD	<ul style="list-style-type: none"> a) eGFR < 60 ml/min per 1.73 m^2 for ≥ 3 months in the absence of other (structural) causes

*NAKI=non-AKI

Definicija	Funkcionalni kriteriji	Strukturni kriteriji
AKI	Povišanje v SKr $\geq 50\%$ v 7 dneh ali povišanje v SKr $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ v 2 dneh	Jih ni
AKD	GFR < 60 ml/min na 1.73 m^2 za < 3 mesece, ali znižanje GFR $\geq 35\%$ za < 3 mesece, ali povišanje v SKr $\geq 50\%$ za < 3 mesece	Ledvična okvara < 3 mesece
CKD	GFR < 60 ml/min na 1.73 m^2 za ≥ 3 mesece	Ledvična okvara ≥ 3 mesece

AKI: Akutna ledvična okvara (Acute Kidney Injury), AKD: Akutna ledvična bolezen (Acute Kidney Disease), CKD: Kronična ledvična bolezen (Chronic Kidney Disease)

Vzroki oz. pafi HRS



Zdravljenje HRS

1. Povećanje volumna krvi:

- **Humani albumini** 1g/kg prvi dan, nato 20-40 g/dan

2. Zmanjšanje periferne vazodilatacije

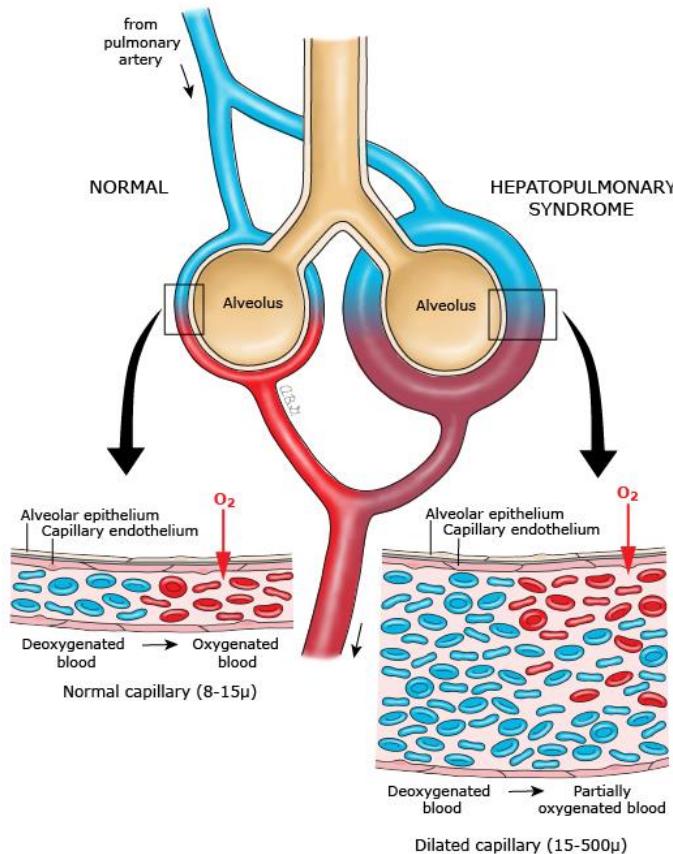
- **Terlipresin** 0.5-2.0 mg/4-6 ur i.v. do 15 dni (analog vazopresina; dolgotrajnejši učinek, manj ishemičnih neželenih učinkov)
- Noradrenalin 0.5-3 mg/h i.v. 14 dni
- TIPSS (učinkovito zmanjša portalno hipertenzijo; težko dostopen, poslabšanje encefalopatije)

3. **Transplantacija jeter** = definitivno zdravljenje (za izbrane bolnike)

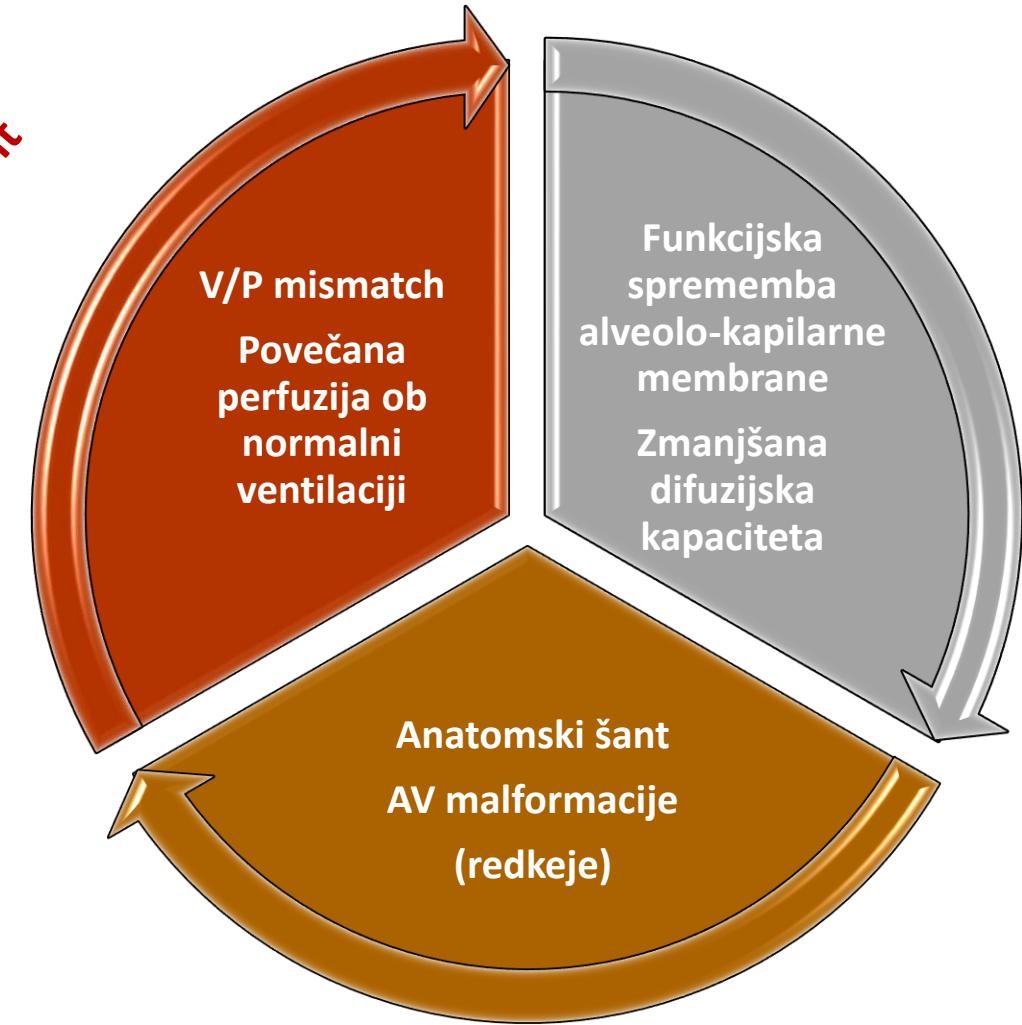
Hepato-pulmonalni sindrom (HPS)

- Defekt v arterijski oksigenaciji, ki je posledica vazodilatacije v pljučnem obtoku.
 - Vazodilatacija poslabša izmenjavo plinov med vdihanim zrakom v alveolih in kapilarami.
 - Najpogosteje v sklopu kronične jetrne bolezni ali portalne hipertenzije (15% bolnikov s cirozo jeter).
- **Platipneja** = dispneja stoje/sede, NE leže; povečana perfuzija bazalnih delov pljuč (stoje) → dodatna ojačitev desno-levega šanta.
 - **Ortodeoksija** = padec PaO_2 za 0,5 kPa v stoječem položaju v primerjavi z ležečim.
 - Betičasti prsti, pajkasti nevusi in cianoza.
 - Znaki jetrne odpovedi (zlatenica, ascites, krvavitve...).

HPS pafi



Desno - levi znotrajpljučni šant



- Izločanje endogenih vazoaktivnih molekul
- oslabljen jetrni očistek vazodilatatorjev

Progresivna neozdravljiva respiratorna odpoved!
Preživetje nezdravljenih bolnikov je v povprečju 2,5 let

Zdravljenje HPS

Stadij	PaO ₂ na sobnem zraku	A-a gradient
Blag HPS	Enako ali nad 10,7 kPa	Enako ali nad 2 kPa
Zmeren HPS	Med 8 kPa in 10,7 kPa	Enako ali nad 2 kPa
Težek HPS	Med 6,7 kPa in 8 kPa	Enako ali nad 2 kPa
Zelo težek HPS	Pod 6,7 kPa	Enako ali nad 2 kPa

1. **TZKD** – pred uvedbo *testiranje s PAAK* (TZKD ne predpišemo če je PaO₂ v mirovanju nad 7,3 kPa, razen če desaturira ob spanju ali naporu)
2. **Transplantacija jeter** - regresija šanta in izboljšanje oksigenacije v 6-12 mesecih (80%).

Hepatični hidrotoraks (HH)

Definicija:

> 500 ml transudata v plevralnem prostoru pri bolniku

s portalno hipertenzijo brez pridruženih srčno-pljučnih bolezni.

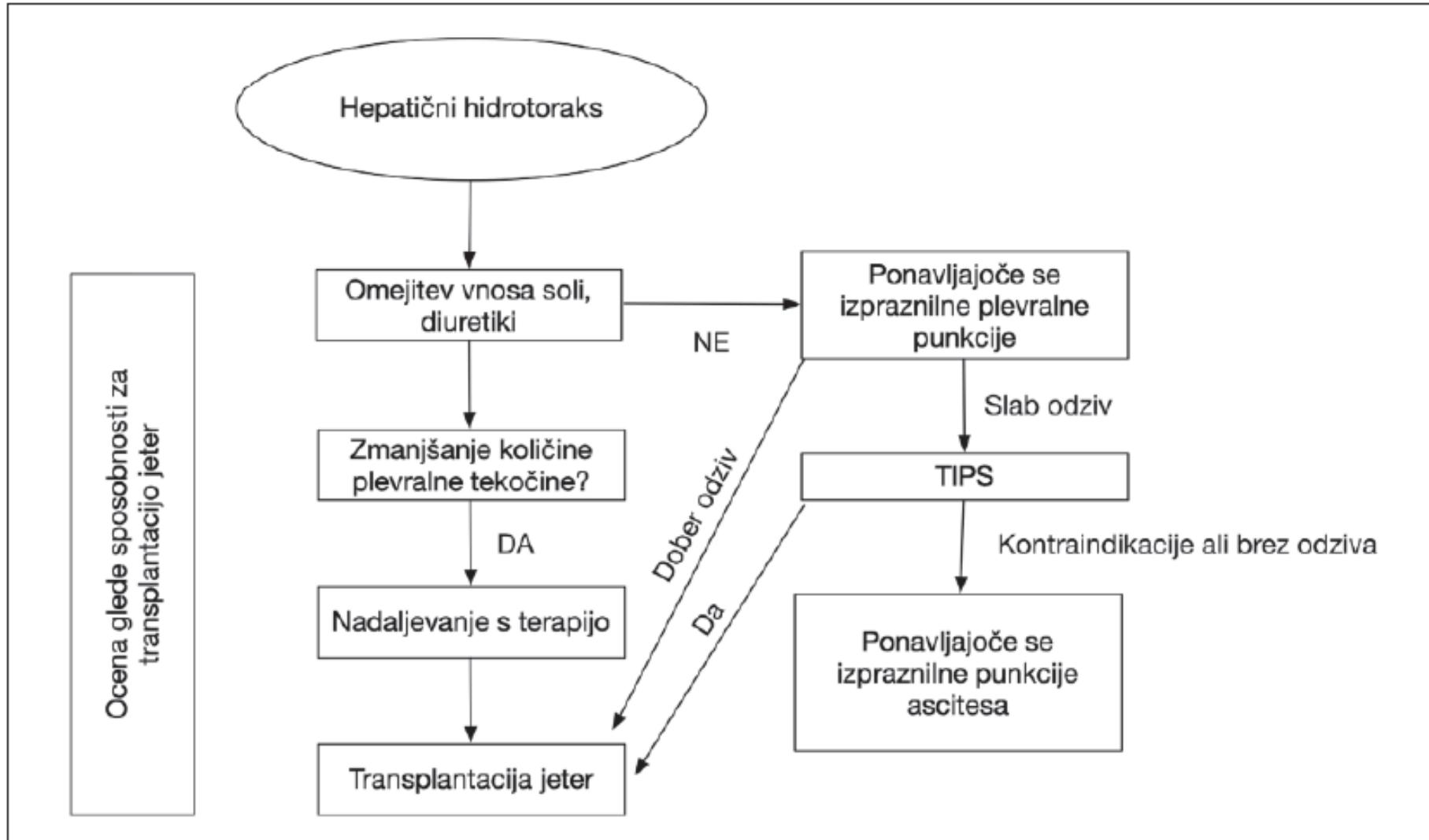
- Pogost pljučni zaplet ciroze (4-12%)
- Sимптоми: dispneja, suh kašelj
- Знаки: perkutorna zamolkina, tišje dihanje
- Praviloma enostranski, D>L (če L – druge bolezni, npr. TBC...)
- Пати: neposredni pretok ascitesa skozi pato. mikropovezave v preponi, ↑ intraabdominalni tlak, ↓ intratorakalni tlak



Table 1. Laboratory characteristics of uncomplicated hepatic hydrothorax

Laboratory characteristics of uncomplicated hepatic hydrothorax	
Polymorphonuclear leukocytes	< 250 cells/mm ³
Total proteins	< 2.5 g/dL
Pleural fluid/total serum proteins	< 0.5
Pleural fluid/serum LDH	< 0.6
Pleural fluid/serum albumin gradient	> 1.1 g/dL
pH	7.4 – 7.55
Pleural fluid/serum bilirubin	< 0.6
Pleural fluid glucose	Similar to that of serum

Zdravljenje HH



Zaključek?

- Ne, nadaljevanje....
- 15:30 Purg Darinka, Zafošnik Andrej: Ascites in spontani bakterijski peritonitis
- 16:00 Lah Taja: Portosistemska encefalopatija in druge motnje zavesti
- 16:30 odmor za kavo
- 16:40 Kalacun Vanja: Varikozna krvavitev
- 17:10 Dodić Daniel: Diagnostika HCC
- 17:40 Magdalenić Tomislav, Ivanecz Arpad: Kirurške možnosti zdravljenja HCC

Ascites in spontani bakterijski peritonitis

Darinka Purg, dr.med.

Andrej Zafošnik, dr.med.

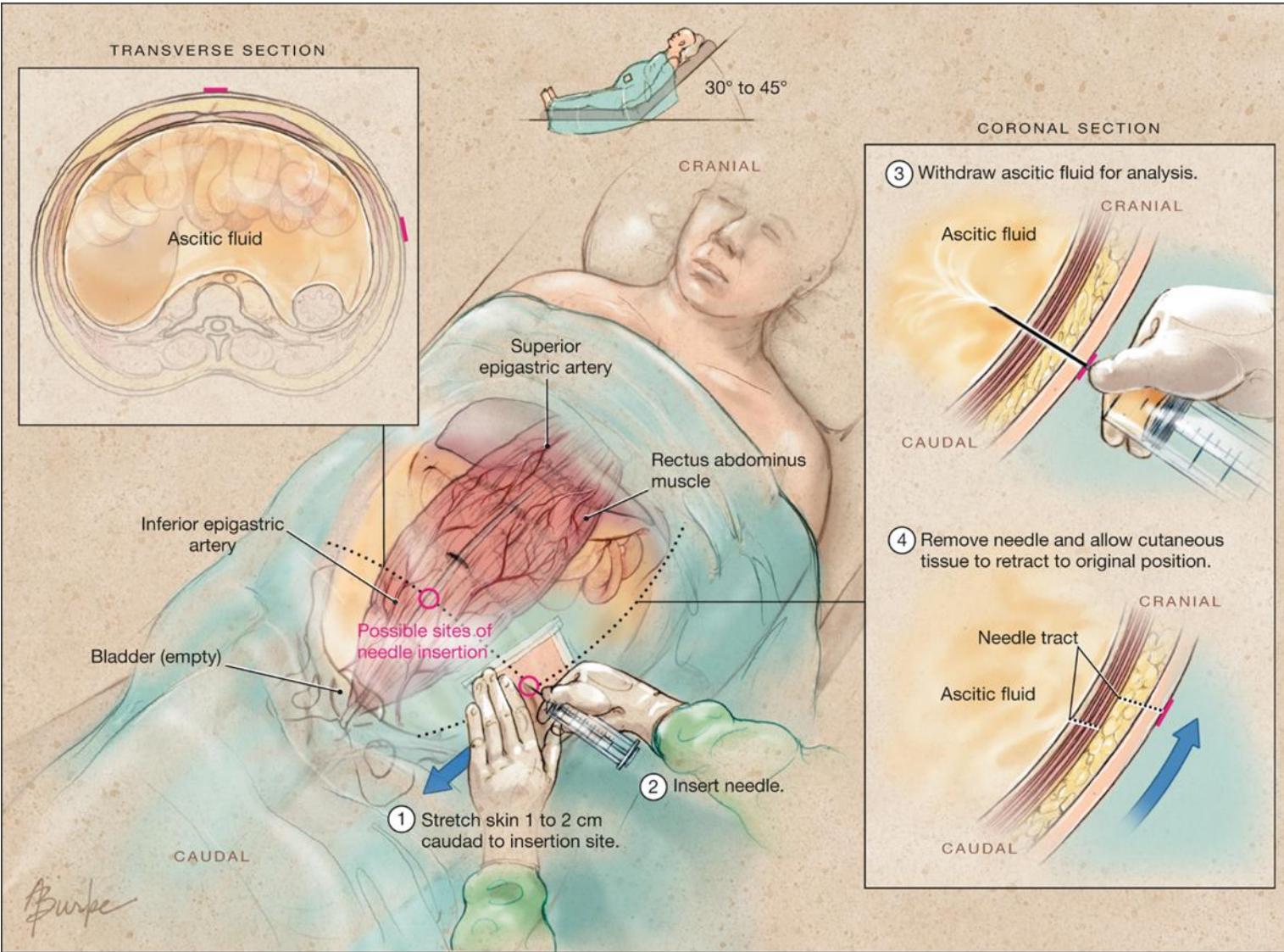
Oddelek za gastroenterologijo, KIM

Jetrna ciroza in ascites

- Končni stadij kroničnih jetrnih bolezni, ireverzibilna okvara
- Ascites - znak dekompenzacije (5-10 % bolnikov s kompenzirano jetrno cirozo / leto)
- Renin – angiotenzin – aldosteron, zadrževanje natrija, aktivacija simpatičnega živčnega sistema
- Ascites kot posledica drugih bolezni

Diagnostična obravnavava bolnika z ascitesom

- Anamneza
- Klinični status: tri stopnje – blag, zmeren, tesen ascites
- Diagnostična punkcija ascitesa:
 - biokemične preiskave – transudat / eksudat (levkociti, nevtrofilci, LDH, specifična teža, albumin, proteini, amilaza, lipaza, glukoza)
 - citološke preiskave
 - mikrobiološke preiskave



<https://jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4408/jrc80002f2.png>



Spontani bakterijski peritonitis (SBP)

- Je bakterijska okužba ascitesa pri bolnikih z jetrno cirozo brez predhodnega posega ali druge bakterijske okužbe v trebušni votlini
- Klinična slika: nespecifična!
 - simptomi in znaki peritonitisa (bolečina, peritonealno draženje, bruhanje, driska, ileus)
 - simptomi in znaki sistemskega vnetja oz. sepse
 - poslabšanje jetrnega delovanja
 - hepatična encefalopatija
 - ledvična odpoved, krvavitev iz gastrointestinalnega trakta
 - brez značilnih simptomov in znakov bakterijske okužbe;

Spontani bakterijski peritonitis

- Diagnostična je punkcija ascitesa:
 - število nevtrofilnih levkocitov ≥ 250 celic/ mm^3 ascitesa
- Mikrobiološka preiskava:
 - ascites kultiviramo v gojiščih za anaerobe in aerobe in povečamo verjetnost izoliranja povzročitelja (v 60% ostanejo kulture ascitesa sterilne)
 - odvzamemo hemokulture
- SBP je posledica translokacije bakterij iz GI trakta ali posledica hematogenega razsoja, večinoma en povzročitelj;
- Sekundarni bakterijski peritonitis pri izoliranih več mikroorganizmih



Zdravljenje SBP

- Empirična antibiotična terapija
 - cefotaksim ali
 - ceftriakson ali
 - levofloksacin
- V primeru suma na rezistentno bakterijo ali slab odgovor na empirično uvedeno terapijo po 48 urah → konzultacija z infektologom
- Ponovna punkcija ascitesa 48 ur po uvedbi antibiotične terapije
- Trajanje zdravljenja vsaj 5-7 dni

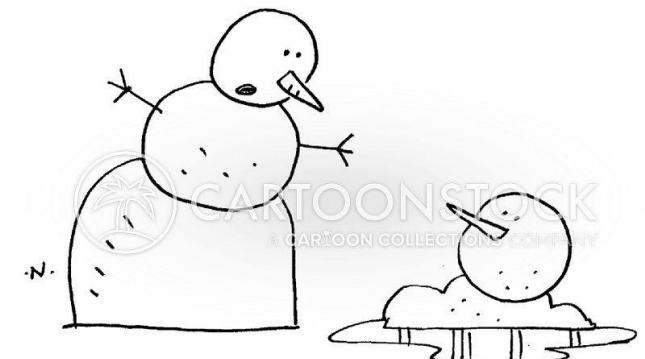
Zdravljenje SBP

- Humani albumin ob postavitvi diagnoze 1,5 g/ kg TT, nato 1,0 g/ kg TT 3. dan zdravljenja
 - zmanjša tveganje za pojav hepatorenalnega sindroma
 - pri bolnikih z napredovalo jetrno okvaro (bilirubin $\geq 68 \mu\text{mol/l}$ in/ ali ledvično okvaro kreatinin $\geq 88 \mu\text{mol/l}$)
- Primarna profilaksa SBP
- Sekundarna profilaksa
- Prilagoditev odmerka zaviralca protonske črpalke

Zdravljenje ascitesa

- omejitev vnosa soli s hrano na 4,6 – 6,9 g / dan
- uvedba diuretikov (spironolakton do 400 mg / dan, furosemid do 160 mg / dan ali torasemid), postopno višanje odmerka
- razbremenilna paracenteza,
- nadomeščanje albumina (8 g / l)
- transplantacija jeter

CS186147



“You have too much salt in your diet!”

[Salt Funny - Bing images](#)

Preživetje bolnikov z ascitesom

- Slabi napovedni dejavniki preživetja:
 - hiponatriemija,
 - znižan arterijski tlak,
 - znižana GF,
 - znižana natriureza
- do 40 % smrtnost v prvem letu od pojava ascitesa

Refraktarni ascites

- Ko ascitesa z zdravili več ni možno zadovoljivo odstraniti oz. se po popolni razbremenilni paracentezi ponovno nabere kljub zdravljenju z diuretiki = na diuretike rezistenten ascites.

ALI

- Bolnik več ne more prejemati diuretikov zaradi njihovih neželenih učinkov ali zapletov zdravljenja.

Refraktarni ascites – diagnostični kriteriji

- Ob spironolaktonu 400 mg / dan in furosemidu 160 mg / dan vsaj teden dni in manj slani dieti (**ADHERENCA BOLNIKA!**)
- Izguba telesne teže < 0,8 kg v 4 dneh in je natriureza manjša od vnosa natrija s hrano in pijačo
- Ascites 2. ali 3. stopnje se ponovi v 4 tednih od izpraznitve
- Pojavijo se zapleti diuretičnega zdravljenja (hepatična encefalopatija, ledvična okvara, elektrolitske motnje, mišični krči)

Zdravljenje refraktarnega ascitesa

- Razbremenilne paracenteze in nadomeščanje albumina 8 g/l
- Ukinitev diuretikov
- Prilagoditev ostale stalne terapije
 - neselektivni zaviralci receptorjev beta

Position Paper



EASL | JOURNAL OF
HEPATOLOGY

Expanding consensus in portal hypertension
Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk
and individualizing care for portal hypertension

Roberto de Franchis*, on behalf of the Baveno VI Faculty†

Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Gastroenterology Unit, Luigi Sacco University Hospital, Milan, Italy



- The safety of NSBB in subgroups with end-stage disease (refractory ascites and/or spontaneous bacterial peritonitis) has been questioned (2b;B).
- NSBB contraindications may be absent when the therapy is firstly prescribed but need to be monitored during the evolution of the disease (5;D).
- Close monitoring is necessary in patients with refractory ascites, and reduction of dose or discontinuation can be considered in those who develop low blood pressure and impairment in renal function (4;C).
- If NSBB are stopped endoscopic band ligation should be performed (5;D).

Zdravljenje refraktarnega ascitesa

- TIPS (izboljšanje 4-6 tednih)

- EASL:

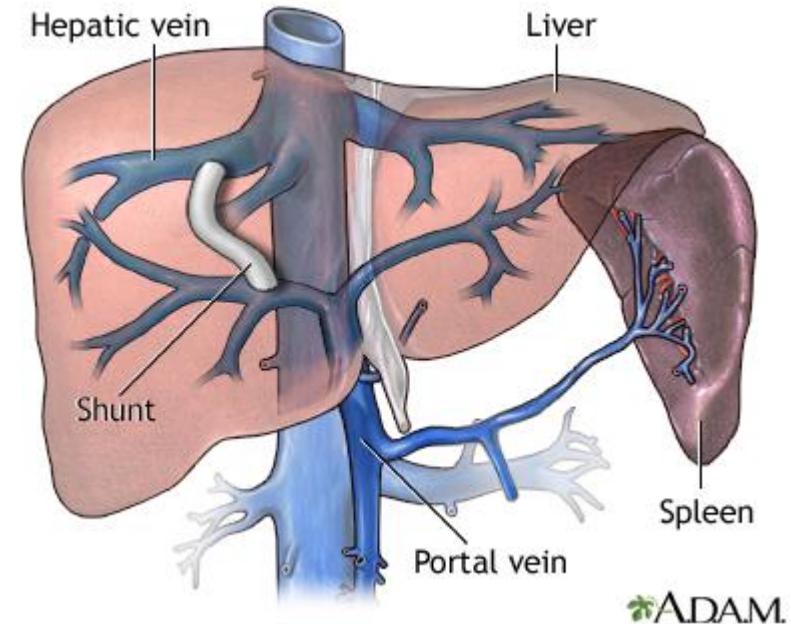
• Careful selection of patients for elective TIPS insertion is crucial, as is the experience of the centre performing this procedure. TIPS is not recommended in patients with serum bilirubin > 3 mg/dl and a platelet count lower than $75 \times 10^9/L$, current hepatic encephalopathy grade ≥ 2 or chronic hepatic encephalopathy, concomitant active infection, progressive renal failure, severe systolic or diastolic dysfunction, or pulmonary hypertension (III;1).

* Bilirubin > 3mg/dl = > 88 µmol/l

Zdravljenje refraktarnega ascitesa - TIPS

- Izkušenost centra
- Vrsta opornic
- Vpliv na preživetje:

Thus, currently available data suggest that TIPS improves survival compared to LVP in patients with recurrent ascites, but it does not in those with refractory ascites.



- Zapleti: hepatična encefalopatija, akutni pljučni edem, zožitev / zapora / bakterijska okužba opornice, hematom jeter, krvavitev v peritonealno votlino ali žolčila

Zdravljenje refraktarnega ascitesa

- Zdravljenje s presaditvijo jeter
 - Transplantacijski konzilij za bolezni jeter



Zdravljenje refraktarnega ascitesa

- Alfapump®
- Trajni peritonealni kateter (PleurX®) – paliativno zdravljenje

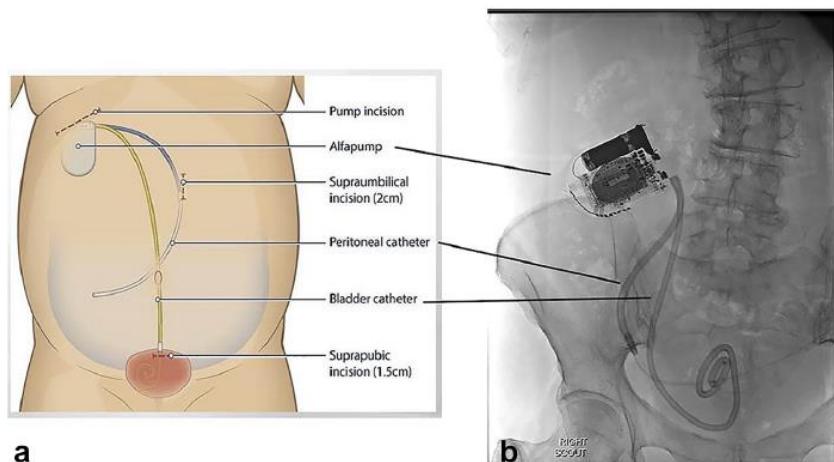
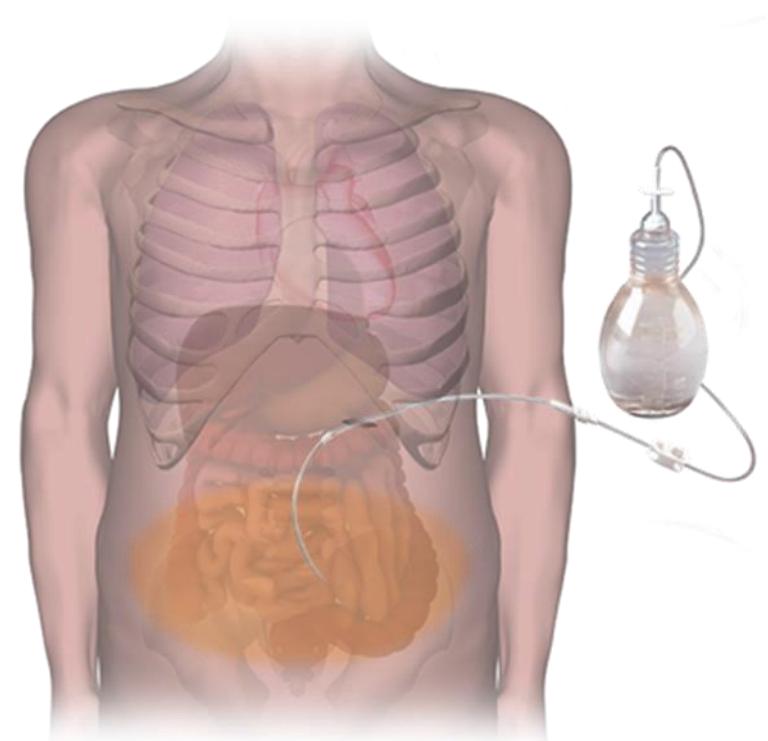


Figure. The alfapump System implanted on the right side. (a) Schematic illustration. (b) X-ray image.



Zaključek

- Refraktarni ascites je slab napovedni dejavnik preživetja bolnikov z jetrno cirozo – mediano preživetje 6 mesecev.
- Razmislimo o zdravljenju s presaditvijo jeter.
- Simptomatsko zdravljenje z razbremenilnimi punkcijami in nadomeščanjem albumina (vsak delovnik na endoskopski enoti Oddelka za gastroenterologijo po 9.00)
- Pomislimo na spontani bakterijski peritonitis, odvzem kužnin in empirična uvedba antibiotične terapije za vsaj 5- 7 dni.

Literatura

- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easoffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Epub 2018 Apr 10. Erratum in: *J Hepatol.* 2018 Nov;69(5):1207. PMID: 29653741.
- Štabuc B, Drnovšek J. Jetrna ciroza. In: Košnik M, Štajer D, ur. *Interna medicina.* 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo; 2018. p. 648-653.
- de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015 Sep;63(3):743-52. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26047908.
- Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, Tandon P, Wong F, O'Leary JG, et al. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jan;47(1):78-85. doi: 10.1111/apt.14366. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28994122; PMCID: PMC6016372.
- Allaire M, Walter A, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrié N, Amathieu R, et al. TIPS for management of portal-hypertension-related complications in patients with cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020 Jun;44(3):249-263. doi: 10.1016/j.clinre.2019.09.003. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31662286.
- García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP Rep.* 2020 May 23;2(4):100122. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100122. PMID: 32671331; PMCID: PMC7347999.
- Bendel EC, Sniderman K, Shaw C, Frederick RT, Wong F, Sanyal A, et al. Feasibility and Procedural Safety of alfapump System Implantation by IR: Experience from the MOSAIC Study, a Multicenter, Open-Label Prospective Study in Cirrhotic Patients with Refractory Ascites. *J Vasc Interv Radiol.* 2020 Aug;31(8):1256-1262.e3. doi: 10.1016/j.jvir.2020.02.005. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32654961.
- Macken L, Hashim A, Mason L et al. Permanent indwelling peritoneal catheters for palliation of refractory ascites in end-stage liver disease: A systematic review, *Liver International.* 2019;39:1594–1607
- Corrigan M, Thomas R, McDonagh J, Speakman J, Abbas N, Bardell S, Thompson F, Holt A, Jones R, Willis A, Karkhanis S, Rajoriya N. Tunneled peritoneal drainage catheter placement for the palliative management of refractory ascites in patients with liver cirrhosis. *Frontline Gastroenterol.* 2020 Feb 28;12(2):108-112. doi: 10.1136/flgastro-2019-101332. PMID: 33613941; PMCID: PMC7873544.
- Kimer N, Riedel AN, Hobolth L, Mortensen C, Madsen LG, Andersen ML, Schiødt FV, Møller S, Gluud LL. Tunneled Peritoneal Catheter for Refractory Ascites in Cirrhosis: A Randomized Case-Series. *Medicina (Kaunas).* 2020 Oct 27;56(11):565. doi: 10.3390/medicina56110565. PMID: 33121063; PMCID: PMC7692861.
- [Slovenija-transplant](#)
- [about-pleurx-drainage-system_2_IS_1014-0005.png \(589×400\) \(carefusion.co.uk\)](#)
- <http://eclinicalworks.adam.com/graphics/images/en/21742.jpg>

PORTOSISTEMSKA ENCEFALOPATIJA / HEPATIČNA ENCEFALOPATIJA

Taja Lah, dr. med.

Odd. za gastroenterologijo, KIM

OBRAVNAVA V URGENTNI SLUŽBI

- 67-letni moški
- svojci so ga pripeljali UC ker je pospan in opažajo da se stanje slabša
- naj bi dlje časa prekomerno užival alkohol, v zadnjih dneh je večkrat izbruhal kavni usedlini podobno vsebino
- redne terapije ne uživa, v preteklosti je jemal "nekaj za tlak"
- STATUS: GCS 10, anikteričen, acianotičen, afebrilen, kardiocirkulatorno in respiratorno stabilen, na prsnem košu vidni pajkasti nevusi, dihanje čisto, srčna akcija ritmična, trebuh mehak, 2 cm pod DRL tipna povečana jetra, p+



Laboratorijski izvidi:

L:12

Urea: 10

Na: 127

Hb: 88

Kreatinin: 57

Amonijak: 150

MCV: 103

AST in ALT: bp

INR: 1,3

Tr: 120

GGT: 4,5

KAJ NAPREJ?

DIFERENCIJALNA DIAGNOZA

Overt HE or acute confusional state

Diabetic (hypoglycemia, ketoacidosis, hyperosmolar, lactate acidosis)

Alcohol (intoxication, withdrawal, Wernicke)

Drugs (benzodiazepines, neuroleptics, opioids)

Neuroinfections

Electrolyte disorders (hyponatremia and hypercalcemia)

Nonconvulsive epilepsy

Psychiatric disorders

Intracranial bleeding and stroke

Severe medical stress (organ failure and inflammation)

Other presentations

Dementia (primary and secondary)

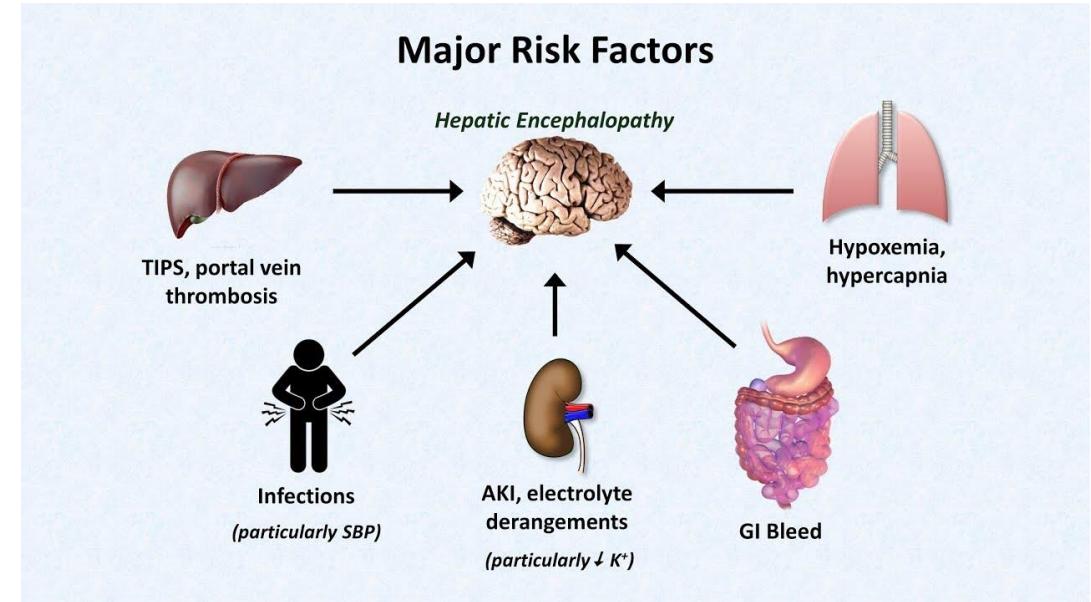
Brain lesions (traumatic, neoplasms, normal pressure hydrocephalus)

Obstructive sleep apnea

Hyponatremia and sepsis can both produce encephalopathy *per se* and precipitate HE by interactions with the pathophysiological mechanisms. In end-stage liver disease, uremic encephalopathy and HE may overlap.

Oceniti ali obstajajo stanja, ki vzpodbjajo nastanek HE

- infekcije
- krvavitev iz GIT
- prekomerna diuretična terapija
- elektrolitske motnje
- zaprtje



KLASIFIKACIJA HE

TIP	STOPNJA		ČASOVNI POTEK	SPONTANA/SPROŽENA
A	MHE	COVERT “PRIKRITA”	EPIZODIČNA	SPONTANA
	1			
B	2	OVERT “ODKRITA”	PONAVLJAJOČA	SPROŽENA
	3			
C	4		PERZISTENTNA	

OBRAVNAVA NA ODDELKU

TERAPIJA:

1. LAKTUZOZA – 25 ml / 12 ur oz. odvajanje 2 mehkih stlic dnevno

OBRAVNAVA DEKOMPENZIRANE JETRNE CIROZE → odpust domov



KAJ PA ČE PACIENT NE ODGOVORI ZADOVOLJIVO SAMO NA LAKTUZO?

- RIFAXIMIN (Xifaxan) 550 mg / 12 ur per os → tudi kot kronična terapija → zmanjšuje število akutnih poslabšanj
- alternativni antibiotiki: NEOMICIN, METRONIDAZOL
- BCAA – peroralno dodajanje razvezjanih amino kislin
- L-ornithine L-aspartate (LOLA) (Hepa Merz) – 5-40 mg / dan i.v.



PO ODPUSTU JE POMEMBNO:

- redno uživanje laktuloze
- dodatek rifaxima
- prehransko svetovanje:
 - Dnevni vnos: 35-40 kcal/kg idealne TT/ dan
 - Dnevni vnos proteinov 1,2-1,5 g/kg/dan
 - Manjši premostitveni obroki čez dan + nočna malica
 - dodatek BCAA kot prehransko dopolnilo

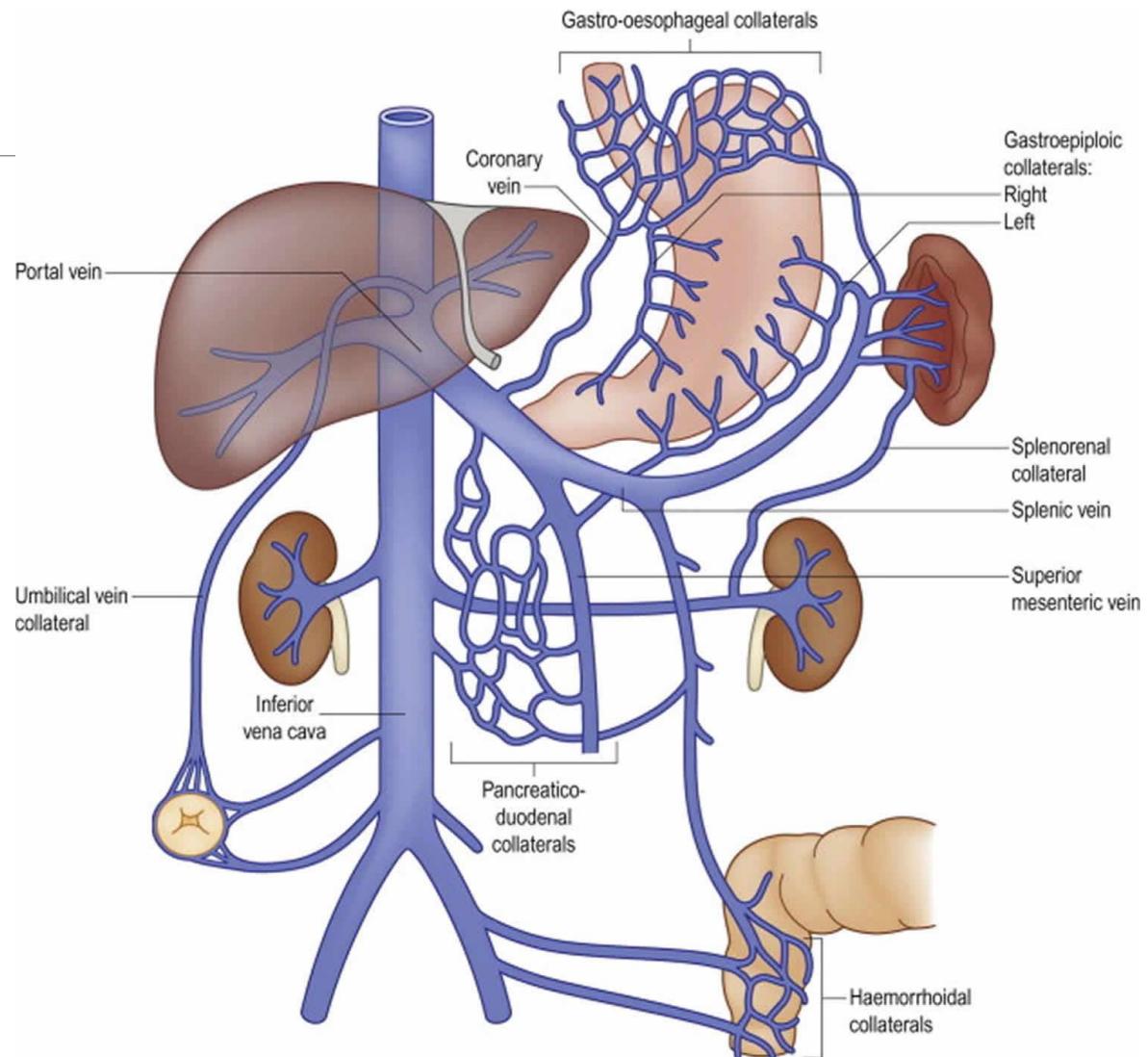
Varikozna krvavitev

VANJA KALACUN, DR.MED.

ODD. ZA GASTROENTEROLOGIJO, KIM

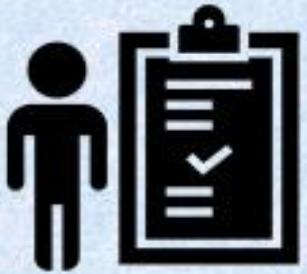
Algoritem obravnavne

- Obdobje pred EGDS
 - hemodinamska ocena in stabilizacija
- EGDS
 - diagnostični in terapevtski del
- Obdobje po EGDS



Primarna obravnavava bolnika

Hemodinamska ocena



Ključni anamnestični podatki



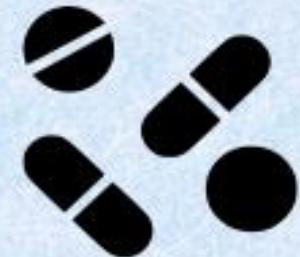
Pridruženi simptomi



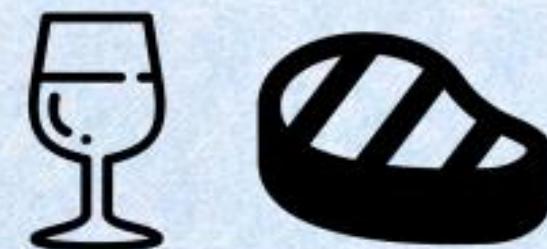
Pridružene bolezni



Zdravila



Hrana



Primarna obravnavava bolnika

KLINIČNI PREGLED

- RR, pulz - ortostatska hipotenzija
- sat. O₂ – aspiracija ?
- GKS – encefalopatija, demeca
- pajkasti nevusi, palmarni eritem, Dupuytrenova kontraktura, zlatenica
- hepatomegalija / splenomegalija / ascites
- peritonealno draženje ?
- Rektalni pregled
- EKG – ishemične spremembe ?

LABORATORIJSKE PREISKAVE

- KKS
- urea, kreatinin, elektroliti
- bilirubin, AST, ALT, γGT, AF
- PČ/INR
- PAVK, laktat
- Troponin I
- krvna skupina, navzkrižni test, rezervacija krvi

ABCD pristop

- **A**irway – zaščita dihalnih poti
- **B**reathing – oksigenacija
 - Intubacija bolnikov z zoženo zavestjo in aktivno hematemizo pred EGDS in ekstubacija po posegu
- **C**irculation – tekočine (vzpostavi RIC) iv dostop
 - Dva periferna žiln apristopa ali CVK
 - restriktivna strategija nadomeščanja krvnih pripravkov izboljšuje preživetje
- **D**rugs – zdravila (ZPČ, eritromicin, somatostatin, antibiotiki)

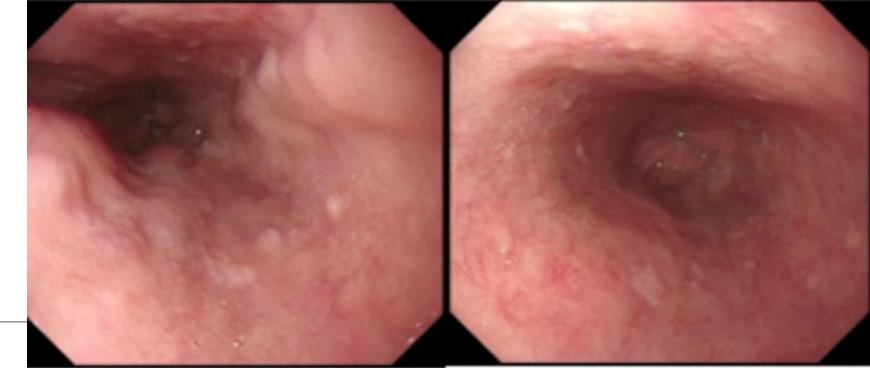
Terapija pred EGDS

- nadomeščanje tekočin
- restriktivna strategija nadomeščanja krvnih pripravkov
 - Tarčni Hb ~ 80 mg/l
 - Hb nad 90 g/l – povečano tveganje za neželene dogodke, kot posledica hude anemije (šok, MI, TIA/ICV, PAOB)
- ZPČ 80 mg i.v bolus
 - opustitev neposredno po posegu, razen v primeru jasne indikacije za nadaljevanje zdravljenja
- Eritromicin 250 mg i.v. 30 – 120 min pred EGDS
 - izboljša vidljivost in uspešnost posega
 - zmanjša umrljivost
 - zmanjša potrebo po ponovnem posegu
- Somatostatin – začetek takoj ob sumu na varikozno krvavitev
 - 250 µg i.v. bolus, nato 250 µg/h i.v. 2-5 dni
- Antibiotična profilaksa - Ceftriakson 1 g/24 ur max 7 dni

EGDS - Varice požiralnika

Japonska klasifikacija:

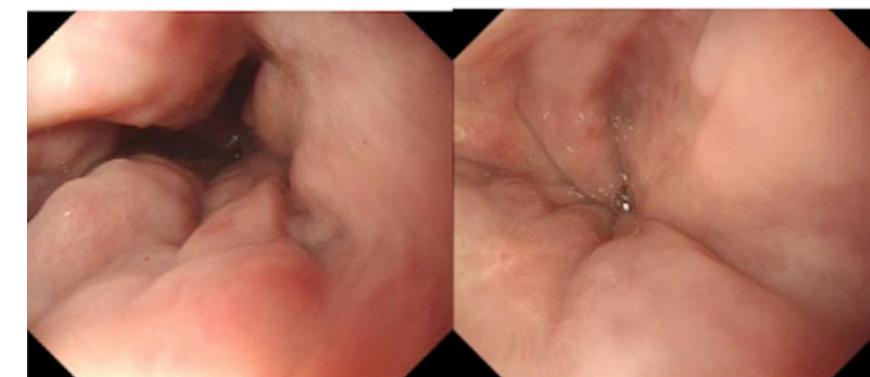
Form	F1	Straight varices
	F2	Enlarged tortuous varices
	F3	Large-sized varices
Fundamental color	White varices	
	Blue varices	
Red color sign (RC)	RC (-)	Red wale marking
	RC (+)	Cherry red spot Hematocystic spot



(A) Grade 1 (Baveno small) - deflation (A) Grade 1 (Baveno small) - inflation



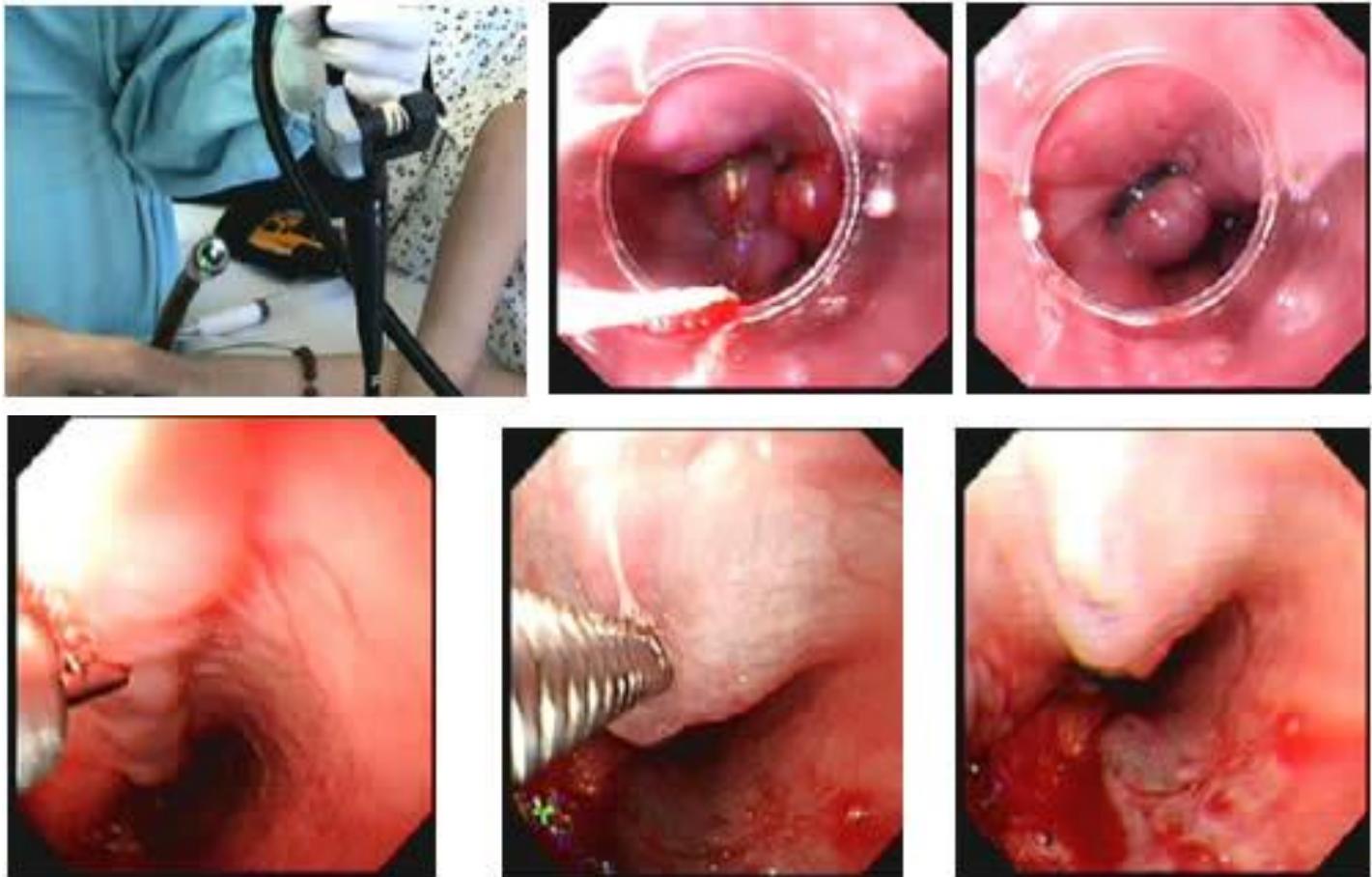
(B) Grade 2 (Baveno large) - deflation (B) Grade 2 (Baveno large) - inflation



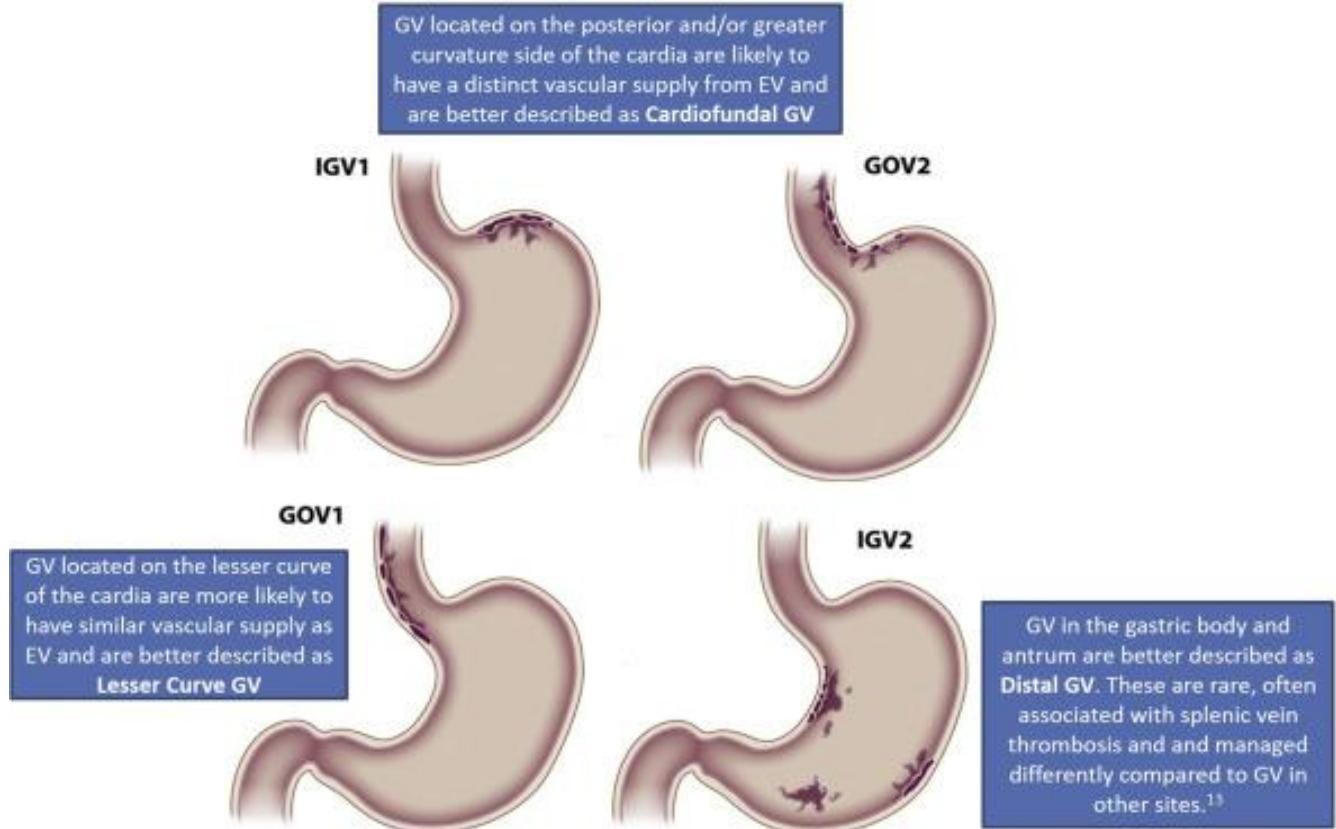
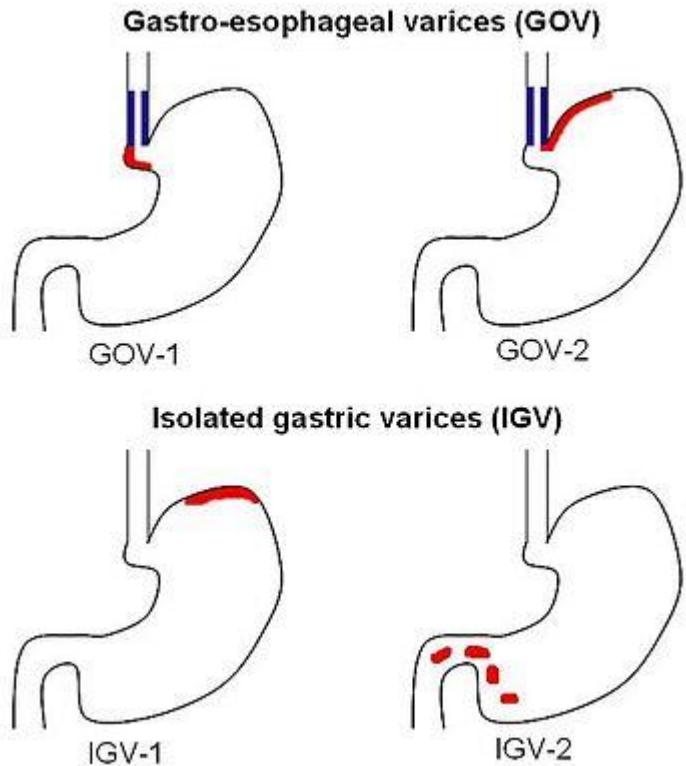
(C) Grade 3 (Baveno large) - deflation (C) Grade 3 (Baveno large) - inflation

EGDS - Varice požiralnika

- Endoskopsko ligiranje varic požiralnika
- Sklerozacija
- Tkvni adherensi

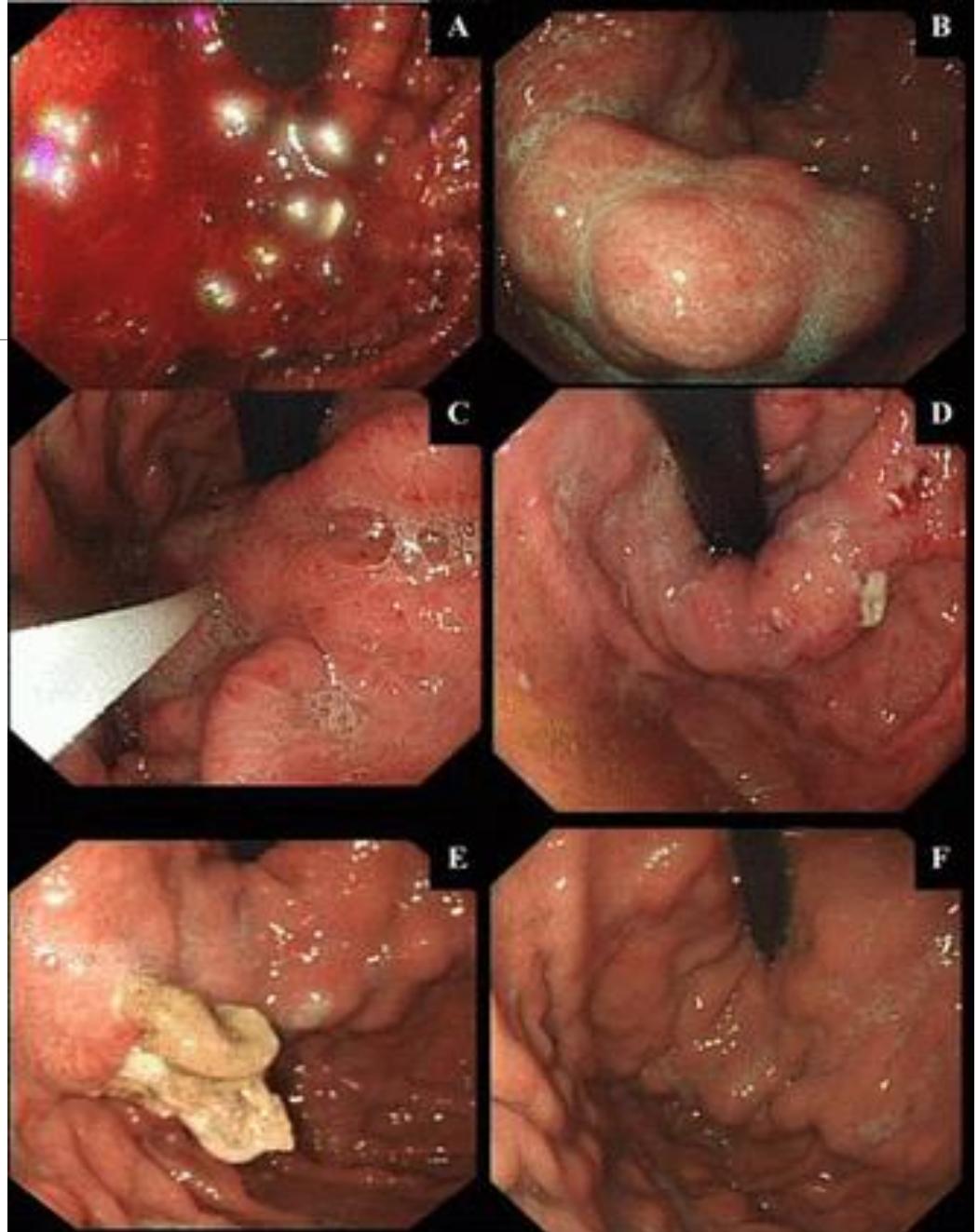


EGDS - Varice želodca



EGDS - Varice želodca

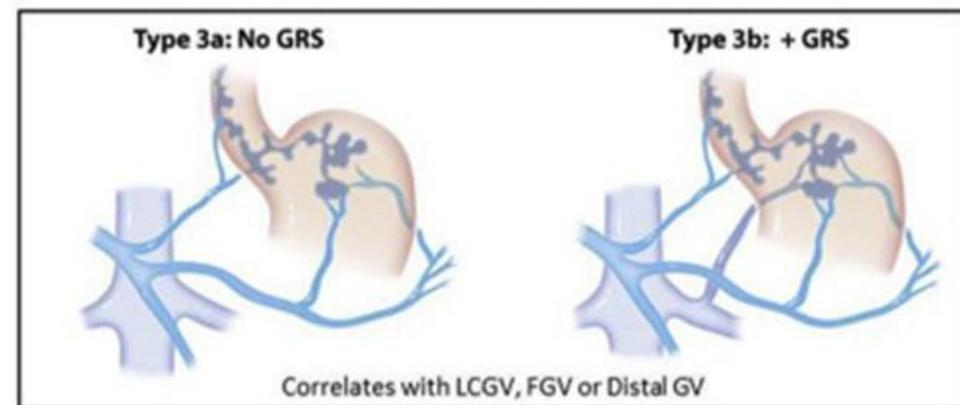
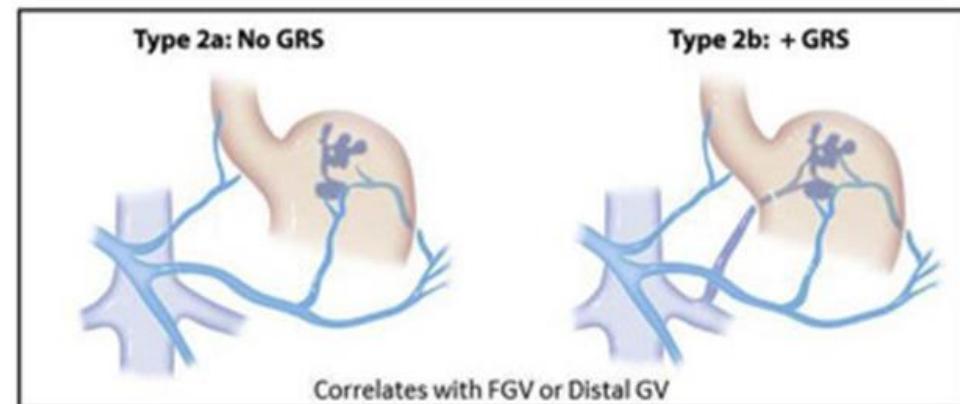
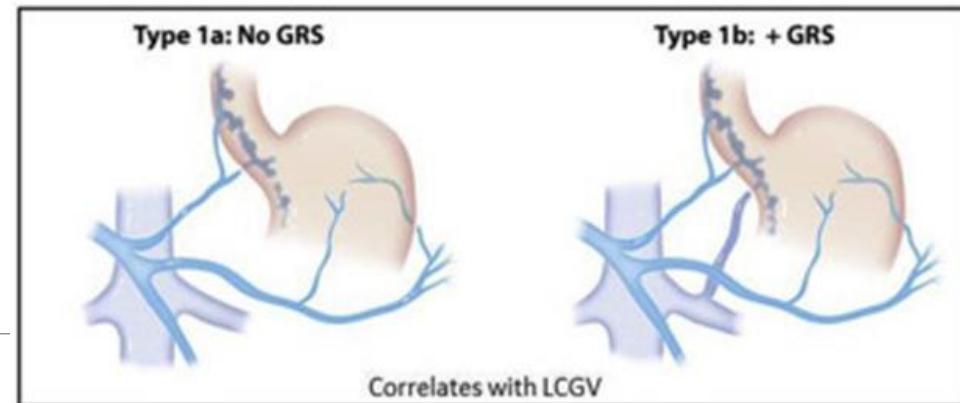
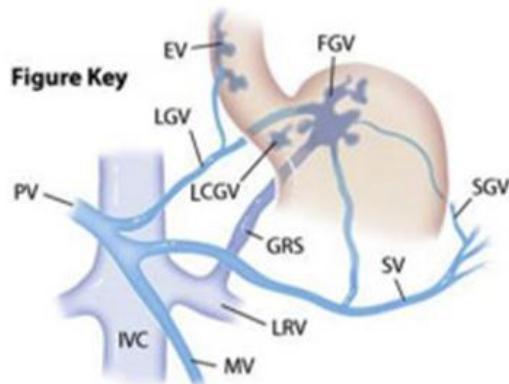
- Indikacije za uporabo tkivnega adherensa (Glubran2®, Histoacril®) :
 - IGV1
 - GOV2
- Zapleti:
 - embolizmi (PE, ICV, multiorganski infarkti v primeru prehoda lepila skozi foramen ovale ali AV pulmonalne šante)
 - infarkt vranice
 - tromboza v. lienalis aliportalne vene
 - ALO
 - sepsa



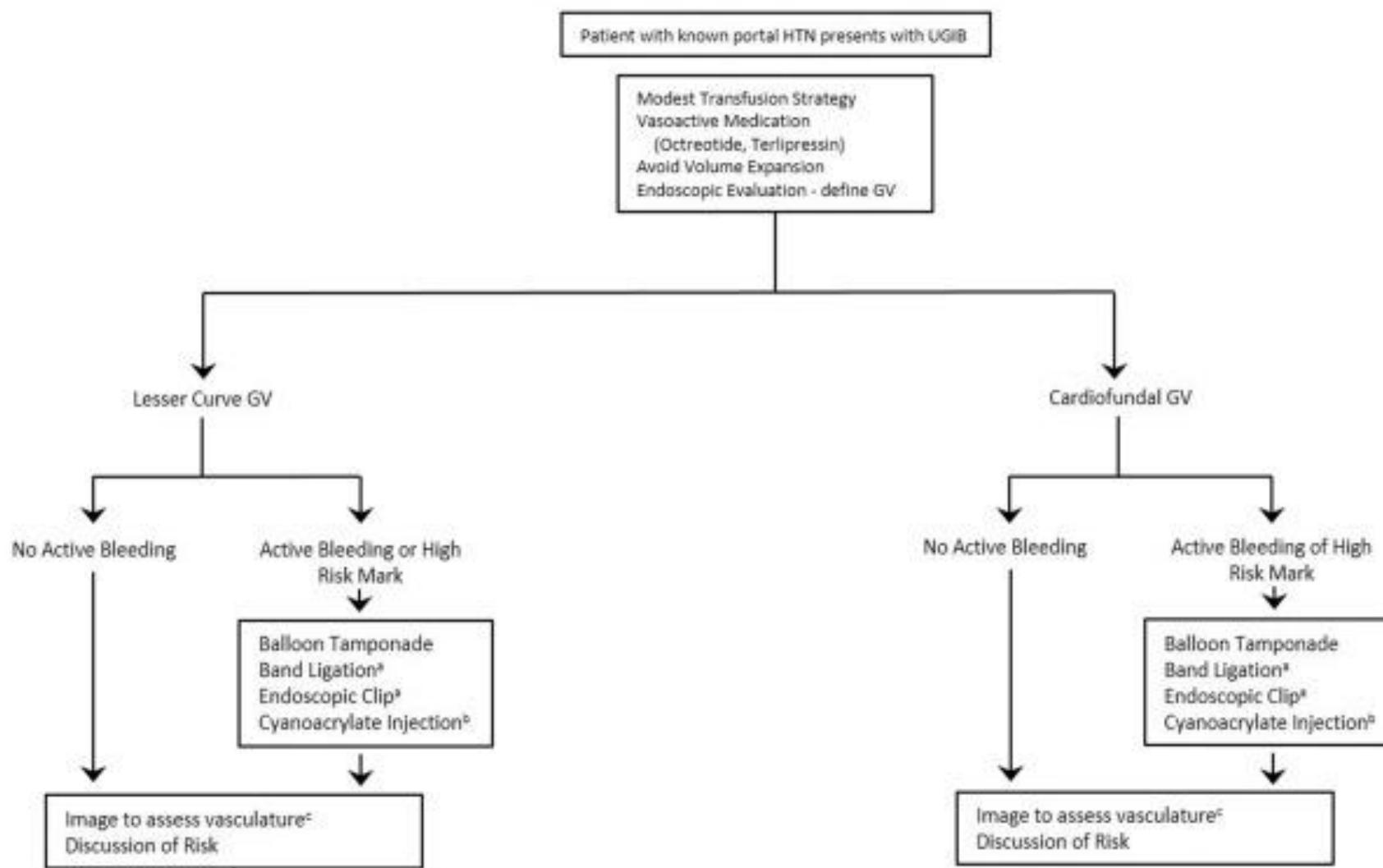
Varice želodca

- slikovna diagnostika (CT ali MRI):
 - izključitev tromboze v. lienalis, v. porte, v. mezenterike ter hepatičnih ven (Budd-Chiari sindrome)
 - izključitev HCC
 - prikaz portosistemskih kolateral

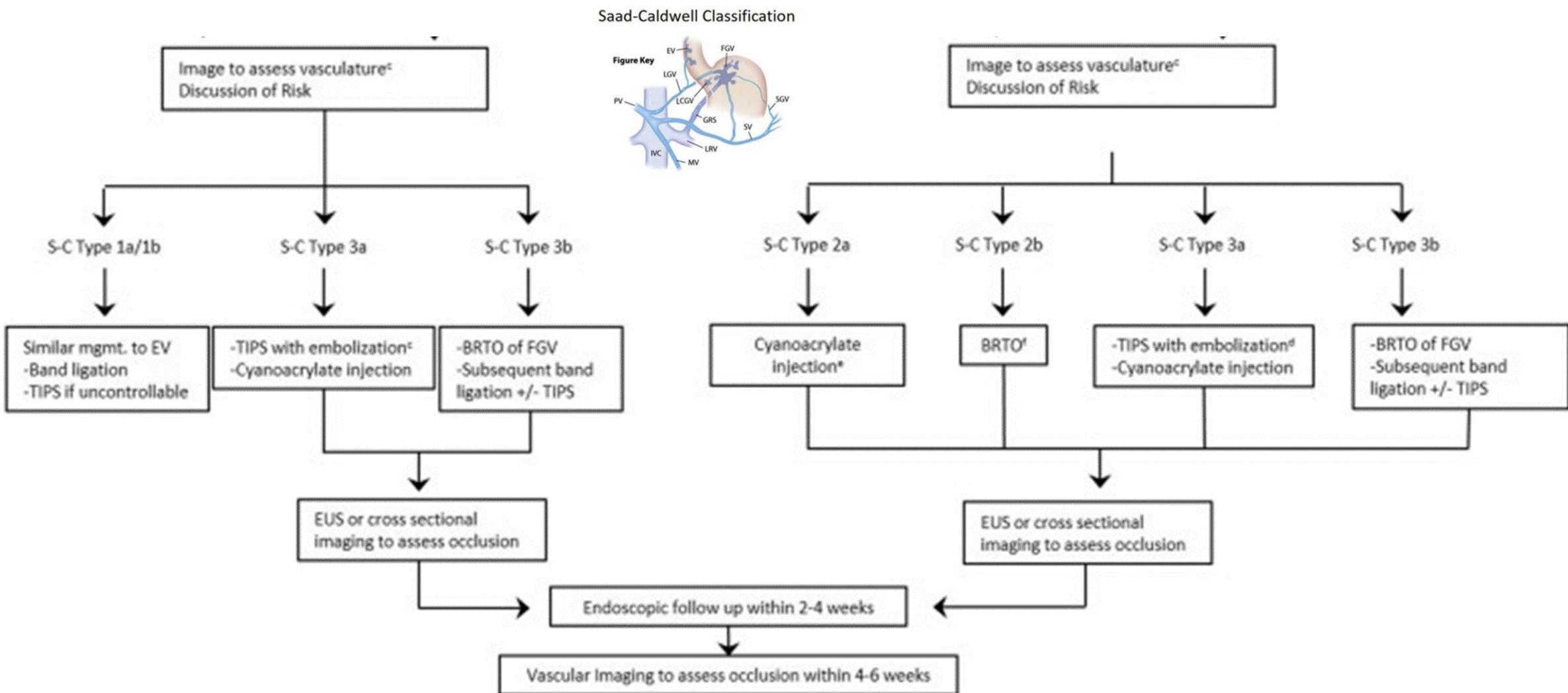
Saad-Caldwell Classification



ALGORITHM FOR GV BLEEDING

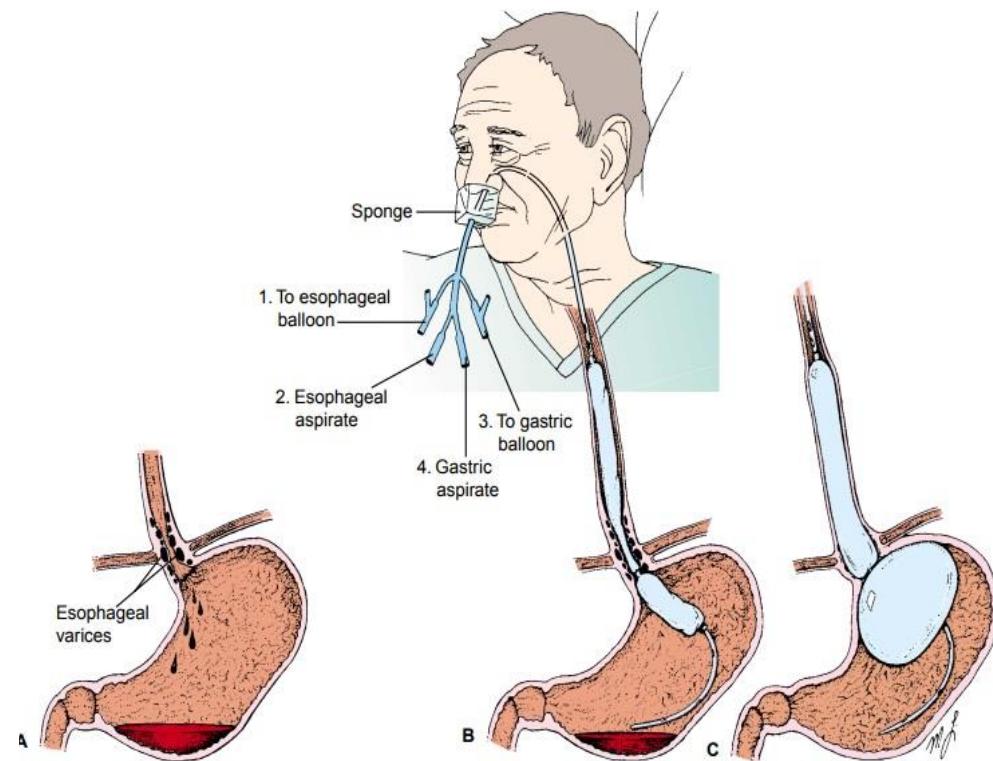
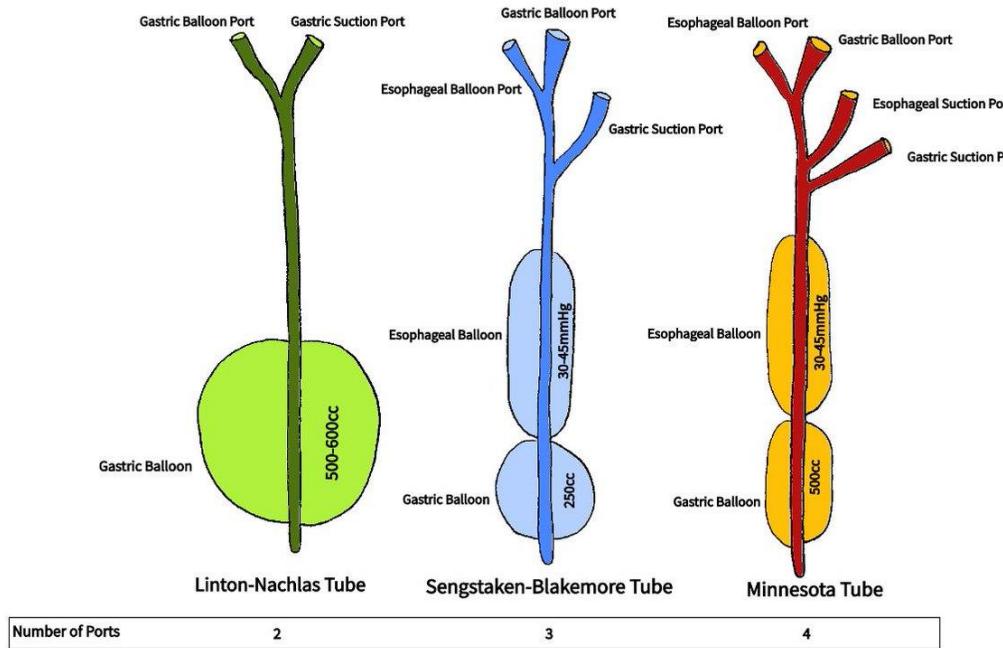


ALGORITHM FOR GV BLEEDING



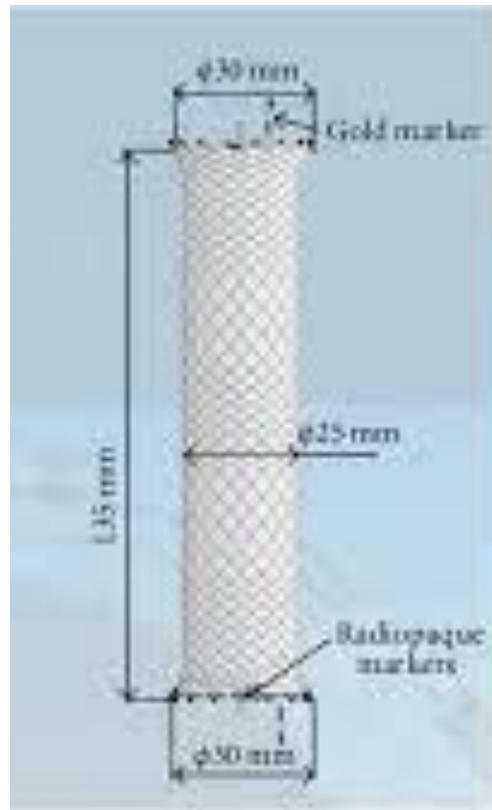
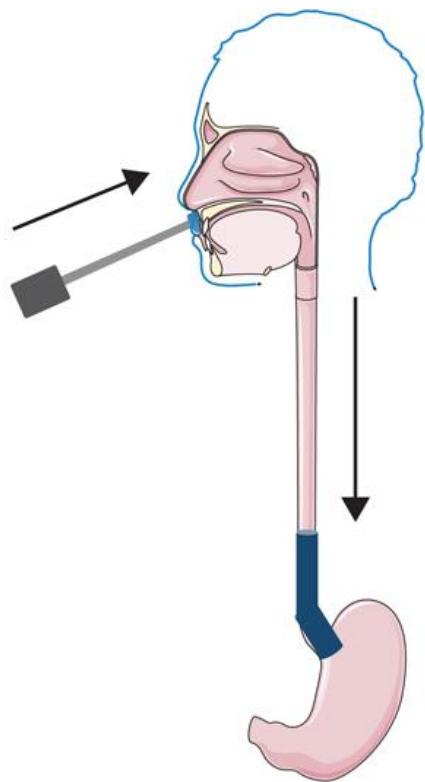
Reševalno zdravljenje – balonska tamponada

Balloon Tamponade

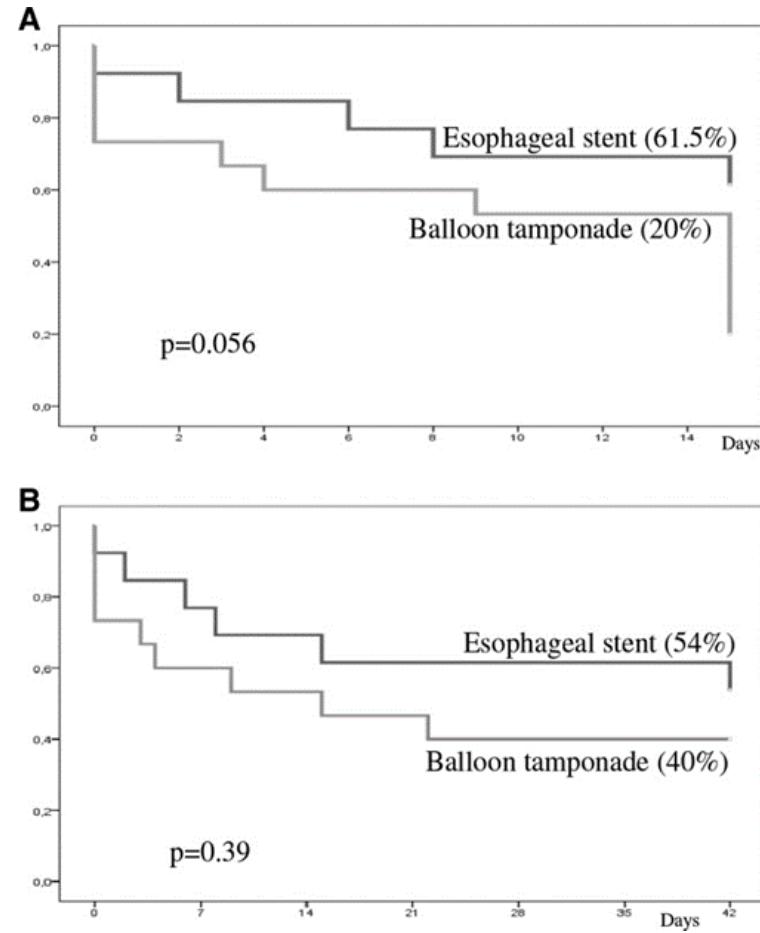


Reševalno zdravljenje - Stenti požiralnika

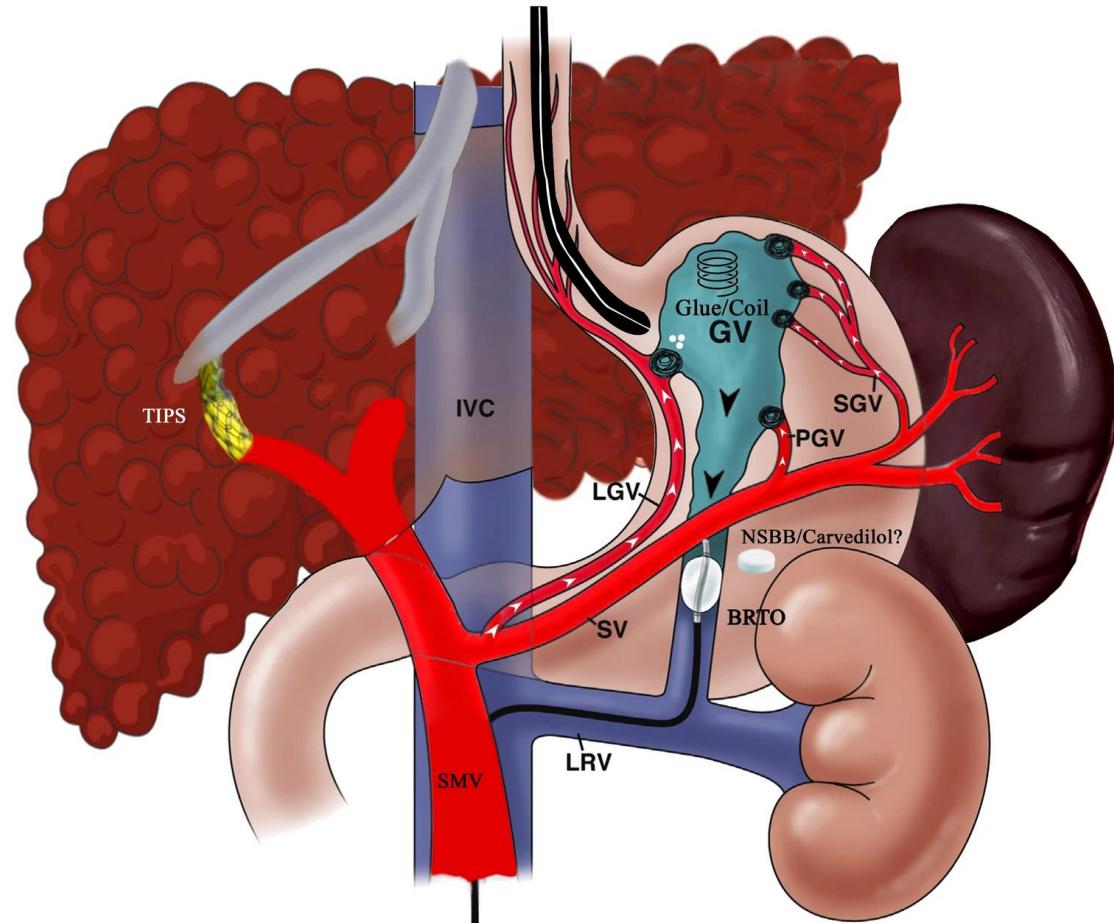
(SEMS oz DANIS stent)



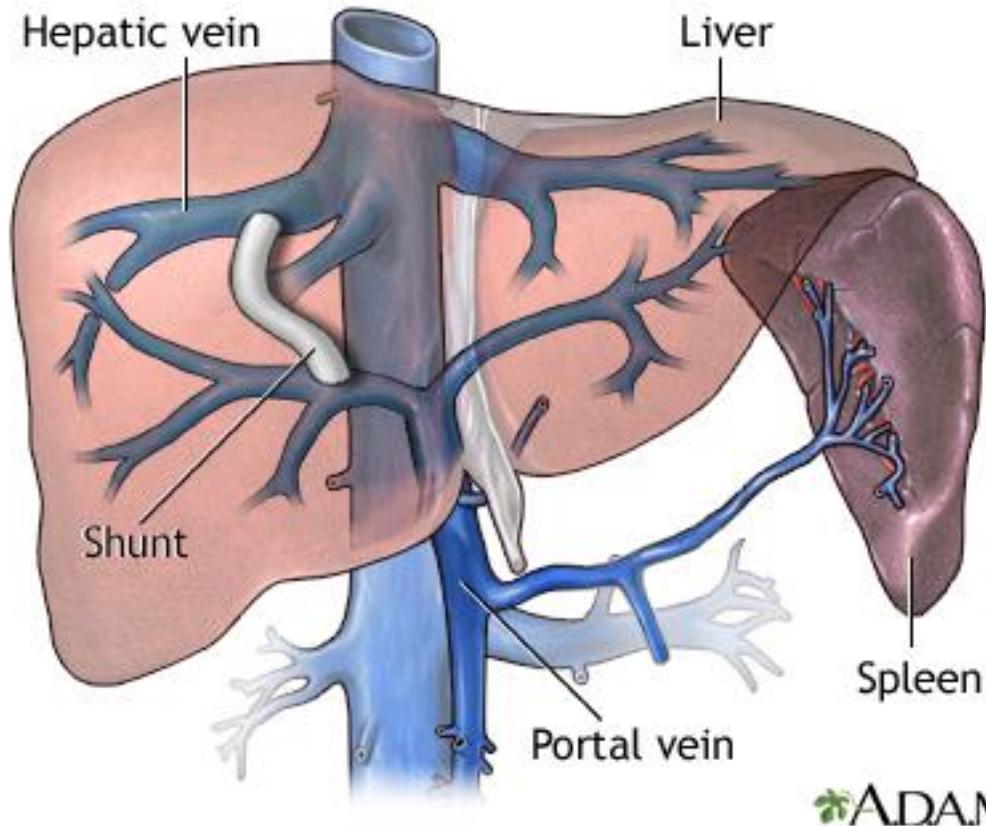
Blakemore sonda vs. stent požiralnika



- TIPS
- BRTO
- EUS



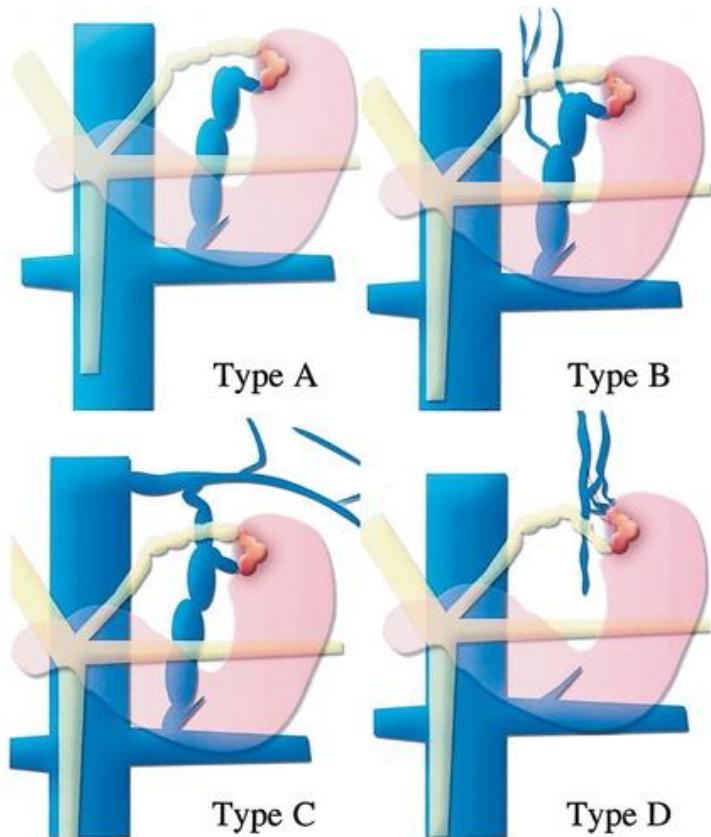
TIPS



- Indikacije:

- Neobvladljiva krvavitev iz varic požiralnika in GOV1 /2 plus:
 - Child-Pugh C 7 točk z aktivno krvavitvijo ali
 - HVPG >20 mmHg v času krvavitve
 - na diuretike rezistenten ascites ali fluidotoraks
 - hud hipersplenizem
- 90 % uspešnost pri obvladovanju krvavitve
- visoka umrljivost (27 – 55%)
- hepatična encefalopatija

BRTO/PARTO/CARTO



BRTO = balloon-occluded retrograde transvenous obliteration

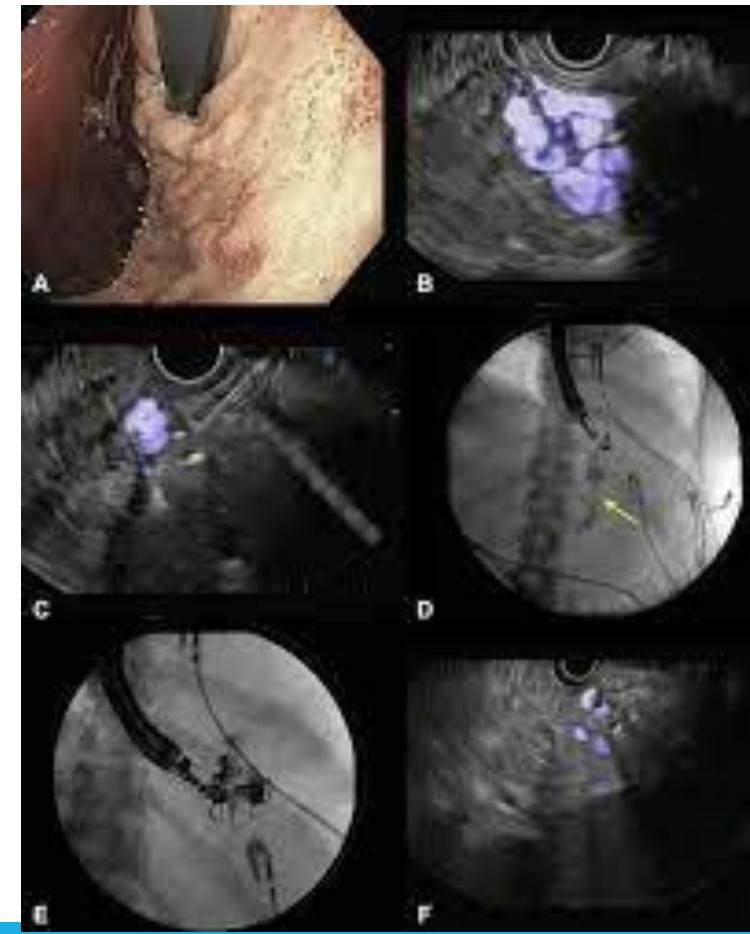
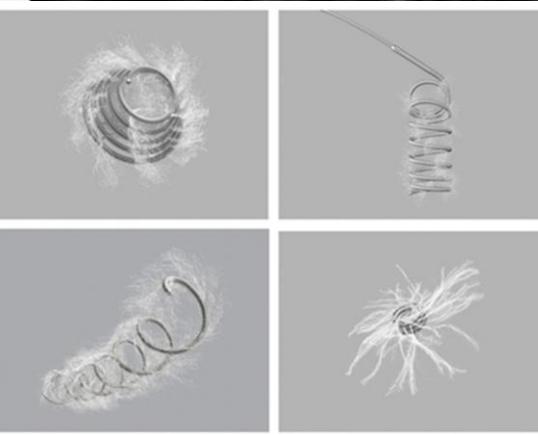
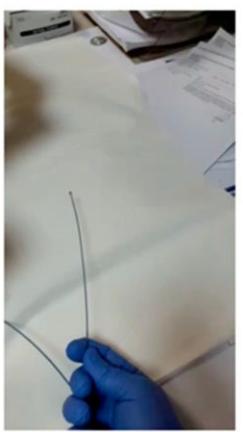
PARTO = plug-assisted retrograde transvenous obliteration

CARTO = coil-assisted retrograde transvenous obliteration

- Indikacije:
 - GOV2,
 - IGV1
 - ektopične varice

- Zapleti:
 - Poslabšanje ascitesa (visok CP ali hipoalb)
 - poslabšanje varic požiralnika

EUS - guided Treatment of Gastric Varices Using Coils and Cyanoacrylate Glue Injections



Nadaljnje oskrba in sekundarna profilaksa

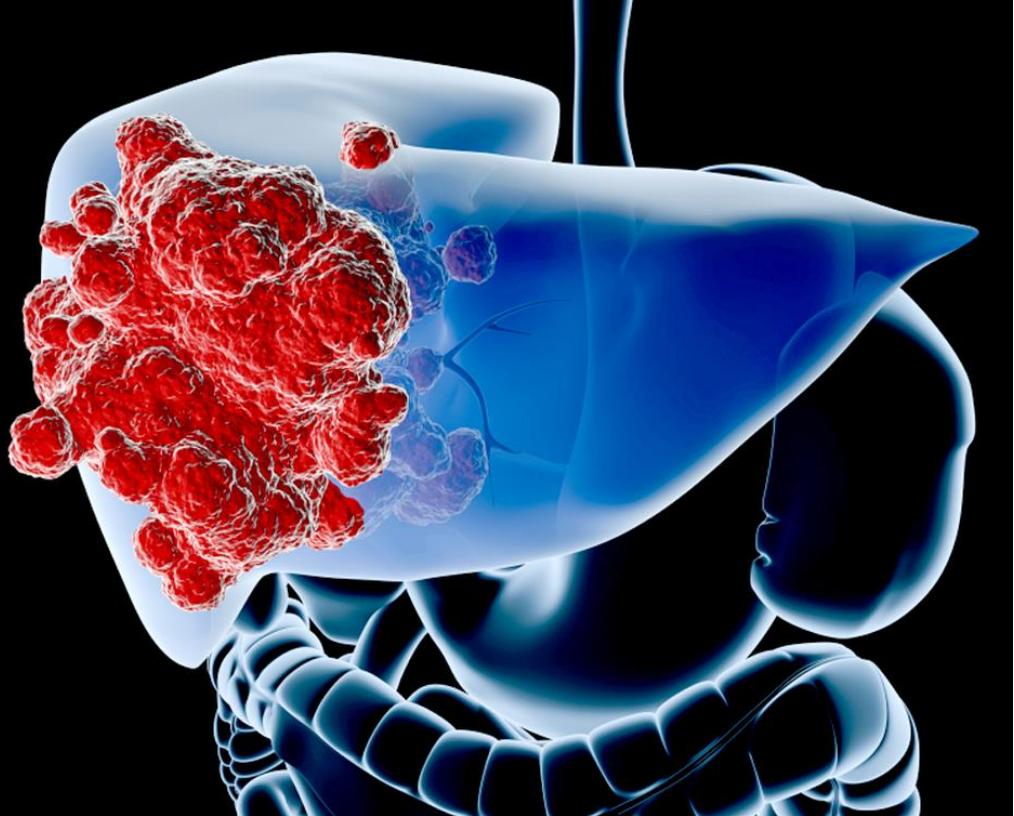
- slikovna diagnostika (CT ali MRI):
 - izključitev tromboze v. lienalis, v. porte, v. mezenterike ter hepatičnih ven (Budd-Chiari sindrome)
 - izključitev HCC
 - prikaz portosistemskih kolateral → TIPS/BRTO/PARTO/CARTO/EUS
- kombinacija neselektivnih BB (propranolol/karvedilol) in ligatur
 - endoskopsko zdravljenje na 2-4 tedne do eradikacije varic
 - kontrolna EGDS čez 3-6 mesecev in nato letno
 - TIPS za bolnike, ki ponovno zakrvavijo kljub zdravljenju z neselektivnimi BB in ligaturami

Zaključek

- zdravljenje odvisno od vira krvavitve in hemodinamske ogroženosti
- hemodinamska stabilizacija!
- aplikacija vazoaktivnih zdravil že na terenu
- restriktivna strategija nadomeščanja krvnih pripravkov
- EGDS po hemodinamski stabilizaciji oz. znotraj 12 ur
- endoskopska hemostaza odvisna od vira krvavitve (ligature / tkivni adhezivi)
- Reševalno zdravljenje – balonska tamponada oz. stenti požiralnika oz. TIPS
- sekundarna profilaksa in redno sledenje pri gastroenterologu

Reference

- JC Garcia-Pagan et al. Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. NEJM 2010; 362: 2370-2379.
- G Garcia-Tsao et. al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology. 2017 Jan;65(1):310-335. doi: 10.1002/hep.28906. Epub 2016 Dec 1. Erratum in: Hepatology. 2017 Jul;66(1):304. PMID: 27786365.
- The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
- Villanueva, C. et al. 2013. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. New England Journal of Medicine 368, 11–21.. doi:10.1056/nejmoa1211801
- Henry, Zachary et al. AGA Clinical Practice Update on Management of Bleeding Gastric Varices: Expert Review. Clinical Gastroenterology and Hepatology, Volume 19, Issue 6, 1098 - 1107.e1
- 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. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: J Hepatol. 2022 Apr 14;; PMID: 35120736.
- G Garcia-Tsao et. al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology. 2017 Jan;65(1):310-335. doi: 10.1002/hep.28906. Epub 2016 Dec 1. Erratum in: Hepatology. 2017 Jul;66(1):304. PMID: 27786365.
- Hepatology, Volume: 63, Issue: 6, Pages: 1957-1967, First published: 24 November 2015, DOI: (10.1002/hep.28360); Vir slike:
<https://images.app.goo.gl/BaqwxPuA8mQSW7tU6>
- Hernández-Gea V et al. International Variceal Bleeding Observational Study Group and Baveno Cooperation. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. Hepatology. 2019 Jan;69(1):282-293. doi: 10.1002/hep.30182. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30014519.



HCC – Diagnostika in zdravljenje

Daniel Dodić, dr.med.

PRIMARNI Jetrni karcinom

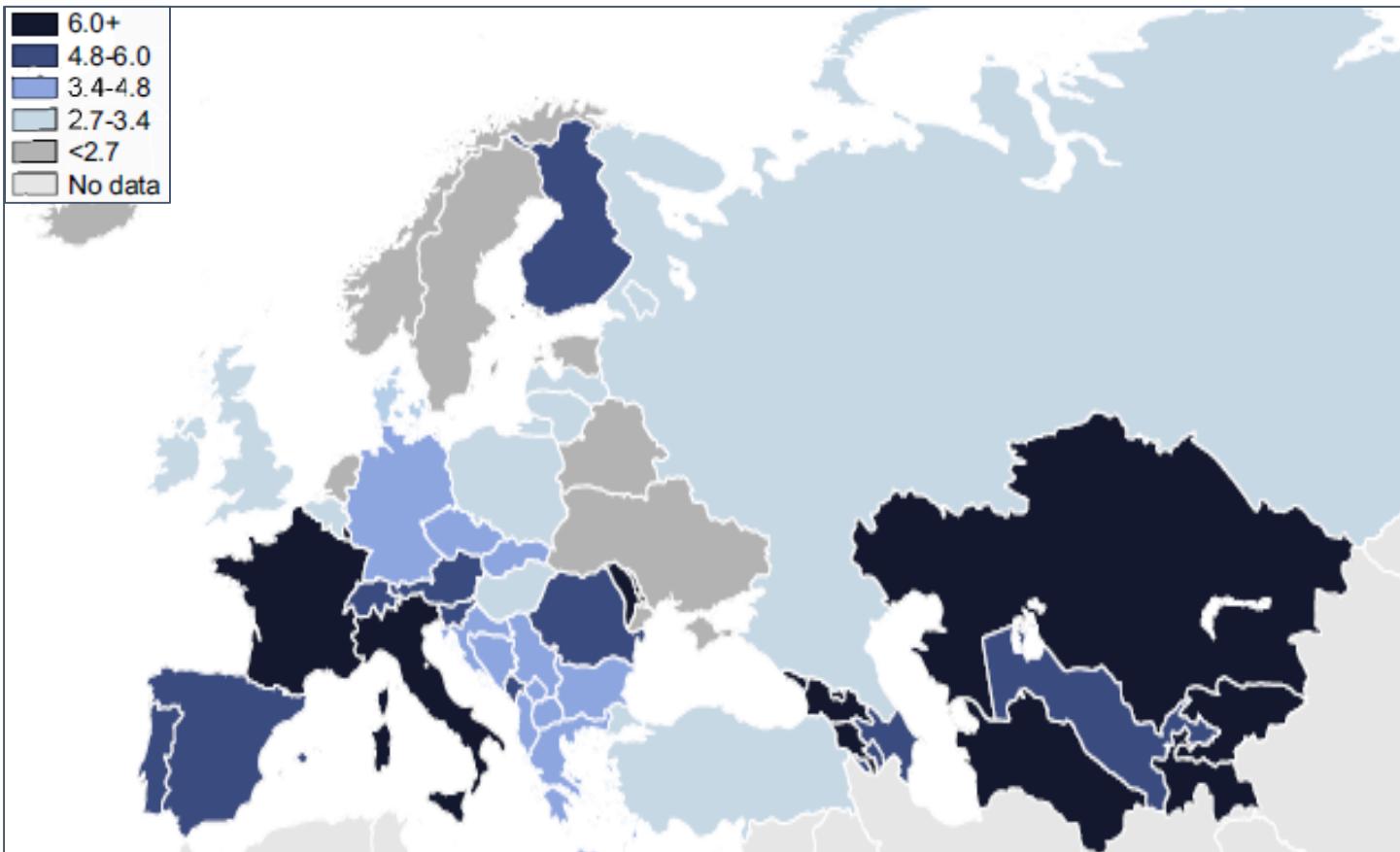
- 5. najpogostejši karcinom
- 3. najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni
- Incidenca se vsako leta veča

HCC

- - 90% od jetrnih karcinomov

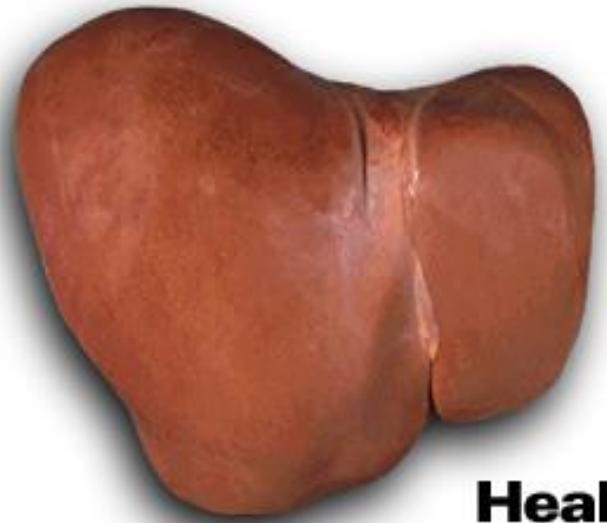
Incidenca v Evropi

Incidence rates per 100,000

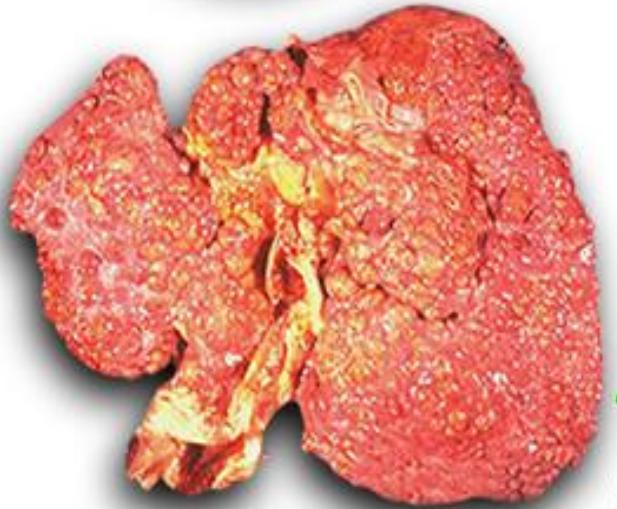


Total number per country

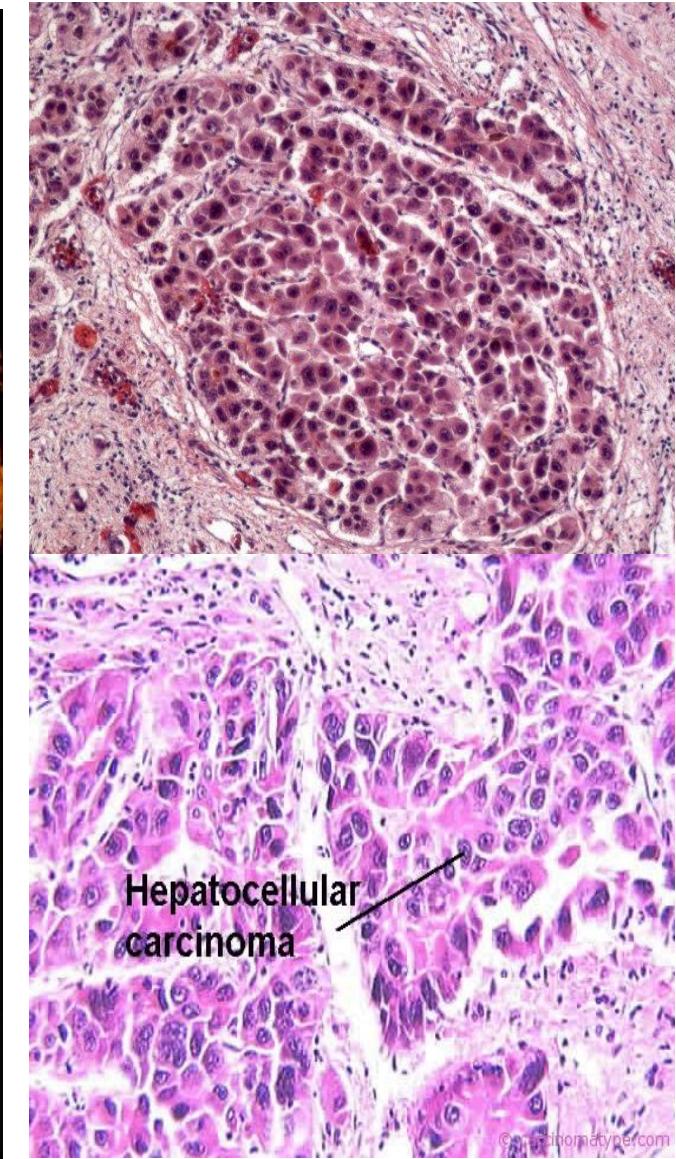
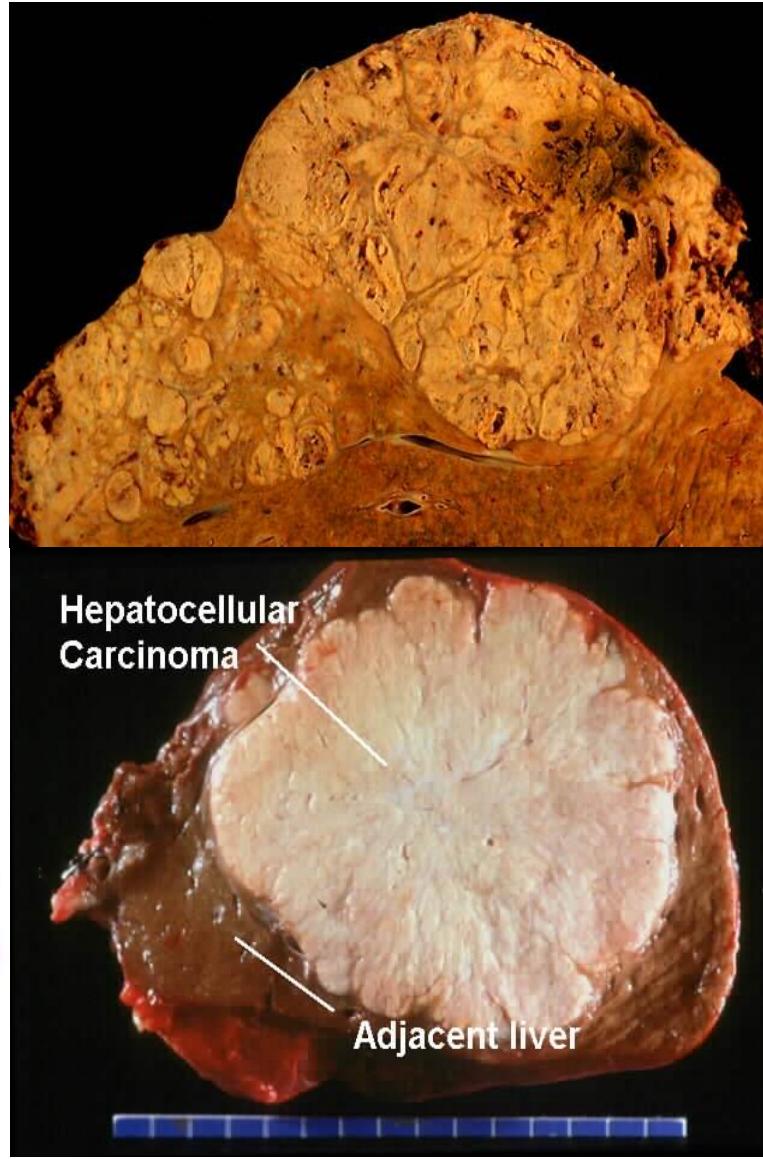
Italy 10,733	The Netherlands 475
Germany 9,202	Croatia 466
France (metropolitan) 8,332	Republic of Moldova 448
Russian Federation 6,812	Slovakia 398
Spain 5,522	Belarus 327
United Kingdom 4,186	Bosnia Herzegovina 314
Romania 2,214	Denmark 311
Poland 1,998	Ireland 239
Ukraine 1,567	Slovenia 216
Greece 1,054	Norway 190
Portugal 1,004	Lithuania 175
Austria 955	Albania 171
Czech Republic 919	Latvia 154
Switzerland 811	FYR Macedonia 135
Serbia 799	Luxembourg 68
Belgium 645	Estonia 64
Bulgaria 640	Cyprus 56
Hungary 630	Montenegro 51
Finland 620	Malta 19
Sweden 490	Iceland 10



Healthy



Cancer

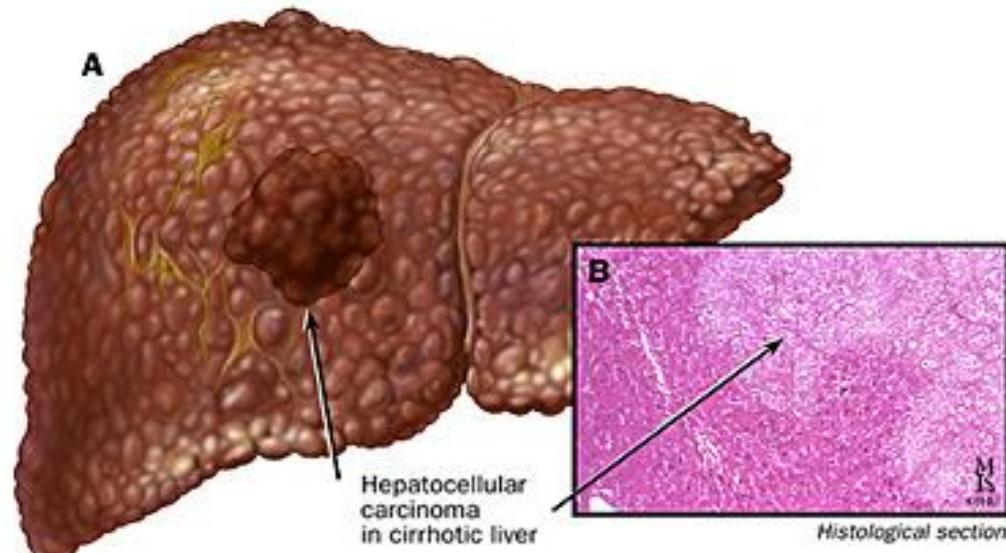


©achromatyper.com

Etiologija

CIROZA JETER (ne glede na vzrok)

- **CIROZA JETER** (ne glede na vzrok)

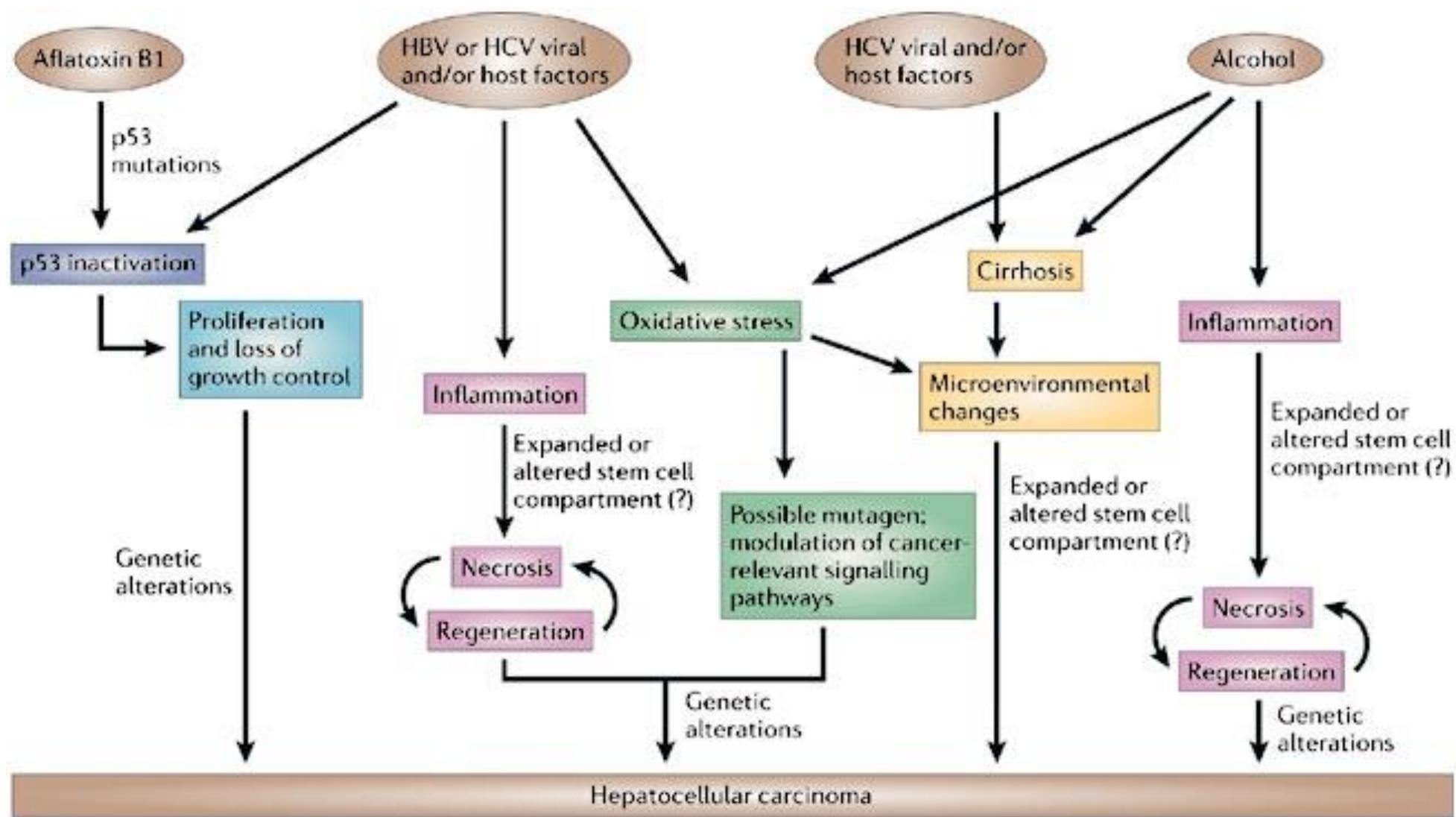


Najpogostejši vzroki

- HBV/HCV okužba
- Alkohola jetrna ciroza
- NAFLD/NASH
- Aflatoksin

POZOR!!!

- v 10-15% se HCC pojavi v necirotičnih jeter

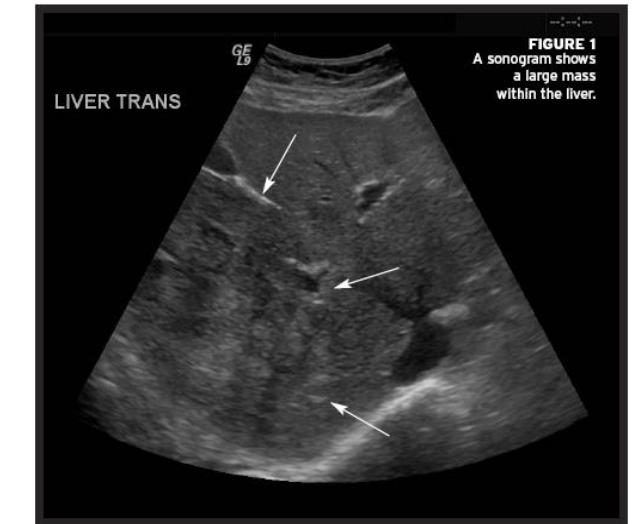


Klinična slika

- ASIMPTOMATSKI!
- Znaki dekompenzacije jetrne ciroze – ascites, zlatenica, GIT krvavitve, hepatosplenomegalija
- „tumorski znaki“ – anoreksija, hujšanje, inapetenca, bolečina
- Redkeje - žolčna obstrukcija, holangitis, krvavitev v tumorju, hematoperitonej

Diagnostika

- UZ abdomna
 - Ob skriningu ciroze jeter
 - Naključna najdba



Tumorski marker

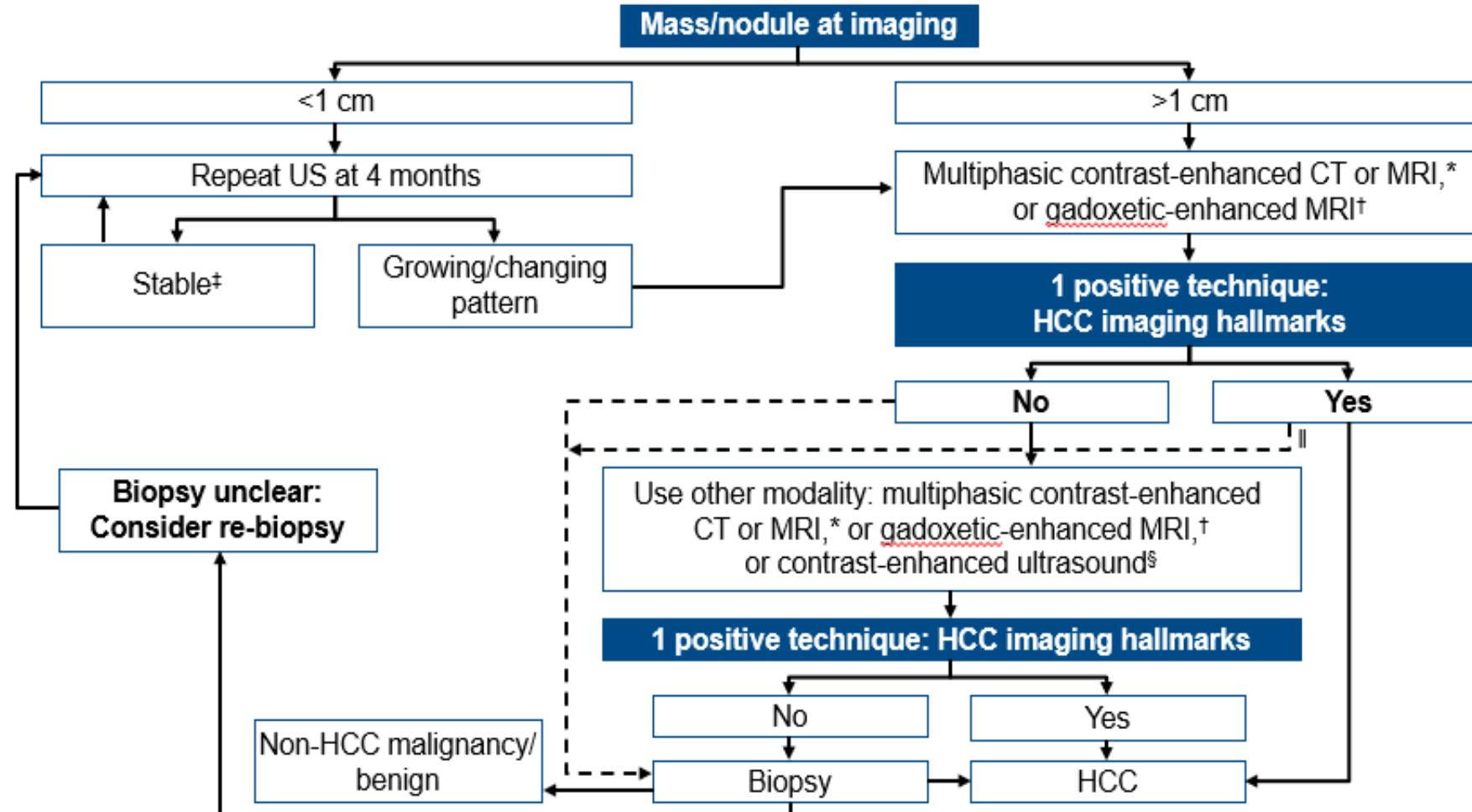
- AFP – nespecifičen, nesenzitiven
- Vendar več kot $200\mu\text{g/l}$ je ob navzočnosti vidne fokalne lezije v jetrih diagnostičen.

- Diagnosis generally relies on pathology
- Non-invasive criteria can be used in patients with cirrhosis
 - Peculiar vascular derangement occurs during hepatic carcinogenesis
 - High pre-test probability of HCC

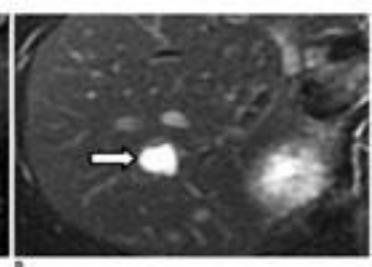
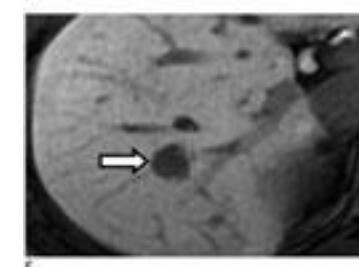
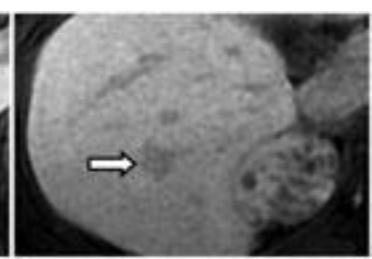
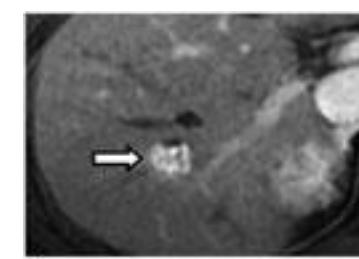
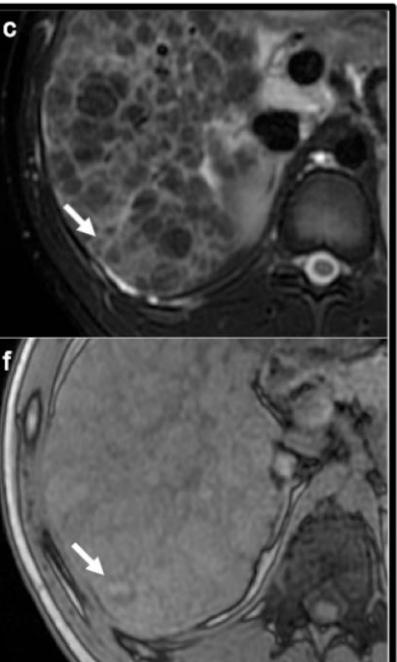
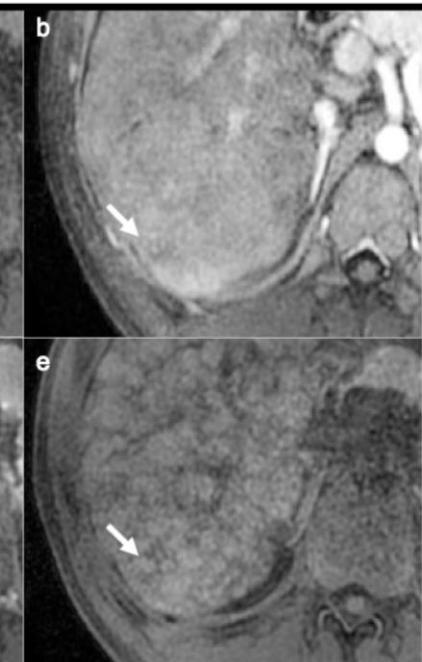
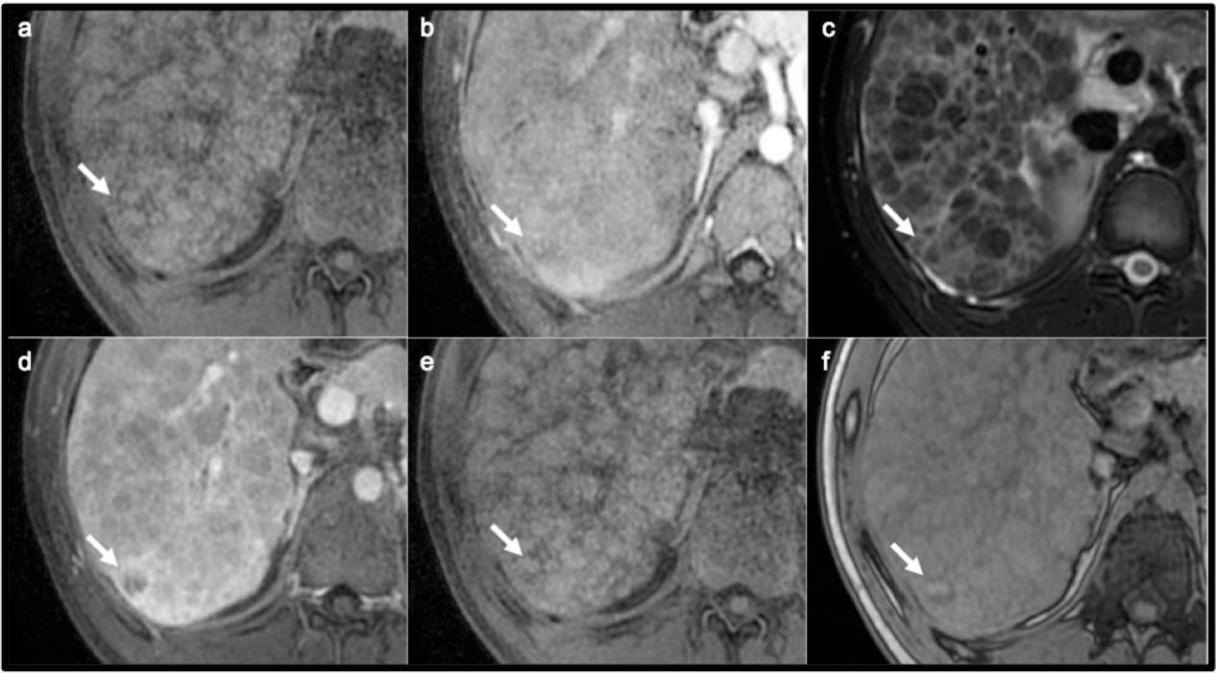
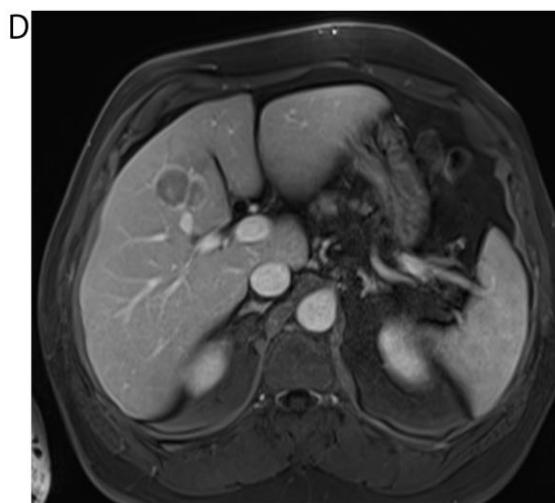
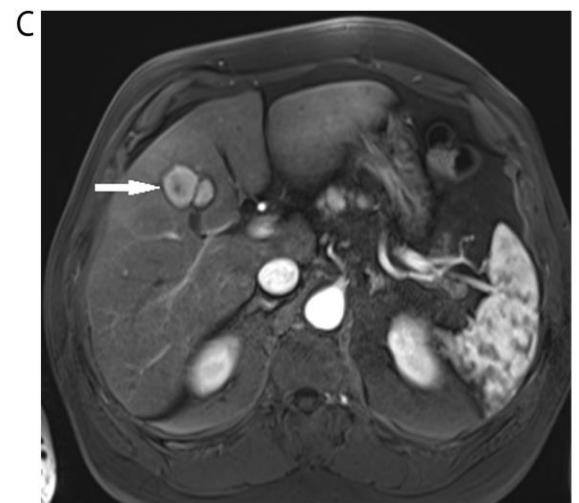
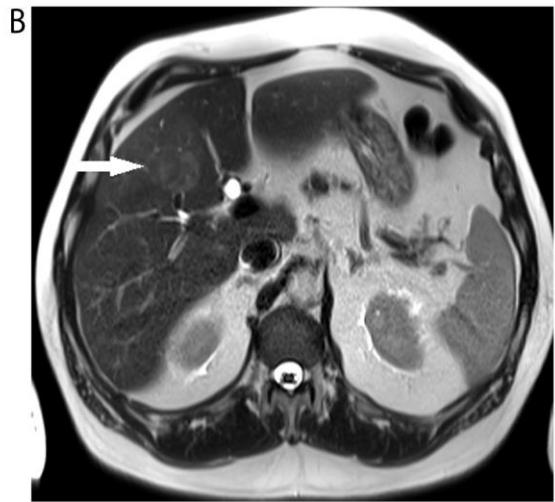
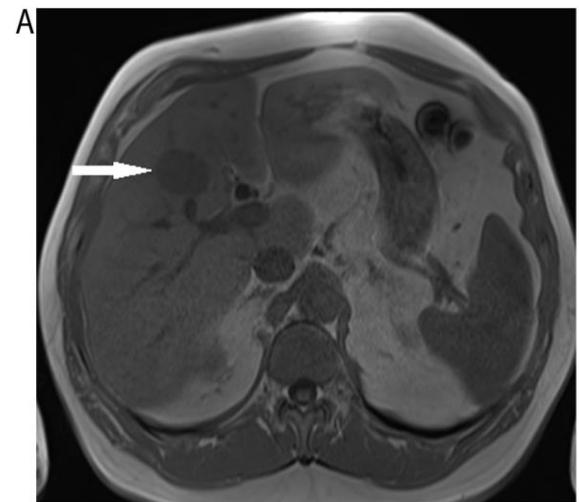
Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation
Diagnosis of HCC in cirrhotic patients should be based on non-invasive criteria and/or pathology	High	Strong
In non-cirrhotic patients, diagnosis of HCC should be confirmed by pathology	Moderate	Strong
Pathological diagnosis of HCC should be based on International Consensus recommendations^{1,2} using the required histological and immunohistological analyses	High	Strong

Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation
Non-invasive criteria* can only be applied to cirrhotic patients for nodule(s) ≥ 1 cm, in light of the high pre-test probability, and are based on imaging techniques obtained by multiphasic CT, dynamic contrast-enhanced MRI...	High	Strong
...or CEUS	Moderate	Weak
Because of their higher sensitivity and the analysis of the whole liver, CT or MRI should be used first	High	Strong
FDG PET scan is not recommended for early diagnosis of HCC because of the high false-negative rate	Low	Strong

Algoritem za diagnostiko HCC



CT & MRI

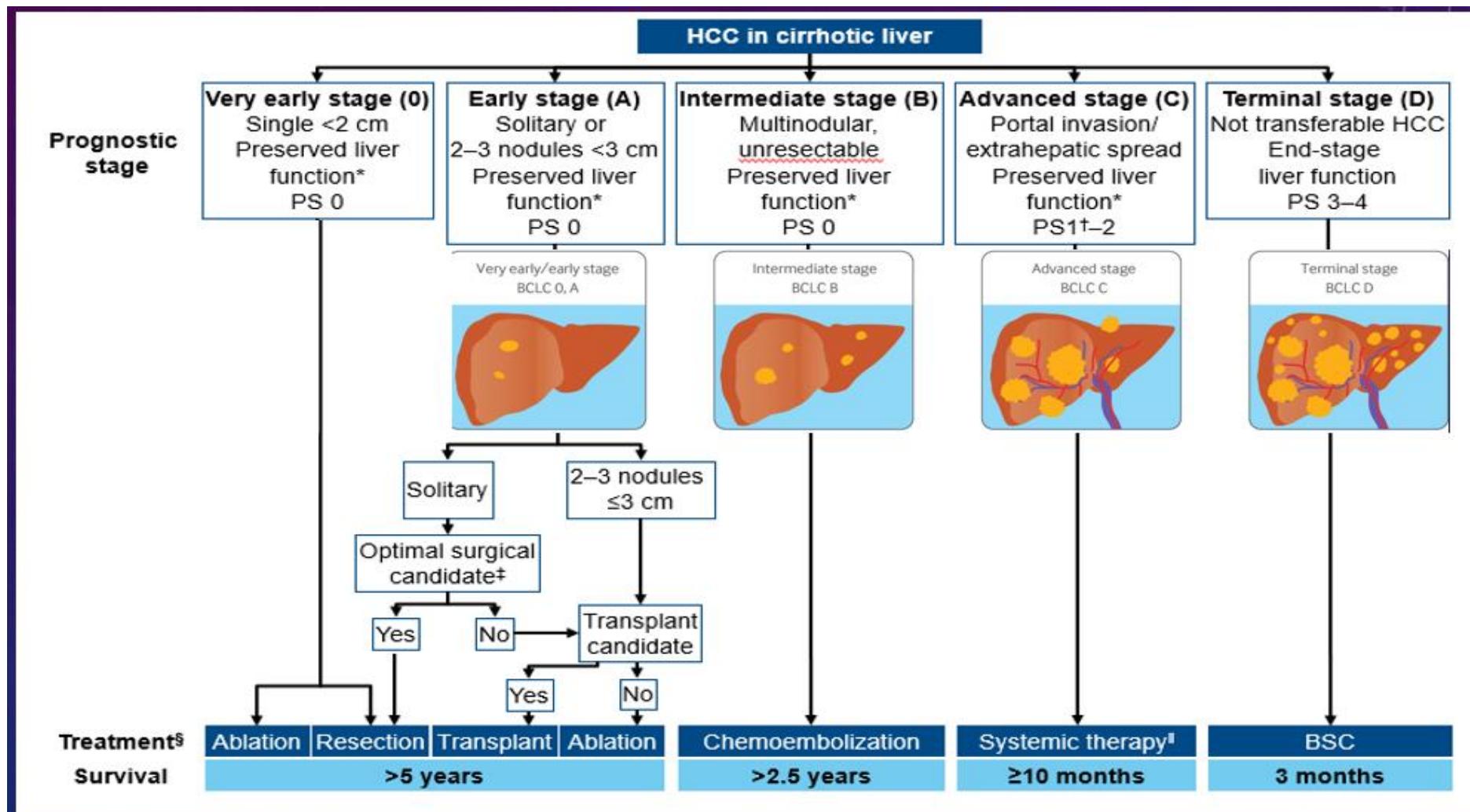


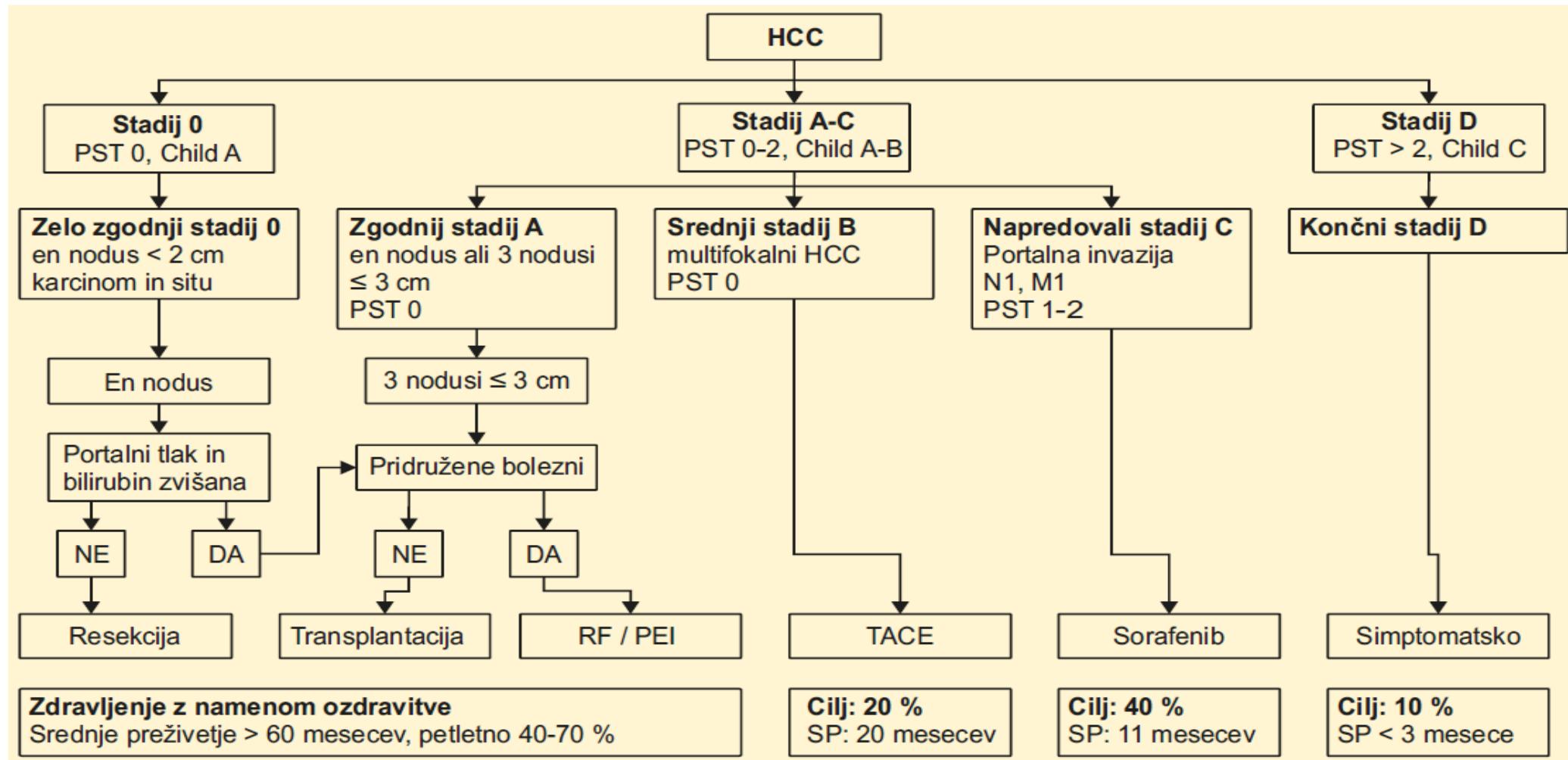
ZAMEJITEV

Zelo pomembno je opredeliti stadij bolezni

- Razširjenost raka
- Performans status (WHO, ASA, Karnofsky...)
- Ocena jetrne funkcije in stopnje jetrne okvare – Child-Pugh in MELD
- BCLC (Barcelona clinic liver cancer) klasifikacija
- Milanski kriteriji za TX jeter

BCLC klasifikacija





Slika 4.46 Zamejitev hepatocelularnega karcinoma po klasifikaciji BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

Legenda: HCC – hepatocelularni karcinom, PST – stanje telesne zmogljivosti, PEI – alkoholna sklerozacija tumorja, RFA – radiofrekvenčna ablacija, TACE – transarterijska kemoembolizacija, SP – srednje preživetje.

Zdravljenje

Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation
<ul style="list-style-type: none">HCC-related macrovascular invasion is a contraindication for liver resectionIntervention on distal portal invasion – at segmental or sub-segmental level – deserves investigations within prospectively designed protocols		Moderate
Neoadjuvant or adjuvant therapies are not recommended because they have not been proven to improve the outcome of patients treated with resection	High	Strong
Follow-up* after resection with curative intent is recommended because of high rates of treatable recurrence	High	Strong

- Kirurška resekcija dela jeter
- Transplantacija jeter

sta edini obetavni metodi zdravljenja s petletnim preživetjem, ki je lahko večje od 50 %.

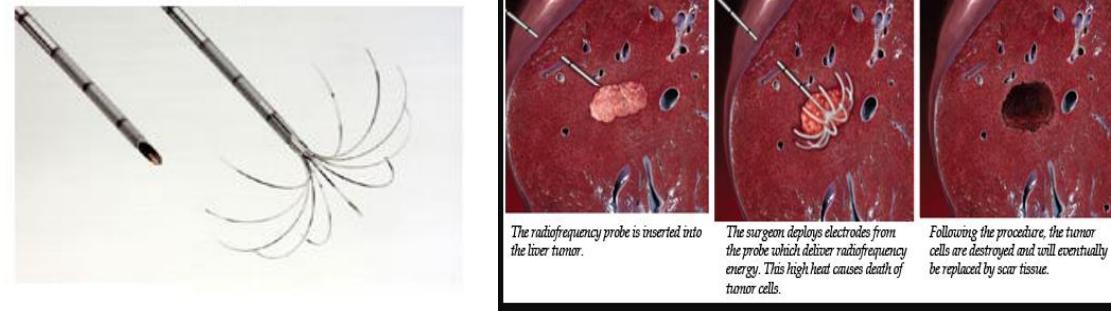
Milanski kriteriji za presaditev jeter pri bolnikih s HCC

- Solitarna lezija v velikosti ≤ 5 cm ALI 2–3 lezije, vsaka velikosti ≤ 3 cm**
- Brez vraščanja v velike žile**
- Brez povečanih regionalnih bezgavk ali oddaljenih metastaz**

LOKALNO zdravljenje HCC

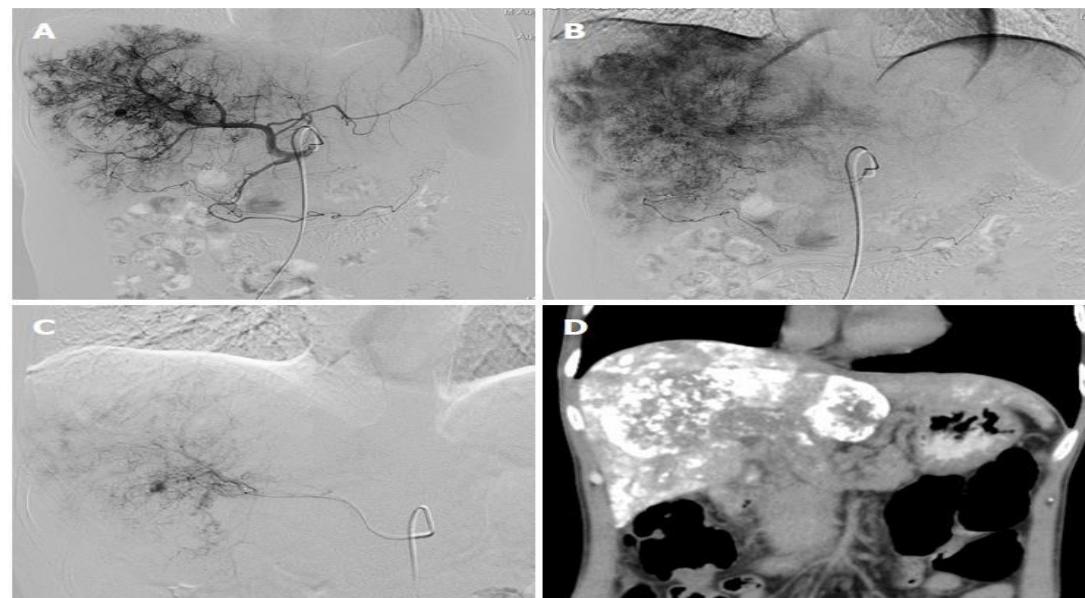
ABLACIJA

- RFA ali MWA



EMBOLIZACIJA

- TAE ali TACE



zdravljenje HCC

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

- Sorafenib (Nexavar)
- Regorafenib (Stivarga)

PALIATIVNO ZDRAVLJENJE

PREVENCIJA

- HBV cepljenje
 - Presajalno testiranje na HBV/HCV pri vsaki novooodkriti cirozi
 - Zdravljenje HCV/HBV
 - UZ sledenje na 6 mesecih
-
- Tarčna populacija : vsak z okužbo HBV/HCV, Child A cirozo ne glede na vzrok!

HCC

-Zdravljenje s kirurškega vidika-

Tomislav Magdalenić, Arpad Ivanecz

Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo
UKC Maribor

Epidemiologija

- 80% primarnih jetrnih TU → HCC
- M > Ž
- Incidenca:
- Svet → 550.000 novodkritih
 - SLO --> 5/100.000
 - 72% primerov v Aziji
- 80-90% → v cirotičnih jetrih
- 1/3 bolnikov s cirozo zboli za HCC

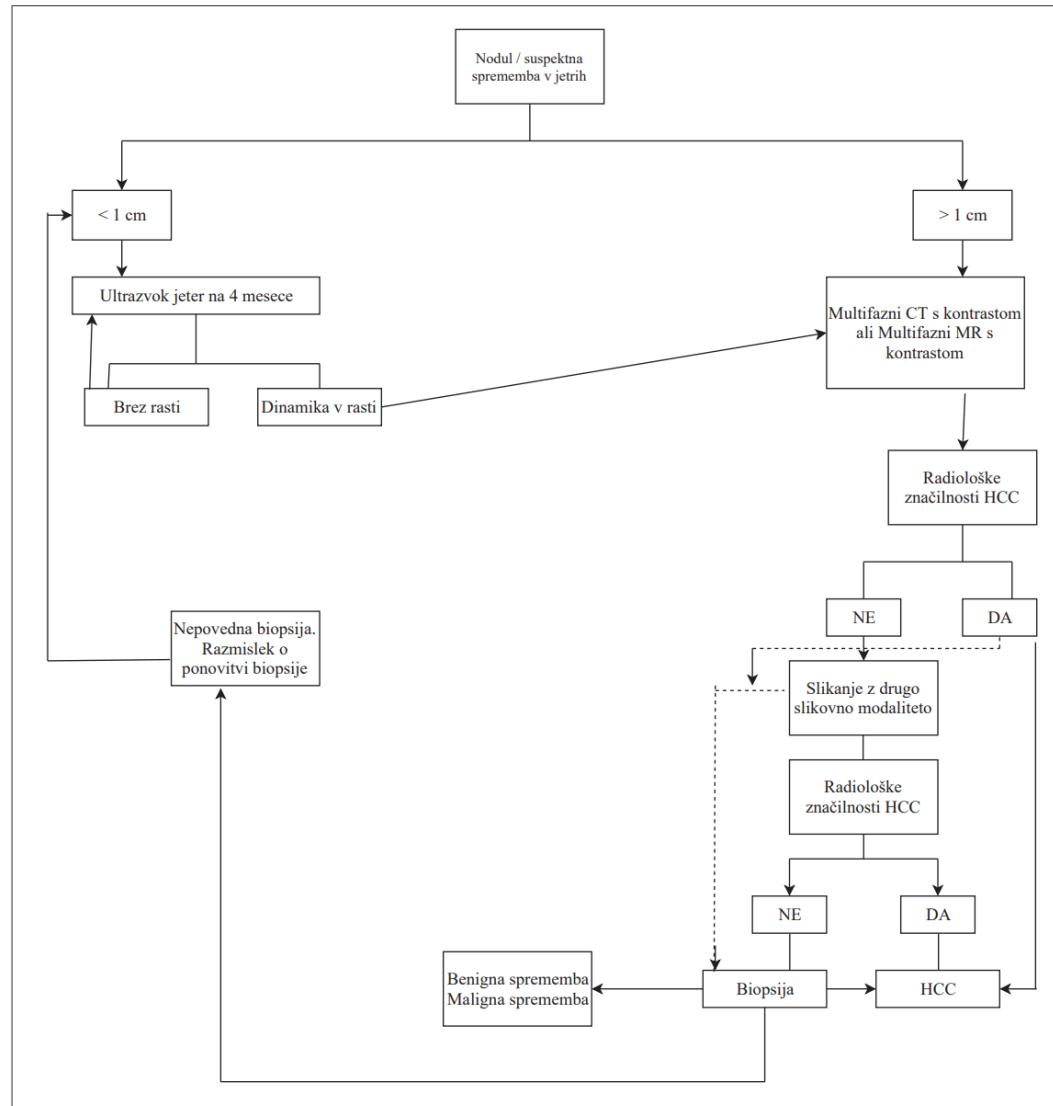
Patogeneza

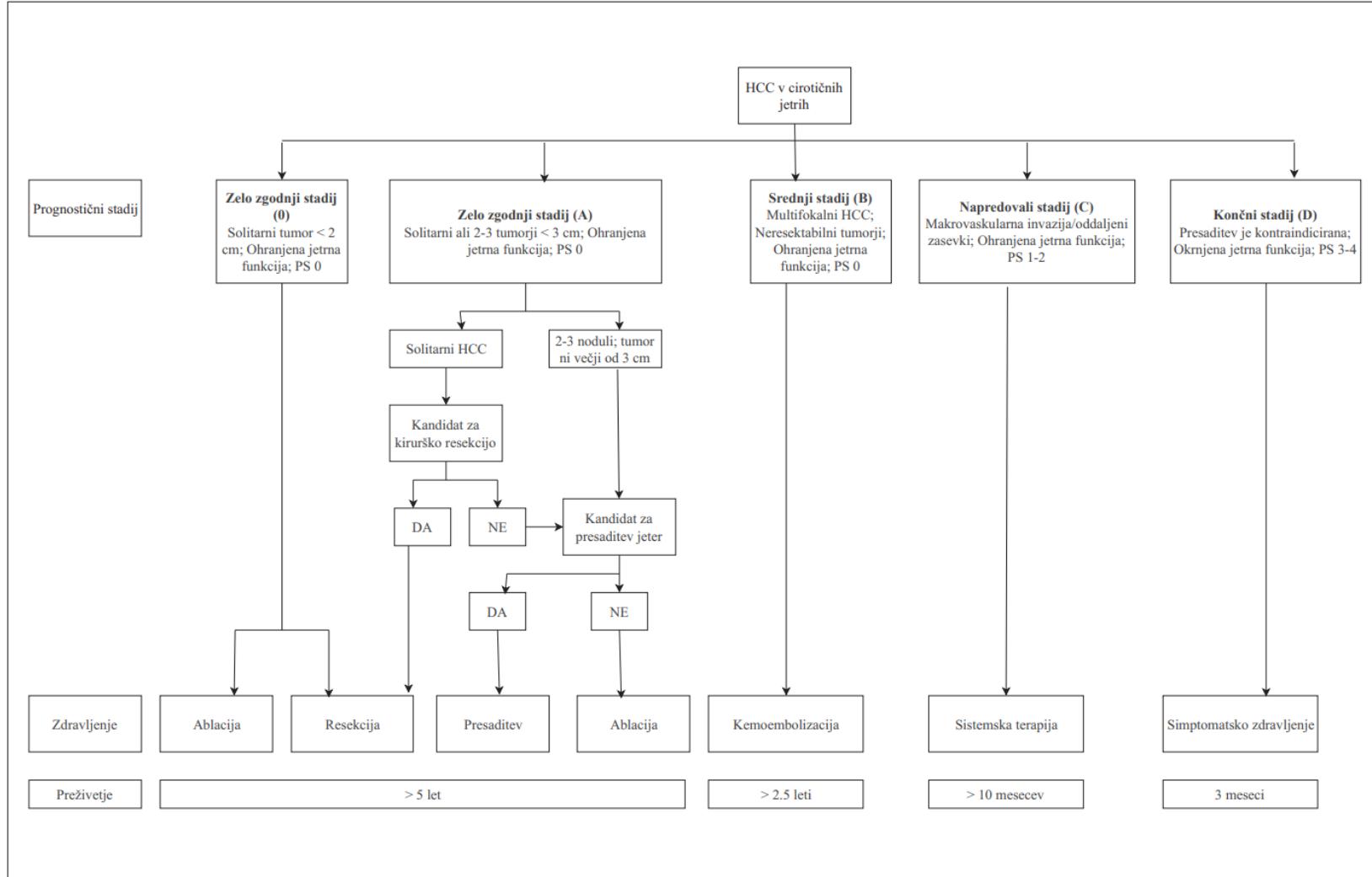
- Vzroki:
 - Ciroza katerekoli etiologije
 - HBV, HCV, HDV
 - Porast NASH !!
 - Hemokromatoza
 - Toksini (vinili kloridi, aflatoksini)
 - Kontraceptivi
 - Androgeni

Diagnoza

- UZ → presejanje
- CT ali MR s kontrastom:
 - MR boljši za lezije manjše od 2 cm
 - LI-RADS 3-5
- AFP:
 - Mali tumor → nizka senzitivnost
 - >400 → gotovo HCC

Diagnoza - presejanje UZ





Modificirana razvrstitev BCLC za določanje stadija bolezni in načrtovanje zdravljenja

Morfološka zamejitev → TNM (AJCC)

- T1a
 - solitaren, < 2 cm
- T1b
 - solitaren, > 2 cm, brez invazije v žile
- T2
 - solitaren, > 2 cm, invazija v žile ali multipli tumorji noben večji od 5 cm
- T3
 - multipli tumorji, vsaj en večji od 5 cm
- T4
 - solitaren tumor ali multifokalni tumorji katerekoli velikosti, ki vključuje pomembno vejo porte ali hepatične vene ali tumor/ji ALI z direktno invazijo v priležne organe razen žolčnika ALI z perforacijo v visceralni peritonej

Zdravljenje – kirurški vidik

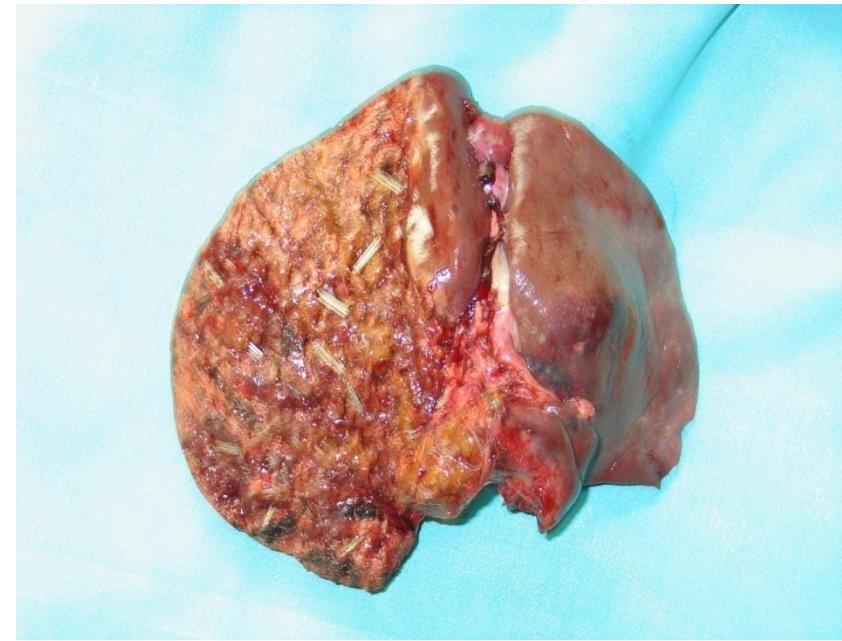
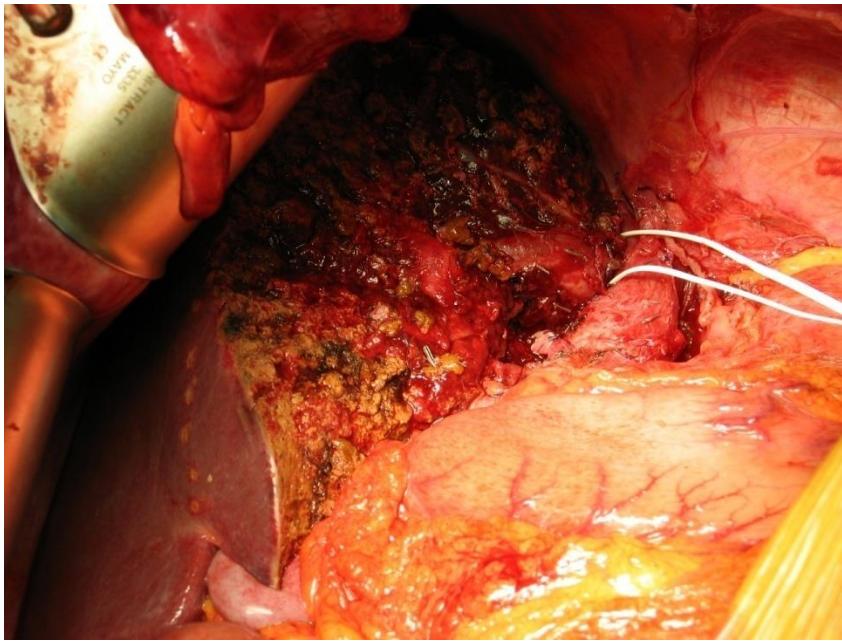
- Tumor + osnovno obolenje na jetrih
- Multidisciplinarna obravnav

- RESEKCIJA JETER
- TRANSPLANTACIJA
- RFA
- LOKOREGIONALNA TERAPIJA
- *Sistemska Kemo + tarčna terapija*

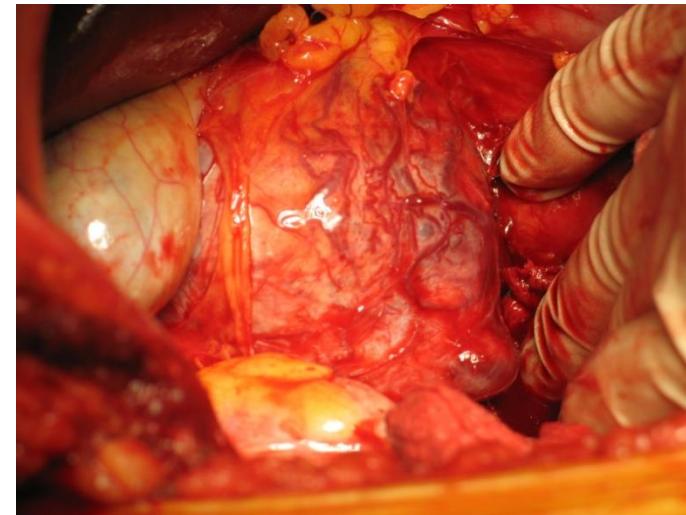
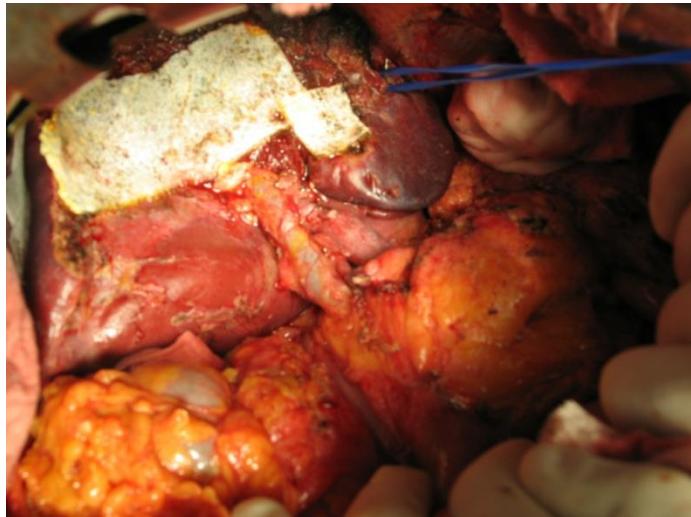
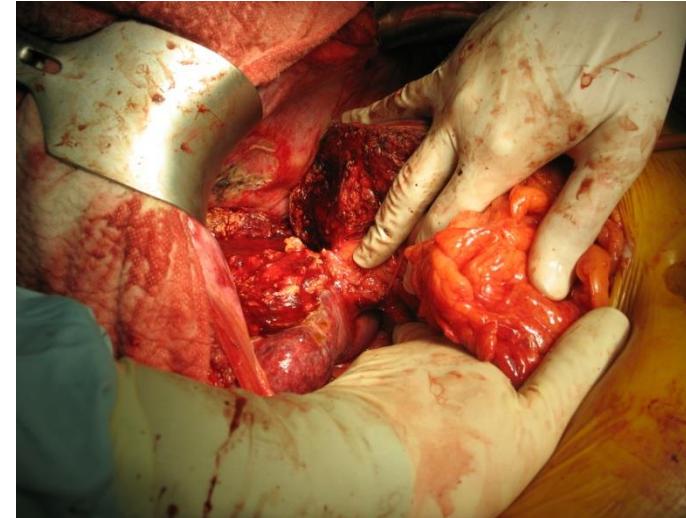
Resekcija jeter:

- če resekabilno (neoziraje se na T):
 - Ni zunaj-jetrnih metastaz
 - Bodoči ostanek > 30% Volumna (>40% Volumna pri cirozi)
 - Ni tromboze v. porte ali v. kave
- ni dileme če ni ciroze
- dobra selekcija bolnikov (funkcija jeter!!!)
- Pomembno → Child-Pugh, portalna hipertenzija in obseg hepatektomije
 - → 5LP > 50%
- prognoza odvisna → relaps > de novo
 - (multifok., mikrotrombi...)

Resekcija jeter - KOASK UKC MB

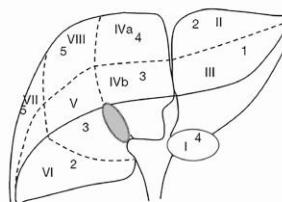


Resekcija jeter - KOASK UKC MB



Laparoskopska resekcija jeter

- Težavnost posega in tveganje za zaplete
- Rezultati primerljivi z odprto tehniko, pooperativni potek boljši (OSLO-COMET)
- VIDEO laparoskopske resekcije jeter

IWATE Criteria																									
Difficulty index	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
Difficulty level	Low			Intermediate			Advanced			Expert															
Index surgery									Right or left hepatectomy																
Left lateral sectionectomy									Right or left hepatectomy																
Simple and small partial hepatectomy in segment III									Posterior sectionectomy for segment VII tumor ≥ 3 cm																
Scoring system																									
Tumor location (Couinaud segment)							Tumor size																		
							Segment	Score	Score																
							S1	4	<3 cm																
							S2	2	≥ 3 cm																
							S3	1																	
							S4a	4																	
							S4b	3																	
							S5	3																	
							S6	2																	
							S7	5																	
							S8	5																	
Proximity to major vessel*							Score																		
							No	0																	
							Yes	1																	
*Main or second branch of Glisson's tree, major hepatic vein, or inferior vena cava																									
Extent of liver resection							HALS/Hybrid			Liver function															
Partial resection							Score	Score			Score														
Left lateral sectionectomy							0	0			Child Pugh A														
Segmentectomy							2	Yes			0														
Sectionectomy and more							3	—1			Child Pugh B														
							4																		

- KI:
 - velika tumorska masa,
 - neugodna lokacija (v posterosuperiornih segmentih-relativno),
 - obsežna vaskularna invazija, ruptura ali vnetna transformacija tumorja,
 - dekompenzirana jetrna ciroza,
 - neurejena portalna hipertenzija,
 - varice požiralnika (> stopnja 1) in
 - trombocitopenija (< 80 000/L) (1, 2).
- VIDEO: laparoskopske resekcije jeter

Rezultati resekcije jeter

- **RESEKCIJA**
 - mort. cirr. → 7 - 25%
 - mort. non cirr. → < 3%
 - 5LP → 10 - 50%
 - RR5L → 60 - 100% (većina intrahepatično)

Sledenje po OP posegu

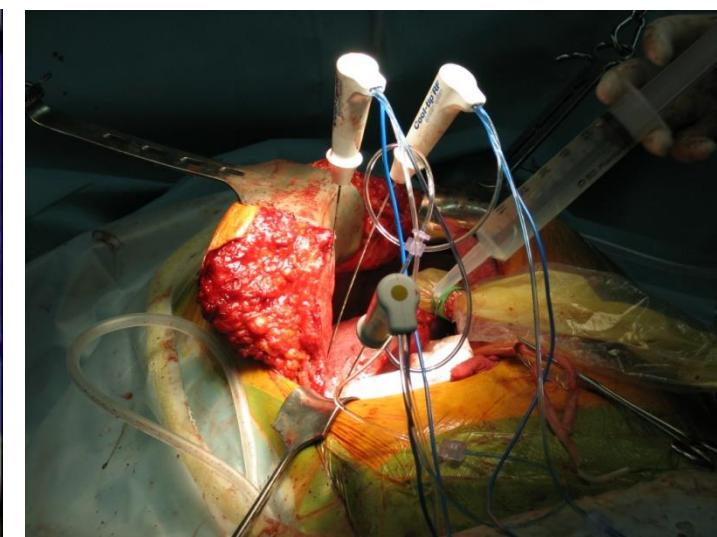
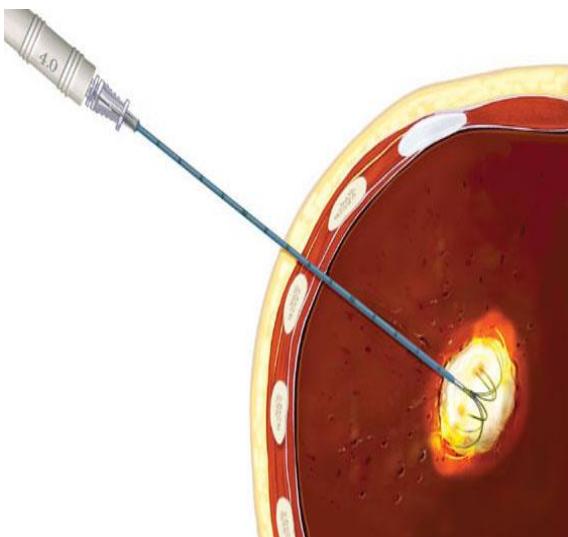
- Klinični pregledi, UZ trebuha in AFP na 3-4 mesece prvi dve leti
- Po dveh letih na 6 mesecov
- V petih letih pride do ponovitve pri 70% bolnikov, adjuvantno zdravljenje se ne priporoča

Lokoregionalno (LR) zdravljenje

- Termoablativne metode (RFA)
- TACE (mitomycin, doxorubicin)
- TARE (^{90}Y)
- Microwave ablation (MWA)
- Elektrokemoterapija (ECT)
- **Namen:**
 - Zdravljenje
 - Zmanjševanje tumorja
 - Premostitev do transplantacije

Pristopi za izvajanje RFA

- pristop
 - Perkutano (cave viscera!!!!)
 - laparoskopsko
 - odprto



RFA

- raziskave ne kažejo pomembnih razlik v preživetju pri RFA in resekciji jeter
- pri RFA več recidivov, vendar manj zapletov
- najbolj stroškovno učinkovita metoda zdravljenja zelo zgodnjega HCC (solitarna lezija < 2 cm) ali v primeru 2–3 tumorjev velikosti ≤ 3 cm
- 4 tedne po RFA kažejo uspešno, popolno ablacijsko kot nekrotično območje, ki se ne opacificira po aplikaciji kontrastnega sredstva (mRECIST kriteriji)
- CT ali MR vsake tri do štiri mesece prvih 24 mesecev, naprej pa na šest mesecev.

Rezultati LR zdravljenja

- Tumor < 3cm → resekcija = RFA
- <T3 (premostitev) :
 - 70% uspešnost zmanjševanja v okvire Milanskih kriterijev
 - TACE pred transplantacijo → 5L po transpl. 15% Vs 50%
- Napredovali HCC:
 - TACE vs najučinkovit. podpora th. → boljše preživetje

TACE

- Indicirano pri BCLC stadij B
- Kemoterapevtik (najpogosteje dokсорubicin) pri TACE kombiniramo z embolacijskimi sredstvi ali mikrodelci (TACE-DEB – iz angl. drug eluting beads)
- Srednji čas preživetja pri tovrstnem zdravljenju je 20 mesecev.
- Postembolacijski sindrom: patološki hepatogram, vročina, mielotoksičnost, bolečina in navzeja.
- Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju s TACE vključuje preglede s CT ali MR vsake tri do štiri mesece.

Transplantacija:

- **Ideja:**

- multifokalni potencial, de novo
 - ciroza (prekanceriza)

- **Indikacija:**

- Ciroza + HCC v zgod. stadiju → **zlati standard**
 - **BCLC; Milanski Kriteriji:**
 - » 1 nodus, < 5 cm
 - » < 3 nodusi, < 3 cm
 - MELD score + HCC (model of end-stage liver disease)

- **Širitev indikacij:**

- *UCSF, BCLCG, KYOTO, EXTENDED TORONTO,...*

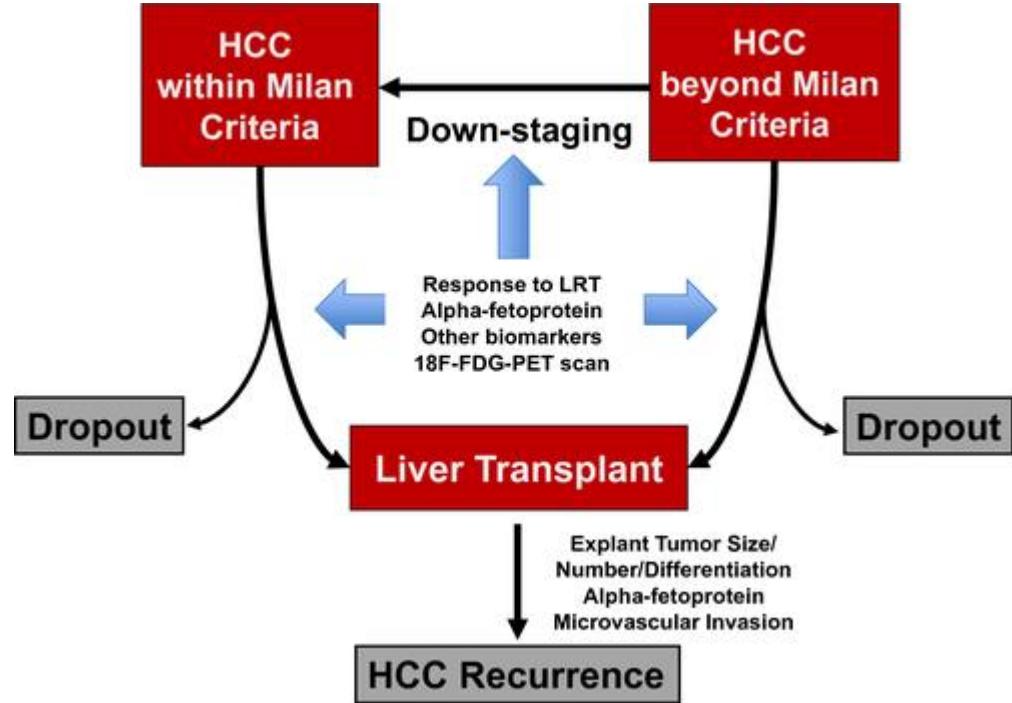
Morfološka zamejitev → Milanski kriteriji za transplantacijo

- 1 nodus < 5 cm
- < 3 nodusi, < 3 cm
- Brez zunaj-jetrnega obolenja
- Brez infiltracije žil

Uvrstitev bolnikov s cirozo in HCC znotraj Milanskih kriterijev na listo za presaditev jeter

- Dekompenzirana ciroza (MELD > 15–20).
- Bolniki v skupini BCLC B, ki so znotraj validiranih razširjenih kriterijih za presaditev in z dobrim odgovorom na premostitveno lokoregionalno terapijo.
- Recidiv HCC po resekciji ali RFA, v kolikor je recidiv znotraj kriterijev za presaditev.
- Bolniki znotraj Milanskih kriterijev pri katerih resekcija ni izvedljiva.

Selection system	Year of proposal	Criteria	Survival/years of follow-up
Milan criteria	1996	Single lesion \leq 5 cm; up to three separate lesions, none larger than 3 cm; no evidence of gross vascular invasion; and no regional nodal or distant metastases	85%/5
University of California, San Francisco criteria	2007	Single nodule up to 6.5 cm or up to three lesions, the largest of which is 4.5 cm or smaller and the sum of the diameters no larger than 8 cm	80.9%/5
Up-to-seven criteria	2009	Sum of size (in cm) of larger tumor plus number of tumors \leq 7	71.2%/5
Total tumor volume and alpha-fetoprotein criteria	2009	Total tumor volume \leq 115 cm ³ and alpha-fetoprotein \leq 400 ng/mL, without macrovascular invasion or extrahepatic disease	74.6%/4
Kyoto criteria	2013	\leq 10 tumors; \leq 5 cm; and des-gamma-carboxy prothrombin \leq 400 mAU/mL	65%/5
Extended Toronto criteria	2016	Any size or number of tumors, without systemic cancer-related symptoms, extrahepatic disease, vascular invasion, or a poorly differentiated largest lesion at percutaneous tumor biopsy.	68%/5



Premostitveno zdravljenje in "downstaging"

Napredovali stadiji HCC

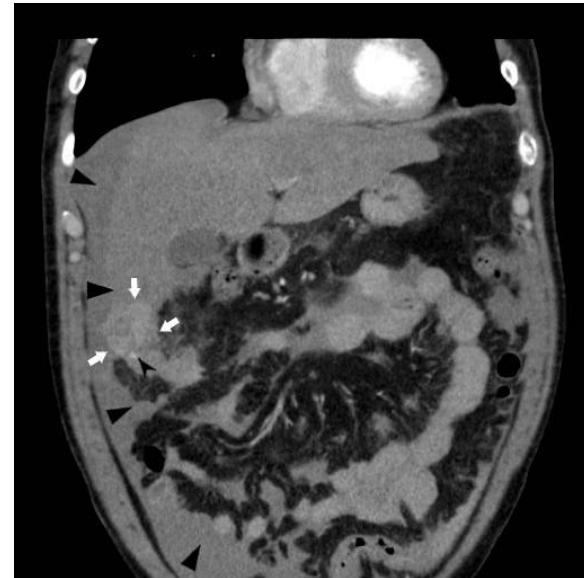
- Sistemska terapija
 - Prva linija sorafenib
 - Druga linija regorafenib
 - V ZDA imunoterapija – nivolumab
- Simtomatsko zdravljenje
 - Analgetična terapija
 - Kostni zasevki --> obsevanje
 - Psihološka podpora

Faktorji vpliva na prognozo:

- N+
- invazija v žile (makro)
- velikost tumorja (>4)
- bilobarno
- multipli

Primer bolnika z HCC

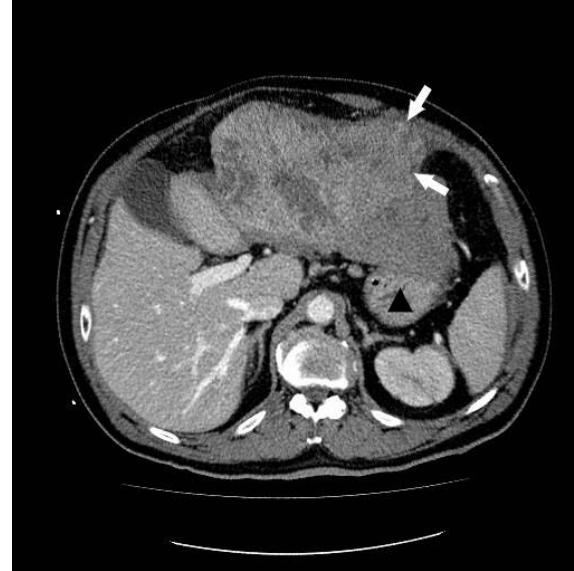
- Leto 2010:
 - 50-letni moški, nenadna bolečina v trebuhu
 - Nizek Hb --> UZ abd (prosta tekočina) --> CT abd
 - Krvavitev iz TU v 5. segm
 - TAE
 - 4 dni kasneje resekcija, R0
 - HCC v nealk. steatohepatitis
 - Pooperativni potek bp



- po 3 letih nehal hoditi na kontrole

Leto 2016:

- Nenadno nastala bolečina v trebuhu
- CT --> krvaveč tumor levih jeter + zasevki na pljučih
- Planiran TAE, hemodin. nest.--> OP (podvezana art. za LLS) --> EIMOS
- Odložena LLS čez nekaj dni (potrjen recidiv HCC, jetrno tkivo fibrozno)
- Pooperativni potek bp
- Sorafenib, umrl čez 9 mesecev



Spontana ruptura pri HCC

- Redek zaplet v zahodnem svetu prbl. 3%
- V Aziji pogostejši do 26%
- napredovali stadij, velikost tumorja ter bočenje z jetrnega površja
- Bolečina v trebuhu (70%), hemodin. nestab. (25%), hematemeza

Zaključek

- Resekcija in transplantacija
 - možnost dolgoročnega preživetja
- Lokoregionalna terapija
 - neresektabilni
 - neoadjuvantna terapija pred resekcijo
 - premostitev do transplantacije
- Napredovali stadiji
 - Sorafenib
 - Simptomatsko
- Urgentna stanja
 - Zapleti ciroze jeter
 - Spontana ruptura HCC !