

# Dijagnostika žarišnih promjena jetre primjenom kontrastnog ultrazvuka

---

**Dodig, Vinko Michael**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:789106>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vinko Michael Dodig**

**Dijagnostika žarišnih promjena jetre  
primjenom kontrastnog ultrazvuka**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava pod mentorstvom prof. dr. sc. Ivice Grgurevića, dr. med i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2023./2024.

## KRATICE KORIŠTENE U RADU

AFP – alfa-fetoprotein

ALT – alanin-aminotransferaza

AST – aspartat-aminotransferaza

BCA – bilijarni cistadenom

BCAC - bilijarni cistadenokarcinom (engl. biliary cystadenocarcinoma)

BCLC - engl. Barcelona Clinic Liver Cancer (staging system)

CA 19-9 – karbohidratni antigen 19-9

CEUS - kontrastni ultrazvuk (engl. contrast-enhanced ultrasound)

EFSUMB - Europska federacija društava za ultrazvuk u medicini i biologiji (engl. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology)

EMA – Europska agencija za lijekove (engl. European Medicines Agency)

FDA - Agencija za hranu i lijekove SAD-a (engl. U.S. Food and Drug Administration)

FNH – fokalna nodularna hiperplazija

HALMED – (Hrvatska) Agencija za lijekove i medicinske proizvode

HBV – virus hepatitisa B (engl. hepatitis B virus)

HCA – hepatocelularni adenom

HCC – hepatocelularni karcinom (engl. hepatocellular carcinoma)

HCV – virus hepatitisa C (engl. hepatitis C virus)

HNF1A – engl. hepatocyte nuclear factor 1alpha

ICC – intrahepatalni kolangiokarcinom (engl. intrahepatic cholangiocarcinoma)

MASH – steatohepatitis povezan s metaboličkom disfunkcijom (engl. metabolic dysfunction-associated steatohepatitis)

MR - magnetska rezonancija

MSCT - višeslojna kompjutorizirana tomografija (engl. multi-slice computer tomography)

NPV – negativna prediktivna vrijednost

NRH – nodularna regenerativna hiperplazija (hiperplastični nodul)

PPV – pozitivna prediktivna vrijednost

UCA – ultrazvučno kontrastno sredstvo (engl. ultrasound contrast agent)

UZV – ultrazvuk

ŽPJ – žarišne promjene jetre (engl. focal liver lesions)

## Sadržaj

Sažetak .....	
Summary .....	
1. Uvod .....	1
2. Ultrazvučna dijagnostika .....	2
2.1. Fizikalne osnove ultrazvuka .....	2
2.2. Načini prikazivanja slike.....	2
2.3. Kontrastni ultrazvuk (CEUS) i ultrazvučna kontrastna sredstva .....	3
2.4. Farmakokinetika i sigurnosni profil kontrasta.....	4
2.5. Ultrazvučni pregled jetre i protokol za CEUS .....	4
3. Žarišne promjene jetre .....	6
3.1. Definicija i podjela .....	6
3.2. Razlikovanje benignih i malignih promjena CEUS-om.....	8
4. Benigne žarišne promjene jetre .....	10
4.1. Hemangiom .....	10
4.1.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika .....	10
4.1.2. Dijagnostika klasičnim i kontrastnim ultrazvukom .....	10
4.1.3. Postupak i liječenje .....	11
4.2. Fokalna nodularna hiperplazija .....	11
4.2.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika .....	11
4.2.2. Dijagnostika klasičnim i kontrastnim ultrazvukom .....	12
4.2.3. Postupak i liječenje .....	12
4.3. Hepatocelularni adenom .....	13
4.3.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika .....	13
4.3.2. Dijagnostika klasičnim i kontrastnim ultrazvukom .....	14
4.3.3. Postupak i liječenje .....	14
4.4. Fokalna masna promjena .....	15
4.4.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika .....	15
4.4.2. Dijagnostika klasičnim i kontrastnim ultrazvukom .....	15
5. Maligne žarišne promjene jetre .....	16
5.1. Hepatocelularni karcinom .....	16
5.1.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika .....	16
5.1.2. Dijagnostika lezije i uloga kontrastnog ultrazvuka .....	17
5.1.3. Postupak i liječenje .....	18
5.2. Intrahepatalni kolangiokarcinom .....	19
5.2.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika .....	19

5.2.2. Dijagnostika lezije i uloga kontrastnog ultrazvuka .....	19
5.2.3. Postupak i liječenje .....	21
5.3. Metastaze .....	21
5.3.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika .....	21
5.3.2. Dijagnostika lezije i uloga kontrastnog ultrazvuka .....	21
6. Cistične žarišne promjene jetre .....	23
6.1. Jednostavne jetrene ciste .....	23
6.1.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika .....	23
6.1.2. Dijagnostika lezije i uloga kontrastnog ultrazvuka .....	23
6.1.3. Postupak i liječenje .....	24
6.2. Bilijarni cistadenom i cistadenokarcinom.....	24
6.2.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika .....	24
6.2.2. Dijagnostika lezije i uloga kontrastnog ultrazvuka .....	24
6.2.3. Postupak i liječenje .....	24
7. Zaključak .....	25
8. Zahvale .....	26
9. Literatura .....	27
10. Životopis .....	34

## Sažetak

### Dijagnostika žarišnih promjena jetre primjenom kontrastnog ultrazvuka

Vinko Michael Dodig

Žarišne promjene jetre (ŽPJ) su heterogena skupina solidnih ili cističnih tvorbi koje se najčešće nađu slučajno tijekom ultrazvučnog pregleda abdomena. Uzimajući u obzir da je prevalencija benignih ŽPJ u općoj populaciji oko 15%, jednostavno i brzo razlikovanje od malignih lezija je od velike važnosti. Cilj ovog rada je pružiti pregled mogućnosti dijagnostike ŽPJ primjenom kontrastnog ultrazvuka (engl. contrast enhanced ultrasound, CEUS).

Kontrastni ultrazvuk je naziv za pregled ultrazvukom uz dodatak intravenskog ultrazvučnog kontrastnog sredstva koji je građen od mikromjehurića napunjenih plinovitim sumporovim heksafluoridom. Nakon intravenske primjene kontrasta razlikuju se tri specifične vaskularne faze (arterijska, portovenska i kasna faza) zahvaljujući dvostrukoj opskrbi jetre krvlju iz jetrene arterije i portalne vene. Najčešće benigne promjene jetre su hemangiom, fokalna nodularna hiperplazija, hepatocelularni adenom i fokalna masna infiltracija (hipersteatoza), ili zona poštete jetrenog parenhima od steatoze (hiposteatoza, engl. *focal fatty sparing*, FFS). Maligne ŽPJ dijele se na češće primarne (od kojih su najčešće hepatocelularni karcinom i kolangiokarcinom) te na sekundarne (metastaze), pri čemu su zadnje znatno češće u odnosu na primarne. Osim solidnih lezija jetre, razlikujemo i cistične ŽPJ. Maligne lezije su u pravilu hipervaskularne u arterijskoj fazi (u cijelosti ili djelomično) zbog obilne arterijske opskrbe, dok u portovenskoj, a pogotovo u kasnoj fazi, pokazuju fenomen ispiranja kontrasta. Benigne lezije ne pokazuju fenomen ispiranja kontrasta u portovenskoj i kasnoj fazi. Višestruka istraživanja i meta-analize potvrđuju sposobnost kontrastnog ultrazvuka da razgraniči benigne od malignih žarišnih promjena jetre sa značajno višom osjetljivošću i senzitivnošću u odnosu na klasični ultrazvuk. Također, osjetljivost i senzitivnost CEUS-a su jednake u odnosu na CT i MR. Što se tiče diferencijalne dijagnostike lezija, CEUS se pogotovo pokazao korisnim za definitivnu karakterizaciju benignih lezija jetre, dok potvrda dijagnoze malignih lezija većinom zahtijeva dodatnu dijagnostiku.

Kontrastni ultrazvuk predstavlja vrijedan dijagnostički alat kojim se može isključiti malignost i okarakterizirati benigna lezija u velikom broju slučajeva. Ovo predstavlja višestruku korist kako za pacijente, zbog brže dijagnostike i smanjenog ionizirajućeg zračenja, tako i za zdravstveni sustav zbog manje brojčane i financijske opterećenosti.

Ključne riječi: žarišne promjene jetre; kontrastni ultrazvuk (CEUS); neinvazivna dijagnostika



## **Summary**

### **Diagnostic Assessment of Focal Liver Lesions Using Contrast-Enhanced Ultrasound**

**Vinko Michael Dodig**

Focal liver lesions (FLL) are a heterogeneous group of solid or cystic formations often discovered incidentally during abdominal ultrasound examinations. Considering the prevalence of benign FLLs in the general population is around 15%, the ability to quickly and accurately distinguish them from malignant lesions is of great importance. This paper aims to provide an overview of the diagnostic capabilities of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for FLLs.

Contrast-enhanced ultrasound involves the use of intravenous ultrasound contrast agents composed of microbubbles filled with gaseous sulfur hexafluoride. After intravenous administration, three specific vascular phases (arterial, portal venous, and late phases) can be distinguished due to the liver's dual blood supply from the hepatic artery and portal vein. The most common benign liver lesions include hemangioma, focal nodular hyperplasia, hepatocellular adenoma, and focal fatty infiltration (hypersteatosis), or focal fatty sparing (hyposteatosis, FFS). Malignant FLLs are categorized into more common primary lesions (with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma being the most prevalent) and secondary lesions (metastases), with the latter being significantly more frequent than the former. In addition to solid liver lesions, cystic FLLs are also identified. Malignant lesions are typically hypervascular in the arterial phase (either completely or partially) due to abundant arterial supply, whereas in the portal venous and especially in the late phase, they exhibit a washout phenomenon. Benign lesions do not exhibit the washout phenomenon in the portal venous and late phases. Multiple studies and meta-analyses confirm the ability of contrast-enhanced ultrasound to distinguish between benign and malignant FLLs with significantly higher sensitivity and specificity compared to conventional ultrasound. Furthermore, the sensitivity and specificity of CEUS are comparable to those of CT and MRI. Regarding the differential diagnosis of lesions, CEUS has proven particularly useful for the definitive characterization of benign liver lesions, whereas the confirmation of malignant lesions often requires additional diagnostic methods.

Contrast-enhanced ultrasound represents a valuable diagnostic tool that can exclude malignancy and characterize benign lesions in a large number of cases. This offers multiple benefits for patients, including faster diagnosis and reduced exposure to ionizing radiation, as well as for the healthcare system by reducing numerical and financial burdens.

Keywords: focal liver lesions; contrast-enhanced ultrasound (CEUS); non-invasive diagnostics

## 1. Uvod

Žarišne promjene jetre (ŽPJ) se u svakodnevnom kliničkom radu najčešće otkriju tijekom ultrazvučnog pregleda abdomena, koji je zbog svoje niske cijene, dostupnosti i neinvazivnosti učestala pretraga. Jedan od najvećih problema za kliničare je usputan nalaz lezija na jetri koje je potrebno što jednostavnije, brže i točnije klasificirati. Ultrazvukom u sivoj skali (B-prikaz), uz različite modalitete doplerske analize, mogu se klasificirati određene lezije jetre koje pokazuju tipične morfološke obrasce kao što su jednostavne ciste (1), homogeno hiperehogeni hemangiomi (2) ili fokalna nodularna hiperplazija koja na Doppleru pokazuje znak nalik na kotač bicikla (engl. *spoke-wheel pattern*) (3). Većina žarišnih lezija jetre se ipak ne može definitivno klasificirati u pojedinu tkivnu kategoriju ultrazvukom u sivoj skali ili Dopplerom (4–6). Od osobite je kliničke važnosti diferencijacija pronađene lezije na benigne i maligne zbog različitog daljnjeg postupka. Pacijenti su stoga često podvrgnuti dodatnim skupljim i/ili invazivnijim dijagnostičkim metodama kao što su magnetska rezonancija (MR), višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT), biopsija tkiva jetre, citološka punkcija jetre, ali i pretrage drugih organa ukoliko se sumnja na metastatsku bolest (7). Uzimajući u obzir da je prevalencija benignih žarišnih promjena jetre u općoj populaciji oko 15% (8), dijagnostika i karakterizacija ŽPJ značajno opterećuje zdravstveni sustav te zahtjeva jednostavnije i brže rješenje.

Kontrastni ultrazvuk (engl. *contrast-enhanced ultrasound* – CEUS) je dijagnostička metoda koja se počela razvijati kasnih 1960-ih godina kada se primijetilo da injekcija mješavine fiziološke otopine i zraka (engl. *agitated saline*) pokazuje signal tijekom ultrazvučnog pregleda. Trebalo je proći preko 20 godina od tada kako bi se razvila prva komercijalno dostupna kontrastna sredstva, što je omogućilo šire ispitivanje kliničke primjene CEUS-a (9,10). Cilj ovog rada je pružiti sveobuhvatan pregled kontrastnog ultrazvuka kao dijagnostičke metode za razlikovanje benignih od malignih žarišnih promjena jetre uz naglasak na kliničku primjenjivost za pojedine lezije i morfološke karakteristike lezija na ovoj dijagnostičkoj metodi.

## 2. Ultrazvučna dijagnostika

### 2.1. Fizikalne osnove ultrazvuka

Ultrazvuk je radiološka metoda koja se učestalo koristi u kliničkoj praksi. Metoda se temelji na emisiji i detekciji zvučnih valova visoke frekvencije (tipično između 2 i 15 MHz). Izvor ultrazvučnih valova u ultrazvučnoj sondi je piezoelektrični kristal koji, koristeći tzv. obrnuti piezoelektrični učinak, pretvara električnu energiju u mehaničku energiju. Vibracije kristala određenom rezonantnom frekvencijom uzrokuju nastanak ultrazvučnih valova. Piezoelektrični kristal je istovremeno i detektor ultrazvučnih valova jer istoimenim učinkom pretvara mehaničku energiju u naboj koji služi kao baza za stvaranje slike.

Budući da je naše tijelo sačinjeno od različitih vrsta tkiva, koja imaju različitu gustoću i kompresibilnost, ultrazvučne zrake se reflektiraju na granici dvaju tkiva koja imaju različitu akustičku impedanciju ( $Z$ ). Što je veća razlika u impedanciji između dva tkiva to je veća refleksija zvučnog signala koji će se očitati na sondi. Tkiva visoke gustoće kao što su kost imaju visoku akustičku impedanciju dok tkiva niske gustoće koja su lako kompresibilna (npr. masno tkivo) imaju nisku impedanciju.

Rezolucija ultrazvučne slike, odnosno sposobnost da se dvije bliske točke prikažu odvojeno, proporcionalna je frekvenciji korištenog vala. Nasuprot tomu, penetracija ultrazvučne zrake obrnuto je proporcionalna frekvenciji. Samim time, prilikom korištenja ultrazvuka uvijek mora postojati kompromis između kvalitete slike i mogućnosti penetracije u tijelo. Tako se za strukture koje se nalaze neposredno ispod kože (ili sluznice u slučaju endoskopskog ultrazvuka) koriste visoke frekvencije kako bi se dobila najbolja moguća rezolucija, dok se prilikom promatranja dubljih struktura u organizmu koristi nešto niža frekvencija (11,12).

### 2.2. Načini prikazivanja slike

Slika dobivena klasičnim ultrazvukom može se prikazati na nekoliko načina. A-prikaz (engl. *A-mode* prema *amplitude*) je jednodimenzionalni prikaz koji pokazuje isključivo dubinu na kojoj se nalazi neka struktura ili površina. Ime je dobio prema amplitudi reflektiranog vala koja služi kao glavni parametar. B-prikaz (engl. *B-mode* prema *brightness*) prikazuje reflektirani val pomoću moduliranog intenziteta, gdje veća amplituda rezultira sjajnijom točkom na ekranu. Ovo je najčešće korišten prikaz koji se koristi za dobivanje dvodimenzionalne slike. Sjajnost neke točke na ovom prikazu odgovara razlici akustičnih impedancija na granici tkiva, dok udaljenost točaka na ekranu predstavlja udaljenost struktura ili površina u tijelu (11). M-prikaz (engl. *M-mode* prema *motion*) koristi se za prikaz pokreta određene strukture u vremenu. Odlikuje ga odlična vremenska i aksijalna rezolucija. Prikazuje se u dvije osi na način da je na

apscisi prikazano vrijeme, a na ordinati udaljenost strukture od sonde te je od osobite koristi u ehokardiografiji (13).

Dodatna dijagnostička vrijednost dobiva se korištenjem Dopplera. Ovaj prikaz koristi Dopplerov efekt koji omogućuje vizualizaciju protoka krvi kroz žile, određivanje u kojem smjeru se krv kreće u odnosu na sondu te procjenu brzine protoka (14). Razlikujemo nekoliko oblika dopplerskog ultrazvuka. Color Doppler ultrazvuk omogućuje slikovni prikaz kretanja krvi u žili te određivanje smjera protoka. Power Doppler ultrazvuk je značajno osjetljiviji te može detektirati protok i u vrlo malim žilama, ali ne pokazuje smjer protoka. Primjenom spektralnog Dopplera, umjesto slikovnog prikaza dobiva se grafički prikaz brzine protoka u vremenu.

### **2.3. Kontrastni ultrazvuk (CEUS) i ultrazvučna kontrastna sredstva**

Kontrastni ultrazvuk (engl. *contrast-enhanced ultrasound* – CEUS) je naziv za pregled ultrazvukom uz dodatak intravenskog ultrazvučnog kontrastnog sredstva (engl. *ultrasound contrast agent* – UCA). Ultrazvučna kontrastna sredstva koja se trenutno koriste svrstavaju se u kontrastna sredstva druge generacije. To su mikromjehurići napunjeni inernim plinom (npr. sumpor heksafluorid). Mjehurići su dodatno stabilizirani opnom načinjenom od albumina, surfaktanta ili fosfolipida. Pojedini mjehurići su osmišljeni na način da budu manji od pojedinog eritrocita ( $< 7 \mu\text{m}$ ) kako bi mogli slobodno prolaziti kroz kapilare i na taj način prikazivati i makrocirkulaciju i mikrocirkulaciju uz napomenu da ne dolazi do prelaska kontrasta u ekstravaskularni prostor (15).

Mehanizam rada ultrazvučnih kontrastnih sredstava je dvojak. Kao prvo, plin od kojeg su načinjeni mikromjehurići odlikuje se znatno drugačijom akustičkom impedancijom nego okolna krv i okolno tkivo te samim time vrlo učinkovito reflektira ultrazvučni val. Posebna odlika ultrazvučnog kontrasta je rezonancija mikromjehurića unutar ultrazvučne zrake. Pogođeni ultrazvukom, mjehurići se počnu naglo kontrahirati i ekspanirati kao rezultat promjene tlaka. Ovaj proces uzrokuje nastanak višestrukih harmonijskih signala (16). Ultrazvučne sonde koje su dizajnirane za CEUS imaju sposobnost registracije ovih harmonijskih signala i zanemarivanja linearnih reflektiranih UZV signala te se na taj način mogu stvoriti slike koje s visokom pouzdanošću prikazuju kretanje kontrasta (15).

Postoji nekoliko komercijalno dostupnih ultrazvučnih kontrastnih sredstava odobrenih za uporabu na jetri, pri čemu se u svijetu, pa i u Hrvatskoj najčešće koristi kontrast SonoVue (sumpor-heksafluorid, Bracco, IT), dok su u nekim zemljama odobreni i dostupni Luminity (perflutren, Lantheus Medical Imaging, SAD) i Sonazoid (perfluorobutan, GE Healthcare, Norveška, Japan, Koreja, Kina) (17,18). Europa i Azija imaju nešto dužu tradiciju korištenja CEUS-a za pregled jetre jer su do nedavno ultrazvučna kontrastna sredstva u SAD-u bila odobrena isključivo za kardiološku dijagnostiku (15).

## **2.4. Farmakokinetika i sigurnosni profil kontrasta**

Ultrazvučna kontrastna sredstva općenito su vrlo sigurna te se mogu primijeniti za različite dijagnostičke namjene uz minimalan rizik za pacijente (19). Plinska komponentna mikromjehurića se vrlo brzo nakon intravenske primjene eliminira iz organizma kroz pluća u izdahnutom zraku, dok se stabilizacijska opna izlučuje jetrom (15). Unutar prvih pet minuta nakon primjene izluči se gotovo 50% primijenjenog kontrasta, a 80% do 90% se izluči unutar prvih 11 minuta neovisno o primijenjenoj dozi (20). Kontrast se ne izlučuje bubregom tako da ne ovisi o glomerularnoj filtraciji te može biti sigurno primijenjen kod pacijenata sa zatajenjem bubrega. Također, kontrast nije kardio-, hepato- ili nefroroksičan tako da intravenska primjena ne zahtjeva laboratorijsku obradu (15,21,22). U SAD-u su određena kontrastna sredstva odobrena za dijagnostiku jetre i u pedijatrijskog populaciji (21), a nedavna istraživanja upućuju i na sigurnost CEUS-a u trudnica (23).

Kontrast je kontraindiciran kod bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili pomoćne tvari u kontrastu, u teškoj plućnoj hipertenziji, kod postojanja desno-lijevih shuntova, adultnome respiratornom distresnom sindromu te nereguliranoj arterijskoj hipertenziji, a poseban se oprez savjetuje pri nestabilnoj srčanoj bolesti (7,21,22). Neželjene pojave i nuspojave su vrlo rijetke prema trenutno dostupnim podacima. Najčešće neželjene pojave uočene u Europi u 75 studija o SonoVue kontrastu su glavobolja (2,1%), mučnina (0.9%), bol u prsima (0.8%) i nelagoda u prsima (0.5%) (21). Ultrazvučna kontrastna sredstva imaju izuzetno nisku stopu reakcija anafilaktičkog tipa (14/100.000 ili 0,014%), a tek je nekoliko smrtnih slučajeva opisano do 2020. godine (14/2.447.083 izloženih pacijenata ili 0.0006%) od kojih su svi slučajevi povezani s nekim postojećim komorbiditetom (19,21).

## **2.5. Ultrazvučni pregled jetre i protokol za CEUS**

Prije pregleda jetre uz primjenu ultrazvučnog kontrasta, potrebno je provesti klasičan pregled jetre ultrazvukom. Ultrazvučni pregled jetre može se raditi zakrivljenom ili linearnom sondom frekvencije od 2 do 5 MHz. Prvotni pristup pregledu jetre je subkostalni pregled u sagitalnoj ravnini kroz cijeli lijevi, kaudatni pa desni režanj. Ukoliko je pregled ograničen pacijentovim prsnim košem možemo ga zamoliti da duboko udahne i zadrži dah čime će se jetra spustiti iz prsnog koša. Alternativno, pacijenta možemo polegnuti na lijevi bok uz desnu ruku prebačenu preko glave što može pomoći podizanju rebara iznad jetre. Nakon pregleda u sagitalnoj ravnini, pristupa se pregledu u transverzalnoj ravnini. Gornje dijelove jetre i subfrenički prostor može se pregledati i interkostalnim pristupom kojeg je najbolje raditi u plitkom udahu ili zadržanom izdahu. Potrebno je posebnu pažnju obratiti na ehoteksturu i ehogenost jetre (jetra normalne ehogenosti bi trebala biti izoehogena s bubregom). Ukoliko se naiđe na žarišnu promjenu u jetri potrebno joj je izmjeriti sve tri dimenzije, opisati rubove i teksturu (24). Treba

naglasiti da se cistične tvorbe i kalcifikati moraju uočiti konvencionalnim ultrazvukom prije primjene CEUS-a, inače se mogu lažno zamijeniti za maligne tvorbe budući da ne upijaju kontrast u kasnoj fazi pa su hipoehogene u odnosu na ostatak jetre (15,21).

Relevantne smjernice za primjenu CEUS-a kod pregleda jetre donijela je 2004. godine Europska federacija društava za ultrazvuk u medicini i biologiji (engl. *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* – EFSUMB) koje su revidirane 2008., 2012. i 2020. godine (21,25–27). Bolus od 2,4 mL kontrasta se ubrizga u antekubitalnu venu koristeći iglu promjera minimalno 20G (kako se mjehurići ne bi uništili), nakon čega se ispere s pet do deset mL fiziološke otopine (15,22). Razlikujemo tri vaskularne faze u CEUS-u jetre: arterijska faza, portovenska faza i kasna faza (Tablica 1.) (21). Jetra prima dvostruku opskrbu krvlju: manji dio krvi dolazi u jetru jetrenom arterijom (25% - 30%), a veći dolazi portalnom cirkulacijom (70% - 75%) putem portalne vene. Nakon intravenske primjene kontrast prvo stiže do jetre arterijskim krvotokom što čini arterijsku fazu. Nakon toga kontrast stiže i portalnim krvotokom što predstavlja portovensku fazu koja je obilježena pojačanjem ehogenosti jetrenog parenhima. Kasna faza je obilježena postupnim ispiranjem kontrasta iz jetre. Za razliku od kontrastnih sredstava primijenjenih u CT-u i MR-u, kod CEUS-a ne postoji intersticijska faza jer kontrast ostaje isključivo u intravaskularnom prostoru.

**Tablica 1. Vaskularne faze uočljive tijekom primjene kontrastnog ultrazvuka** (tablica izrađena prema podacima iz Dietrich CF i sur. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver–Update 2020)

Faza	Početak faze	Kraj faze
<b>Arterijska</b>	10 – 20 sekundi	30 – 45 sekundi
<b>Portovenska</b>	30 – 45 sekundi	120 sekundi
<b>Kasna</b>	> 120 sekundi	nestanak mjehurića (4 do 8 minuta)

### 3. Žarišne promjene jetre

#### 3.1. Definicija i podjela

Žarišne promjene jetre (ŽPJ, engl. *focal liver lesions*) su heterogena skupina solidnih ili cističnih tvorbi za koje se može utvrditi da su abnormalan dio jetre (28). Pojam promjena jetre je nešto širi pojam od pojma tumor jetre koji većinom podrazumijeva samo solidne tvorbe. Sami jetreni tumori se mogu podijeliti ovisno o tome iz kojih stanica nastaju. Tako razlikujemo tumore nastale iz jetrenih stanica, iz stanica žučnih vodova te iz stanica sinusoida i krvnih žila (29).

Klinički najvažnija podjela žarišnih promjena jetre je podjela na benigne i maligne lezije jer značajno utječe na daljnje postupanje i klinički tijek. Dok benigne promjene vrlo često zahtijevaju samo praćenje, maligne promjene gotovo uvijek podrazumijevaju neki oblik liječenja ili intervencije. Benigne solidne promjene jetre su hemangiomi, fokalna nodularna hiperplazija, hepatocelularni adenom i fokalna masna promjena (hipersteatoza ili hiposteatoza). Maligne solidne žarišne jetrene promjene dijele se na primarne te na sekundarne (metastaze), pri čemu su zadnje znatno češće u odnosu na primarne (Tablica 2.). Najčešći primarni maligni tumori jetre su hepatocelularni karcinom i intrahepatalni kolangiokarcinom koji spadaju u skupinu epitelnih tumora, a tu treba spomenuti i hepatoblastom koji je češći u prve dvije godine života. Od mezenhimalnih primarnih tumora jetre najčešći je primarni jetreni angiosarkom, a nešto rjeđi su epitelni hemangioendoteliom, embrionalni sarkom (cistični tumor) i leiomijsarkom. Primarni jetreni limfom svrstava se u skupinu rijetkih ekstranodalnih non-Hodgkinovih limfoma. Osim solidnih promjena jetre, razlikujemo i cistične žarišne promjene jetre koje također mogu biti benigne ili maligne, a mogu se podijeliti prema složenosti na jednostavne i složene ciste te prema etiologiji na razvojne, upalne, neoplastične i traumatske ciste (Tablica 3.).

Kao što je navedeno, diferencijalna dijagnoza žarišnih promjena jetre je vrlo široka. U ovom radu će biti prikazane najčešće, i klinički najznačajnije, žarišne promjene jetre.

**Tablica 2. Benigne i maligne solidne žarišne promjene jetre**

<b>BENIGNE PROMJENE</b>	<b>MALIGNE PROMJENE</b>
Fokalna masna promjena (hiposteatoza ili hipersteatoza)	Metastaze
Hemangiom	Hepatocelularni karcinom
Fokalna nodularna hiperplazija	Intrahepatalni kolangiokarcinom
Hepatocelularni adenom	Hepatoblastom
	Primarni jetreni angiosarkom
	Primarni jetreni limfom
	Ostali mezenhimalni tumori jetre (epitelni hemangioendoteliom, lejomiosarkom)

**Tablica 3. Cistične žarišne promjene jetre**

<b>JEDNOSTAVNE</b>	<b>SLOŽENE</b>		
<b>Razvojne ciste</b>	<b>Neoplastične ciste</b>	<b>Upalne ciste</b>	<b>Traumatske ciste</b>
Jednostavna jetrena cista	Bilijarni cistadenom i cistadenokarcinom	Pirogeni apsces	Bilom
Bilijarni hamartom (von Meyenburgov kompleks)	Cistični hepatocelularni karcinom	Amebni apsces	Hematom i serom
Carolijeva bolest	Cistične metastaze	Hidatidna (ehinokokna) cista	
Policistična jetrena bolest	Kavernozni hemangiom	Gljivični mikroapsces	
	Embrionalni sarkom		

Jednostavno i brzo razlikovanje benignih od malignih promjena je od neophodne važnosti u današnje doba kada se slikovne dijagnostičke metode primjenjuju sve češće zbog svoje dostupnosti. Juliusson i sur. su istraživali porast učestalosti korištenja slikovne dijagnostike u hitnom prijemu svoje bolnice u periodu od 2002. do 2017. godine. Njihova studija je pokazala statistički značajan porast korištenja CT-a (u 2002. je bio 38 na 1000 posjeta, a u 2017. 108 na 1000 posjeta), UZV-a (porast s 7/1000 na 28/1000) i MR-a (porast s 0.3/1000 na 7/1000) (30). Christiansen i sur. su izvijestili kako je vjerojatnost da pacijent koji je primljen u bolnicu bude podvrgnut slikovnoj dijagnostici statistički značajno porastao u desetogodišnjem periodu od 2007. do 2017. godine. Pokazali su porast s 3.5% na 10.3% vjerojatnosti za CT, s 2.3% na



4.5% za ultrazvuk i s 0.2% na 0.8% za MR (31). Ovaj trend, kojeg su pokazale i mnoge druge studije (32,33), ima za posljedicu sve veći broj usputnih pronalazaka lezija jetre (incidentaloma) koje je potrebno klasificirati. Zanimljivo je i spomenuti da čak 39% svih uputnih dijagnoza za ambulantne bolesnike, grupirane prema MKB klasifikaciji, pripadaju bolestima probavnoga sustava i najčešće zahtijevaju praćenje gastroenterologa (7). Patologije jetre čine značajan dio ovog udjela tako da CEUS može uvelike pridonijeti kliničkoj obradi ovih pacijenata.

### **3.2. Razlikovanje benignih i malignih promjena CEUS-om**

Najvažniji zadatak kliničara u procesu obrade žarišnih promjena jetre je klasifikacija lezija na benigne ili maligne. Ova odluka će značajno promijeniti daljnji tijek postupanja i liječenja tako da ju je potrebno donijeti uz dovoljnu razinu sigurnosti, a uz što manje nepotrebne dijagnostičke obrade. Temelj razlikovanja benignih od malignih lezija je činjenica da su maligne lezije opskrbljene isključivo arterijskom krvlju (arterije nastale neoangiogenezom). S druge strane, benigne lezije (isključujući većinu benignih cista) okarakterizirane su dvostrukom opskrbom krvlju kao i ostatak jetre. Uz arterijsku opskrbu, opskrbljene su i portovenskim krvotokom.

U praksi ovo znači da će se maligne lezije vrlo brzo napuniti kontrastom tijekom arterijske faze i prikazati kao hiperehogene u odnosu na ostatak jetre. Međutim kontrast iz njih brzo otječe i poprimaju hipoehogeni karakter u odnosu na ostatak parenhima što nazivamo fenomenom ispiranja (engl. *washout*) kontrasta. Benigne lezije i ostatak jetre će se nastaviti puniti i tijekom portovenske faze i zadržat će kontrast tijekom dijela kasne faze (7,34). Kasna faza kontrastnog ultrazvuka se pokazala ključnom za razlikovanje benignih od malignih lezija. Benigne lezije općenito pokazuju kontinuirani hipervaskularni ili izovaskularni signal tijekom ove faze, u odnosu na okolni jetreni parenhim. Maligne lezije pokazuju već spomenuti fenomen ispiranja tijekom ove faze, poprimajući hipovaskularni signal u odnosu na okolinu (15,34–38).

Svaka dijagnostička metoda, pa tako i CEUS, vrednuje se na temelju njene osjetljivosti (senzitivnosti) i specifičnosti. Osjetljivost je vjerojatnost pozitivnog rezultata neke dijagnostičke metode ili testa u bolesnika koji zaista ima neku bolest/stanje (stvarno pozitivna stopa), dok je specifičnost vjerojatnost negativnog rezultata dijagnostičke metode u osobe bez bolesti (stvarno negativna stopa). U ovom slučaju od interesa je senzitivnost i specifičnost CEUS-a za razlikovanje malignih od benignih tumora/lezija jetre.

Strobel i sur. su 2008. godine u sklopu prospektivne multicentrične studije proučili 1349 pacijenata s jetrenim tumorima koji nemaju definitivnu dijagnozu. Ukupna dijagnostička preciznost CEUS-a u odnosu na konačnu dijagnozu, do koje se došlo zlatnim standardom,

bila je 90,3%, uz osjetljivost od 95,8% (723/755 prepoznatih malignih tumora) i specifičnost od 83,1% (476/573 pravilno prepoznatih benignih tumora). Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) CEUS-a iznosila je 95,4%, a negativna prediktivna vrijednost (NPV) 95,7% (39). Recentnije, Burrowes i sur. su 2021. proveli prospektivno multicentrično istraživanje na kohorti od 214 pacijenata u kojem su usporedili klasični ultrazvuk, CEUS, CT i MR. Pokazali su da je određivanje malignosti lezija CEUS-om statistički značajno pouzdanije u odnosu na klasični UZV (CEUS: osjetljivost 95%, specifičnost 82%, PPV 82%, NPV 95%; klasični UZV: osjetljivost 82%, specifičnost 56%, PPV 60%, NPV 78%). Još važnije, pokazali su kako se sposobnost CEUS-a da odredi malignost lezije ne razlikuje statistički značajno u odnosu na CT (osjetljivost 90%, specifičnost 73%, PPV 81%, NPV 86%) ili u odnosu na MR (osjetljivost 85%, specifičnost 79%, PPV 68%, NPV 91%) (40). Što se tiče iskustva korištenja CEUS-a u Hrvatskoj, Grgurević i sur. su 2018. godine proveli istraživanje na 90 pacijenata s ukupno 132 jetrena tumora u Kliničkoj bolnici Dubrava. Rezultati su na tragu prethodno navedenih istraživanja i pokazuju kako je CEUS imao visoku točnost za razlikovanje benignih od malignih tumora (osjetljivost 98,44%, specifičnost 83,82%) (7).

## **4. Benigne žarišne promjene jetre**

### **4.1. Hemangiom**

#### **4.1.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika**

Hemangiomi su najčešće benigne solidne žarišne promjene jetre nakon fokalne masne promjene (hiposteatoze). Njihova prevalencija u općoj populaciji je oko 3.3% te je najčešća u populaciji od 30 do 50 godina uz veću prevalenciju u ženskoj populaciji (omjer od 1,2:1 do 6:1) (8,41). To su dobro ograničeni benigni tumori bez čahure građeni od kavernožno proširenih kapilara ili drugih krvnih žila ispunjenih krvlju (29). Većina hemangioma se pronade kao slučajan nalaz tijekom radiološke dijagnostike ili obdukcije. Hemangiomi su najčešće solitarne lezije varijabilne veličine. Većinom su manji od četiri centimetra, no viđaju se hemangiomi i do 20 cm (41). Ovisno o literaturi, hemangiomi veći od četiri do pet centimetara, odnosno hemangiomi veći od 10 centimetara se nazivaju gigantskim hemangiomima. Ove lezije su redovito asimptomatske, no ponekad se mogu prezentirati nespecifičnim simptomima kao što su bol u desnom hemiabdomenu, povraćanjem, mučninom i gubitkom apetita. Gigantski hemangiomi češće uzrokuju simptome od manjih, iako su i oni sveukupno uglavnom asimptomatski (42). Spontana ili traumatska ruptura hemangioma je rijetka, no jednom kada dođe do rupture smrtnost je visoka (36 – 39%) (43).

#### **4.1.2. Dijagnostika klasičnim i kontrastnim ultrazvukom**

Na klasičnom ultrazvuku, hemangiomi se prikazuju kao hiperehogene okrugle lezije s jasno definiranim granicama, ponekad uz blago naznačeno posteriorno akustično zasjenjenje (15). Prethodno opisani nalaz, kod asimptomatskih pacijenata bez dokaza/povijesti zloćudnih tvorbi ili kronične bolesti jetre, uz jetru koja normalno izgleda na klasičnom UZV-u te uz leziju manju od 30 mm bez halo znaka ili žila unutar lezija na kolor Doppleru, upućuje na dijagnozu hemangioma. Kod ovakvih nalaza EFSUMB ne preporuča daljnju dijagnostiku CEUS-om ili drugim kontrastnim dijagnostičkim metodama (21).

U slučaju da se dijagnoza ne može postaviti konvencionalnim ultrazvukom, indicirana je dodatna pretraga CEUS-om. Hemangiomi na CEUS-u tipično pokazuju periferno diskontinuirano globularno pojačanje u arterijskoj fazi s postupnim centripetalnim (s periferije prema sredini) punjenjem tijekom prijelaza arterijske u portalnu i kasnu fazu. Punjenje lezije u cijelosti u kasnoj fazi vidi se u 40-50% slučajeva i znatno je češće u manjih lezija u kojih se punjenje kontrastom događa brže i lezija može biti pojačana u cijelosti već u arterijskoj fazi. U kasnoj fazi se hemangiomi prikazuju kao perzistentno izoehogeni ili hiperehogeni, ali nikad hipoehogeni što je glavna odlika benignosti (15,21,34). Nepojačana područja velikih hemangioma u portalnoj i kasnoj fazi predstavljaju područja tromboze ili fibroze (44). Od

atipičnih prezentacija treba napomenuti da su opisani slučajevi hemangioma koji pokazuju hipoehogenost ili odsustvo punjenja u kasnoj fazi što se događa vrlo rijetko u slučaju prebrzog uništavanja mjehurića u odnosu na dovod novog kontrasta. Hemangiomi s arteriovenskim shuntovima pokazuju vrlo brzo homogeno pojačanje u arterijskoj fazi pa se mogu ponekad zamijeniti s fokalnim nodularnim hiperplazijama ili adenomima (45). Sveukupna osjetljivost kontrastnog ultrazvuka za dijagnozu hemangioma je oko 86% prema meta-analizi iz 2013. godine (46).

#### **4.1.3. Postupak i liječenje**

Asimptomatski hemangiomi se uglavnom samo prate i liječenje je vrlo rijetko indicirano, čak i kod gigantskih tumora. Liječenje, koje uključuje kiruršku resekciju ili transkatetersku hepatičku embolizaciju uglavnom je rezervirano za simptomatske slučajeve (41).

## **4.2. Fokalna nodularna hiperplazija**

### **4.2.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika**

Fokalna nodularna hiperplazija (FNH) je drugi najčešći benigni jetreni tumor, čija je prevalencija od 0,2% do 3% te se znatno češće pojavljuje kod žena (omjer spolova 8:1 – 12:1) (8,47,48). FNH se ne može definirati kao neoplastična lezija u tradicionalnom smislu, već je to regenerativna masa nastala zbog vaskularne malformacije. Građena je od čvorića hepatocita okruženih vezivnim tkivom dok se u središtu tvorbe nalazi nepravilni vezivni ožiljak (centralni ožiljak) iz kojeg se radijalno šire tračci veziva. Unutar ožiljka nalazi se (većinom jedna) fibromuskularno promijenjena arterija koja se grana i opskrbljuje leziju centrifugalno. Lezija se obično pojavljuje subkapsularno i izbočuje na površinu jetre (29).

Smatra se da lezija nastaje kao rezultat kongenitalne malformacije koja uzrokuje hipo- ili hipervaskularizaciju i hiperplastičnu promjenu tkiva. Pokazana je povezanost veličine FNH s uzimanjem oralnih kontraceptiva i smatra se da ove lezije reagiraju na estrogen, no utvrđeno je da korištenje kontraceptiva nije nužno za nastanak fokalnih nodularnih hiperplazija (49). Iako su opisane lezije koje dosežu promjer od 20 cm, promjer većine FNH je od četiri do osam centimetara (50,51). Ovi tumori su u 80% slučajeva asimptomatski (50) i većinom se nađu kao incidentalomi. U simptomatskim slučajevima pacijenti se prezentiraju s blagim bolom u epigastriju ili gornjem desnom kvadrantu te palpabilnom abdominalnom masom. Razina alfa-fetoproteina (AFP) je gotovo uvijek normalna, ali se ponekad uočava blago povišenje jetrenih enzima (AST, ALT, GGT i ALP) (47,50).

#### 4.2.2. Dijagnostika klasičnim i kontrastnim ultrazvukom

Prikaz na klasičnom ultrazvuku u B-modalitetu nije specifičan. Lezija je najčešće izoehogena u odnosu na okolnu jetru, no može biti i blago hipoehogena ili hiperehogena. Centralni ožiljak i zrakasto šireći vezivni tračci se mogu vidjeti kao hiperehogene strukture u 70-80% slučajeva (15). U slučaju difuzne steatoze jetre FNH može izgledati značajnije hipoehogeno u odnosu na okolnu masnu jetru (52). Centralna žila koja se grana od sredine prema periferiji (centrifugalo) može se uočiti Dopplerskom sonografijom što predstavlja visoko specifičan nalaz (15).

Na CEUS-u je fokalna nodularna hiperplazija hipervaskularna te se prikazuje homogeno hiperehogeno. Ovo je najviše izraženo u arterijskoj fazi, dok je u portovenskoj i kasnoj fazi lezija vrlo blago hiperehogena ili još češće izoehogena (53,54). U arterijskoj fazi uočava se ubrzano punjenje lezije kontrastom od sredine prema periferiji što se u literaturi uspoređuje s izgledom kotača bicikla (engl. *spoke-wheel sign*). Ovaj znak je vrlo karakterističan za FNH uz specifičnost i do 100% te vrlo visoku osjetljivost koja je ipak statistički značajno različita ovisno o veličini tvorbe (93% za lezije  $\leq 35$  mm, 7,7% za lezije  $> 35$  mm) (55). Prethodno spomenuti tipičan izgled u arterijskoj fazi uočava se u oko 70% slučajeva, dok u ostalih 30% lezije pokazuju atipičan obrazac vaskularizacije (ekscentrično smještena arterija, višestruka vaskularna opskrba lezije) (21). Centralni ožiljak služi kao još jedan karakterističan nalaz za FNH koji se uočava u kasnoj fazi kao hipoehogeno područje u odnosu na ostatak lezije zbog toga što vezivno tkivo ožiljka ne upija kontrast (34). Centrifugalno punjenje kontrastom te centralni ožiljak su od izuzetnog kliničkog značaja zbog toga što omogućuju razlikovanje FNH od hemangioma s visokim protokom, koji nemaju ožiljak i pokazuju centripetalno punjenje, te razlikovanje od jetrenih adenoma i hipervaskularnih malignih lezija. Dvije prethodno spomenute lezije također pokazuju ispiranje kontrasta u kasnoj fazi što nije slučaj kod FNH i služi kao jedan od glavnih kriterija za razlikovanje lezija (21). Sveukupna osjetljivost CEUS-a za dijagnozu ŽPJ je oko 88% (46) uz napomenu da osjetljivost pada s porastom veličine lezije (55).

#### 4.2.3. Postupak i liječenje

Fokalna nodularna hiperplazija ne zahtjeva liječenje, već samo praćenje, i nema maligni potencijal, tako da je glavni klinički problem klasifikacija lezije sa sigurnošću i razlikovanje od drugih žarišnih lezija, osobito od jetrenog adenoma.

### 4.3. Hepatocelularni adenom

#### 4.3.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika

Hepatocelularni adenomi (HCA) su rijetki benigni tumori jetre čija prevalencija značajno varira u literaturi od 0,0001% pa do oko 1% (48), no recentnija istraživanja na velikom broju ispitanika pokazuju prevalenciju od oko 0,04% (8) uz veću učestalost u ženskoj populaciji. Jetrena adenomatoza se definira kao pronalazak 10 ili više adenoma uz podjednaku učestalost po spolovima za razliku od solitarnih lezija (48). Više faktora rizika za pojavu HCA je utvrđeno, od kojih je najznačajniji hormonalni učinak. Pokazano je da žene koje koriste oralne kontraceptive imaju značajno višu incidenciju nastanka adenoma, a prestanak korištenja je povezan s regresijom lezija (28). Korištenje anaboličkih steroida je također povezano s nastankom HCA, uz općenito veću incidenciju kod muškaraca ili žena s višim razinama androgena ili estrogena (28). Ostali faktori rizika uključuju bolesti skladištenja glikogena (tipovi Ia i III), a u posljednje vrijeme se uočava i povezanost s odrednicama metaboličkog sindroma kao što su diabetes mellitus, inzulinska rezistencija, hipertenzija i dislipidemija. Histološki, hepatocelularni adenomi su građeni od jetrenih stanica normalnog izgleda s nešto više lipida i glikogena u njima. Stanice su poredane u gredice koje su deblje od normalnih jetrenih gredica, a između njih se nalaze sinusoidne koje se ulijevaju u veće vene tankih stijenki što pogoduje širenju, nakupljanju krvi i rupturi (29).

2006. godine tzv. Bordeaux grupa uspostavila je relevantnu molekularno-patološku klasifikaciju hepatocelularnih adenoma (56). Prema ovoj podjeli ove lezije se dijele u četiri podskupine: adenomi s mutacijom HNF1A gena (engl. *hepatocyte nuclear factor 1alpha*) (HHCA), adenomi s mutacijom gena za beta-katenin (bHCA), adenomi bez prethodno spomenutih mutacija uz histološke karakteristike upale (engl. *inflammatory adenomas*; IHCA) te neklasificirani adenomi (engl. *unclassified*) koji se ne odlikuju specifičnom mutacijom ili jedinstvenom morfologijom (UHCA). Klasifikacija je dodatno proširena 2017. godine na ukupno osam podtipova koji uključuju mješovite tipove bHCA i IHCA te novu podskupinu koju odlikuje mutacija sonic hedgehog signalnog puta (57). Ova podjela je klinički relevantna jer određeni podtipovi pokazuju drugačiji izgled na dijagnostičkim metodama te imaju različitu učestalost komplikacija. Inflamatorni adenomi, koji su ujedno i najčešći, su skloniji krvarenju, a adenomi s mutacijom beta-katenina imaju veći rizik za malignu transformaciju (56). Adenomi se vrlo često otkriju kao simptomatske lezije gdje je u 40% slučajeva uzrok simptoma povezan s masom same tvorbe i pritiskom na okolne strukture dok je u drugih 40% slučajeva nelagoda ili bol uzrokovana krvarenjem unutar lezije. U manje od 20% slučajeva se lezija otkrije asimptomatski (15,28).

### **4.3.2. Dijagnostika klasičnim i kontrastnim ultrazvukom**

Izgled HCA na klasičnom ultrazvuku je nespecifičan, prikazujući se kao hiperehogena, hipoehogena, izoehogena ili nehomogena lezija uz povremeni nalaz kalcifikata unutar lezije (15). HHCA podtip je gotovo uvijek homogeno hiperehogen na B-prikazu uslijed veće količine masti u tumoru (58). Primjenom ultrazvučnog kontrasta adenom se prikazuje kao homogeno hiperehogena lezija u arterijskoj fazi, najčešće uz brzo i potpuno centripetalno punjenje kontrastom (21). U ranoj portovenskoj fazi adenomi redovito postaju izoehogeni, a samo u rijetkim slučajevima zadržavaju hiperehogeni izgled. Kod većih adenoma se mogu uočiti i područja koja ne upijaju kontrast, a koja predstavljaju područja prethodnog krvarenja ili nekroze (21). Hepatocelularni adenomi učestalo pokazuju ispiranje kontrasta u kasnoj fazi CEUS-a (53), što značajno otežava razlikovanje od malignih lezija pa ovakve lezije u pravilu zahtijevaju biopsiju jetre kod manjih lezija ili čak kiruršku resekciju kod većih lezija kako bi se postavila konačna dijagnoza. Razlikovanje hepatocelularnog adenoma od fokalne nodularne hiperplazije je od iznimnog kliničkog značaja jer su daljnji postupak i liječenje značajno različiti. HCA na CEUS-u ne pokazuje znak kotača bicikla, niti centrifugalno punjenje u arterijskoj fazi te manje učestalo pokazuje hiperehogenost u portovenskoj fazi u odnosu na FNH (53) što je u većini slučajeva dostatno za razlikovanje lezija. Za razliku od FNH, veličina HCA ne utječe značajno na obrazac punjenja adenoma kontrastom (55). Kao što je već spomenuto, određeni podtipovi se prikazuju različito na CEUS-u tako da je u slučaju nejasnog nalaza indicirano napraviti kontrastni MR jetre. U literaturi postoji manjak podataka o osjetljivosti CEUS-a za dijagnozu isključivo hepatocelularnog adenoma, već se često navodi podatak o osjetljivosti i specifičnosti za FNH i HCA zajedno (redom 85% i 87%) (59).

### **4.3.3. Postupak i liječenje**

Za razliku od većine benignih lezija jetre, hepatocelularne adenome je često potrebno liječiti ili barem redovito pratiti zbog rizika od spontanog krvarenja i malignog potencijala. Spontano krvarenje se događa u čak 11-29% slučajeva (28) i to gotovo isključivo kod lezija >5 cm koje pokazuju najveću sklonost krvarenju. Veće lezije imaju i veći potencijal maligne transformacije koji iznosi čak 4-8%, a najveći rizik za malignu transformaciju imaju adenomi u muškaraca i HCA s mutacijama  $\beta$ -katenina. Terapija uključuje obavezno zaustavljanje oralnih kontraceptiva i androgenih preparata u svih pacijenata. Preporučuje se resekcija svih HCA u muškaraca, a u žena onih koji su >5 cm ili pozitivni na  $\beta$ -katenin mutaciju (28,60,61). Ostali hepatocelularni adenomi rjeđe rupturiraju i imaju manji maligni potencijal tako da je pristup njima konzervativniji i zahtjeva redovito praćenje (svakih šest mjeseci prve dvije godine, nakon toga jednom godišnje) kako bi se procijenila stabilnost i obrazac rasta adenoma (28).

## **4.4. Fokalna masna promjena**

### **4.4.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika**

Fokalna masna promjena se može podijeliti na fokalnu masnu infiltraciju (fokalna hipersteatoza, engl. *focal fatty infiltration*) i zonu poštede jetrenog parenhima od steatoze (fokalna hiposteatoza, engl. *focal fatty sparing*). Fokalna hiposteatoza je pojedinačno najčešća benigna žarišna promjena jetre s prevalencijom od 6,3% (8). Ove (pseudo)lezije su poligonalna oštro ograničena područja karakteristična po različitom udjelu masti u odnosu na okolni parenhim. Osim toga, fokalne masne promjene se ne razlikuju u odnosu na ostatak parenhima uz očuvanu normalnu histologiju i vaskularizaciju (34,62). Lezije se najčešće pronađu u području portalne bifurkacije ili blizu jetrenog hilusa i žučnjaka (21). Fokalne masne promjene ne zahtijevaju praćenje ni liječenje jer nemaju maligni potencijal, no glavni klinički značaj leži u tome što mogu nalikovati na maligne lezije, pogotovo u slučaju čvorastog ili multifokalnog izgleda masne promjene (34). Atipična lokalizacija ili izgled fokalne masne promjene te anamneza pozitivna na malignu bolest zahtijevaju detaljnu karakterizaciju lezije. MR se koristi kao metoda izbora jer su određeni protokoli MR-a visokoosjetljivi i visokospecifični za fokalne masne promjene, no CEUS se može koristiti kao jeftinija i dostupnija dijagnostička metoda (34,62).

### **4.4.2. Dijagnostika klasičnim i kontrastnim ultrazvukom**

Na klasičnom ultrazvuku fokalna hipersteatoza se prikazuje hiperehogeno, a hiposteatoza hipoehogeno u odnosu na okolni parenhim uz oštre rubove ovalnog ili poligonalnog oblika. Budući da lezije imaju nepromijenjenu vaskularizaciju, na CEUS-u se najčešće jednako ispunjavaju kontrastom kao i okolno tkivo u sve tri vaskularne faze uz naglasak da su uvijek izoehogene u portovenskoj i kasnoj fazi (21,62). Primjena kontrasta značajno poboljšava mogućnost pravilne dijagnoze fokalnih masnih promjena u donosu na klasični ultrazvuk (klasični UZV: osjetljivost 45,8%, specifičnost 100%, preciznost 95,2%; CEUS: osjetljivost 95,8%, specifičnost 100%, preciznost 99,6%) (63). Također, osjetljivost nije statistički različita od kontrastnog CT-a uz napomenu da CEUS daje više informacija o krvnoj opskrbi lezije.



## 5. Maligne žarišne promjene jetre

Maligni jetreni tumori se mogu podijeliti na primarne i sekundarne. Primarni tumori su oni koji nastaju proliferacijom stanica jetre, a najčešći su hepatocelularni karcinom i kolangiokarcinom. Sekundarni tumori su jetrene metastaze koje su najčešći zloćudni tumori jetre. Jetreni tumori su šesti po učestalosti maligni tumori na svjetskoj razini (peti u muškoj populaciji, a deveti u ženskoj) s preko 860 000 novih slučajeva 2022. godine (64), no incidencija primarnih jetrenih tumora pokazuje geografsku varijabilnost uz veću incidenciju u zemljama u razvoju (65). U Hrvatskoj su primarni tumori jetre 2020. godine bili na 13. mjestu po broju novih slučajeva uz 523 slučaja i stopu incidencije od 17,1:100.000 stanovnika (66). Incidencija je veća među muškarcima gdje su maligni tumori ovoga sijela deseti po učestalosti i čine ukupno 3% svih novootkrivenih malignih tumora (66).

### 5.1. Hepatocelularni karcinom

#### 5.1.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika

Hepatocelularni karcinom (HCC) je daleko najčešći primarni maligni tumor jetre te čini oko 80% svih primarnih tumora jetre (67). HCC je šesti najčešće dijagnosticiran karcinom na svijetu i četvrti najčešći po smrtnosti (68). Incidencija pokazuje značajnu geografsku varijabilnost te je najviša u zemljama Istočne i Jugoistočne Azije te Afrike. Europa, SAD i Australija pokazuju nižu incidenciju, također uz lokalne razlike kao što su mediteranske zemlje, uključujući Hrvatsku, koje imaju nešto višu incidenciju od ostatka Europe (29). Na globalnoj razini incidencija je u porastu uz procjenu da će se do 2025. godine otkrivati preko milijun novih slučajeva godišnje (68). U određenim zemljama u razvoju s tradicionalno visokom incidencijom bilježi se pad incidencije, najvjerojatnije uslijed proširene primjene cjepiva protiv hepatitisa B (65).

Ciroza jetre različite etiologije je najznačajniji primarni faktor rizika za nastanak hepatocelularnog karcinoma uz podatak da gotovo trećina pacijenata s cirotičnom jetrom razviju HCC tijekom života. Višestruki pojedinačni faktori rizika za nastanak HCC-a su opisani u literaturi. Kronična infekcija virusom hepatitisa B (HBV) je još uvijek vodeći uzrok u 50% novootkrivenih hepatocelularnih karcinoma na globalnoj razini, ali ovaj podatak varira ovisno o lokalnoj prevalenciji (68). Na drugom mjestu se nalazi alkohol koji u većine pacijenata dovodi do ciroze jetre i progresije prema HCC-u, no u oko 15% slučajeva može uzrokovati nastanak i u necirotičnoj jetri (69). Steatohepatitis povezan s metaboličkom disfunkcijom (engl. *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* – MASH; prethodno nealkoholni steatohepatitis – NASH) postaje sve važniji faktor rizika za nastanak HCC-a uz pretpostavku da bi u razvijenim zemljama ovo mogao postati jedan od glavnih uzroka. Od ostalih faktora

rizika treba spomenuti hemokromatozu, aflatoksin B1 i pušenje, a nedavne studije su pokazale zaštitan učinak kave, aspirina i metformina (68).

Hepatocelularni karcinom se makroskopski pojavljuje u trima oblicima: masivni, multinodularni i difuzno infiltrirajući oblik. Svi oblici mogu uzrokovati značajno povećanje jetre što pogoduje nastanku simptoma. Veći tumori odlikuju se područjima krvarenja i nekroze. Mikroskopski je HCC građen od atipičnih epitelnih stanica koje ipak zadržavaju neke karakteristike jetrenih stanica. Stanice nisu okružene retikulinskim vezivnim vlaknima za razliku od normalnog jetrenog parenhima (29).

### **5.1.2. Dijagnostika lezije i uloga kontrastnog ultrazvuka**

Standardna dijagnostika HCC-a podrazumijeva radiološku kontrastnu dijagnostiku koristeći i kontrastni CT i MR s tim da je osjetljivost MR-a značajno veća za lezije veličine 1-1,9 cm (68). Alfa fetoprotein (AFP) je trenutno jedini serumski biomarker koji se rutinski koristi za rano otkrivanje i praćenje u kombinaciji s ultrazvukom ili za dijagnostiku u kombinaciji s CT-om ili MR-om. Osjetljivost AFP-a uz ultrazvuk za detekciju ranog stadija HCC-a je samo 63% tako da su u tijeku istraživanja novih potencijalnih markera (70). Također, promjena vrijednosti AFP-a tijekom vremena je značajnija za dijagnozu nego apsolutna vrijednost.

Ultrazvuk je najčešće korištena radiološka metoda za probir i nadziranje nastanka HCC-a kod pacijenata s razvijenom cirozom jetre uslijed njegove efikasnosti, neinvazivnosti i niske cijene. Doduše, osjetljivost klasičnog ultrazvuka i dopplerskog ultrazvuka za rane stadije HCC-a je tek oko 45% (70) zbog otežane procjene vaskularizacije tumora. HCC ima varijabilan prikaz na klasičnom ultrazvuku te se prikazuje kao izo-, hip- ili čak hiperehologna lezija (zbog masti u tumoru). Manje lezije su češće homogeno hipoehogene, dok veće lezije u pravilu pokazuju heterogenu ehogenost (71).

CEUS značajno vjernije prikazuje (neo)vaskularizaciju tumora. Treba napomenuti da većina podataka u literaturi govori o prikazu HCC-a u cirotičnoj jetri gdje je arterijska faza vrlo važna pri dijagnozi te je diferencijalna dijagnoza nešto drugačija u odnosu na necirotičnu jetru (15). Nadalje, EFSUMB navodi kako se mikromjehurići lakše uništavaju u cirotičnoj jetri unatoč niskom mehaničkom indeksu sonde pa preporučuju da se nakon kontinuiranog snimanja arterijske i rane portovenske faze (prvih 60 sekundi) počne snimati periodično (svakih 30-60 sekundi) kako bi se moglo uočiti čak i vrlo blago kasno ispiranje kontrasta (21).

Glavna karakteristika hepatocelularnog karcinoma na kontrastnom ultrazvuku je brzo pojačanje signala u arterijskoj fazi nakon čega slijedi blago i kasno ispiranje kontrasta (nakon 60 sekundi ili čak nakon 90 sekundi). Ovaj obrazac se uočava u preko 97% lezija HCC-a (67). Veliki tumori (>5 cm) redovito pokazuju područja smanjenog ispunjavanja kontrastom u

arterijskoj fazi uslijed područja krvarenja ili nekroze. Za razliku od intrahepatalnog kolangiokarcinoma (ICC), rubno pojačanje signala se ne viđa tipično kod HCC-a što je jedna od klinički značajnih razlika (15). Također, dok HCC pokazuje kasno i blago ispiranje kontrasta, ispiranje je značajno brže (<60 sekundi) i izraženije kod metastaza i kolangiokarcinoma (15). Unatoč ovim generaliziranim razlikama, diferencijalna dijagnoza HCC-a i ICC-a isključivo kontrastnim ultrazvukom je još uvijek kontroverzna. U čak 25% slučajeva HCC-a ispiranje kontrasta se događa tek nakon 180 sekundi (72) što ukazuje na važnost analize lezija i u posljednjem dijelu kasne faze (> 4 minute). Učestalost ispiranja kontrasta, osim s vrstom maligne lezije, također pokazuje povezanost s veličinom i gradusom tumora (21). Veći tumori često pokazuju ispiranje kontrast, dok manje lezije znatno rjeđe (20% - 30% kod tumora promjera 1 – 3 cm, 40% - 60% kod promjera 2 – 3 cm). Nadalje, ispiranje kontrasta se češće primjećuje kod slabo diferenciranih HCC-a, uz opisane slučajeve HCC-a koji pokazuju ispiranje unutar prve minute, za razliku od dobro diferenciranih tumora koji su češće izoehogeni u portovenskoj i kasnoj vaskularnoj fazi (72). Stoga hipervaskularni čvorovi koji ne pokazuju ispiranje kontrasta najčešće zahtijevaju biopsiju kako bi se potvrdila dijagnoza HCC-a (15). CEUS je našao svoje mjesto i tijekom ablativnih metoda liječenja gdje pokazuje pouzdanu lokalizaciju lezije od interesa. Osjetljivost kontrastnog ultrazvuka za dijagnozu hepatocelularnog karcinoma je oko 88% (46). Uzimajući prethodno navedeno u obzir, EFSUMB preporučuje CEUS kao dijagnostičku metodu prvog izbora za karakterizaciju žarišnih promjena jetre u pacijenata s cirozom jetre i za utvrđivanje malignosti lezije, odnosno postavljanje dijagnoze HCC-a (21). Dodatna dijagnostika CT-om ili MR-om je ipak potrebna kako bi se utvrdio stadij bolesti i isključila metastatska bolest.

### **5.1.3. Postupak i liječenje**

Liječenje ovisi o stadiju karcinoma i generalno se dijeli na kurativno i palijativno. Razvijene su mnoge lokoregionalne ablativne terapijske opcije koje su potencijalno kurativne za pacijente s karcinomima stadija 0 ili A prema BCLC ljestvici (engl. *Barcelona Clinic Liver Cancer staging system*) (68). Primjer su ablativne metode koje koriste fizikalne agense kao što su radiofrekventna ablacija (RFA), mikrovalna ablacija (MWA), krioablacija i ireverzibilna elektroporacija (IRE) te metode koje koriste kemijske agense kao što su perkutana injekcija etanola (PEI). Transarterijska kemoembolizacija (TACE) i nešto novija transkateterska arterijska radioembolizacija (TARE) su rezervirane za pacijente s tumorom BCLC stadija B. Kirurške metode liječenja uključuju resekciju tumora i transplantaciju jetre. Resekcija tumora je metoda izbora u pacijenata bez ciroze jetre s očuvanom funkcijom jetre, dok je transplantacija jetre preporučena kod HCC-a s uznapredovalom jetrenom cirozom (68). Uz originalne Milanske kriterije, mnogi centri koriste dodatne proširene kriterije za odabir pacijenata za transplantaciju kao oblik liječenja. Petogodišnje preživljenje hepatocelularnog

karcinoma je nisko, primarno zbog toga što se još uvijek većina slučajeva otkrije u kasnom stadiju. Petogodišnje preživljenje iznosi oko 22% za sve stadije, uz preživljenje i do 70% kod pacijenata s transplantiranom jetrom (73).

## **5.2. Intrahepatalni kolangiokarcinom**

### **5.2.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika**

Kolangiokarcinom (CCA) je maligni tumor žučnog epitela koji se ovisno o lokalizaciji može podijeliti na intrahepatalni, perihilarni i distalni. Intrahepatalni kolangiokarcinom (ICC) je drugi najčešći primarni tumor jetre i čini oko 4% svih novootkrivenih slučajeva (67). Iako je ICC rijedak tumor, ima vrlo nepovoljnu prognozu te je petogodišnje preživljenje ICC-a u Europi tek iznad 5% (74). Incidencija kolangiokarcinoma pokazuje geografsku varijabilnost: niska je u Zapadnim zemljama (0,5-3:100 000), a visoka u određenim zemljama Istočne i Jugoistočne Azije kao što su Kina i Tajland (>6:100 000, na sjeveru Tajlanda čini gotovo 90% primarnih tumora jetre) (75).

Za razliku od HCC-a, ICC većinom nastaje u necirotičnoj jetri i većina slučajeva (70%) je sporadična bez poznatog uzroka (75). Infekcija parazitima, pogotovo jetrenim metilijima, je glavni faktor rizika u Aziji. Na Zapadu je najjača povezanost uspostavljena s primarnim sklerozirajućim kolangitisom, neovisno o postojanju upalne bolesti crijeva (kumulativna incidencija od 7% do 14%) (75). Od ostalih faktora rizika treba spomenuti kolelitijazu, cistične anomalije žučnih vodova, infekcije virusima hepatitisa B i C te određene životne navike. Prema histološkoj građi, kolangiokarcinomi su adenokarcinomi građeni od kubičnih stanica okruženih obilnim vezivom (29). Ponekad se teško razlučuju od metastatskih adenokarcinoma.

Za razliku od distalnih kolangiokarcinoma, intrahepatalni karcinomi pokazuju simptome u nešto kasnijoj fazi što utječe nepovoljno na liječenje i prognozu. Simptomi uključuju žuticu s pruritusom, steatoreju, nespecifičan abdominalan bol i tamniji urin. U uznapredovalom stadiju pojavljuju se letargija i gubitak na težini.

### **5.2.2. Dijagnostika lezije i uloga kontrastnog ultrazvuka**

Kontrastni CT ili MR su metode izbora za dijagnostiku CCA u slučaju postavljanja sumnje bilo klinički bilo ultrazvukom. Dijagnoza se ipak ne može potvrditi isključivo radiološkim metodama tako da je biopsija indicirana kod pacijenata koji nisu kandidati za kirurško liječenje (28). Serumski marker CA 19-9 je jedini marker koji se rutinski koristi za dijagnozu (osjetljivost 62%, specifičnost 63%) (28), a od značajno veće koristi je za praćenje uspješnosti liječenja i pojavu recidiva (74).

Intrahepatalni kolangiokarcinom može se podijeliti na tri morfološka podtipa ovisno o obrascu rasta: ICC koji stvara masu (engl. *mass-forming ICC*), periduktalno infiltrirajući ICC (engl. *periductal infiltrating ICC*) i intraduktalno rastući ICC (engl. *intraductal growing ICC*). Svaki se morfološki podtip odlikuje određenim radiološkim karakteristikama kako na klasičnom ultrazvuku, tako i na CEUS-u.

ICC koji stvara masu je najčešći morfološki podtip. Na konvencionalnom B-modalitetu najčešće se prikazuje kao hipoehogena do izoehogena tvorba nepravilnih rubova s perifernim hipoehogenim obrubom koji predstavlja nagnječenje okolnog parenhima (15,76). Periduktalno infiltrirajući ICC ima tendenciju širenja po žučnim vodovima te po živcima i perineuralnom tkivu prema jetrenom hilusu. Na klasičnom UZV-u prikazuje se kao hipoehogena lezija bez jasno definirane granice ili mase te se tipično nalazi neposredno uz proširene žučne vodove (15,76). Intraduktalno rastući ICC je mali ili polipoidni tumor koji je uglavnom ograničen na submukozni sloj vodova. Na UZV-u se prikazuje kao dobro ograničena hiperehogena lezija koja se nalazi uz proširene žučne vodove (15,76).

Dok u arterijskog fazi ICC pokazuje različite obrasce ispunjavanja kontrastom, ispiranje kontrasta i jasno izražena hipoehogenost u kasnoj fazi je karakteristična za sve podtipove te služi kao važan pokazatelj malignosti lezije (21). ICC koji stvara masu pokazuje četiri obrasca ispunjavanja kontrastom u arterijskoj fazi: periferno rubno pojačanje signala (najčešći obrazac tipičan za veće tumore s fibrotičnom sredinom), heterogenu hiperehogenost, homogenu hiperehogenost (gotovo uvijek u manjim lezijama) i heterogenu hipoehogenost (15). Periduktalno infiltrirajući ICC pokazuje heterogenu hiperehogenost u arterijskog fazi, dok intraduktalno rastući ICC pokazuje homogenu pojačanje signala (21). Treba naglasiti da je pojačanje signala u arterijskoj fazi manje intenzivno u odnosu na hepatocelularni karcinom. Većina ICC-a pokazuje ispiranje kontrasta već u portovenskoj fazi, ali je ono uvijek prisutno u kasnoj fazi uz jasno definirane hipoehogene lezije.

Podaci o osjetljivosti i specifičnosti za dijagnozu isključivo ICC-a su oskudni. Istraživanje na 190 pacijenata među kojima je bilo sedam ICC-a navodi podatak o osjetljivosti od 57,1% i specifičnosti od 100% (77). Literatura navodi kako CEUS bolje prikazuje tipične obrasce malignosti intrahepatalnog kolangiokarcinoma u odnosu na kontrastni CT i MR, no mogućnost diferencijalne dijagnoze u odnosu na HCC je i dalje predmet rasprave te konačna dijagnoza u pravilu zahtjeva biopsiju (15,21,28,74). Retrospektivno istraživanje iz 2020. godine na 228 pacijenata pokazalo je kako periferno rubno pojačanje signala na CEUS-u diferencira ICC u odnosu na HCC s osjetljivošću od 70,4% i specifičnošću od 68,8%, a osjetljivost se dodatno povećala uz dodatak nalaza povišene razine CA 19-9 i normalnog AFP-a (78).

### **5.2.3. Postupak i liječenje**

Kirurško liječenje je jedini potencijalni način potpunog izliječenja kolangiokarcinoma. Tek je 30-40% pacijenata s ICC-om pogodno za kompletnu kiruršku resekciju tumora (74). U idealnom slučaju kirurško liječenje uključuje jetrenu resekciju uz negativne rubove (tzv. R0 resekcija) i limfadenektomiju jetrenog hilusa. Čak i uz opsežnu R0 resekciju petogodišnje preživljenje iznosi 25-35% (74). Transplantacija jetre kod ICC-a i dalje je kontroverzna tema te pacijenti s intrahepatalnim kolangiokarcinomima u pravilu nisu kandidati za transplantacijsku listu zbog visoke stope recidiva i niske stope preživljenja (79). Ograničena istraživanja ukazuju na značajno bolje ishode transplantacije uz dodatak neoadjuvantne kemoradioterapije (80,81), no potrebna su daljnja istraživanja prije nego što jetrena transplantacija postane rutinska kurativna metoda za ICC. Kemoterapija je indicirana za pacijente s neoperabilnim tumorima (28).

## **5.3. Metastaze**

### **5.3.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika**

Metastaze zloćudnih tumora raznih primarnih lokalizacija su najčešći maligni tumori jetre (29), a jetra predstavlja jednu od najčešćih lokalizacija metastaziranja malignih tumora u organizmu. Daleko najčešća vrsta tumora koja metastazira u jetru su karcinomi koji čine preko 90% svih metastaza (od toga su adenokarcinomi najčešći), a slijede ih melanomi (2,4%) i sarkomi (1%) (82). Vodeće primarno sijelo je probavni sustav (68,2% adenokarcinoma) specifičnije kolorektum, a slijede ga pluća (najčešće sitnostanični karcinomi) i dojka (82). Probavni sustav (gušterača) i pluća su najčešće primarno sijelo jetrenim metastazama koje histološki odgovaraju neuroendokrinom karcinomu. Jetrene metastaze su nešto češće u muškaraca nego u žena (1,13:1) (82).

Makroskopski se metastaze pojavljuju u obliku višestrukih čvorova na različitim lokacijama u jetri te redovito dovode do hepatomegalije. Često ih odlikuje područje centralne nekroze, a ako se nalaze direktno ispod kapsule mogu se vidjeti područja uvlačenja jetrene ovojnice što je karakterističan makroskopski znak metastaza (29). Jetrene metastaze su najčešće asimptomatske u trenutku dijagnoze te se pronađu tijekom obrade primarnog tumora. Simptomi su povezani uz opterećenje jetre količinom metastaza: lokalizirana nelagoda ili bol, poremećaj jetrene metaboličke funkcije, ascites i subfebrilitet (83).

### **5.3.2. Dijagnostika lezije i uloga kontrastnog ultrazvuka**

Budući da histološke karakteristike jetrenih metastaza ovise o primarnom sijelu, jasno je da će i izgled na radiološkim metodama varirati. Usprkos tomu, određene karakteristike na

klasičnom ultrazvuku ukazuju na metastatske lezije jetre. Metastaze su gotovo uvijek okrugle i dobro ograničene te rijetko kad pokazuju difuzni neoštro ograničeni rast (iznimka je melanom) (83). One su hipoehogene u otprilike 65% slučajeva, a hipoehogenost na klasičnom ultrazvuku je učestala karakteristika metastaza pluća, dojke i limfoma (84). Metastatske lezije kolorektalnog karcinoma, karcinoma bubrega i neuroendokrinih tumori se češće prezentiraju hiperehogeno. Klasični znak metastatskih lezija je periferni hipoehogeni prsten (halo) koji daje izgled poput mete (engl. *target sign* ili *bull's eye sign*) (84). Rjeđe se nađu kalcificirane, cistične ili infiltrativne metastaze.

Metastatske lezije se mogu podijeliti na hipovaskularne i hipervaskularne ovisno o obrascu pojačanja signala u arterijskoj fazi kontrastnih radioloških pretraga. Većina metastaza spada u hipovaskularnu skupinu kao što su gastrointestinalni adenokarcinomi, tumori jajnika i adenokarcinomi gušterače (84). Na CEUS-u hipovaskularne metastaze pokazuju slabo pojačanje signala tijekom arterijske faze uz nešto izraženije kratkotrajno nakupljanje kontrasta na rubu lezije (15). Treba naglasiti da se to blago pojačanje signala u arterijskoj fazi ne vidi na kontrastnom CT-u ili MR-u zbog toga što njihova arterijska faza počinje nakon što se kontrast već ispere iz arterija (nakon 40 sekundi), dok CEUS ima sposobnost kontinuiranog i ranog snimanja lezije (15). Hipervaskularne metastaze uključuju neuroendokrine tumore, melanome, sarkome i tumore bubrega (84) koji pokazuju pojačano nakupljanje kontrasta u arterijskoj fazi. Metastaze se mogu s velikom sigurnošću raspoznati prema hipoehogenom izgledu u portovenskoj i kasnoj fazi u odnosu na okolni parenhim koji poprima i zadržava kontrast (21). Ispiranje kontrasta je vrlo pouzdan znak kod metastaza uz rijetke iznimke i obično se događa unutar 60 sekundi od injekcije kontrasta. Više istraživanja navodi kako je osjetljivost CEUS-a značajno viša od standardnog UZV-a, a nije značajno različita od CT-a ili MR-a (85,86). Smjernice EFSUMB-a preporučuju CEUS za karakterizaciju žarišne promjene jetre uočene ultrazvukom kod pacijenata s pozitivnom anamnezom na malignu bolest ili u slučajevima kada su CT ili MR kontraindicirani ili ne upućuju jasno na dijagnozu (21).

## **6. Cistične žarišne promjene jetre**

Cistične lezije jetre su heterogena skupina lezija koje, za razliku od prethodno opisanih, nisu solidne već sadrže tekući sadržaj (1). Mogu biti benigne ili maligne te se mogu podijeliti na više načina, a radiološki je značajna podjela na jednostavne i kompleksne (složene) ciste koja pomaže prilikom sužavanja diferencijalne dijagnoze. Jednostavne ciste su građene od tekućeg sadržaja koji je okružen jednostrukom glatkom i tankom stijenkom. Kompleksne ciste su jetrene lezije koje sadrže tekućinu s jednim ili više sljedećih složenih obilježja: zadebljane ili nepravilne stijenke, pregrade (septe) unutar ciste, nodularnost unutar ciste, kalcifikacija te krvav ili bjelanjčevinast sadržaj (1). Jednostavne ciste ne pokazuju pojačanje kontrastom na CEUS-u tako da on nije indiciran za njihovu karakterizaciju, no kompleksne ciste ponekad imaju razvijen krvotok što omogućuje dijagnostiku CEUS-om (21). Etiološki se ciste dijele na razvojne, upalne, neoplastične i traumatske (87).

### **6.1. Jednostavne jetrene ciste**

#### **6.1.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika**

Jednostavne jetrene ciste obuhvaćaju više kliničkih entiteta kojima je zajednički jednostavan morfološki izgled cista, a to su kongenitalne jetrene ciste (jednostavne jetrene ciste u užem smislu ili benigne razvojne jetrene ciste), bilijarni hamartomi (von Meyenburgov kompleks), Carolijeva bolest i policistična jetrena bolest (1,88). Prema etiološkoj podjeli svrstavaju se u razvojne ciste. Jednostavne jetrene ciste su druge najčešće ŽPJ (nakon žarišnog izostanka masti) (8). Prevalencija im je 2,5-5%, iako neke studije navode i višu prevalenciju, uz veću učestalost u ženskoj populaciji (1,5:1) (87,88).

Ciste su građene od žučnog epitela koji okružuje tekućinu sličnu plazmi i koji ne komunicira s bilijarnim stablom. Smatra se da prave jetrene ciste nastaju uslijed poremećenog razvoja bilijarnog stabla iz hamartoma koji je nastao od žučnog epitela (87). Velika većina ovih cista se ne prezentira sa simptomima te se nađu kao slučajan nalaz.

#### **6.1.2. Dijagnostika lezije i uloga kontrastnog ultrazvuka**

Ultrazvuk prikazuje jednostavne ciste kao okrugle ili ovalne dobro ograničene anehogene lezije koje su okružene tankom stijenkom koja često nije ni vidljiva (89). Veće ciste pokazuju i fenomen posteriornog akustičkog pojačanja. Obilježja kompleksnih cista (npr. zadebljanje stijenke ili veća količina pregrada) se ne bi smjela vidjeti, kao ni vaskularizacija unutar ciste na kolor Doppleru (89). Kao što je već spomenuto, jednostavne ciste ne pokazuju vaskularizaciju na CEUS-u niti u jednoj fazi. Klinički značaj ovih lezija je što se ponekad mogu zamijeniti za maligne lezije na CEUS-u (pogotovo ako nije izražena vaskularizacija u arterijskoj fazi) tako da je pregled jetre ultrazvukom u B-prikazu neophodan prije kontrastne dijagnostike.



### **6.1.3. Postupak i liječenje**

Asimptomatske jednostavne jetrene ciste ne zahtijevaju liječenje niti praćenje (28). Ciste koje su simptomatske uslijed krvarenja, infekcije, rasta ili rupture zahtijevaju neki oblik intervencije i liječenja. Metode liječenja uključuju perkutanu drenažu uz skleroterapiju, kiruršku fenestraciju ciste (marsupijalizaciju) i kiruršku resekciju, dok se jednostavna aspiracija ne preporučuje zbog visoke stope recidiva (28).

## **6.2. Bilijarni cistadenom i cistadenokarcinom**

### **6.2.1. Epidemiologija, patogeneza i klinička slika**

Bilijarni cistadenom (BCA) i bilijarni cistadenokarcinom (BCAC) su kompleksne cistične lezije nastale porijeklom iz abnormalnih kongenitalnih ostataka žučnih vodova. Smatra se da BCAC nastaje malignom transformacijom iz BCA, ali može nastati i *de novo* iz žučnih vodova izloženih ishemiji ili karcinogenima (90). Većina pacijenata s ovim cističnim tvorbama nema nikakvih simptoma, a ukoliko se pojave oni su nespecifični poput abdominalnog bola i distenzije. Opstruktivna žutica se rijetko pojavljuje kao simptom te je češća kod cista ekstrahepatalnih vodova. Oko 20% pacijenata se prezentira s povišenim vrijednostima testova jetrene funkcije, ponajprije razine bilirubina (90).

### **6.2.2. Dijagnostika lezije i uloga kontrastnog ultrazvuka**

Na klasičnom ultrazvuku ove lezije se prikazuju kao unilokularne ili multilokularne pregrađene ciste. Sadržaj cista može biti u potpunosti anehogen, ali može pokazivati i blagu ehogenost uslijed krvarenja ili mucinoznog sadržaja. Klasičnim ultrazvukom se BCA ne može diferencirati od BCAC (91). Prednost CEUS-a je što može bolje prikazati vaskularizaciju unutar pregrada cist(adeno)karcinoma. Septalna morfologija je važna za dijagnozu kompleksnih cista i često se bolje uočava UZV-om nego CT-om ili MR-om. U arterijskoj fazi bilijarni cistadenom pokazuje pojačanje signala u pregradama nalik na saće, a obilježje bilijarnog cistadenokarcinoma je ispiranje kontrasta u portovenskoj i kasnoj fazi (21).

### **6.2.3. Postupak i liječenje**

Iako BCA nije maligna lezija sama po sebi, rizik maligne transformacije je visok, tako da postavljena sumnja na BCA ili BCAC zahtjeva upućivanje za kiruršku eksciziju (28).

## 7. Zaključak

Ovo pregledno istraživanje žarišnih promjena jetre u kontekstu ultrazvučne dijagnostike s primjenom kontrastnih sredstava (CEUS) pružilo je detaljan uvid u potencijal ove metode za sigurnu, brzu i efikasnu dijagnostiku i diferencijaciju raznovrsnih benignih i malignih lezija jetre. Ultrazvučna kontrastna sredstva su se pokazala kao sigurna za korištenje na pacijentima, a njihova farmakokinetika ne zahtjeva prilagodbu kod bubrežnog zatajenja ili predijagnostičku laboratorijsku obradu što pogoduje širokoj primjenjivosti metode. Nuspojave su vrlo rijetke i manje učestale nego kod kontrasta korištenih za CT ili MR.

Višestruka istraživanja i meta-analize potvrđuju sposobnost kontrastnog ultrazvuka da razgraniči benigne od malignih žarišnih promjena jetre sa značajno višom osjetljivošću i senzitivnošću u odnosu na klasični ultrazvuk. Također, osjetljivost i senzitivnost CEUS-a su jednake, a ponekad i blago više, u odnosu na CT i MR. Što se tiče diferencijalne dijagnostike lezija, CEUS se pogotovo pokazao korisnim za definitivnu karakterizaciju raznih benignih lezija jetre kao što su hemangiomi, fokalna nodularna hiperplazija, hepatocelularni adenom i fokalna masna promjena jetre. Za razliku od toga, međusobno razlikovanje malignih lezija CEUS-om, a pogotovo razlikovanje primarnih jetrenih tumora kao što su hepatocelularni karcinom i intrahepatalni kolangiokarcinom, nije uvijek pouzdano iako je moguće. Maligne lezije jetre svakako zahtijevaju dodatnu dijagnostiku koja, za razliku od ultrazvuka, može odrediti stadij i proširenost bolesti, a biopsija je ponekad neizbježan dio postavljanja konačne dijagnoze, pogotovo kod pacijenata koji nisu kandidati za kirurško liječenje. Treba također napomenuti da su određena ograničenja klasičnog ultrazvuka primjenjiva i na CEUS kao što su subjektivnost metode i ovisnost o vještini izvođača te ograničena vizualizacija određenih dijelova jetre, pogotovo u slučaju meteorizma i kod debljih pacijenata.

Finalno, kontrastni ultrazvuk predstavlja vrijedan dijagnostički alat kojim se može isključiti malignost i okarakterizirati benigna lezija u velikom broju slučajeva. Ovo predstavlja višestruku korist kako za pacijente, zbog brže dijagnostike i smanjenog ionizirajućeg zračenja, tako i za zdravstveni sustav zbog manje brojčane i financijske opterećenosti. Korisnost i primjenjivost će zasigurno samo rasti paralelno s povećanim slučajnim pronalaskom žarišnih promjena jetre zbog češćeg korištenja slikovnih dijagnostičkih metoda, kao i zbog općeg starenja populacije.

## **8. Zahvale**

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Ivici Grgureviću na pomoći, korisnim savjetima, usmjeravanju i podršci tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Neizmjereno sam zahvalan svim svojim prijateljima s kojima sam dijelio uspone i padove te koji su obogatili i uljepšali fakultetske dane.

Najveće hvala posvećeno je članovima moje obitelji koji su bili bezuvjetna podrška tijekom ovog studija, a i tijekom cijelog dosadašnjeg života.

## 9. Literatura

1. Vachha B, Sun MRM, Siewert B, Eisenberg RL. Cystic Lesions of the Liver. *Am J Roentgenol.* 2011 Apr;196(4):W355–66.
2. Vilgrain V, Boulos L, Vullierme MP, Denys A, Terris B, Menu Y. Imaging of Atypical Hemangiomas of the Liver with Pathologic Correlation. *RadioGraphics.* 2000 Mar;20(2):379–97.
3. Wang LY, Wang JH, Lin ZY, Yu ML, Lu SN, Chuang WL, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia: findings on color Doppler ultrasound. *Abdom Imaging.* 1997 Feb 1;22(2):178–81.
4. Gaiani S, Volpe L, Piscaglia F, Bolondi L. Vascularity of liver tumours and recent advances in doppler ultrasound. *J Hepatol.* 2001 Mar;34(3):474–82.
5. Numata K, Tanaka K, Mitsui K, Morimoto M, Inoue S, Yonezawa H. Flow characteristics of hepatic tumors at color Doppler sonography: correlation with arteriographic findings. *Am J Roentgenol.* 1993 Mar;160(3):515–21.
6. Hosten N, Puls R, Bechstein WO, Felix R. Focal liver lesions: Doppler ultrasound. *Eur Radiol.* 1999 Mar 1;9(3):428–35.
7. Grgurević I, Bokun T, Huzjan-Korunić R, Vukelić-Marković M, Brkljačić B, Ivanac G, et al. Karakterizacija jetrenih tumora kontrastnim ultrazvukom: rezultati iz tercijarnog centra. *Liječnički Vjesn.* 2018;140:150–5.
8. Kaltenbach TEM, Engler P, Kratzer W, Oetzuerk S, Seufferlein T, Haenle MM, et al. Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol.* 2016;41:25–32.
9. Frinking P, Segers T, Luan Y, Tranquart F. Three Decades of Ultrasound Contrast Agents: A Review of the Past, Present and Future Improvements. *Ultrasound Med Biol.* 2020 Apr;46(4):892–908.
10. Paefgen V, Doleschel D, Kiessling F. Evolution of contrast agents for ultrasound imaging and ultrasound-mediated drug delivery. *Front Pharmacol.* 2015 Sep 15;6:197.
11. Allan PLP, Baxter GM, Weston MJ. *Clinical ultrasound.* 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2011.
12. Venables H. How does ultrasound work? *Ultrasound.* 2011 Feb 1;19(1):44–9.
13. Carroll D, Murphy A, Feger J. M-mode (ultrasound). In: *Radiopaedia.org* [Internet]. *Radiopaedia.org*; 2019 [cited 2024 May 24]. Available from: <http://radiopaedia.org/articles/66511>
14. Carovac A, Smajlovic F, Junuzovic D. Application of Ultrasound in Medicine. *Acta Inform Medica.* 2011 Sep;19(3):168–71.
15. D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Mucelli RP. Contrast-Enhanced Ultrasound of Focal Liver Lesions. *Am J Roentgenol.* 2015 Jul;205(1):W56–66.
16. Blomley MJK, Cooke JC, Unger EC, Monaghan MJ, Cosgrove DO. Microbubble contrast agents: a new era in ultrasound. *BMJ.* 2001 May 19;322(7296):1222–5.

17. National registers of authorised medicines | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 May 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/national-registers-authorised-medicines>
18. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. HALMED. [cited 2024 May 27]. Baza lijekova. Available from: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>
19. Piscaglia F, Bolondi L, Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol*. 2006 Sep;32(9):1369–75.
20. Morel DR, Schwieger I, Hohn L, Terrettaz J, Llull JB, Cornioley YA, et al. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol*. 2000 Jan;35(1):80–5.
21. Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, Berzigotti A, Burns PN, Cantisani V, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver—Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med Biol*. 2020 Oct 1;46(10):2579–604.
22. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. HALMED. [cited 2024 May 27]. SonoVue - Sažetak opisa svojstava lijeka. Available from: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/SonoVue/9974/>
23. Schwarze V, Marschner C, Negrão de Figueiredo G, Rübenthaler J, Clevert DA. Single-Center Study: Evaluating the Diagnostic Performance and Safety of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Pregnant Women to Assess Hepatic Lesions. *Ultraschall Med Stuttg Ger 1980*. 2020 Feb;41(1):29–35.
24. Macnaught F, Campbell-Rogers N. The liver: how we do it. *Australas J Ultrasound Med*. 2009 Aug;12(3):44–7.
25. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas JM, Cosgrove D, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med Stuttg Ger 1980*. 2004 Aug;25(4):249–56.
26. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsøe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med Stuttg Ger 1980*. 2013 Feb;34(1):11–29.
27. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med Stuttg Ger 1980*. 2018 Apr;39(2):e2–44.
28. Marrero JA, Ahn J, Reddy RK, Gastroenterology on behalf of the PPC of the AC of. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Focal Liver Lesions. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2014 Sep;109(9):1328.
29. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, editors. *Patologija*. 5., prerađeno i dopunjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.

30. Juliusson G, Thorvaldsdottir B, Kristjansson JM, Hannesson P. Diagnostic imaging trends in the emergency department: an extensive single-center experience. *Acta Radiol Open*. 2019 Jul 31;8(7):2058460119860404.
31. Christiansen NM, Brabrand M, Fløjstrup M, Bech M, Lassen AT, Mogensen CB, et al. Utilisation and time to performance of diagnostic imaging in patients admitted to Danish emergency departments: a nationwide register-based study from 2007 to 2017. *BMJ Open*. 2023 May 12;13(5):e070943.
32. Smith-Bindman R, Kwan ML, Marlow EC, Theis MK, Bolch W, Cheng SY, et al. Trends in Use of Medical Imaging in US Health Care Systems and in Ontario, Canada, 2000-2016. *JAMA*. 2019 Sep 3;322(9):843–56.
33. O'Connor M, Ryan J, Foley S. A review of cross-sectional imaging, ultrasound and nuclear medicine utilization patterns in paediatric patients in Ireland, 2003-12. *Br J Radiol*. 2015 Apr;88(1048):20140767.
34. Zarzour JG, Porter KK, Tchelepi H, Robbin ML. Contrast-enhanced ultrasound of benign liver lesions. *Abdom Radiol*. 2018 Apr 1;43(4):848–60.
35. Blomley MJ, Sidhu PS, Cosgrove DO, Albrecht T, Harvey CJ, Heckemann RA, et al. Do different types of liver lesions differ in their uptake of the microbubble contrast agent SH U 508A in the late liver phase? Early experience. *Radiology*. 2001 Sep;220(3):661–7.
36. Albrecht T, Oldenburg A, Hohmann J, Skrok J, Hoffmann CW, Schettler S, et al. Imaging of liver metastases with contrast-specific low-MI real-time ultrasound and SonoVue. *Eur Radiol*. 2003 Nov;13 Suppl 3:N79-86.
37. Nicolau C, Vilana R, Catalá V, Bianchi L, Gilabert R, García A, et al. Importance of Evaluating All Vascular Phases on Contrast-Enhanced Sonography in the Differentiation of Benign from Malignant Focal Liver Lesions. *Am J Roentgenol*. 2006 Jan;186(1):158–67.
38. Wilson SR, Burns PN. An Algorithm for the Diagnosis of Focal Liver Masses Using Microbubble Contrast-Enhanced Pulse-Inversion Sonography. *Am J Roentgenol*. 2006 May;186(5):1401–12.
39. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, Herbay A, et al. Contrast-enhanced Ultrasound for the Characterization of Focal Liver Lesions – Diagnostic Accuracy in Clinical Practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound*. 2008 Oct 1;29(05):499–505.
40. Burrowes DP, Medellin A, Harris AC, Milot L, Lethebe BC, Wilson SR. Characterization of Focal Liver Masses: A Multicenter Comparison of Contrast-Enhanced Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *J Ultrasound Med*. 2021;40(12):2581–93.
41. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016 Aug;65(2):386–98.
42. Herman P, Costa MLV, Machado MAC, Pugliese V, D'Albuquerque LAC, Machado MCC, et al. Management of Hepatic Hemangiomas: A 14-Year Experience. *J Gastrointest Surg*. 2005 Jul 1;9(6):853–9.

43. Hoekstra LT, Bieze M, Erdogan D, Roelofs JJTH, Beuers UHW, van Gulik TM. Management of giant liver hemangiomas: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;7(3):263–8.
44. Chiorean L, Caraiani C, Radziņa M, Jedrzejczyk M, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF. Vascular phases in imaging and their role in focal liver lesions assessment. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015 Sep 25;62(4):299–326.
45. Dietrich CF, Mertens JC, Braden B, Schuessler G, Ott M, Ignee A. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatol Baltim Md*. 2007 May;45(5):1139–45.
46. Friedrich-Rust M, Klopffleisch T, Nierhoff J, Herrmann E, Vermehren J, Schneider MD, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound for the differentiation of benign and malignant focal liver lesions: a meta-analysis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2013 May;33(5):739–55.
47. Geller SA, de Campos FPF. Focal nodular hyperplasia of the liver. *Autopsy Case Rep*. 2014 Mar 30;4(4):5–8.
48. Dimitroulis D, Charalampoudis P, Lainas P, Papanikolaou IG, Kykalos S, Kouraklis G. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: current views. *Acta Chir Belg*. 2013;113(3):162–9.
49. Scott LD, Katz AR, Duke JH, Cowan DF, Maklad NF. Oral contraceptives, pregnancy, and focal nodular hyperplasia of the liver. *JAMA*. 1984 Mar 16;251(11):1461–3.
50. Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol*. 1999 Dec;23(12):1441–54.
51. Gaffey MJ, Iezzoni JC, Weiss LM. Clonal analysis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Am J Pathol*. 1996 Apr;148(4):1089–96.
52. Bartolotta TV, Taibbi A, Galia M, Runza G, Matranga D, Midiri M, et al. Characterization of hypoechoic focal hepatic lesions in patients with fatty liver: diagnostic performance and confidence of contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol*. 2007 Mar 1;17(3):650–61.
53. Dietrich CF, Schuessler G, Trojan J, Fellbaum C, Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol*. 2005 Aug;78(932):704–7.
54. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich CF, von Herbay A, et al. Tumor-specific vascularization pattern of liver metastasis, hepatocellular carcinoma, hemangioma and focal nodular hyperplasia in the differential diagnosis of 1,349 liver lesions in contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. 2009 Aug;30(4):376–82.
55. Roche V, Pigneur F, Tselikas L, Roux M, Baranes L, Djabbari M, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. *Eur Radiol*. 2015 Jan 1;25(1):186–95.
56. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JTV, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatol Baltim Md*. 2006 Mar;43(3):515–24.

57. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc JF, et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology*. 2017 Mar 1;152(4):880-894.e6.
58. Laumonier H, Cailliez H, Balabaud C, Possenti L, Zucman-Rossi J, Bioulac-Sage P, et al. Role of Contrast-Enhanced Sonography in Differentiation of Subtypes of Hepatocellular Adenoma: Correlation with MRI Findings. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2012 Nov 23 [cited 2024 Jun 17]; Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.11.7046>
59. Bröker MEE, Taimr P, de Vries M, Braun LMM, de Man RA, Ijzermans JNM, et al. Performance of Contrast-Enhanced Sonography Versus MRI With a Liver-Specific Contrast Agent for Diagnosis of Hepatocellular Adenoma and Focal Nodular Hyperplasia. *Am J Roentgenol*. 2020 Jan;214(1):81–9.
60. Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors—from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology*. 2013 May;144(5):888–902.
61. Venkatesh SK, Chandan V, Roberts LR. Liver masses: a clinical, radiologic, and pathologic perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2014 Sep;12(9):1414–29.
62. Liu LP, Dong BW, Yu XL, Zhang DK, Kang CS, Zhao XH. Evaluation of focal fatty infiltration of the liver using color Doppler and contrast-enhanced sonography. *J Clin Ultrasound JCU*. 2008;36(9):560–6.
63. Janica J, Ustymowicz A, Lukasiewicz A, Panasiuk A, Niemcunowicz-Janica A, Turecka-Kulesza E, et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography with grey-scale ultrasonography and contrast-enhanced computed tomography in diagnosing focal fatty liver infiltrations and focal fatty sparing. *Adv Med Sci*. 2013;58(2):408–18.
64. World Cancer Research Fund International [Internet]. [cited 2024 Jun 18]. Worldwide Cancer Data | Global cancer statistics for the most common cancers in the world. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>
65. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5–16.
66. Škerija M, Bubanović L, Lončar J, Čukelj P, Veltruski J, Mikolaj L, et al. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske; 2022. Report No.: 45.
67. Terzi E, Iavarone M, Pompili M, Veronese L, Cabibbo G, Fraquelli M, et al. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules. *J Hepatol*. 2018 Mar;68(3):485–92.
68. Philips CA, Rajesh S, Nair DC, Ahamed R, Abduljaleel JK, Augustine P. Hepatocellular Carcinoma in 2021: An Exhaustive Update. *Cureus*. 2021 Nov 5;13(11):e19274.
69. Bralet MP, Régimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatol Baltim Md*. 2000 Aug;32(2):200–4.
70. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018 May;154(6):1706-1718.e1.



71. Schima W, Koh DM, Baron R. Focal Liver Lesions. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018-2021: Diagnostic Imaging - IDKD Book* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2024 Jun 7]. p. 173–96. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-75019-4\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-319-75019-4_17)
72. Boozari B, Soudah B, Rifai K, Schneidewind S, Vogel A, Hecker H, et al. Grading of hypervascular hepatocellular carcinoma using late phase of contrast enhanced sonography - a prospective study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2011 Jun;43(6):484–90.
73. American Cancer Society [Internet]. [cited 2024 Jun 5]. Liver Cancer Survival Rates. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/liver-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
74. Squadroni M, Tondulli L, Gatta G, Mosconi S, Beretta G, Labianca R. Cholangiocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Aug 1;116:11–31.
75. Kirstein MM, Vogel A. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Visc Med*. 2016 Dec;32(6):395–400.
76. Gaillard F. Radiopaedia. 2023 [cited 2024 Jun 12]. Cholangiocarcinoma - Radiology Reference Article. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/cholangiocarcinoma>
77. Xu HX, Liu GJ, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, et al. Characterization of focal liver lesions using contrast-enhanced sonography with a low mechanical index mode and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent. *J Clin Ultrasound JCU*. 2006;34(6):261–72.
78. Huang JY, Li JW, Ling WW, Li T, Luo Y, Liu JB, et al. Can contrast enhanced ultrasound differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma? *World J Gastroenterol*. 2020 Jul 21;26(27):3938–51.
79. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation*. 2000 Apr 27;69(8):1633–7.
80. Lunsford KE, Javle M, Heyne K, Shroff RT, Abdel-Wahab R, Gupta N, et al. Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case-series. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;3(5):337–48.
81. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2005 Sep;242(3):451–8; discussion 458-461.
82. de Ridder J, de Wilt JHW, Simmer F, Overbeek L, Lemmens V, Nagtegaal I. Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients. *Oncotarget*. 2016 Jul 13;7(34):55368–76.
83. Jones J, Gaillard F. Hepatic metastases. In: Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia.org; 2009 [cited 2024 Jun 13]. Available from: <http://radiopaedia.org/articles/6931>
84. Jones J, Gaillard F. Ultrasound appearances of liver metastases. In: Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia.org; 2009 [cited 2024 Jun 13]. Available from: <http://radiopaedia.org/articles/6933>

85. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol.* 2006 Jul;16(7):1599–609.
86. Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, Danse E, Fessl R, Bunk A, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol.* 2006 Mar 21;12(11):1699–705.
87. Borhani AA, Wiant A, Heller MT. Cystic Hepatic Lesions: A Review and an Algorithmic Approach. *Am J Roentgenol.* 2014 Dec;203(6):1192–204.
88. Rawla P, Sunkara T, Muralidharan P, Raj JP. An updated review of cystic hepatic lesions. *Clin Exp Hepatol.* 2019 Mar;5(1):22–9.
89. Jones J, Weerakkody Y. Simple hepatic cyst. In: *Radiopaedia.org* [Internet]. *Radiopaedia.org*; 2012 [cited 2024 Jun 15]. Available from: <http://radiopaedia.org/articles/17852>
90. Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, Anders R, Adams RB, Bauer TW, et al. Cystic Neoplasms of the Liver: Biliary Cystadenoma and Cystadenocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 2014 Jan;218(1):119–28.
91. Ashraf A, Radswiki T. Biliary cystadenoma. In: *Radiopaedia.org* [Internet]. *Radiopaedia.org*; 2011 [cited 2024 Jun 15]. Available from: <http://radiopaedia.org/articles/12813>

## **10. Životopis**

Vinko Michael Dodig rođen je 1999. godine u Zagrebu. Završio je XV. gimnaziju grada Zagreba 2018. godine. Iste godine upisao je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija djelovao je kao predstavnik studenata te je bio član i tajnik Studentskog zbora Medicinskog Fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Sudjelovao je u organizaciji međunarodnog biomedicinskog kongresa Croatian Student Summit, kojeg je vodio 2022. godine kao predsjednik Organizacijskog odbora. Bio je demonstrator na Katedri za medicinsku biologiju i Katedri za internu medicinu. Volontirao je u COVID-19 pozivnom centru pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo i u Specijalnoj bolnici za kronične bolesti dječje dobi Gornja Bistra te djelovao kao volonter u studentskoj udruzi CroMSIC. Dobitnik je dvije Dekanove i jedne Rektorove nagrade. Objavio je više sažetaka i znanstvenih radova od kojih tri u međunarodnim indeksiranim časopisima.