

Revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo
Journal of Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology

Gastroenterolog

Letnik 21, suplement 2, junij 2017 / *Volume 21, Supplement 2, June 2017*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



PODIPLOMSKO IZOBRAŽEVANJE
IZ GASTROENTEROLOGIJE IN HEPATOLOGIJE
ZA DRUŽINSKE ZDRAVNIKE

Spoštovani kolegi in kolegice,

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) je bilo ustanovljeno v Rogaški Slatini leta 1967. Od leta 2001 vsaka 4 leta pripravljamo mednarodni kongres SZGH. V sklopu letošnjega 4. Kongresa SZGH, ki bo potekal od 7.–10. 6. v Ljubljani, bomo organizirali tudi Podiplomski tečaj iz gastroenterologije in hepatologije za družinske zdravnike, ter EAGEN Postgraduate course.

Na Podiplomskem tečaju iz gastroenterologije in hepatologije za družinske zdravnike bomo predstavili strokovne novosti in nova priporočila za zdravljenje tistih boleznih prebavil in jeter, ki so najbolj pogosta in tako zanimiva za vas in vaše vsakodnevno delo.

V zborniku boste našli priporočila za zdravljenje GERBa, podatke o diagnostiki in zdravljenju Eozinofilnega gastritisa, novi entiteti, ki zahteva tudi drugačen pritoj k obravnavi in zdravljenju.

SZGH je v novembru 2016 sprejela nova priporočila za diagnostiko in zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Specialisti družinske medicine lahko v skladu z novimi priporočili sami začnete zdraviti *H. pylori* pozitivno dispepsijo pri mlajših brez znakov alarma. Uspeh 14 dnevega zdravljenja je potrebno kontrolirati mesec ali več po zaključku zdravljenja. *H. pylori* je odgovoren za nastanek 89 % vseh rakov želodca, zato je SZGH vložila predlog na Zdravstveni svet za Nacionalni presejalni program za dokaz okužbe s *H. pylori* in zdravljenje z namenom zmanjšati breme raka želodca in MALT limfoma v Sloveniji. Prikazali bomo tudi algoritme za sekundarno preprečevanje raka želodca.

Še vedno so velik problem zapleti, predvsem krvavitve pri tistih bolnikih, ki jemljejo antiagregacijska/anti-

koagulantna zdravila in nesteroidna protivnetna zdravila. Življenjska doba v Sloveniji narašča in s tem pa tudi število bolnikov, ki to terapijo potrebujejo, s tem pa tudi možnost zapletov. Predstavljena bodo nova priporočila, ki smo jih pripravili gastroenterologi skupaj s kardiologi, angiologi in revmatologi.

Dotaknili se bomo tudi boleznih ozkega črevesja (celiakija, funkcionalne motnje, KVČB), kakor tudi boleznih pankreasa. Eksokrina insuficienca je velikokrat neprepoznana in napačno zdravljena.

Predstavili vam bomo tudi možnosti diagnostike in zdravljenja raka debelega črevesja in danke (DČD) in še posebej uspehe Nacionalnega programa preprečevanja in odkrivanja raka DČD SVIT, v katerem gastroenterologi aktivno sodelujemo od vsega začetka.

Posebno poglavje bo namenjeno boleznim jeter in pomenu prehranske podpore na izhod zdravljenja.

Verjamemo, da boste v Zborniku našli veliko koristnih podatkov in napotil, ki vam bodo koristili pri obravnavi vaših bolnikov v prihodnje.

Predsednik SZGH

Prof. dr. Bojan Tepeš dr. med.,
spec. internist, gastroenterolog, FEBGH



Rogaška Slatina, dne 20. 5. 2017

Gastroenterolog
ISSN 1408–2756

Gastroenterolog je uradno glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo. Objavlja prispevke v slovenskem in angleškem jeziku.

Gastroenterolog is the official journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology. It publishes contributions in the Slovene and English language.

Naslov uredništva / Editorial office
Klinični center Ljubljana

Klinični oddelek za gastroenterologijo
Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

Glavni urednik / Editor-in-Chief
Borut Štabuc

Gostujoči uredniki / Guest editors
Borut Štabuc, Bojan Tepeš, Milan Stefanovič

Tehnični urednik / Technical Editor
Aleksandar Gavrič

Uredniški odbor / Editorial Board
Borut Štabuc, Bojan Tepeš, Milan Stefanovič,
Stojan Potrč, Franc Jelenc, Aleš Tomažič,
Alenka Forte, Pavel Skok, Samo Plut, Rok Orel,
Peter Popovič, Nina Zidar, Davorin Dajčman

Priprava za tisk in tisk / Desktop publishing and printing
Studio N, Tina Noč, s. p.

Izdajatelj / Publisher
Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo

Gastroenterolog izhaja dvakrat letno. Letna naročnina za člane Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo je vključena v članarino.

Naklada 400 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly. Yearly subscription for members of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology is included in the membership fee.

Printed in 400 copies.

Podiplomski tečaj iz gastroenterologije in hepatologije za družinske zdravnike

Program

7. junij 2017, Domus Medica, Ljubljana

8.00	OTVORITEV	11.40 – 12.00	<i>L. Šmid</i> NET tumorji - diagnostika in zdravljenje
8.10 – 8.30	<i>N. Sever</i> Eozinofilni ezofagitis - diagnostika in zdravljenje	12.00 – 12.20	<i>D. Drobne</i> Sodobno zdravljenje KVČB
8.30 – 8.50	<i>L. Strniša</i> GERB - diagnostika in zdravljenje	12.20 – 12.40	<i>J. Grosek</i> Kirurgija KVČB
8.50 – 9.10	<i>B. Tepeš</i> Helicobacter pylori diagnostika in zdravljenje	12.40 – 13.50	KOSILO
9.10 – 9.30	<i>S. Potrč</i> Rak želodca: preoperativna diagnostika in sodobno zdravljenje	13.50 – 14.10	<i>B. Tepeš</i> SVIT- rezultati 6 let
9.30 – 9.50	ODMOR	14.10 – 14.30	<i>M. Stefanovič</i> Diagnostika raka DČD in možnosti endoskopskega zdravljenja
9.50 – 10.10	<i>B. Štabuc</i> Možnosti v preprečevanju zapletov pri zdravljenju z antiagregacijskimi zdravili. NPSVZ in antikoagulantni	14.30 – 14.50	<i>M. Omejc</i> Kirurško zdravljenje raka DČD
10.10 – 10.20	Pokrovitelj predavanja Mylan <i>M. Vujasinovič, B. Tepeš</i> Eksokrina odpoved pancreasa pri različnih boleznih	14.50 – 15.10	<i>P. Popovič</i> Slikovne preiskave in opredelitev tumorjev trebuha
10.20 – 10.40	<i>R. Janša</i> Celiakija, alergija na gluten, glutenska preobčutljivost	15.10 – 15.40	ODMOR
10.40 – 11.00	<i>J. Volfand</i> Funkcionalne gastrointestinalne motnje in prehranska preobčutljivost	15.40 – 16.00	<i>S. Plut</i> Benigne in maligne lezije jeter
11.00 – 11.20	ODMOR	16.00 – 16.20	<i>A. Ivanec</i> Kirurško zdravljenje tumorjev jeter
11.20 – 11.40	<i>A. Tomažič</i> Obravnava bolnikov s cističnimi spremembami trebušne slinavke	16.20 – 16.40	<i>P. Skok</i> Z zdravili povzročene lezije jeter
		16.40 – 17.00	<i>S. Štepec</i> Zapleti jetrne ciroze
		17.20 – 17.40	<i>G. Boltežar</i> Vpliv prehranske podpore na izhod zdravljenja

Kazalo / Contents

Uvodnik / <i>Editorial</i>	1
Nejc Sever Eozinofilni ezofagitis <i>Eosinophilic esophagitis</i>	7
Luka Strniša Gastroezofagealna refluksna bolezen <i>Gastroesophageal reflux disease</i>	13
Bojan Tepoš Helicobacter pylori - diagnostika in zdravljenje <i>Management and diagnosis of Helicobacter pylori infection</i>	24
Stojan Potrč, Urška Marolt, Bojan Ilijevec, Vid Pivec, Arpad Ivanecz, Matjaž Horvat, Bojan Krebs, Tomaž Jagrič Kirurški vidik zdravljenja žleznega raka želodca <i>Surgical aspects in treatment of gastric adenocarcinoma</i>	35
Borut Štabuc Preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih, antiagregacijskih in antikoagulacijskih učinkovin na prebavila <i>Prevention and management of gastrointestinal adverse effects in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory, antiaggregant and antithrombotic therapy</i>	53
Miroslav Vujasinović, Bojan Tepoš Eksokrina insuficienca pankreasa pri različnih boleznih <i>Pancreatic exocrine insufficiency in different diseases</i>	62
Rado Janša Z glutenom povezana bolezenska stanja – od glutena do brezglutenske diete <i>Gluten related medical conditions - from gluten to a gluten-free diet</i>	68
Jasna Volfand Funkcionalne bolezni prebavil in prehranska preobčutljivost <i>Functional gastrointestinal disorders and food hypersensitivity</i>	75
Aleš Tomažič Indikacije za kirurško zdravljenje cist trebušne slinavke <i>Indications for surgical treatment of pancreatic cystic lesions</i>	80
Lojze Šmid Neuroendokrini tumorji prebavil <i>Neuroendocrine gastrointestinal tumors</i>	90
David Drobne, Jan Drnovšek Sodobno zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni <i>Modern management of inflammatory bowel disease</i>	94

Jan Grosek, Aleš Tomažič Kirurško zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni <i>Surgical management of inflammatory bowel disease</i>	106
Bojan Tepeš, Dominika Novak Mlakar, Matej Bračko, Milan Stefanovič, Borut Štabuc, Snježana Frkovič Grazio, Jožica Maučec Zakotnik Nacionalni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka debelega črevesja in danke SVIT - rezultati prvih šestih let <i>National program for colorectal cancer and early precancerous lesion screening SVIT - the results of the first six years</i>	112
Milan Stefanovič Diagnostika raka debelega črevesa in danke in možnosti endoskopskega zdravljenja <i>Diagnosis and endoscopic treatment of the colorectal cancer</i>	117
Mirko Omejc Kirurško zdravljenje raka debelega črevesa in danke <i>Surgical therapy for the colon and rectal cancer</i>	126
Popovič Peter, Garbajs Manca Slikovne preiskave in opredelitev tumorjev trebuha <i>Role of radiology in diagnosis of intra-abdominal tumors</i>	133
Samo Plut Benigne in maligne lezije jeter <i>Focal liver lesions</i>	142
Arpad Ivanecz, Stojan Potrč Kirurško zdravljenje tumorjev jeter <i>Surgical treatment of liver tumors</i>	151
Pavel Skok Z zdravili povzročene lezije jeter <i>Drug - induced liver lesions</i>	162
Jan Drnovšek, Srečko Štepec Zapleti jetrne ciroze <i>The complications of liver cirrhosis</i>	169
Gašper Boltežar Vpliv prehranske podpore na izhod zdravljenja <i>Role of nutrition in hospitalized patients</i>	180
Navodila avtorjem / <i>Instructions for authors</i>	185

Eozinofilni ezofagitis

Eosinophilic esophagitis

Nejc Sever*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 7–12

Ključne besede: Eozinofilni ezofagitis, boleznj požiralnika, disfagija

Keywords: Eosinophilic esophagitis, esophageal diseases, dysphagia

IZVLEČEK

Eozinofilni ezofagitis je kronična, imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika, za katero lahko zbolijo otroci in odrasli (povprečna starost pri diagnozi je 35 let). Večina bolnikov je moškega spola. Simptomi značilni za otroke so neješčnost, slabost, bruhanje in bolečina v trebuhu, odrasli bolniki pa lahko imajo oteženo požiranje, zagozditev hrane v požiralniku in refluksne težave. Najpogostejši vzrok so alergeni v hrani, ki v požiralniku sprožijo imunsko reakcijo. Možni sprožilci so tudi drugi okoljski agensi, ki jih vdihnemo ali nehote zaužijemo. Pojavi se lahko tipična endoskopska slika, pahistološki pregled pa prikaže značilno infiltracijo sluznice z eozinofili. Osnovni princip terapije je izogibanje alergenskega sprožilca z eliminacijo ene ali več od šestih skupin živil ali uporaba topičnih glukokortikoidov z lokalnim delovanjem na požiralnik. Nezdravljenja bolezen lahko privede do resnih zapletov, kot so strikture ali spontana perforacija požiralnika, ki pa je na srečo redka.

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis is a chronic, immune/antigen-mediated esophageal disease characterized clinically by symptoms related to esophageal dysfunction and histologically by eosinophil-predominant inflammation. It affects children and adults (median age at diagnosis is 35 years) and the majority of patients are male. Typical symptoms for children are anorexia, nausea, vomiting and abdominal pain. Adults can experience dysphagia, food impaction and reflux symptoms. Eosinophilic esophagitis is triggered by allergens in foods and likely also environmental allergens that are swallowed or breathed in. Treatment includes topical swallowed steroid or a special six food elimination diet. Untreated disease can lead to serious complications such as strictures and spontaneous esophageal perforation.

*Nejc Sever, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: nejc.sever@gmail.com

UVOD

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronična, imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika, katere klinični simptomi so posledica motene funkcije požiralnika, v histološki sliki pa kot mediatorji vnetja prevladujejo eozinofilni granulociti.

EPIDEMIOLOGIJA

Prvi primeri bolezni so bili opisani okoli leta 1960. Incidenca v zadnjih desetletjih narašča, kar opazamo pri večini imunsko pogojenih obolenjih v Zahodnem svetu. Deloma gre ta pojav tudi na račun boljše ozaveščenosti in prepoznavanja bolezni.

Podatki o incidenci in prevalenci niso popolni in se v različnih regijah precej razlikujejo. Bolezen je pogosta v Severni Ameriki, Evropi, Aziji in Avstraliji, v Afriki pa ni opisanih primerov. V enem okrožju ameriške države Minnesota je incidenca 9 bolnikov na 100.000 prebivalcev na leto, prevalenca pa 55 bolnikov na 100.000 prebivalcev. Po nekaterih študijah v Švici naj bi se incidenca bolezni celo približevala pojavnosti kronične vnetne črevesne bolezni.

Novejša objava evropskega združenja za gastroenterologijo navaja precej variabilno incidenco, ki znaša od 1 do 20 novih primerov na 100,000 prebivalcev na leto (povprečna vrednost 7). Razpon prevalence je med 13 do 49 primerov na 100,000 prebivalcev.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI IN ETIOLOGIJA

Tipičen bolnik z EoE je moški star od 30 do 50 let, bolezen pa se lahko prvič odkrije v praktično vseh starostnih obdobjih. Zelo pogosto se pojavlja pri otrocih. Prav tako večinoma zbolijo dečki, vendar z drugačnimi simptomi, obravnava je načeloma domena pediatrov.

Najpogostejši simptomi EoE pri odraslih so: disfagija, zagozditev hrane v požiralniku, prsna bolečina, ki se ne izboljša po antacidih in simptomi refrak-

torne gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB). Redek, a zelo hud zaplet je lahko spontana perforacija požiralnika (Boerhaavejev sindrom). Pri otrocih se EoE lahko manifestira kot bruhanje, anoreksija in bolečine v zgornjem delu trebuha.

Najpogostejši vzrok za nastanek EoE so alergeni v hrani, ki v požiralniku sprožijo imunsko reakcijo. Možni sprožilci so tudi drugi okoljski agensi, ki jih vdihnemo ali nehote zaužijemo. Alergen v zraku lahko pride v požiralnik s požiranjem sluzi iz zgornjih dihal in ustne votline, lahko pa ima tudi posreden vpliv preko sluznice traheje.

BOLEZENSKA STANJA POVEZANA Z EOZINOFILNIM EZOFAGITISOM

EoE je močno povezan s preobčutljivostnimi reakcijami oziroma alergijskimi stanji kot so: astma, atopijski dermatitis in alergije na hrano ter okoljske agense. Kar do 86 % odraslih bolnikov z EoE naj bi imelo pridruženo eno izmed naštetih bolezni. Opisane so celo povezave s kroničnim rinosinuzitisom, boleznimi vezivnega tkiva, kavstično poškodbo požiralnika, herpes simpleks virusom, uporabi antibiotikov v otroštvu in Schatzkijevim obročem, vendar so dokazi zaenkrat šibki in pomanjkljivi.

Navkljub omenjenim povezavam, velja EoE za ločeno entiteto.

DIAGNOZA

Diagnoza EoE temelji na anamnezi, endoskopskem pregledu zgornjih prebavil in patohistološkem izvidu biopsij sluznice požiralnika. Kriteriji za EoE so:

- simptomi povezani z moteno funkcijo požiralnika
- infiltracija požiralnika z eozinofilci, katerih število presega 15 na polje pri veliki povečavi (PVP)
- eozinofilija je omejena le na požiralnik in vztraja po dveh mesecih zdravljenja z visokimi odmerki zaviralcev protonske črpalke (ZPČ)
- izključitev sekundarnih vzrokov za eozinofilijo
- odgovor na zdravljenje (ta kriterij ni nujen pogoj)

Značilnosti EoE, ki jih lahko najdemo pri endoskopskem pregledu so: dolge linearne brazde, »trehealizacija« požiralnika (zaporedno nanizani obročki v celotni dolžini požiralnika, imenovan tudi »mačji« požiralnik), strikture, poudarjena subepitelijska žilna risba, belkaste papule (eozinofilni mikroabscesi) in zmanjšan premer požiralnika. Opisane spremembe imajo sicer relativno nizko senzitivnost, a so visoko specifične za EoE.

Priporoča se odvzem od 2 do 4 biopsij iz proksimalnega in distalnega požiralnika, ki se jih shrani in pošlje na pregled v ločenih lončkih. Za izključitev eozinofilnega gastroenteritisa, so potrebne še biopsije korpusa in antruma želodca ter dvanajstnika. Poleg že omenjenih eozinofilcev (nad 15 na PVP), histološke najdbe lahko vključujejo: eozinofilne abscese, površinske plasti eozinofilcev, izvencelične eozinofilne granule, fibrozo subepitelija in lamine proprije s pridruženim vnetjem, hiperplazijo celic v bazalni plasti, podaljšanje papil in povečano število mastocitov, B celic in celic nosilk IgE protiteles. Histološke najdbe in pacientovi simptomi so le v zmerni korelaciji, zato za spremljanje bolezni načeloma ni dovolj le ocena simptomov ampak histološka slika. Podobno velja tudi za endoskopske najdbe (z izjemo striktur majhnega premera).

Rentgensko slikanje požiralnika s kontrastnim sredstvom lahko prikaže določene anatomske spremembe in poda dodatne informacije o dolžini in premeru morebitnih striktur, vendar je preiskava sama po sebi nespecifična za EoE. Enako velja za manometrijo požiralnika.

Specifičnih serumskih markerjev za EoE ni. Okoli 60 % bolnikov ima povišano serumsko koncentracijo skupnih IgE protiteles. Določiti je možno tudi specifična IgE protiteles na podlagi anamnestično postavljenega suma na točno določen agens (na primer mleko, arašidi...). Čeprav odkrijemo IgE pogojeno alergijo na hrano, ne pomeni da isto živilo povzroča tudi EoE, saj je le-ta ločena entiteta. Približno 50 % bolnikov ima v diferencialni krvni sliki eozinofilijo, ki je ponavadi blaga. Izrazita periferne eozinofilija sugerira etiologije druge vrste.

Pri bolnikih z EoE pride v poštev pregled pri alergologu oziroma imunologu z namenom identifikacije vzročnega alergena. Ponavadi se opravijo kožni vbodni testi (»skin prick test«), ki so usmerjeni na takojšnje alergijsko reakcijo preko IgE protiteles (tip I) in krpični testi (»patch test«) za pozno alergijsko reakcijo (tip IV), posredovano preko T celic. Mehanizem slednje naj bi bil odgovoren za EoE pri odraslih, pri otrocih pa predvsem preobčutljivostna reakcija tipa I, vendar to ne velja vedno.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Eozinofilnih granulocitov v zdravem požiralniku ni. Raziskave v zadnjih desetletjih so pokazale, da je požiralnik organ, ki ob določenem sprožilcu lahko lokalno aktivira prirojeni in pridobljeni imunski odgovor. Eden izmed možnih rezultatov aktivacije imunskega sistema je vstop eozinofilcev iz krvi v požiralnikovo tkivo. Pojav eozinofilcev v požiralniku je poleg EoE lahko povezan s številnimi drugimi boleznimi: GERB-om, celiakijo, Crohnovo boleznijo, okužbami (paraziti, virusi, glive...), hipereozinofilnim sindromom, ahalezijo, preobčutljivostjo na zdravila, vaskulitisi (Churg-Straussov sindrom), pemfigoidom, boleznimi vezivnega tkiva, z eozinofilnimi gastrointestinalnimi boleznimi in z boleznijo presadka proti gostitelju.

Bolnikom, ki imajo ugotovljeno eozinofilijo požiralnika, se praviloma predpiše dvomesečna terapija z ZPČ v najvišjem odmerku. Po končani terapiji (ZPČ-ja pred preiskavo ne smejo opustiti), se ponovi endoskopski pregled z biopsijami. V primeru kliničnega izboljšanja in zmanjšanja števila eozinofilcev, govorimo o ZPČ-odzivni ezofagealni eozinofiliji. Ni povsem jasno ali je to ločena entiteta ali podtip EoE (ali celo obliko GERB-a). Študija, ki je primerjala koncentracije proteoglikana 2, triptaze in eotaksina-3 v tkivu požiralnika, je odkrila znatno višje vrednosti naštetih vnetnih proteinov pri bolniki z EoE v primerjavi s kontrolo (s 100 % specifičnostjo), vendar ni uspela ločiti bolnikov z ZPČ-odzivno ezofagealno eozinofilijo od EoE. Neredki so primeri bolnikov, ki so sprva imeli izboljšanje po ZPČ, vendar so sčasoma navkljub terapiji razvili pravi EoE. Odziv na

ZPČ pri nekaterih bolnikih pojasnjuje blokada -prazolov beljakovine STAT6, ki je vpletena v vnetno delovanje eotaxina-3 v epitelnih celicah požiralnika.

Pogosto je težko ločiti GERB od EoE. Kazalci, ki govorijo v prid slednjega so: visoko številno eozinofilcev (nad 20 na PVP), ki so prisotni tudi v proksimalnem delu požiralnika in bistveno ne upadejo navkljub ZPČ, pridružene patohistološke značilnosti specifične za EoE, negativna pH-metrija, odsotnost hiatalne kile želodca, endoskopske značilnosti EoE brez erozij v sklopu refluksnega ezofagitisa. Pacient je ponavadi mlajši moški z disfagijo in alergijo na hrano. Nenazadnje je možen tudi soobstoj obeh bolezni, kar ima negativno sinergističen učinek na požiralnika - kombinacija eozinofilnega vnetja sluznice, ki je še dodatno izpostavljena želodčni kislini in drugim elementom, kot na primer žolčne kisline.

ZDRAVLJENJE

Bolnike s potrjenim EoE je potrebno zdraviti. Sicer so opisani primeri spontane remisije, vendar je nezdravljena bolezen kronična; poteka z zagoni in vmesnimi remisijami. Zagoni so vezani na izpostavljenost alergenom (le-ta je lahko tudi sezonska, na primer cvetenje trav pri bolnikih s senenim nahodom). Trajno vnetje privede do remodelacije strukture požiralnika, nastanejo strikture (do 60 % odraslih bolnikov in 6 % otrok), ki v najslabšem primeru privedejo do afagije, pojavi se sekundarni GERB ter ponavljajoče se okužbe z glivami in virusi. Vse naštetu izrazito poslabša bolnikove simptome in kvaliteto življenja. Možen je tudi pojav že prej omenjenega Boerhaavejevega sindroma, ki pa je redek. Navkljub naštetemu v literaturi ni opisanega primera bolnika, ki bi umrl zaradi EoE. Tudi tveganje za razvoj maligne bolezni je izredno nizko.

Idealne terapije za EoE ni. Zdravljenje poskušamo prilagoditi bolnikovim željam in zmožnostim upoštevajoč seveda tudi resnost bolezni. Bolnik mora biti dobro seznanjen z naravo bolezni in možnimi zapleti, ker bo tako bolje in uspešneje sodeloval v procesu zdravljenju.

Osnoven in najučinkovitejši princip zdravljenja EoE je izogibanje sprožilcu oziroma agensu, ki povzroča vnetje preko eozinofilnih granulocitov. Nekateri bolniki imajo že od prej potrjeno preobčutljivost na določen alergen, ki se ga je potrebno dosledno izogibati, vendar številni nimajo jasnega vzroka za bolezen. Pri teh bolnikih včasih anamneza nakaže možnega povzročitelja: »Težave sem opazil na morju, ko sem užival veliko morske hrane.« Neredko ostane EoE idiopatski navkljub alergološkim testiranjem in drugim poskusom odkrivanja sprožilca. V tem primeru poskusimo iz prehrane izločiti 6 skupin živil za vsaj 6 tednov:

- mleko in mlečne izdelke
- jajca
- žita (predvsem tista, ki vsebujejo gluten)
- sojo
- oreške (orehi, arašidi, lešniki, mandlji, pistacija idr)
- morsko hrano (ribe, mehkužci)

V praksi je izločitev vseh naštetih skupin živil za bolnike precej obremenjujoča in jo težko dosledno izvajajo. Nedavna študija v Španiji predlaga »step-up 2-4-6 algoritem«, ki naj bi bil hiter in učinkovit. V prvem koraku se iz diete izloči mleko ter žita, ki vsebujejo gluten. Po 6 do 8 tednih se ponovi endoskopski pregled zgornjih prebavil z biopsijami za oceno eozinofilije. V primeru izboljšanja, smo povzročitelja že identificirali. Po njihovi študiji je bilo mleko sprožilec EoE v 53 %, žita z glutenom v 20 %, obe živila hkrati pa v 23 % primerov. V primeru vztrajanja eozinofilije na prvi kontroli se iz diete dodatno izločijo še jajca in soja ter nazadnje vseh 6 skupin. Po potrebi (predvsem na željo bolnika) se v dieto lahko nazaj uvajajo posamezne skupine živil z endoskopskim testiranjem čez 6 do 8 tednov. Zelo priporočljiva je vključitev kliničnega dietetika.

Pri bolnikih, kjer terapija z dieto ni uspešna ali pa si je pacient ne želi poskusiti, pride v poštev medikamentozno zdravljenje. Že tekom diagnostike bolniki praviloma prejmejo ZPČ, ki načeloma pri pravem EoE nimajo učinka, vendar nekateri pacienti navaajo izboljšanje simptomov. Zaradi že omenjene

nejasne ločnice med GERB on EoE ali celo sočasnosti obeh entitet, ostajajo ZPČ pri večini bolnikov trajna terapija, ki ima tudi dolgoročno verjetno vseeno ugodne učinke na patofiziologijo požiralnika.

Druga skupina zdravil so glukokortikoidi. S tovrstno terapijo enko kot z ZPČ ne odpravimo vzroka EoE ampak samo zmanjšamo vnetje in dolgoročne posledice le-tega. Specialnega zdravila za EoE zaenkrat ni na trgu, zato si pomagamo z »off-label« uporabo nekaterih uveljavljenih zdravil:

- flutikazon propionat 440 mcg enkrat ali dvakrat dnevno, najvišji dnevni odmerek je lahko 1760 mcg
- budezonid 1 do 2 mg dnevno: suspenzijo mora posebaj pripraviti lekarna, zdravilo je načeloma močnejše od flutikazona
- ciklezonid 160 mcg enkrat ali dvakrat dnevno

Našteta zdravila, ki so v obliki nosnih sprejev ali inhalatorjev si pacient vbrizga v usta in pogoltne s slino, po tem vsaj 30 minute ne sme uživati hrane ali tekočine. Zdravljenje predvidoma traja dva meseca. V primeru poslabšanja stanja moramo posumiti na kandida ezofagitis, ki se ga uspešno zdravi s flukonazolom. Glivična okužba se pojavi pri okoli 10 % bolnikov zdravljenih s topičnimi glukokortikoidi.

V hujših primerih EoE, ki ni odziven na topične glukokortikoide, pride v poštev sistemsko zdravljenje z metilprednizolonom. Odmerek je od 1 do 2 mg na kilogram telesne teže dnevno, največ 60 mg, po 4 tednih dozo postopoma znižujemo do ukinitve. Sistemsko zdravljenje se v zadnjem času odsvetuje in se postopoma opušča (predvsem pri otrocih).

Po dosegu histološke remisije bolezni (število eozinofilcev pod 5 na PVP) je zelo pogosto potrebno vzdrževalno zdravljenje. V primeru prekinitve terapije se pri 15 do kar 90 % bolnikov bolezen povrne. V tem primeru se priporoča ponovna uvedba topičnih glukokortikoidov, katerih odmerek se po dosegu histološke remisije znižuje do tiste vrednosti, pri kateri so bolniki asimptomatski. Če pacient zdravljenje dobro prenaša, lahko ostanemo tudi pri višjih od-

merkih. Pomembna je ponovna predstavitev poskusa zdravljenja z izločevalno dieto šestih skupin živil.

Simptomatske strikture v sklopu EoE lahko varno in učinkovito razrešimo z endoskopsko dilatacijo. Uporabljajo se dilatacijski baloni ali pa tehnika bužiranja, ki je predvsem učinkovita pri dolgih stenozah. Ciljen premer požiralnika je okoli 15 mm, v primeru vztrajanja simptomatike pa tudi več. Priporočeno povečanje premera je za 3 mm pri enem posegu, pogosto je potrebnih več dilatacij. Možni zapleti so prsna bolečina, krvavitev in perforacija. Slednja je veljala za pogostejši zaplet pri EoE, kot pri strikturah druge etiologije (od 5 do 7 %). Ena izmed razlag za ta fenomen je, da vnetje pri EoE zajema poleg sluznice tudi globlje sloje požiralnika - celo mišično plast (muscularis propria). Novejša študija s tega področja pa ravno nasprotno navaja celo nižjo stopnjo tveganja za ta zaplet (okoli 2 %).

Na področju zdravljenja EoE so bila testirana številna zdravila, ki so se izkazala za neučinkovita oziroma so še v eksperimentalni fazi: antagonist prostaglandinskega D2 receptorja, antihistaminiki, montelukast, mepolizumab, reslizumab, anti-IgE monoklonsko protitelo, anti-TNF terapija in purinski analogi (ti naj bi sicer imeli vlogo pri zdravljenju EoE, vendar so potrebne dodatne študije). V prihodnosti bomo zaradi naraščanja incidence EoE zelo verjetno imeli na razpolago več učinkovitih in varnih zdravil.

Nenazadanje ne smemo pozabiti na konzervativne ukrepe, ki jih morajo poznati vsi bolniki z EoE. Priporoča se izvajanje urepov za zmanjševanje GERB. Svetuje se več manjših obrokov hrane, ki jo je potrebno dobro narezati, prežvečiti in pogoltniti s požirkom tekočine ali dodatkom masla, kar zmanjša možnost za impakcijo bolusa hrane v požiralniku.

POVZETEK

- Eozinofilni ezofagitis je kronična, imunsko pogojena vnetna bolezen požiralnika.
- Sprožilci vnetja so pogosto alergeni v hrani.
- Bolezen prizadene otroke in odrasle predvsem moškega spola.
- Tipične težave pri odraslih so: disfagija, zagozditev hrane v požiralniku in simptomi GERB-a ter atipična (nekardiogena) prsna bolečina, ki se ne izboljša po antacidih. Tem bolnikom se priporoča endoskopski pregled zgornjih prebavil za izključitev eozinofilnega ezofagitisa.
- Endoskopska slika lahko prikaže specifične spremembe kot so »trahealizacija« požiralnika in longitudinalne brazde.
- Za histološko sliko so značilni eozinofilci, katerih število presega 15 na polje pri veliki povečavi.
- Pri zdravljenju pride v poštev dieta z izključitvijo šestih skupin živil (mleko, žita, ki vsebujejo gluten, soja, morska hrana, oreški in jajca) in uporaba topičnih glukokortikoidov: flutikazon 440, 880 do 1760 mcg dnevno, budesonid 1 do 2 mg dnevno ali ciklezonid 160 do 320 mcg dnevno.
- Možen zaplet je nastanek simptomatskih striktur požiralnika, ki jih lahko varno in uspešno razrešimo z endoskopskimi posegi.

Literatura

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(3):335–358.
2. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108:679.
3. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:713.
4. Molina-Infante J, Cordero PG, Frances SG, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. DDW 2017
5. www.UpToDate.com

Gastroezofagealna refluksna bolezen

Gastroesophageal reflux disease

Luka Strniša*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 13–23

Ključne besede: GERB, refluksna bolezen, ezofagitis

Keywords: GORD, reflux disease, esophagitis

IZVLEČEK

Gastroezofagealni refluks je premik želodne vsebine v požiralnik. Gre za fiziološko dogajanje ki je občasno prisotno pri vseh ljudeh. Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je refluks, ki povzroča neprijetne simptome ali zaplete. Simptomi so lahko ezofagealni ali ekstra-ezofagealni. Če refluks povzroča poškodbo sluznice govorimo o refluksem ezofagitisu, simptomi pa so zelo pogosto prisotni tudi brez vidne poškodbe sluznice, tako ob kislem ali ne-kislem refluksu. Velik del pacientov ima funkcionalno zgago, kjer simptomi niso v povezavi z epizodami refluksa. GERB zdravimo empirično z nefarmakološkimi ukrepi in farmakološko terapijo. Pri neuspešni terapiji ali sumu na zaplete se poslužujemo dodatnih preiskav, ki vodijo nadaljnjo ukrepanje.

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux is the retrograde movement of gastric content into the oesophagus. gastroesophageal reflux disease (GERD) is a condition which develops when the reflux of stomach contents causes troublesome symptoms and/or complications. The symptoms of GERD can be oesophageal or extra-oesophageal and can be present without visible mucosal damage, with acid or non-acid reflux. A large proportion of patients with reflux symptoms have functional heartburn, where the symptoms do not correlate with reflux. GERD is treated empirically non-pharmacologically and pharmacologically. Further investigations are indicated with failure of therapy or if alarm symptoms are present.

*Luka Strniša, dr.med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: luka.strsnisa@gmail.com

UVOD

Gastroezofagealni refluks (GER) je premik želodčne vsebine v požiralnik. Gre za fiziološko dogajanje ki je občasno prisotno pri vseh ljudeh.

Po Montrealskem konsenzu definiramo gastroezofagealno refluksno bolezen (GERB) kot GER ki povzroča neprijetne simptome in/ali zaplete. GERB lahko razdelimo tudi glede na to ali povzroča ezofagealne in ekstraefagealne simptome.

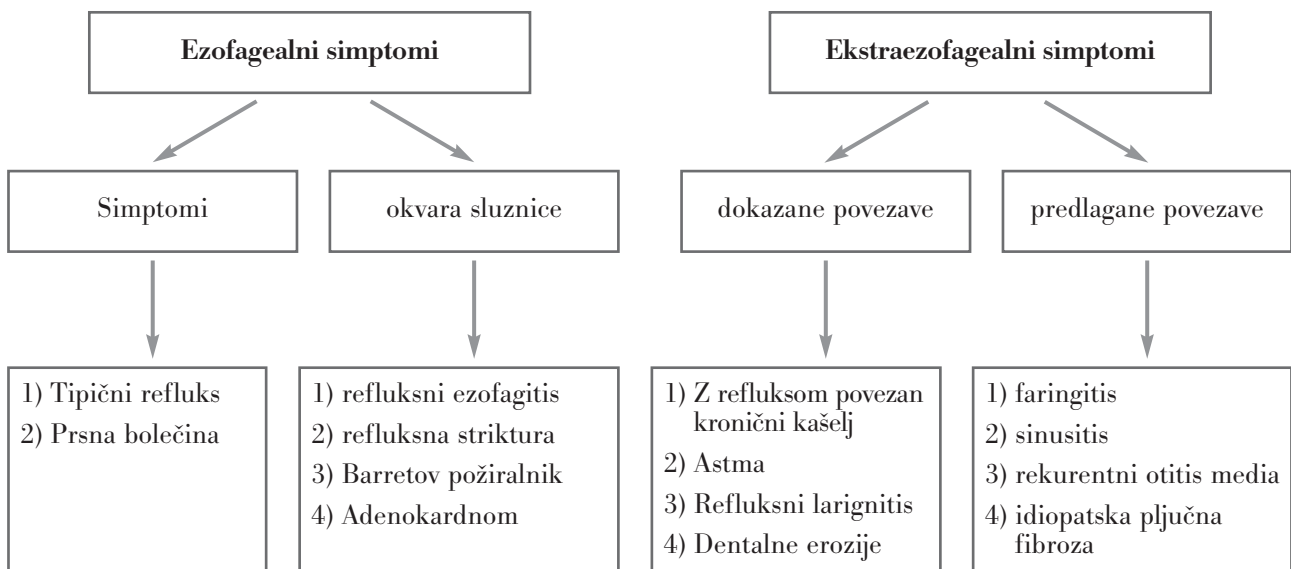
SIMPTOMI, KI IZVIRAJO IZ POŽIRALNIKA

- **tipični refluksni simptomi:**
 - zgaga je pekoč občutek, ki se dviguje iz epigastrija proti vratu. Kadar je glavni simptom je visoko specifičen (89 %) za GERD (kot ga definira 24h pH testiranje), senzitivnost simptoma pa je nizka (38 %) – velik delež pacientov ima tudi druge ali nejasne simptome in zgaga ni glavni simptom (1).
 - regurgitacija – dvigovanje kisle ali manj kisle vsebine v usta
 - prekomerno slinjenje je reakcija na kisli refluks
 - disfagija je pogosta pri GERB, vsaj v blagi obliki je prisotna pri do 30 % pacientov (2).
 - dispepsija je lahko spremljajoč simptom (3).

- **z refluksom povezana prsna bolečina je najpogostejša atipična manifestacija GERD** in je vzrok nekardiogene prsne bolečine v do 50 %. Anamnestično ni ločljiva od kardiogene bolečine. Poskus terapije z ZPČ je visoko učinkovit za identifikacijo večine pacientov z GERD NCCP (v 80 %) v primerjavi z 24h Ph metrijo in časovno asociacijo refluksa in bolečine. V kolikor je test negativen je smiselna pH-metrija z manometrijo in tudi balonski test distenzije požiralnika (4).

- **Poškodba sluznice:** GER lahko povzroča mukozno poškodbo: erozivni ezofagitis (RE), strikture, Barretov požiralnik in adenokarcinom. Pacienti z Barretovim požiralnikom imajo v povprečju manj simptomov kot pacienti z RE (5). 7 % pacientov z zgago ima Barretov požiralnik, 6 % pacientov brez zgage ima Barretov požiralnik (6).

- **Ekstraefagealni simptomi refluksa:**
 - Kronični Kašelj – 10 do 40 % pacientov s kronični kašljem ima 10–40 % GERD (glede na pH-metrijo). 50–75 % teh pacientov nima simptoma zgage (7). Draženje distalnega požiralnika s kislino sproži refleksni kašelj (8). Večina pacientov s kroničnim kašljem in pozitivno asociacijo na pH metriji ima kisel refluks (65 %), preostali pa imajo nevtralen ali alkalen refluks (9). Pri polovici



- pacientov se kašelj pojavi pred refluksno epizodo in tako verjetno kašelj sproži refluks. Metaanalize randomiziranih raziskav niso dokazale učinkovitosti terapije s ZPČ. Odziv na 3 mesečni poskus terapije z dvojnimi odmerkom ZPČ je najboljši pri pacientih z zgago in patološkim refluksom, a še vedno nizek (30 %) (10). Operativna terapija s fundoplikacijo je (v nekontrolirani raziskavi) učinkovita za kašelj pri pacientih z klasičnimi simptomi GERB (zgaga, refluks) in patološko pH metrijo v 90 % (11). Večina smernic odsvetuje operativno terapijo, če je 3 mesečni terapevtski poskus z ZPČ negativen (12).
- Laringitis (globus, hripavost, odkašljevanje). Pri pacientih z laringealnimi simptomi je povečana verjetnost kislega refluxa (81 % po pH metriji), le 18 % pa jih ima RE. Prevalenca kislega refluxa je enaka pri pacientih z ezofagealnimi simptomi (zgaga, regurgitacije) in brez njih (13). Znaki laringealnega draženja so zelo pogosti tudi pri zdravih kontrolah (do 80 %) (14). Kontrolirane raziskave niso dokazale učinkovitosti terapije z ZPČ (15, 16), ki pa je zelo pogosto predpisana. Predvsem ORL specialisti ocenjujejo terapijo kot pogosto uspešno (15). Prevalenca ne-kislega refluxa ali prebojnega kislega refluxa je visoka (52 % in 22 %) pri pHmetriji z impedanco ob visoko-dozni terapiji s PPI. Kontroliranih randomiziranih raziskav za učinkovitost kirurške fundoplikacije za laringealne simptome ni, nekontrolirane raziskave pa nakazujejo dobro učinkovitost (14).
 - Astma – Prevalenca GERD pri astmi je povišana – 59 % ima refluksne simptome, 51 % ima diagnostično pH metrijo, 37 % ima ezofagitis. Astma lahko sproži GER z nižjim intratorakalnim tlakom med napadom, stanskimi učinki zdravil (teofilin, α 2-adrenergični agonisti), in sproženje tLES z obstrukcijo dihanja. GERD lahko poslabša astmo - dokazano poslabšanje FEV1 pri mikroaspira-

cijah v pljuča. Tudi pri draženju samo spodnjega požiralnika s kislino pride do poslabšanja FEV1 zaradi aktivacija vagalnega refleksa (17). Terapija s PPI pri večini astmatikov ne pomaga, lahko pa izboljša astmo pri določeni populaciji astmatikov (težko vodljiva in nočna astma, simptom kisle regurgitacije, refluks v zgornji požiralnik ali dolga izpostavljenost požiralnika kislini na pHmetriji) (18). Odziv na ZPČ je lahko odložen, za poln učinek je potrebna 4 mesečna visokodozna terapija. Pri pacientih brez ezofagealnih simptomov GERD terapija s ZPČ ni učinkovita (19), ob terapiji pa se poveča število respiratornih okužb (20). Zaenkrat ni dokazov za učinkovitost fundoplikacije pri neodzivnih na ZPČ. Svetuje se 3 mesečni poskus z ZPČ v dvojnem odmerku. V kolikor pride do odziva lahko odmerek titriramo. Nekatera priporočila svetujejo 24-urno pHmetrijo pri neodzivnih.

- dentalne erozija - Kisli refluks v proksimalnem požiralniku pri pH – metriji je povezan z dentalnimi erozijami. ZPČ so učinkoviti za preprečevanje erozij.
- drugi (sinusitis, idiopatska pljučna fibroza, faringitis, rekurentni otitis media).

DIAGNOSTIKA

- **Terapevtski poskus z ZPČ** srednje visoka senzitivnost za paciente z GERD (69 %–83 %) in nizka specifičnost. Test je pozitiven tudi pri 51 % simptomatskih brez GERD glede na najboljši zlati standard (pH metrija $\text{pH} < 4$ 5.5 % časa ali pozitivna asociacija simptomov na pHmetriji ali endoskopski ezofagitis). Vzrok je verjetno učinek na dispepsijo in visok placebo učinek, lahko gre tudi za slab zlati standard. Test je pogosteje pozitiven pri pacientih z endoskopskim ezofagitisom (21, 22). Večina pacientov z pozitivnim testom ne potrebuje drugih preiskav, zato je strategija pri kateri ob sumu na GERB najprej opravimo terapevtski poskus povezana s precejšnjimi prihranki.

- **Endoskopija** je preiskava z nizko senzitivnostjo in visoko specifičnostjo za GERD: le 20–40 % pacientov z dokazanim GERD (glede na pH metrijo) ima reflukсни ezofagitis (RE) (23, 24). RE ima 13 % pacientov brez simptomov in 20 % ljudi z simptomi (6). Skoraj vsi (95 %) pacienti z ezofagitisom pa imajo GERD, večina preostalih je posledica delovanja lokalno agresivnih zdravil ali okužbe sluznice požiralnika (6). Glede na prisotnost ezofagitisa lahko razdelimo paciente z GERB na:
 - **NERB (neerozivna reflukšno bolezen) pri kateri imajo pacienti značilne simptome in normalen endoskopski izvid**
 - **RE (reflukсни ezofagitis) pri kateri imajo pacienti značilno klinično sliko in erozivne spremembe na sluznici požiralnika (25).**
- Endoskopija lahko oceni stopnjo ezofagitisa in prisotnost drugih zapletov refleksa kot so striktura, Barretov požiralnik ali karcinom. Dokaže pa lahko tudi drugo patologijo, ki povzroča simptome podobne simptomom GERB (na primer želodčni ulkus). Gastroskopija je vedno indicirana kot prva preiskava ob znakih alarma (disfagija, odinofagija, krvavitev, nenamerno hujšanje) in ob prezentaciji simptomov po 55 letu. Histologija normalne sluznice požiralnika ne pomaga pri diagnostiki razen pri simptomu disfagije, za izključitev eozinofilnega ezofagitisa.
- **24h pH-metrija z impedanco** preiskuje čas izpostavljenosti požiralnika kislemu ali ne-kislemu refleksu in asociacijo refleksa z simptomu. Kisli refleks definiramo refleks kot čas ko je v požiralniku $\text{pH} < 4$. Kriteriji za prekomerni kisli refleks so nekoliko različni, večinoma je v uporabi meja pH pod 4 več kot 5 % časa s prilagoditvami glede na položaj telesa (stoje/leže). Merimo lahko tudi kisli refleks v zgornjem požiralniku. Z impedanco lahko merimo ne-kisli refleks. Epizode refleksa moramo povezati z simptomi asociacijskimi indeksi. Test lahko opravimo brez protikislinske terapije ali na protikislinski terapiji. Pri pacientih z ezofagealnimi simptomi lahko tako ločimo:
 - prekomeren GER
 - normalen GER in dobra asociacija simptomov - ezofagealna preobčutljivost
 - ne-kisli GER in dobra asociacija simptomov - ezofagealna preobčutljivost
 - normalen GER in slaba asociacija simptomov imenujemo funkcionalna zgaga (26).
- **Manometrija** ni del diagnostične obravnave GERB vendar se jo večinoma opravi pri pH-metriji za pomoč pri pravilni vstavitvi pH/impedančne sonde. Dokaže lahko motnje motilitete, ki so povezane s simptomom zgage – predvsem ahalazijo. Indicirana je pri nepojasnjeni disfagiji, nepojasnjeni nekardiogeni prsni bolečini in pred operativno terapijo za izključitev motilitetne motnje zaradi pogoste disfagije po operaciji.
- **Kontrastno RTG slikanje** ni rutinsko v obravnavi GERD, razen pred operacijo hiatalne kile.
- Določitev pepsin v slini je test, ki bo morda bolje identificiral paciente z refleksom kot vzrokom ekstra-ezofagealnih simptomov.

TERAPIJA

- **Spremembe življenjskega stila in prehrane:** v randomiziranih raziskavah dokazano pomaga nagib postelje, spanje na levem boku in znižanje telesne teže. Kajenje, uživanje alkohola, čokolade, mastne hrane in citrusov povečajo refleks na pH-metriji, tako da posredno sklepamo da izogibanje tem dejavnikom zmanjša refleks in simptome GERB (27).
- **Antacidi** imajo po metaanalizi RCT slab učinek za simptome zgage v primerjavi s placebom (NNT 13). Boljša je kombinacija antacida z alginatom, ki ustvari antacidni splav na želodčni vsebini (28). Antacidi prav tako ne pozdravijo ezofagitisa.

- **H2RA** so dobro učinkoviti za zdravljenje simptoma zgage, vendar manj koz ZPČ, endoskopski ezofagitis pa pozdravijo le v 60 %. S časom pride do tolerance in izgube učinka zdravila (29).
- **Prokinetiki** povečajo pritisk spodnjega ezofagealnega sfinktra, izboljšajo izčiščenje kisline iz požiralnika in pospešijo praznjenje želodca. Na splošno so slabo učinkoviti za zdravljenje simptomov GERD in večinoma v monoterapiji ne pozdravijo ezofagitisa. Največ dokazov za učinkovitost ima cisaprid, ki v Sloveniji ni več na voljo (30). Domperidon je v manjših raziskavah učinkovit kot dodatek ZPČ (31). Dobrih dokazov za učinkovitost metoklopramida ni, prav tako se dolgotrajna terapija odsvetuje zaradi pomembnih stranskih učinkov. Manjše randomizirane raziskave nakazujejo učinkovitost azitromicina za terapijo GERD.
- **GABA_B agonisti** zmanjšajo število tLRES in tako vplivajo na kisli in ne-kisli refluks. Na voljo je le baklofen, ki je glede na pH-metrijo zmanjša število refluksnih epizod, za umiritev simptomov pa ni bolj učinkovit kot placebo (32). Nekontrolirane raziskave nakazujejo možnost učinkovitosti ob dodatku baklofena terapiji z ZPČ.
- **Antidepresivi** so učinkoviti kot terapija nekardogene prsne bolečine in na ZPČ neodzivne GERB s tipičnimi simptomi. IBS in psihične obremenitve pogosto spremljajo GERB (35 % in 41 %) in so povezane s slabši odzivom na terapijo z ZPČ (33).
- **Kirurška fundoplikacija** je poskus vzročnega zdravljenja patološkega refluksa. Operacija ima majhno mortaliteto (< 1 %). Pri pacientih ki so bili odzivni na terapijo z ZPČ je fundoplikacija po 5 letih le malo manj učinkovita (85 %) v primerjavi z esomeprazolom (90 %) če združimo vse simptome. Učinkovitost operacije je bistveno boljše za simptom regurgitacije (2 % proti 13 %). Po fundoplikaciji precejšnja verjetnost (25 %) za nastanek novih simptomov disfagije, napihnjenosti in flatulence, ki lahko kasneje izginejo (34).

Do 30 % pacientov po fundoplikaciji še vedno jemlje ZPČ, pogoste so tudi reoperacije zaradi zdrsa ali pretesne fundoplikacije. Smiselna je pri:

- pacientih ki se dobrim odzivom na ZPČ, ki pa ne želijo jemati kronične terapije ali se bojijo stranski učinkov terapije.
- pacientih ki so slabo urejeni na terapiji z ZPČ ob dokazanem patološkem refluksu, predvsem pri neobvladljivi regurgitaciji ali s ponavljajočimi strikturami požiralnika.

- **Zaviralci protonske črpalke** so skoraj 100 % učinkoviti in imajo jasno razmerje med odmerkom in učinkovitostjo pri zdravljenju endoskopsko dokazanega ezofagitisa in simptoma zgage ob ezofagitisu. Zelo so učinkoviti za simptom disfagije ob GERD (če ni strikture ali neoplazije) (35). V metaanalizah je učinkovitost precej večja kot pri H2RA. Učinkovitost za simptom regurgitacije je slaba (36). Dvakrat dnevno odmerjanje ZPČ (dvojni odmerek) je bolj učinkovito kot enodnevno odmerjanje (enojni odmerek) za zdravljenje ezofagitisa (77 % proti 58 %) in simptom zgage (80 % proti 54 %) (37). Odmerjanje 15 minut pred obrokom poveča učinek za želodčni pH, ni pa raziskav, ki bi pokazale da to vpliva na klinično učinkovitost. Esomeprazol je nekoliko bolj učinkovit od pantoprazola in omeprazola pri zdravljenju hudega refluksnega ezofagitisa in za umiritev simptomov. Simptomi se po prekinitvi zdravljenja ponovijo pri 90 % pacientov. Do 30 % pacientov z zgago in več kot 50 % z regurgitacijo se ne odzove na terapijo z ZPČ (36, 38).

REFRAKTARNI SIMPTOMI

Refraktane ezofagealne refluksne simptome definiramo kot zgago ali regurgitacijo, ki se ne odzovejo na dvojni odmerek ZPČ ob terapiji vsaj 12 tednov. Slab odziv je definiran kot še vedno moteči simptomi vsaj 3x tedensko. Dvojni odmerek ZPČ je nekoliko učinkovitejši kot enojni, vendar bo imelo 75 % pacientov še vedno simptome kljub podvojitvi odmerka (39).

Večina pacientov, ki se ne odzovejo na PPI izvira iz skupine NERD – vzrok je velik delež NERB v celotni populaciji GERB (70 %) in pa relativno nizek odziv na ZPČ pri NERD (36 % na enkrat dnevni odmerek) (38, 40). Precejšen delež pacientov z NERD ima normalno ali le blago patološko izpostavljenost požiralnika kislini (ezofagealna preobčutljivost), ti imajo še slabši odziv na ZPČ. Skupina pacientov s funkcionalno zgago ima najslabši odziv na ZPČ.

Pri tretjini pacientov so pridruženi še dispeptični simptomi (epigastrična bolečina, zgodnja sitost, navzeja, napihnjenost), ki se slabše odzovejo na terapijo z ZPČ (41).

Kdaj zaviralci protonске črpalke ne pomagajo:

1. Če refluks ni vzrok težav:

Vzrok so lahko ezofagealni vzroki, ki niso posledica refluksa. Ti vključujejo motilitetne motnje, kot so ahalazija in skleroderma, eozinofilni ezofagitis, ezofagitis zaradi lokalno dražečih zdravil in infekcijski ezofagitis. Pogost KOLIKO vzrok pa je funkcionalna zgaga, kjer ne najdemo strukturnih, motilitetnih, ter infekcijskih vzrokov in ni asociacije simptomov z epizodami refluksa na pH-metriji. Pri funkcionalni zgagi ugotavljamo visoko prevalenco psihološke komorbiditete (33) (42).

2. Persistentni kisli refluks:

Med pacienti z refraktarnimi simptomi ima rezidualni patološki kisli refluks 31–38 % na enojnem odmerku ZPČ in 4–16 % na dvojnem odmerku ZPČ (43–45). Za rezidualni kisli refluks je več vzrokov:

- Nekomplianca – pacienti z slabim odzivom so manj kompliantni (le 50 %) (46).
- Neustrezno jemanje ZPČ (izven 15–30min pred obrokom).
- Hitri metabolizem ZPČ je verjetno vzrok le za zelo majhen delež rezistence na ZPČ (47).
- Nočni kisli refluks je definiran kot $\text{pH} < 4$ za več kot eno uro med spanjem in je prisoten pri 75 % pacientov na dvojni terapiji z ZPČ. (48) Nočni refluks je slabo asociiran z

rezistenco na ZPČ.

- V zelo redkih primerih je vzrok hipersekretorno stanje – Zollinger Ellison sindrom. V teh primerih najdemo tudi ulceracije dvajstnika in drisko.

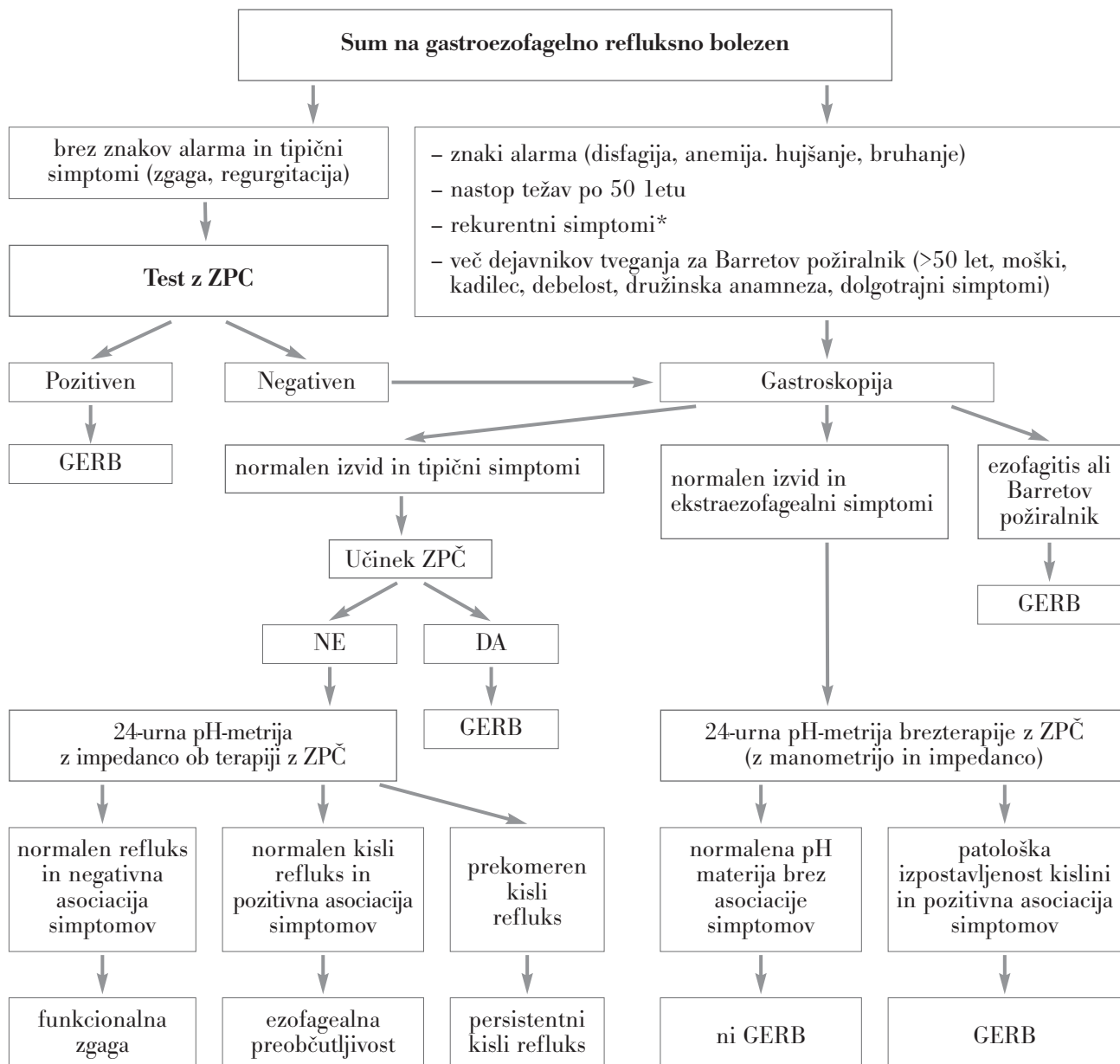
3. Če sproži težave tudi nekisli refluks:

ZPČ močno zmanjšajo število epizod kislega refluksa, ne spremenijo pa število refluksnih dogodkov in ne vplivajo na **ne-kisli in šibko kisli refluks**. Pri refraktarnih pacientih glavni simptom namesto zgage pogosto postane regurgitacija (36, 49). Refraktarni pacienti nimajo večje frekvence ne-kislega in šibko kislega refluksa kot pacienti odzivni na ZPČ. Tako ne moremo govoriti o patološkem ne-kislem ali šibko kislem refluksu, govorimo pa lahko o preobčutljivosti za ne-kisli refluks.

4. Žolčni ali duodeno-gastro-ezofagealni refluks je prisoten le pri 10–15 % ne-kislega refluksa in ima pri večini slabo korelacijo s simptomi. (50) Pri majhnem deležu pacientov z žolčnim refluksom in dobro asociacijo simptomov je lahko učinkovita terapija z baklofenom kot dodatek ZPČ (51).

5. Pri NERD pod elektronskim mikroskopom ugotavljamo motnjo integritete ezofagealne sluznice razširjene intercelularne prostore, ki po resoluciji simptomov praktično vedno izginejo. Ob refraktarnih simptomih lahko (v okvirih raziskav) ugotavljamo persistenco razširjenih intercelularnih prostorov, v asociaciji z ne-kislimi ali manj kislim refluksom z žolčnimi kislinami. To lahko omogoči permeacijo dražečih snovi v medcelični prostor in aktivacijo nociceptorjev (52).

6. Pri ezofagealni preobčutljivosti imajo pacienti normalno endoskopsko sliko in normalno izpostavitvev kislemu refluksu, a močno asociacijo refluksnih epizod z simptomi. Vzrok je visceralna preobčutljivost, ti pacienti so bolj občutljivi na balonsko dilatacijo in električno stimulacijo v požiralniku kot kontrole in pacienti z erozivnim ezofagitisom (53, 54). Vzrok je lahko periferna



preobčutljivost, morda v povezavi z večjo izpostavljenostjo nociceptorjev zaradi motnje integritete ezofagealne sluznice, ali pa centralna preobčutljivost, ki potencira normalne senzacije iz požiralnika (49,50). Psihološki stres je poveza s povečanjem centralne in periferne občutljivosti (55).

kandidati za fundoplikacijo, možen je tudi poskus terapije z baklofenom. V kolikor navaja pacient tudi simptome, ki zadovoljujejo kriterijem za funkcionalno dispepsijo ali sindrom razdražljivega črevesa je učinkovitost terapije z ZPČ slaba (tudi če imajo patološki kisli refluks na pH-metriji) (56).

DIAGNOSTIKA PRI REFRAKTARNI GERB

Ponovna evaluacija simptomov

Ali je glavni simptom še vedno zgaga? V kolikor je zgago zamenjala regurgitacija so ti pacienti dobri

Endoskopija

Prva preiskava po neučinkovitosti ZPČ je zgornja endoskopija, ki pa pri refraktarnih pacientih na ZPČ terapiji (standardni odmerki) redko odkrije ezofagitis (le v 7 %) (57). V primeru endoskopsko vidnega ezofagitisa na ezofagogastričnem prehodu lahko

zanesljivo sklepamo da je prisoten patološki kisli refluks. Minimalne lezije, kot so eritem in povečana vaskularnost niso zanesljivo povezane z patološkim refluksom in jih ne smemo vrednotiti kot ezofagitis. V kolikor je pridružen simptom disfagije so potrebne biopsije sluznice za izključitev eozinofilnega ezofagitisa. Najdemo lahko tudi zaplete GERB, kot so strikture, Barretov požiralnik in karcinom.

Pri refraktarnih pacientih je naslednja preiskava 24-urna pH metrija z impedanco, po navadi tudi s pridruženim manometrijo. Preiskava lahko dokaže ali ovrže patološki refluks in povezanost simptomov z refluksom. 48 ali 96 urne preiskave z brezžično kapsulo nekoliko povečajo možnost dokaza asociacije (58). Preiskavo večinoma napravimo po prekinitvi terapije z ZPČ za vsaj 7 dni.

Od refraktarnih pacientov ima 26–72 % patološki kisli refluks (NERD v ožjem smislu), 32–66 % ima pozitivno asociacijo simptomov z refluksom (ezofagealna preobčutljivost), 21–40 % pa nima ne asociacije, ne patološkega refluksa (funkcionalna zgaga).

V kolikor ima pacient že dokazan GERB z endoskopijo ali pH-metrijo ali pa ima glede na klinično sliko z visoko verjetnostjo GERBpp napravimo, je smiselna preiskava ob terapiji z ZPČ v dvojnem odmerku. Tako lahko dokažemo asociacijo simptomov z nekislilim refluksom (30–40 %) in pri 10 % pa z persistentnim kislim refluksom. Pri večini (50–60 %) ni asociacije z refluksom. Pacienti z nekislilim refluksom in dobro asociacijo simptomov imajo zelo dober odgovor na fundoplikacijo (v nekontrolirani preiskavi) (59).

TERAPIJA PRI REZISTENTNI GERB

Empirični ukrepi

Dokazov za učinkovitost **diete** pri rezistentnih simptomih ni.

Predvsem pri pacientih z persistentnim kislim refluksom je možno je **ojačanje proti kislinske terapije** - v

kolikor je pacient simptomatski na enojnem odmerku ZPČ je možna menjava ZPČ zaesomeprazol, kar je učinkovito v manjšem deležu pacientov (60). Podvojitev odmerka privede do izboljšanja simptomov v 8 tednih pri 20–30 %, nato lahko po navadi odmerke nižamo (61).

Možen je večerni **dodatek H2RA**, ki izboljša nočni želodčni pH profil, vendar prospektivnih raziskav ni. Toleranca na H2RA se hitro razvije, zato se priporoča le občasna uporaba. Dodamo lahko tudi antacid z alginatom, kar se je izkazalo kot učinkovita terapija.

Ukrepi po dodatnih preiskavah

Pri pacientih s simptomi ob ne-kislem refluksu je smiseln poskus terapije z ZPČ in **dodatkom baklofena** v naraščajočih odmerkih do 3x20mg. Terapija zmanjša število refluksnih epizod in (v manjših raziskavah) izboljša simptome. Uspešna je predvsem, če se ne pojavijo precej pogosti stranski učinki omotice, slabosti, utrujenosti ali bruhanja. Možen je tudi poskus terapije z ZPČ in dodatkom Domperidon.

Modulacija bolečine

Terapija z **modulacijo bolečine**, je smiselna pri pacientih z ezofagealno preobčutljivostjo in funkcionalno zgago, ki predstavljajo večino refraktarnih pacientov. Citalopram 20 mg dnevno se je v randomizirani raziskavi izkazal kot učinkovita terapija proti placebo (učinkovitost v 71 % proti 33 %) (62). Pri pacientih z nekardiogeno prsno bolečino s slabo odzivnostjo na ZPČ je dokazana dobra učinkovitost nizkodoznih tricikličnih antidepresivov, SSRI in trozodona (SNRI) (63, 64). Manjše raziskave kažejo tudi na učinkovitost akupunkture in hipnoze (64, 65).

Endoskopska terapija

Endoskopska terapija v odsotnosti zapletov GERB ni v rutinski rabi. Raziskave nakazujejo učinkovitost procedure STRETTA, pri kateri na EG stik apliciramo radiofrekvenčno energijo. Terapija ne vpliva na fiziološke parametre, zmanjša pa preobčutljivost požiralnika.

Kirurška terapija

Pacienti z rezistentnim GERB imajo v povprečju slab odziv na **kirurško fundoplikacijo** (66). V podskupinah imajo dobre rezultate pacienti, k imajo:

- na pH-metriji brez ZPČ patološki kisel refluks ali dobro asociacijo simptomov (67).
- na pH-metriji z impedanco ob ZPČ patološko količino nekislega refluksa in dobro asociacijo simptomov (59, 68).

Operacija ni indicirana ob slabi asociaciji simptomov.

ZAKLJUČEK

Pri 30 % pacientov s simptomi GERB lahko pričakujemo neuspeh pri terapiji z ZPČ. Po opravljenih dodatnih preiskavah lahko paciente razdelimo v 1) skupino s patološkim kislim refluksom, ki potrebuje ojačano protikislinsko terapijo ali fundoplikacijo, 2) skupino z ne patološkim refluksom in dobro asociacijo simptomov in refluksa (ezofagealna preobčutljivost), ki jim lahko pomagamo z dodatkom baklofena, domperidona in antidepresiva ter tudi z operacijo 3) skupino brez asociacije refluksa s simptomi, kjer operativna terapija ni indicirana, pomagajo pa antidepresivi. Pri ekstraefozofagealnih simptomih so na splošno ZPČ neučinkoviti razen pri manjšini pacientov, fundoplikacija je lahko učinkovita pri izbranih pacientih.

Literatura

1. Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 1990;335(8683):205–8.
2. Jacob P, Kahrilas PJ, Vanagunas A. Peristaltic dysfunction associated with nonobstructive dysphagia in reflux disease. *Dig Dis Sci*. 1990;35(8):939–42.
3. Quigley EM, Lacy BE. Overlap of functional dyspepsia and GERD—diagnostic and treatment implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(3):175–86.
4. Nasr I, Attaluri A, Coss-Adame E, Rao SSC. Diagnostic utility of the oesophageal balloon distension test in the evaluation of oesophageal chest pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(12):1474–81.
5. Johnson DA, Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ, Cattau EL. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9(1):23–7.
6. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cummings MD, Wong RKH, Vasudeva RS, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1670–7.
7. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest*. 1997;111(5):1389–402.
8. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(1):160–7.
9. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*. 2005;54(4):449–54.
10. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD004823.
11. Francis DO, Goutte M, Slaughter JC, Garrett CG, Hagaman D, Holzman MD, et al. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *Laryngoscope*. 2011;121(9):1902–9.
12. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–28; quiz 29.
13. Fletcher KC, Goutte M, Slaughter JC, Garrett CG, Vaezi MF. Significance and degree of reflux in patients with primary extraesophageal symptoms. *Laryngoscope*. 2011;121(12):2561–5.
14. Salminen P, Karvonen J, Ovaska J. Long-term outcomes after laparoscopic Nissen fundoplication for reflux laryngitis. *Dig Surg*. 2010;27(6):509–14.
15. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(4):385–92.
16. Fass R, Noelck N, Willis MR, Navarro-Rodriguez T, Wilson K, Powers J, et al. The effect of esomeprazole 20 mg twice daily on acoustic and perception parameters of the voice in laryngopharyngeal reflux. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(2):134–41, e44–5.

17. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CR, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax*. 1995;50(2):201–4.
18. Pearson JP, Parikh S, Orlando RC, Johnston N, Allen J, Tinling SP, et al. Review article: reflux and its consequences—the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21–23 April 2010. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33 Suppl 1:1–71.
19. Centers ALAACR, Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1487–99.
20. Lang JE, Holbrook JT, Mougey EB, Wei CY, Wise RA, Teague WG, et al. Lansoprazole Is Associated with Worsening Asthma Control in Children with the CYP2C19 Poor Metabolizer Phenotype. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(6):878–85.
21. Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Wernersson B, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(12):1360–6.
22. Vakil N. Review article: how valuable are proton-pump inhibitors in establishing a diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22 Suppl 1:64–9.
23. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson S-E, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(3):275–85.
24. Corder AP, Jones RH, Sadler GH, Daniels P, Johnson CD. Heartburn, oesophagitis and Barrett's oesophagus in self-medicating patients in general practice. *Br J Clin Pract*. 1996;50(5):245–8.
25. Committee ASoP, Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(6):1305–10.
26. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):371–80.
27. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):965–71.
28. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):143–53.
29. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastro-oesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1997;112(6):1798–810.
30. Ramirez B, Richter JE. Review article: promotility drugs in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7(1):5–20.
31. Ndraha S. Combination of PPI with a prokinetic drug in gastroesophageal reflux disease. *Acta Med Indones*. 2011;43(4):233–6.
32. Cossentino MJ, Mann K, Armbruster SP, Lake JM, Maydonovitch C, Wong RKH. Randomised clinical trial: the effect of baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux—a randomised prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(9):1036–44.
33. Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, Shaw MJ, Saad R, Rai J, et al. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(6):473–82.
34. Galmiche J-P, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(19):1969–77.
35. Vakil NB, Traxler B, Levine D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(8):665–8.
36. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(8):1419–25; quiz 26.
37. Kinoshita Y, Hongo M, Group JTS. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(4):522–30.
38. Dean BB, Gano AD, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(8):656–64.
39. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)—acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(4):537–45.
40. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(10):974–9.
41. Gerson LB, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastro-oesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(10):824–33.
42. Jung H-K, Halder S, McNally M, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(3):453–61.
43. Bautista JM, Wong W-M, Pulliam G, Esquivel RF, Fass R. The value of ambulatory 24 hr esophageal pH monitoring in clinical practice in patients who were referred with persistent gastroesophageal reflux disease (GERD)-related symptoms while on standard dose anti-reflux medications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(10):1909–15.

44. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):283–9.
45. Karamanolis G, Vanuytsel T, Sifrim D, Bisschops R, Arts J, Caenepeel P, et al. Yield of 24-hour esophageal pH and bilitec monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy. *Dig Dis Sci.* 2008;53(9):2387–93.
46. Dickman R, Boaz M, Aizic S, Beniashvili Z, Fass R, Niv Y. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(4):387–94.
47. Klotz U. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the clinical action of proton pump inhibitors (PPIs). *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(1):1–2.
48. Xue S, Katz PO, Banerjee P, Tutuian R, Castell DO. Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(9):1351–6.
49. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology.* 2001;120(7):1599–606.
50. Pace F, Sangaletti O, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(9):1031–9.
51. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2003;52(10):1397–402.
52. Farré R, van Malenstein H, De Vos R, Geboes K, Depoortere I, Vanden Berghe P, et al. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut.* 2008;57(10):1366–74.
53. Thoua NM, Khoo D, Kalantzis C, Emmanuel AV. Acid-related oesophageal sensitivity, not dysmotility, differentiates subgroups of patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(5):396–403.
54. Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut.* 2008;57(5):674–83.
55. Fass R, Naliboff BD, Fass SS, Peleg N, Wendel C, Malagon IB, et al. The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;134(3):696–705.
56. Zerbib F, Belhocine K, Simon M, Capdepon M, Mion F, Bruley des Varannes S, et al. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2012;61(4):501–6.
57. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(1):28–34.
58. Sweis R, Fox M, Anggiansah A, Wong T. Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(5):419–26.
59. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2006;93(12):1483–7.
60. Jones R, Patrikios T. The effectiveness of esomeprazole 40 mg in patients with persistent symptoms of gastro-oesophageal reflux disease following treatment with a full dose proton pump inhibitor. *Int J Clin Pract.* 2008;62(12):1844–50.
61. Fass R, Murthy U, Hayden CW, Malagon IB, Pulliam G, Wendel C, et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy—a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(12):1595–603.
62. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(11):1662–7.
63. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut.* 2009;58(2):295–309.
64. Dickman R, Schiff E, Holland A, Wright C, Sarella SR, Han B, et al. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(10):1333–44.
65. Kiebles JL, Kwiatek MA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Keefer L. Do patients with globus sensation respond to hypnotically assisted relaxation therapy? A case series report. *Dis Esophagus.* 2010;23(7):545–53.
66. Bell RCW, Fox MA, Barnes WE, Mavrelis PC, Sewell RW, Carter BJ, et al. Univariate and multivariate analyses of pre-operative factors influencing symptomatic outcomes of transoral fundoplication. *Surg Endosc.* 2014;28(10):2949–58.
67. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Broeders IA, Gooszen HG. Impact of symptom-reflux association analysis on long-term outcome after Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2011;98(2):247–54.
68. Frazzoni M, Conigliaro R, Melotti G. Reflux parameters as modified by laparoscopic fundoplication in 40 patients with heartburn/regurgitation persisting despite PPI therapy: a study using impedance-pH monitoring. *Dig Dis Sci.* 2011;56(4):1099–106.

Helicobacter pylori - diagnostika in zdravljenje

Management and diagnosis of Helicobacter pylori infection

Bojan Tepeš*

Abakus Medico d.o.o., DC Rogaška

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 24–34

Ključne besede: Priporočila SZGH, *H pylori*, zdravljenje, primarna in sekundarna prevencija raka želodca

Keywords: SAGH recommendations, *H pylori*, treatment, primary and secondary gastric cancer prevention

IZVLEČEK

V članku so prikazana III. Priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) za obravnavo bolnikov s *Helicobacter pylori* (*H pylori*) okužbo. Vsak bolnik, ki je okužen s *H pylori* potrebuje zdravljenje. Priporočena prva shema zdravljenja je 14 dnevna shema z esomeprazolom, amoksicilinom in klaritromicinom. Uspeh zdravljenja je potrebno kontrolirati z neinvazivnimi preiskavami (urea dihalni test) mesec ali več po zaključku zdravljenja. V primeru, da je zdravljenje neuspešno (< 10 %) svetujemo bolnika napotiti na sekundarni nivo. *H pylori* je karcinogen I reda in odgovoren za 89 % vseh rakov želodca, razen raka kardije. Zato SZGH predlaga, da je potrebno v Sloveniji pri asimptomatski populaciji v starosti 19 let pričeti z nacionalnim programom presejanja na okužbo in zdravljenjem okuženih bolnikov s 14 shemo (esomeprazol, koloidni bizmut, oksitetraciklin / amoksicilin, metronidazol). Program mora biti organiziran in nadzorovan po vzoru SVIT programa. V priporočilih so navedene tudi smernice SZGH za

ABSTRACT

III. Recommendations of the Slovenian Association for Gastroenterology and Hepatology (SAGH) for the treatment of patients with *Helicobacter pylori* (*H pylori*) infection are presented in the article. Each patient infected with *H pylori* needs treatment. Recommended first line regimen is the 14 day treatment with esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin. The success of treatment must be monitored by non-invasive tests (urea breath test) one month or more after completing the treatment. When first line treatment fails (< 10%) we recommend that patient is referred to gastroenterologist. *H pylori* is grade I carcinogen and is responsible for 89% of all cancers of the stomach, with the exception of cancer of the cardia. Therefore SAGH recommends that we should start with a National screening program for *H pylori* infection in asymptomatic Slovenian citizens at the age of 19 years and all patients infected should be offered 14 day treatment with (esomeprazole, colloidal bismuth, oxytetracycline / amoxicillin, metronidazole). The pro-

*Prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med.

Abakus Medico d.o.o., DC Rogaška, Prvomajska ulica 29a, 3250 Rogaška Slatina

E-pošta: bojan.tepes@siol.net

sekundarno preprečevanje pri tistih starejših bolnikih v populaciji, ki so kot posledico večdesetletne okužbe s *H. pylori* že razvili obsežne predrakave spremembe sluznice želodca (intestinalna metaplazija in atrofija).

gram must be organized and supervised along the lines of SVIT program. The recommendations are also given for the secondary gastric cancer prevention in older patients with chronic *H. pylori* infection and diffuse preneoplastic gastric mucosa changes (atrophy and intestinal metaplasia).

UVOD

Okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) predstavlja najpogostejšo okužbo pri ljudeh, saj prizadene vsaj 50 % zemljanov. Približno 20 % okuženih pa v življenju zbolijo za peptično razjedo želodca ali dvanajstnika, rakom želodca ali MALT limfomom. Okužba predstavlja tudi tveganje za nastanek neulcusne dispepsije (1). V Sloveniji je prevalenca okužbe 25,1 % (2). Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) je že leta 2010 sprejelo priporočilo, da je potrebno zdraviti vsakega bolnika, ki je okužen s *H. pylori* (3). Temu so pritrdili tudi svetovni eksperti v Kyoto konsenzusu, kjer so postavili trditev, da je okužba s *H. pylori* infekcijska bolezen, ki jo je potrebno zdraviti ne glede na simptome bolnika in klinični stadij okužbe. *H. pylori* pozitivna dispepsija je bila v teh priporočilih tudi izvzeta iz skupine Neulcusna dispepsija (4). Takšna priporočila so zapisana tudi v zadnjih evropskih priporočilih Maastricht / Florence V (1). Uspeh ozdravitve okužbe s *H. pylori* s protinimi antimikrobnimi zdraviljem v trajanju sedem dni je v Sloveniji in v svetu je v zadnjih letih upadel pod željeno vsaj 80 % stopnjo uspešnosti. Vzrok za to je predvsem v dvigu rezistence bakterije *H. pylori* na uporabljene antibiotike (5). Poleg tega so v zadnjih letih raziskave dodatno potrdile vzročno povezanost okužbe s *H. pylori* z nastankom raka želodca. IARC je v letu 2014 priporočila, da je v državah s srednjim in visokim tveganjem za nastanek rak želodca potrebno začeti s programi primarne in sekundarne preprečitve nastanka raka na želodcu (6). Takšen pristop je tudi z vidika analize stroški - koristi cenovno ustrezen (7,8). V SZGH smo zaradi vseh sprememb pripravili III. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*, ki so bila sprejeta na 64. sestanku SZGH, 11. novembra 2016 v Portorožu.

INDIKACIJE ZA ZDRAVLJENJE

Vsak bolnik, ki ima dokazano okužbo z bakterijo *H. pylori* ima tudi indikacijo za zdravljenje.

DIAGNOSTIKA

Okužbo dokažemo z direktnimi in indirektnimi testi. Bolnik ne sme pred testiranjem na okužbo en mesec jemati antibiotikov, vsaj 7–14 dni pa ne zaviralcev protonske črpalke (ZPČ). Uporaba H2 zaviralcev ne vpliva na natančnost testov (1). Med indirektnimi testi, ki ne zahtevajo izvedbo endoskopije je najboljši urea dihalni test (UDT), ki je primeren za diagnostiko okužbe tudi pri otrocih in nosečnicah (1,9). V kolikor izvedba UDT ni možna, je na drugem mestu monoklonalni test določanja *H. pylori* v blatu (10). V epidemiološke namene in v primeru dokazovanja okužbe s *H. pylori* pri bolnikih z aktivno krvavitvijo iz peptične razjede je možno uporabiti tudi serološke preiskave, vendar ne testov iz polne krvi (11). Lokalno validirane serološke preiskave lahko uporabimo tudi v primeru bolnika z MALT limfomom, rakom želodca ali v primeru obsežne intestinalne metaplazije in atrofije, torej v vseh primerih kjer je gostota bakterije v želodcu nizka (1). V primeru, da je bolnik poslan na endoskopijo, za dokaz okužbe uporabimo invazivne teste, npr. hitri ureazni test (HUT). Zanj odvajamo dve biopsiji iz korpusa in antruma. Test odčitamo prvič po eni uri, negativen je le v primeru ko se ne obarva po 24 urah (12). Senzitivnost testa je vsaj 90 %, specifičnost pa med 95 % in 100 %. HUT je lahko lažno negativen v primeru bolnika z akutno krvavitvijo iz želodca, v primeru trenutne, ali nedavne uporabe antibiotikov, preparatov bizmuta, ZPČ, ali v primeru obsežne atrofije ali intestinalne metaplazije sluznice želodca (13). V kolikor želimo poleg dokaza

okužbe z bakterijo *H pylori* preveriti tudi stopnjo preneoplastičnih sprememb (atrofije in intestinalne metaplazije) je potrebno odvzeti 5 biopsij po Sydney-ski shemi (dva iz antruma - mala in velika krivina vsaj 3 cm pred pilorusem, eno biopsijo iz angularne gube in dva iz korpusa - sredina korpusa velika in mala krivina) z namenom določitve stopnje tveganja za nastanek raka želodca po OLGIM lestvici (14). Vzorce za kulturo odvajamo iz korpusa in antruma pred začetkom zdravljenja v kolikor nas zanima primarna rezistenca *H pylori* na antibiotike, sicer pa v primeru dveh neuspešnih poskusov zdravljenja *H pylori* okužbe (1,15). V Sloveniji je problem predvsem strošek kulture in antibiograma, ki ni priznan s strani ZZSZ. Pri vsakem bolniku, ki je poslan na endoskopijo je potrebno preveriti prisotnost okužbe s *H pylori* ne glede na endoskopsko najdbo. V primerih kjer je pričakovana gostota bakterijske poselitve želodca majhna (obsežna intestinalna metaplazija, po endoskopski submukozni disekciji zgodnjega raka želodca, v primeru MALT limfoma, je vedno potrebno uporabiti več diagnostičnih metod (npr HUT, histologija, UDT, serologija).

BOLEZENSKA STANJA KJER MORAMO AKTIVNO ISKATI OKUŽBO Z BAKTERIJO H PYLORI

Dispepsija

Pri bolnikih z dispepsijo smo glede na predhodna priporočila SZGH, tokrat sprejeli nekoliko drugačna priporočila (3,16). Pri bolnikih z dispeptičnimi težavami, ki so mlajših kot 35 let in nimajo v anamnezi ali statusu simptomov, ali znakov alarma (disfagija, manifestna krvavitev iz prebavil, hujšanje, tipen tumor v epigastriju, slabokrvnost, bruhanje) svetujemo, da družinski zdravnik z uporabo neinvazivnih diagnostičnih preiskav (UDT) preveri prisotnost okužbe z bakterijo *H pylori*. Bolnike okužene s *H pylori* je potrebno zdraviti in uspeh zdravljenja kontrolirati mesec ali več po končanem zdravljenju. Takšen pristop je primeren v državi kjer je prevalenca okužbe s *H pylori* višja kot 20 %. V koliko je nižja v nekaterih priporočilih svetujejo najprej poskus zdravljenja z ZPČ. V Sloveniji je prevalenca okužbe s *H pylori* 25,1 %. Takšen pristop

k obravnavi bolnika je tudi cenejši kot takojšnja napotitev bolnika na endoskopijo (17). Moayyedi je ugotovil, da je potrebno zdraviti 14 okuženih bolnikov, da dolgoročno ozdravimo enega bolnika z dispepsijo (18). V Maastricht / Florence V priporočilih je tudi uvedena sprememba glede diagnoze funkcionalne dispepsije. Najprej je potrebno izključiti prisotnost okužbe s *H pylori* in samo pri tistih bolnikih, ki niso okuženi, lahko govorimo o funkcionalni dispepsiji (1).

Dolgotrajno zdravljenje z antiagregacijskimi in nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami

Pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja z antiagregacijskimi zdravili in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSPVZ) je potrebno bolnike testirati na okužbo in pozitivne zdraviti (19) NSPVZ, Aspirin in okužba s *H pylori* so neodvisni dejavniki za nastanek razjed želodca in dvanajstnika in za zaplete, NSPVZ in *H pylori* imata pri nastanku teh zapletov tudi aditivni učinek (20, 21).

Dolgotrajno zdravljenje z zaviralci protonске črpalke

Pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja z ZPČ je je potrebno bolnike testirati na okužbo in pozitivne zdraviti. V nasprotnem primeru lahko pride ob zvišanju pH do premika bakterijske kolonizacije v korpus, kar lahko pospeši nastanek predrakavih sprememb v korpusu želodca (22).

Družinska obremenjenost z rakom želodca

Svojce prvega reda bolnika z rakom na želodcu je potrebno testirati na prisotnost okužbe s *H pylori* in okužene takoj zdraviti. Zaradi možnosti genetsko podobne agresivnejše imunske reakcije na okužbo s *H pylori* lahko pride do povečanega tveganja za nastanek raka želodca tudi pri ožjih družinskih članih (239).

Druga bolezenska stanja

Na okužbo s *H pylori* moramo testirati tudi vse bolnike z anemijo zaradi pomanjkanja železa brez

znanega razloga (24,25), bolnike z idiopatsko trombocitopenično purpuro (ITP) (26) in bolnike z pomanjkanjem vit B 12 (27). Nekateri poročajo, da je okužba s *H pylori* povezana tudi z nastankom ateroskleroze in s številnimi nevrološkimi boleznimi kot so možganska kap, Alzheimerjeva bolezen, idiopatska Parkinsonova bolezen, vendar je za vzročno povezavo zaenkrat premalo dokazov (1).

ZDRAVLJENJE

Trotirna antimikrobna kombinacija (ZPČ, amoksisicilin, klaritromicin ali metronidazol) v trajanju 7 dni je v tujini in tudi v Sloveniji v zadnjih letih dajala mejne (80 %), ali slabe rezultate ozdravitve (< 80 %) okužbe s *H pylori* (5, 28, 29). Dva glavna napovedna dejavnika uspešnosti zdravljenja *H pylori* infekcije sta rezistenca bakterije na antibiotike in sodelovanje bolnika pri zdravljenju (30–33). V primeru, da je v neki regiji rezistenca *H pylori* na klaritromicin 15 %, se ta antibiotik v antimikrobni shemi ne priporoča (1). Zato moramo poznati lokalno rezistenco *H pylori* na antibiotike pred načrtovanja zdravljenja. V Sloveniji je, glede na podatke iz prospektivnih raziskav rezistenca *H pylori* na klaritromicin 10,5 %, na metronidazol 25,9 %, dvojna rezistenca na klaritromicin in metronidazol je 3,9 %, na amoksisicilin le 0,6 % (34). Uporaba ZPČ nove generacije (esomeprazol, rabeprazol) v visokem odmerku dvakrat dnevno izboljša uspešnost zdravljenja okužbe za 3 % do 10 % (35, 36). To si razlagamo s polimorfizmom citohroma 2C19, kar ima predvsem pri belcih, pri katerih je prisotna v 56 % do 81 %, vpliv na hitrejšo razgradnjo pantoprazola, omeprazola in lanzoprazola. Višji pH v želodcu je pomemben pri eradikaciji saj omogoča, da je več *H pylori* v replikativni fazi, kar izboljšuje učinkovitost antibiotikov (37).

Tabela 1. Začetno zdravljenje okužbe s *H pylori* v Sloveniji

Zdravila	Trajanje terapije
Esomeprazol 2 × 40 mg Klaritromicin 2 × 500 mg Amoksisicilin 2 × 1000 mg	14 dni
V primeru alergije na penicilin: Esomeprazol 2 × 40 mg Klaritromicin 2 × 500 mg Metronidazol 2 × 400 mg	14 dni

Podaljšanje trajanja zdravljenja *H pylori* okužbe s trotirno antimikrobno terapijo iz 7 na 14 dni izboljša učinkovitost zdravljenja za 5 %–6 % (38, 39). Na osnovi matematičnih analiz predvidevamo, da bo 14 dnevna terapija Esomeprazol 2 X 40 mg, Klaritromicin 2 X 500 mg in Amoksisicilin 2 X 1000 mg uspešna v preko 90 % (40).

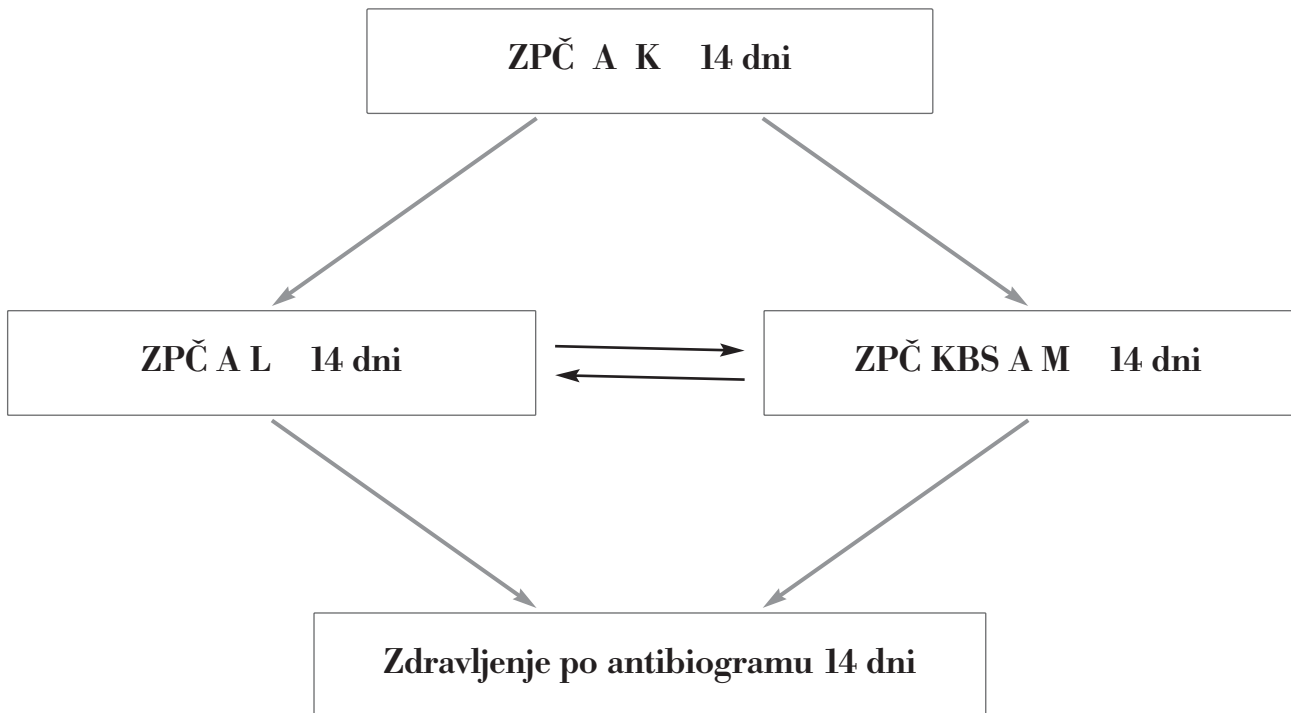
Začetno zdravljenje

V novih priporočilih glede na vse dokaze, ki so navedeni v predhodnem tekstu, kot zdravljenje prvega izbora (Diagram 1) predlagamo Esomeprazol 2 X 40 mg, Klaritromicin 2 X 500 mg in Amoksisicilin 2 X 1000 mg v trajanju 14 dni. Zelo pomembno je, da zdravnik bolnika opozori na možne sopojave zdravljenja in da mu predoči pomen odstranitve okužbe za zmanjšanje tveganja za resne bolezni in zaplete v prihodnosti. Sodelovanje bolnika pri zdravljenju je drugi najpomembnejši faktor, ki odloča o uspehu zdravljenja (41). Kot alternativa temu zdravljenju bi bila lahko štiritirna terapija z koloidnim bizmutom (Esomeprazol 2 40 mg, Koloidni bizmut subcitrát - KBS 4 X 120 mg, Oksitetraciklin 4 X 500 mg / Amoksisicilin 4 X 500 mg in Metronidazol 4 X 400 mg) 14 dni. Tudi uspehi tega zdravljenja presegajo 90 % ozdravitev okužbe (35,42), vendar trenutno KBS in tudi oksitetraciklin v Sloveniji nista dosegljiva.

Zdravljenje drugega reda

V kolikor bolnik ni ozdravljen s prvo shemo zdravljenja predlagamo bolnika napotiti k gastroenterologu. Kot shemo drugega izbora v primeru neuspeha začetnega zdravljenja s trotirno terapijo s klaritromicinom predlagamo 14 dnevno trotirno shemo z levofloksacinom (Esomeprazol 2 X 40 mg, Amoksi-

Diagram 1. Algoritem zdravljenja okužbe s *H pylori* v Sloveniji



Legenda

- ZPČ - Zaviralec protonske črpalke
- A - Amoksicilin
- K - Klaritromicin
- M - Metronidazol
- KBS - Koloidni bizmut subcitrat

cilin 2 X 1000 mg in Levofloksacin 500 mg). Uspeh te sheme je 76 %. Alternativa tej shemi je ponovno lahko štiritirna shema z bizmutom, v kolikor je nismo uporabili kot prvo zdravljenje. Uspešnost tega zdravljenja je 78 %. Uspešnost te sheme je ogrožena le v primeru rezistence *H pylori* na Levofloksacin, ki je večja kot 13 % (43). V Sloveniji je rezistenca *H pylori* na kinolone 3,1 % (44).

Zdravljenje tretjega reda

Zdravljenje tretjega reda je potrebno le pri 2 % do 3 % bolnikov. V primeru, da smo bolnika zdravili s trotirno shemo s klaritromicinom in nato s trotirno shemo z levofloksacinom, lahko v tretjem poskusu predpišemo štiritirno zdravljenje z KBS 14 dni, ali pa 10 dnevno zdravljenje s Pylero (vsebuje 140 mg bizmut subcitrate, 125 mg metronidazola in 125 mg tetraciklina po kapsuli): Esomeprazol 2 X 40 mg

Pylera 4 X 3 kaps 10 dni. Uspeh tega zdravljenja je lahko tudi okrog 90 % (45,46). V priporočilih je predvideno, da lahko po dveh, ali treh neuspešnih poskusih zdravljenja pri kontrolni gastrokopijo bolniku odvzamemo 2 biopsiji (korpus in antrum) za kulturo in bolnika zdravimo skladno z rezultati antibiogramom. Predhodna uporaba kulture in antibiograma ni smiselna saj je ob neuspehu prvega zdravljenja skoraj vedno razlog rezistenca na klaritromicin. Klaritromicina zato v nadaljnjih shemah ne uporabljamo. Neuspeh druge sheme zdravljenja pa je navadno povzročen z rezistenco *H pylori* na levofloksacin.

Reševalno zdravljenje po treh neuspešnih poskusih

Reševalno zdravljenje je sestavljeno glede na rezultate antibiograma v trajanju 14 dni z uporabo Esomeprazola 2 X 40 mg, KBS in dveh antibioti-

Tabela 2. Priporočeno zdravljenje okužbe s *H pylori* druge izbire v Sloveniji v primeru neuspeha prvega zdravljenja

Zdravila	Trajanje terapije
A. Esomeprazol 2 × 40 mg Amoksicilin 2 × 1000 mg Levofloksacin 500 mg	14 dni
B. Esomeprazol 2 × 40 mg Pylera 4 × 3 caps	10 dni
C. Esomeprazol 2 × 40 mg Koloidni bizmuth subcitrat 4 × 120 mg Amoksicilin 4 × 500 mg Metronidazol 4 × 400 mg	14 dni

kov. Kot možni antibiotiki so oksitetraciklin, amoksicilin, antibiotika na katera *H pylori* redko razvije rezistenco (47) in rifabutin (300 mg dnevno) (48). V kolikor slednjega uporabimo le v trajanju 14 dni ne obstaja možnost razvoja rezistence nanj pri *Mycobacterium tuberculosis* (50).

Zdravljenje pri bolnikih, ki so alergični na penicilin

Po ameriških podatkih ima le 10 % bolnikov s podatkom o alergiji na penicilin v resnici alergijo. Zato moramo najprej alergijo na penicilin potrditi (49). V primeru alergije na penicilin priporočamo 14 dnevno zdravljenje z Esomeprazolom 2 X 40 mg, Klaritromicinom 2 X 250 mg in Metronidazolom 3 X 400 mg, ki dosega uspeh ozdravitve preko 80 % (28). V primeru neuspeha tega zdravljenja se v drugem poskusu svetuje 14 dnevno zdravljenje s KBS, ali 10 dnevno zdravljenje s Pylero. V kolikor tudi to zdravljenje v izjemnih primerih ne bi bilo uspešno je nadaljna izbira antibiotikov odvisna od rezultatov kulture in antibiograma (49).

Kontrola uspešnosti zdravljenja

Po vsakem zdravljenju *H pylori* okužbe je potrebna kontrola uspešnosti eradikacijskega zdravljenja (1). Potrebno je počakati najmanj 1 mesec od zadnjega odmerka katerega koli antibiotika ali KBS, vsaj 7–14 dni pa mora bolnik biti brez ZPČ. Test izbora je UDT, ki je tudi vedno uporabljen v kliničnih raziskavah. UDT omogoča, tudi izvedbo v kateri koli ambulanti in potem pošiljanje vzorcev v laboratorij po pošti. Test *H pylori* v blatu, se lahko uporabi izjemoma, če UDT ni mogoče narediti (51).

HELIKOBACTER PYLORI IN RAK ŽELODCA

H pylori je karcinogen prvega reda odgovoren za nastanek 89 % vseh rakov želodca, brez raka kardije (6). Plumer v svojem članku ugotavlja, da je okužba s *H pylori* vzrok 50 % vseh rakov v razvitem svetu, ki so posledica kronične okužbe in bi jih bilo z ustreznim preventivnim zdravljenjem možno preprečiti (52). Rak želodca je v svetu po incidenci na petem mestu, po smrtnosti (9 % vseh smrti zaradi raka) pa na tretjem mestu med raki. Leta 2012 je v svetu za rakom želodca zbolelo 951 594 ljudi, umrlo pa jih je 723 027 (53). Istega leta je v Sloveniji za rakom želodca zbolelo 461 ljudi, kar predstavlja 4,0 % vseh rakov pri moških in 2,8 % rakov pri ženskah. Rak želodca je tako sedmi najpogostejši rak v Sloveniji v letu 2007. Bolezen se začne po 40 letu z vrhom med 60 in 80 leti starosti. Smrtnost bolezni je zelo visoka – 72,1 %, tako da je petletno preživetje kljub napredku kirurgije in adjuvantnega zdravljenja le 27,9 % (54). Razlog za slabo petletno preživetje je predvsem v tem, da se bolezen ugotovi pozno. K izboljšanju preživetja bi lahko bistveno prispevala zgodnja diagnoza. Še bolj pomembno pa bi bilo preprečiti nastanek raka želodca, saj danes poznamo glavne razloge za nastanek raka želodca (55, 56). Večina bolnikov (90 %) z rakom želodca ima žlezni rak (adenokarcinom), preostalih 10 % bolnikov pa ima limfom, ali gastrointestinalni stromalni tumor (GIST). Želodčne žlezne rake delimo po Laurenju na intestinalno obliko (50 %) in difuzno obliko (33 %), preostali bolniki pa imajo mešano, ali neklasificirano obliko žleznega raka (56, 57). Bakterijo *H. pylori* je že leta 1994 mednarodna organizacija za raziskavo raka (IARC) spoznana za karcinogen I. reda (56).

IARC navaja v svoji zadnji publikaciji namenjeni H pylori in možnosti preprečevanja raka želodca, da je 89 % vseh rakov želodca (difuzni in intestinalni tip), brez raka kadije posledica okužbe s H pylori (6). Mnenja nekaterih drugih raziskovalcev pa temu nasprotujejo in menijo, da je okužba s H. pylori prisotna skoraj pri vseh bolnikih z žleznim rakom želodca, vendar ni nujno, da je prisotna ob postavitvi diagnoze rak želodca (58–60).

Kljub temu danes vemo, da bo samo 1 % do največ 3 % bolnikov s to okužbo v življenju zbolelo za rakom želodca, vendar ni mogoče v naprej napovedati pri katerem bolniku z okužbo s H pylori bo do razvoja raka prišlo (61). Na nastanek raka želodca vpliva lahko več dejavnikov tveganja (Tabela 3), vendar je okužba s H pylori daleč najbolj pomembna.

Tabela 3. Dejavniki tveganja za nastanek žleznega raka želodca

<p>Genetski dejavniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Genetski difuzni rak (mutacije gena za E-cadherin CDH1) - Polimorfizmi genetskih zapisov za pro- in anti- vnetne citokine in celične receptorje v sklopu prirojene imunosti
<p>Dejavniki okolja:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infekcijski dejavniki: bakterija Helicobacter pylori, virus Epstein Barr - Prehrana: nitriti, sol, vnos antioksidantov
<p>Drugi dejavniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perniciozna anemija - Stanja po resekcijah operacijah želodca - Polipi želodca - Spol - Kajenje

Intervencijske raziskave

Odstranitev okužbe s H. pylori povzroči izginotje nevtrofilne vnetne infiltracije in postopno regresijo mononuklearne celične vnetne infiltracije (62). Glede reverzibilnosti atrofije in intestinalne metaplazije pa obstajajo različna mnenja. Večina študij ugotavlja reverzibilnost atrofije, ne pa tudi intestinalne metaplazije (62–70). V raziskavi bolnikov s

preneoplastičnih sprememb sluznice želodca, ki so trajale 17 let ugotavljajo, da je pri tistih, ki so bili ozdravljeni okužbe s H pylori, atrofija in delno tudi intestinalna metaplazija reverzibilna, pri približno tretjini bolnikov pa preneoplastične spremembe kljub eradikaciji napredujejo (71). Wong je v prospektivno randomizirano raziskavo vključil 1630 H. pylori pozitivnih bolnikov, ki jih je razdelil v dve skupini. Bolniki v prvi skupini so bili zdravljeni s klasično trotirno eradikacijsko terapijo, bolniki v drugi skupini pa s placebom. Po 7,5 letih je 7/817 (0,9 %) bolnikov iz skupine aktivnega zdravljenja in 11/813 (1,3 %) bolnikov iz placebo skupine zbolelo za rakom želodca ($p = 0,33$). Ko je primerjal med sabo bolnike brez prekancerovnih sprememb ob vključitvi v študijo, je ugotovil, da se rak želodca ni pojavil pri nikomer izmed eradikiranih bolnikov in pri 6 v skupini z placebom ($p = 0,02$) (72). Fukase in sod so randomizirali 544 bolnikov po endoskopski resekciji začetnega raka želodca v skupino, ki so ji ozdravili okužbo s H. pylori in v kontrolno skupino H pylori pozitivnih bolnikov, ki niso prejeli eradikacijskega zdravljenja. V prvi skupini so ob rednih endoskopskih kontrolah odkrili 9 ponovnih žlezni rakov, v kontrolni skupini pa 24 ($p < 0,001$). Raziskavo so iz etičnih razlogov prekinili po 3 letih (73). Rezultate te raziskave potrjuje tudi meta analiza Jubga in sod., ki ugotavlja, da pri bolnikih z napredovalimi predrakavimi spremembami in endoskopsko odstranitvijo začetnega raka želodca, po eradikaciji okužbe s H pylori zmanjšamo možnost vznika metahronnega raka (RO 0,392) (74). Stališče, da je potrebno zdraviti vsakega bolnika okuženega s H pylori, je zapisano tudi v Kyoto konsenzus konferenci o gastritisu (4), kot tudi zadnjih Maastricht V / Florence priporočilih (1). V Slovenskih priporočilih je indikacija za zdravljenje pri vseh okuženih bolnikih podana že leta 2011 (3). Raziskava na otoku Matsu je pokazala, da se je ob populacijskem presejanju in zdravljenju H pylori okužbe pojavnost raka na želodcu po 8 letih zmanjšala za 25 %, pojavnost razjed želodca in dvanajstnika pa za 67,4 % (75). V prospektivni raziskavi Shandong, ki ima sicer nekaj metodoloških problemov, so po 14,7 letih pri skupini bolnikov, ki so jim ozdravili

okužbo s *H. pylori* ugotovili 39 % manj raka želodca kot pri nezdravljeni skupini (76).

Priporočila za primarno in sekundarno preprežbo raka želodca v Sloveniji

Zaključki zgoraj omenjenih raziskav in tudi drugih so vplivali na odločitev Azijsko – Pacifiške konsensus konference v letu 2008, ki je sprejela sklep, da je potrebno začeti s populacijskim presejanjem na prisotnost okužbe s *H. pylori* in zdravljenjem vseh okuženih, v vseh državah v katerih incidenca raka želodca presega 20/100 000 prebivalcev (77). Relativen rizik za nastanek raka želodca po odstranitvi okužbe je 0,53 (95 % IZ 0,44–0,64). Ta podatek je pridobljen v meta analizi, ki pa je vključila raziskave na starejši populaciji z že razvitimi predrakavimi spremembami (atrofija in intestinalna metaplazija) (78).

Presejanje na okužbo s *H. pylori* se mora začeti pri starosti med 20 in 30 leti, ko še ni prišlo do nastanka atrofije in intestinalne metaplazije kot posledice okužbe s *H. pylori*. V kolikor bi uspeli ozdraviti okužbo s *H. pylori* pri generaciji te starosti bi se relativna možnost za nastanek raka želodca kasneje v življenju zmanjšala za najmanj 50 %.

Primarna preprežbo

Slovenija sodi z incidenco 23,5 / 100 000 prebivalcev v skupino držav srednjim tveganjem za nastanek raka želodca (54). Po vzoru SVIT programa bi le tega tudi vodili v okviru NIJZ s programskim svetom, ki bi bil sestavljen iz specialistov javnega zdravja, gastroenterologov, infektologov, mikrobiologov in specialistov družinske medicine. Zdrave prebivalce Slovenije bi ob zaključku srednje šole z lokalno validiranim ELISA serološkim testom testirali na prisotnost okužbe s *H. pylori*. Tiste, ki bi imeli pozitiven nivo IgG protiteles na *H. pylori* bi testirali še z UDT, da bi dobili potrditev trenutno prisotne okužbe. Vse pozitivne bi zdravili s 14 dnevno shemo z KBS. Tako bi uporabili antibiotike, ki jih sicer redko uporabljamo in ne bi imeli velikega vpliva na antimikrobno rezistenco drugih bakterij. Pričakovan

uspeh eradikacije je 90 %. Neozdravljeni bi potem prejeli drugo zdravljenje pri gastroenterologih. Vse podatke o programu bi bilo potrebno po vzoru SVITa centralno zbirati in imeti kontrolo nad vsemi fazami programa, odzivnostjo, uspešnostjo ozdravitve, sopojava oz zapleti itd.

Sekundarna preprežbo

Pri starejših bolnikih s predrakavimi spremembami (atrofija in intestinalna metaplazija) lahko z eradikacijo *H. pylori* in z zgodnjim odkrivanjem predrakavih sprememb na želodčni sluznici izboljšali preživetje. Whiting in sod. (79) so ugotovili, da je petletno preživetje bolnikov z rakom želodca 50 % v kolikor imajo redne letne endoskopske histološke preglede v primerjavi z 10 % petletnim preživetjem bolnikov z rakom, ki niso imeli rednih endoskopskih kontrolnih pregledov. V skupini z endoskopskimi kontrolami so ugotovili raka v prvem in drugem stadiju pri 67 % bolnikov v skupini brez endoskopskih kontrol le pri 23 % bolnikov. Pri vseh bolnikih z predrakavimi spremembami želodca je potrebna natančna diagnostika *H. pylori* okužbe, po potrebi tudi z več testi (HUT, histologija, UDT). Pri vseh pozitivnih bolnikih je okužbo potrebno pozdraviti. Pri njih je potrebno odvzeti najmanj 5 biopsij (dve iz antruma, eno iz angularne gube in dve iz korpusa) za določitev stopnje tveganja za rak želodca po metodi OLGIM. Pri vseh bolnikih z obsežno atrofijo in intestinalno metaplazijo so potrebne endoskopske in histološke kontrole vsake 3 leta. Pri bolnikih z intraepitelialno neoplazijo (IEN) nizke stopnje so potrebne kontrole vsakih 6 mesecev v prvem letu sledenja, nato pa enkrat letno.

Bolniki z IEN visoke stopnje, ki jo potrdi tudi drugi izkušen patolog, potrebujejo endoskopsko operativno zdravljenje, ali kirurški poseg (80–82).

Literatura

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6–30.
2. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, Ihan A, Logar J, Wraber-Herzog B. Prevalenca protiteles proti bakteriji Helicobacter pylori v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 169–73.
3. Tepeš B, Štabuc B. Priporočila slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori *Zdrav Vestn* 2011; 80: 647–56
4. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015;64:1353–67.
5. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:514–33.
6. IARC/WHO. Helicobacter pylori eradication as a strategy for preventing gastric cancer. International Agency for Research on Cancer/ World Health Organisation, 2014. "<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk8/>" www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk8/ (accessed online Aug 2016).
7. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:g3174.
8. Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating Helicobacter pylori for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:933–47.
9. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, et al. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:1305–14
10. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921–30.
11. Buruoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, et al. Comparative evaluation of 29 commercial Helicobacter pylori serological kits. *Helicobacter* 2013;18:169–79.
12. Woo JS, el-Zimaity HM, Genta RM, et al. The best gastric site for obtaining a positive rapid urease test. *Helicobacter* 1996;1:256–9.
13. Weston AP, Campbell DR, Hassanein RS, et al. Prospective, multivariate evaluation of CLOtest performance. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1310–15.
14. Tepeš B, Zidar N. Priporočila za endoskopsko in histološko spremljanje bolnikov s kroničnim gastritisom in predkancerozami želodca. *Zdrav Vestn* 2014; 83: 93–101
15. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for Helicobacter pylori infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med* 2010;49:1103–9.
16. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 159–62.
17. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. Helicobacter pylori 'test and treat' or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128:1838–44.
18. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD002096
19. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujasinović M, Blinc A, Čerček M et in sod. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 3–15.
20. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14–22. 46
21. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, et al. Peptic ulcer bleeding risk. The role of Helicobacter pylori infection in NSAID/low-dose aspirin users. *Am J Gastroenterol* 2015;110:684–9.
22. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, et al. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1401–6.
23. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–64.
24. Yuan W, Li Yumin, Yang Kehu, et al. Iron deficiency anemia in Helicobacter pylori infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:665–76.
25. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309–16.
26. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86.
27. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:2041–2.
28. Tepeš B, Ojsteršek Z. Uspešnost zdravljenja okužbe s Helicobacter pylori v Sloveniji v letu 2008. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 19–24.
29. Vujasinović M, Jeverica S, Roba N, Dolinar U, Tepeš B. Uspešnost zdravljenja okužbe z bakterijo Helicobacter pylori v koroški regiji. *Zdrav Vestn* 2013; 83: 36–44.
30. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:514–33.
31. Kobayashi I, Murakami K, Kato M, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of Helicobacter pylori strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 2007;45:4006–10.
32. Karamanolis GP, Daikos GL, Xouris D, et al. The evolution of Helicobacter pylori antibiotic resistance over 10 years in Greece. *Digestion* 2014;90:229–31.
33. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:34–42.

34. Tepeš B, Vujašinić M, Šeruga M, Stefanović M, Forte A, Jeverica S. Randomized clinical trial comparing 10-day sequential, 7-day concomitant and 7-day standard triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 28; 6 : 676–83.
35. Mc Nicholl AG, Gasbarini A, Tepeš B, Lerang F, Bordin DS, Schvets O et al. Pan –European registry on *H pylori* management (HP-EUREG) first line treatments. *Helicobacter* 2014, 19: (Suppl1):290.
36. Villoria A, Garcia P, Calvet X, et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:868–77.
37. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014;20:10338–47.
38. Fuccio I, Minardi MF, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med*. 2007; 16;147(8):553–62.
39. Flores HB, Salvana A, Ang ELR, et al. Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2010;138:S–340.
40. Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2011; 8: 79–88.
41. Lee M, Kemp JA, Canning A, Egan C, Tataronis G, Farraye FA. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy. *Arch Intern Med* 199; 159: 2312–6.
42. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:843–61.
43. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirshl AH, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption *Gut* 2013;62:34–42.
44. Jeverica S, Tepeš B, Ihan A, Skvarč M. Primarna odpornost bakterije *Helicobacter pylori* *Zdrav Vestn* 2010; 79: 25–30.
45. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562–7.
46. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905–13.
47. Shiota S, Reddy A, Isarraj A, El-Serag HB, Graham DY. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male United States veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 201 ; 13:1616–24.
48. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209–21.
49. Gisbert JP. ‘Rescue’ regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008;14:5385–402.
50. Macy E. Penicillin allergy: optimizing diagnostic protocols, public health implications, and future research needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015 15:308–13.
51. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection—a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001–17.
52. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int. J. Cancer* 2015, 136: 487–90.
53. Torre LA, Bray F, Siegel RA, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal, A. *Global Cancer Statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.
54. Zadnik V, Bračko M, Hočevar M, Jarm K, Pompe Kirn V, Žakelj Primic M in sod. Rak v Sloveniji v 2013, Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije 2016.
55. Correa P, Haenszel W, Cuello C. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;2:58–60.
56. IARC Working Group on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Helicobacter pylori*. In : *Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori*. Views and expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Lyon; IARC, 1994.: 177–240.
57. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM. E-catherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 1999; 14: 249–55.
58. Kato S, Matsukura N, Tsukada K, Matsuda N, Mizoshita N, Tsukamoto T, et al. *Helicobacter pylori* infection negative gastric cancer in Japanese hospital patients: incidence and pathological characteristics. *Cancer Sci* 2007; 98: 790–4.
59. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between *Helicobacter pylori* and early gastric cancer: a meta analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1789–98.
60. Brenner H, Arndt V, Stagmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer ? *Am J Epidemiol* 2004;159:252
61. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127–31.
62. Tepeš B, Kavčič B, Zaletel-Kragelj L, Cubina M, Ihan A, Poljak M, Krizman I. Two-to four-year histologic follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol* 1999; 188: 24–29.
63. Sung JJ, Lin SR, Ching JY. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119:7–14.
64. Rocco A, Suriani R, Cardesi E, Venturini I, Mazzucco D, Nardone G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia changes 8 years after *Helicobacter pylori* eradication. A blind, randomized study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2002; 48: 175–8.

65. Ito M, Haruma K. Helicobacter pylori eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1449–56.
66. Zhou L, Sung JJ, Lin S. A five year follow-up study on the pathologic changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication. *Chin Med J* 2003; 116: 11–14.
67. Lu B, Chen MT, Fan YH, Liu Y, Meng LN. Effects of Helicobacter pylori eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 3-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6518–20.
68. Salih BA, Abasiyanik MF, Saribasak H, Hutten O, Sander E. A follow-up study on the effect of Helicobacter pylori eradication on the severity of gastric histology. *Dig Dis Sci* 2005; 50:1517–22.
69. Mera R, Fontham ET, Bravo LE. Long term follow-up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut* 2005; 54: 1536–40.
70. Arkkila PE, Seppala K, Farkkila M, Veijola L, Sipponen P. Helicobacter pylori eradication in the healing of atrophic gastritis: one year prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 782–90.
71. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Hamada F, Yoshida T, Yokota K, et al. Seventeen-year effects of eradicating Helicobacter pylori on the prevention of gastric cancer in patients with peptic ulcer; a prospective cohort study. *J Gastroenterol* DOI 10.1007/s00535-014-1004-5.
72. Wong BC, Lam SK, Wong WM. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in high risk region of China: a randomized control trial. *JAMA*: 2004;291:187–94.
73. Fukase K, Kato M, Kokuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-labeled, randomised control trial. *Lancet* 2008; 372: 350–2.
74. Jung DH, Kim JH, Chung HS, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. Helicobacter pylori Eradication on the Prevention of Metachronous Lesions after Endoscopic Resection of Gastric Neoplasm: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015;10(4): e0124725. doi:10.1371/journal.pone.0124725.
75. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu Tyet al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013;62:676–82.
76. Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, et al. Fifteen-Year Effects of Helicobacter pylori, Garlic, and Vitamin Treatments on Gastric Cancer Incidence and Mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 488–92.
77. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric cancer consensus conference recommends Helicobacter pylori screening and treatment in asymptomatic persons from high risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 510–14.
78. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JWL. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002;50:378–81.
79. Tepš B, Kavalar R. Želodčni rak, možnosti presejanja in predlog za endoskopsko in histološko sledenje bolnikov z predrakavimi spremembami sluznice želodca. *Zdrav vestn* 2010; 79: 366–74.
80. Tepš B, Zidar N. Priporočila za endoskopsko in histološko spremljanje bolnikov s kroničnim gastritisom in predkarcinoma želodca. *Zdrav vestn* 2014; 83: 93–101.
81. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74–94.

Kirurški vidik zdravljenja žleznega raka želodca

Surgical aspects in treatment of gastric adenocarcinoma

Stojan Potrč*, Urška Marolt, Bojan Ilijevec, Vid Pivec, Arpad Ivanecz, Matjaž Horvat, Bojan Krebs, Tomaž Jagrič
Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Maribor
Gastroenterolog 2017; suplement 2: 35–52

Ključne besede: žlezni rak želodca, resekcije, prognoza

Keywords: gastric adenocarcinoma, resection, prognosis

IZVLEČEK

Izhodišča: Rak želodca je četrto najpogostejše rakavo obolenje pri moških in peto najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah. Incidenca je sicer na zahodu v upadu, kljub temu pa je umrljivost za to boleznijo še vedno precej velika in na določenih endemskih področjih dosega celo stopnjo incidence. Vsa ta dejstva so zastrašujoča, še posebej če pomislimo, da se v Sloveniji ta oblika raka še vedno v veliki meri odkriva v pozni obliki. Šele v zadnjih letih opazamo pozitiven trend pri zgodnjem odkrivanju, vendar še vedno predstavljajo zgodnje oblike te bolezni manj kot četrtno bolnikov. Tudi glede dolgoročnega preživetja se predvsem na račun bolj agresivne in standardizirane kirurgije dosega rezultate, ki se končno približujejo tistim iz daljnega vzhoda, kjer so že zdavnaj in najbolj dosledno izvajali ustrezne standardizirane operacije pri bolnikih z rakom želodca.

Metode in rezultati: V pričujočem prispevku je celostni pregled diagnostično terapevtskega postopka na področju raka želodca kirurškega vidika. Podkrepili smo ga z lastnimi rezultati kirurškega zdravljenja

ABSTRACT

Background: Gastric cancer is the fourth most prevalent male cancer and the fifth most prevalent female cancer. Although its prevalence is slowly decreasing in western countries, the mortality associated with it is still high and even reaches the incidence in some endemic eras. These facts are daunting, especially when considering that the diagnosis is still made in a desperate stage in Slovenia. A slight positive trend toward early diagnosis has been seen in recent years, but these patients represent less than a quarter of cases. Regarding the long-term survival even more pronounced trend has been observed in last 15 years.

Methods and results: In the following article, the authors provide a holistic overview of the gastric cancer disease from a surgical perspective. We supported it by own results with 1401 patients operated for gastric cancer and cancer of the cardia (Siewert II and III) in the University Clinical center Maribor in a period from January 1st 1992 to August 31st 2016. Three consecutive groups of patients were compared: (P1: January 1st 1992 – December 31st

*Prof. dr. Stojan Potrč, dr. med.

Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor
E-pošta: potrc13@gmail.com

1401 bolnikov z rakom želodca in kardije želodca (Siewert II in III) operiranih v UKC Maribor v obdobju od 1.1.1992 do 31.9.2016. Pri 1242 bolnikih je bila napravljena resekcija želodca. Pri 1142 bolnikih je bila opravljena R0 resekcija. Tri kronološko zaporedne skupine bolnikov smo primerjali med seboj (P1: 1.1.1992–31.12.2000, P2: 1.1.2001–31.12.2009, P3: 1.1.2010–31.8.2016). Stopnja kirurških zapletov je bila 12,3 %, stopnja splošnih pa 14,6 %. Skupna 30 in 90-dnevna mortaliteta po R0 resekcijah sta bili 4 in 7,8 %, v P3 pa sta 30 in 90-dnevna mortaliteta padli na 2 in 5,9 % (p 0,001 in 0,004). Pričakovano 5 letno preživetje je bilo za celotno skoraj 25 letno obdobje pri bolnikih z R0 resekcijo 42 %, pri R0 resekcijah pa se je v P3 povzpelo na 57,7 % (Log Rank < 0,0001).

Zaključki: Iz specializiranih centrov poročajo tudi 10-letna preživetja pri 36 % bolnikov po kurabilnih resekcijah zaradi raka želodca. V Sloveniji se bližamo takšnim vrednostim, ravno zaradi sodelovanja specialistov različnih strokovnosti, nenehnega izpopolnjevanja, uvajanja svetovnih onkoloških novosti, navsezadnje pa tudi z lastnimi raziskovalnimi dosežki. Tudi naši rezultati govorijo v prid tezi, da je standardizirano radikalno kirurško zdravljenje z doslednim izvajanjem ustrezne stopnje limfadenektomije skupaj z onkološkim zdravljenjem pripeljalo do izboljšanja dolgoročnega preživetja pri bolnikih z rakom želodca in kardije (Siewert II in III). V zadnjem času (P3) se je povečalo tudi število bolnikov z zgodnjim rakom. Še vedno ostajajo tukaj na osamljenem vrhu Japonci (navajajo 5-letno preživetje po resekcijah želodca do 70 %) in zdi se, da so mejnik, ki ga bo težko doseči, razlogi zato pa so različni.

2000, P2: January 1st 2001 – December 31st 2009, P3: January 1st 2010 – August 31st 2016). Altogether 1242 gastric resection were performed of this 1142 were R0 resections. The incidence of surgical and general morbidity was 12,3% and 14,6% respectively. For curable resection, overall 30 and 90-day mortality was 4% and 7,8% however, in P3 the 30 and 90-day mortality dropped to 2 and 5,9% (p 0,001 and 0,004). Overall 5-year survival in patients with curable resection was 42% where as in R0 resections in P3 it rose to 57,7% (Log Rank = 0,0001).

Conclusions: The multimodal approach in treatment has enabled gastric cancer patients' long-term survival. In specialized centers, the 10-year survival has been reported to be 36% after curable resections. Recently in P3. Increased proportion of patients with early gastric cancer was observed. These outstanding results are matched also in Slovenia, thanks to interdisciplinary cooperation, continuous education, following the oncological trends, and finally, to our own research. At the undisputed top are the Japanese with a cumulative 5-year survival of 70%. Their results are a milestone that will be difficult to reach.

UVOD

Približno 90 % tumorjev želodca je malignih in od tega jih je večina žleznihih rakov (adenokarcinomov). Rak želodca je še vedno zelo pogost v določenih področjih vzhodne poloble in Južne Amerike, v zahodnem svetu pa se je incidenca raka želodca v zadnjih nekaj desetletjih znižala. Kljub vsemu pa je

umrljivost za to boleznijo še vedno precej velika in na določenih endemskih področjih dosega celo stopnjo incidence 24,6 na 100 000 prebivalcev (1, 2). Rak želodca je v svetu še vedno 4. najpogostejši med vsemi raki in je drugi po vrsti med vzroki smrti med vsemi raki. Samo resekcija v zdravo (R0) lahko daje takšnim bolnikom upanje na dolgoročno preživetje (3). Izgleda, da je standardizirano radikalno kirur-

ško zdravljenje doseglo svoj vrh zato se je v zadnjih desetih letih začelo uveljavljati multimodalno in za posameznega bolnika prirojeno zdravljenje tudi na področju raka želodca (4). V pričujočem prispevku so avtorji opravili celostni pregled na področju raka želodca s kirurškega vidika in ga podkrepil z lastnimi rezultati kirurškega zdravljenja 1401 bolnikov z rakom želodca in kardije želodca (Siewert II in III) operiranih v UKC Maribor v obdobju od 1.1.1992 do 31.8.2016. Pri 1242 bolnikih je bila napravljena resekcija želodca. Pri 1142 bolnikih je bila opravljena R0 resekcija. Tri kronološko zaporedne skupine bolnikov smo primerjali med seboj (P1: 1.1.1992–31.12.2000, P2: 1.1.2001–31.12.2009, P3: 1.1.2010–31.8.2016).

EPIDEMIOLOGIJA

Čeprav je incidenca raka želodca v svetu v upadu je še vedno četrti najpogostejši rak na svetu. V letu 2012 je z rakom želodca zbolelo skoraj milijon ljudi, okrog 700 tisoč jih je za to boleznijo istega leta umrlo. V določenih predelih sveta je bolezen pogostejša, v določenih področjih pa je incidenca močno upadla. Tako je v nekaterih predelih Azije (Japonska, Kitajska, Mongolija, Koreja), centralne in vzhodne Evrope, centralne in južne Amerike (Costa Rica, Čile) incidenca še vedno visoka in najnižja v Severni Ameriki ter Afriki (1). Tudi Sloveniji je incidenca žleznega raka v preteklih desetletjih upadala. Najvišja je bila prvi polovici šestdesetih let prejšnjega stoletja (40/100000). Od takrat naprej je incidenca upadala manj izrazito. V letu 2013 je bila 29,2/100.000 pri moških in 17,1/100.000 pri ženskah ter je še vedno nad povprečjem incidence v Evropski uniji (3, 5). Po podatkih Registra raka republike Slovenije je bilo leta 2006 471 novo odkritih bolnikov z žleznim rakom želodca, kar ga uvršča na sedmo mesto med vsemi raki. V Sloveniji je šesto najpogostejše rakavo obolenje pri moških in osmo najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah (5). Velika večina bolnikov z rakom želodca je starejših od 55 let (5, 6). V nasprotju s padajočim časovnim trendom incidence želodčnega raka v celoti, pa se v zadnjih tridesetih letih, predvsem v

najrazvitejših državah, incidenca žleznega raka na želodčni kardiji veča. Razlike v incidenci med posameznimi geografskimi področji nakazujejo, da na zbolevanje vplivajo dejavniki iz okolja in načina življenja, kar je v prvi vrsti pogojeno s stopnjo socio-ekonomske razvitosti v posameznem področju (7, 8). Tudi v Sloveniji opažamo nižjo incidenco raka želodca v zahodnem delu države, kjer je življenjski standard višji (higienske razmere, okužba s helikobakter pilori, prehranska osveščenost) kot v ostalih delih Slovenije (3, 5). Za razliko od ostalih delov želodca pa rak kardije želodca povezujejo z višjim socialnoekonomskim položajem. Neposredni dejavniki tveganja zanj so debelost, hrana, bogata z živalskimi proteini in maščobami ter gastroezofagealni refluks (9). Podatki Registra za rak republike Slovenije 2013 govorijo, da ima približno 75 % bolnikov ob diagnozi bolezen že v napredovali obliki (več kot omejeno na sluznico). V tem obdobju je imelo 60 % bolnikov proti raku usmerjeno zdravljenje, pri ostalih pa je bilo možno samo simptomatsko zdravljenje. Petletno relativno preživetje bolnikov v obdobju 2009–2013 je bilo 27,9 %, bolnic pa 28,4 %. Rezultati študije EURO CARE-5 za zbolele v obdobju 2000–2007 kažejo, da je preživetje slovenskih bolnikov z želodčnim rakom v evropskem povprečju (5, 10).

ETIOLOGIJA

Sedanja stopnja znanja dovoljuje opredelitev, da določene spremembe na želodčni sluznici lahko pogojujejo nastanek raka želodca. Za razumevanje nastanka raka želodca je koristno poznavanje klasifikacije žleznega raka želodca po Laurenju na intestinalni in difuzni tip (11). Na nastanek intestinalnega tipa žleznega raka želodca (pogosteje moški, pogosteje starejši bolniki) lahko vplivajo prehrana (premalo maščob, močno soljena hrana, premalo proteinov, dimljeno meso, meso iz žara, pomanjkanje vitaminov A in C, nitrati v hrani), razvade (kajenje, žgane pijače), neugodni vplivi iz okolja (izpostavljenost prahu, dušikovim oksidom, N-nitrozo spojinam in ionizirajočem sevanju, delo v metalni in gumarski industriji) in prisotnost prekancerogenih stanj (infek-

cija z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), kronični atrofični gastritis, stanje po distalni resekciji želodca, Menetrierjeva bolezen, hereditarni nepolipozni rak debelega črevesa, želodčni adenom, Gardnerjev sindrom, Peutz-Jegher sindrom) (12, 13). Zato je razumljivo dejstvo, da gre upad incidence predvsem na račun intestinalnega tipa po Laurenu, medtem ko je incidenca pri difuznem tipu po Laurenu ostala stabilna. Za nastanek difuznega tipa žleznega raka želodca (pogosteje ženske, pogosteje mlajši bolniki) pa je predvsem pomembna genetska podvrženost (mutacija gena za E-cadherin na kromosomskem odseku 16q22), značilna pa je tudi pogosta družinska obremenjenost z rakom. Nastane ob odsotnosti prekancerov, ki so sicer značilne za nastanek pri intestinalnem tipu raka želodca (12–14). Skupna analiza raziskav je pokazala, da so okuženi s *H. pylori* do šestkrat bolj ogroženi za razvoj želodčnega raka od neokuženih. Tako predstavlja okužba s *H. pylori* enega izmed glavnih etioloških dejavnikov za nastanek raka želodca (12, 15–19). Glede na analizo Plummerja s sodelavci predstavlja okužba z bakterijo *H. pylori* glavni etiološki dejavnik za nastanek raka želodca (brez kardije) v 89 %, v 17,8 % je prisotna tudi okužba pri raku kardije želodca (20). Predvideva se, da približno 1 % do 2 % okuženih bolnikov v življenju zbolijo za rakom želodca. Zato je bila okužba s *Helicobacter pylori* že leta 1994 uvrščena na seznam prekancerov (21, 22). Gre za okužbe, ki trajajo zelo dolgo časa, zato je posebno nevarna okužba že v otroštvu. Rezultati interventnih študij dokazujejo, da so prekarcentozne spremembe (atrofija, intestinalna metaplazija) po odstranitvi okužbe s *H. pylori* vsaj delno reverzibilne. Ozdravitev okužbe lahko zmanjša možnost ponovitve raka želodca tudi pri bolnikih po endoskopski odstranitvi zgodnjega raka želodca (21). Kronični atrofični gastritis tipa A in B se najpogosteje pojavljata v področju korpusa in fundusa želodca, tip B je lahko tudi multifokalen. Pri obeh tipih pride do morfoloških sprememb na sluznici v smislu atrofije sluznice in sprememb v smislu intestinalizacije sluznice, kar lahko pripelje do razvoja rakastih celic v sluznici želodca. Na tako spremenjeni sluznici s se časom lahko razvije le intestinalni tip žleznega raka želodca (do 10 % v 10. letih). Tveganje

za nastanek raka na tako spremenjeni sluznici je povišano pri mlajših bolnikih s kroničnim atrofičnim gastritisom, pri starejših pa je incidenca enaka kot v splošni populaciji. Neoplazija nizke in visoke stopnje sta povezani z rakom želodca v 23 in 85 % (23–25). Medtem ko hiperplastični polipi ne predstavljajo prekanceroze, je pri adenomatoznih polipih možna maligna alteracija v 6–75 % (redkeje pri < 1cm, pogosteje pri > 1cm) (25). Za Menetrierovo obolenje je značilna hipertrofija sluzničnih gub, hiperklorhidrija in izguba proteinov. Hkrati s tem je prisotna hiperplazija čašastih celic. Pri 15 % bolnikov je možen nastanek žleznega raka (26). Pri bolnikih, ki so imeli pred več kot 20 leti resekcijo želodca, je verjetnost za nastanek raka za 4 (po Billroth I) do 8 krat (po Billroth II) večja, kot v splošni populaciji (27, 28). Na genetsko predispozicijo se sklepa pri 1–3 % bolnikov z žleznim rakom. V to skupino spadajo avtosomno dominantna obolenja, kot so hereditarni difuzni rak želodca, familiarna adenomatozna polipoza in Peutz-Jeghersev sindrom. Za razvoj raka pri hereditarnem difuznem raku želodca je kriva mutacija na genu za E-cadherin. Za tem sindromom bi naj obolevali člani znane rodbine Napoleon. Verjetnost za nastanek raka je 70–80 % v toku 80 let (14). Onkogeneza pri intestinalnem in difuznem tipu se nekoliko razlikujeta. Medtem ko poteka pri intestinalnem tipu onkogeneza preko vmesnih stopenj (intestinalna metaplazija in adenom) do zgodnjega karcinoma, je potek onkogeneze pri difuznem tipu v zgodnji karcinom tipu direkten, brez vmesnih stopenj (29).

POMEMBNA DEJSTVA IZ POROČJA ANATOMIJE

V okviru celostne obravnave bolnika z žleznim rakom želodca je pomembno poznavanje anatomije želodca, saj je osnova za enotno razumevanje samega bolezenskega procesa, kakor tudi za vse postopke v diagnostično terapevtskem postopku. S tem je mišljeno poznavanje določenih orientacijskih točk na samem organu, topografije zgornjega dela trebušne votline in regionalnih bezgavk, v katere žlezni rak želodca najpogosteje metastazira. Želodec je vrečast organ na katerem ločimo ezofago gastrični prehod

(kardija v širšem smislu), fundus, korpus, antrum in pilorični del. Ločimo še malo in veliko krivino, sprednjo in zadnjo steno želodca. Na mali krivini je angularna guba, ki je na tem mestu ločnica med antumom in korpusom želodca. Iz onkološkega in kirurškega vidika delimo tumorje v področje ezofagogastričnega prehoda (EGP) po Siewert-u v tri segmente (EGP tip 1 do 3) (30). V praksi se je uveljavila delitev tumorjev glede na mesto tumorja; v tumorje distalne tretjine (antrum), srednje tretjine (korpus) in proksimalne tretjine (EGP 2, 3 in fundus) (24). Tumor je lahko omejen na posamezen odsek želodca ali pa se širi preko več odsekov. Pri obravnavanju tumorjev ezofagogastričnega prehoda posebej, pa je smiselna delitev po Siewertu v tri tipe glede na centralni položaj tumorja na ezofagogastričnem prehodu. (I, II, III). Tip 1 se nahaja nad samo zobato linijo, tip II na sami zobati liniji, tip III pa do 2 cm nižje na želodcu (30). Pri naših bolnikih je bilo mesto tumorja pri 38 % v distalni tretjini, pri 40,1 % v srednji, pri 18,3 % v zgornji tretjini in pri 2,7 % v krnu želodca. Pri 2,7 % bolnikov je tumor zajemal cel želodec. Organi v neposredni sosesčini so tisti, v katere lahko tumorski proces iz želodca direktno infiltrira. To so vranica, kolon transversum, jetra, trebušna prepona, trebušna slinavka, trebušna stena, nadledvične žleze, ledvice, tanko črevo in retroperitonej.

Regionalne bezgavke ločimo v tri kompartmente (31):

- prvi kompartment tvorijo bezgavke ob kardiji, ob mali in veliki krivini želodca ter ob pilorusu
- drugi kompartment so bezgavke ob trunkus celiakusu, desni in levi gastrični arteriji, skupni hepatici arteriji in arteriji lienalis
- tretji kompartment so bezgavke ob velikih žilah (aorta, vena kava, arterija/ vena mezenterika superior, arterija kolika medija), v hilusu vranice, v hepatoduodenalnem ligamentu, ob pankreasu, diafragmi ter požiralniku.

Po japonski klasifikaciji so lokoregionalne bezgavke za želodec označene s številkami od 1 do 20 (31,32). Pri tumorjih kardije želodca je potrebno predvsem pri S1 tumorjih upoštevati možnost zasevanja v mediastinalne bezgavke (33).

NAČINI ŠIRJENJA ŽLEZNEGA RAKA ŽELODCA

Širjenje raka želodca se vrši v in skozi steno ter naprej v sosednje organe ali/in po potrebušnici (per continuitatem), po limfnih žilah (limfogeno) ter po krvnih žilah (hematogeno).

Lokalno širjenje

Med difuznim in intestinalnim tipom raka obstajajo razlike glede širjenja tumorja. Intestinalni tip zaradi svoje omejene cirkumskriptne rašče raste sprva lokalizirano na steni želodca in ima nižjo tendenco širjenja kot difuzni tip. Difuzni tip ima višjo tendenco širjenja, predvsem skozi steno želodca preko seroze in v mezgovne žile v submukozi in v serozi. Medtem, ko intestinalni tip daje prej zasevke v jetra, jih difuzni tip daje po potrebušnici. Kar 60 % tumorjev želodca je razširjenih na serozo ob postavitvi diagnoze (29, 34, 35).

Limfogeno zasevanje

Anatomija limfnega sistema limfnih žil in bezgavk je pogojena z embrionalnim razvojem in sledi premikom trebušnih organov in utero. Glavno zbirno področje za spodnji del požiralnika in želodec so bezgavke v področju celijakalnega tripusa. Ločimo tri kompartmente bezgavk. Bezgavke v posameznih kompartmentih so označene s številkami. Mezgovnice začnejo na nivoju submukoze in se združujejo na površini stene želodca pod serozo. Zato je verjetnost prisotnosti zasevkov v bezgavkah tem večja, kolikor globlje v steno želodca vrašča rakasta tvorba (mukoza 5 %, submukoza 20 %, muskularis 40 %, subseroza 70 %, seroza 90 %) (24, 31, 36).

Tabela 2 izkazuje izsledke naše študije glede incidence zasevkov v bezgavkah v odvisnosti od globine tumorskega prodiranja na želodcu.

Tabela 1. Klasifikacija glede na diferenciranost malignih celic (n = 448, za 75 bolnikov ni podatka)
 Table 1. Classification regarding cell differentiation (n = 448, no data for 75 patients)

		G*
G ₁	dobra diferenciranost (nizka stopnja malignosti)	13,2 %
G ₂	zmerna diferenciranost (srednja stopnja malignosti)	24,1 %
G ₃	slaba diferenciranost (visoka stopnja malignosti)	45,8 %
G ₄	ni možna diferenciacija (visoka stopnja malignosti)	0,2 %

Legenda: G - gradus, G*: podatki o G v P3 UKC Maribor

Tabela 2. TNM klasifikacija (UICC 2017) za globino vraščanja na želodcu - T (n = 448)
 Table 2. TNM classification (UICC 2017) for infiltration on stomach - T (n = 448)

		pT*	pN+**
T1	a Tumor vrašča v mukoza (invazija v lamino proprijo muskularis mukoze)	23,7 %	15,2 %
	b Tumor vrašča v submukoza		
T2	Tumor vrašča v muskularis proprio	13,2 %	43,3 %
T3	Tumor vrašča v subserozo (brez vraščanja v visceralni peritonej)	41,3 %	76,9 %
T4	a Tumor prerašča serozo	18,5 %	87,1 %
	b Tumor vrašča v sosednje strukture/organe	3,3 %	73,3 %

Legenda: T - globina tumorske infiltracije, pT* - podatki o stadiju T v P3 UKC Maribor, pN+** - podatki o zasevkih v bezgavkah v P3 UKC Maribor

Oddaljeni zasevki

Do oddaljenih zasevkov pride pri direktnem vraščanju tumorja v žile (preko sistema vene porte) ali pa iz limfnih zasevkov preko limfnega sistema (preko ductus thoracicus). Tako nastanejo v prvem primeru jetrni zasevki, v drugem pa pljučni zasevki. Kadar tumor prerašča serozo lahko infiltrira sosednje organe ali pa pride do zasevkov na potrebušnici. V trenutku prve operacije zaradi raka želodca ima 15 % bolnikov zasevke v jetrih (14, 24, 37). Po naših izkušnjah je bila indikacija za resekcijo želodca postavljena ob prisotnosti oddaljenih metastaz pri

12,4 % bolnikov. Delež bolnikov operiranih z resekcijo želodca ob prisotnosti oddaljenih zasevkov se je v 25 letnem obdobju postopoma a pomembno zmanjševal (P1: 13,4 %, P2 14,8 %, P3: 9,2 %; p = 0,027) (tabela 4). 11 bolnikov z oddaljenimi metastazami je imelo jetrne zasevke, pri 22 bolnikih je bila prisotna lokalna karcinoma in pri enem zasevek v nadledvični žlezi.

KLINIČNA SLIKA

Praviloma obolenje v začetku pri večini bolnikov (> 80 %) ne daje posebnih simptomov oziroma so

Tabela 3. TNM klasifikacija (UICC 2017) za stadij bezgavk – N, (n = 448, manj kot 16 pregledanih bezgavk pri 75 bolnikih)
 Table 3. TNM classification (UICC 2017) for nodal stage – N, (n = 448, less than 16 nodes examined in 75)

		pN*
N0	Ni zasevkov v regionalnih bezgavkah	34,6 %
N1	Zasevki v eni do dveh bezgavkah	16,5 %
N2	Zasevki v treh do šestih	19,1 %
N3	a Zasevki v sedem do petnajst bezgavkah	17,6 %
	b Zasevki v šestnajst ali več bezgavkah	12,2 %

Legenda: N – prizadetost regionalnih bezgavk, pN* - podatki o stadiju N v P3 UKC Maribor

Tabela 4. TNM klasifikacija (UICC 2017) za oddaljene zasevke - M

Table 4. TNM classification (UICC 2017) for dissemination - M

		pM*
M0	Ni oddaljenih metastaz	92,3 %
M1	Prisotne so oddaljene metastaze	7,7 %

Legenda: M – oddaljene metastaze, pM* - podatki o stadiju M v P3 UKC Maribor

prisotni neznaki simptomi, ki jih lahko ima posameznik že dolga leta in jih sprejema kot nekaj običajnega (nespecifične bolečine, napenjanje, spahovanje). Pri tem je potrebno biti pozoren na kvantitativne in kvalitativne spremembe »običajnih simptomov« (34). Najpogostejši simptomi pri bolnikih z žlezni rakom želodca so hujšanje (> 60 %), bolečine v trebuhu (> 50 %), siljenje na bruhanje (> 30 %) in melena (> 20 %). Prav tako je pogosto prisotna kronična sekundarna anemija (približno v 20 %), medtem ko je masivna nenadna krvavitev iz želodca redka (2, 34). Motnje požiranja so pogoste pri tumorjih ezofagogastričnega prehoda. Uporno bruhanje zaužite hrane brez primesi žolča je znak motenega praznjenja želodca zaradi obstruktivnega procesa pred ali na nivoju izhoda iz želodca (2, 34). Pri bolnikih z lokalno napredovalim tumorjem želodca se pri pregledu tipa rezistenca v zgornjem delu trebuha. Prisotna je lahko tudi večja količina ascitesa, ki najpogosteje govori za karcinozo

peritoneja. V takih primerih se včasih otipa zadebelitve v področju popka, ki so odraz metastaz v bezgavkah ob popku (znak sestre Marije Jožefe). Kadar se je obolenje po limfnih poteh razširilo navzgor proti vratu lahko na levi strani supraklavikularno zatipamo povečano bezgavko (Virchow-ova bezgavka). Pri bolnikih, ki težko dihajo in imajo ob perkusiji zamolkline v področju enega ali obeh spodnjih delov pleuralne votline, lahko posumimo na nabiranje tekočine v pleuralni votlini (fluidothorax), kar lahko pri bolniku z napredovalim rakom želodca govori za karcinozo plevre (2).

DIAGNOSTIKA

Presejalnih sistemov za iskanje zgodnjih oblik žleznega raka želodca po vzoru Japonske (endoskopija, rentgenski pregled želodca z dvojnimi kontrastom) v naši državi pa tudi drugod v zahodnem svetu ne izvajamo. Pri sumu na rakavo obolenje želodca je preiskava izbora endoskopski pregled (ezofago-gastro-duodenoskopija) z odščipom sumljivega tkiva za histološki pregled. Ko je bolezen endoskopsko ugotovljena in histološko potrjena je potrebno sprožiti diagnostični postopek, ki zajema:

- natančno anamnezo in klinični pregled bolnika,
- osnovne laboratorijske preiskave krvi (krvna slika, proteinogram, ionogram, urea, kreatinin, jetrni testi, krvni sladkor),
- teste strjevanja krvi (protrombinski čas, trombinski čas, število trombocitov),
- določitev krvne skupine,

- tumorske označevalce (CEA, Ca 19-9, CA 72-4),
- opredelitev lokalne in sistemske zamejitev obolenja s slikovnimi preiskavami (ultrazvok, endoskopski ultrazvok, računalniška tomografija trebuha in prsnega koša, pozitronska emisijska tomografija),
- ustrezne mere za opredelitev splošne sposobnosti takega bolnika in po potrebi ustrezna medicinska priprava bolnika za zdravljenje (EKG, konzilij z internistom, anesteziologom in fiziatrom),
- psihološka podpora.

Z natančno anamnezo in kliničnim pregledom bolnika lahko pridobimo dragocene podatke (alergije, dodatne bolezni, prešnje operacije, zdravila, stanje prehranjenosti, hidriranost, prekrvljenost itd.) ter si že na osnovi teh podatkov ustvarimo dobro sliko o obolenju samem in o splošni sposobnosti za zdravljenje (38). To nadgradimo z osnovnimi laboratorijskimi preiskavami krvi in testi strjevanja krvi (prisotnost anemije, motene funkcije posameznih organov itd.). Tumorski označevalci CEA in Ca 19-9 so povišani pri približno polovici bolnikov z žleznim rakom želodca. Kadar so zelo povišani so lahko odraz visoke agresivnosti obolenja. Po kurabilni resekciji običajno padejo na normalne vrednosti. Pri takih bolnikih je ponovno povišanje označevalcev v obdobju po operaciji lahko odraz ponovitve obolenja (24, 39). Za opredelitev lokalne zamejitev obolenja se najpogosteje poslužujemo endoskopskega ultrazvoka (EUZ) in računalniške tomografije (CT) ali magnetne resonančne preiskave (MR). EUZ je lahko ob dobro usposobljenem preiskovalcu zelo koristna metoda za ugotavljanje globine tumorske infiltracije na sami steni želodca in za ugotavljanje sumljivih bezgavk v okolici tumorja. Zamejitev ugotovljena z EUZ se ujema s patohistološkim stadijem pri več kot 82 % bolnikov (40,41). CT ni tako natančna preiskava za ugotavljanje globine infiltracije na steni želodca (< 70 %), dobro pa pokaže velikost tumorja in preraščanje v druge organe, ascites, bezgavke (natančnost v velikem razponu: 25–85 %) in metastaze v jetrih ter pljučih (42). Za opredelitev lokalne zamejitev je nepogrešljiv pri tumorjih ezofago-gastričnega prehoda. V preteklosti smo se zadovoljili z ultrazvočno

(UZ) preiskavo trebuha pri opredelitvi sistemske zamejitev raka želodca in smo računalniško tomografijo (CT) indicirali fakultativno (z UZ abdomna utemeljen sum na ascites ali jetrne metastaze), v zadnjem času pa se kot standard za sistemske in lokalno zamejitev obolenja uveljavlja CT preiskava trebuha in pljuč (42). Pozitronska emisijska tomografija s CT (PET CT) je lahko v pomoč predvsem v nejasnih primerih suma na sistemski razsoj obolenja (43). Takoj je potrebno pričeti za posameznega bolnika prirejeno, medicinsko pripravo za kirurško in onkološko zdravljenje. Ta zajema ustrezno fizioterapevtsko in respiratorno pripravo na eni strani, hkrati pa je potrebno začeti tudi z nutričijsko podporo, in to ne samo pri že evidentno kahektičnih bolnikih.

KLASIFIKACIJE ŽLEZNEGA RAKA ŽELODCA

Zgodnji in napredovali rak želodca

Zgodnji rak želodca (early gastric cancer) je takšen tumor, ki v globino stene želodca ne prerašča preko submukoze, ne glede na to ali so bezgavke zajete z metastazami ali ne. Kadar se tumor razrašča samo v mukozi je pogostost metastaz v bezgavkah < 5 %, če pa se razrašča tudi v submukozi, je pogostost metastaz okoli 20 %. Več kot polovica zgodnjih rakov želodca je lociranih v spodnji tretjini želodca. V 5–8 % se pojavljajo multicentrično (23, 34). Kadar tumor prerašča preko submukoze v mišično plast govorimo o napredovalem raku (advanced gastric cancer). Verjetnost metastaz v bezgavkah raste z globino infiltracije na steni želodca (T2: 40 %; > T2: 70–90 %) (23, 34).

Naša analiza je pokazala, da je v zadnjem obdobju (P3) prišlo do porasta zgodnjega raka želodca na 23,9 % (tabela 2).

Endoskopska klasifikacija zgodnjega raka želodca

Na osnovi makroskopskega izgleda pri endoskopiji delijo japonski avtorji zgodnjega raka v:

- Tip I: raste nad nivo notranje svetline.

- Tip II a: raste nekoliko dvignjen nad nivo notranje svetline.
- Tip II b: raste v nivoju notranje svetline.
- Tip II c: raste nekoliko pod nivo notranje svetline.
- Tip III: raste pod nivojem notranje svetline.

Na Japonskem odkrijejo pri 70 % bolnikov z rakom želodca v fazi zgodnjega raka. Ta odstotek je veliko nižji v Zahodem svetu in znaša 15–20 % (44). Bolniki z zgodnjim rakom želodca imajo zelo dobro prognozo saj je po japonskih avtorjih 5-letno preživetje več kot 98 % (45, 46).

Patološka klasifikacija napredovalega raka želodca po Borrmann-u

Napredovali rak želodca je vsak rakast tumor želodca, ki prerašča preko submukoze v ostale sloje stene želodca. Glede na makroskopski izgled napredovalega raka želodca na steni želodca ga delimo po Borrmann-u na:

- Borrmann I (polipozen),
- Borrmann II (polipozno-ulcerozni),
- Borrmann III (ulcerozno-infiltrativen),
- Borrmann IV (infiltrativen).

Intestinalni tip se pogosteje pojavlja kot Borrmannov tip I in II, difuzni tip pa kot III in IV. Tumorji tipa I in II po Borrmannu so zelo pogosto dobro diferencirani tumorji, tumorji tipa III in IV pa so pogosto slabše diferencirani (32, 47).

Histološka klasifikacija po WHO

Histološka tipizacija žleznega raka (adenokarcinoma) želodca se vrši na osnovi priporočil WHO (39). Rak želodca predstavlja 95–97 % vseh malignomov želodca. To so po definiciji maligni tumorji žleznega epitelija, sestavljeni iz tubularnih, acinar- nih ali papilarnih struktur. Velik del karcinomov kaže različno histološko zgradbo v različnih delih tumorja. Tumor klasificiramo po WHO klasifikaciji glede na tip, ki v tumorju prevladuje. Po WHO klasifikaciji ločimo tubularni adenokarcinom, papilarni

adenokarcinom, mucinozni adenokarcinom, pečatnocelični adenokarcinom, adenoskvamozni, drobnocelični in nediferencirani. V dveh nemških multicentričnih študijah je bilo 45–50 % tubularnih adenokarcinomov, 15–20 % pečatnoceličnih karcinomov, 5–10 % papilarnih in 5–10 % mucinoz- nih, in manj kot 5 % nediferenciranih. Ostali tipi predstavljajo manj kot 1 % karcinomov želodca (48, 49). Po podatkih iz literature, WHO histološka klasifikacija nima večjega napovednega pomena.

Klasifikacija po Lauren-u

Na osnovi razlik v celični strukturi in načina razraščanja je leta 1965 Lauren razdelil raka želodca v dve grupi: intestinalni in difuzni tip. Približno 46 % rakov želodca je intestinalnega, 36 % difuznega in 18 % mešanega tipa. Ta klasifikacija je pomembna pri načrtovanju zdravljenja (11).

- Intestinalni tip raka

Intestinalni tip raste kot dokaj dobro omejena tumorska masa celic, ki so podobne intestinalnim stebričastim celicam. Tumorske celice so dobro ali zmerno diferencirane, reaktivni vnetni odgovor je močno izražen, celična kohezija je ohranjena, tumor pa je običajno ostro omejen od okolice. Nastaja na vnetno okvarjeni in z displazijo spremenjeni sluznici želodca pretežno pri starejših ljudeh. Ker ta oblika raka prevladuje v rizičnih okoljih ga imenujejo epidemičen tip (35, 50).

- Difuzni tip raka

Difuzni tip raste manj dobro razmejeno od okolnega tkiva kot intestinalni tip in se širi v sluznici in tudi v globjih slojih želodca v vse smeri od osnovnega tumorja, kohezija med celicami je slaba, tumorski rob pa je slabo omejen od okolnega zdravega tkiva. Nastane na nevnetno spremenjeni sluznici in je pogojen z genetskimi faktorji. Imenujejo ga tudi endemski tip (35, 50).

– Mešani tip raka

O mešanem tipu (15–20 %) govorimo kadar so prisotne značilnosti difuznega in intestinalnega tipa. Širjenje intestinalnega in difuznega tipa raka želodca po steni želodca je različno. Pri intestinalnem tipu napredovalega raka želodca najdemo rakaste celice le še nekaj milimetrov vstran od makroskopsko vidnega roba tumorja. Drugače je pri napredovalem difuznem tipu, kjer lahko najdemo otočke rakastih celic predvsem v subserozi in submukozi še nekaj centimetrov proč od makroskopskega roba tumorja. Iz tega izhaja diferenciran pristop pri planiranju obsežnosti resekcije. Zaželjeni proksimalni varnostni rob pri intestinalnem tipu je 4–5 cm pri difuznem pa 8–10 cm. Ob upoštevanju teh principov lahko dosežemo približno enako 5-letno preživetje pri obeh tipih raka želodca (51). Izsledki naše analize za 25 letno obdobje izkazujejo intestinalni tip v 47,9 %, difuzni v 31,4 % in mešani tip v 20,6 % in ne izkazujejo upada intestinalnega tipa raka želodca kot poročajo nekateri avtorji (12,13,14).

Klasifikacija glede na stopnjo diferenciranosti rakavih celic

Stopnja diferenciranosti tumorja se določa glede na morfološko podobnost tumorja s tkivom, iz katerega tumor izhaja in glede na stopnjo mitotske aktivnosti jedra ter eventuelnih jedrnih anomalij tumorskih celic. Kadar so v tumorskem tkivu prisotne celice z različno diferenciacijo ga klasificiramo na najvišjo stopnjo. Pri tumorjih, pri katerih je možna diferenciacija se ta izraža v stopnjah od G1 do G4 po WHO klasifikaciji (52). Pečatnocelični karcinomi se uvrščajo v G 3, nediferencirani pa v G 4. Intestinalni tip je glede na diferenciranost večinoma G1 ali G2 redko G3, pri difuznem tipu pa je diferenciranost slabša i ustreza G3 in G4 (52). Pogostost posameznega tipa diferenciranosti in incidenca posameznih stopenj diferenciacije glede na izsledke naše analize diferenciacije je podana v tabeli 1.

Klasifikacija po TNM in UICC

Razširjenost tumorja najbolje ovrednotimo s pomočjo TNM klasifikacije, ki opredeli obseg boleznih glede na primarni tumor (T), njegovo razširitev v regionalne bezgavke (N) in oddaljene metastaze (M). V svetu je najbolj uveljavljena UICC (Union Internationale Contre le Cancer) TNM klasifikacija, ki je usklajena z AJCC (American Joint Committee of Cancer) klasifikacijo, na Daljnem Vzhodu pa uporabljajo nekoliko drugačno JCGC (Japanese Classification of Gastric Carcinoma) klasifikacijo (32). Pri klinični klasifikaciji dodamo TNM oznakam predpono -c-, pri patološki klasifikaciji, ki je najbolj natančna in dokončna, pa -p-. V primeru, da ocena primarnega tumorja ni možna označimo stadij z x (pTx, pNx, pMx). Pri bolnikih po neoadjuvantni onkološki terapiji se pripiše predpono -y-. Do sedaj je bila aktualna zadnja UICC klasifikacije iz leta 2010 (53), prav sedaj (januar 2017) pa je prišla v veljavo nova UICC klasifikacija, ki se v nekaterih pogledih razlikuje od prejšnje (54). Kot preraščanje na sosednje organe se šteje direktna tumorska infiltracija vranice, kolona transversuma, jeter, prepone, trebušne slinavke, trebušne stene, nadledvične žleze, ledvice, tankega črevesa in retroperitoneja. Omentum majus, omentum minus, dvanajstnik in požiralnik ne spadajo med sosednje organe želodca. Intramuralno širjenje iz želodca v dvanajstnik ali požiralnik klasificiramo glede na največjo globino tumorske infiltracije na katerem koli mestu. UICC TNM klasifikacija že od leta 1997 pri raku želodca loči tri kategorije glede zasevanja v regionalne bezgavke (N1, N2, N3) (tabela 3). Ocenjuje se skupno število regionalnih bezgavk z metastazami in skupno število odstranjenih bezgavk. Po novi klasifikaciji se adenokarcinomi želodca dva cm pod ezofago-gastričnim prehodom uvrščajo kot tumorji želodca, tisti višje pa kot tumorji požiralnika. V primerjavi s predhodno klasifikacijo so razlike tako glede zamejitve tumorske infiltracije na steni želodca (T), kakor tudi glede stadija (N) bezgavk (tabela 2 in 3) (54). Pogoji za pravilno ocenitev stadija glede metastaz v bezgavkah je najmanj 16 pregledanih bezgavk. Za določitev pN je pomembno

Tabela 5. Ocena končnega stadija po UICC klasifikaciji 2017
Table 5. UICC classification 2017

0	Tis	N0	M0
Stadij I A	T1	N0	M0
Stadij I B	T1 T2	N1 N0	M0 M0
Stadij II A	T1 T2 T3	N2 N1 N0	M0 M0 M0
Stadij II B	T1 T2 T3 T4a	N3a N2 N1 N0	M0 M0 M0 M0
Stadij III A	T2 T3 T4a T4a T4b	N3a N2 N1 N2 N0 N2	M0 M0 M0 M0 M0
Stadij III B	T1 T2 T3 T4a T4b T4b	N3b N3b N3a N3a N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0 M0
Stadij III C	T3 4a T4b T4b	N3b N3b N3a N3b	M0 M0 M0 M0
Stadij IV	Vsak T	Vsak N	M1

število prizadetih bezgavk. Zasevki v bezgavke paraaortalno, ob mezenterijalnem pediklu in retropankreatično se ocenjujejo kot oddaljene metastaze (M1) (36). Po UICC TNM klasifikaciji opazujemo le prisotnost oddaljenih metastaz ne glede na lokalizacijo (tabela 4). UICC klasifikacija zajema stadije od I do IV s podskupinami a in b v UICC stadiju I in III. Stadij oblikujemo na osnovi dokončne patohistološke zamejitve po TNM klasifikaciji (pTNM). V posamezni skupini UICC klasifikacije so tisti pTNM stadiji, ki imajo podobno prognozo glede preživetja (54). S črko R označujemo ali je bila resekcija kurabilna (R0) ali pa ne (R1 ali R2). Po pregledu patohistološkega preparata pri kurabilni resekciji ne najde niti mikroskopsko majhnih ostankov tumorja. Pri nekurabilni resekciji pa so vidni makroskopski

ostanki tumorja v preparatu (R2), ali pa so vidni mikroskopski ostanki tumorja v resekcijskem robu tumorja (R1). Resekcija globalno ni radikalna, kadar so prisotne oddaljene metastaze, ki niso bile odstranjene, neglede na to ali je bila resekcija lokalno izvršena kurabilno.

Podatki iz lastne analize (za P3) glede zamejitve tumorskega procesa na želodcu (T) za zamejitev v bezgavkah (N) in delež bolnikov z oddaljenimi zasevki (M) so podani v tabelah 2–4. V 25 letnem obdobju skupaj je bila stopnja kurabilnih (R0) resekcij želodca 92,2 %. Pri 1,6 % je bila resekcija R1, pri 6,1 % pa R2. Delež nekurabilnih resekcij (R1 in R2) je od P1 (15,7 %) postopoma (P2: 7,3 %) padel na 2 % v P3 ($p < 0,0001$).

KIRURŠKI VIDIKI ZDRAVLJENJA

Zaenkrat še vedno velja, da lahko samo s kurabilno kirurško resekcijo (R0) nudimo bolnikom z žleznim rakom želodca upanje na dolgoročno preživetje. Ali bo le ta izvedljiva je odvisno od zamejitve rakavega obolenja na želodcu in od splošne sposobnosti bolnika za operacijo. Dodatne možnosti zdravljenja nudita kemo (KT) in radioterapija in kombinacija obeh (KRT). Namen dodatnega onkološkega zdravljenja je izboljšanje rezultatov kurabilnega kirurškega zdravljenja. Najpogosteje se v Evropi kakor tudi pri nas izvaja kemoterapija po načelu perioperativne kemoterapije. Perioperativna radio-kemoterapija se izvaja v študijskih okvirih. Pri bolnikih kjer kurabilno zdravljenje ni več mogoče je potrebno usmeriti vse sile v učinkovito paliativno zdravljenje. Včasih je za potrebe paliativnega zdravljenja smiselna tudi kemo ali radioterapija.

Osnovni principi standardizirane radikalne gastrektomije z limfadenektomijo

Cilj operacije je R0 resekcija (zagotoviti 4–5 cm prosti kirurški rob pri intestinalnem tipu ali 8–10 cm prosti rob pri difuznem tipu raka po Laurenu) in D2 limfadenektomijo (2, 4, 6, 11, 33). Limfadenektomija je opredeljena kot D1 pri odstranitvi bezgavk iz prve lože (bezgavke 1–6), kot D2 pa pri dodatni odstranitvi bezgavk druge lože (bezgavke 7–12 in 13 brez

bezgavke 10) ali kot D3, pri čemer odstranimo poleg bezgavk prve in druge še bezgavke tretje lože (bezgavke 13–20). Da bi dosegli zastavljene cilje, se pri večini prepilorično lokaliziranih tumorjev ter pri antralno lokaliziranih tumorjih intestinalnega tipa, odločamo za distalno subtotalno gastrektomijo. Pri tumorjih proksimalnih dveh tretjin želodca ter pri večini antralnih tumorjev difuznega tipa pa je indicirana totalna gastrektomija. Pri tumorjih v proksimalni tretjini ki zajemajo kardijo (EGP tip 2 in 3) praviloma razširimo resekcijo na spodnjih 5–10 cm požiralnika. Med ostale redkeje uporabljene metode spada proksimalna resekcija želodca, ki jo izvajamo samo pri izbranih bolnikih s tumorji v proksimalni tretjini želodca. Glede na to, da je vedno več tumorjev želodca v zgornjih dveh tretjinah želodca, je totalna gastrektomija (z ali brez distalne ezofagektomije) najpogosteje izvajana resekcija (2, 4, 33). Najpogostejše vrste operacij opravljene v na Oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo UKC Maribor so podane v tabeli 6.

Standarden obseg limfadenektomije pri napredovalem resektabilnem raku želodca je D2 limfadenektomija. To pomeni, da odstranimo vse bezgavke I in II reda. Razširitev na tako imenovano D3 limfadenektomijo opravimo le izjemoma, saj do sedaj ni jasnih poročil o njeni prednosti (33, 48, 55, 56). Pri bolnikih s tumorjem v ezofagogastričnem prehodu je potrebno v limfadenektomiji zajeti tudi bezgavke v retroperitoneju levo od aorte (bezgavke 16 po japonski klasifikaciji), in bezgavke iz paraezofagealnega področja v spodnjem mediastinumu (bezgavke 20, 110 in 111 po japonski klasifikaciji) (31, 32).

Kadar gre za tumor blizu pilorusa je smiselno odstraniti bezgavke v področju hepatoduodenalnega ligamenta in za glavo trebušne slinavke (bezgavke 12 in 13 po japonski klasifikaciji) (31, 32). D2 limfadenektomija se je izkazala kot smiselna predvsem v določenih stadijih napredovalega raka želodca (UICC II in III a), kar potrjujejo številna poročila v literaturi pa tudi poročila iz obeh kliničnih centrov v Sloveniji (4, 6, 33). Ne glede na to, da razpolagamo s sodobnimi slikovnimi preiskavami, ki nam podajo soliden vpogled v stanje zamejitve obolenja in dovoljujejo odločitev glede neoadjuvantnega onkološkega zdravljenja, vendar pa v večini primerov še ne dovoljujejo prilagojene limfadenektomije. Izjema je zgodnji rak želodca brez sumljivih bezgavk. Z računalniško podprtim sistemom po Maruyami lahko do določene mere ocenimo verjetnost metastaz v bezgavkah v odvisnosti od mesta tumorja in globine infiltracije tumorja. Ta sistem načeloma omogoča prilagojen obseg limfadenektomije posameznega bolnika. V praksi se ta sistem uporablja v nekaterih centrih v svetu, predvsem na Japonski. O uporabi tega sistema v praksi obstajajo že poročila tudi iz Slovenije (57). Rekonstrukcija kontinuitete prebavne cevi se opravi pri distalni subtotalni gastrektomiji po tipu Bilroth II ali pa po tipu izolirane vijuge po Roux-u. Pri totalni gastrektomiji rekonstruiramo kontinuiteto po tipu izolirane vijuge po Rouxu. Alternativa tem metodam rekonstrukcije je lahko interponat z vijugo tankega črevesa (4, 6). Vrste in število opravljenih resekcij želodca opravljenih v okviru naše študije v 25 letnem obdobju so podane v tabeli 6. pri 70,6 % bolnikih je bila opravljena D2 limfadenektomija.

Tabela 6. Vrste resekcij pri bolnikih z žleznim rakom želodca (n=1242, 1. januar 1997 – 31. avgust 2016)
Table 6. Typ of operations performed (n=1242, 1st January 1997 – 31st August 2016)

Vrsta operacije	Število	%
Distalna gastrektomija	387	31,2 %
Totalna gastrektomija	688	55,4 %
Totalna gastrektomija z distalno ezofagektomijo	97	7,8 %
Resekcija krna želodca	32	3,1 %
Proksimalna resekcija	38	2,7 %

Multivisceralne resekcije

Multivisceralne resekcije so resekcije želodca, pri katerih je potrebno odstraniti še katerega od sosednjih organov, kadar obstaja utemeljen sum za infiltracijo s primarnim tumorskim procesom. Indicirane so samo, kadar dosežemo s tem R0 resekcijo. Predpogoj za to je, da je bolnik v dovolj dobrem splošnem stanju. Dodatno opravljena splenektomija ne šteje kot multivisceralna resekcija (24).

Rezultati iz lastne analize govorijo, da je bila multivisceralna resekcija izvedena pri skupno 109 bolnikih (9,4 %) (najpogosteje levi del trebušne slinavke in/ali kolon transversum) (6). Stopnja kirurških zapletov je bila po multivisceralnih resekcijah nekoliko vendar nepomembno višja (17,4 % Vs. 11,6 %; $p = 0,052$). Enako velja za 90-dnevna mortaliteto (10,6 % Vs. 9,9 %; $p = 0,457$) medtem, ko je bila 30-dnevna mortaliteta celo pomembno nižja po multivisceralni resekciji (0,9 % Vs. 5,3 %; $p = 0,019$). O podobnih rezultatih poročajo tudi iz drugih centrov (58, 59).

Strategija multimodalnega principa zdravljenja glede na stadij

Zaenkrat je v Sloveniji standardna terapija resektabilnega raka želodca kurabilna (R0) resekcija. Pri bolnikih v stadiju T več kot 2a in /ali N več kot 0 je indicirana še adjuvantna KRT (4,60,61). Pri bolnikih, kjer ugotovimo lokalno neresektabilen proces, pristopimo h KRT. Po nekaj ciklusih KRT stopnjo odgovora presodimo s slikovnimi preiskavami. V primeru, da se izkaže proces kot resektabilen pristopimo h operaciji s ciljem R0 resekcije (60). V zadnjem času je vse več poročil o za posameznega bolnika prikrojenem zdravljenju. Tako npr. v Nemčiji priporočajo, da se pri začetnem raku želodca (UICC I) izvede manj invaziven postopek v smislu endoskopske tumorske ablacije ali laparoskopske klinaste resekcije (56). Pri bolnikih v stadiju več kot UICC Ia in manj kot UICC IIIb je smiselna R0 resekcija želodca in D2 limfa-

denektomija. Kadar se dokončna zamejitev pokaže kot stadij več kot T2 in več kot N0 sledi adjuvantna kemoradioterapija. Pri bolnikih v stadiju IIIb in več se zdravljenje začne z neoadjuvantno kemoradioterapijo. Če je po neoadjuvantni KRT obolenje resektabilno se pristopi h operaciji s ciljem R0 resekcije. V odvisnosti od dokončne zamejitve ($> T2$ in $> N0$) lahko sledi še adjuvantna KRT (24, 60, 61). Takšen selektiven pristop pa zahteva dobro predoperativno zamejitev (EUZ, CT, NMR), ki ni povsod dosegljiva. Od leta 2010 naprej smo na naši kliniki v sodelovanju z Onkološkim inštitutom v Ljubljani in kasneje tudi z Onkološkim oddelkom UKC Maribor pričeli s principom perioperativne kemoterapije, do takrat pa smo od leta 2000 izvajali adjuvantno onkološko zdravljenje, ki je praviloma zajemalo kemo in radioterapijo (9, 58, 59). Dodatnega onkološkega zdravljenja je bilo načelno deležnih 43,3 % bolnikov po R0 resekcijah, vendar pa je bilo onkološko zdravljenje izpeljano po načrtu in popolno le 33,7 %.

Paliativno kirurško ukrepanje

Za paliativno operativno terapijo se odločamo pri grozeči ali pa že obstoječi komplikaciji (stenoza, krvavitev). Če je bolnik v dobrem splošnem stanju in če lokalne okoliščine to dovoljujejo se bomo odločili za resekcijsko terapijo. Na vsak način je zaželeno, da anastomoze formiramo v zdravem področju. Alternativa resekciji pri stenozni je pri nižje ležečih tumorjih obvozna gastroentero anastomoza. Upoštevati je potrebno podatek iz literature, ki govori da je pričakovano preživetje bolnikov po paliativnih postopkih okrog 6 mesecev. Izbrati moramo zato takšno metodo paliacije po kateri bo rehabilitacija čim krajša in kvaliteta preostalega življenja tem boljša (62–64).

Naši rezultati so pokazali, da je R2 resekcija želodca smiselna le pri izbranih bolnikih z obstrukcijo ali krvavitvijo starih manj kot 66 let, s solidnim splošnim stanjem ($ASA < 3$) in brez difuzne karcinoze.

Zapleti in umrljivost po operacijah

Čeprav je bil z bolj radikalnim kirurškim pristopom pri zdravljenju raka želodca dosežen velik napredek glede dolgoročnega preživetja (5-letno preživetje preko 50 % v P3), pa zapleti po tovrstnih kirurških posegih lahko predstavljajo problem, ki lahko kompromitira sicer dobre rezultate glede dolgoročnega preživetja in kakovosti življenja, na kar so opozorili avtorji tako iz zahoda, kot iz vzhoda (65,66). Pogostost vseh pooperativnih zapletov in umrljivost po gastrektomijah je v razponu med 10–46 % in 0,5–16 % (3, 6, 24). Pri analizi morbiditete smo upoštevali vse zaplete več kot stopnja I po Clavien-Dindo klasifikaciji. Rezultati lastne analize zapletov po 1242 resekcijah želodca zaradi raka želodca za obdobje 25 let kažejo, da so se zapleti pojavili pri skupno 24 % bolnikov. Vseh splošnih zapletov je bilo 12,3 %, kirurških pa 14,6 %, Najtežji kirurški zapleti in umrljivost po zapletih so podani v tabeli 7. Rezultati glede pogostnosti in strukture zapletov iz naše analize se v glavnem pokrivajo z rezultati vzhodnih in nekaterih zahodnih avtorjev (66,67). Pri vseh operiranih so bili moški spol, splenektomija, limfadenektomija in multivisceralna resekcija pomembni dejavniki za nastop kirurškega zapleta po resekciji zaradi raka želodca (spol: 13,6 % Vs. 9,4 %; $p = 0,018$, splenektomija: 17 % Vs. 10,1 %; $p = 0,001$, limfadenektomija: 13,6 % Vs. 9 %; $p = 0,011$, multivisceralna resekcija: 17,7 % Vs. 11,6 %; $p = 0,046$). Splošni zapleti so bili pogojeni s starostjo in vrsto gastrektomije (starost: 69,3 +/- 9 let Vs. 66,3 +/- 10 let; $p = 0,037$, proksi-

malne resekcije z ali brez distalne ezofagektomije; $p = 0,001$). V skupini bolnikov po R0 resekcijah je bila skupna 30 in 90-dnevna umrljivost 4 % in 7,8 %, v zadnjem 7 letnem obdobju naše študije pa sta upadli na 2 % in 5,9 % ($p = 0,001$ in $P = 0,004$). 30-dnevna mortaliteta je bila nižja v P3, višja pri starejših, višja pri slabši splošni sposobnosti (ASA) nižja pri bolj obsežni limfadenektomiji (D2) (P 3- P1: 2 % Vs. 3,7 % Vs. 7,5 %; $p = 0,001$, starost: 71,85 +/- 10 let Vs. +/- 64,5 +/- 12 let; $p < 0,0001$, ASA 3-1: 8,8 % Vs. 4,2 % Vs. 0,9 %; $p < 0,0001$, D 2-1: 2,8 % Vs. 6,8 %; $p = 0,002$). Enaki faktorji so vplivali na 90-dnevno mortaliteto. (P 3 -1: 5,9 % Vs. 6,9 % Vs. 12,2 %; $p = 0,005$, starost: 69,4 +/- 12 let Vs. 64,4 +/- 12 let; $p < 0,0001$, ASA: 14,2 % Vs. 7,4 % Vs. 4,9 %; $p < 0,0001$, D3-1: 6,5 % Vs. 11 %; $p = 0,009$). Bolniki, ki so preživeli kirurški ali splošni zaplet so se lahko nadejali primerljivega dolgoročnega preživetja (P3, $n = 387$, $p^{\text{krk.kompl}} = 0,741$, $p^{\text{spl.kompl}} = 0,221$). Dejstvo je, da bo do zapletov prihajalo tudi v prihodnosti, bistveno pa je, kakšen pristop ima kirurška ekipa za želodec, do zapletov in kakšne so institucionalne možnosti reševanja takšnih zapletov.

PROGNOZA

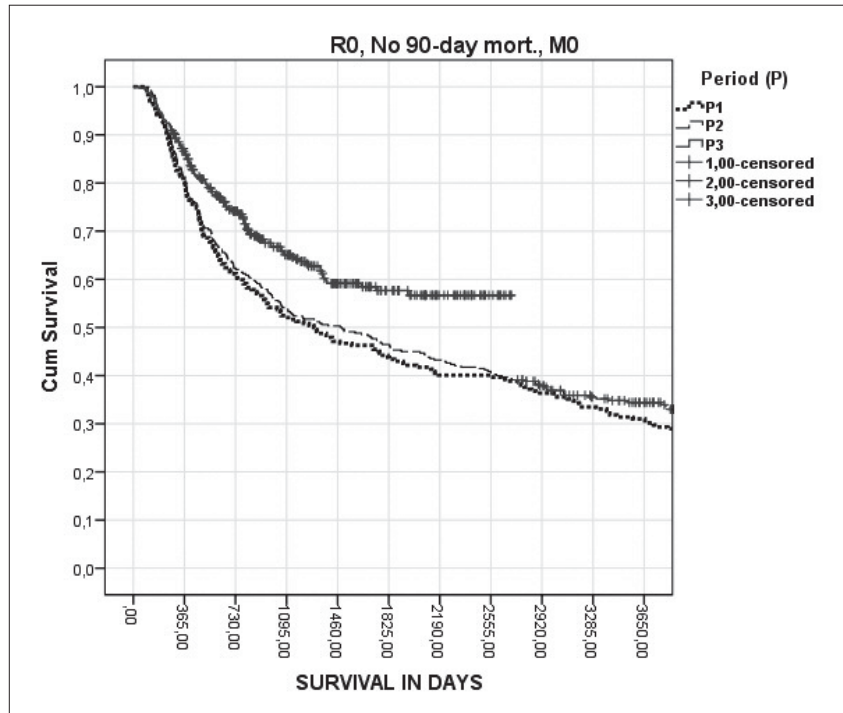
V zadnjih 20 letih se je tudi v zahodnem svetu spremenil pristop oziroma strategija pri zdravljenju žleznega raka želodca, saj so bili sprejeti principi standardizirane radikalne resekcije z D2 limfadenektomijo podobno kot na Japonskem. Tam je princip radikalnega kirurške resekcije z limfadenektomijo že dalj časa standardiziran in posledica so

Tabela 7. Vrste najtežjih kirurških zapletov in 90-dnevna umrljivost v UKC Maribor ($n=1242$, 1. januar 1997 – 31. avgust 2016)
Table 7. Severe surgical complications and 90-day mortality in UMC Maribor ($n=1242$, 1st January 1992 – 31st August 2016)

	n	%	90-dnevna mortaliteta v %
Popustitev krna dvanajstnika	9/1099	0,8	60
Popustitev entero entero anastomoze	3/1099	0,2	66,7
Popustitev gastro entero anastomoze	6/387	1,5	66,7
Popustitev ezofago jejuno anastomoze	10/817	1,2	80
Popustitev ezofago gastrične anastomoze	0/38	0	-

zelo dobri rezultati kirurškega zdravljenja v smislu dolgoročnega preživetja. Te principe smo sprejeli tudi v naši ustanovi. (32, 44). Bolniki z žleznim rakom želodca imajo upanje na dolgoročno prognozo le v primeru, da je možna R0 resekcija. V treh obdobjih je 5-letno preživetje postopoma naraščalo in je za R0 resekcije v P3 doseglo 57,7 % (Log Rank = 0,032) v primerjavi s PI in P2 in to navkljub temu, da naša analiza preživetja zajema tudi bolnike z rakom kardije želodca Siewert II in III, ki praviloma niso zajete v poročilih večine poročil v literaturi (65). Pomembno napovedno vlogo glede dolgoročnega preživetja pri bolnikih po R0 resekciji v P3 je imelo splošno stanje bolnika (ASA) ($p = 0,003$), globina prodiranja (T) ($p < 0,0001$), nodalni stadij (N) ($p < 0,0001$), Laurenova klasifikacija ($p = 0,006$). Tudi na osnovi lastnih podatkov lahko ugotavljamo porast zgodnjega raka na skoraj 25 % v P3. V zadnjem času je v Evropi vedno več centrov, ki lahko predstavi rezultate kirurškega zdravljenja raka želodca, primerljive s tistimi iz dalj-

nega vzhoda (tabela 8). Tudi v Sloveniji smo pričra izboljšanju dolgoročnega preživetja po kirurškem zdravljenju. V zadnjih 16 letih pa so se rezultati še dodatno izboljšali. Temu botrujejo najverjetneje nekoliko zgodnejše zamejitve ob diagnozi, bolj učinkovita



Slika 1. 5-letno preživetje glede na obdobje študije po R0 reseciranih bolnikih z rakom želodca v UKC Maribor ($n = 991$; P1: 1992–2000, P2: 2001–2010, P3: > 2010)

Picture 1. 5-year survival regarding study period (P1–P3) in gastric cancer patients after R0 resection for gastric cancer in UKC MB ($n = 991$; P1: 1992–2001, P2: 2001–2010, P3: > 2010)

Tabela 8. Pričakovano 5 letno preživetje po UICC stadijih v Združenih državah Amerike, v Nemčiji, na Japonskem in v UKC Maribor (obdobje 1. januar 2000 do 31. december 2009) (* R0 resekcije, $n = 657$).

Table 8. 5-year survival regarding UICC stage in USA, Germany, Japan and UMC Maribor (from 1st January 2000 – 31st December 2009) (* R0 resection, $n = 657$).

UICC STADIJ	ZDA (n=6525)	Nemčija (n=1654)	Japonska (n=1679)	UKC Maribor (n=657*)
Stadij IA	60 %	85 %	96 %	85 %
Stadij IB	45 %	70 %	94 %	70 %
Stadij II	28 %	45 %	87 %	45 %
Stadij IIIA	15 %	30 %	60 %	38 %
Stadij IIIB	10 %	18 %	40 %	31 %
Stadij IV	5 %	10 %	10 %	13 %

onkološka terapija, zagotovo pa tudi standardizacija radikalnega kirurškega zdravljenja (slika 1). Domača poročila iz obeh kliničnih centrov kažejo na to, da smo glede dolgoročnega preživetja, pooperativne obolevnosti in umrljivosti nivo razvitih centrov v zahodnem svetu že dosegli (tabela 8) (4, 6, 60, 61).

Literatura

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):87–108.
- Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg.* 2005 Jan;241(1):27–39.
- Primic Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Epidemiologija karcinoma želodca. In Potrč S, Hazabent M, Gajzer B.; p. 1–11.
- Gajzer B, Ivanec A, Horvat M, A C, Potrč S. Rezultati standardiziranega multimodalnega zdravljenja bolnikov z resektabilnim rakom želodca. In Potrč S, Hazabent M, Gajzer B; p. 96–107.
- Rak v Sloveniji 2013. Onkološki Inštitut Ljublj. 2016;: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije.
- Potrč S, Kavalarič R, Hajdinjak T, Horvat M, Vidović D, Gadžijev E. What have we learned from surgical treatment of gastric adenocarcinoma? A comparison of two periods. *Wien Klin Wochenschr.* 2004;116 Suppl 2:56–9.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jan 1;66(1):7–30.
- Orditura M, Galizia G, Lieto E, De Vita F, Ciardiello F. Treatment of esophagogastric junction carcinoma: an unsolved debate. *World J Gastroenterol.* 2015 Apr 21;21(15):4427–31.
- Sandler S. Esophagogastric junction and gastric adenocarcinoma: neoadjuvant and adjuvant therapy, and future directions. *Oncol Williston Park N.* 2014 Jun;28(6):505–12.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francis S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23–34.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31–49.
- Compare D, Rocco A, Nardone G. Screening for and surveillance of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 14;20(38):13681–91.
- Ford AC, Forman D, Hunt R, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 22;(7):CD005583.
- Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2014 May;23(5):700–13.
- Malnick SDH, Melzer E, Attali M, Duek G, Yahav J. Helicobacter pylori: friend or foe? *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 21;20(27):8979–85.
- Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology.* 2015 Apr;148(4):719–731.e3.
- Bae J-M, Kim EH. Helicobacter pylori Infection and Risk of Gastric Cancer in Korea: A Quantitative Systematic Review. *J Prev Med Public Health Yebang Uihakhoe Chi.* 2016 Jul;49(4):197–204.
- Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001 Sep;49(3):347–53.
- Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, Barros H. Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC.* 2011 Mar;22(3):375–87.
- Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016 Sep;4(9):e609–616.
- Tepeš B. Etiologija raka želodca in možnosti preventive. In Maribor, Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B Simpozij z mednarodno udeležbo na temo Maligna obolenja želodca : [zbornik predavanj]; 2009. p. 12–32.
- Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1994;61:1–241.
- Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012 Jan;44(1):74–94.
- Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. Magenkarzinom. In: *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie.* Springer; 2006. p. 445–81.
- Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med.* 2016 Mar;31(2):201–9.
- Pryczynicz A, Bandurski R, Guzińska-Ustymowicz K, Niewiarowska K, Kemon A, Kędra B. Ménétrier's disease, a premalignant condition, with coexisting advanced gastric cancer: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2014 Jul;8(1):441–5.
- Takeo S, Hashimoto T, Maki K, Shibata R, Shiwaku H, Yamana I, et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 14;20(38):13734–40.

28. Thorban S, Böttcher K, Etter M, Roder JD, Busch R, Siewert JR. Prognostic factors in gastric stump carcinoma. *Ann Surg.* 2000 Feb;231(2):188–94.
29. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ.* 2004;(157):327–49.
30. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998 Nov;85(11):1457–9.
31. Rosa F, Costamagna G, Doglietto GB, Alfieri S. Classification of nodal stations in gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:2.
32. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* 2011 Jun;14(2):101–12.
33. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am.* 2006 Oct;15(4):751–64.
34. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet Lond Engl.* 2016 26;388(10060):2654–64.
35. Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(4):651–74.
36. Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A, D'Ugo D, Galasso E, Marrelli D, et al. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. *World J Gastroenterol.* 2016 Mar 14;22(10):2875–93.
37. Sarbia M, Becker KF, Höfler H. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 2004 Aug;31(4):465–75.
38. Crea N, Di Fabio F, Pata G, Nascimbeni R. APACHE II, POSSUM, and ASA scores and the risk of perioperative complications in patients with colorectal disease. *Ann Ital Chir.* 2009 Jun;80(3):177–81.
39. Nilsson M. Postgastrectomy follow-up in the West: evidence base, guidelines, and daily practice. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* 2017 Mar;20(Suppl 1):135–40.
40. Polkowski M. Endosonographic staging of upper intestinal malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(5):649–61.
41. Puli S-R, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008 Jul 7;14(25):4011–9.
42. Podkrajšek M. Ocena razširjenosti raka želodca s CT in MR preiskavo. In Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B Simpozij z mednarodno udeležbo na temo Maligna obolenja želodca : [zbornik predavanj]; 2009. p. 69–75.
43. Lerut T. Esophageal surgery at the end of the millennium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Jul;116(1):1–20.
44. Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, Oda I, Hayashi K, Miyashiro I, et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer.* 2011 Oct;14(4):301–16.
45. Skok P. Endoskopski ultrazvok pri boleznih želodca. In Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B Simpozij z mednarodno udeležbo na temo Maligna obolenja želodca : [zbornik predavanj]; 2009. p. 58–69.
46. Youn HG, An JY, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010 Feb;17(2):448–54.
47. Shiozawa N, Kodama M, Chida T, Arakawa A, Tur GE, Koyama K. Recurrent death among early gastric cancer patients: 20-years' experience. *Hepatogastroenterology.* 1994 Jun;41(3):244–7.
48. Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg.* 1993 Aug;80(8):1015–8.
49. Rohde H, Gebbensleben B, Bauer P, Stützer H, Zieschang J. Has there been any improvement in the staging of gastric cancer? Findings from the German Gastric Cancer TNM Study Group. *Cancer.* 1989 Dec 15;64(12):2465–81.
50. Stachura J, Popiela T, Kulig J, Urbańczyk K, Heitzman J. Lauren's and Goseki's grade distribution does not change along with the progression from an early to advanced gastric carcinoma. *Pol J Pathol Off J Pol Soc Pathol.* 1998;49(3):151–3.
51. Cimerman M, Repse S, Jelenc F, Omejc M, Bitenc M, Lamovec J. Comparison of Lauren's, Ming's and WHO histological classifications of gastric cancer as a prognostic factor for operated patients. *Int Surg.* 1994 Mar;79(1):27–32.
52. Watanabe H, Jass J R, Sobin L H. Histological typing of oesophageal and gastric tumors. Vol. 2nd edition. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1990.
53. TNM_Classification_of_Malignant_Tumours_Website_15MAy2011.pdf [Internet]. [cited 2017 May 11]. Available from: http://www.uicc.org/sites/main/files/private/TNM_Classification_of_Malignant_Tumours_Website_15%20MAy2011.pdf
54. UICC TNM 8th Edition Errata_09.05.2017.pdf [Internet]. [cited 2017 May 11]. Available from: http://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/UICC_%20TNM%208th%20Edition%20Errata_09.05.2017.pdf
55. Kitajima M. Strategies for gastric cancer treatment in the twenty-first century: minimally invasive and tailored approaches integrating basic science and clinical medicine. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* 2005;8(2):55–8.
56. Parisi A, Nguyen NT, Reim D, Zhang S, Jiang Z-W, Brower ST, et al. Current status of minimally invasive surgery for gastric cancer: A literature review to highlight studies limits. *Int J Surg Lond Engl.* 2015 May;17:34–40.
57. Mekicar J, Omejc M. Napoved zasevanja raka želodca v regionalne bezgavke s pomočjo računalniške analize. In Maribor, Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B Simpozij z mednarodno udeležbo na temo Maligna obolenja želodca : [zbornik predavanj]; 2009. p. 188–208.

58. Tran TB, Worhunsky DJ, Norton JA, Squires MH, Jin LX, Spolverato G, et al. Multivisceral Resection for Gastric Cancer: Results from the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3):840–7.
59. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, Yohanathan L, Law C, Helyer L, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: a systematic review. *Gastric Cancer.* 2012;15(1):100–7.
60. Oblak I, Anderluh F, Velenik V. Po- in predoperativna radiokemoterapija raka želodca. In Maribor, Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B Simpozij z mednarodno udeležbo na temo Maligna obolenja želodca : [zbornik predavanj]; 2009. p. 158–66.
61. Ocvirk J. Sistemsko zdravljenje karcinoma želodca. In Maribor, Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B Simpozij z mednarodno udeležbo na temo Maligna obolenja želodca : [zbornik predavanj]; 2009. p. 147–57.
62. Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E, Bonenkamp JJ, van de Velde CJH, Dutch Gastric Cancer Group. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg.* 2002 Nov;89(11):1438–43.
63. Jeung HC, Rha SY, Jang WI, Noh SH, Chung HC. Treatment of advanced gastric cancer by palliative gastrectomy, cytoreductive therapy and postoperative intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg.* 2002 Apr;89(4):460–6.
64. Yoshikawa T, Kanari M, Tsuburaya A, Kobayashi O, Sairenji M, Motohashi H, et al. Should gastric cancer with peritoneal metastasis be treated surgically? *Hepatogastroenterology.* 2003 Oct;50(53):1712–5.
65. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet Lond Engl.* 1995 Mar 25;345(8952):745–8.
66. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004 Jun 1;22(11):2069–77.
67. Rumpf D, Jagrič T, Hazabent M. Zapleti po gastrektomijah zaradi raka želodca. In Potrč S, Hazabent M, Gajzer B Simpozij z mednarodno udeležbo na temo Maligna obolenja želodca : [zbornik predavanj]; 2009. p. 239–58.

Preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih, antiagregacijskih in antikoagulacijskih učinkovin na prebavila

Prevention and management of gastrointestinal adverse effects in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory, antiaggregant and anticoagulant therapy

Borut Štabuc*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 53–61

Ključne besede: nesteroidne protivnetne učinkovine, antiagregacijske učinkovine, antikoagulacijske učinkovine, zgornja prebavila

Keywords: side-effects, nonsteroidal antiinflammatory drugs, antiaggregants, gastrointestinal system

IZVLEČEK

Neželene učinke nesteroidnih protivnetnih (NSAR) in antiagregacijskih učinkovin na prebavila lahko preprečimo ali zmanjšamo s smotrnim predpisovanjem, z zaviralci protonske črpalke (ZPČ) in eradicacijo bakterije *Helikobakter pylori* (HP).

NSAR ne predpisujemo bolnikom z visokim tveganjem za resne neželene učinke v prebavilih in za srčno žilne zaplete. Dispepsijo, erozije in razjede želodca in dvanajstnika zaradi NSAR in acetilsalicilne kisline (ASK) zdravimo s standardnimi oralnimi odmerki ZPČ. Ob ulkusnih krvavitvah se po uspešni zaustavitvi krvavitve uporabljajo ZPČ v

ABSTRACT

Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs and antiaggregants on gastrointestinal tract can be prevented or reduced by rational prescribing, use of proton pump inhibitors and *Helicobacter pylori* eradication.

Nonsteroidal antiinflammatory drugs should not be used to treat patients with high risk for serious adverse effects on either upper gastrointestinal or cardiovascular system. Proton pump inhibitors in standard oral dosages are used for treatment of dyspepsia or gastric and duodenal erosions and ulcers, caused by nonsteroidal antiinflammatory drug

*Prof.dr. Borut Štabuc, dr.med. višji svetnik

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

E-pošta: borut.stabuc@kclj.si

neprekinjeni tri dnevni infuziji, nato 4 do 8 tednov oralno v standardnih odmerkih.

Zdravljenja z ASK tudi ob krvavitvah ne prekinjamo, sočasno drugo antiagregacijsko zdravljenje lahko prekinemo zdo sedem dni. Oralno antikoagulacijsko zdravljenje ob krvavitvah začasno prekinemo in ga zamenjamo s heparinom oz. z nizkomolekularnimi heparini.

Tveganje endoskopskega posega pri bolnikih na antikoagulantni in antiagregacijski terapiji je odvisno od tveganja za krvavitev med posegom in po njem ter od tveganja za trombotične zaplete. Pri bolnikih z nizkim tveganjem za trombozo se priporoča ukinitvev antagonistov receptorja P2Y12 pet dni pred endoskopskim posegom in pri bolnikih na dvojni antiagregacijski terapiji nadaljevanje terapije z ASK. Pri bolnikih z visokim tveganjem za trombozo se priporoča nadaljevanje terapije z ASK in posvet s kardiologom glede ukinitvev antagonistov receptorja P2Y12.

Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin in imajo nizko tveganje za trombembolijo priporočamo ukinitvev terapije 5 dni pred endoskopskim posegom. INR pred posegom mora biti < 1.5 , varfarin se v uvede nazaj še na dan posega. Zadnji odmerek enega od novih antikoagulantov je potrebno vzeti ≥ 48 ur pred endoskopskim posegom. Pri bolnikih na dabigatranu in z glomerulno filtracijo 30–50 mL/min je potrebno zadnji odmerek vzeti 72 ur pred endoskopskim posegom. Uvedba novih antikoagulantov ali antagonistov receptorja P2Y12 po posegu se priporoča, ko je dosežena hemostaza, običajno z mehanskimi klipi.

or antiagregant use. Peptic ulcer hemorrhage is treated with endoscopic hemostasis and proton pump inhibitors (72-hour continuous infusion followed by 4–8 week standard dose oral treatment).

Risk of gastrointestinal hemorrhage should be considered when planning invasive cardiovascular procedures or introduction of antiagregant or anticoagulant treatment. In the context of acute gastrointestinal hemorrhage, antiagregants should not be discontinued for longer than 7 days and oral anticoagulant therapy should be stopped and converted to low-molecular-weight heparin after complete hemostasis.

The risk of endoscopy in patients on antithrombotics depends on the risks of procedural haemorrhage versus thrombosis due to discontinuation of therapy.

Guidelines recommend discontinuing P2Y12 receptor antagonists five days before the procedure for patients with low thrombotic risk and in patients on dual antiplatelet therapy, aspirin should be continued. In patients with high thrombotic risk aspirin should be continued and decision about discontinuation of P2Y12 receptor antagonists should be taken together with a cardiologist.

Patients on warfarin and low thrombotic risk stop the therapy with warfarin five days before endoscopic procedures. INR before procedures should be < 1.5 . Warfarin should be restarted in the evening.

The last dose of novel oral anticoagulants should be taken ≥ 48 hours before the endoscopy. Patients on dabigatran and with glomerular filtration rate of 30–50 mL/min should take the last dose 72 hours before the endoscopy. We should restart P2Y12 receptor antagonists or novel oral anticoagulants once hemostasis is achieved.

UVOD

Uporaba nesteroidnih protivnetnih (NSAR), antiagregacijskih in antikoagulacijskih učinkovin je povezana s številnimi neželenimi učinki, ki povečujejo zbolewnost, število bolnišničnih oskrb in umrljivost, predvsem starejših bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki NSAR so poškodbe sluznice prebavne cevi, srčno-žilni zapleti in okvare ledvic. Najpogostejši neželeni učinki antiagregacijskih učinkovin in antikoagulantov so poškodbe sluznice prebavil in krvavitve, predvsem iz prebavil. Pri endoskopskih posegih z večjim tveganje za krvavitev je pri bolnikih na antiagregacijski ali antitrombotični terapiji potrebna ustrezna priprava na poseg glede na tveganje za trombembolične zaplete (1). Kot protivnetna in protibolečinska zdravila so NSAR klinično najbolj uporabni pri zdravljenju s kristali povzročenih artritsov, spondiloartritsov, revmatoidnega artritisa in vnetne faze osteoartrtoze. Uporabljamo jih tudi za zdravljenje kronične blage do zmerne bolečine in pri preprečevanju (kemoprevenciji) raka (1, 2). NSAR za klinično uporabo razdelimo na **klasične NSAR** (diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproksen, ketoprofen), ki zavirajo ciklooksigenazi 1 in 2 (COX-1 in COX-2), na **COX-2 bolj selektivne NSAR** (meloksikam, nimesulid, etodolak), ki v terapevtskih odmerkih zavirajo tudi COX-1, vendar manj kot klasični, in na **COX-2 selektivne NSAR – koksibe** (celekoksib, etorikoksib), ki v terapevtskih odmerkih zavirajo samo COX-2. Primarno preventivno zdravljenje z antiagregacijskimi zdravili priporočamo osebam z asimptomatsko aterosklerotično žilno prizadetostjo. Sekundarno preventivno zdravljenje je nujno pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom in pri bolnikih s stabilno angino pectoris po opravljenem perkutanem koronarnem posegu. Antiagregacijska sredstva zmanjšajo verjetnost za srčno žilne zaplete in zmanjšajo smrtnost pri bolnikih po prebolelem akutnem koronarnem sindromu (AKSin), po ishemični možganski kapi ali pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo. Pri bolnikih z AKSin je potrebno doživljensko zdravljenje z ASK, prvih dvanajst mesecev po prebolelem

AKSin je potrebno dvotirno antiagregacijsko zdravljenje z ASK in blokatorjem ADP receptorja P2Y₁₂ (1, 3–6). Oralna antiagregacijska zdravila delimo na **inhibitorje ciklooksigenaze (ASK)**, **inhibitorje fosfodiesteraze** (dipiridamol) in **blokatorje ADP-receptorja P2Y₁₂** ((tienopiridini (tiklopedin, klopidogrel, prasugrel) in tikagrelor)) ter blokatorji trombinskega receptorja PAR1 (vorapaxar). Blokatorji glikoproteinskega receptorja IIb/IIIa so na voljo le v parenteralni obliki. Indikacije za antikoagulatno zdravljenje so venski trombembolizmi (venska tromboza in/ali pljučna embolija), atrijska fibrilacija (AF) pri kateri preprečujemo sistemske trombembolizme (zlasti možgansko kap), umetne srčne zaklopke in nekatere redkejše bolezni kot je npr. antifosfolipidni sindrom. Pri odločanju glede uvedbe antikoagulantnega zdravljenja si pri bolnikih z AF pomagamo s točkovniki, ki podajo oceno ogroženosti za srčno žilni embolični dogodek. Točkovnik CHA₂DS₂-VASc upošteva naslednje dejavnike: srčno popuščanje, arterijska hipertenzija, starost 65–74 let, starost nad 75 let, sladkorna bolezen, možganska kap, srčno-žilna bolezen/periferna arterijska bolezen in ženski spol. Prisotnost vsakega dejavnika doprinese eno točko, razen starost nad 75 let in prisotnost možganske kapi, ki doprineseta po dve točki. Antikoagulantno zdravljenje je potrebno pri seštevku CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (1, 6). Oralna antikoagulacijska zdravila delimo na **antagoniste vitamina K** (varfarin) in **direktne oralne antikoagulate** ((Dabigatran – inhibitor trombina), rivaroksaban, apiksaban in edoxaban inhibitorji faktorja Xa)).

NEŽELENI UČINKI NSAR, ANTIAGREGACIJSKIH IN ANTIKOAGULACIJSKIH UČINKOVIN NA PREBAVILA IN SRČNO-ŽILNI SISTEM

Neželeni učinki so odvisni od vrste učinkovine, velikosti odmerka, morebitnih kombinacij NSAR in trajanja zdravljenja. Na pojavnost in izraženost neželenih učinkov pomembno vplivajo hkratno zdravljenje z glukokortikoidi, antiagregacijskimi in antikoagulacijskimi učinkovinami, soobolewnost in

značilnosti posameznega bolnika. Najpogostejši neželeni učinki so dispepsija, erozije, duodenalna in želodčna razjeda ter krvavitve iz prebavne cevi. Življenje ogrožujoči zapleti, kot so predrtje, ulkusna krvavitev, zapora (*angl.* perforation, ulcer complications, bleeding, PUB) nastanejo pri 1,5 % bolnikov. Splošna umrljivost zaradi škodljivih vplivov NSAR na prebavila je 1–2 %. Vsi NSAR so kardiotoksični. Povečajo lahko tveganje za zvišan krvni tlak, srčno popuščanje, tromboze, srčni infarkt in možgansko kap. Ocenjujejo, da je 20 % hospitalizacij zaradi poslabšanja srčnega popuščanja posledica jemanja NSAR. Antiagregacijske učinkovine so vzrok 14,5 % vseh krvavitev iz zgornjih prebavil. Tveganje za krvavitve iz prebavil je pri bolnikih, ki prejemajo ASK dva krat večje kot pri bolnikih brez ASK in tudi večje kot pri bolnikih s klopido-grelom. Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje v primerjavi z ASK poveča tveganje za krvavitve iz prebavil za 2 do 3-krat. Ker neselektivni NSAR zaradi kompetitivne vezave na COX-1 preprečijo ASK ireverzibilno vezavo na COX-1, pri kombiniranem zdravljenju priporočajo, da ASA vzamemo vsaj 2 uri pred klasičnim NSAR (7, 8).

PREPREČEVANJE NEŽELENIH UČINKOV NSAR IN ACETIL SALICILNE KISLINE NA PREBAVILA GLEDE NA STOPNJO TVEGANJA ZA SRČNO ŽILNE ZAPLETE

Nevarnostni dejavniki za neželene učinke NSAR in ASK so: starost več kot 65 let, anamneza gastrointestinalnih simptomov v zgornjih prebavilih, anamneza peptične razjede, anamneza gastrointestinalne krvavitve, visoki oz. največji odmerki NSAR, hkratno jemanje ASK (nizki odmerki), hkratno jemanje antikoagulantov, hkratno jemanje glukokortikoidov, hkratno jemanje učinkovin ponovnega privzema serotonina in okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* (HP). Bolnike glede na enega ali več nevarnostnih dejavnikov razdelimo v tri skupine. Bolnike, ki nimajo nevarnostnih dejavnikov za neželene učinke na prebavilih, uvrščamo v skupino z nizkim tveganjem. Bolnike z enim do dvema

nevarnostnima dejavnika, umestimo v skupino s srednjim tveganjem, bolnike s tremi ali več nevarnostnimi dejavniki ali bolnike, ki so že imeli ulkusne zaplete ali hkrati prejemajo antikoagulacijska zdravila, v skupino z visokim tveganjem (Tabela 1).

Polovica vseh razjed v zgornjih prebavilih je posledica okužbe z bakterijo HP. Hkratna okužba s HP poveča tveganje NSAR in ASK za zaplete ulkusne bolezni. Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo priporoča testiranje na okužbo s HP, eradikacijsko zdravljenje in potrditev eradikacije pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja z NSAR ali z ASK ter pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z NSAR, antiagregacijskimi učinkovinami in antikoagulantami z anamnezo zapleta ulkusne bolezni ali po ugotovljenem ulkusu (1, 9, 10). Preventivno zdravljenje z ZPČ je smiselno pri bolnikih z višjim tveganjem za življenje ogrožajoče neželene učinke. Preventivno predpisujemo ZPČ v standardnem odmerku 20 mg/dan (omeprazol, esomeprazol in pantoprazol) ali 15 mg/dan (lansoprazol). Višji preventivni odmerki in dvakrat dnevno odmerjanje ZPČ ne zmanjšajo tveganja za nastanek resnih neželenih učinkov. ASK skupaj z ZPČ ima manjše tveganje za krvavitve iz prebavne cevi kot klopido-grel.

GASTROINTESTINALNI ZAPLETI ZARADI SOČASNEGA DVOTIRNEGA ANTIAGREGACIJSKEGA ALI SOČASNEGA ANTIAGREGACIJSKEGA IN ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA

Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje v primerjavi z ASK poveča tveganje za krvavitve iz prebavil za 2- do 3-krat. ZPČ pomembno znižajo tveganje za krvavitve iz prebavil zaradi klopido-grela predvsem pri bolnikih z več kot tremi nevarnostnimi dejavniki. Zadnje prospektivne raziskave so pokazale, da interakcije med ZPČ ne glede na izbrano učinkovino in klopido-grelom ali prasugrelom ne povečajo tveganja za srčno-žilne zaplete, tj. za srčno-žilne smrti, miokardni infarkt, možgansko kap in trombozo v koronarnih opornicah, ter da polimor-

Tabela 1: Nevarnostni dejavniki za neželene učinke NSAR na sluznico zgornjih prebavil

DEJAVNIKI TVEGANJA	RELATIVNO TVEGANJE
Starost \geq 65 let	2,25
Anamneza gastrointestinalnih simptomov v zgornjih prebavilih	2,57
Anamneza peptične razjede	2,3 – 3,1
Anamneza gastrointestinalne krvavitve	2,6 – 13,5
Maksimalni odmerki NSPVZ	7,0
Sočasno jemanje več NSPVZ	9,0
Sočasno jemanje ASK	1,5 – 12,7
Sočasno jemanje antikoagulantov	6,4 – 19,3
Sočasno jemanje glukokortikoidov	1,6 – 2,2
Sočasno jemanje učinkovin ponovnega privzema serotonina (antidepresivi)	6,3
Okužba s <i>Helicobacter pylori</i>	1,8 – 2,4

Tabela 2. Preprečevanje neželenih učinkov NSAR in ASK na prebavila glede na stopnjo tveganja za srčno-žilne zaplete

	Nizko tveganje za srčno-žilne bolezni	Visoko tveganje za srčno-žilne bolezni (hkratna uporaba ASK)
Nizko tveganje za zaplete ulkusne bolezni	klasični NSAR (eradikacija HP)	Naproksen <1,2g + ZPČ + eradikacija HP
Srednje tveganje za zaplete ulkusne bolezni	klasični NSAR+ZPČ ali koksib (eradikacija HP)	Naproksen < 1,2g + ZPČ + eradikacija HP
Visoko tveganje za zaplete ulkusne bolezni	koksib + ZPČ + eradikacija HP; stalen nadzor)	ne NSAR; ZPČ + eradikacija HP; stalen nadzor

NSAR –nesteroidna protivnetna zdravila, ASK –acetilsalicilna kislina, Koksib- COX-2 inhibitorji, ZPČ -zaviralci protonske črpalke, HP-*Helicobacter pylori*

fizem CYP2C19 ni povezan z večjim tveganjem za srčno-žilne zaplete in tromboze v koronarnih opornicah. Kombinirano antiagregacijsko in antikoagulacijsko zdravljenje povzroča več krvavitev iz prebavil. Raziskave so pokazale, da heparin in nizkomolekularni heparin za 50 % povečata tveganje za krvavitve iz prebavil pri bolnikih, ki jemljejo ASK. Hkratno zdravljenje z ASK, s klopidogrelom in z antikoagulacijskimi zdravili v primerjavi z dvotirnim antiagregacijskim zdravljenjem poveča tveganje za krvavitve iz prebavil za kar 3,2- do 6,6-krat, zato ga predpisujemo le bolnikom, ki jim tovrstno zdravljenje dokazano koristi. Pri hkratnem zdravljenju

z ASK, s klopidogrelom in z varfarinom priporočamo uravnavanje INR med 2 in 2,5. Pri bolnikih z velikim ali zelo velikim tveganjem za tromboembolični zaplet in hkrati tudi velikim tveganjem za krvavitve ob invazivnem posegu moramo pravočasno prekiniti oralno antikoagulacijsko zdravljenje in ga v primeru varfarina, ki ima dolg razpolovni čas, začasno nadomestiti z nizkomolekularnim ali nefrakcioniranim heparinom. Ob jemanju oralnih antiagregacijskih zdravil nimamo z dokazi podprtih priporočil za premoščanje, zato v ta namen včasih uporabljamo intravenski zaviralec trombocitnih receptorjev IIb/IIIa eptifibatid. Najkrajši dopustni čas

za jemanje dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja (ASA in enega od zaviralcev receptorja P2Y₁₂) po akutnem koronarnem sindromu je 1 mesec, če so bolniki prejeli golo kovinsko žilno opornico, oz. 6 mesecev, če so prejeli žilno opornico, ki sprošča citostatik. Novejše raziskave kažejo, da po katetskem posegu na koronarnih arterijah zadostujeta klopido-grel in varfarin brez ASK.

Pred pričetkom dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja in hkratnega antiagregacijskega zdravljenja z antikoagulantami moramo pretehtati koristi za srčno-žilni sistem in tveganje za gastrointestinalne krvavitve. Še posebej moramo biti pozorni pri bolnikih, ki imajo tri ali več nevarnostnih dejavnikov za krvavitev iz prebavil. Takim bolnikom zaradi dolgotrajnega dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja ne bi smeli vstavljati z zdravili prevlečenih koronarnih opornic (1, 11–13). Vse bolnike moramo čim prej testirati na prisotnost HP in okužbo eradicirati. Pri takih bolnikih se moramo izogibati NSAR in glukokortikoidom. Z ZPČ pomembno zmanjšamo tveganje za krvavitve iz zgornjih prebavil, še posebej pri bolnikih z večjim tveganjem (Tabela 3).

Pri krvavitvah zdravljenja z ASK ne prekinjemo, drugo antiagregacijsko zdravljenje lahko prekinemo za 3 do 7 dni. Pred vsako opustitvijo antiagregacijskega zdravljenja se moramo posvetovati s kardiologom. V primeru zelo hudih krvavitvev, ko endoskopsko in embolizacijsko zdravljenje ni uspešno, kirurško zdravljenje pa ni mogoče, lahko poskusimo s transfuzijo trombocitov, čeprav ni jasnih dokazov

glede učinkovitosti tovrstnega zdravljenja. Uporaba rekombinatnega faktorja VIIa ni priporočljiva zaradi večje nevarnosti tromboze v opornici. V primeru gastrointestinalne krvavitve pri bolnikih s trotirnim zdravljenjem varfarin zamenjamo z nizkomolekularnim heparinom, klopido-grela in ASA pa ne ukinjamo. Takšne bolnike moramo predstaviti na multidisciplinarnem konziliju gastroenterologov in kardiologov (11–13).

PRIPRAVA BOLNIKA Z NSAR, ANTIAGREGACIJSKIM IN ANTIKOAGULACIJSKIM ZDRAVLJENJEM NA ELEKTIVNI ENDOSKOPSKI POSEG

Bolnike, ki prejemajo klopido-grel, prasugrel ali tikagrelor delimo glede na tveganje za trombozo v primeru prekinitve terapije v skupino z visokim in skupino z nizkim tveganjem (Tabela 4).

Bolnike, ki prejemajo varfarin delimo glede na tveganje za trombembolijo v primeru prekinitve terapije v skupino z visokim in skupino z nizkim tveganjem (Tabela 5) (4, 15).

Endoskopske posege glede na tveganje za krvavitve delimo v posege z visokim tveganjem in v posege z nizkim tveganjem (Tabela 6) (14).

Pri bolnikih z nizkim tveganjem (tudi pri bolnikih pri katerih je minilo > 12 mesecev od vstavitve s citostatikom prevlečene opornice oziroma > 1 mesec

Tabela 3. Preprečevanje neželenih učinkov dvotirnega antiagregacijskega in antikoagulacijskega zdravljenja na prebavila

	Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje	Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje + antikoagulant* [*]
Nizko tveganje za zaplete ulkusne bolezni		ZPČ
Srednje tveganje za zaplete ulkusne bolezni	ZPČ	ZPČ
Visoko tveganje za zaplete ulkusne bolezni	ZPČ; stalni nadzor	ZPČ; stalni nadzor, pretehtati koristi in nevarnost

*Varfarin INR = 2,0 – 2,5.

od vstavitve navadne opornice) za trombozo se priporoča ukinitvev antagonistov receptorjev P2Y12 pet dni pred posegom. Pri bolnikih, ki so na dvojni antiagregacijski terapiji ASK ne ukinjamo. Če je ogoče je potrebno elektivne endoskopske posege pri bolnikih, z znotraj – žilno opornico preložiti za vsaj 6 mesecev od vstavitve opornice, glede na tveganje za srčno žilne zaplete in tveganje za krvavitev. Uvedba antagonistov receptorjev P2Y12 po posegu se priporoča, ko je dosežena hemostaza, običajno

po 48 urah. Prekinitev zdravljenja z NSAR in ASK se priporoča le v primeru velike endoskopske mukozne resekcije (> 2 cm) in endoskopske submukozne disekcije. Pri bolnikih z visokim tveganjem za trombozo (tudi akutni miokardni infarkt znotraj 30 dni) priporočamo posvet s kardiologom. Za preprečevanje PPK se na mesto po polipektomiji večjih polipov (tako po pecljatih kot sesilnih polipih) priporoča postavitvev mehanskega klipa (14, 15).

Tabela 4. Tveganje za trombozo pri bolnikih, ki jemljejo klopidogetrel, prasugrel ali tikagrelor

Visoko tveganje	Nizko tveganje
Vstavitev s citostatikom prevlečene opornice v koronarno arterijo znotraj 12 mesecev	Ishemična bolezen srca
Vstavitev navadne žilne opornice v koronarno arterijo znotraj enega meseca	Cerebrovaskularna bolezen
	Periferna arterijska bolezen

Tabela 5. Tveganje za trombembolijo pri bolnikih na varfarinu

Visoko tveganje	Nizko tveganje
Mehanska mitralna zaklopka	Mehanska aortna zaklopka
Mehanska zaklopka in atrijska fibrilacija	Ksenograftna zaklopka
Atrijska fibrilacija in mitralna stenoza	Atrijska fibrilacija brez pridruženih boleznih zaklopk (CHADS 1-2)
Venska trombembolija pred < 3 meseci	Venska trombembolija pred > 3 meseci
	Trombofilične motnje

Tabela 6. Tveganje za krvavitev pri endoskopskih posegih

Visoko tveganje	Nizko tveganje
Polipektomija	Diagnostična endoskopija +-biopsija
ERCP s sfinkterektomijo	Vstavljanje biliarnih ali pankreatičnih opornic
Sfinkterotomija in balonska dilatacija	Enteroskopija brez polipektomije
Ampulektomija Endoskopska mukozna ali endoskopska submukozna disekcija	Endoskopski ultrazvok
Endoskopske dilatacije	
Ligacija varic	
Perkutana gastrostoma	
Endoskopski ultrazvok z tankoigelno biopsijo	
Vstavljanje opornic v požiralnik, želodec tanko in debelo črevo	

Tveganje za krvavitev iz prebavil je pri zdravljenju z novimi antikoagulantnimi zdravili v primerjavi z varfarinom 1,45-krat višje.

Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin in imajo nizko tveganje za tromboembolijo priporočamo ukinitvev terapije 5 dni pred kolonoskopijo. INR pred posegom mora biti < 1.5, varfarin se v uvede nazaj še na dan posega. Pri bolnikih z visokim tveganjem za tromboembolijo je potrebno varfarin ukiniti 5 dni pred kolonoskopijo in po dveh dneh uvesti nizkomolekularni heparin (NMH). Zadnji odmerek NMH se priporoča vsaj 24 ur pred kolonoskopijo. Varfarin se uvede na dan posega, NMH dajemo dokler ni doseženo terapevtsko območje INR.

Pri bolnikih, ki prejema nova antikoagulantna zdravila (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) priporočamo ukinitvev terapije vsaj 48 ur pred endoskopskim posegom. Pri bolnikih, ki jemljejo dabigatran in imajo kronično ledvično bolezen (glomerulna filtracija med 30–50 ml/min) priporočamo ukinitvev zdravila 72 ur pred endoskopskim posegom. Pri bolnikih s hitro napredujočim poslabšanjem ledvične funkcije se priporoča posvet s hematologom.¹⁰ Nove antikoagulate uvedemo 48 ur po opravljeni polipektomiji. Pri odločanju o uvajanju zdravil upoštevajmo dejstvo, da je poln antikoagulantni učinek dosežen približno 2 do 3 uri po zaužitju zdravila (14). Za preprečevanje PPK se na mesto polipektomije (tako po pecljatih kot sesilnih polipih) priporoča postavitvev mehanskega klipa.

Literatura

1. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujasinović M, Blinc A, Čerček M et al. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 3–15.
2. Lanás A, García-Tell G, Armada B, Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. *BMC Medicine* 2011;9: 38-44.
3. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ, for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 Suppl 2:7S-42S.
4. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-170.
5. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
6. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701.
7. Mc Quaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624-38.
8. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-8.

9. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728-38.
10. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701.
11. Ruiz-Nodar J.M., Marín F., Hurtado J.A. Valencia J, Pinar E, Pineda Jet al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation: implications for bleeding risk and prognosis, *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818-25.
12. Rubboli A. The risk of bleeding of triple therapy with vitamin K-antagonists, aspirin and clopidogrel after coronary stent implantation: Facts and questions. *J Geriatr Cardiol* 2011; 8: 207 14.
13. Dewilde WJ et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. WOEST study investigators. *Lancet*. 2013; 381: 1107-15.
14. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith L-A, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut*. 2016 Mar;65(3):374-89.
15. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):e123-155.

Eksokrina insuficienca pankreasa pri različnih boleznih

Pancreatic exocrine insufficiency in different diseases

Miroslav Vujasinović¹, Bojan Tepeš^{*2}

¹Karolinska University Hospital, Division for Digestive Diseases, Stockholm, Sweden

²AM DC Rogaška, Prvomajska 29 A, Rogaška Slatina

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 62–67

Ključne besede: eksokrina insuficienca pankreasa, pankreatitis, celiakija

Keywords: Pancreatic exocrine insufficiency, pancreatitis, celiac disease

IZVLEČEK

Eksokrina insuficienca pankreasa (EIP) je povezana z različnimi pankreatičnimi in zunaj pankreatičnimi boleznimi. EIP je najbolj pogosta pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom vendar je možna tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, celiakijo, po akutnem pankreatitisu in pri številnih drugih boleznih. Za diagnostiko EIP lahko uporabimo direktne in indirektne funkcijske teste. Določanje fekalne elastaze-1 je najbolj enostavna in uporabna metoda v diagnostiki EIP. Nadomestno peroralno encimsko zdravljenje priporočamo pri vseh bolnikih z EIP. Odmerke nadomestnih encimov prilagajamo kliničnemu odgovoru bolnikov. Nekateri bolniki potrebujejo tudi nadomeščanje v vodi topnih vitaminov.

ABSTRACT

Pancreatic exocrine insufficiency (PEI) is associated with different pancreatic illnesses and can also be associated with extrapancreatic diseases. PEI is most common in patients with chronic pancreatitis but can occur also in patients with diabetes mellitus, celiac disease, after acute pancreatitis and in many other diseases. EIP can be diagnosed with direct and indirect function tests. Fecal elastase-1 is simple and useful method for diagnosis of PEI. Peroral enzyme replacement therapy is recommended in all patients with PEI. The enzyme replacement therapy titration is sometimes needed. Fat soluble vitamins replacement is occasionally needed.

*Prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med.

Abakus Medico d.o.o., DC Rogaška, Prvomajska ulica 29a, 3250 Rogaška Slatina

E-pošta: bojan.tepes@siol.net

UVOD

Trebušna slinavka je prebavna žleza z endokrinim in eksokrinim izločanjem. Del žleze z eksokrinim izločanjem proizvaja 1500 ml alkalnega soka, ki vsebuje encime, brez katerih razgradnja beljakovin, maščob in ogljikovih hidratih ne bi bila možna. Sok se izloča v dvanajstnik in se pomeša s hrano, ki v dvanajstnik prispe iz želodca. Na ta način pride do razgradnje hrane na osnovne delce in se lahko hranljive snovi prek sluznice tankega črevesa absorbirajo v kri. Če pride do zmanjšanja izločanja encimov, govorimo o eksokrini insuficienci pankreasa (EIP; 1, 2). Najpogostejši vzrok za EIP je kronični pankreatitis, katerega označuje progresivna ireverzibilna okvara endokrinega in eksokrinega dela organa. Klinično manifestna bolezen se pojavi povprečno 5–10 let po začetku bolezni. EIP se verjetno razvije že prej, vendar se pogosto prepozno diagnosticira. Poleg kroničnega pankreatitisa, EIP je možna tudi pri drugih boleznih. Prevalenca eksokrine insuficiencie trebušne slinavke je za od 5 do 10/100 000 prebivalcev, pogostejša je pri moških (1, 2).

ETIOLOGIJA

Etiološke dejavnike za nastanek EIP lahko razdelimo v štiri glavne skupine, odvisno od osnovne bolezni:

- a) izguba funkcionalnega parenhima trebušne slinavke:
 - Pankreatitis,
 - Tumorji trebušne slinavke,
 - Cistična fibroza,
 - Resekcija trebušne slinavke;
- b) zmanjšanje sekrecije ob ohranjenem parenhimu trebušne slinavke:
 - Obstrukcija pankreatičnega izvodila,
 - Zmanjšana endogena stimulacija,
 - Intraluminalna aktivacija;
- c) pankreatikocibalna asinhronija:
 - Resekcija želodca,
 - Sindrom kratkega črevesa.

d) Drugi vzroki:

- Celiakija
- Mb Crohn
- Hemokromatoza
- HIV
- Sistemske avtoimunske bolezni
- Genetski sindromi: Shwachman-Diamondov, Fanconi, Werner, Schmidt, Wolfram, Laurence-Moon-Biedl, Alström, Klinefelter, Johanson Blizzard, ataksija teleangiektazija, miotona distrofija in psevdohipoparatiroidizem.

KLINIČNA SLIKA

Glavni klinični značilnosti EIP sta malabsorpcija maščob in posledična steatoreja, ki jo pogosto spremljajo bolečine v trebuhu, meteorizem, driske, navzeja in hujšanje. Če je neprepoznana, malabsorpcija lahko povzroči pomanjkanje hranljivih snovi, predvsem v maščobah topnih vitaminov, kar lahko povzroči hipoalbuminemijo, anemijo, krvavitve, osteoporozo, nočno slepoto, nevrološke simptome s krči, generalizirano mišično šibkost, periferne nevropatije, izgubljenega občutka za vibracijo in propricepcijo, ali nehotne zgibke (1, 2).

DIAGNOSTIKA

V preteklosti se je diagnoza EIP postavljala z direktnimi (DFT) in indirektnimi funkcijskimi testi (IFT). Pomanjkljivosti DFT (sekretinsko-pankreo-ziminski test, endoskopski sekretinski test, Lundhov test) so bile invazivnost, tehnična zahtevnost in težka dostopnost. Tudi IFT (določanje količine maščob v vzorcu 24-urnega ali 72-urnega zbranega blata) ni enostaven za izvajanje in interpretacijo (1–3). V devetdesetih letih prejšnjega stoletja so se razvile nove laboratorijske metode, kot so pankreolauril urinski in serumski test ter določanje himotripsina in elastaze-1 v blatu (1, 2, 4–10). V zadnjih letih imamo na voljo tudi dihalne teste, ki imajo visoko senzitivnost in specifičnost vendar še vedno niso postali del rutinske diagnostične obdelave (pomanjkljivosti sta visoka cena in nekajurno trajanje

preiskave; 7, 11) Podobno velja za magnetnoresonančno retrogradno holangiopankreatografijo z uporabo sekretina (sMRCP), s katero lahko kvantitativno ocenjujemo eksokrino funkcijo in morfološke spremembe trebušne slinavke (1, 2). Danes kot »zlati standard« v sodobni diagnostiki EIP uporabljamo določanje koncentracije fekalne elastaze-1 (FE1) v enkratnem vzorcu blata s testom ELISA (angl. enzyme-linked immunosorbent assay), pri čemer je normalna referenčna vrednost nad 200 µg/g. Vrednost FE1 med 100 in 200 µg/g priča o blagi do zmerni EIP, vrednost FE1 manj kot 100 µg/g pa o težki obliki EIP. Slabost te metode je nizka senzitivnost za lažje oblike EIP (2).

BOLEZNI PANKREASA POVEZANE Z EKSOKRINO INSUFICIENCO

Kronični pankreatitis

Najpogostejši etiološki dejavnik kroničnega pankreatitisa (KP) je alkohol (70–80 %), sledijo kajenje, hiperparatiroidizem, hipertrigliceridemija, benigne in maligne zapore izvodil (1). V zadnjem desetletju predvsem zaradi številnih genetskih študij vse bolj prevladuje mnenje o KP kot bolezni z genetsko predispozicijo, ki jo sproži en ali več dejavnikov, od katerih sta najpogostejša alkohol in kajenje. Pomemben etiološki dejavnik so genetske mutacije, kot vzrok hereditarnega pankreatitisa, ki se klinično manifestira s pogostimi nepojasnjenimi napadi akutnega pankreatitisa ali kot kronični pankreatitis, zlasti pri osebah mlajših od 20 let. Vzrok za hereditarni pankreatitis so mutacije v enem ali večih genih (PRSS1, CFTR, SPINK 1, CTRC, CPA1, CEL) (2, 12–19).

V zadnjih dvajsetih letih se poroča o avtoimunskega pankreatitisa (AIP) kot novi entiteti KP. Ločimo tip 1 (pogostejši v Aziji) in tip 2 (pogostejši v Evropi in ZDA). Po trenutno veljavnih kriterijih HISORT lahko AIP diagnosticiramo s pomočjo radioloških (povečana in morfološko spremenjena trebušna slinavka), laboratorijskih (IgG4) in histopatoloških kriterijev ter kliničnega odgovora na terapijo s kor-

tikosteroidi (1,2). Nimamo veliko zanesljivih podatkov glede epidemiologije KP. Glavna razloga za to sta anatomska lokacija organa, ki ni lahko dostopen diagnostičnim metodam za odvzem vzorcev tkiva in histopatološko analizo, ter velika funkcijska rezerva organa (simptomi se pojavijo povprečno 5–10 let po začetku bolezni). EIP se verjetno razvije že prej, vendar se pogosto prepozno diagnosticira. Malabsorpcija je klinično prepoznavna šele takrat, ko aktivnost pankreatične lipaze pade pod 10 % normalne in propade že 85–90 % parenhima trebušne slinavke (1). KP je nedvomno slabo prepoznana in epidemiološko podcenjena bolezen.

Akutni pankreatitis

EIP je znan zaplet akutnega pankreatitisa, lahko reverzibilen, vendar objavljeni podatki o prevalenci in klinični pomembnosti med seboj nasprotujejo ter zajemajo vse od sporadičnih primerov do 78-odstotne prevalence (20). Glavni razlogi za takšne razlike so uporaba različnih diagnostičnih metod (direktne in indirektne), vključevanje različnih skupin bolnikov (blage in težke oblike AP) ter vključevanje bolnikov v različnih obdobjih po AP (akutna, subakutna ali pozna faza). Klinični simptomi EIP (bolečine v trebuhu, napihovanje, steatoreja in hujšanje) so bili vedno obravnavani kot najpomembnejši kriteriji pri ocenjevanju uspeha zdravljenja, vendar so v zadnjih letih pri bolnikih ugotovili velik pomen maldigestije, malabsorpcije in serumskih prehranskih kazalnikov, tudi ob odsotnosti tipičnih simptomov (21).

V slovenski študiji v katero smo vključili 100 bolnikov po prebolelem AP smo ugotovili EIP pri 21 % bolnikov. Najpogostejša je bila alkoholna etiologija (61,9 %), ki so ji sledile biliarna (23,8 %), nepojasnjena (9,5 %) in z zdravili povzročena etiologija (4,8 %). Največ bolnikov z EIP je imelo prvi napad AP (66,7 %) in v blagi obliki (52,4 %). Blaga oblika AP je bila prisotna pri 67 % bolnikov, zmerna pri 15 % bolnikov in huda pri 18 % bolnikov. Pri vseh bolnikih z EIP je bilo ugotovljeno pomanjkanje vsaj enega serološkega prehranskega kazalnika. Pomembno je tudi dejstvo da je 6 % bolnikov poleg EIP

imelo tudi novo ugotovljeno sladkorno bolezen – tip IIIc (SB), ki je nastala po zagonu AP (20).

Sladkorna bolezen

Povezava med sladkorno boleznijo (SB) in EIP je znana že vrsto let, vendar se podatki o prevalenci EIP bistveno razlikujejo zaradi različnih analiziranih skupin bolnikov glede na tip SB in uporabljenih diagnostičnih metod. Prav tako v do sedaj objavljenih študijah nista bila natančno opredeljena klinični pomen EIP (znaki malabsorbcije) in prisotnost morfoloških sprememb trebušne slinavke. V vseh študijah so ugotovili motnje eksokrine funkcije trebušne slinavke, vendar podatki varirajo od subklinične EIP (motnje v sekretorni funkciji brez kliničnih znakov bolezni) do klinično pomembne EIP (22). V preteklosti so bile predstavljene številne hipoteze, s katerimi so poskušali pojasniti etiologijo EIP pri SB (ne glede na tip SB): pomanjkanje inzulina (trofični učinek na acinarno tkivo), motnje v eksokrini funkciji pankreasa zaradi prizadetosti hormonov Langerhansovih otočkov, avtonomna nevropatija in motnje v enteropankreatični funkciji, diabetična angiopatija kot povzročitelj poškodbe arterij, fibroza in eksokrina atrofija, povišan nivo hormonov glukagona in somatostatina, diabetična acidoza in imunološki procesi (1, 22). V slovensko prospektivno študijo smo vključili 150 bolnikov s SB: 50 bolnikov s SB tipa 1 (SB1), 50 inzulinsko odvisnih bolnikov s SB tipa 2 (IOSB2) in 50 inzulinsko neodvisnih bolnikov s SB tipa 2 (INOSB2). V študijo niso bili vključeni bolniki s katerim koli izmed naslednjih stanj: trajanje SB manj kot 5 let, mlajši od 18 let in starejši od 75 let, uživanje več kot 20 g alkohola na dan, anamneza operativnega posega v trebuhu, druge znane bolezni, povezane z malabsorbcijo, kot so KVČB ali celiakija, predhodne bolezni trebušne slinavke, patološki jetrni testi, rakave bolezni in avtoimunske bolezni. EIP smo ugotovili pri 5,4 % bolnikov. Z MR preiskavo pankreasa smo pri polovici bolnikov z EIP ugotovili znake atrofije parenhima pankreasa. Dodatno smo ugotovili laboratorijske znake malabsorbcije (pomanjkanje vitamina D) pri bolnikih z EIP. Testi-

ranje sladkornih bolnikov na EIP z uporabo fekalne elastaze in ustrezna diagnostično-terapevtska obravnava so prvič vključeni tudi v najnovejše slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 iz leta 2016 (23).

Celiakija

Povezava med celiakijo in EIP je znana že od leta 1957, ko je bila objavljena prva študija, vendar v naslednjih desetletjih ni bilo večjih prospektivnih študij, ki bi nam dale natančne podatke glede prevalence in kliničnega pomena EIP. Prevalenca EIP v teh študijah je varirala od 11 do 37 %. V slovenski prospektivni študiji smo pri 90 bolnikih s celiakijo ugotovili EIP pri 4,4 % bolnikov (24). Pri vseh bolnikih s celiakijo, ki imajo klinične težave ali laboratorijske znake malabsorbcije (kljub brezglutenski dieti) priporočamo izključitev EIP, kot morebitnega sočasnega vzroka bolnikovim težavam.

Tumorji pankreasa

Do sedaj objavljene študije so nedvomno dokazale visoko pogostnost EIP pri bolnikih po operacijah na pankreasu ter tudi pri neoperiranih bolnikih s tumorji pankreasa; žal je EIP slabo prepoznan in pogosto nezdravljen zaplet pri tej skupini bolnikov (25, 26) Priporoča se določitev FE-1 pri vseh bolnikih v času postavljanja diagnoze tumorja na pankreasu in tekom sledenja bolnikov ter ustrezno nadomestno zdravljenje z encimi pankreasa pri vseh bolnikih z EIP (26).

Druge bolezni povezane z eksokrino insuficienco pankreasa

EIP je možna tudi pri številnih drugih boleznih kot so: okužba z virusom HIV, Mb Crohn, sistemske avtoimunske bolezni, stanja po operativnih posegih na prebavilih (pankreatektomija, gastrektomija, predvsem bariatrična kirurgija, posegi na tankem črevesju), hemokromatoza, kronična vnetna črevesna bolezen ter številni redki sindromi in klinična stanja kot so cistična fibroza ter sindromi Shwachman, Fanconi, Werner, Schmidt, Wolfram,

Laurence-Moon-Biedl, Alström, Klinefelter, Johanson Blizzard, ataksija teleangiektazija, miotona distrofija in psevdohipoparatiroidizem, ki se najpogosteje pojavljajo že v otroštvu (1).

ZDRAVLJENJE

Že več kot sto let imamo možnost nadomestnega encimskega zdravljenja bolnikov z boleznimi trebušne slinavke. Osnovni cilji zdravljenja so: redno odvajanje normalno formiranega blata (zmanjšanje driske in steatoreje), izboljšanje prehranjenosti (povečanje telesne mase) in izboljšanje kakovosti življenja bolnika. Na slovenskem trgu je trenutno dostopno zdravilo v obliki kapsule, ki je sestavljena iz lipaze, amilaze in proteaze, in sicer v odmerkih 10 000, 25 000 in 40 000 Ph.Eur.e. Začetni odmerek mora biti vsaj od 25 000 do 40 000 Ph.Eur.e na obrok (zdravilo se zaužije med obrokom). Odmerke zdravila prilagajamo stopnji motenosti prebave in glede na vsebnost maščob v obroku (pomembna sta pogovor z bolnikom in edukacija zaradi boljšega sodelovanja v procesu zdravljenja). Če ne pride do kliničnega izboljšanja, lahko odmerek po potrebi povišamo, vendar le do celokupnega odmerka 10.000 E lipaze/ kg telesne teže/ dan. Druga možnost v primeru neustreznega kliničnega odgovora pa je dodatno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke pri bolnikih z želodčno hipersekrecijo, ki lahko povzroči inaktivacijo dodanih pankreatičnih encimov (2). Ob tem bolnikom svetujemo alkoholno in nikotinsko abstinenco. Pri vseh bolnikih z dokazano EIP je treba opraviti oceno prehranskega stanja in pravočasno nadomeščati pomanjkljive snovi predvsem v maščobi topnih vitaminov in mineralov (2).

Literatura

1. Lohr J. Exocrine pancreatic insufficiency. 2nd ed. Bremen: UNIMED; 2014.
2. Lohr MJ, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidencebased guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal* 2017, Vol. 5(2) 153–199.
3. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: Pancreatic function testing. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17(6):733–50.
4. Benini L, Amodio A, Campagnola P, Agugiaro F, Cristofori C, Micciolo R, et al. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2013;13(1):38–42.
5. Dominguez-Munoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *The American journal of gastroenterology*. 1995;90(10):1834–7.
6. Gullo L, Ventrucchi M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*. 1999;44(1):210–3.
7. Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, Mayerle JV, Layer P. Tests of pancreatic exocrine function - clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2009;23(3):425–39.
8. Lankisch PG, Schmidt I, König H, Lehnick D, Knollmann R, Lohr M, et al. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut*. 1998;42(4):551–4.
9. Lankisch PG, Schreiber A, Otto J. Pancreolauryl test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct tests for exocrine pancreatic function. *Digestive diseases and sciences*. 1983;28(6):490–3.
10. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996;39(4):580–6.
11. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Vilarino-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(4):484–8.
12. Charnley RM. Hereditary pancreatitis. *World journal of gastroenterology*. 2003;9(1):1–4.
13. Corleto VD, Gambardella S, Gullotta F, D'Apice MR, Picicucci M, Galli E, et al. New PRSS1 and common CFTR mutations in a child with acute recurrent pancreatitis, could be considered an »Hereditary« form of pancreatitis ? *BMC gastroenterology*. 2010;10:119.

14. de las Heras-Castano G, Castro-Senosiain B, Fontalba A, Lopez-Hoyos M, Sanchez-Juan P. Hereditary pancreatitis: clinical features and inheritance characteristics of the R122C mutation in the cationic trypsinogen gene (PRSS1) in six Spanish families. *JOP : Journal of the pancreas*. 2009;10(3):249–55.
15. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2001;1(5):405–15.
16. Hirota M, Ohmuraya M, Baba H. Genetic background of pancreatitis. *Postgraduate medical journal*. 2006;82(974):775–8.
17. Keiles S, Kammesheidt A. Identification of CFTR, PRSS1, and SPINK1 mutations in 381 patients with pancreatitis. *Pancreas*. 2006;33(3):221–7.
18. Otsuki M, Nishimori I, Hayakawa T, Hirota M, Ogawa M, Shimosegawa T. Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan. *Pancreas*. 2004;28(2):200–6.
19. Pelaez-Luna M, Robles-Diaz G, Canizales-Quinteros S, Tusie-Luna MT. PRSS1 and SPINK1 mutations in idiopathic chronic and recurrent acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(33):11788–92.
20. Vujasinovic M, Tepes B, Makuc J, Rudolf S, Zaletel J, Vidmar T, et al. Pancreatic exocrine insufficiency, diabetes mellitus and serum nutritional markers after acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(48):18432–8.
21. Lindkvist B, Phillips ME, Dominguez-Munoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2015;15(6):589–97.
22. Vujasinovic M, Zaletel J, Tepes B, Popic B, Makuc J, Epsek Lenart M, et al. Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2013;13(4):343–6.
23. Association SD. Slovenian Guidelines for Clinical Treatment of Diabetes mellitus type 2.. 3rd ed. Zaletel J, Ravnik Oblak M, editors. Ljubljana2016.
24. Vujasinovic M, Tepes B, Volfand J, Rudolf S. Exocrine pancreatic insufficiency, MRI of the pancreas and serum nutritional markers in patients with coeliac disease. *Postgraduate medical journal*. 2015;91(1079):497–500.
25. Bartel MJ, Asbun H, Stauffer J, Raimondo M. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: A review of the literature. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2015;47(12):1013–20.
26. Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, Permert J, Lohr JM. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer. *Nutrients*. 2017;9(3).

Z glutenom povezana bolezenska stanja – od glutena do brezglutenske diete

Gluten related medical conditions - from gluten to a gluten-free diet

Rado Janša*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 68–74

Ključne besede: celiakija, alergija na pšenico, neceliakalna glutenska občutljivost, gluten, brezglutenska dieta

Keywords: Celiac disease, wheat allergy, non-celiac gluten sensitivity, gluten, gluten-free diet

IZVLEČEK

Z glutenom povezana bolezenska stanja predstavljajo raznovrstno skupino bolezni, ki so posledica škodljivih učinkov glutena na organizem. Kar 5 % populacije naj bi imelo težave ob zaužitju glutena zaradi z glutenom povezanih bolezenskih stanj. Čeprav se celiakija, alergija na pšenico in neceliakalna glutenska občutljivost kažejo s podobnimi simptomi, je za vsako izmed njih značilen poseben imunsko pogojeni odziv organizma na gluten. Kljub klinični podobnosti je razločevanje med bolezenskimi stanji nujno, saj ima vsako izmed njih svoj naravni potek, komorbidnosti in značilne zaplete. V diagnostiki celiakije nam je ob značilni klinični sliki v pomoč serološko testiranje in histopatološki pregled sluznice dvanajstnika; diagnozo alergije na pšenico potrdimo z alergološkim testiranjem. Pri neceliakalni glutenski občutljivosti ni poznan noben specifičen biomarker niti ni jasnih diagnostičnih kriterijev, zato ostaja to diagnoza izključevanja. V članku predstavljamo problematiko z glutenom povezanih bolezenskih stanj, podajamo namige za

ABSTRACT

Gluten-related disorders represent a wide spectrum of pathologies related to ingestion of gluten-containing food. In recent years gluten-related disorders have become an epidemiologically relevant phenomenon with estimated prevalence around 5%. Although similar in clinical manifestations, celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity exhibits a unique immune mediated reaction to gluten which leads to a variety intestinal and extraintestinal symptoms. Distinguishing between the disorders is crucial because of the different natural histories, associated comorbidities and complications for each of disorder. Diagnosis in celiac disease and wheat allergy is straightforward and is based on the combination of findings from the patient's clinical history and specific tests. In case of celiac disease diagnostic tests include serology and duodenal biopsy, in case of wheat allergy the diagnosis is confirmed with laboratory and functional assay. On the other hand, non-celiac gluten sensitivity is because there is the lack of specific biomarker and clear-cut criteria, still diagnosis

*Doc. dr. Rado Janša, dr. med.

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

E-pošta: rado.jansa5@gmail.com

diagnostiko in zdravljenje, prav tako pa želimo utemeljiti strokovno terminologijo v našem prostoru.

of exclusion. The aim of this review is to provide an overview of the pathogenesis, diagnosis and management of gluten related disorders in adults and to support clinicians with correct nomenclature of gluten related disorders.

UVOD

Z glutenom povezana bolezenska stanja so v zadnjem času deležna vse večje pozornosti splošne in strokovne javnosti. K temu prispevajo številne bazične študije, ki omogočajo vedno bolj jasen vpogled v zapletene in kompleksne mehanizme bolezni. Predvsem pa so z glutenom povezana bolezenska stanja postala »realen« in pogost problem v klinični praksi. Težave po uživanju glutena naj bi imelo 5 %, po nekaterih ocenah pa kar do 10 % populacije (1,2). Celiakija, neceliakalna glutenska občutljivost in alergija na pšenico/gluten so raznovrstna skupina bolezenskih stanj, ki jim je skupen imunsko posredovan odziv na gluten, ki vodi v nastanek črevesne in izvenčrevesne simptomatike (2). Za vsako izmed stanj je značilen specifičen imunski odziv na gluten, nevodotopen protein. Biokemijsko so ti proteini prolamini, v svoji strukturi bogati s prolinom in glutaminom, in pri nekaterih posameznikih lahko izzovejo imunski odziv. Imunogena proteina v pšenici sta gliadin in glutenin, v rži sekalini, v ječmenu pa hordein ter še nekateri proteini v sorodnih žitih (3,4). Pri celiakiji pride ob zaužitju glutena do razvoja avtoimunega vnetja, ki vodi v poškodbo sluznice tankega črevesa; alergija na pšenico/gluten je odziv posredovan z Ig E protitelesi; mehanizem pri neceliakalni glutenski občutljivosti je najmanj pojasnjen, študije kažejo, da gre za neavtoimuni-nealergijski odziv (1–6). Zaradi prekrivanja simptomatike, ki nastane pri različnih kliničnih stanjih kot posledica škodljivega učinka glutena, je težavno ločevanje teh bolezni od drugih, predvsem funkcionalnih bolezni prebavil (npr. sindrom razdražljivega črevesja) (7). Prav tako diagnostiko otežujejo številne samodiagnoze bolnikov, ki se odločajo za brezglutensko dieto brez posvetovanja z zdravnikom (8). Navkljub vsemu pa je ločevanje med posameznimi bolezen-

skimi stanji nujno, saj ima vsako izmed njih specifičen potek, ki vpliva na nadaljnjo obravnavno in spremljanje bolnikov.

Namen članka je izpostaviti in orisati izjemno aktualno in hitro razvijajoče področje v gastroenterologiji in medicini nasploh. Prikazujemo raznolikost mehanizmov bolezni na eni strani ter njihovo klinično podobnost na drugi. Ker je kljub možni podobnosti klinične slike nujno razlikovanje bolezni, podajamo tudi priporočila o diagnostiki in zdravljenju. S pisanjem želimo tudi utemeljiti in posodobiti strokovno terminologijo tega področja v našem prostoru.

KLASIFIKACIJA Z GLUTENOM POVEZANIH BOLEZENSKIH STANJ

Klasifikacija z glutenom povezanih bolezenskih stanj temelji na različnih imunskih mehanizmih: avtoimunost (odloženi z limfociti posredovani tip), klasična alergija (IgE posredovani tip) in nealergijski-neavtoimuni odziv (1, 4).

Zlasti pri celiakiji poudarjamo novo mednarodno razvrstitev na simptomatsko in nesimptomatsko ter klasično in neklasično celiakijo (Slika 1), (4).

PREGLED Z GLUTENOM POVEZANIH BOLEZENSKIH STANJ

Alergija na pšenico/gluten

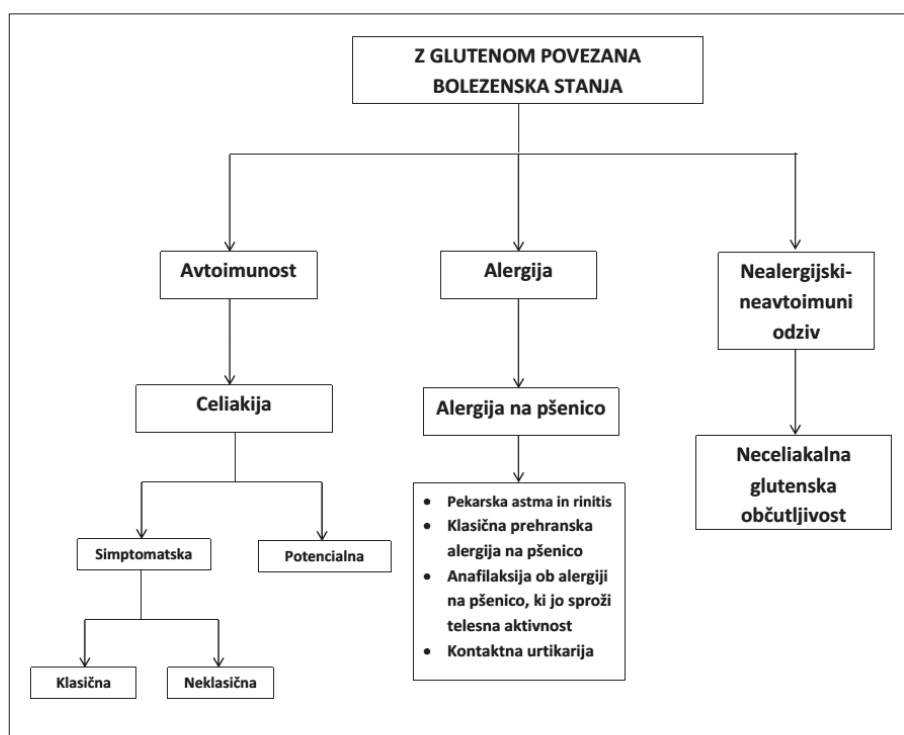
Alergija na pšenico je posledica klasične alergijske reakcije (tip 1 preobčutljivost) na proteine, ki jih vsebuje pšenica, med katerimi je tudi gluten. Alergija lahko prizadane prebavila, dihala ali kožo. Simptomatika je velikokrat povezana s potjo vnosa

antigena v telo (ne pa nujno) in jo razvrstimo na (1, 9):

- Pekarsko astmo in rinitis;
- Klasično prehransko alergijo na pšenico (angl. food allergy);
- Anafilaksijo ob alergiji na pšenico, ki jo sproži telesna dejavnost (ang. wheat-dependent exercise induced anaphylaxis);
- Kontaktno urtikarijo.

V patogenezi alergije na pšenico imajo ključno vlogo imunoglobulini razreda E (Ig E), ki po vezavi z antigeni aktivirajo mastocite in bazofilce. Ti sprostijo histamin in druge mediatorje, kar vodi v nastanek takojšnje in burne simptomatike. Zapoznela faza alergijske reakcije pa je le posredno povezana s protitelesi Ig E. Razvije se pod vplivom kemotaktičnih in provnetnih dejavnikov, ki so se sprostili v takojšnji fazi, in povzročijo infiltracijo sluznice z eozinofilci, zaradi česar lahko blažja simptomatika driske, napenjanja, krčev in napihnjenosti vztraja tudi še 4–5 dni po stiku z alergenom (9–11). Podatkov o prevalenci alergije na pšenico pri odrasli populaciji je malo; ocenjena je na 0,4 %

(12). Klasična prehranska alergija na pšenico je pri odraslih redka; najpogosteje se alergija na pšenico pri odraslih kaže z anafilaksijo, ki jo sproži telesna dejavnost (13). Za nastanek tega alergijskega odziva ni dovolj, da pride le do zaužitja alergena (omega-5 gliadin), ampak mora biti prisoten tudi sprožilni dejavnik: telesna dejavnost, zaužitje alkohola ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Sprožilni dejavniki povečajo absorpcijo alergenov iz prebavil, kar naposled vodi v klinično sliko alergije. Ta se lahko kaže z zelo različnimi simptomi: od blage simptomatike prebavil, generalizirane urtikarije, dihalne stiske, pa vse do življenje ogrožujoče anafilaksije (9, 14). Alergijo na pšenico potrdimo s kožnimi vbodnimi testi ali določanjem specifičnih protiteles Ig E razreda, z občutljivostjo (75–80 %) in specifičnostjo (60 %) (9). Pri sumu na anafilaksijo ob alergiji na pšenico, ki jo sproži telesna dejavnost določamo specifična Ig E protitelesa proti omega-5 gliadinu. V kolikor ne moremo z nobenim izmed testov potrditi alergije na pšenico, nam ostane še oralni provokacijski test, s katerim pa lahko izzovemo hudo, življenje ogrožajočo, sistemsko reakcijo (9, 13).



Slika 1. Klasifikacija z glutenom povezanih bolezenskih stanj
Picture 1. Classification of gluten related medical conditions

Kot pri vseh alergijah je tudi pri alergiji na pšenico najučinkovitejša terapija izogibanje alergenom. Pri anafilaksiji ob alergiji na pšenico, ki jo sproži telesna dejavnost svetujemo mirovanje in odsvetujemo jemanje nesteroidnih protivnetnih zdravil vsaj štiri ure po obroku. Ob hujših potekih alergij morajo bolniki preventivno, na zalogo prejeti adrenalinski injektor (12).

Celiakija

Celiakija je doživljenjska, sistemska, avtoimuna bolezen, ki jo pri posameznikih z

genetsko predispozicijo sproži uživanje glutena (15). Danes velja za eno najpogostejših kroničnih bolezni prebavil. Prevalenca je celokupno ocenjena na vsaj 1 %; v državah na severu Evrope pa celo več kot 2 % (16, 17). Celiakija se pogosteje pojavlja v nekaterih specifičnih populacijah: sorodnikih prvega kolena bolnika s celiakijo, pri bolnikih z diabetesom tipa 1, Hashimotovem tiroiditisom, različnih genetskih sindromih... Pri teh skupinah bolnikov moramo biti zato na celiakijo še posebej pozorni (18). Ob zavedanju, da je celiakija pogosta bolezen, ki neprepoznana vodi v številne resne zaplete, se je v zadnjem času izpostavljalo vprašanje o smiselnosti presejanja splošne, asimptomatske populacije. Celiakija namreč izpolnjuje veliko kriterijev Svetovne zdravstvene organizacije za presejanje (19). V marcu 2017 je *Ameriški svet za preventivno zdravstveno varstvo* (»United States Preventive Services Task Force«) izdelal celovito analizo, ki za zdaj ni upravičila populacijskega presejanja (20). Se je pa zato pri celiakiji v klinični praksi uveljavil koncept aktivnega iskanja bolnikov (ang. »active case finding«), pri katerem moramo imeti nizek prag, da ponudimo serološko testiranje ne le simptomatskim bolnikom, vendar tudi bolnikom, ki imajo komorbidnosti povezane s celiakijo (19). Za razvoj celiakije je nujna – a ne zadostna – genetska predispozicija: prisotnost alelov HLA DQ2 in/ali DQ8, ki kodirata molekuli glavnega histokompatibilnega kompleksa (ang. »MHC – major histocompatibility complex«). Kot pri večini avtoimunih bolezni je za razvoj poleg genetske predispozicije nujen dejavnik okolja in posledična disregulacija imunskega sistema (5). Dejavniki okolja so lahko virusna okužba, zdravila, bakterijska razrast... Ti povzročijo disregulacijo imunskega sistema, predvsem pa spremenijo prepustnost sluznice tankega črevesa (povečano je izražanje proteina zonulina-1, ki »razrahlja« tesne stike) (22, 21). Gluten, ki je prav tako dejavnik okolja in ga v telo vnesemo s prehrano, tako lažje vstopa v submukozo, kjer se veže na molekule histokompatibilnega kompleksa na antigen predstavitevni celicah (APC), kar vodi v razvoj vnetja. Encim tkivna transglutaminaz – 2 odstranjuje amidne skupine iz glutenskih peptidov, kar še poveča njihovo afiniteto za vezavo z antigen predsta-

vitvenimi celicami in vodi v še bolj buren imunski odziv. Tkivna transglutaminaza je sicer poznan avtoantigen pri celiakiji, proti kateremu telo usmeri lastna protitelesa, ki jih tvorijo limfociti B. Ta protitelesa so danes ključna v serološki diagnostiki celiakije (21, 5). Simptomatika celiakije se razvije postopoma v nekaj tednih po zaužitju glutena. Danes vse manj bolnikov s celiakijo ob nastopu bolezni kaže klasično obliko bolezni, ki je posledica razvitega malabsorpcijskega sindroma (driska, steatoreja, hujšanje, anemija zaradi pomanjkanja železa ...). Vse več je neklasične oblike bolezni, ki se lahko kaže s črevesno simptomatiko zaprtja, funkcionalne trebušne bolečine, ali pa s številnimi izvenčrevesnimi simptomi (znižana kostna gostota, subfertilnost, ataksija, iztirjen hepatogram ...). Potencialna celiakija je opredeljena s pozitivni serološki testi ob normalni histološki strukturi sluznice tankega črevesa ob prisotnosti za celiakijo značilnih genov. Takšni posamezniki imajo povečano tveganje, da bodo v prihodnosti razvili simptomatsko obliko bolezni (4, 23). Nedavno so bili objavljeni Slovenski standardi za obravnavo bolnikov s celiakijo, ki sledijo sodobni doktrini obravnave bolnikov s celiakijo (*Gastroenterolog*, v tisku). Ta obsega serološko in genetsko testiranje, zlati standard v diagnostiki celiakije pri odraslih pa ostaja endoskopska preiskava s histopatološkim pregledom sluznice dvanajstnika.

Povzemamo diagnostična priporočila za obravnavo bolnikov s sumom na celiakijo:

- Določanje Ig A protiteles proti tkivni transglutaminazi (Ig A tTG) z določitvijo nivoja celokupnih Ig A protiteles za izključitev selektivnosti pomanjkljivosti Ig A je prvi test izbire in »presejalnega« testiranja.
- Ezofagogastroduodenoskopija z odvzemom biopstatov sluznice dvanajstnika in histopatološkim pregledom mora biti opravljena pri vseh bolnikih, ki imajo pozitivne rezultate serološkega testiranja in pri simptomatskih bolnikih, ki spadajo v skupino z visokim tveganjem za razvoj celiakije.
- Odvzeto mora biti zadostno število biopstatov sluznice dvanajstnika: vsaj 4 iz distalnega dela in 1–2 iz proksimalnega dela dvanajstnika !

- Genetsko testiranje (določanje prisotnosti alelov HLA DQ2 in DQ8) ima visoko negativno napovedno vrednost, vendar nizko pozitivno napovedno vrednost. Zato je genetsko testiranje za izključitev celiakije priporočeno le v nejasnih primerih oziroma ob neodzivnih oblikah celiakije.

V klinično prakso bodo morda uvrščene tudi novejša diagnostične metode, katerih uporaba je zaenkrat omejena le na raziskave. Ena izmed teh je določanje prisotnosti intestinalnih tkivnih depozitov tkivne transglutaminaze 2 v submukozi dvanajstnika z indirektno imunofluorescenco. Obetamo si, da nam bo ta diagnostika v pomoč pri razločevanju celiakije in glutenske občutljivosti pri histološko normalni sluznici (13, 24). Ker je celiakija doživljenjska bolezen, ki je povezana s številnimi drugimi komorbidnostmi in resnimi zapleti bolezni (osteoporoza, T-celični limfom, razvoj drugih avtoimunih obolenj) je potrebno bolnike redno, enkrat letno slediti. Namen sledenja bolnikov je preprečevanje in zgodnje odkrivanje s celiakijo povezanih zapletov ter ocenjevanje odziva na brezglutensko dieto (15, 19). Doživljenska brezglutenska dieta je danes edino učinkovito zdravljenje bolnikov s celiakijo. Večina bolnikov s celiakijo se na dieto dobro odzove z remisijo simptomov in izboljšanjem nutricionističnega statusa (25). Kljub uspešnosti pa je brezglutenska dieta lahko povezana s številnimi težavami; tako socialnimi, ki znižujejo kakovost življenja bolnikov, kot medicinskimi, saj se del bolnikov na dieto ne odzove zadovoljivo. Zato se v zdravljenju celiakije intenzivno iščejo tudi drugi pristopi. Trenutno največ obeta larazotid acetat, majhna molekula, ki inhibira protein zonulin, ki pri bolnikih s celiakijo povečuje prepustnost črevesne sluznice in tako omogoča izdatnejše vstopanje glutena, kar še dodatno spodbuja vnetni odziv. V letu 2017 bo zdravilo predvideno vstopilo v fazo 3 kliničnega preizkušanja (26, 27).

Neceliakalna glutenska občutljivost

Neceliakalna glutenska občutljivost (ang. »non-celiac gluten sensitivity«) je »najmlajše« in najslabše

poznano bolezensko stanje, ki je posledica škodljivega učinkovanja glutena na organizem. Gre za nealergijski-neavtoimuni odziv na gluten, ki se lahko kaže z raznolikimi črevesnimi in izvenčrevesnimi simptomi, ki se pojavljajo po zaužitju glutena (4, 6). Točna prevalenca ni poznana, ocene se namreč zelo razlikujejo; na primarnem nivoju je bila ocenjena na 0,6 %, na terciarnem pa na 6 % (1). Genetsko ozadje bolezni ni poznano, vendar je jasno, da alela HLA DQ2 in DQ8, ki sta nujna za razvoj celiakije, nimata pomembne vloge. Ta alela se namreč pojavljata le pri okoli 50 % bolnikov z neceliakalno glutensko občutljivostjo (28). Prav tako se kot dovolj specifično ni izkazalo določanje protiteles proti gliadinu (Ig G AGA), ki so prav tako prisotna le pri polovici bolnikov, najdemo pa jih lahko tudi v sklopu drugih avtoimunih bolezni in celo pri zdravih posameznikih (3). Novejša spoznanja v patogenezi neceliakalne glutenske občutljivosti kažejo na kompleksno patogenezo, saj naj bi v procesu sodelovala prirojena in pridobljena imunost. Večjo težo naj bi imela prirojena veja imunskega sistema, ki naposled aktivira tudi pridobljeno. Tako kot pri celiakiji naj bi bila tudi pri neceliakalni glutenski občutljivosti povečana prepustnost sluznice tankega črevesa (6).

Simptomi neceliakalne glutenske občutljivosti se pojavijo že po nekaj urah do nekaj dneh po uživanju glutena in izzvenijo kmalu potem, ko gluten izločimo iz prehrane. Črevesni simptomi so podobni tistim pri funkcionalnih boleznih prebavil: nespecifična bolečina v trebuhu, driska, napihnjenost, izmenjevanje driske in zaprtja. Bolj nespecifični so izvenčrevesni simptomi: utrujenost, glavobol, fibromialgija, spremembe v razpoloženju ter kožni izpuščaji (29). V odsotnosti specifičnega biomarkerja je diagnoza neceliakalne glutenske občutljivosti, diagnoza izključevanja. Z alergološkim testiranjem moramo izključiti alergijo na pšenico, za izključitev celiakije uporabimo serološko testiranje. Če je indicirana, opravimo tudi endoskopsko preiskavo in histopatološki pregled bioptatov sluznice dvanajstnika. Predvsem pri bolnikih, ki so že na brezglutenski dieti, nam je lahko v pomoč pri izključevanju celiakije tudi genetsko testiranje (2, 6, 13). Leta 2015 so bili sicer objavljeni

diagnostični kriteriji za potrditev neceliakalne glutenske občutljivosti. Ti temeljijo na dvojno-slepem preizkusu s placebom z glutensko obremenitvijo. Bolnik nevedoč, ali je zaužil gluten ali ne, subjektivno ocenjuje svoje simptome (30). Preizkus je zapleten, zamuden ter drag in zato neprimeren za vsakdanjo klinično prakso (3). Zdravljenje neceliakalne glutenske občutljivosti je brezglutenska dieta, katere cilj je remisija simptomov in subjektivno boljše počutje bolnika. Zaenkrat še ni jasnih priporočil o nujnosti trajanja brezglutenske diete. Premalo je namreč raziskav o tem, ali je neceliakalna glutenska občutljivost le prehodno ali kronično bolezensko stanje (28).

ZAKLJUČEK

Škodljivi učinki glutena so pri ljudeh posledica različnega odziva imunskega sistema na gluten in se lahko kažejo kot celiakija, alergija na pšenico/gluten ali neceliakalna glutenska občutljivost. Medtem ko imamo za celiakijo in alergijo na pšenico zelo natančna diagnostična orodja, s katerimi lahko potrdimo bolezen, neceliakalna glutenska občutljivost ostaja klinična zagonetka. Ker ni poznan noben specifičen biomarker, je to diagnoza izključevanja. Vsekakor je nujna izključitev celiakije in alergije na pšenico. Dvojno slepi preizkus s placebom za natančnejšo opredelitev glutenske občutljivosti je preveč okoren za vsakdanjo klinično prakso.

Pri vseh manifestacijah škodljivih učinkov glutena je zdravljenje brezglutenska dieta. Ta način prehranjevanja je tudi sicer danes ena najpopularnejših diet, katere uporaba narašča nesorazmerno bolj kot pojavnost z glutenom povezanih bolezenskih stanj. Kljub temu da se marsikdo za brezglutensko dieto odloči kot za bolj zdrav način prehranjevanja, za to ni nobenih dokazov. Še več, brezglutenska dieta je dražja in težje dostopna, poleg tega pa naj bi v brezglutenskem načinu prehranjevanja primanjkovalo vlaknin in nekaterih hranil, vključno z nekaterimi vitamini (31). Z glutenom povezana bolezenska stanja se kažejo s simptomi, ki so pogosti pri številnih boleznih prebavil. Zato moramo pri obravnavi bolnikov v diferencialni diagnozi poleg upoštevanja tudi

številne druge, tako funkcionalne kot organske bolezni prebavil. Postajajo pa z glutenom povezana bolezenska stanja, zaradi svojih izvenčrevesnih manifestacij vedno širši medicinski problem, ki presega le gastroenterologijo in posega tudi v številne druge specialnosti medicine.

Literatura

1. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*. 2012;10:13.
2. Elli L, Branchi F, Tomba C, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(23):7110–7119.
3. Vriezinga SL, Schweizer JJ, Koning F, Mearin ML. Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015 Jun 23;12(9):527–36.
4. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43–52.
5. Denham JM, Hill ID. Celiac Disease and Autoimmunity: Review and Controversies. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2013 Aug;13(4):347–53.
6. Volta U, Caio G, Karunaratne TB, Alaedini A, De Giorgio R. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2017 Jan 2;11(1):9–18.
7. Makharia A, Catassi C, Makharia G. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients*. 2015 Dec 10;7(12):10417–26.
8. Catassi C, Bai J, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders. *Nutrients*. 2013 Sep 26;5(10):3839–53.
9. Pasha I, Saeed F, Sultan MT, Batool R, Aziz M, Ahmed W. Wheat Allergy and Intolerance; Recent Updates and Perspectives. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2016 Jan 2;56(1):13–24.
10. C.A. Keet, E.C. Matsui, G. Dhillon, et al. The natural history of wheat allergy: *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 102 (2009), pp. 410–415
11. Biesiekierski JR, Muir JG, Gibson PR. Is Gluten a Cause of Gastrointestinal Symptoms in People Without Celiac Disease? *Current Allergy and Asthma Reports*. 2013 Dec;13(6):6318.
12. Vasagar B, Leonard M. US perspective on gluten-related diseases. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2014 Jan;25.
13. Elli L, Villalta D, Roncoroni L, Barisani D, Ferrero S, Pellegrini N, et al. Nomenclature and diagnosis of gluten-related disorders: A position statement by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Digestive and Liver Disease*. 2017 Feb;49(2):138–46.
14. Cooper DM, Radom-Aizik S, Schwindt C, Zaldivar F. Dangerous exercise: lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical activity. *Journal of Applied Physiology*. 2007 May 24;103(2):700–9.
15. Snyder MR, Murray JA. Celiac disease: advances in diagnosis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016 Apr 2;12(4):449–63.
16. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ*. 2015 Oct 5;h4347.
17. Vilppula A, Collin P, Mäki M, Valve R, Luostarinen M, Krekelä I, et al. Undetected coeliac disease in the elderly. *Digestive and Liver Disease*. 2008 Oct;40(10):809–13.
18. Fasano A, Catassi C. Celiac Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012 Dec 20;367(25):2419–26.
19. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1210–28.
20. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, et al. Screening for Celiac Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017 Mar 28;317(12):1252.
21. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of Celiac Disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2012 Oct;22(4):639–60.
22. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci*. 2012;1258:25–33.
23. Green PHR, Krishnareddy S, Lebwohl B. Clinical Manifestations of Celiac Disease. *Digestive Diseases*. 2015 Apr 22;33(2):137–40.
24. Tosco A, Aitoro R, Auricchio R, Ponticelli D, Miele E, Paparo F, et al. Intestinal anti-tissue transglutaminase antibodies in potential coeliac disease: Intestinal anti-tissue transglutaminase antibodies. *Clinical & Experimental Immunology*. 2013 Jan;171(1):69–75.
25. Mulder CJJ, van Wanrooij RLJ, Bakker SF, Wierdsma N, Bouma G. Gluten-Free Diet in Gluten-Related Disorders. *Digestive Diseases*. 2013;31(1):57–62.
26. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, et al. Larazotide Acetate for Persistent Symptoms of Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1311–1319.e6.
27. http://www.innovatebiopharma.com/PressReleases_6Mar2017.html; dostopano 30.4.2017
28. Volta U, Caio G, De Giorgio R, Henriksen C, Skodje G, Lundin KE. Non-celiac gluten sensitivity: A work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015 Jun;29(3):477–91.
29. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella M, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients*. 2016 Feb 8;8(2):84.
30. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015 Jun 18;7(6):4966–77.
31. Krigel A, Lebwohl B. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2016 Nov;7(6):1105–10.

Funkcionalne bolezni prebavil in prehranska preobčutljivost

Functional gastrointestinal disorders and food hypersensitivity

Jasna Volfand*

Diagnostični center Bled

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 75–79

Ključne besede: Funkcionalne bolezni prebavil, prehranska hipersenzitivnost

Keywords: Functional gastrointestinal disorders, food hypersensitivity

IZVLEČEK

Bolniki s funkcionalnimi boleznimi prebavil pogosto ugotavljajo, da njihove simptome sproži zaužitje hrane. Vnos hrane že fiziološko vzbudi določene odzive s strani prebavil, dodatno se temu lahko pridružujejo še različne oblike prehranske preobčutljivosti. Vpliv prehrane na razvoj funkcionalnih bolezni prebavil se v zadnjih letih podrobneje raziskuje, veliko zanimanja je predvsem za dieto z omejitvijo fermentabilnih ogljikovih hidratov in za učinke brezglutenske prehrane. Pojavlja pa se tudi vedno več dokazov za vlogo alergijskih mehanizmov v razvoju funkcionalnih bolezni prebavil.

ABSTRACT

The food is a common trigger of symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders. Food ingestion itself causes physiological changes in the gastrointestinal system, possible food hypersensitivity can contribute to the symptom development. The connection between the allergic mechanisms and the development of the functional disorders is becoming important as there numerous studies ongoing in the field.

*Jasna Volfand, dr. med.

Diagnostični center Bled d.o.o., Pod skalo 4, 4260 Bled

E-pošta: jasna.volfand@dc-bled.si

FUNKCIONALNE BOLEZNI PREBAVIL

Funkcionalne bolezni prebavil (FBP) so odraz motenj interakcij osi možgani-črevesje. Gre za skupino bolezni, ki jih opredelimo glede na simptome s strani prebavil in so povezani s spremenjeno motiliteto, visceralno hipersenzitivnostjo, spremenjeno imunsko funkcijo in okrnjenim delovanjem sluznice ali spremenjeno sestavo črevesne mikrobiote. V zadnji izdaji kriterijev za prepoznavo FBP Rome IV je opisanih 33 odraslih in 20 pediatričnih oblik FBP. (1). Najpogosteje se srečujemo s sindromom razdražljivega črevesja (IBS), ki ga definiramo kot FBP, pri kateri je ponavljajoča trebušna bolečina povezana z motnjami odvajanja blata. Praviloma so prisotne motnje odvajanja (driska, zaprtje ali kombinacija obeh) ter napenjanje. FBP predstavljajo eno najpogostejših težav, zaradi katerih bolniki obišče zdravnika, tako pri družinskih zdravnikih kot pri specialistih; npr. svetovno prevalenco IBS ocenjujejo na 11,2 % (2). Večina bolnikov meni, da težave sproži hrana (3), znanstvena skupnost pa je bila doslej bolj usmerjena v raziskave sprememb motilitete in visceralne preobčutljivosti. V zadnjih letih pa so vendarle doživele svoj razcvet tudi raziskave o vplivu prehrane na nastanek FBP. Uveljavljajo se različni dietni pristopi, ki lahko olajšajo težave bolnikom s FBP; najbolj proučevan je sindrom razdražljivega črevesja.

VPLIV PREHRANE NA PREBAVILA

Vpliv prehrane na delovanje prebavil je večplasten. Pri ocenjevanju vpliva prehrane na nastanek FBP moramo upoštevati, da hrana posredno vpliva na vsa področja, povezana z nastankom FBP po biopsihosociološkem modelu. Prehranjevanje je pomemben del socioloških interakcij z okoljem, tako kar se tiče možnosti izbire hrane kot tudi okolja, v katerem jo zaužijemo. Enako je seveda pomembno upoštevati psihološke dejavnike, ki vplivajo na vnos hrane, in obratno, nekatera živila lahko spreminjajo tudi delovanje živčevja, tako npr. razvoj depresije. Hrana vpliva na sestavo in delovanje mikrobiote, lahko pa tudi direktno inducira hipersenzitivnost prebavil

in aktivira nekatere neuroendokrine mehanizme. Pomemben vpliv ima fiziološki odziv prebavil na vnos hrane, ki pa ga lahko bolniki z IBS zaradi visceralne preobčutljivosti dojemajo kot neprijetno senzacijo. Tako npr. se po vnosu hrane zaradi izliva prebavnih sokov v tanko črevesje možno poveča volumen le-tega, kar lahko pri bolnikih vzbudi občutek neprijetne napetosti. Podobno tudi vnos lipidov upočasni gibanje zg. prebavil, kar pri bolnikih s FBP s spremenjeno motiliteto lahko potencira težave. Podobno npr. vnos večje količine osmotsko aktivnih malih molekul povzroči dodaten priliv tekočin v prebavila in lahko sproži napetost, pretakanje in diarejo. (4)

SPLOŠNA DIETNA NAVODILA ZA BOLNIKE Z IBS

Veliko dietnih nasvetov za bolnike z IBS temelji bolj na zdravi pameti in nasvetu ekspertov kot pa na z dokazi podprtih ugotovitvah. Bolnikom svetujemo, naj skušajo uživati hrano v več manjših obrokih, enakomerno razporejenih preko dneva. Poskrbijo naj za zadosten vnos tekočin. Sestava prehrane naj bo čimbolj pestra, raznolika, in naj ustreza dnevnim potrebam. Poskrbijo naj za ustrezno spodbudno okolje pri uživanju obrokov. Alkohol lahko sproži ali poslabša simptome IBS, zato naj se uživa le v zmernih količinah. Študije so si nasprotujoče glede učinka kofeina, pa tudi glede pikantne hrane in maščob. Ocena vpliva kofeina naj bo individualna – pri nekaterih lahko vpliva na simptome in naj se količina zmanjša. Prav tako naj se usmeri pozornost na uživanje pikantne hrane in če to povzroči simptome, naj se opusti. Vnos maščob naj bo v priporočenih mejah. Vnos vlaknin naj bi za splošno populacijo znašal 30 g na dan, ni pa jasno, ali lahko to velja tudi za bolnike z IBS. Ne priporoča se dodajanje otrobov, morda pa lahko bolnikom z IBS C koristijo lanena semena. V vseh primerih je pomemben ustrezen izbor vlaknin, številne namreč sodijo med FODMAP, ki imajo dokazan negativen učinek na IBS. (5)

DIETA Z OMEJITVIJO FODMAP

Okrajšava FODMAP označuje skupino Fermentabilnih Oligo-Di-Monosaharidov in Poliolov. Vključuje laktozo, fruktozo, fruktooligosaharide (fruktani, FOS), galaktooligosaharidi (galaktani, GOS) ter poliiole (sorbitol, manitol, ksilitol, maltitol, ...). Skupno jim je, da se slabo absorbirajo v tankem črevesju, bodisi zaradi neobstoječih ali počasnih transportnih mehanizmov čez epitelij (npr. fruktoza, polioli) bodisi zaradi zmanjšane ali neobstoječe encimske aktivnosti v črevesju (npr. laktoza, fruktani, galaktani). Nekateri so majhne, osmotsko aktivne molekule, ki vežejo veliko tekočine in s tem vplivajo na občutek napetosti in na gibanje črevesja. Večina jih – odvisno od sestave in funkcije črevesne mikrobiote – hitro fermentira in fermentacijski produkti (plini, kratkoverižne maščobne kisline) lahko povzročajo težave bolnikom z IBS z visceralno hipersenzitivnostjo in motilitetnimi motnjami. Obstaja pa tudi možnost, da nastale kratkoverižne maščobne kisline vplivajo na visceralno hipersenzitivnost in nastajanje proinflammatoryh citokinov. V zadnjih letih je bilo izpeljanih več različno zasnovanih študij glede vpliva FODMAP na simptome pri različnih podvrstah IBS, vsaj dve večji dvojno slepi študiji sta potrdili koristen vpliv diete pri IBS. Slaba plat diete je, da je precej restriktivna, saj izključuje vnos nekaterih žit, sadja, zelenjave, zato naj bi bila po možnostih izpeljana pod nadzorom dietetika. Ker imajo nekateri FODMAP (fruktani, galaktani) prebiotično delovanje, lahko dieta negativno vpliva na sestavo črevesne mikrobiote. Dieta ni mišljena dolgoročno, ampak se predvideva 3–6 tedenska stroga uvodna faza, nato pa postopno nadzorovano vračanje nekaterih izločenih sestavin, morda tudi dodajanje FOS v majhnih količinah. Po možnosti naj bi jo uvajal strokovnjak s posebnim poznavanjem te diete. (6–9)

ALERGIJA NA HRANO IN FBP

Vloga alergijskih mehanizmov pri nastanku FBP še ni univerzalno sprejeta, obstajajo pa številno posredni dokazi za vpliv alergije vsaj pri deležu

bolnikov s FBP. Iz različnih epidemioloških študij izhaja, da je med bolniki s FBP več bolnikov z atopijo kot pa v zdravi populaciji, in obratno, med bolniki z astmo in alergijskimi boleznimi so našli bistveno več bolnikov s FBP kot v drugih skupinah bolnikov (10). Študije z vedno več podrobnostmi prikazujejo pomen vnetja nizke stopnje pri razvoju simptomov FBP in pri tem igrajo osrednjo vlogo prav tiste celice, ki jih najpogosteje srečujemo tudi pri alergijskih boleznih, namreč eozinofilci in aktivirani mastociti (11,12). Vpliv alergije so potrdili tudi z neposrednimi provokacijskimi testi v prebavilih, kot npr. kolonoskopski provokacijski test (COLAP) in konfokalna endomikroskopija, ki je pokazala jasne sluznične spremembe po aplikaciji določenih vrst hrane. Tudi pri zdravljenju FBP se kažejo prvi pozitivni rezultati z porabo klasičnih protialergijskih zdravil, npr. ketotifena kot stabilizatorja mastocitov, pa tudi najnovejših bioloških zdravil, npr. omalizumaba kot anti IgE protitelesa. Žal pa nimamo na voljo enostavnih diagnostičnih testov za dokaz klinično pomembne alergijske preobčutljivosti v prebavilih. Laboratorijsko določanje sIgE protiteles za prehranske alergene je dostikrat manj občutljivo kot pa kožni vbodni testi z nativnimi pripravki, v vsakem primeru pa nam pozitivne vrednosti lahko služijo le za orientacijo in niso vedno povezane s klinično pomembno reakcijo. Določanje IgG/IgG4 protiteles za t.i. »intoleranco za hrano« pa nima nobenih dokazov, da bi bilo povezano s kakršnokoli bolezensko sliko, in ga smernice jasno odsvetujejo (13, 14).

Diagnoza torej še vedno temelji predvsem na poskusnih eliminacijskih dietah in provokacijskem testiranju, kar je časovno zamudno in predvsem tudi zahtevno za bolnika, od katerega je potrebno veliko sodelovanja (15).

NECELIAKIJSKA PREOČUTLJIVOST ZA GLUTEN/PŠENICO

Prvi opisi bolnikov z neželjeno reakcijo na gluten neodvisno od alergije ali celiakije so bili v svetu objavljeni že v 70. letih, pa tudi v Sloveniji imamo

s tem že dolgoletne izkušnje. Šele v zadnjem desetletju se je za to motnjo uveljavil naziv neceliakijska glutenska senzitivnost (NCGS): opisuje sindrom, ki zajema intestinalne in ekstraintestinalne simptome, povezane z uživanjem hrane, ki vsebuje gluten, pri tem mora biti izključena celiakija ali alergija za pšenico. Značilnih biomarkerjev za to motnjo ni, diagnoza se postavi na osnovi izločitvene diete in dvojnospolega, s placebom kontroliranega provokacijskega testa. Novejše raziskave potrjujejo, da je ime NCGS neke vrste krovni termin za različne motnje. Samo 16 % bolnikov, ki opisujejo izboljšanje po opustitvi glutenske hrane, je namreč pozitivnih ob slepem preskusu z glutenom. Kaže, da so za nastanek težav lahko krive druge beljakovine v žitih, npr. aglutinin ali inhibitorji amilaze in tripsina (ATI), še pomembnejšo vlogo pa igra velika vsebnost FODMAP v pšenici in sorodnih žitih. Nekateri bolniki imajo morda lahko vseeno subklinično obliko celiakije še brez značilnih histoloških sprememb, pri drugih pa testi nakazujejo možnost ne IgE posredovane alergijske reakcije (16–19). K diagnostiki NCGS je zato potrebno pristopiti celovito, najprej zanesljivo izključiti celiakijo in šele nato ev. poskušati s poskusno dieto.

ZAKLJUČEK

Hrana ima mnogotere vplive na delovanje prebavil, ki so lahko pomembni tudi pri razvoju simptomov FBP. Bolniki s FBP naj najprej upoštevajo splošne dietne ukrepe za zdravo prehranjevanje, vključno z izogibanjem maščobi, pikantnim jedem, morda alkoholu in kofeinu. Kasneje se lahko razišče morebitna laktozna intoleranca in (po možnosti pod nadzorom dietetika) preskusi dieta z omejitvijo FODMAP in morda brezglutenska dieta. Predvsem pri bolnikih z drugimi alergijskimi boleznimi pa se lahko posvetimo tudi podrobnejšemu iskanju morebitnih alergijskih reakcij na hrano.

Literatura

1. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. Volume 150, Issue 6, Pages 1262–1279
2. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*, Volume 150, Issue 6, 1393 - 1407.
3. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):634-41.
4. Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2015 May;148(6):1158-74.
5. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O'Sullivan NA, Pettitt C, Reeves LB, Seamark L, Williams M, Thompson J, Lomer MC; (IBS Dietetic Guideline Review Group on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association).. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet*. 2016 Oct;29(5):549-75.
6. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(2):252–258.
7. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):67-75.
8. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, Simrén M. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1399-1407.
9. Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterology & Hepatology*. 2017;13(1):36-45.
10. Shen TC, Lin CL, Wei CC, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, Shih CM, Hsu WH, Sung FC, Kao CH. Bidirectional Association between Asthma and Irritable Bowel Syndrome: Two Population-Based Retrospective Cohort Studies. *PLoS One*. 2016 Apr 19;11(4).
11. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:392–400.

12. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007;132:26–37.
13. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Hřst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group.. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1008-25.
14. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008;63:793-796.
15. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, Quigley EM, Santos J, Vanner S, Vergnolle N, Zoetendal EG. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. Volume 150, Issue 6, Pages 1305-1318.
16. Volfand J, Furlan J. Odkrivanje celiakije in alergije za pšenico pri odraslih s funkcionalnimi boleznimi prebavil. In: Košnik M, Janša R, editors. *Nutritivna alergija*. Skupni strokovni sestanek Alergološke in imunološke sekcije SZD in Gastroenterološke sekcije SZD; 2002 Jun ; Ljubljana. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2002; 27-8.
17. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrn A, Carroccio A, Castillejo G, Ciacci C, Cristofori F, Dolinsek J, Francavilla R, Elli L, Green P, Holtmeier W, Koehler P, Koletzko S, Meinhold C, Sanders D, Schumann M, Schuppan D, Ullrich R, Vecsei A, Volta U, Zevallos V, Sapone A, Fasano A. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*. 2013 Sep 26;5(10):3839-53.
18. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCCS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015;7(6):4966-4977. doi:10.3390/nu7064966.
19. Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity Confirmed in Few Patients After Gluten Challenge in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;15(3):339-348.

Indikacije za kirurško zdravljenje cist trebušne slinavke

Indications for surgical treatment of pancreatic cystic lesions

Aleš Tomažič*

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 80–89

Ključne besede: cista trebušne slinavke, serozni cistadenom, mucinozni cistadenom, intraduktalna papilarna mucinozna neoplazija, kirurško zdravljenje

Keywords: pancreatic cyst, serous cystadenoma, mucinous cystadenoma, intraductal papillary mucinous neoplasm, surgery

IZVLEČEK

Prevalenca cist trebušne slinavke v splošni populaciji znaša 10–25 %. CT, MRI in/ali EUZ vodena biopsija so glavne preiskave, s pomočjo katerih se odločimo za operacijo ciste trebušne slinavke. Odločitev o kirurškem zdravljenju je včasih zelo težka in predstavlja izziv posebej v primerih, ko natančne diagnoze ne moremo postaviti. Ob odločitvi je potrebno uravnotežiti na eni strani tveganje zapleta po kirurškem posegu, na drugi strani maligno alteracijo oziroma progresijo bolezni, če bolnika ne operiramo.

Serozni cistadenom (SCA): Običajno lahko diagnozo postavimo s slikovnimi preiskavami. Praviloma gre za benigno obolenje, doslej je bilo v svetu opisanih samo 30 primerov maligne transformacije. Posledično se za kirurško zdravljenje odločamo samo v primeru simptomatskega SCA, hitrorastočega SCA ali marginalno resektabilnega tumorja.

Mucinozni cistadenom (MCN): Vsi MCN bodo sčasoma alterirali v mucinozni cistadenokarcinom.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of pancreatic cysts is 10–25% in general population. CT, MRI, and EUS guided FNA play crucial role in the selection of the pancreatic cysts requiring resection. Management is challenging because it can involve decision-making with imperfect diagnostic information. Risk of significant surgical procedure must be balanced with the risk of malignant progression.

Serous cystadenoma: Establishing a diagnosis by imaging is often possible. There have been only 30 reports of malignant transformation worldwide. Only symptomatic SCA, rapid growth lesions, and marginally resectable neoplasms should undergo resection.

Mucinous cystadenoma: Surgical treatment is recommended for all fit patients because all MCNs will transform to malignancy if not resected. MCN is difficult to distinguish from BD-IPMN. However, MCN fluid amylase levels are low whereas IPMN

*Doc.dr.Aleš Tomažič, dr.med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: ales.tomazic@kclj.si

Kirurško zdravljenje je zato priporočljivo za vse bolnike, katerih splošno stanje to dopušča. MCN s slikovnimi preiskavami težko ločimo od BD-IPMN. Določitev amilaze v tekočini ciste je odločilna, saj je pri MCN nizka, pri BD-IPMN pa visoka. MCN vznikne unifokalno, resekcija tumorja, ki še ni maligno alteriral, pomeni ozdravitev bolnika. V preostanku trebušne slinavke ni povišanega tveganja za nastanek karcinoma, zato sledenje teh bolnikov ni potrebno.

Intraduktalna papilarna mucinozna neoplazija (IPMN): Predstavlja heterogeno skupino tumorjev, ki izločajo mucin in zajemajo glavni vod (MD-IPMN), stranski vod (BD-IPMN) ali oba (mešani tip IPMN). Glavni histopatološki podvrsti invazivne IPMN sta koloidni karcinom (vzrnikne v IPMN intestinalnega tipa) in tubularni karcinom (vzrnikne v IPMN pankreatobilarnega tipa). Nevarnost za nastanek karcinoma je manjša pri BD-IPMN. Glede na smernice iz Fukuoke je resekcija indicirana pri bolnikih z visoko-rizičnimi znaki, bolnike z zaskrbljujočimi znaki pa moramo dodatno preiskati. Kljub temu verjetno trenutno operiramo preveč bolnikov z BD-IPMN, saj je v večini resektatov prisotna displazija nizke stopnje. MD-IPMN moramo praviloma zaradi visokega tveganja za nastanek karcinoma operirati. Multipli IPMN se pojavijo v do 25 %, bolnikova trebušna slinavka tako predstavlja polje karcinogeneze, kar je pomembno pri odločanju o vrsti operacije in sledenju bolnika po operaciji.

Zaključki: Bolniki s cistami, v katerih so premaligne ali invazivne spremembe, predstavljajo skupino bolnikov, ki jim lahko s pravočasno operacijo rešimo življenje. Izziv ostaja natančna predoperativna opredelitev potencialno-malignih sprememb. Molekularni markerji v prihodnosti obetajo boljše predoperativno opredelitev cist, do njihove klinične uporabnosti pa bomo odločitev o zdravljenju morali sprejeti glede na izvid CT/MRI in EUZ preiskave.

fluid amylase levels are high. Neoplasms are unifocal; resection is considered curative as the pancreatic remnant has not been found to be at increased risk for the development of carcinoma.

Intraductal papillary mucinous neoplasm: They are heterogeneous group of mucin-producing neoplasms involving main pancreatic duct (MD-IPMN), branch ducts (BD-IPMN) or both (Mixed type-IPMN). The two main histopathological subtypes of invasive IPMN are colloid carcinoma (arises in the intestinal type IPMN) and tubular carcinoma (arises in pancreaticobiliary type IPMN). The rates of malignancy are lower for BD-IPMN. According to the Fukuoka consensus guidelines, resection is justified in patients with high-risk stigmata and patients with worrisome features should be further investigated. Nevertheless, it is possible, that we are still resecting too many patients with BD-IPMN during surveillance since majority of them have low-grade dysplasia. MD-IPMN should all be resected because of greater risk of malignancy. Multiple IPMN are reported in at least 25%, the patient with IPMN being affected by »field carcinogenesis.« This is important in decision-making about the type of operation and surveillance of the patient.

Conclusions: Patients with cysts harboring premalignant or invasive disease represent a rare subset with pancreatic malignancy that have excellent prognosis if resected. An evidence-based approach to their treatment is feasible nowadays but limited with bias associated with retrospective nature of the bulk of literature. Challenge remains to identify malignancy accurately preoperatively. Combining clinical data and an array of molecular markers promises an improved preoperative identification of malignant cysts in the future. Until that time, management of pancreatic cysts requires risk stratification for malignant potential based on presence of high-risk stigmata or worrisome features on CT/MRI and EUS and based on results of EUS guided biopsy in selected cases.

UVOD

Uveljavitev računalniške tomografije (CT) konec 1970ih je omogočila natančnejšo preoperativno opredelitev cist trebušne slinavke in tudi razkrila njihovo prevalenco¹. Danes se naključno odkrije cista trebušne slinavke pri 3 % bolnikov, ki CT opravijo iz drugega razloga in pri 10–20 % bolnikov, ki iz drugega razloga opravijo magnetno resonanco (MR)^{2,3}. Analiza avtopsijskih je pokazala, da je prevalenca cist trebušne slinavke v splošni populaciji celo 25 %, večina cist je manjših od 1 cm.⁴

Diagnostične preiskave CT, MR in endoskopski ultrazvok (EUZ) ter EUZ vodena tankoigelnna biopsija ciste igrajo odločilno vlogo pri odločanju za kirurško zdravljenje. Tankoigelno biopsijo lahko naredimo pri cistah, ki so večje od 1,7 cm.⁵ Poleg citološkega pregleda v punktatu določimo vrednost karcinoembrioničnega antigena (CEA) in amilaze. Pri vrednostih CEA nad 192 ng/dl je velika verjetnost (senzitivnost 73 %, specifičnost 84 % in natančnost 79 %), da gre za mucinozno cisto, kar pa še ne pomeni, da ima cista tudi maligni potencial.⁶ Odločitev o kirurškem zdravljenju je poseben izziv,

Tabela 1. WHO klasifikacija cističnih tumorjev trebušne slinavke

Serozni mikrociistični adenom
Serozni oligociistični adenom
Serozni cistadenokarcinom
Mucinozni cistadenom (Mucinozna cistična neoplazija)
Mucinozni cistični tumor – mejno malignen
Mucinozni cistadenokarcinom – neinvazivni – invazivni
Intraduktalna papilarni mucinozni adenom
Intraduktalna papilarna mucinozna neoplazija-mejno maligna
Intraduktalni papilarni mucinozni karcinom – ineinvazivni – invazivni

ker pogosto ne moremo postaviti natančne preoperativne diagnoze. Pri odločitvi o kirurškem zdravljenju ali opazovanju tehtamo med tveganjem, ki ga prinaša operativni poseg in tveganjem, da se bo cistična sprememba med opazovanjem spremenila v malignen tumor. Kirurška odstranitev vseh cist trebušne slinavke ni potrebna, saj je večina cist majhnih (< 2cm) in benignih.¹ V prispevku smo opisali indikacije za kirurško zdravljenje treh glavnih vrst cističnih tumorjev trebušne slinavke – seroznega cistadenoma (SCA), mucinoznega cistadenoma (MCN) in intraduktalne papilarne mucinozne neoplazije (IPMN). Razdelitev cističnih tumorjev trebušne slinavke glede na trenutno veljavno WHO klasifikacijo je prikazana v tabeli 1.⁷

SEROZNI CISTADENOM

Glede na morfološke značilnosti razdelimo SCA na 4 tipe, najpogostejši je mikrociistični tip (okoli 50 %), ostali so še makrociistični, mešani in solidni tip.⁸ Diagnozo lahko postavimo z predoperativnimi slikovnimi preiskavami; karakteristične značilnosti so zvezdasta brazgotina, kalcifikacije in grozdje drobnih cist v obliki satovja.⁹ v primeru dvoma se lahko odločimo za tankoigelno biopsijo; v tekočini, ki jo pridobimo s punkcijo so nizke vrednosti CEA in amilaze. Kljub temu je pomemben del bolnikov zaradi nejasne diagnoze operiran, čeprav to ne bi bilo potrebno.⁸ Upajmo, da bo razvoj novih molekularnih markerjev v prihodnosti izboljšal natančnost predoperativne diagnoze.¹⁰

SCA so počasi rastoči, načeloma benigni tumorji. Doslej je bilo v literaturi opisanih samo 30 primerov maligne transformacije tumorjev, najpogosteje so bile opisani lokalno invazivni tumorji in le redki so bili opisi metastatske bolezni.¹¹ Po postavitvi diagnoze je potrebno ponoviti MR ali CT čez 6 mesecev, da potrdimo diagnozo in stabilnost bolezni v smislu velikosti tumorja. Nadaljna kontrolna slikanja je potrebno narediti vsaki 2 leti. Z opazovanjem skupine 145 bolnikov s SCA so ugotovili, da pogostejše kontrole niso potrebne.¹²

Ob prepričljivem izvidu slikovne preiskave in potrditvi diagnoze SCA kirurško zdravljenje ni potrebno. Izjeme so simptomatski tumorji, hitrorastoči tumorji in tumorji, ki so mejno resektabilni.¹³ Bolečina v trebuhu, izguba telesne teže, bruhanje, slabost, ikterus in tipen tumor so najpogostejši simptomi in znaki, ki lahko spremljajo tumor. Pogostejši so pri večjih tumorjih. Večanje tumorja je pogostejše pri tumorjih, ki so večji od 4 cm in pri makrocističnem tipu tumorja.¹² Avtorji dolgoročne observacijske analize so poročali o povečani hitrosti rasti tumorja po 7 letih opazovanja.¹² Za operacijo oziroma predčasno operacijo se lahko odločimo pri tumorjih, ki ležijo blizu ali odpravljajo velike žile. S tem se izognemo morebitni zahtevnejši operaciji v prihodnosti, kar je še posebej pomembno pri mladih bolnikih.

Pri operaciji odstranimo področje trebušne slinavke v katerem se nahaja cista. V eni od zadnjih objavljenih večjih raziskav je bilo pogosteje potrebno narediti distalno pankreatektomijo (54 %) kot pa Whipplevo resekcijo (29 %).⁸ Odločimo se lahko tudi za centralno pankreatektomijo, enukleacijo in duodenum ohranjajočo resekcijo glave trebušne slinavke, odvisno od velikosti in lege ciste. Za resekcijo se odločimo pri simptomatskih bolnikih in pri mejno resektabilnih cistah. Velikost ciste in hitrost rasti sta tudi pomembna dejavnika pri odločitvi vendar trenutno ni natančnih mej in priporočil v tej zvezi. Pooperativno sledenje bolnikov ni potrebno, razen če ni bil v resektatu odkrit karcinom. V tem primeru bolnike sledimo enako kot bolnike z karcinomom trebušne slinavke.

MUCINOZNA CISTIČNA NEOPLAZMA

Kirurško zdravljenje je priporočljivo za vse bolnike, katerih splošno stanje to dovoljuje.¹⁵ Razlog je v tem, ker se MCN transformira v karcinom, če ga ne odstranimo.¹⁶ Običajno tumorji vzniknejo v trupu ali repu trebušne slinavke, najpogosteje pri ženskah v srednjih letih. Radiološko tumorje težko ločimo ob IPMN stranskih vodov. Obe vrsti cist imata visoke vrednosti CEA vendar je za MCN značilno, da ima nizko vrednost amilaze v punktatu, medtem ko je

vrednost amilaze v punktatu IPMN stranskega voda visoka saj le-ta komunicira s pankreatičnim vodom.¹³ Značilnost patološke diagnoze je ovariju podobna stroma, ki obdaja epitelij ciste.¹⁵ V zgodaj objavljenih študijah sta bila atipija ali karcinom prisotna v 80 % reseciranih cist vendar zadnje raziskave kažejo, da je stopnja malignosti precej nižja (5–20 %), saj je večina cist odkritih naključno.^{17,18} Maligne spremembe so pogostejše pri simptomatskih cistah, cistah večjih od 4 cm, če je v cisti prisoten muralni vključek (mural node angl.) ali če ima bolnik v serumu zvišan tumorski marker.¹⁵

Bolnika z MCN lahko tudi samo sledimo, če starost in pridružene bolezni omejujejo kirurško zdravljenje in posebej, če cista nima zaskrbljujočih značilnosti (velikost pod 4cm, brez solidne komponente). V literaturi najdemo podatke o opazovanju bolnikov s sumljivim MCN, vendar je bilo to v primeru nejasne diagnoze in ne moremo biti prepričani ali je v teh primerih šlo za MCN ali IPMN stranskega voda.¹⁹ Najboljša diagnostična metoda za sledenje IPMN je MR, saj je natančnost MR za odkritje cistadenokarcinoma večja od 90 %. Karakteristike sumljive za karcinom so velikost (> 7cm), debelina sept (> 3mm), debelina stene (> 3mm), število lobulusov (> 4), nodus, T1 hipersenzitivnost, invazija in prisotnost metastaz.²⁰ Ko s sledenjem potrdimo stabilnost tumorja glede velikosti, zadošča slikovna diagnostika 1krat letno. Kljub naštetemu še vedno ne moremo predvideti ali identificirati MCN, ki bo progrediral in se iz neinvazivne spremenil v invazivno obliko. Zaradi tega je resekcija potrebna pri veliki večini bolnikov. MCN so unifokalni tumorji, resekcija je posledično kurativna, saj ni nevarnosti, da bi se v ostanku trebušne slinavke tumor ponovil (za razliko od IPMN).

Operativni poseg, ki najpogosteje pride v poštev je distalna pankreatektomija in limfadenektomija z ali brez splenektomije. Parehnim ohranjajoča centralna pankreatektomija je smiselna, če gre za MCN brez invazivne komponente. Po centralni pankreatektomiji pogosteje pride do pankreatične fistule (44 % proti 25 %), vendar pa se redkeje raz-

vije endokrini in eksokrini insuficienca.²¹ To je posebej pomembno, ker gre za bolnike pri 30ih in 40ih letih. E nukleacija je tehnično izjemno redko mogoča, zdužena pa je z nižjo obolevnostjo, krajšim operacijskim časom in nižjo incidenco endokrine in eksokrine insuficience.

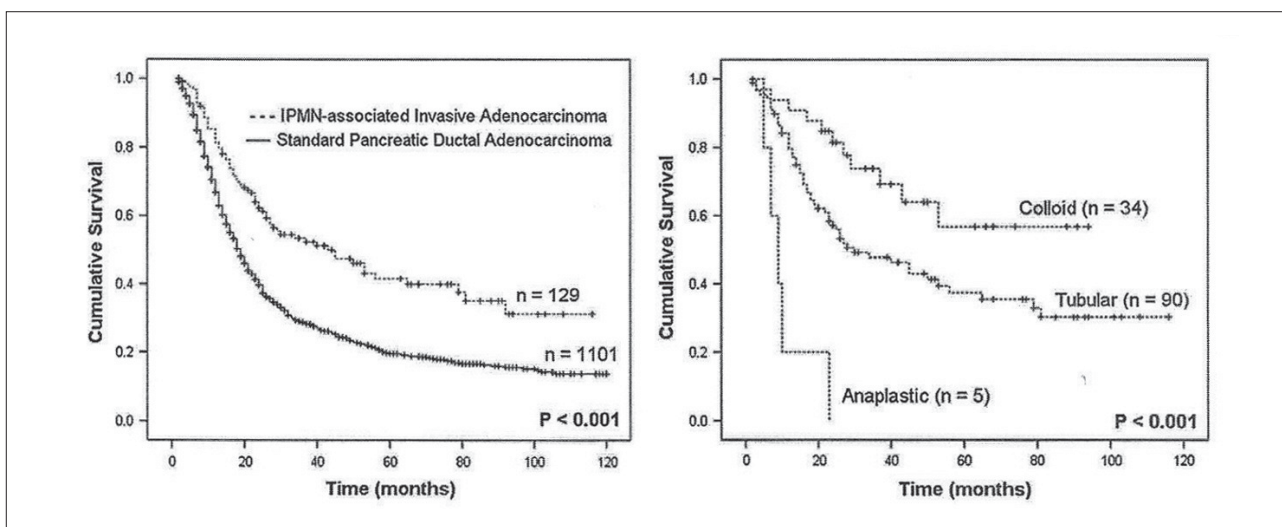
Po resekciji neinvazivnega MCN ni nevarnosti za recidiv bolezni in ni povečane nevarnosti za nastanek raka v preostanku pankreasa. Posledično teh bolnikov ni potrebno slediti. Če pa je bil v resektatu invazivni karcinom, je potrebno bolnike slediti v skladu s rpiporočili iz leta 2012. CT je potrebno narediti vsakih 6 mesecev prvi 2 leti in nato 1krat letno.¹⁵

INTRADUKTALNA PAPILARNA MUCINOZNA NEOPLAZIJA

IPMN so heterogena skupina tumorjev, ki producirajo mucin in vzniknejo v pankreatičnih izvodilih. Zajemajo lahko glavni pankreatični vod (MD-IPMN), stranske pankreatične vode (BD-IPMN) ali oboje (mešani tip IPMN). Kot ločena entiteta so bili prepoznani pred 20 leti in kasneje postali zanimivi kot radiološko najpogosteje odkrita sprememba, ki je predhodnik karcinoma pankreasa. Pot prehoda od IPMN z nizko displazijo, preko IPMN z visoko displazijo v karcinom predstavlja približno 20 % vseh rakov pankreasa.²²

Najpogostejša patološka tipa invazivnega IPMN sta koloidni karcinom, ki nastane iz intestinalnega tipa IPMN, in tubularni karcinom, ki nastane iz pankreatobiliranega tipa IPMN (dodatna tipa IPMN sta gastrični tip in onkocitni tip). Trenutno pred resekcijo ne moremo ločiti obeh vrst karcinomov, zadnje študije pa kažejo, da so GNAS mutacije povezane z koloidnim karcinomom in KRAS mutacije s tubularnim karcinomom.²³ Razlikovanje med obema vrstama je pomembno, saj je 5-letno preživetje po resekciji koloidnega karcinoma 75 %, preživetje po resekciji tubularnega karcinoma pa je enako slabo kot preživetje konvencionanega karcinoma pankreasa (10–20 %).²⁴ Razliko je dobro prikazal Poultsides s sodelavci, boljša prognoza naj bi bila povezana z nižjo stopnjo zasevkov v bezgavkah (slika 1).²⁵ Odkritje IPMN v preinvazivni ali zgodnji invazivni fazi je pomembno, ker lahko preprečimo nastanek raka trebušne slinavke oziroma le-tega pozdravimo.

Maligne spremembe se redkeje pojavijo v BD-IPMN (7–50 %) v primerjavi z MD-IPMN (70 %).¹⁵ Pri bolniku z BD-IPMN je prvo vprašanje, ki si ga zastavimo, kdaj bolnika operirati in kdaj opazovati. Ko se odločimo za operacijo, pridemo do drugega vprašanja, katera operacija je primerna. Bolnika, ki ima MD-IPMN, je zaradi velike nevarnosti malignih sprememb načeloma potrebno operirati in je edino vprašanje, katera operacija je zanj najbolj primerna.



Slika 1. Rak pankreasa, ki je povezan z IPMN ima boljšo prognozo kot standardni adenokarcinom pankreasa. To je še posebej značilno za koloidni tip karcinoma povezanega z IPMN

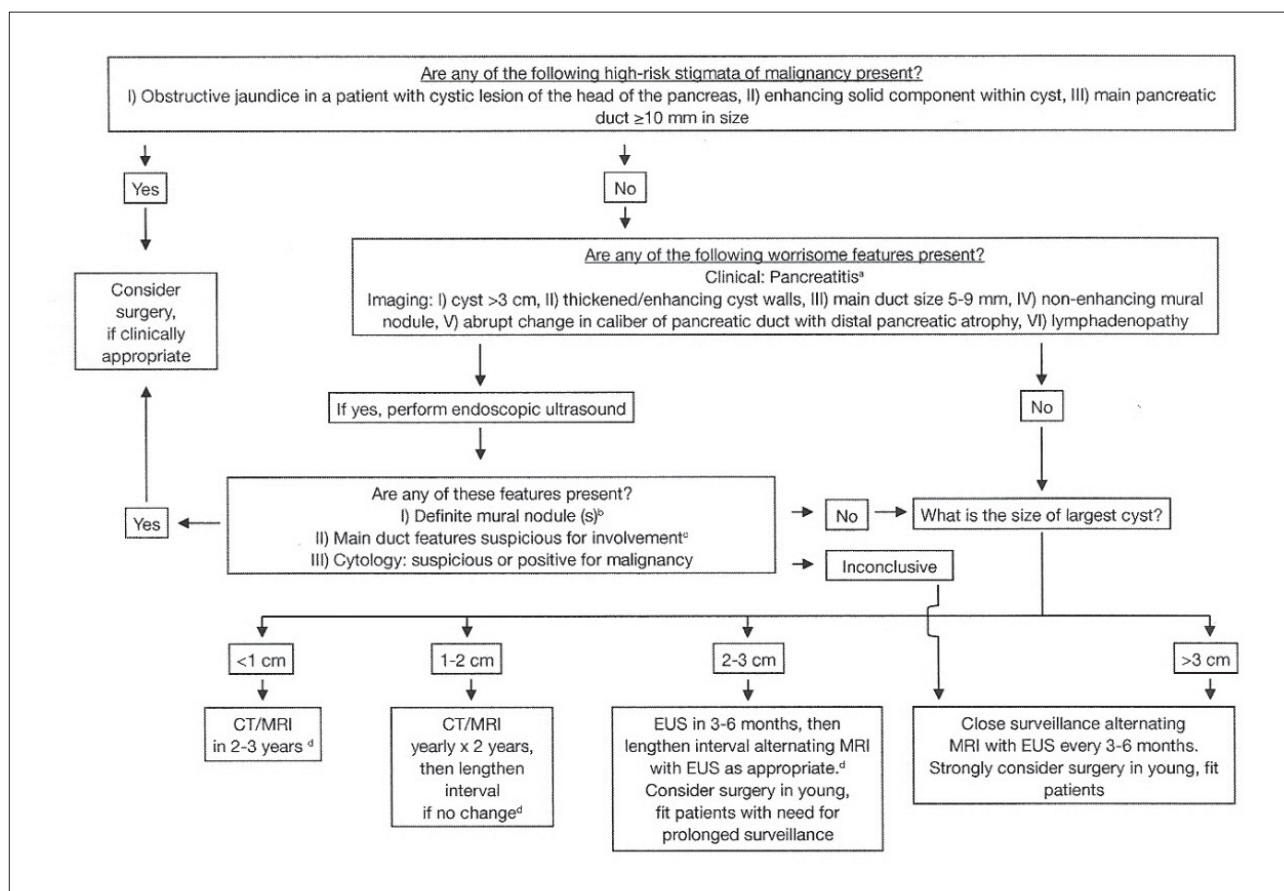
Odločitev o vrsti operacije je posebej težka zaradi mogoče multifokalnosti bolezni in kasnejšega razvoja IPMN ali karcinoma v preostalem pankreasu.

IPMN STRANSKEGA VODA (BD-IPMN)

BD-IPMN je definirana kot cista, ki komunicira z glavnim pankreatičnim vodom, ki pa ni razširjen. Z ozirom na smernice iz Fukuoke objavljene leta 2012 je potrebna resekcija cist z visoko-rizičnimi dejavniki: obstrukcijski ikterus, dilatacija pankreatičnega voda 10 mm in več in prisotnost solidnega vključka v cisti. Ciste, ki imajo prisotne zaskrbljujoče značilnosti (pankreatitis, dilatacija pankreatičnega voda od 5 do 9 mm, prisotnost muralnega nodusa, zadebeljena stena ciste, velikost ciste nad 3 cm in sprememba premera pankreatičnega voda z distalno atrofijo) je potrebno natančneje opredeliti z EUZ. Resekcija je

potrebna, če EUZ potrdi prisotnost muralnega nodusa, prizadetost glavnega pankreatičnega voda ali citološki izvid potrdi maligno obolenje. Bolnik, ki nima ciste z zaskrbljujočimi dejavniki tveganja in ima cisto manjšo od 1cm, mora opraviti CT/MR čez 2–3 leta. Če takrat ni sprememb v velikosti ali ostalih sprememb nadaljne sledenje ni dorečeno in se odločamo individualno. Ciste v velikosti 1–2 cm je potrebno slediti v letnih intervalih, če ni sprememb v velikosti lahko opazovalni interval podaljšamo. Ciste, ki so velike 2–3 cm, je potrebno slediti v 3–6 mesečnih intervalih izmenično z EUZ in MR. Pri mladih bolnikih moramo v teh primerih razmišljati tudi o operativnem zdravljenju (slika 2).¹⁵

Operacije izbire pri kirurškem zdravljenju BD-IPMN je segmentna pankreatektomija pri kateri odstranimo prizadeti del trebušne slinavke. Lezije so



Slika 2. Algoritem obravnave bolnikov z IPMN. ^apankreatitis je lahko indikacija za operacijo. ^bdiferencialna diagnoza vključuje mucin. Mucin se lahko premika s premikanjem bolnika in nima Dopplersko vidnega pretoka. Pravi tumorski nodus se ne premika in ima Dopplersko viden pretok. ^czadebeljena stena, mucin intraduktalno ali muralni nodus kažejo na prizadetost glavnega voda. ^dštudije iz Japonske kažejo na povečano incidenco duktalnega adenokarcinoma pankreasa, ki ni povezan z maligno transformacijo BD-IPMN

enakomerno razporejene po trebušni slinavki, multifokalne so v okoli 25 %.²⁶ Število cist ne korelira z invazivnostjo bolezni. Totalna pankreatektomija bi teoretično za vedno rešila problem ponovnitve bolezni in nastanka malignih sprememb, vendar se je pri zdravljenju izogibamo. Odločamo se za odstranitev visoko-rizičnih cist, manj zaskrbljujoče pa pooperativno sledimo. V analizi rezultatov totalne pankreatektomije narejene pri bolnikih z nemalignim IPMN je bilo namreč 5-letno preživetje bolnikov 74 %, 90-dnevna smrtnost pa kar 7 %.²⁷ Za totalno pankreatektomijo se tako odločimo le, če gre za difuzno prisotnost cist z dejavniki visokega tveganja. Segmentna pankreatektomija v večini primerov predstavlja standardno resekcijo (distalno pankreatektomijo ali Whipplevo resekcijo) z limfadenektomijo. V izbranih primerih cist brez dejavnikov visokega tveganja za nastanek raka se lahko odločimo za centralno pankreatektomijo ali enukleacijo.

Upoštevanje priporočil iz Fukuoke 2012 lahko pomeni, da kirurško zdravimo preveč bolnikov (overtreatment). Pred kratkim so bili objavljeni rezultati retrospektivne multicentrične analize, ki so pokazali, da je bilo 5-letno preživetje bolnikov s cistami, ki so imele prisotne zaskrbljujoče dejavnike tveganja, kar 96 %. Če so tem bolnikom dodali še bolnike s cistami, v katerih so bili prisotni dejavniki visokega tveganja, je bilo 5-letno preživetje 86 %. Radiološki progres so opazili pri 52 % bolnikov v 51 mesecih sledenja in samo 14 % bolnikov je bilo operiranih.²⁸ Nevarnost nastanka malignih sprememb v BD-IPMN ostaja nejasna; v retrospektivnih analizah, ki so deloma neobjektivne zaradi velikega deleža reseciranih bolnikov, znaša okoli 25 %, v prospektivnih analizah neoperativno zdravljenih bolnikov pa je ta delež 5 %.^{15,29} Verjetno se tekom sledenja še vedno prepogosto odločimo za resekcijo, saj je pri večini bolnikov v končnem patološkem izvidu prisotna samo diaplazija nizke stopnje.

IPMN GLAVNEGA VODA (MD-IPMN)

V približno 70 % MD-IPMN cist sta prisotna displazija visoke stopnje ali invazivni rak.³⁰ Priporočila glede kirurškega zdravljenja so posledično jasna in nedvoumna; radiološko ali endoskopsko potrjena diagnoza MD-IPMN je indikacija za kirurško zdravljenje. Izziv pa ostaja odločitev o vrsti operacije. S trenutno uporabnimi diagnostičnimi metodami smo omejeni glede natančne identifikacije mest z visoko displazijo ali invazivno boleznijo. Priporočila iz Fukuoke 2012 so znižala kriterij glede razširjenosti pankreatičnega voda na 5mm in posledično zvišala občutljivost postavitve diagnoze in ohranila specifičnost. Prisotnost segmentne dilatacije pankreatičnega voda ali radiološki znaki prisotnosti dejavnikov tveganja vodijo kirurga k Whipplevi resekciji ali distalni pankreatektomiji. Odločitev pa je težka, če je pankreatično izvodilo difuzno dilatirano. V tem primeru bi totalna pankreatektomija odstranila prisotno bolezen v celoti, toda kljub temu se večina pankreatičnih kirurgov odloči za segmentno pankreatektomijo (Whipple ali distalno pankreatektomijo) in pregled resekcijske ploskve pankreasa z zmrzlim rezom.

V primeru prisotne displazije visoke stopnje ali karcinoma dodatno reseciramo trebušno slinavko, včasih je potrebno narediti tudi totalno pankreatektomijo.¹³ Problem lahko nastane v zvezi z zmrzlim rezom, saj je natančnost omejena; pozitivna napovedna vrednost znaša 50 % in negativna napovedna vrednost 74 %.³¹ Zaradi tega se včasih lahko zgodi, da moramo intraoperativno sprejeto odločitev naknadno po prejemu dokončnega histološkega izvida spremeniti. V raziskavi, ki je vključila 173 bolnikov z MD-IPMN, je bilo totalno pankreatektomijo potrebno narediti pri 10 % bolnikov.³² Ostanek trebušne slinavke je potrebno slediti, v raziskavi skupine iz Memorial Sloan Kettering Cancer centra so v času 3-letnega pooperativnega sledenja zabeležili recidiv pri 8 % bolnikov.³¹ Centralna pankreatektomija pri teh bolnikih ni primerna zaradi velike verjetnosti pozitivnih resekcijskih robov. Odstranjene bezgavke so pozitivne v približno 10 % primerov. Prizadetost

bezgavk in število pozitivnih bezgavk negativno vplivata na preživetje bolnikov.³² Zaradi tega je limfadenektomija del standardne resekcije pri MD-IPMN.

Bolniki, ki jim odstranimo neinvazivno obliko MD-IPMN naj ne bi bili v nevarnosti glede ponovitve bolezni, toda kljub temu poročajo o ponovitvi bolezni v 5–20 % bolnikov. Pred kratkim objavljena raziskava John Hopkins Hospital je odkrila, da imajo ti bolniki 25 % možnosti, da se pri njih bolezen pojavi na novo v 5 letih po operaciji. Nevarnost nastanka raka je 7 % in 38 % po 5 in 10 letih. Zaradi naštetega je priporočljivo skrbno radiološko sledenje.³³

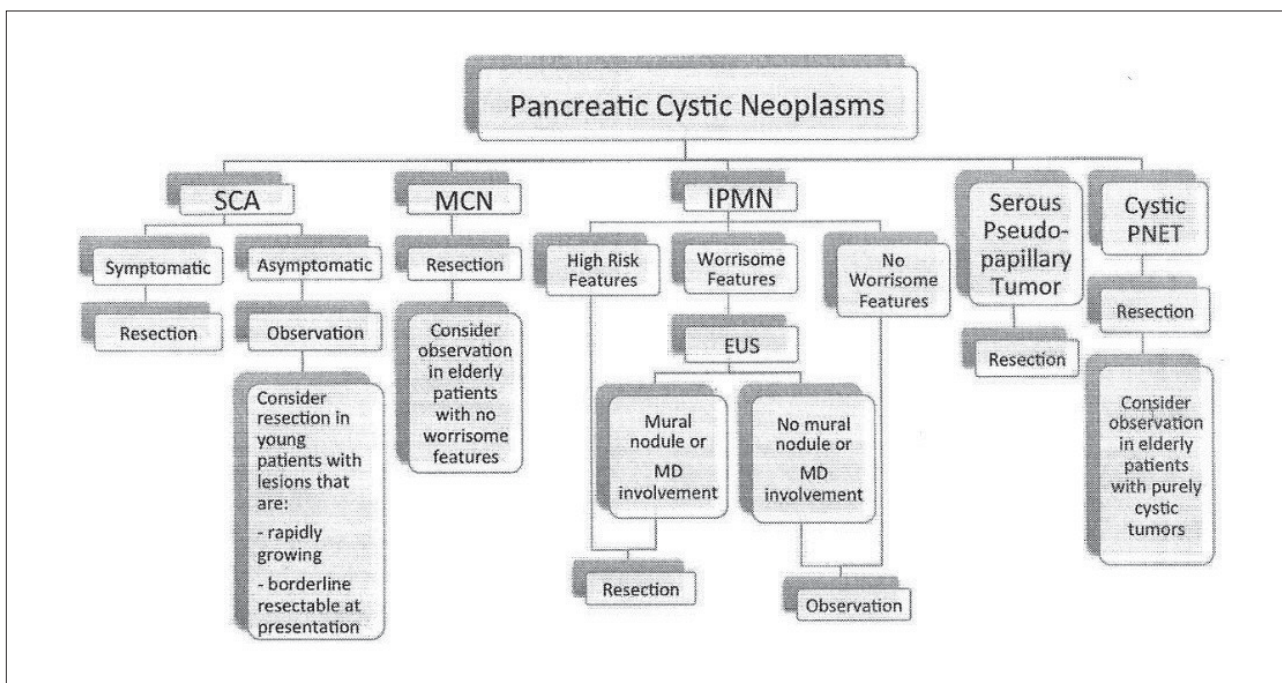
DISKUSIJA IN ZAKLJUČKI

Značilnosti obravnave bolnikov s cistami pankreasa so vedno večje število bolnikov z odkritimi cistami, večinoma gre za asimptomatske bolnike in pogosto za starejše bolnike s pridruženimi boleznimi, ki so mejno sposobni operativnega posega. Določitev, za katero vrsto pankreatične ciste gre je ključnega pomena za nadaljno obravnavo. Kirurško zdravljenje je nedvomno potrebno pri MCN, MD-IPMN in IPMN mešanega tipa, saj je nevarnost razvoja invazivnega karcinoma prevelika. Edina izjema so slabo zmogljivi

bolniki s pridruženimi boleznimi. Za razliko od naštetih je odločitev za operativno zdravljenje težka pri BD-IPMN. Trenutno izgleda, da kirurško zdravljenje potrebuje le manjši delež bolnikov, predvsem simptomatski bolniki in bolniki, ki imajo ciste z zaskrbljujočimi dejavniki tveganja za nastanek raka. Vse ostale bolnike z BD-IPMN, ki jih ne operiramo, je potrebno slediti, da pravočasno opazimo znake agresivne bolezni (večanje ciste, razširitev pankreatičnega voda). Čas potrebnega sledenja zaenkrat ni omejen in ostaja neznan.

Trebušna slinavka pri bolniku z IPMN lahko v celoti predstavlja polje karcinogeneze, saj ugotavljamo multiple IPMN v 25 % bolnikov. Pri teh bolnikih je višja incidenca displazije visoke stopnje in tudi karcinoma. Njih je potrebno slediti še posebej skrbno.

Razumevanje etiologije cist trebušne slinavke se je v zadnjih letih povečalo, spremenil se je tudi agresivni kirurški pristop. Danes se pogosteje odločamo za opazovanje in sledenje bolnikov s cistami. Kljub priporočilom je potrebna previdnost, saj kljub modernim diagnostičnim preiskavam natančna diagnoza in izključitev maligne bolezni nista vedno mogoči. Če ni prisotnih dejavnikov visokega tveganja za



Slika 3. Algoritem pristopa k bolniku z različnimi vrstami cističnih tumorjev

nastanek raka, zaskrbljujočih dejavnikov tveganja in v citološki analizi ni prisotne visoke displazije ali invazije, potem lahko z 99 % verjetnostjo rečemo, da je cista benigna.

Rak trebušne slinavke je bolezen s slabo prognozo. Bolniki, ki imajo cisto pankreasa v kateri so prisotne premaligne spremembe ali invazivne spremembe, predstavljajo redko in majhno skupino bolnikov, ki pa imajo po resekciji odlično prognozo. Izziv za prihodnost ostaja natančna preoperativna identifikacija malignih sprememb. Slika 3 prikazuje algoritem zdravljenja bolnikov s cistami trebušne slinavke.¹³

Kombinacija kliničnih podatkov in novi molekularni markerji v prihodnosti obetajo boljše detekcijo malignih sprememb v cistah. Do takrat bomo morali maligni potencial ocenjevati s prisotnostjo visoko-rizičnih in zaskrbljujočih sprememb, vidnih na CT, MR ali EUZ ter prisotnih v EUZ vodeni biopsiji.

Literatura

1. Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M et al. Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1424 patients at a single institution over a 15-year period. *J Am Coll Surg* 2011; 212:590-600.
2. Laffan TA, Horton KM, Klein AP et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *Am J Roentgenol* 2008; 191:802-807.
3. Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM et al. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Roentgenol* 2010; 105: 2079-84.
4. Kimura W, Nagai H, Kuroda A et al. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1995; 18: 197-206.
5. Walsh RM, Zuccaro G, Dumot JA et al. Predicting success of endoscopic aspiration for suspected pancreatic cyst neoplasm. *J Pancreas* 2008; 9:612-617.
6. Brugg WR, Lewandowski K, Lee-Lewandowski E et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126:1330-1336.
7. Basturk O, Coban I, Adsay NV et al. Pancreatic cysts pathologic classification, differential diagnosis and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 423-437.
8. Jais B, Rebours V, Malleo G et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut* 2016; 65: 305-312.
9. Khurana B, Morteale KJ, Glickman J et al. Macrocystic serous adenoma of the pancreas: radiologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 119-123.
10. Springer S, Wang Y, Dal Molin M et al. A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015; 149: 1501-1510.
11. Robinson SM, Scott J, Oppong KW et al. What to do for the incidental pancreatic cystic lesion? *Surg Oncol* 2014; 23: 117-125.
12. Malleo G, Bassi C, Rossini R et al. Growth pattern of serous cystic neoplasms of the pancreas: observational study with long-term magnetic resonance surveillance and recommendations for treatment. *Gut* 2012; 61: 746-751.
13. Gerry JM, Poultsides GA. Surgical Management of Pancreatic Cysts: A Shifting Paradigm Toward Selective Resection. *Dig Dis Sci* 2017; DOI 10.1007/s10620-017-4570-6
14. Tseng JF, Warshaw AL, Sahani DV et al. Serous cystadenoma of the pancreas: tumor growth rates and recommendations for treatment. *Ann Surg* 2005; 242: 413-9.
15. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012; 12: 183-97.
16. Fernandez-del Castillo C. Mucinous cystic neoplasm. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 411-13.

17. Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 573-80.
18. Crippa S, Fernandez-del Castillo C, Salvia R et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 213-9.
19. Allen PJ, D'Angelica M, Gonen M et al. A selective approach to the cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients. *Ann Surg* 2006; 244: 572-582.
20. Di Paola V, Manfredi R, Mehrabi S et al. Pancreatic mucinous cystadenomas and cystadenocarcinomas: differential diagnosis by means of MRI. *Br J Radiol* 2016; 89: 20150536.
21. Iacono C, Verlato G, Ruzzenente A et al. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. *Br J Surg* 2013; 100: 873-885.
22. Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Sahara K et al. IPMN involving the main pancreatic duct: biology, epidemiology and long-term outcomes following resection. *Ann Surg* 2015; 261: 976-83.
23. Tan MC, Basturk O, Brannon AR et al. GNAS and KRAS mutation define separate progression pathways in intraductal papillary mucinous neoplasm-associated carcinoma. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 845-854.
24. Furukawa T, Kloppel G, Volkan Adsay N et al. Classification of types of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch* 2005; 447: 794-9.
25. Poultsides GA, Reddy S, Cameron JL et al. Histopathologic basis for the favourable survival after resection on intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 2010; 251: 470-476.
26. Kim YI, Shin SH, Song KB et al. Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: single center experience with 324 patients who underwent surgical resection. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2015; 19: 113-120.
27. Zakaria HM, Stauffer JA, Raimondo M et al. Total pancreatectomy: short and long-term outcomes at a high-volume pancreas center. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 634-42.
28. Crippa S, Bassi C, Salvia R et al. Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasm with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis. *Gut* 2016; Epub ahead of print
29. Marchegiani G, Fernandez-del Castillo. Is it safe to follow side branch IPMNs? *Adv Surg* 2014; 48: 13-25.
30. Hwang DW, Jang JY, Lee SE et al. Clinicopathologic analysis of surgically proven intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in SNUH: a 15-year experience at a single academic institution. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397:93-102.
31. White R, D'Angelica, Katabi N et al. Fate of the remnant pancreas after resection of noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 987-993.
32. Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Sahara K et al. IPMN involving main pancreatic duct: biology, epidemiology and long-term outcomes following resection. *Ann Surg* 2015; 261: 976-983.
33. He J, Cameron JL, Ahuja N et al. Is it necessary to follow patients after resection of a benign pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm? *J Am Coll Surg* 2013; 216: 657-65.

Nevroendokrini tumorji prebavil

Neuroendocrine gastrointestinal tumors

Lojze Šmid*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 90–94

Ključne besede: *nevroendokrini tumorji prebavil, oktreosken, kromogranin, kemoterapija, tarčno zdravljenje*

Keywords: *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, octreoscan, chromogranin, chemotherapy, targeted treatment*

POVZETEK

Nevroendokrini tumorji (NET) prebavil vzniknejo iz regulatornih nevroendokrinih celic trebušne slinavke ali sluznice prebavil in tvorijo raznoliko skupino bolezni z naraščujočo pojavnostjo. Klinična slika hormonsko aktivnih NET je posledica izločanih hormonov (karcinoidni sindrom, gastrinom, inzulinom). Najpomembnejša lastnost NET, ki določa napoved bolezni in možnosti zdravljenja, je proliferacijska aktivnost tumorskih celic. Možnosti zdravljenja napredovalih dobro in srednje diferenciranih NET obsegajo kirurško zdravljenje (citoredukcijo), ablacijo jetrnih zasevkov, zdravljenje z analogi somatostatina, tarčno zdravljenje s sunitinibom ali everolimusom in radionuklidno zdravljenje. Kemoterapija je učinkovita le pri NET trebušne slinavke in slabo diferenciranih nevroendokrinih karcinomih.

ABSTRACT

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (NET) are diverse group of neoplasms, which arise from pancreatic or mucosal regulatory neuroendocrine cells. Their incidence is increasing. Functional NET present with clinical picture that matches secreted hormones (carcinoid syndrome, gastrinoma, insulinoma). The most important characteristic of NET for both, their prognosis and selection of therapy is the proliferative activity of tumor cells. Treatment options in advanced well and moderately differentiated NET include partial surgical resection, ablation of liver metastases, somatostatin analogue therapy, targeted treatment with sunitinib or everolimus, and radionuclide therapy. Chemotherapy is only effective in pancreatic NET and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas.

*asist. dr. Lojze Šmid, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna kinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2,1000 Ljubljana

E-pošta: smidlojze@gmail.com

UVOD

Nevroendokrini tumorji (NET) vzniknejo iz regulatornih neuroendokrinih celic številnih organov. V prebavilih neuroendokrine celice sestavljajo Langerhansove otočke trebušne slinavke, najdemo pa jih tudi v sluznici vzdolž celotne prebavne cevi. Lahko se pojavljajo sporadično ali v sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije (MEN) tipa I.

Pojavnost NET prebavil v zadnjih letih tako pri nas, kot tudi v svetu narašča in jo v Evropi ocenjujemo na 5/100.000 letno (1). Ti tumorji najpogosteje vzniknejo v področju ozkega črevesa in slepiča, trebušne slinavke ter želodca.

KLINIČNA SLIKA

Glede na klinično sliko delimo NET na hormonsko aktivne (funkcionalne), pri katerih je osrednji del klinične slike posledica v obtok izločenih hormonov, in neaktivne (nefunkcionalne), kjer do simptomov in znakov bolezni privede sama rast primarnega tumorja in zasevkov. Pri slednjih se klinična slika ne razlikuje pomembno od tiste, ki jo srečamo pri drugih malignih tumorjih.

Karcinoidni sindrom se kaže s sprva kratkotrajnimi navali rdečice, bronhospazmi in hudo diarejo, vodi pa tudi v karcinoidno bolezen srca (prizadetost trikuspidalne zaklopke, ki jo je potrebno zdraviti z zamenjavo zaklopke (2)). Povzročajo ga serotonin, histamin in drugi mediatorji, ki jih pogosto v sistemski krvni obtok izločajo jetrni zasevki NET ozkega črevesa. Med intenzivno palpacijo tumorja ali ob kirurški resekciji se lahko v kri nenadno sprosti večja količina mediatorjev, ki povzročijo življenje ogrožujočo karcinoidno krizo. V urinu bolnikov s karcinoidnim sindromom je povišana koncentracija 5-hidroksi indol očetne kisline (5-HIAA), ki nastaja pri razgradnji serotonina.

Gastrinom najpogosteje vznikne v trebušni slinavki in steni dvanajstnika. Izloča gastrin in s tem povzroča hipersekrecijo želodčega soka, kar vodi Zollinger-Ellisonov sindrom. Zanj so značilne pogosto številne

peptične razjede želodca, dvanajstnika, tudi v distalnem delu, kjer jih običajno ne najdemo. Spremlja jih driska, ki izzveni po zdravljenju z zaviralci protonske črpalke. Postavitev diagnoze je mogoča s pomočjo določanja koncentracije gastrina v krvi, ki pa je lahko zvišana tudi zaradi drugih razlogov (denimo prav zdravljenja z zaviralci protonske črpalke). Normalna koncentracija gastrina gastrinoma ne izključi, v tem primeru ga lahko potrdimo z merjenjem pH v želodcu ali s provokacijskim testom s sekretinom (3).

Inzulinom je hormonsko aktiven NET trebušne slinavke, ki povzroča spontane hipoglikemije zaradi nenadzorovanega izločanja inzulina. Te redko povzročajo tipične adrenergične znake (potenje, palpitacije, tremor), zato je postavitev kliničnega suma zgolj na podlagi nespecifičnih nevroglukopeničnih simptomih (razdražljivost, apatija, zmedenost, motnje vida) težka. Vnos hrane težave prekine, zato imajo bolniki z inzulinomom pogosto zvišano telesno težo. Postavitev diagnoze temelji na stradalnem testu, s katerim dokažemo nenadzorovano izočanje inzulina (in peptida C) neodvisno od vnosa hrane.

Glukagonom (ki se kaže z značilnim izpuščajem, nekrolitičnim migrirajočim eritemom), **vipom** (za katerega so značilne hude driske) in **somatostatiom** (steatoreja, hujšanje) veljajo za silno redke NET.

POSTAVITEV DIAGNOZE IN ZAMEJITEV BOLEZNI

Hormonsko aktivni NET povzročajo jasno izraženo klinično sliko pri manjših velikostih, zato predstavlja določanje njihove lokalizacije pogosto precejšen izziv. Osrednjo vlogo pri iskanju majhnih NET v trebušni slinavki in njeni okolici igra endoskopski ultrazvok, saj ima pri njihovem prikazu višjo občutljivost od drugih slikovnih preiskav. Po drugi strani neuroendokrine tumorje želodca in širokega črevesa lahko najdemo naključno ob rutinskih endoskopskih preiskavah.

Poleg običajnih slikovnih preiskav (CT trebuha in prsnega koša s kontrastnim sredstvom) izkoriščamo pri zamejitvi NET prebavil somatostatinske recep-

torje, ki jih ti tumorji izražajo v 90 %. Radioaktivno označeni somatostatinski analogi (oktreotid) se namreč vežejo na primarni tumor in zasevke z visoko specifičnostjo. Glede na vezan radioaktivni izotop omogočajo scintigrafski (^{111}I , t.i. oktreosken) ali tomografski (^{68}Ga , pozitronska emisijska tomografija) prikaz razširjenosti tumorja (4).

Kromogranin je tumorski označevalec NET, a je povišan tudi pri drugih stanjih, denimo ob zdravljenju z zaviralci protonske črpalke ali pri bolnikih z atrofičnim gastritisom, zato v diagnostičnem postopku nima nobene vloge. Naključno najdene povišane koncentracije kromogranina vodijo v nepotrebne, dolgotrajne, stresne in drage dodatne preiskave. Zato praviloma njegovo koncentracijo določimo šele po postavitvi diagnoze (5).

Postavitev diagnoze temelji na histopatološkem pregledu biopsije tumorja. Celice NET vsebujejo sekretorne granule in izražajo kromogranin ali sinaptofizin. Pomemben del izvida patologa je poročilo o stopnji diferenciranosti in proliferacijski aktivnosti tumorja, saj je ta ključna za odločitev o pristopu k zdravljenju.

DELITEV NET PREBAVIL

Upošteva je priporočila Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2010 razvrščamo NET glede na proliferacijsko aktivnost tumorja v tri skupine.

Dobro diferencirani NET (*gradus* 1) imajo proliferacijsko aktivnost, ki je nižja od treh odstotkov, srednje diferencirani NET (*gradus* 2) proliferacijsko aktivnost med 3 in 20 odstotki, za slabo diferencirane neuroendokrine karcinome (NEC, *gradus* 3), pa je značilna proliferacijska aktivnost nad 20 % (1).

ZDRAVLJENJE NET

Ozdravitev lahko omogoči le radikalno kirurško zdravljenje, kadar je bolezen resektabilna. Pristop k zdravljenju neresektabilnih NET je odvisen od gradusa bolezni in lokalizacije primarnega tumorja.

Neuroendokrini karcinom. Neuroendokrini karcinomi (*gradus* 3) so visoko maligni tumorji s slabo prognozo. Ob postavitvi diagnoze je bolezen navadno metastatska. Zdravljenje NEC prebavil je enako ne glede na organ izvora, s citotoksično kemoterapijo (cisplatinom in etopozidom). Odziv na zdravljenje je boljši pri bolnikih z zelo visoko proliferacijsko aktivnostjo (6).

Dobro in srednje diferencirani neuroendokrini tumorji prebavil. NET gradusa 2 in 3 so tumorji z boljšo napovedjo. Poleg gradusa sta neodvisna napovedna dejavnika bolezni še mesto primarnega tumorja in stadij bolezni glede na klasifikacijo TNM. Manjše NET želodca tipa I (ti so povezani z atrofičnim gastritisom) lahko le spremljamo ali jih odstranimo endoskopsko (1), slednje kot edini pristop k zdravljenju zadošča tudi pri majhnih dobro diferenciranih NET rektuma (7).

Pristop k zdravljenju neresektabilnih NET je odvisen od njihove hormonske aktivnosti in organa izvora. Pri hormonsko aktivnih tumorjih je v pomoč pri obvladovanju simptomov bodisi kirurška citoredukcija, bodisi ablacija jetrnih zasevkov (embolizacija, radiofrekvenčna ablacija). Karcinoidni sindrom zdravimo z dolgodelujočimi somatostatinskimi analogi (oktreotid LAR ali lanreotid). Ti zdravili imata tudi antiproliferativni učinek in zato predstavljata zdravljenje prvega reda metastatskih dobro diferenciranih NET (8). Pri zdravljenju slednjih uporabljamo tudi tarčna zdravila, everolimus (ki je dokazano učinkovit pri vseh dobro in srednje diferenciranih NET prebavil) in sunitinib (za zdravljenje NET pankreasa), ki pomembno podaljšata čas do napredovanja bolezni in preživetje bolnikov (9, 10). Kemoterapija (s streptozocinom ali kapecitabinom in temozolamidom) je učinkovita le pri NET trebušne slinavke. Pri zelo redkih bolnikih je mogoče, kadar je primarni tumor odstranjen, metastaze pa omejena le na jetra, zdravljenje s presaditvijo jeter.

Radioaktivne somatostatinske analoge je moč uporabiti tudi za zdravljenje metastatskih NET. Radionuklidno zdravljenje omogoči tarčno obsevanje primarnega

tumorja in zasevkov in pomembno zmanjša breme bolezni, zmanjša simptome in podaljša preživetje (11).

Literatura

1. Fave GD, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, in dr. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016; 103:119–24.
2. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, in dr. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:1288–304.
3. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, in dr. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016; 103:153–71.
4. Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, Shah C, Graham MM, Lee P, in dr. ⁶⁸Ga-DOTATATE Compared with ¹¹¹In-DTPA-Octreotide and Conventional Imaging for Pulmonary and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med*. 2016; 57:872–8.
5. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączyk M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, in dr. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci AMS*. 2016; 12:1.
6. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, in dr. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016; 103:186–94.
7. Ramage JK, Herder WWD, Fave GD, Ferolla P, Ferone D, Ito T, in dr. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016; 103:139–43.
8. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, in dr. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016; 103:172–85.
9. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, in dr. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364:501–13.
10. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, in dr. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2016; 387:968–77.
11. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, in dr. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017; 376:125–35.

Sodobno zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni

Modern management of inflammatory bowel disease

David Drobne^{1,2}, Jan Drnovšek^{*1}

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

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

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 94–105

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, biološka terapija, zaviralci TNF-alfa, vedolizumab

Keywords: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Biological therapy, TNF-alpha inhibitors, vedolizumab

IZVLEČEK

Kronična vnetna črevesna bolezen KVČB je kronično vnetje prebavne cevi, ki ne poteka le intervalno v obliki akutnih zagonov, ampak progresivno vodi v ireverzibilno okvaro in odpoved prebavnega trakta. KVČB vključuje Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis, ki se razlikujeta glede na razširjenost v prebavni cevi, makroskopske in patohistološke značilnosti. Diagnoza KVČB temelji na klinični sliki, laboratorijskih, endoskopskih in slikovnih preiskavah ter histološkem pregledu biopsij prizadete sluznice. Zgodnje zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni je bistvenega pomena za obvladovanje vnetnega procesa v steni prebavil, saj se le tako lahko izognemo dolgoročnim zapletom bolezni. Sodobni cilj zdravljenja KVČB je globoka remisija (popolna odsotnost simptomov z normalizacijo vnetnih kazalcev in zacelitvijo sluznice). S konvencionalno terapijo (aminosalicilati, tiopurini, metotreksat, kortikosteroidi) smo uspešni pri blagih do zmernih oblikah KVČB. Biološka zdravila

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by recurrent, destructive inflammation of the gastrointestinal tract. Two major phenotypes, Crohn's disease and ulcerative colitis, differ in terms of distribution in the gastrointestinal tract and in their macroscopic and histological features. The diagnosis of IBD is based on clinical, endoscopic, radiologic and histological criteria. It is now clear that only early treatment of IBD with complete suppression of inflammation in the gut wall can prevent permanent gut damage and thus prevent complications and intestinal failure. Current treatment endpoint is deep remission, defined as complete absence of signs and symptoms of IBD, normalization of inflammatory parameters and long term mucosal healing. Mild and moderate disease can be treated with conventional drugs (aminosalicylates, thiopurines, methotrexate, corticosteroids); however, severe phenotypes necessitate biological therapy such as TNF- α inhibitors and

*Jan Drnovšek, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: jan_drnovsek@yahoo.de

iz skupine zaviralcev tumor nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α) in anti-integrinske molekule omogočajo zdravljenje tudi težjih oblik bolezni. Bolniku prilagojeno zdravljenje vključuje določanje genotipa presnovnih encimov in metabolitov azatioprina ter določanje koncentracij zaviralcev TNF- α .

anti-integrin molecules to suppress inflammation. Personalized medicine in IBD includes genotyping of thiopurine metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring of thiopurines and TNF- α inhibitors.

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) se razvije pri bolnikih z dedno nagnjenostjo zaradi neustreznega imunskega odziva na luminalne antigene. Okvarjena regulacija imunskega sistema v prebavilih vodi v kronično vnetje (1, 3, 5, 6). Sprožilni dejavniki ob genetski predispoziciji so številni, a ne v celoti pojasnjeni. Pomembno vlogo igrajo dejavniki okolja, okužbe prebavnega trakta in kajenje. Na KVČB posumimo pri bolniku s kronično drisko, ki je lahko krvava, s pridruženimi bolečinami v trebuhu, anemijo in malabsorpcijo. Za postavitev diagnoze je potreben endoskopski pregled prebavil, pri katerem odznamemo biopsije za histološko preiskavo, dodatno si pomagamo z slikovnimi in laboratorijskimi preiskavami. KVČB ima dva poglobitna fenotipa, Crohnovo bolezen (CB) in ulcerozni kolitis (UK), ki se razlikujeta glede na razširjenost v prebavni cevi ter makroskopskih in histoloških značilnostih.

Crohnova bolezen

Ta oblika KVČB segmentno prizadene katerikoli del prebavnega trakta od ust do anusa, kaže pa se tudi s številnimi zunajčrevesnimi znaki, saj lahko prizadene številne druge organe, zlati kožo, jetra, sklepe oči, redkeje pljuča in srce (2). Bolezen prizadene v približno eni tretjini tanko črevo, v eni tretjini debelo črevo, v eni tretjini pa tanko in debelo črevo. O CB zgornjih prebavil govorimo kadar je prizadeto črevo proksimalno od terminalnega ileuma; pojavi se pri od 5 % do 25 % bolnikov (2). Prizadetost želodca in dvanajstnika se kaže z ulkusi, v ustih pa najdemo afte. Požiralnik je redko prizadet. Ločimo tri osnovne fenotipe bolezni: vnetni, stenoantni in penetrantni fenotip, predvsem slednji kaže najbolj agresiven

potek bolezni s širjenjem vnetja preko čez črevesne stene v okolico v obliki fistul in abscesov. Histološka slika prizadete sluznice prikazuje transmuralno vnetje z nastankom kazeoznih granulomov in vključki epiteloidnih histiocitov, ki se vzdolž prebavne celi pojavlja segmentno, vmes najdemo zdravo, neprizadeto sluznico. Prisotnost granulomov ni nujna za postavitev diagnoze, granulomi so prisotni namreč le pri polovici bolnikov s CB (3).

Ulcerozni kolitis

Za UK je značilno vnetje sluznice prebavil, ki se prične v predelu rektuma in se zvezno širi proksimalno v različno dolgih odsekih. Glede na obseg bolezni ločimo proktitis, proktosigmoiditis, levostranski colitis, v kolikor vnetje presega lialno fleksuro govorimo o ulceroznem pankolitisu. Pri pomembnem deležu bolnikov z UK rektum ni prizadet ("rectal-sparing" UK), kjer pri bolniku z UK ugotavljamo mikro - in makroskopsko normalno sluznico rektuma, zato je pomembno, da se ob sumu na UK opravi celotna kolonoskopija in ne le rektoskopija. Pri 20 % bolnikov z ulceroznim pankolitisom ugotavljamo za UK značilne makroskopske in histološke spremembe terminalnega ileuma, kar imenujemo "backwash ileitis", tukaj je težavna diferencialna diagnoza s CB (4). Za UK je značilno tudi vneto področje ob slepiču (ang. "cecal patch"), kar lahko dodatno zavede endoskopista, da gre za CB (13). Histološka slika biopsij prizadete sluznice prikaže z nevtrofilci povzročeno poškodbo sluznice do globine muscularis mucosae. Nevtrofilci lahko infiltrirajo kripte (kriptitis), se kopičijo v kriptah kot abscesi ali pa difuzno infiltrirajo sluznico. Nezdravljena bolezen vodi v razvoj fibroze, motenj motilitete in razvoj kolorektalnega karci-

noma. Pri 10 % bolnikov s kolitisom se na osnovi endoskopske slike, kliničnega poteka in patohistoloških značilnosti biopsij, bolezni ne da uvrstiti med CB ali UK. V takem primeru gre za posebno entiteto, ki se imenuje indeterminiran kolitis. Diagnozo indeterminiran kolitis lahko postavimo šele po kolektomiji, pred kolektomijo pa se taka oblika KVČB imenuje neklasificiran kolitis. (angl. Inflammatory bowel disease unclassified - IBDU), saj se velikokrat šele po kolektomiji (ko ima patolog na voljo celoten preparat) lahko postavi diagnoza bodisi UK ali CB. Če patolog tudi po pregledu celotnega preparata ne more postaviti diagnoze CB ali UK, govorimo o indeterminiranemu kolitisu.

EPIDEMIOLOGIJA

UK se najpogosteje pojavlja med 20. in 30. letom, CB pa 5 do 10 let prej kot UK. V svetu je število bolnikov s KVČB različno glede na razvitost in geografsko lego. V zahodni Evropi je incidenca različna, za UK 3 do 15, za CB pa 1 do 10 bolnikov na

100.000 prebivalcev. Na severu Evrope je incidenca za 80 % večja kot na jugu (12). V nedavni epidemiološki študiji zdravnikov družinske medicine v Sloveniji, je bil ugotovljen dodaten velik porast v incidenci KVČB v zadnjem desetletju med odraslo populacijo, saj je bilo ugotovljeno, da je incidenca CB 7,4 na 100 000, UK pa 8,9 na 100 000, kar nas uvršča med države z največjo incidenco (17).

SPREMLJANJE BOLEZNI

Aktivnost KVČB spremljamo s klinično sliko, endoskopskimi in radiološkimi preiskavami (MR enterografija, CT, UZ) ter laboratorijskimi kazalci vnetja. Poleg standardnih krvnih parametrov kot so krvna slika, C-reaktivni protein (CRP) in sedimentacija, uporabljamo še novejši parameter, fekalni kalprotektin. Gre za protein, ki se nahaja v nevtrofilnih granulocitih in se iz vnete črevesne sluznice sprošča v lumen prebavne cevi. Je občutljiv biološki označevalec vnetja črevesne sluznice in že uveljavljen presejalni test za razlikovanje med organskimi

Tabela 1. Mayo endoskopski točkovnik za oceno aktivnosti UK

Stopnja	Sluznica	
0	Zaceljena sluznica, jasno prosevajoča submukozna žilna risba.	} MAYO 0, 1 - REMISIJA BOLEZNI
1	Pordela sluznica, zabrisana žilna risba, blago vulnerabilna sluznica.	
2	Močno pordela sluznica, odsotna žilna risba, erozije.	} MAYO 2, 3 - AKTIVNA BOLEZEN
3	Spontane krvavitve sluznice, ulkusi.	

Tabela 2. SES-CD točkovnik za endoskopsko oceno aktivnosti CD. Ocenjujemo vsak segment kolona ločeno (ileum, desni kolon, transverzum, levi kolon, rektum), končna ocena je vsota točk za vsak segment. Remisija je definirana z 2 ali manj točkama

	0	1	2	3
Velikost ulkusov	Ni ulkusov	Aftozni ulkus (Ø 0,1–0,5 cm)	Velik ulkus (Ø 0,5–2 cm)	Zelo veliki ulkusi (Ø > 2 cm)
Obseg ulceracij	Nič	< 10 %	10–30 %	> 30 %
Obseg bolezni	Neprizadet segment	< 50 %	50–75 %	> 75 %
Prisotnost stenoz	Ni stenoz	1, prehodna	Številne, prehodne	Neprehodne stenoze

Tabela 3. Rutgeerts-ov točkovnik za oceno relapsa CB po kirurški resekciji

Stopnja	Izgled neoterminalnega ileuma	
i 0	Brez lezij	} Endoskopska remisija: i0, i1
i 1	< 5 aftoznih lezij	
i 2	> 5 aftoznih lezij z normalno sluznico med lezijami ali posamezne večje lezije ali lezije, omejene na ileokoloanastomozo	} Relaps bolezni: i2, i3, i4
i 3	Difuzni aftozni ileitis z difuzno vneto sluznico	
i 4	Difuzno vnetje z večjimi ulkusi, noduli in/ali zožitvami	

in funkcionalnimi vzroki črevesne simptomatike. Koncentracija kalprotektina v blatu dobro korelira z endoskopsko aktivnostjo bolezni pri CB in UK. Določanje kalprotektina omogoča spremljanje aktivnosti KVČB, ocenjevanje odgovora na zdravljenje, predvidevanje pooperativne ponovitve CB po ileocekalni resekciji, oceno tveganja za zagon bolezni po ukinitvi bioloških zdravil ter ugotavljanje subkliničnega vnetja pri bolnikih v klinični remisiji. Pri endoskopskem pregledu ocenjujemo stopnjo vnetja sluznice po validiranih točkovnikih. Za UK najpogosteje uporabljamo Mayo endoskopski točkovnik, za CB pa SES-CD (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) in Rutgeerts-ov točkovnik za oceno ponovitve bolezni po kirurški resekciji (11).

MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

Etiologija nastanka KVČB ni povsem pojasnjena, zato tudi neposredno vzročno zdravljenje ni možno. Medikamentozno zdravljenje je usmerjeno v indukcijo remisije in njeno vzdrževanje. Operativno zdravljenje je indicirano pri živlensko ogrožujočih zapletih kot je toksični kolitis ali perforacija črevesja ter pri lokalnih zapletih kot so zožitve lumna črevesa, fistule in abscesi.

5-aminosalicilati (mesalazin, sulfasalazin)

Zdravila iz skupine 5-aminosalicilatov so terapija izbora za UK, njihov učinek je vprašljiv pri CB (zagotovo ni učinkovit pri CB tankega črevesa,

morda je učinkovit pri Crohnovem kolitisu). Glede na razširjenost UK, jih pri proktitisu ali rektosigmoiditisu uporabljamo v obliki lokalnih preparatov (klizme in svečke). V kolikor bolezen doseže tudi proksimalnejše segmente, jih predpisujemo v obliki peroralnih pripravkov (granule ali tablete). 5-aminosalicinati so primerni za zdravljenje blagega do zmernega zagona bolezni in vzdrževanje remisije. Polni učinek zdravila se izrazi v 2–4 tednih. Stranski učinki zdravila so redki, vendar moramo nanje pomisliti pri bolniku s pljučno prizadetostjo, intersticijskim nefritisom in neplodnostjo pri moških (zmanjša mobilnost spermijev). Tuje metaanalize ugotavljajo, da so 5-aminosalicilati učinkoviti pri vzdrževanju remisije pri polovici bolnikov z UK (14).

Lokalni glukokortikoidi

Iz te skupine zdravil uporabljamo budezonid in rektalne hidrokortizonske svečke. Njihovo delovanje je omejeno na prebavno cev, ekstraintestinalni učinek pa je minimalen. Rektalno peno z budenozidom in hidrokortizonske svečke uporabljamo za zdravljenja proktitisa in proktosigmoiditisa. Peroralni budezonid obstaja v dveh oblikah: Budenofalk® se sprošča v tankem črevesu in je indiciran za CB terminalnega ileuma in desnega hemikolona, Budezonid Ferring® se sprošča v kolonu in je indiciran za Crohnov kolitis in UK, nima pa učinka na tanko črevo. S peroralnim budezonidom zdravimo do največ 4 mesece.

Tabela 4. 5-aminosalicilati (indikacije, odmerek, stranski učinki)

zdravilo	UK	CB	Indukcija remisije	Vzdrževanje remisije	odmerek	Stranski učinki
5-aminosalicilati (mesalazin, sulfasalazin)	Da	CB tankega črevesa ne; izoliran kolitis morda?	Da, pri blagem in srednje hudem zagonu UK	Da	<u>Indukcija:</u> Prokto- in rektosigmoiditi: klizma 1x dnevno + 3–4 g p.o. <u>Vzdr. Remisije:</u> 1g supp + 2–3 g p.o	Intersticijski nefritis, zmanjšana mobilnost spermijev, pljučna prizadetost, slabost, paradokсна driska, hepatopatija pri sulfasalazinu

Tabela 5. Budezonid (farmacevtske oblike, indikacije, odmerek, stranski učinki)

zdravilo	UK	CB	Indukcija remisije	Vzdrževanje remisije	odmerek	Stranski učinki
Budezonid Ferring 9 mg tablete s podaljšanim sproščanjem[®]	Da	Da, pri kolitisu; ne pa pri ileitisu	Da	Ne	9 mg p.o, 2 do 4 mesece (individualno glede na potek)	Sistemiški učinki redki, zdravilo omejeno na lumen GIT
Budenofalk 3 mg trde gastrorezistentne kapsule[®] ali Budenofalk 9 mg gastrorezistentna zrnca[®]	Ne	Da, terminalni ileitis in desnostranski kolitis	Da	Ne	3x3 mg p.o ali 9 mg p.o, največ 4 mesece	Sistemiški učinki redki, zdravilo omejeno na lumen GIT
Budenofalk 2 mg/odmerek rektalna pena[®]	proktosigmoiditis	proktosigmoiditis	Da	Ne	1x dnevno rektalno	/

Sistemiški kortikosteroidi (KS)

Metilprednizolon uporabljamo v peroralni ali parenteralni obliki ob akutnem zagonu bolezni. Po indukciji zdravljenja kmalu preidemo na stopenjsko zniževanje odmerka. V kolikor ob zdravljenju s KS ne pride do remisije bolezni govorimo o bolezni rezistentni na KS. Če ob zniževanju odmerka KS ali znotraj 3 mesecev po ukinitvi pride do ponovnega zagona bolezni govorimo o kolitisu, odvisnem od KS. KS ne vzdržujejo remisije bolezni, dolgotrajnega zdravljenja z njimi se izogibamo tudi zaradi številnih stranskih učinkov. KS ne povzročajo zacetitve sluznice, ampak samo zmanjšajo simptome bolezni; vedno kadar uvedemo sistemski steroid je

potrebno razmisliti o uvedbi drugega zdravila, ki lahko zaceli sluznico (mesalazin, imunomodulatorji, zaviralci TNF- α , vedolizumab), KS le »kupijo« čas, da nastopi polni učinek zdravil, ki lahko zacelijo sluznico (npr. 2–4 mesece za imunomodulatorje ali 2 meseca za vedolizumab).

Imunomodulatorji

Med imunomodulatorje štejemo tiopurine in metotreksat.

Tiopurini, med katere uvrščamo azatioprin in njegov metabolno aktiven derivat 6-metil-merkaptopurin (6-MMP), se v organizmu po kompleksni poti presno-

Tabela 6. Sistemski kortikosteroidi (indikacije, odmerek, stranski učinki)

zdravilo	UK	CB	Indukcija remisije	Vzdrževanje remisije	odmerek	Stranski učinki
Sistemski kortikosteroidi	Da	Da	Da, vendar ne več kot 2x letno, ne dlje kot 2-3 mesece	Ne	40-60 mg p.o. ali 0.5-1 mg/ kg TT i.v., ob tem kalcij in vit. D za zaščito kosti	Osteoporoz, steroidni diabetes, insuficienca nadledvičnice, GIT krvavitve, katarakta

vijo v aktivne metabolite, 6-tiogvaninske nukleotide (6-TGN), ki delujejo imunosupresivno in se zato uporabljajo za številne avtoimunske, mieloproliferativne bolezni in kot imunosupresivno zdravljenje po presaditvi organov za preprečevanje zavrnitve organa (2). Osrednji encim v metabolizmu tiopurinov je tiopurin-S-metiltransferaza (TPMT), ki določa razmerje 6-TGN in 6-MMP. Na aktivnost encima TPMT vpliva genetska variabilnost med posamezniki in tudi druga zdravila (npr aminosalicinati in zaviralci TNF- α). Učinek terapije se izrazi čez 2–4 mesece, ob tem pa moramo skrbno slediti bolnike zaradi možnih neželenih stranskih učinkov terapije, predvsem ob uvajanju le-te, pa tudi kasneje ves čas zdravljenja. Varnost in učinkovitost tiopurinov povečamo, če pred uvajanjem določimo genotip TPMT in kmalu po uvedbi določimo še koncentracije 6-TGN in 6-MMP (določanje genotipa in koncentracije tiopurinov je na voljo v Sloveniji). 90 % bolnikov ima normalno genetsko varianto encima TPMT (*1/*1), okoli 10 % bolnikov pa ima alelne oblike, ki povzročijo znatno nižjo aktivnost encima – posledično lahko pri teh bolnikih pride do hude mielotoksičnosti zaradi kopičenja aktivnih metabolitov, če se zdravilo uvede v polnem odmerku. Posledično je potrebno v primeru, ko potrebujemo hitro delovanje zdravila zaradi zelo aktivne bolezni pred uvedbo določiti genotip; v kolikor genotipa ne določimo, pa je potrebno zdravilo postopno uvajati, tako da se vsake 2–4 tedne dvigne odmerek za 50 mg do polnega učinka. Koncentracija 6-TGN je povezana s terapevtskim odgovorom in potencialno mielotoksičnostjo. Glede na raziskave so ciljne vrednosti 6-TGN med 235 in 450 pmol/8x10⁸ RBC. Tuje metaanalize so dokazale, da bolniki z ustrežno serumsko koncentracijo 6-TGN trikrat pogosteje

dosežejo remisijo kot bolniki, pri katerih je koncentracija omenjenega metabolita nižja. Pri bolnikih, katerih serumske koncentracije 6-TGN presegajo zgornjo referenčno vrednost, pa je mielotoksičnost zaradi zdravila pogostejša. Podobno lahko spremljamo serumske koncentracije 6-MMP. Referenčne vrednosti naj ne bi presegle 5700 pmol/8x10⁸ RBC, saj s tem pomembno naraste tveganje za hepatotoksičnost. Nekateri bolniki metabolizirajo azatioprin predominantno v smeri 6-MMP in ne v smeri 6-TGN, pri teh bolnikih (t.i. »shunterji«), je razmerje 6-MMP/6-TGN > 11. Pri »shunterjih« zdravilo azatioprin navadno ni učinkovito in povzroča hepatotoksičnost, zato ga ne uporabljamo; v izbranih primerih in samo v specializiranih centrih se metabolizem lahko preusmeri s sočasno uvedbo alopurinola, ob tem pa je potrebno zmanjšati odmerek azatioprina na 25 %, saj se sicer pojavi huda mielotoksičnost (v splošnem sicer velja, da je sočasno dajanje alopurinola z azatioprinom kontraindicirano zaradi prav te interakcije). Določanje metabolitov azatioprina ima tudi pomembno mesto pri ugotavljanju nekompliance z jemanjem zdravila, saj so takrat metaboliti nedoločljivi, to pa opazujemo pri kar do 20 % bolnikov. Uvajanje azatioprina po določitvi genotipa in spremljanje koncentracij njegovih metabolitov je varnejše in hitrejše, a ne nadomesti rednih kontrol hemograma, diferencialne krvne slike in hepatograma. Kljub rigidnejšim priporočilom proizvajalca (ki so v praksi skoraj neizvedljiva zaradi pogostih kontrol), v klinični praksi po hišnem pravilu Kliničnega oddelka za gastroenterologijo v Ljubljani zaradi dobrih izkušenj s tem pristopom to storimo pred pričetkom uvajanja, naslednjic po 2 tednih, nato 1x mesečno v prvih treh mesecih, kasneje pa enkrat na tri mesece. Večina neželenih

stranskih učinkov se pojavi v prvih treh mesecih, predvsem ob nenadni bolečini v trebuhu po drugem tednu prejemanja terapije moramo pomisliti na z azatioprinom povzročen akutni pankreatitis. V primeru hepatopatije, nevtropenije, limfopenije ali pankreatitisa z uvajanjem zdravila takoj prekinemo.

Metotreksat zavira dihidrofolatno reduktazo in se s tem vpleta v sintezo purinskih in pirimidinskih prekursorjev za DNA in RNA in s tem zavira aktivacijo in proliferacijo T limfocitov, njegov protivnetni učinek pa je tudi posledica zaviranja ekspresije nekaterih adhezijskim molekul in moduliranja sekrecije citokinov monocitov in makrofagov (2). Zdravilo je uspešno za indukcijo in vzdrževanje remisije CB, ni pa učinkovit pri UK.

BIOLOŠKA ZDRAVILA

Biološka zdravila so trenutno najbolj učinkovita zdravila za zdravljenje KVČB. So izjemno učinkovita za indukcijo remisije in vzdrževanje remisije. Po pravilni optimizaciji lahko pri bolnikih z zgodnjo obliko KVČB zacelijo sluznico pri do 80 % bolnikov. Pro-

blem teh zdravil je visoka cena, saj stane zdravljenje med 10.000 do 20.000 EUR letno.

Zaviralci TNF- α

Za zdravljenje CB sta v Evropi registrirana dva zaviralca TNF- α , infliksimab in adalimumab, za zdravljenje UK pa poleg infliksimaba in adalimumaba še golimumab. Zaviralci TNF- α se vežejo s fragmentom Fab na topni TNF- α in membransko vezani TNF- α , ki je izražen na številnih imunskih celicah. Z vezavo topnega TNF- α direktno zavirajo provnetno delovanje TNF- α na številne imunske celice, z vezavo na membransko vezani TNF- α pa povzročajo apoptozo imunskih celic, spodbujajo s komplementom in protitelesi posredovano citotoksičnost ter zavirajo izločanje citokinov po mehanizmu reverzne signalizacije. Bolniki, ki ne odgovorijo na indukcijsko zdravljenje s TNF- α (govorimo o t.i. primarni rezistenci, ki jo opažamo pri 10 % bolnikov), imajo slabo prognozo, saj je večinoma potreben bolj ali manj obsežen kirurški poseg. Še večji problem kot primarna rezistenca je sekundarna odpoved zaviralcev TNF- α . Gre za izgubo učinka zdravila po

Tabela 7. Tiopurini in metotreksat (indikacije, odmerki, stranski učinki)

Zdravilo	UK	CB	Indukcija remisije	Vzdrževanje remisije	odmerek	Stranski učinki
Azatioprin (Imuran[®], Azafalk[®])	Da	Da	Ne	Da	2-2.5 mg/ kg/ TT. Med uvajanjem zdravila kontrola hemograma, DKS, hepatograma Začetni odmerek glede na genotip TPMT, prilagajanje odmerka glede na razmerje 6-TGN/ 6-MMP	mielotoksičnost, hepatopatija, pankreatitis po 2-4 tednih terapije
6-merkaptopurin (Puri-Nethol[®])	velja enako				1-1,5mg/ kg /tt	Enako
Metotreksat	Ne	Da	Da	Da	25 mg s.c 2-3 mesece, nato 15 mg sc. 1 dan po aplikaciji bolnik prejme folno kislino 5 mg	Hepatotoksičnost, teratogenost pri obeh spolih

tem, ko so bolniki sprva odgovorili na induksijsko zdravljenje. To v končni fazi privede do potrebe po dvigu odmerka pri vsakem drugem bolniku, vsak četrti bolnik pa dokončno izgubi odgovor na zdravljenje in je potrebno zdravilo ukiniti, saj ni več učinkovito (2). Med faktorji, ki vplivajo na nezadosten učinek zaviralcev TNF- α , so najpomembnejši nizke serumske koncentracije zdravila in prisotnost protiteles proti zaviralcem TNF- α , ki so posledica imunskega odgovora. Protitelesa se vežejo na zdravilo (t.j. protitelo proti zaviralcu TNF- α) in zmanjšajo njegovo učinkovitost. S prilagajanjem odmerkov zaviralcev TNF- α na osnovi izmerjenih koncentracij močno povečamo učinkovitost zdravljenja in zmanjšamo ceno. Zaradi visoke cene teh zdravil in stranskih učinkov se zaviralec TNF- α v Sloveniji in večini držav po svetu lahko uvede v zdravljenje samo po dokazani neučinkovitosti in/ali neprenašanju tiopurinov ali metotreksata ali kadar bolnik klinično ne odgovori na ustrezne odmerke sistemskih kortikosteroidov (2). Številne tuje raziskave so dokazale, da je kom-

binirana terapija z zaviralci TNF- α v kombinaciji z imunomodulatorji (tiopurin ali metotreksat) trenutno najuspešnejša metoda zdravljenja KVČB (6).

Zaviralci integrinov

Od leta 2016 je v Sloveniji na voljo novo biološko zdravilo, vedolizumab, ki je humanizirano IgG1 monoklonsko protitelo, ki se veže na humani integrin $\alpha4\beta7$ in s tem preprečuje vstop vnetnim celicam na mesto vnetja. Učinkovito je tako pri CB kot tudi pri UC, in pri približno polovici bolnikov privede do zacelitve sluznice. Posebnost tega zdravila je, da se veže izključno na integrine v črevesu in zato nima stranskih učinkov izven črevesa. Za razliko od zaviralcev TNF- α po dosedanjih podatkih ne poveča bistveno možnosti za okužbe, zato ima prednost pred zaviralci TNF- α pri starejših bolnikih in bolnikih, ki so imeli resne okužbe z zaviralci TNF- α . (18, 19). Gre za zelo novo zdravilo, zato se bo njegovo mesto pri KVČB še spreminjalo v prihodnjih letih.

Tabela 8. V Sloveniji dostopna biološka zdravila iz skupine zaviralcev TNF- α (indikacije, odmerki, stranski učinki)

zdravilo	UK	CB	Indukcija remisije	Vzdrževanje remisije	Odmerek	Stranski učinki
infliksimab (Remicade [®] , Remsima [®])	Da	Da	Da	Da	5 mg/kg/ TT iv Indukcija: dan 0, 2. teden, 6. teden Vzdrževanje: vsakih 8 tednov	Okužbe, tuberkuloza, kožni stranski učinki, reaktivacija HBV
adalimumab (Humira [®])	Da	Da	Da	Da	Indukcija: Dan 0 160 mg sc, 2. teden 80 mg sc., 4. teden 40 mg sc. Vzdrževanje: 40 mg sc. vsaka 2 tedna	isto
golimumab (Simponi [®])	Da	Ne	Da	Da	Indukcija: Dan 0: 200 mg sc, 2. teden 100 mg sc, nato 100 mg sc vsakih 28 dni pri bolnikih s TT > 80 mg oz. 50 mg pri bolnikih s TT < 80 mg	isto

* odmerki infliksimaba in adalimumaba se lahko v specializiranih centrih prilagajajo glede na učinek in glede na nivoje bioloških zdravil

Tabela 9. V Sloveniji dostopno biološko zdravilo iz skupine zaviralcev integrinov. (indikacije, odmerek, stranski učinki)

zdravilo	UK	CB	Indukcija remisije	Vzdrževanje remisije	odmerek	Stranski učinki
vedolizumab (Entyvio®)	Da	Da	Da	Da	300 mg iv dan 0, 2. teden, 6. teden, nato vsakih 8 tednov*	redki

*Pri slabem učinku se lahko pri CB aplicira dodatno infuzijo zdravila 10. teden

Nosečnost in dojenje

KVČB v večini prizadene posameznike v rodnem obdobju, zato so dileme glede zanositve, nosečnosti in dojenja pogoste. Zaenkrat ni podatkov, da bi bolezen v remisiji negativno vplivala na plodnost. Aktivna CB pri ženskah pa lahko zaradi vnetja, ki zajame jajcevode, disparevnijske ali operativnih posegov posredno vpliva na plodnost. Mesalazin in azatioprin povzročata pri moških reverzibilno oligospermijo in zmanjšano mobilnost spermijev, vendar njun učinek izzveni v nekaj mesecih po prenehanju jemanja. Podoben učinek ima tudi metotreksat, ki je zaradi teratogenosti kontraindiciran pri obeh spolih. Z izjemo metotreksata, ki je v času zanositve, nosečnosti in dojenja kontraindiciran, je standardna terapija KVČB med nosečnostjo varna, izpostavljenost zarodka njej pa ocenjena kot nizka. Bolnice, ki prejemajo zaviralec TNF- α , imajo navadno aktivno bolezen in je ukinjanje zdravila povezano z večjo možnostjo zagona bolezní, ki ima lahko negativne posledice na izid nosečnosti. Prenos TNF- α zaviralca preko placente narašča z gestacijsko starostjo, predvsem v drugem in tretjem tromesečju. Pri novorojenčkih in otrocih do 12. meseca starosti najdemo

pomembne serumske koncentracije zaviralcev TNF- α , zato je v tem obdobju kontraindicirano cepljenje z živimi cepivi. Zdravljenje z zaviralci TNF- α med nosečnostjo je odvisno od aktivnosti materine bolezni in gestacijske starosti. V kolikor ima bolnica dolgotrajno in stabilno remisijo KVČB, lahko zaviralec TNF- α ukinemo okoli 20. tedna nosečnosti. V kolikor je remisija bolezni kratka in nestabilna, pa je indicirano zdravljenje z zaviralcem TNF- α celo nosečnost in tudi po porodu in med dojenjem, vendar naj bo interval med zadnjo aplikacijo zdravila in predvidenim porodom čim daljši. Incidenca spontaníh splavov in prirojenih malformacij je pri bolnicah na konvencionalni terapiji ocenjena na 1 % in s tem primerljiva z zdravo populacijo. Na drugi strani pa je aktivna bolezen med nosečnostjo vzrok več predčasniíh porodov in nizke obporodne teže. Podobni izsledki so za zaviralce TNF- α . Za inhibitorje integrinov so podatki zaenkrat skopi. Spočetje naj bo v obdobju remisije bolezni. V primeru akutnega zagona v času nosečnosti pa so terapija izbora 5-aminosalicilati, kortikosteroidi in zaviralci TNF- α , ne pa tudi tiopurini, saj imajo odložen učinek in lahko povzročijo akutni pankreatitis, ki močno zakomplicira nosečnost (20).

Tabela 10. Varnost posameznih zdravil med nosečnostjo. Povzeto po ECCO smernicah Nov. 2014 (10)

Varno	Verjetno varno	Kontraindicirano
Oralni 5-aminosalicilati	infliksimab	metotreksat
Topikalni 5-aminosalicilati	adalimumab	
Sulfasalazin	budezomid	
Kortikosteroidi		
Azatioprin		
6-merkaptopurin		

Tabela 11. Varnost posameznih zdravil med dojenjem. Povzeto po ECCO smernicah Nov. 2014 (10)

Varno	Verjetno varno	Ni podatkov	Kontraindicirano
Oralni 5-amiosalicilati	infliksimumab		metotreksat
Topikalni 5-aminosalicilati	adalimumab		
Sulfasalazin		budezonid	
Kortikosteroidi (zadnji odmerek 4 ure pred dojenjem)	azatioprin		
	6-merkaptopurin		

SODOBNI PRINCIPI ZDRAVLJENJA KVČB

Cilj sodobnega zdravljenja KVČB zajema poleg samega nadzora in lajšanja simptomov tudi načelo zdravljenja do cilja (ang. "Treat to target"), ki vključuje trajen nadzor vnetja, ki ga lahko objektivno merimo z endoskopskimi, radiološkimi in laboratorijskimi preiskavami. Glavni cilj zdravljenja dandanes je zaceljena sluznica črevesja, saj lahko le tako spremenimo naraven potek bolezni. Zmanjša se število ponovitev bolezni, operacij, izboljša prognoza in zmanjša tveganje za razvoj kolorektalnega raka. Odločitev o izbiri ustreznega zdravljenja temelji na objektivnih kazalcih aktivnosti bolezni, t.j. endoskopskih, slikovnih in laboratorijskih parametrih. Spodnja tabela prikazuje napovedne dejavnike za agresivno potekajočo bolezen.

Princip zdravljenja do cilja uporabljamo pri vseh KVČB bolnikih.

Pri bolnikih v *zgodnji fazi bolezni*, (definirana kot trajanje bolezni manj kot 18 mesecev, odsotnost zapletov kot so stenoze, fistule in abscesi in naivnost na imunomodulatorje in biološka zdravila), je cilj zdravljenja globoka remisija, kar pomeni odsotnost znakov in simptomov bolezni, normalni kazalci vnetja (CRP, kalprotektin) ter zacelitev sluznice črevesa. Cilj sodobnega zdravljenja KVČB je zgodaj uvesti imunomodulator ali biološko zdravilo, saj je le tako možno preprečiti ireverzibilne zaplete bolezni (koncept »window of opportunity«). Pri bolnikih z *dolgotrajno boleznijo* (trajanje več kot 18 mesecev ali zapleti ali predhodno zdravljenje z imunomodulatorji ali biološkimi zdravili) je cilj zdravljenja preprečevanje progressa bolezni, saj večinoma globoka remisija ni več možna zaradi predhodne destrukcije tkiva z vnetjem in fibroze, ki zdravilom onemogoča delovanje. Glede na trajanje bolezni se razlikuje tudi uspeh zdravljenja. Pri bolnikih z dolgotrajno KVČB, predvsem tisti, ki so zaradi zapletov bolezni že potrebovali kirurško zdravljenje, morda ne bomo dosegli popolne regresije simptomov, saj so ti posledice

Tabela 12. Napovedni dejavniki za agresivno potekajočo KVČB (5)

Crohnova bolezen	Ulcerozni kolitis
<ul style="list-style-type: none"> starost manj kot 40 let ob postavitvi diagnoze perianalne lezije (fistule, abscesi) zgodnja stenoza /penetrantna oblika uda prizadetost tankega črevesa ali zgornjih prebavil potreba po zgodnjem zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi močno izražene endoskopske lezije (globoki ulkusi) 	<ul style="list-style-type: none"> nizka starost bolnika obseg bolezni (pankolitis) pridružen primarni sklerozantni holangitis potreba po zgodnji hospitalizaciji in parenteralnem zdravljenju s glukokortikoidi povišan CRP in SR

dica operativnega posega in ireverzibilne okvare črevesja zaradi dolgoletne bolezni. V nasprotju s tem pa bolnike z novoodkrito KVČB zdravimo agresivno v izogib zapletom, ki potrebujejo kirurško zdravljenje in dolgoročno vplivajo na kvaliteto življenja.

Zgodnje intenzivno zdravljenje (koncept »top down«) obeta boljši odgovor na izbrano terapijo, prinaša pa večje tveganje za z zdravilom povezane resne okužbe in višje stroške, a zagotavlja tudi višjo učinkovitost zdravljenja, s tem pa nižjo stopnjo z boleznijo povezanih zapletov, višjo stopnjo celjenja sluznice ter manj kirurških posegov ter hospitalizacij in invalidskih upokojitev (5, 6).

Zdravljenje ostaja dinamičen proces, ki poleg spremljanja objektivnih kazalcev vnetja in s tem aktivnosti bolezni, s prihodom bioloških terapij vključuje tudi merjenje serumskih nivojev bioloških zdravil in njihovih protiteles (6).

ZAKLJUČEK

Cilj sodobnega zdravljenja KVČB zajema poleg nadzora in lajšanja simptomov tudi načelo zdravljenja do cilja (ang. Treat to target), ki vključuje trajen nadzor vnetja, ki ga lahko objektivno merimo z endoskopskimi, radiološkimi in laboratorijskimi preiskavami. Težimo torej k globoki remisiji bolezni, to je odsotnost kliničnih znakov, normalen endoskopski izgled sluznice prebavil in normalni kazalci vnetja (CRP in kalprotektin). Le tako lahko spremenimo naraven potek bolezni, s tem pa preprečimo dolgoročne zaplete bolezni in ugodno vplivamo na kakovost življenja bolnikov. Terapija z biološkimi zdravili v kombinaciji z imunomodulatorji obeta boljšo učinkovitost kot konvencionalno zdravljenje. Pristop zdravljenja do cilja so nam olajšali razvoji algoritmov, ki temeljijo na zgodnji prepoznavi bolezni, pravilno zastavljenih terapevtskih ciljih, pogostem spremljanju bolnikov in nenehnem prilagajanju izbrane terapije. Pri večini bolnikov začnemo z imunomodulatornimi zdravili in ob neučinkovitosti dodamo biološka zdravila. Pomembna izjema so bolniki z več dejavniki tvega-

nja za agresivno bolezen (tabela 4), pri teh bolnikih začnemo neposredno s kombinirano terapijo z imunomodulatorjem in biološkim zdravilom. Sodobno imunosupresivno in biološko zdravljenje vključuje določanje genotipa presnovnih encimov in metabolitov azatioprina ter določanje koncentracij zaviralcev TNF- α (22, 23, 24).

Literatura

1. Ferkolj I. Cilji zdravljenja pri kronični vnetni črevesni bolezni, Treat-to-target in IBD. *Gastroenterolog* 2014; 18: Suppl 1: 39–44.
2. Drobne D. Vpliv azatioprina in metotreksata na farmakokinetiko in učinkovitost infliksimaba pri zdravljenju Crohnove bolezni. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2016. p. 4-12.
3. Mara R, Mamoun Y, Upton MP, Swanson PE. Crohn Disease Pathology. Dosegljivo dne 19.10.2016 na URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1986158-overview>.
4. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6:965-90.
5. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, Panés J, Wilson S, Petersson J, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2014; 8:927-35.
6. Colombel JF. Decade in review-IBD: IBD-genes, bacteria and new therapeutic strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 652–4.
7. Bouguen G, Levesque BG, Feagan B, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat To Target: A proposed new paradigm for the management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:1042-50.
8. Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gut* 1994; 35: 231-5.
9. Sandborn WJ, Feagan BG. Review article: mild to moderate Crohn's disease – defining the basis for a new treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 263-77.
10. European Crohn's and Colitis Organisation. Inflammatory Bowel Diseases. Published ECCO Guidelines. Dosegljivo 20.9.2016 na URL: <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science/published-ecco-guidelines.html>.
11. Buchner AM, Lichtenstein G. How to Assess and Document Endoscopies in IBD Patients by Including Standard Scoring Systems. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:1010–9.
12. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL; on Behalf of ECCO-EpiCom. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature. *J Crohns Colitis* 2014; 8:1351–61.
13. Jeruc J, Slepčič, vnetje slepiča in kronična vnetna črevesna bolezen. *Gastroenterolog* 2014; 18: Suppl 1: 96-101.
14. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5:113–23.
15. Orel R, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 579–86.
16. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Orel R. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in northeastern Slovenia, 2002-2010. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 325–32.
17. Baraga D, Cvetko T, Ferkolj I. Epidemiologija bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo v družinski medicini. *Gastroenterolog* 2014; 18: Suppl 1:10-7.
18. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JC, Sandborn WJ, et al, for the Study Group GEMINI 1. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
19. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JC, Sandborn WJ, et al. Study Group for the GEMINI 2. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2013;369: 711-721.
20. Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The Second European Evidenced- Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease, ECCO guidelines 2014. Dostopno dne 20.10.2016 na URL: <http://ecco-jcc.oxfordjournals.org/content/9/2/107>.
21. Novak G, Drobne D, Šmid I. Pomen farmakogenetike in določanja koncentracij bioloških zdravil pri zdravljenju z zaviralci TNF- pri kronični vnetni črevesni bolezni. In: Skitek M in Černe D, eds. 7. Jesenovčevi dnevi. Ljubljana: Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2015. p. 30-41.
22. Drobne D, Kurent T, Rajar P, Slak M, Kozelj M, Novak G, et al. High infliximab trough levels are associated with better control of inflammation in IBD. *J Crohns Colitis* 2016; 10: Suppl 1: 249-250.
23. Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, Cattaert T, Vande Castele N, Compennolle G, et al. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:514–21.
24. Baert F, Drobne D, Gils A, Castele NV, Hauenstein S, Singh S, et al. Early Trough Levels and Antibodies to Infliximab Predict Safety and Success of Re-initiation of Infliximab Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1474-81.

Kirurško zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni

Surgical management of inflammatory bowel disease

Jan Grosek*, Aleš Tomažič

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 106–111

Ključne besede: kronična vnetna črevesna bolezen, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, kirurško zdravljenje

Keywords: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, surgical treatment

IZVLEČEK

Izhodišča. Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen sta glavni obliki kronične vnetne črevesne bolezni. Kirurško zdravljenje ulceroznega kolitisa je dokončno, Crohnove bolezni pa začasno. Kirurško zdravljenje ulceroznega kolitisa. Kirurško zdravljenje je potrebno pri približno 1/3 bolnikov z ulceroznim kolitisom. Urgentna operacija je potrebna pri bolnikih s fulminantnim kolitisom, hudo krvavitvijo, toksičnim megakolonom ter perforacijo. Pri teh bolnikih je potrebno pri operaciji odstraniti celotno debelo črevo (kolektomija) ter narediti končno ileostomo. Zlati standard za bolnike, ki jih operiramo elektivno, je odstranitev tako debelega črevesa in kot danke z ileo-pouch analno anastomozo (restorativna proktokolektomija z IPAA). Kirurško zdravljenje Crohnove bolezni. Približno 80 % bolnikov s Crohnovo boleznijo potrebuje kirurško zdravljenje v roku 10 let od postavitve diagnoze. Operiramo le bolnike z zapleti te bolezni. Večinoma se poslužujemo resekcij črevesa in strikturoplastik, izjemno redko naredimo kirurške obvode.

ABSTRACT

Background. Ulcerative colitis and Crohn's disease are main forms of inflammatory bowel disease. Despite many new drugs, that have been developed for the treatment of inflammatory bowel disease in the recent years, surgery still remains an important treatment modality. Surgical treatment of ulcerative colitis is definitive, while in Crohn's disease it is only temporary, aimed at preserving intestinal length and slowing the progression to clinical recurrence.

Surgical treatment of ulcerative colitis. Ulcerative colitis requires surgical therapy in about 1/3 of patients. Urgent surgery is indicated in patients with fulminant colitis, severe bleeding, toxic megacolon and perforation. A staged colectomy with end ileostomy should be done in such acute setting, while a restorative proctocolectomy with ileal-pouch anal anastomosis is the current gold standard in the elective setting.

Surgical treatment of Crohn's disease. Despite the advances in pharmacological therapy, approximately

*Asist. dr. Jan Grosek, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: jan.grosek@kclj.si

Zaključek. Kirurško zdravljenje je pomemben način zdravljenja ulceroznega kolitisa. Restorativna proktokolektomija, večstopenjske operacije in minimalno invazivne operacije so najpomembnejši načini zdravljenja. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo se največkrat odločamo za varčne resekcije črevesa in strikturoplastike. Če je prizadeto debelo črevo, naredimo bodisi le segmentno resekcijo obolelega predela ali totalno kolektomijo z ileorektoanastomozo. Sočasna prizadetost danke narekuje odstranitev tudi le-te (prokterektomija) ter formacijo končne ileostome.

80% of patients with Crohn's disease requires surgical intervention within 10 years of diagnosis. Only complications of Crohn's disease are surgically treated. Surgical techniques include mainly limited resections and stricturoplasties, rarely bypass procedures.

Conclusions. Restorative proctocolectomy, several stage procedures and minimally invasive surgery are part of modern surgical treatment of ulcerative colitis. Limited resections and stricturoplasties are main surgical techniques in the treatment of Crohn's disease. Segmental colonic resection or total colectomy with ileorectanastomosis is performed in Crohn's colitis, additionally proctectomy with terminal ileostomy must be done if rectum is involved as well.

UVOD

Ulcerozni kolitis (UK) in Crohnova bolezen (CB) sta glavni pojavnici obliki kronične vnetne črevesne bolezni, za katero ne poznamo jasnega vzroka. Zaenkrat kaže, da imajo genetsko dovzetni posamezniki okvarjen imunski odziv v črevesni sluznici na komenzalno floro prebavne cevi. Končni rezultat je nenadzorovano vnetje črevesne sluznice. Pri približno eni tretjini bolnikov s KVČB se pojavijo t.i. zunajčrevesni simptomi, ki so posledica prizadetosti kože, oči, sklepov, jeter, srca, pljuč ali krvotvornih organov. Prizadetost drugih organov se lahko pojavi hkrati z zagonom KVČB ali neodvisno od le-tega (1, 2). Za CB je značilno transmuralno granulomatozno vnetje, ki lahko prizadane kateri koli del prebavne cevi od ustne votline do anusa, čeprav sta najpogosteje prizadeta terminalni ileum in cekum. Bolniki s CB tožijo predvsem zaradi bolečine v trebuhu in driske. Lahko pa je v ospredju le utrujenost zaradi kroničnega vnetja in anemije. Posebej pri otrocih moramo biti pozorni na malabsorbcijo s hujšanjem. Redkeje se CB začne z lokalnimi zapleti v obliki fisur, fistul ali abscesov (2, 3). UK praviloma prizadane le debelo črevo. Vedno je prizadeta danka, od koder se vnetje, ki je omejeno le na sluznico, lahko razširi na preostali del debelega črevesa. Ločimo ulcerozni proktitis, levostranski kolitis (vnetje sega do vrani-

čnega zavoja debelega črevesa) ter razširjeni kolitis (pankolitis). Bolezen se kaže s krvavimi driskami, lažnimi pozivi na blato ter tenezmi. Bolniki so pogosto utrujeni in slabokrvni (2, 4).

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE ULCEROZNEGA KOLITISA

Približno ena tretjina bolnikov z UK potrebuje kirurško zdravljenje, ki ga lahko razdelimo v urgentne in elektivne posege (5). Urgentna operacija je potrebna pri življenjsko ogrožujočem akutnem kolitisu (fulminantni kolitis, neodziven na medikamentozno zdravljenje, ki lahko vodi do toksičnega megakolona, predrtja črevesa in redko tudi do neustavljive krvavitve) kot tudi pri akutnem UK, neodzivnem na intenzivno bolnišnično zdravljenje (6). Po podatkih iz literature pride pri približno 10 % bolnikov z UK do akutnega kolitisa, pri tretjini teh bolnikov je takšno stanje celo prvi pokazatelj bolezni. Po smernicah ECCO (European Crohns and Colitis Organisation) imajo akutno oboleli bolniki z UK, ki imajo več kot šest krvavo-gnojnih stolic dnevno ob prisotnem enem ali več znakov sistemske prizadetosti (pospešen pulz > 90/minuto, povišana telesna temperatura nad 37.8 stopinj C, sedimentacija > 30 mm/h, hemoglobin < 10.5 g/dL) hudo potekajoč akutni kolitis in potrebujejo intenzivno

bolnišnično zdravljenje (7). Smrtnost po hudem akutnem zagonu UK je v zadnjem desetletju padla pod 1 %, kljub temu pa je pretirano odlaganje nujnega kirurškega posega tvegano in povezano z višjo incidenco pooperativnih zapletov in smrtnostjo (8).

Medikamentozno zdravljenje temelji na steroidni terapiji in je uspešno pri približno 2/3 bolnikov. Načeloma se moramo najkasneje tri dni (v primeru slabšanja stanja tudi prej) od začetka terapije s steroidi v tesnem sodelovanju z gastroenterologi odločiti, ali lahko konzervativno zdravljenje nadaljujemo, ali pa je potrebno razmišljati o t.i. rešilnem zdravljenju oziroma o operaciji. Za urgentno operacijo se odločimo takoj po neuspehu steroidnega zdravljenja, če boleznici v predhodni kronični obliki nismo uspešno zdravili s tiopurini in infliksimabom. V tem primeru namreč po ukinitvi zdravljenja z inhibitorji kalcinevrina vzdrževalno zdravljenje ne bi bilo uspešno. Sekvenčna terapija z inhibitorji kalcinevrina in kasneje z infliksimabom je lahko uspešna v 25–40 %, vendar je povezana s pomembno povečano obolevnostjo in smrtnostjo. Mnogo avtorjev zaradi tega priporoča pravočasno odločitev za operacijo po neuspehu ene od rešilnih možnosti, t.j. pred drugim poizkusom (9,10). Pri akutni obliki boleznici je osnovni cilj kirurškega zdravljenja odstranitev večine vzroka za akutno stanje – vnetega debelega črevesa. Resekcija le-tega (kolektomija) z začasno končno ileostomo ter ohranitev krna danke je v teh primerih osnovni princip kirurškega zdravljenja, saj je tveganje za pooperativno krvavitev iz krna danke minimalno. Odstranitev danke (proktotomija) in konstrukciji ilealnega rezervoarja se izognemo zaradi prevelike nevarnosti krvavitve v mali medenici, sepse in poškodbe živčevja, predvsem hipogastričnega pleteža. To naredimo kasneje, ko si bolnik povsem opomore. Poleg tega pa lahko šele histološki pregled odstranjenega črevesa dokočno potrdi diagnozo UK, saj posebej v akutni fazi boleznici vedno ne moremo zgotoviti ločiti med UK ter CB. Elektivne indikacije so rak debelega črevesa in danke, tveganje za razvoj raka (displazije), strikture, neodzivnost na medikamentozno zdravljenje oziroma hudi stranski učinki le-tega kot tudi huda izvenčrevesna simptomatika, prav tako

neodzivna na terapijo z zdravili. Pri otrocih je indikacija za operacijo tudi zastoj v rasti. Zlati standard za bolnike, ki jih operiramo elektivno, je restorativna proktokolektomija z anastomozo med ilealnim rezervoarjem in anusom (IPAA). Naredimo jo lahko v eni (brez začasne ileostome) ali dveh fazah (z začasno ileostomo). Večinoma se odločimo za operacijo v dveh fazah, saj s tem zmanjšamo nevarnost pelvične okužbe. Z razvojem laparoskopske kirurgije se vedno pogosteje v izbranih centrih odločamo za laparoskopsko proktokolektomijo zaradi boljšega estetskega rezultata, predvsem pa zaradi hitrejšega okrevanja. Hkrati pa objavljeni podatki v literaturi potrjujejo, da imajo bolnice, operirane na minimalno invaziven način, v primerjavi s klasičnim, pomembno višjo stopnjo zanositve (11). Pri bolnikih, ki si ne želijo kontinuitetne operacije ali za njo niso primerni (anatomske razmere, pridružene bolezni, slaba funkcija mišice zapiralke), pa preostanek danke s perinealnim aktom operacije izrežemo in napravimo stalno, končno ileostomo (t.i. Brookova ileostoma). Izjemoma se lahko pri skrbno izbrani skupini bolnikov (danka, ki se ob insulaciji dobro razpira in katere sluznica je neprizadeta, brez displastičnih sprememb, kompetentna mišica zapiralke) odločimo za totalno kolektomijo z ileorektoanastomozo. V tem primeru je potrebno skrbno spremljati sluznico danke zaradi zvišanega tveganja za nastanek raka (12,13).

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE CROHNOVE BOLEZNI

Približno 80 % bolnikov s Crohnovo boleznijo potrebuje kirurško zdravljenje v roku 10 let od postavitve diagnoze. Več kot polovica teh bolnikov lahko pričakuje, da bo operiranih več kot enkrat (14,15). Z razširjeno uporabo medikamentnega zdravljenja se je močno povečal delež elektivnih operacij, hkrati pa tak konzervativen pristop viša delež hudih preoperativnih zapletov. Multidisciplinarni pristop z zgodnjo vključitvijo kirurga je pomemben v izogib predolgemu odlašanju z operativnim posegom (16). Indikacije za kirurško zdravljenje bolnikov s CB so akutni ali kronični zapleti boleznici kot tudi neuspešno medikamentno

zdravljenje. Večina kirurških posegov je elektivnih, bolnike s toksičnim kolitisom z ali brez megakolona, hudo krvavitvijo ali perforacijo črevesa s peritonitisom pa moramo operirati urgentno. Večinoma se odločamo za varčne resekcije črevesa z ali brez anastomoze ter strikturoplastike, izjemno redko se poslužujemo kirurških obvodov (17).

Resekcija črevesa in strikturoplastika

Bolnike z zapleti CB najpogosteje zdravimo z resekcijo. Bistven je konzervativen pristop, saj je dokazano, da široki varnostni robovi niso smiselni, saj ne preprečujejo ponovitve bolezni, temveč le povečujejo tveganje za razvoj sindroma kratkega črevesa (19). Pri operaciji odstranimo le tisti del obolelega črevesa, ki bolniku povzroča težave. Anastomozo lahko naredimo na več načinov, saj se v randomiziranih kontroliranih raziskavah in metaanalizah nobeden od načinov ni izkazal za boljšega od drugih načinov (20). Pri ileokoličnih resekcijah ECCO smernice kljub temu priporočajo široko anastomozo stran s stranjo (funkcionalno konec s koncem), narejeno bodisi ročno ali s pomočjo mehanskega spenjalnika (21,22). Če je prizadeto debelo črevo, naredimo bodisi le segmentno resekcijo obolelega predela ali totalno kolektomijo z ileorektoanastomozo. Sočasna prizadetost danke narekuje odstranitev tudi le-te (prokterektomija) ter formacijo končne ileostome, kontinuitetna operacija z IPAA se namreč odsvetuje zaradi visokega deleža pooperativnih zapletov ter slabega funkcionalnega izhoda. V primeru, da sta prizadeta oba konca debelega črevesa, se nekateri strokovnjaki nagibajo k dvema segmentnima resekcijama, drugi pa h kolektomiji z ileorektoanastomozo (23).

S strikturoplastiko se izognemo resekciji črevesa, s tem ohranimo njegovo dolžino in preprečujemo verjetnost razvoja sindroma kratkega črevesa. Ob ustreznih indikacijah in korektni kirurški tehniki so tako dolgoročni kot kratkoročni rezultati povsem primerljivi z resekcijskim zdravljenjem. Kontraindikacije za strikturoplastiko so rigidna in zadebeljena stena črevesa, perforacija, fistula, absces, hemoragična

striktura, pogoste strikture na krajšem segmentu črevesa, podhranjenost in sum na karcinom. Opisanih je več različnih tipov strikturoplastik, med najbolj pogosto uporabljene sodita Heineke-Mikuliczeva ter Finneyeva. Prvo uporabimo pri kratkih, do 10 cm dolgih stenozah, zadnjo pa pri do 25 cm dolgih stenozah. Kljub pomanjkanju podatkov v literaturi se strikturoplastika odsvetuje za strikture na debelem črevesu (16).

Kirurški obvodi

Resekcijsko zdravljenje CB končnega ileuma je bilo sprva povezano z visoko morbiditeto in mortaliteto. Zaradi tega se je tehnika začasno nagnila na stran neresekcijskega zdravljenja, ko so mnogo bolnikom naredili bodisi enostavni bodisi ekskluzijski (izločitveni) kirurški obvod. Pri prvem gre za anastomozo stran s stranjo, pri zadnjem pa za ileokolično anastomozo konec s stranjo s povsem izločenim obolelim delom črevesa. Vendar pa so bili rezultati takšnega zdravljenja slabi (24). Perzistirajoča črevesna fistula, visok delež ponovitev, metabolni zapleti predvsem pa tveganje za vznik raka v delu črevesa, ki ga obidemo, so pripeljali do tega, da se razen pri gastroduodenalni CB za kirurški obvod odločimo redko oziroma nikoli (25).

ZAKLJUČEK

Kirurško zdravljenje je pomemben način zdravljenja UK. Restorativna proktokolektomija, večstopenjske operacije in minimalno invazivni pristop so najpomembnejši načini zdravljenja. Skrbno izbrani in motivirani skupini bolnikov lahko ponudimo možnost totalne kolektomije z ileorektoanastomozo. Z odstranitvijo debelega črevesa in danke dokončno pozdravimo UK, simptomi bolezni izginejo, dolgotrajno zdravljenje z zdravili ni več potrebno in izognemo se tveganju za nastanek kolorektalnega raka. Na drugi strani je kirurško zdravljenje kljub minimalni mortaliteti še vedno povezano s precej visoko zgodnjo in kasno morbiditeto. Najresnejši zgodnji zaplet je pelvična okužba, do kateri pride v do 20 % in je glavni vzrok za odstranitev rezer-

voarja oziroma njegovo nedelovanje. Pogosto pride tudi do pooperativnega ileusa ter vnetja rane, redkeje do težav z ileostomo ali krvavitve. Med nekirurškimi zgodnjimi zapleti k morbiditeti svoj delež prispevajo pljučnica pa tudi trombembolični zapleti s pljučno embolijo. Pomembni kasni zapleti so ileus, stenoza anastomoze, vnetje rezervoarja, spolna disfunkcija, neplodnost in okvara oziroma posledična odstranitev rezervoarja. Kakovost življenja bolnikov lahko krni tudi dnevna in nočna inkontinenca za blato, ki se pojavita pri 7–10 % ter 12–24 % bolnikov. (18, 26, 27). Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo se največkrat odločamo za varčne resekcije črevesa in strikturoplastike, zelo redko naredimo kirurški obvod. Če je prizadeto debelo črevo, naredimo bodisi le segmentno resekcijo obolelega predela ali totalno kolektomijo z ileorektoanastomozo. Sočasna prizadetost danke narekuje odstranitev tudi le-te (proktotomija) ter formacijo končne ileostome. Večino bolnikov zaradi napredka v medikamentnem zdravljenju sicer operiramo elektivno, vendar pa takšna poznejša napotitev na operacijo pogosto vodi v višjo pooperativno morbiditeto. Posledično velja poudariti, da je koncept konzervativnega zdravljenja »za vsako ceno« potencialno nevaren. Zaradi manjših bolečin, hitrejšega okrevanja in nenazadnje kozmetičnega učinka se je laparoskopjska kirurgija uveljavila tudi pri zdravljenju bolnikov s CB, predvsem za primarne ileokolične resekcije. Podatki v literaturi potrjujejo, da je minimalno invazivna kirurgija varna in primerljiva z odprto kirurško tehniko (28).

Literatura

1. Novak G, Drobne D, Ferkolj I, Štabuc B. Etiopatogeneza kronične vnetne črevesne bolezni. *Gastroenterolog* 2014; suplement 1:4-9.
2. Smrekar N. Kronična vnetna črevesna bolezen. *Med Razgl* 2010;49:511-16.
3. Schlusser AT, Steele SR, Alavi K. Current challenges in the surgical management of Crohn's disease: a systematic review. *Am J Surg* 2015;212(2):345-51.
4. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (suppl A): 5 – 26.
5. Bennis M, Tiret E. Surgical management of ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 397: 11 – 7.
6. Bohl JL, Sobba K. Indications and options for surgery in ulcerative colitis. *Surg Clin N Am* 2015; 95: 1211 – 32.
7. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991 - 1030.
8. Turner D, Walsh AJ, Protic MN, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 103 - 10.
9. Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010; 97: 404 - 9.
10. Dayan B, Turner D. Role of surgery in severe ulcerative colitis in the era of medical rescue therapy. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (29): 3833 - 38.
11. Fajardo AD, Dharmarajan S, George V et al. Laparoscopic versus open 2-stage ileal pouch: laparoscopic approach allows for faster restoration of intestinal continuity. *J Am Coll Surg* 2010;235:200-6.
12. Devroede G. Risk of cancer in inflammatory disease. In: Winawer SJ, Schottenfeld D, Sherlock P, eds. *Colorectal Cancer: Prevention, Epidemiology and Screening*. New York: Raven Press, 1980: 325 - 34.
13. Oresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015: 4 - 25.
14. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985;88:1818-25.
15. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000;231:38-45.

16. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soederholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4: 28-62.
17. Strong SA. Surgery for Crohn's disease. In: Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD. *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery*, New York: Springer, 2007:584-600.
18. Tomažič A. Kirurško zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni. *Gastroenterolog* 2014; suplement 1: 89-95.
19. Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjødahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg* 1983;70:519-21.
20. McLeod RS, Wolff BG, Ross S et al. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resections is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52:919-27.
21. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T et al. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Col Rectum* 2007;50:1674-87.
22. Scarpa M, Angriman I, Barollo M, Polese L, Ruffolo C, Bertin M, et al. Role of stapled and hand-sewn anastomoses in recurrence in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2004;51(58):1053-7.
23. Andersson P, Olaison G, Hallbook O, Sjødahl R. Segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's colitis? *Dis Colon Rectum* 2002;45:47-53.
24. Keighley MRB, Williams NS. Surgery of the small bowel Crohn's disease. In: Keighley MRB, Williams NS, eds. *Surgery of the anus, rectum & colon*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 1881-1943.
25. Homan WP, Dineen P. Comparison of the results of resection, bypass, and bypass with exclusion for ileocolic Crohn's disease. *Ann Surg* 1978;187:530-5.
26. Nivatvongs S. Ulcerative colitis. In: Gordon PH, Nivatvongs S, eds. *Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus*, 3rd ed. New York, London: Informa Healthcare, 2007: 755 - 818.
27. Markel TA, Lou DC, Pfeffekorn M, et al. Steroids and poor nutrition are associated with infectious wound complications in children undergoing first stage procedures for ulcerative colitis. *Surgery* 2008; 144: 540 - 45.
28. Eshuis EJ, Polle SW, Slors JF, Cuesta MA, Pierik EG, Gouma DJ, et al. Long-term surgical recurrence, morbidity, quality of life, and body image of laparoscopic-assisted vs. open ileocolic resection for Crohn's disease: a comparative study. *Dis Colon Rectum* 2008;51(6):858-67.

Nacionalni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka debelega črevesja in danke SVIT - rezultati prvih šestih let

National program for colorectal cancer and early precancerous lesion screening SVIT - the results of the first six years

Bojan Tepeš*¹, Dominika Novak Mlakar², Matej Bračko³, Milan Stefanovič⁴, Borut Štabuc⁵,
Snježana Frkovič Grazio³, Jožica Maučec Zakotnik²

¹Abakus Medico d.o.o., DC Rogaška

²Nacionalni inštitut za javno zdravje, Center za upravljanje programov preventive in krepitev zdravja

³Laboratorij za patologijo, SPS Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

⁴Diagnostični center Bled d.o.o.

⁵Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 112–116

Ključne besede: Nacionalni program presejanja in zgodnjega odkrivanja raka debelega črevesja in danke SVIT, rak debelega črevesja in danke, sodelovanje v programu, predrakave spremembe

Keywords: National colorectal screening program SVIT, colorectal cancer, participation rate, premalignant changes

IZVLEČEK

Rak debelega črevesja in danke (DČD) je za rakom kože drugi najpogostejši rak v Sloveniji in prav tako tudi drugi razlog umrljivosti zaradi raka, za rakom pljuč. Z letom 2009 se je pričel izvajati Nacionalni program preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka DČD SVIT v katerega vabimo vse prebivalce Slovenije stare od 50–69 let. Ta starostna meja se je z letom 2015 podaljšala do 74 leta starosti. V dvoletnem obdobju povabimo v program preko 530 000 prebivalcev, od leta 2015 pa 600 000 prebivalcev. Odzivnost prebivalcev na povabilo za vključitev v

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is second most common cancer after skin cancer in Slovenia and the second cause of cancer related death after lung cancer. National CRC screening programme SVIT was implemented in the year 2009. All Slovenian residents age 50 to 69 years were invited to participate in the program. Upper age limit was changed to 74 in the year 2015. One screening round takes two years and more than 530 000 residents are invited and from the year 2015 more than 600 000 residents are invited per screening round. Uptake rate in first

*Prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med.

Abakus Medico d.o.o., DC Rogaška, Prvomajska ulica 29a, 3250 Rogaška Slatina

E-pošta: bojan.tepes@siol.net

program je bilo v prvih treh dvoletnih ciklikih 56,9 %; 57,8 % in 59,9 %. Delež dejansko presejanih z dvema FIT testoma za odkrivanje prikrite krvavitve pa 49,9 %, 52,8 % in 55,7 %. V prvih sedmih letih je bilo narejenih 50.452 kolonoskopij pri 48.820 bolnikih. Biopsije oz. elektroresekcije so bile narejene pri 63,9 % vseh kolonoskopij. Napredovali adenomi so bili odstranjeni pri 15.075 bolnikih. Rak DČD pa je bil odkrit pri 1.886 bolnikih (3,9 %; še ni končna številka). Procent bolnikov z lokalno zamejenim stadijem raka DČD se je iz 16,5 % pred začetkom presejanja dvignil do več kot 70 %, pri bolnikih, ki so vstopili v program SVIT.

three rounds were 56,9%; 57,8% in 59,9%. The percentage of residents that have been screened with two FIT tests were 49,9%, 52,8% and 55,7%. In the first seven years 50 452 colonoscopies have been performed in 48.820 patients. During colonoscopies biopsies / resections have been performed in 63.9% of investigations. Advanced adenomas have been found and resected in 15 075 patients. CRC have been found in 1 886 patients (3.9%; not final number). Cancer stage have been changed from 16,5% (N negative) before the implementation of the program to more than 70% after implementation of SVIT in those patients included in the program.

UVOD

Rak debelega črevesja in danke (DČD) je v Sloveniji drugi najpogostejši rak za rakom kože in tudi drugi najpogostejši rak po številu smrti zaradi raka, takoj za rakom pljuč. V letu 2010 je bila incidence raka DČD 101.5/100 000 za moške in 69.4/100 000 za ženske, petletno preživetje je bilo 53.7 %. Pred uvedbo Nacionalnega programa za presejanje in zgodnje odkrivanje raka DČD SVIT je bilo le okrog 16,5 % bolnikov z rakom DČD odkritih v stadiju lokalne zamejitve bolezni (N negativen). Vemo pa, da je petletno preživetje bolnikov odvisno najbolj ravno od stadija bolezni ob postavitvi diagnoze (1). Zaradi tega smo po 4 letih priprav leta 2009 začeli z nacionalnim programom presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki – SVIT. Pri tem smo upoštevali priporočila Evropskega sveta in Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti (2, 3). V letu 2015 smo pripravili tudi slovenske smernice zagotavljanja kakovosti presejanja raka debelega črevesa in danke, objavljene na www.program-svit.si (4).

ORGANIZACIJSKI OKVIR PROGRAMA SVIT

Izvajalci Programa Svit so:

- Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) je nosilec organizacijske/centralne enote Programa

Svit, ki koordinira, organizira in upravlja celoten program, centralni informacijsko-komunikacijski sistem, bazo podatkov, vabi ter testira ciljno populacijo, zagotavlja, spremlja in evalvira kakovost celotnega programa;

- osebni izbrani zdravniki pripravljajo bolnike na kolonoskopijo, aktivno skrbijo za vključevanje opredeljenih pacientov v program;
- zdravstveni delavci v osnovnem zdravstvenem varstvu, ki preko Svitovih kontaktnih točk, patronežne dejavnosti in drugih nalog sodelujejo pri promociji in povečevanju odzivnosti v program;
- na osnovi izpolnjevanja določenih kriterije kakovosti dela izbrani pooblaščenec kolonoskopski in histopatološki centri. Zagotovljena je kontrola kvalitete dela posameznih izvajalcev in redna letna izobraževanja.
- bolnišnice, kjer se izvaja nadaljnja diagnostika in zdravljenje v primeru odkritega raka.

REZULTATI PRESEJANJA

S pomočjo vseh izvajalcev, medijsko podporo in podporo ambasadorjev programa nam je uspelo zagotoviti veliko presejanost prebivalstva, ki se postopno še dviguje. V letu 2016 smo starostno obdobje vabljenе populacije iz 50–69 let razširili na obdobje 50 do 74 let. V prvih 6 letih programa je centralna enota SVIT poslala vabila za sodelovanje v programu preko 530 000 prebivalcem Slovenije,

Tabela 1. Podatki o vabljenju in odzivnost preiskovancev Slovenije po posameznih presejalnih obdobjih

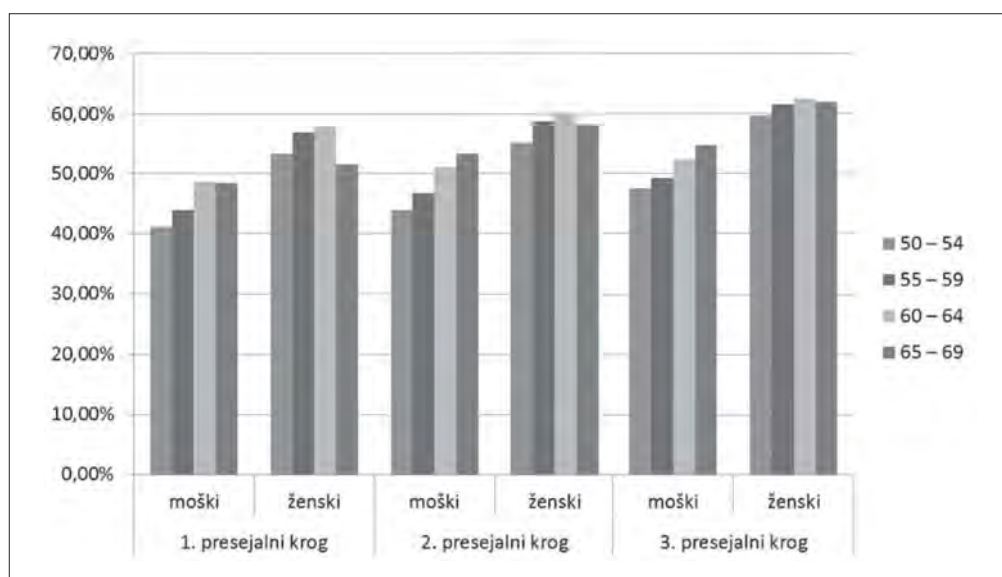
	1. presejalni krog		2. presejalni krog		3. presejalni krog	
	število	delež	število	delež	število	delež
Poslana prva vabila	536.709	95,4 %	502.488	95,3 %	501.300	95,6 %
Vročena prva vabila	533.040	99,3 %	500.516	99,6 %	499.279	99,6 %
Odzivnost (oseba je vrnila podpisano izjavo o sodelovanju v programu)	303.343	56,9 %	289.070	57,8 %	298.291	59,7 %
Oseba ima izključitveni kriterij	38.017	12,5 %	22.425	7,7 %	16.316	5,5 %
Oseba ne želi sodelovati	1.354	0,3 %	1.457	0,3 %	676	0,2 %
Osebe, ki so jim bili poslani kompleti testerjev	265.319	87,5 %	266.649	92,3 %	281.971	94,2 %
Presejane osebe	246.916	49,9 %	252.653	52,8 %	268.183	55,5 %
- oseba je vrnila komplete testerjev primerne za analizo	245.714	99,5 %	251.948	99,7 %	267.679	99,8 %
• pozitiven test	15.310	6,2 %	15.147	6,0 %	16.024	6,0 %
• negativen test	230.404	93,8 %	236.801	94,0 %	251.655	94,0 %
- oseba je vrnila samo komplete testerjev neprimerne za analizo	1.202	0,5 %	705	0,3 %	505	0,2 %
Število oseb z opravljeno kolonoskopijo	13.919	90,9 %	13.969	92,2 %	14.883	92,8 %

od leta 2015 pa 600 000 prebivalcem po posameznem presejalnem obdobju (Tabela 1). Posamezno obdobje presejanja traja dve leti. Odzivnost prebivalstva za vključitev v program je bila po posameznih presejalnih obdobjih 56,9 %; 57,8 % in 59,7 %. Preiskovanci, ki so bili že v programih endoskopskega

sledenja (operacija raka DČD, resekcija polipov DČD, KVČB, kolonoskopija v obdobju zadnjih treh let) so bili iz programa izključeni. V presejalni program z odvzemom dveh vzorcev blata za fekalni imunski test (FIT) je bilo vključenih 49,9 %; 52,8 % in v tretjem obdobju 55,5 % vseh vabljenih prebival-

cev Slovenije. Odziv je bil statistično značilno boljši pri ženskah. ($p < 0,05$).

FIT test je bil pozitiven pri 6,2 %; 6,0 % in 6,0 % preiskovancev. Več pozitivnih testov je bilo pri starejših in moških ($p < 0,05$). Pri več kot 90 % vseh pozitivnih preiskovancev je bila opravljena kolonoskopija. Kolo-



Slika 1. Presejanost v Program Svit po spolu in starostnih skupinah ter presejalnih krogih

Tabela 2. Raki DČD po stadijih v prvem in drugem presejalnem obdobju

Stadij	1. presejalni krog		2. presejalni krog	
	število	delež	število	delež
I. stadij T1Nx (T1 Nx Mx) *	196	21,9 %	117	23,4 %
I. stadij (T1/2 N0 M0)	238	26,7 %	140	27,9 %
II. stadij (T3/4 N0 M0)	191	21,4 %	99	19,8 %
III. stadij (katerikoli T N1/2 M0)	211	23,6 %	105	21,0 %
IV. stadij (katerikoli T N1/2 M1)	57	6,4 %	40	8,0 %
Skupaj stadiji	893	100,0 %	501	100,0 %
Ni podatka	15			
SKUPAJ RAKI	908		501	

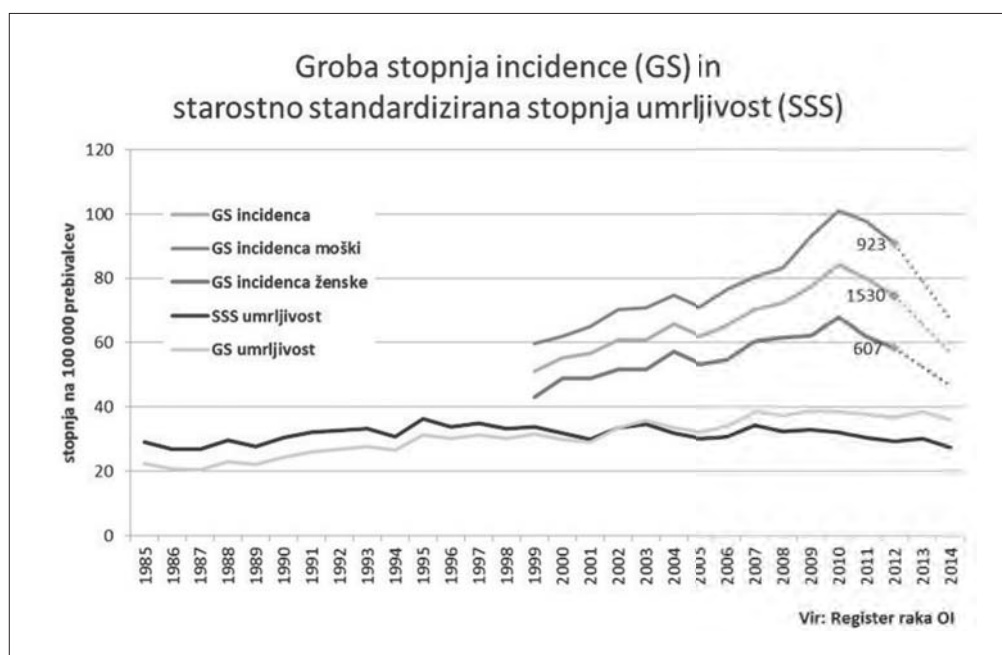
skopije so opravili endoskopisti v 22–24 akreditiranih centrih z znanjem operativne endoskopije vsaj 3 nivoja (4).

Bolniki so se na kolonoskopijo pripravili s pitjem 2 litrov Donat Mg mineralne vode dan pred preiskavo in z pitjem 2 litroma Moviprepa po principu deljenega

V prvem presejalnem obdobju je bilo pri 55,5 % vseh kolonoskopij najden vsaj eden adenom, napredovali adenom ali rak DČD. Od skupaj 908 rakov, ki so bili odkriti po pozitivnem testu na prikrito krvavitev v blatu v Svitv v prvem presejalnem krogu, je bil podatek o stadiju uspešno pridobljen za 893 primerov. Kar 21 % rakov je bilo zdravljenih le z endoskopsko odstranitvijo.

odmerka. V kolikor je bila preiskava v dopoldanskem času je bolnik popil 1 liter Moviprepa zvečer in drugi liter 5 ur pred preiskavo. V kolikor pa je bila kolonoskopija popoldan pa je bolnik popil oba litra dopoldan pred preiskavo. Čistost bolnikov je bila odlična v 82,6 % preiskav in zelo dobra (vidne vse spremembe večje kot 5 mm) v 13,6 % bolnikov (5–8).

V prvih sedmih letih je bilo narejenih 50.452 kolonoskopij pri 48.820 bolnikih. Biopsije oz elektroresekcije sprememb v DČD so bile narejene pri 63,9 % vseh kolonoskopij. Napredovali adenomi so bili odstranjeni pri 15.075 bolnikih. Rak DČD pa je bil odkrit pri 1.886 bolnikih (3,9 %; še ni končna številka).



Slika 2. Stopnja incidence in umrljivosti zaradi raka debelega črevesa in danke v Sloveniji

Kolonoskopije do cekuma je bila opravljena v 97,81 % vseh preiskav. V 70 % primerov so bili raki DČD odkriti v zgodnji fazi (stadij I. in II), ko bolniki dodatnega onkološkega zdravljenja niso potrebovali. Kaže se očitna razlika v stadiju rakov DČD odkritih v programu presejanja v primerjavi z obdobjem, ko presejanja še ni bilo (16,5 % , register raka 2009, 1). Zelo podobni rezultati so tudi za drugo presejalno obdobje, kjer je bilo 71,1 % vseh rakov lokalno zamejenih (N 0 stadij; tabela 2). Od leta 2014 imamo tudi redne multidisciplinarnе konzilije kjer obravnavamo vse bolnike s T1 raki, ki so bili odstranjeni z endoskopsko polipektomijo in tudi vse bolnike z napredovalimi adenoma pri katerih so možnosti endoskopskega zdravljenja mejne.

ZAKLJUČEK

Zelo pomembno je, da imamo sprejete Nacionalne smernice presejanja raka DČD (4) in da redno spremljamo izvajanje posameznih delov programa. Vsak izmed vključenih endoskopistov pozna kvaliteto svojega dela in se lahko primerja s povprečjem rezultatov programa. Vsak center je najmanj enkrat na dve leti predmet zunanjega nadzora s strani programskega sveta SVIT določenih nadzornih gastroenterologov. Patologi, ki so vključeni v program pa so se vključili v angleški sistem nadzora kvalitete dela. Nacionalni inštitut za javno zdravje s pomočjo predavanj, aktivnosti na terenu (napihljiv balon črevesja), ambasadorji programa in mediji skrbi za čimboljšo odzivnost prebivalcev Slovenije. V ostalih državah Evropeje odzivnost med 47,1 % in 67,2 % (9–15), tako da smo lahko z lastnimi podatki zadovoljni. Naš cilj pa še vedno ostaja vsaj 65 % odzivnost, ki jo bomo lahko dosegli le s skupnimi prizadevanji vseh izvajalcev programa. Z rezultati, ki jih dosegamo se je trend incidence raka DČD po letu 2011 v Sloveniji prvič obrnil navzdol (Graf 1). Razlog za to spremembo je tudi v tem, da v programu SVIT ne odkrivamo le rak DČD v zgodnji fazi bolezni, ampak z endoskopskim odstranjevanjem predrakavih sprememb zmanjšujemo tudi možnost nastanka raka DČD pri teh bolnikih v prihodnje.

Literatura

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: www.slora.si (30.8.2016).
2. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, eds. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. First Edition. European Commission. Luxembourg, Publications Office of the European Union; 2010.
3. Program Svit. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Dostopno na: <http://www.program-svit.si> (30.8.2016).
4. Tepeš B, Kasesnik K, Novak Mlakar D., ured. Slovenske smernice zagotavljanja kakovosti presejanja raka debelega črevesja in danke. NIJZ, Ljubljana ; 2015: 1-204; ISBN 978-961-6911-79-5.
5. Tepeš B, Stefanovič M, Bračko M, Frković Grazio S, Maučec Zakotnik J, Novak Mlakar D, Štabuc B. Rezultati pilotne faze presejalnega programa SVIT. Zdrav Vestn 2010; 5: 403-411.
6. Tepeš B, Štabuc B, Stefanovič M, Bracko M, Frković Grazio S, Novak Mlakar D, Zakotnik Maučec J. Faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening programme SVIT in Slovenia: pilot phase. Eur J Cancer Prev 2014 Jul; 23(4): 235-9.
7. Tepeš B, Bracko M, Novak Mlakar D, Stefanovic M, Stabuc B, Frkovic Grazio S, Zakotnik Maucec J. Results of the FIT-based National Colorectal Cancer Screening Program in Slovenia. J Clin Gastroenterol 2016 Aug 22. [Epub ahead of print].
8. Tepeš B, Mlakar DN, Metličar T. Bowel preparation for colonoscopy with magnesium sulphate and low-volume polyethylene glycol. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014 Jun; 26(6): 616-
9. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet. 1996;348:1472-1477.
10. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult blood. Lancet. 1996;348:1467-1471.
11. Denis B, Ruetsch M, Strentz P, et al. Short term outcomes of the first round of a pilot colorectal cancer screening program with guaiac based fecal occult blood test. BMJ. 2004;329:133-135.
12. Zorzi M, Barca A, Falcini F, et al. Screening for colorectal cancer in Italy: 2005 survey. Epidemiol Prev. 2007;31(suppl 2):49-60.
13. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, et al. Nottingham trial of fecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. Gut. 2012;61:1036-1040.
14. Logan RF, Patnick J, Nickerson C, et al. Outcomes of the Bowel Cancer Screening Program (BCSP) in England after the first 1 million tests. Gut. 2012;61:1439-1446.
15. McNamara D, Leen R, Seng-Lee C, et al. Sustained participation, colonoscopy uptake and adenoma detection rates over two rounds of the Tallaght-Trinity College colorectal cancer screening programme with the faecal immunological test. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26:1415-1421.

Diagnostika raka debelega črevesa in danke in možnosti endoskopskega zdravljenja

Diagnosis and endoscopic treatment of the colorectal cancer

Milan Stefanovič*

Diagnostični center Bled d.o.o.

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 117–125

Ključne besede: rak debelega črevesa in danke, dedna obremenitev, kolonoskopija, indikacije, priprava, zapleti, kontrole

Keywords: colorectal cancer, colonoscopy, hereditary cancer, indications, preparation, complications, controls

IZVLEČEK

Zgodnje odkrivanje raka na debelem črevesu in danki (RDČD) je področje kjer ima družinski zdravnik zelo pomembno in pogosto kritično vlogo. Pri tem morajo biti odločitve in kriteriji na osnovi katerih se odločamo kdaj opraviti kolonoskopijo pri simptomatskih pacientih in kdaj v presejalne namene pri asimptomatski osebi, jasni. Osebni zdravnik ima vlogo pri dvigovanju ravni ozaveščenosti glede simptomov in pomena presejanja za preprečevanje in zgodnje ugotavljanje RDČD. Vsekakor si želimo tudi boljšo in natančnejšo družinsko anamnezo s katero lahko ugotovimo pomembno večje tveganje za posameznika, ki zato potrebuje kolonoskopijo veliko prej kot oseba s povprečnim tveganjem za nastanek RDČD. Tveganje za nastanek raka med splošnim prebivalstvom je 5 %, pri osebah z osebno anamnezo neoplazme debelega črevesa, 15–20 %, pri hamartomskem polipoznem sindromu 15–40 %, pri hereditarnem nepolipoznem kolorektalnem karcinomu (HNPCK) 70–80 % in > 95 % pri familiarnem adenomatoznem sindromu (FAP). Z napredkom na

ABSTRACT

Role of the family doctor in early detection of the colorectal cancer is very important. Family doctor also play an important role in screening program awareness. We need to look for important information in family history that could indicate hereditary cancer. The risk for colorectal cancer in general population is 5%, in patients with positive family history 15–20%, in hamartoma polyposis syndrome 15–40%, in Lynch syndrome 70–80% and in family adenomatous polyposis > 95%. Colonoscopy has evolved from diagnostic to a therapeutic procedure. With the technological improvements more precancerous lesions and early stage cancers can be removed endoscopically.

*Milan Stefanovič, dr. med.

Diagnostični center Bled d.o.o., Pod skalo 4, 4260 Bled

E-pošta: milan.stefanovic@dc-bled.si

področju tehnologije je endoskopska diagnostika in terapija sprememb na debelem črevesu in danki zelo napredovala. Danes je terapija izbora za večino benignih in zgodnjih malignih sprememb endoskopska terapija in ima prednost pred kirurško terapijo. Trenutno veljavna priporočila za sledenje po odstranitvi premalignih sprememb na debelem črevesu in danki so sprejeta na osnovi sedanjega razumevanja in dostopnih podatkov o naravnem poteku bolezni. Priporočila so dinamična in sledijo napredku na področju endoskopske tehnologije in vedno novim spoznanjem o nastanku in razvoju kancerogeneze.

UVOD

V Sloveniji je rak debelega črevesa in danke (RDČD) najpogostejši rak. Povprečno število novih primerov v enem letu v obdobju med leti 2009 in 2013 je bilo 1.569 (939 pri moških in 630 pri ženskah). V tem obdobju je za RDČD v povprečju letno umrlo 781 (49,8 %) oseb (448 moških in 333 žensk) (1). Pri 2/3 bolnikov pride do nastanka RDČD sporadično, pri preostalih 1/3 pa gre za bolnike s povečanim tveganjem za nastanek RDČD. V Sloveniji smo s pričetkom delovanja nacionalnega programa za zgodnje ugotavljanje in preprečevanje raka na debelem črevesu in danki (SVIT) dosegli da RDČD pri udeležencih programa odkrijemo bistveno bolj zgodaj. Pri udeležencih programa je le ta omejen na črevo kar pri 70 %, med tem ko je to bil prej slučaj le pri 15 %. Za leto 2011 prvič opažamo upad incidence raka debelega črevesa in danke v Sloveniji (2).

RAZPRAVA

Vzroki za napotitev na kolonoskopijo so lahko različni. Kot pravilo naj velja, da simptomatski bolniki, pri katerih na osnovi anamnestičnih podatkov, kliničnega pregleda in izvidov opravljenih preiskav domnevamo, da bi lahko šlo za RDČD, nujno potrebujejo kolonoskopijo. Najpogostejši razlogi napotitve na preiskavo so: anemija zaradi pomanjkanja železa, krvavitev iz spodnjih prebavil, kronične driske in bolečine v spodnjem delu trebuha, s spremenjenim

ritmom odvajanja stolic, kjer prevladuje zaprtje. Poleg značilnih in nekoliko manj značilnih simptomov ima pomembno vlogo pri napotitvi tudi bolnikova starost (3,4). Pri tem se je pomembno zavedati, da če so prisotni simptomi alarma te ne nikakor ne smemo pripisati benignim vzrokom, samo zato ker je pacient mlajši od 50, 40 ali celo 30 let. Zato naj kot pravilo velja, da mora biti vsak pacient z znaki alarma, ki bi lahko bili posledice raka, napoten na kolonoskopijo. Pomemben delež kolonoskopij danes vključuje asimptomatske preiskovance s povečanim tveganjem za nastanek RDČD oziroma družinsko obremenitvijo. Dedni sindromi, ki so v povezavi z nastankom RDČD so: FAP (familiarna adenomatозна polipoza), HNPCK (hereditarni nepolipoidni kolorektalni karcinom) oz. Lynch sindrom, hamartomski polipoidni sindromi (Peutz-Jaegers sindrom in Juvenilni polipozni sindrom), dedni rak trebušne slinavke, dedni rak želodca in raki na prebavilih v sklopu drugih dednih sindromov (5,6). Pozitivna družinska anamneza raka na debelem črevesu in danki (RDČD) pri sorodnikih prvega reda (starši, sorojenci in otroci) je že dolgo poznan dejavnik tveganja za nastanek RDČD. Približno 5–10 % prebivalstva ima vsaj enega od sorodnikov v prvem kolenu, ki je zbolel za RDČD (6). Obstaja upravičena bojazen, da bi lahko zamudili priložnost, ko bi lahko preprečili nastanek bolezni ali smrti zaradi RDČD. Natančna in aktualna družinska anamneza je kritična za ustrezno klinično presojo glede pričetka presejanja in načina izvajanja sledenja teh pacientov in članov njihovih družin.

Ko pri diagnostični in/ali presejalni kolonoskopiji ugotovimo ≥ 10 polipov, moramo zaradi variacij klasičnega fenotipa, pomisliti na genetsko predispozicijo za nastanek RDČD. Vemo da pri atenuirani FAP, zarodna mutacija nastane na novo v kar do 30 % primerov. Presejanje za RDČD je usmerjena na natančno družinsko anamnezo, ki je še vedno najboljše orodje za presejanje družinskih rakov. Danes se še vedno vse prepogosto dogaja da je zaradi časovne stiske zdravnikov ali zaradi nezanesljivih podatkov podanih s strani pacienta, družinska anamneza neustrezna za oceno tveganja za nastanek RDČD. Družinsko anamnezo moramo ocenjevati in vrednotiti s sistematiziranim pristopom. Zaradi tveganja za nastanek in možni sopojav drugih malignomov je pri nekaterih dednih polipoznih sindromih vedno potrebno izključiti tudi druge intestinalne in ekstraintestinalne malignome. Prav tako je potrebno sledenje teh bolezni. Pri obravnavi pacientov z dedno obliko RDČD je vedno potrebno vključiti in ustrezno dokumentirati priporočila tudi za njihove družinske člane (7, 8, 9). Ne glede na vse zgoraj naštetе vzroke za napotitev na kolonoskopijo, predstavlja danes največji delež kolonoskopij presejanje RDČD pri asimptomatskih preiskovancih s povprečnim tveganjem za nastanek RDČD. V to skupino spada velika večina (približno 70 %) novo odkritih RDČD (4). Kolonoskopija je v tem primeru zgolj ena od metod, vsekakor pa ima s svojo visoko občutljivostjo in značilnostjo prednost pred drugimi presejalnimi metodami. Zadnje čase v ZDA opažajo zanimive epidemiološke trende za RDČD, katere pa si v celoti in samo z organiziranim presejanjem populacije ne moremo razložiti. Trenutno je v ZDA ena tretjina oseb, ki zbolijo za rakom danke mlajša od 55 let. Pri tistih, ki so v ZDA bili rojeni okrog 1990 leta, se je tveganje za nastanek RDČ podvojilo (IRR = 2.40, 95 % CI = 1.11 do 5.19), za nastanek raka danke pa početrilo (IRR = 4.32, 95 % CI = 2.19 do 8.51). Zato tam že razmišljajo, da bi starostno mejo za presejanje za RDČD pod 50 let (10). V Sloveniji teh starostno specifičnih trendov zaenkrat ne zaznavamo (1).

Ocena tveganja, pojasnilna dolžnost in pacientova svobodna in zavestna privolitev na preiskavo

Pred napotitvijo na kolonoskopijo je potrebno že pred tem oceniti tveganje in preiskovanca ustrezno pripraviti, kar je poleg same izvedbe preiskave prav tako pomembno, za varno in kakovostno izvedbo kolonoskopije. Tudi tem delu je vloga splošnega zdravnika nepogrešljiva in prav tako zelo pomembna. Pred endoskopijo je potrebno oceniti tveganje posega in v primeru sedacije tudi tveganje le te. Veliko bolnikov je polimorbidnih kar je dodatni dejavnik tveganja pri endoskopiji. To je potrebno pred posegom dodatno v celoti opredeliti. Če je le mogoče, se je potrebno izogniti, da bi zaradi morebitnega slabega zdravstvenega stanja pacient utrpel škodo (11). Vsakega bolnika je potrebno že pred napotitvijo na kolonoskopijo seznaniti s potekom preiskave in možnimi zapleti. Le dovolj dobro seznanjen bolnik bo vedel, kakšna sta namen in načrt preiskave in tudi, kaj se bo dogajalo pred, med in po preiskavi. Seznanjen bo z možnimi pozitivnimi in tudi negativnimi učinki posega, saj vsi endoskopski posegi ne predstavljajo enake stopnje tveganja za zaplete. Preiskovancu je pomembno pojasniti, da ni mogoče v celoti zagotoviti, da v določenem daljšem časovnem obdobju po opravljeni kolonoskopiji ne bo zbolel za rakom na debelem črevesu in mu predstaviti prednosti oz. pomanjkljivosti posamezne presejalne metode za raka na debelem črevesu in danki. Bolnik naj bi šele po natančni razlagi s svojim podpisom potrdil seznanitev in ozavešeni pristanek na endoskopski poseg (13, 14). Bolj kot zadostiti pravnim zahtevam je bolnikov ozaveščen pristanek pomemben predvsem zato, da s pogovorom o zdravstvenem stanju, možnostih ustreznega zdravljenja in posledičnem tveganju ustvarimo priložnost za optimalen odnos med bolnikom in zdravnikom. Potrebno je ustvariti pogoje, da se bo bolnik imel možnost odločiti o načinu zdravljenja in bo končna odločitev skupna. Seznanjen bolnik bo bolj verjetno razumel in ustrezno vrednotil možnost zapleta pri posegu. Ozaveščen pristanek mora biti v pisni obliki, podpisan v navzočnosti bolnika in zdravnika (14).

Priprava na kolonoskopijo

Preglednost mora biti dobra in predstavlja pomemben dejavnik pri odločitvi glede napotitve na kontrolno kolonoskopijo. Slaba priprava ima za posledico podaljšanje uvajanja kolonoskopa, podaljšanje časa pregledovanja ob izvleku in nižji odstotek ugotavljanja majhnih in velikih polipov. Vsak 1 % dviga ADR pomeni 3 % znižanje tveganja za RDČD (HR 0,97; 0,96–0,98) (15). Deljeni odmerek pripravka za levažo in odmerek na isti dan sta bolj učinkovita, kot enkratni odmerek zaužit na večer pred preiskavo. Vsaj deset različnih randomiziranih kontroliranih študij je primerjalo deljeni odmerek s tradicionalno (večer pred kol.) pripravo, in vseh deset je pokazalo večjo učinkovitost z deljenim odmerkom, predvsem v desni polovici d.č.! Poleg tega je korist takšnega načina priprave boljše prenašanje in sprejemljivost s strani preiskovancev (16–18). Hrana brez vlaknin in z nizkim ostankom pred kolonoskopijo ne škoduje in celo lahko izboljša kakovost pri določenih pacientih (19). Črevesna priprava je neustrezna in nezadostna takrat, ko je kolonoskopijo potrebno ponoviti prej kot bi to, glede na indikacijo bilo potrebno! Trenutno veljavna priporočila glede časovnih intervalov spremljanja bolnikov po kolonoskopiji namreč upoštevajo optimalno črevesno pripravo. V primeru slabše preglednosti je kontrolo treba opraviti prej, kdaj, pa je prepuščeno individualni odločitvi posameznega endoskopista (17,18). Da bi se temu izognili in da ne bi po nepotrebnem dvigovali stroške zdravstvene oskrbe, ogrožali zdravje pacientov in zasedali tako prezasedene endoskopske kapacitete je ustrezní ukrep in tu je vloga osebnega/družinskega zdravnika zelo pomembna. Pravi korak je poleg identifikacije tistih, ki so pripravljene upoštevati navodila in se pripraviti na preiskavo, identificirati tiste z nizko aktivacijo. Pri tem se to nanaša na stopnjo do katere posameznik lahko pridobi, predela in razume osnovne zdravstvene informacije in postopke, ki jih potrebujejo zato, da se ustrezno odloči, glede zadev, ki se nanašajo na njegovo zdravje. Na ta način zajeti osebe, ki zahtevajo dodatno svetovanje in podporo. To lahko dosežemo z dodatnim izobraževanjem, poenostavitvijo tiska-

nega materiala (navodila). Tisti z nizko motivacijo potrebujejo kratek posvet in svetovanje, ki se nanaša na pomen ustrezne priprave, koristnost kolonoskopije in ustrezno razlago o dodatnih omejitvah in tveganjih, če kolonoskopist ne more ustrezno opraviti pregled zaradi slabe kakovosti priprave. Z predhodno oceno zdravstvenega stanja preko pacientove zdravstvene kartoteke glede prisotnosti kroničnega zaprtja, uporaba opioidov, ledvična insuficienca, gastropariza... lahko indentificiramo osebe, ki zahtevajo dodatne napore in ukrepe za zadostno črevesno pripravo. Napovedniki slabše priprave so starejši pacienti, spremljajoče bolezni, nevrološke bolezni, od prej znane težave s pripravo, samske osebe, tujci ... (20). V okviru programa SVIT redno spremljamo tudi čistost črevesja pred kolonoskopijo kot enega od pomembnih kazalnikov kakovosti programa. Pri analizi 7.485 kolonoskopij v letu 2010 smo ugotovili odlično čistost ob pripravi bolnikov z Moviprepom v 81,55 % primerov, dobro čistost (možnost ugotovitve polipa < 5 mm) pri 14,52 % bolnikov. Slabo čistost bolnikov (potrebna ponovitev kolonoskopije) pa le pri 0,53 % bolnikov (13). Take dobre rezultate smo ugotavljali tudi v nadaljevanju delovanja SVIT programa, ko je preglednost s strani endoskopistov bila ocenjena kot dobra v prvem ciklusu (14287 kolonoskopij) 96,2 %, drugem (14.256 kolonoskopij) 96,9 % in tretjem (15.746 kolonoskopij) 96,8 % opravljenih presejalnih kolonoskopij (skupno število opravljenih presejalnih kolonoskopij v šestletnem obdobju 44.289).

Ugotavljanje in zdravljenje sprememb predrakastih in zgodnjih rakastih sprememb debelega črevesa in danke

Kolonoskopija se danes na široko uporablja v diagnostiki in zdravljenju bolezni debelega črevesa. Na splošno je varna, natančna, učinkovita in večina bolnikov jo dobro prenaša. Tako diagnostična kot terapevtska kolonoskopija zahteva timski pristop in ustrezno opremljenost endoskopske enote (12, 13). Visoko kakovostna endoskopija pomeni uporabo endoskopov novejših generacij, z možnostjo digitalne kromoendoskopije in je predpogoj za natančno diagnozo povrhnjih sprememb v votlih delih prebavil

(21–23). Upravičenost in koristnost od odstranitve nekaterih pred rakastih in vseh rakastih sprememb je nedvomno dokazana. Velika večina polipov (> 90 %), ki jih ugotovimo in odstranimo pri kolonoskopiji je manjša od 10 mm in z nizko stopnjo displazije. Polipe debelega črevesa in danke delimo na hiperplastične in adenomatozne. Znotraj skupine hiperplastičnih obstajajo še serirane spremembe. Te spremembe se od preostalih polipov ločijo po značilni endoskopski in histološki sliki, po kateri so dobili svoje ime. Upoštevajoč WHO kriterije serirane polipe delimo na hiperplastične polipe (HP), sesine serirane adenome/polipe (SSA/P) z ali brez citološke displazije in tradicionalne serirane adenome (TSA). Serirane spremembe so verjetno prekanceroza za kar do ene tretjine vseh rakov debelega črevesa in danke. Vse ugotovljene serirane spremembe proksimalno od sigmoidnega dela debelega črevesa je potrebno odstraniti v celoti, prav tako vse take spremembe večje od 5 mm, ki jih ugotovimo v levem hemikolonu. Zaradi tega, ker se težje odkrijejo v primerjavi z adenomatoznimi polipi, je pri njihovi detekciji potrebna še posebna skrb in dodatno teoretično in praktično izobraževanje tako endoskopistov kot patologov. Glede na opravljene študije in najnovejša evropska priporočila je dopustno z zanko brez elektroresekcije odstraniti spremembe, ki jih makroskopsko ocenimo za nenevarne do največ 9 mm v premeru in v enem kosu. Te spremembe imajo nizek maligni potencial in se jih lahko dokaj enostavno odstrani večinoma primarno z »mrzlo« zanko in z malo zapletov. Zaradi presejalnih programov za zgodnje odkrivanje in preprečevanje predrakastih in rakastih sprememb (v Sloveniji je to od leta 2009, Program SVIT) ugotovimo relativno vedno več sesilnih sprememb in LST (lateral spreading tumor) večjih > 20 mm (1–2 % vse sprememb), ki so zaradi tega za endoskopsko terapijo bolj zahtevne (13). CARE študija je nazorno pokazala, da je nepopolna endoskopska odstranitev dokaj pogosta, tudi takrat, ko endoskopista opazuje zunanji opazovalec (24). Večje spremembe je potrebno odstraniti z razširjeno endoskopsko mukozno resekcijo (R-EMR) ali ESD. Natančna endoskopska ocena pred posegom je nujno potrebna in odločilna za izbor tehnike (24–26). V te namene je najbolje uporabiti pariško mor-

fološko klasifikacijo (21) in NICE (Narrow-band Imaging International Colorectal Endoscopic) klasifikacijo (22). Na osnovi tega lahko endoskopist sklepa in dokaj natančno oceni ali je že prisotna submukozna invazija. V tem primeru je potrebno opraviti »en-bloc« resekcijo (ESD) ali premisliti o kirurški onkološki terapiji (26–28). Poleg ustreznega znanja in izkušenj, mora imeti endoskopist na voljo dovolj časa. Natančna preiskava je še posebej pomembna za prepoznavanje povrhnjih neoplastičnih sprememb, ki imajo zelo nizko tveganje za metastaziranje v lokalne bezgavke. Le tako bo mogel oceniti stopnjo spremembe, se odločiti za ustrezno endoskopsko terapijo in če je to izvedljivo, tudi ustrezno opraviti. Resekcija po delih ponavadi omogoči le oceno vertikalne invazije, ne more pa podati oceno horizontalne meje (R1 resekcija horizontalne meje). Zato je vsekakor bolje, če z endoskopsko terapijo dosežemo »en bloc« resekcijo, kar omogoči histološko potrditev tako vertikalne kot horizontalne meje rezanja v zdravo (»R0 resekcija«) (27). Nujno je vložiti več napora, da ne bi zaradi površnosti, časovne stiske, neustrezne opreme ali neizkušenosti endoskopistov prihajalo, po neustrezno opravljenem endoskopskem posegu, do pojava intervalnih ali rezidualnih lezij. Zunanji nadzor endoskopskega dela in ocena rezultatov izbrane terapije je nujno potrebna (13). Endoskopska terapija zgodnjega raka je lokalno zdravljenje in ga zato lahko opravljamo le pri bolnikih z nizko verjetnostjo metastaziranja v lokalne bezgavke. Diagnoza in ocena stadija nam omogoča uporaba endoskopov nove generacije z visoko ločljivostjo, povečavo in virtualno kromoendoskopijo (NBI, BLI, LCI, iSCAN) (22, 23, 27, 29). Vsak zgodnji rak je potrebno odrezati v enem kosu (»en bloc«), ker samo tako lahko patolog pove ali je bila resekcija opravljena v zdravo. Ko primerjamo EMR in ESD moramo upoštevati končne rezultate endoskopskih posegov, predvsem stopnjo endoskopske in histološke celovitosti odstranitve kot tudi stopnjo recidiva po posameznem načinu endoskopske terapije. Tehnika endoskopske submukozne disekcije ESD, »en-bloc« resekcije, je terapija izbora ker nam omogoča resekcijo tudi velikih mukoznih sprememb (27). Problem vedno predstavlja nepopolna resekcija z ostanki tumorja znotraj resekcijskih robov. Takrat ko je tumor odstranjen le delno

ali pa je prisotna globoka submukozna invazija mora biti na voljo alternativno onkološko kirurško zdravljenje z resekcijo prizadetega organa in bezgavk (21–23).

Tveganje pri izvajanju kolonoskopije je večplastno in na to vpliva več dejavnikov

Dejavnik tveganja je lahko zdravnik endoskopist, endoskopski tim kot celota ali njegov del in oprema v endoskopski enoti, ki je na voljo v danem trenutku. Ne nazadnje je lahko dejavnik tveganja tudi bolnik pri katerem se izvaja poseg. Možni zapleti med endoskopskimi posegih in po njih so postpolipektomijski sindrom (lokalni in prehodni pojav bolečine v področju ELR polipa, meteorizem, dvig telesne temperature in podobno), krvavitev, perforacija, laceracija vranice, eksplozija plinov (neustrezna očiščenost)... Zaplete je pomembno spoznati pravočasno. Vsak zaplet je potrebno ustrezno dokumentirati, da bi se na ta način ohranila skrb za kakovost endoskopije ter da bi se le-ta tudi izboljšala. Pri tem je zelo pomembna vloga osebnega zdravnika. Kot pravilo naj velja, da je vsakega pacienta, ki se zgledi v ambulantni družinskega zdravnika s težavami, ki so nastopile po kolonoskopiji, obravnavamo kot potencialni zaplet in ga je potrebno natančno obdelati in po potrebi napotiti v najbližji bolnišnico, v kateri so usposobljeni za reševanje teh zapletov. Če je to le možno, naj se to opravi v sodelovanju z endoskopistom, ki je poseg opravil. Večina perforacij sledi terapevtskemu posegu in nekatere polipektomije nosijo večje tveganje kot druge. Predvsem pri večjih, širokobaznih spremembah, ali pri spremembah, ki se nahajajo v desni polovici d. č., je tveganje za perforacijo večje. V primeru takoj spoznane mikroperforacije, ki jo lahko rešimo z namestitvijo sponk in antibiotične terapije, ni nevarnosti za večjo škodo za bolnikovo zdravje (30). Zato naj bi bile v register zapletov zajete samo perforacije, ki so zahtevale kirurško posredovanje. ESGE (Evropsko združenje za gastrointestinalno endoskopijo) je predlagalo kakovostni prag za tovrstni zaplet < 1: 1000 presejalnih kolonoskopij. Krvavitev, ki nastane takoj po polipektomije še v času kolonoskopije, navadno nima večjega pomena, kajti ob današnji tehnologiji in izurjenosti endoskopistov večina takih

krvavitev ni problematična. Po drugi strani moramo nadaljnje ukrepanje zaradi krvavitve, kot je nenačrtovani sprejem v bolnišnico, zabeležiti kot neželen zaplet. Za postpolipektomijsko krvavitev znotraj 2 tednov po opravljenem posegu se šteje očitna izguba krvi, če je potrebna transfuzija in nadaljnjo endoskopsko ali kirurško zdravljenje (31,32). To izključuje manjše krvavitve, do katerih pride pri večini bolnikov, pri katerih so bile odstranjene večje spremembe. Statistični podatki glede krvavitev so zaradi neenotne definicije zelo težko primerljivi. ESGE je postavilo za kakovostni prag manj kot 1 : 1000 takojšnjih ali poznih krvavitev, ki zahteva kirurški poseg. V vseh primerih naj bi pred kirurškim posegom hemostazo poizkušali doseči po endoskopski poti. Zapleti so nedvomno povezani z izkušnjami. Tveganje za zaplet po polipektomiji je 3-krat večje pri manj izkušenem endoskopistu (33). Meta analiza 21 študij, ki so izpolnjevale vključitvene kriterije in so bile opravljene v letih od 2001 do 2015 je pokazala, da je stopnja perforacij bila 0,5/1000 perforacij (95 % interval zaupanja (CI) 0,4–0,7), krvavitev 2,6/1000 (95 % interval zaupanja 1,7–3,7) in mortaliteta 2,9/100.000 (95 % CI 1.1–5.5) kolonoskopij. Stopnja teh zapletov pri kolonoskopijah s polipektomijo je bila za perforacije 0,8 / 1000 (95 % CI 0.6–1.0) in za krvavitve po polipektomiji 9,8 / 1000 (95 % CI 7.7–12.1). Stopnja zapletov je bila primerjalno nižja za presejalne in kontrolne kolonoskopije, kot za diagnostične preiskave. Časovna analiza in trendi govorijo za znižanje po kolonoskopskih krvavitve, ki se je znižala s 6,4 na 1,0/1000 kolonoskopij, medtem ko je stopnja perforacije in umrljivosti od leta 2001 do leta 2015 ostala nespremenjena (34). V svetovnem merilu, ugotovljamo, da se stopnja zapletov ne spreminja oziroma se je v zadnjih 15 letih celo zmanjšala. Te ugotovitve so vzpodbudne in potrjujejo potrebo po nadaljni skrbi za kakovost in varnost izvajanja kolonoskopij v praksi. V programu SVIT je v treh presejalnih ciklikih (6 letno obdobje) programa bilo registriranih 58 resnejših zapletov na 44.289 opravljenih presejalnih kolonoskopij (0,13 %). Od tega krvavitev 38 (0,8 %) in perforacij 20 (0,045 %). Hudih zapletov, ko je po zapletu bila potrebna operacija je bilo 21 (0,047 %). Operiranih je bilo 19 oseb zaradi perforacije in dve

zaradi krvavitve po polipektomiji. Ena oseba je zaradi zapleta po operaciji, umrla (0,002 %).

Sledenje po kolonoskopiji in odstranitvi polipov

Priporočila za sledenje: pri osebah, ki imajo nekoga od sorodnikov v prvem kolenu, ki je zbolel za RDČD pred 50. letom starosti naj bi upoštevali možnost, da gre za enega izmed dednih sindromov. Pri njih je potrebno s poizvedovanjem pridobiti informacije za celotno družinsko drevo. Pri sorodnikih je nato potrebno intenzivno spremljanje s kolonoskopijo. Otroke oseb z FAP naj bi pričeli slediti že v otroštvu, tiste z Lynch sindromom pa po dopolnjenem 20. letu starosti. Pri osebah s povprečnim tveganjem za nastanek RDČD in normalnim izvidom opravimo ponovno kolonoskopijo po 10 letih. Drobne hiperplastične polipe, ki jih najdemo samo v rektosigmi in rektumu lahko smatramo za normalno najdbo oz. normalni izvid. V obdobju 5 let po negativni kolonoskopiji testa na prikrito krvavitev iz prebavil ni niti potrebno niti smiselno opravljati.

Po endoskopski odstranitvi 1 do 2 majhnih tubulnih adenomov nizke stopnje displazije je kontrolna kolonoskopija potrebna čez 5 do 10 let. Točna določitev časa naslednje kontrole je odvisna od dodatnih kliničnih dejavnikov (izvid predhodne kolonoskopije, družinska obremenitev s KDČ, želje bolnika in ocene endoskopista). Po endoskopski odstranitvi 3 do 10 adenomov, adenoma velikosti ≥ 10 mm ali prisotnosti vilozne komponente in/ali hude stopnje displazije, pri kateremkoli odstranjenem polipu, je kontrolna kolonoskopija potrebna čez 3 leta. Pri tem je potrebno upoštevati, da so adenomi odstranjeni v celoti. Če je kontrolna kolonoskopija normalna ali ugotovimo le 1 do 2 drobna tubulna adenoma nizke stopnje displazije naj bi ponovno kontrolo opravili po 5 letih. Po endoskopski odstranitvi več kot 10 adenomatoznih polipov, pri eni preiskavi, je kontrola potrebna pred pretekom 3 let. Potrebno je upoštevati možnost, da gre za familiarni sindrom. Po endoskopski odstranitvi večjega sesilnega ali plazečega polipa po delih (»peace meal« metoda), je za potrditev kompletne odstranitve potrebna endoskopska kontrola

čez 3–6 mesecev. Ko se s kontrolo potrdi kompletna odstranitev, se naslednja kontrola določi glede na oceno endoskopista. Kompletnost odstranitve mora biti potrjena s strani endoskopista in patologa. Po endoskopski odstranitvi nazobčanega adenoma brez displazije ravnamo enako kot pri adenomih; prva kontrola pri ugotovitvi ≤ 3 polipov se izvede po 5 letih in pri ugotovitvi > 3 polipov, po 3 letih. Če je v teh polipih prisotna displazija, je kontrola potrebna že čez 1 leto, saj je nujno potrebno izključiti hitro rast morebitnega reziduuma ali spregledanih neodstranjenih polipov; če teh ne ugotovimo, ponovno kontrolo opravimo čez 5 let. Bolnike, ki so bili operirani zaradi malignoma debelega črevesa in danke ponovno endoskopsko kontroliramo 1 leto po kurativni resekciji, pod pogojem, da so imeli pred operacijo opravljeno totalno kolonoskopijo, s katero so bile izključene sinhronne lezije. V nasprotnem primeru je kontrola potrebna čez 3 do 6 mesecev. Če je kontrolna kolonoskopija eno leto po kirurškem posegu normalna, bo naslednja kontrola opravljena čez 3 leta. Ko je tudi po treh letih kontrolna kolonoskopija normalna, je naslednja kontrola potrebna čez 5 let. V primeru, da so ob kontroli po enem letu ugotovljeni polipi ali je prisotna domneva, da gre za HNPCK (hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom), so kontrole potrebne prej in pogosteje. Po nizki sprednji resekciji malignoma rektuma se prva 2–3 leta priporočajo lokalne endoskopske kontrole na 3–6 mesecev (13, 36).

ZAKLJUČKI

Odločitve in ukrepanje, ki zadevajo obdobje pred in po kolonoskopiji so zelo pomembne in tega se je potrebno zavedati. Pri tem je vloga osebnega-družinskega zdravnika mnogokrat odločujoča. Po drugi strani endoskopist mora imeti tehnično znanje in ustrezno sposobnost presoje pri ugotavljanju in odstranjevanju bolezenskih sprememb debelega črevesa in danke. Pri tem gre za timsko delo. Kolonoskopija mora biti hitra, varna in čim manj neprijetna, z ustreznim časom za pregledovanje in varno odstranitev in izvek odstranjenih sprememb. Le ustrezno in dovolj kakovostno opravljanje kolonoskopij lahko zmanjša mortaliteto in

hkrati prepreči nastanek RDČD. Določeni posegi so lahko bolj zahtevni in zahtevajo obravnavo v endoskopskih enotah, ki so zato ustrezno opremljene in kadrovske usposobljene. Endoskopska terapija zgodnjega raka je lokalno zdravljenje in ga zato lahko opravljamo le pri bolnikih z nizko verjetnostjo metastaziranja v lokalne bezgavke. V tem primeru ima endoskopska terapija prednost pred kirurško terapijo. Opazen je trend upadanja zapletov med in po kolonoskopiji, kar je posledica napredka na področju tehnologije in večje verziranosti endoskopistov. Te ugotovitve so vzpodbudne in potrjujejo potrebo po nadaljnji skrbi za kakovost in varnost izvajanja kolonoskopij v praksi. Glede nato, da je že danes z dostopno tehnologijo mogoče določiti in vivo histološko diagnozo, se bo vloga patologov v prihodnosti spremenila in po vsej verjetnosti omejila na histološko opredelitev samo večjih oz. napredovalih lezij. Danes veljavna priporočila za sledenje premalignih sprememb na prebavilih so sprejeta na osnovi trenutnega razumevanja in dostopnih podatkov o naravnem poteku teh bolezni. Priporočila so dinamična in sledijo napredku na področju endoskopske tehnologije in vedno novim spoznanjem o nastanku in razvoju kancerogeneze. V prihodnosti bo idealen individualen pristop, na osnovi molekularnega profila posameznika, iz katerega bo mogoče sklepati o možni kancerogenezi. Endoskopija bo verjetno rezervirana le za bolnike s spremembami, ki zahtevajo biopsijo ali endoskopsko odstranitev.

Literatura

1. Zadnik V, Bračko M, Hočevar M, Jarm K, Pompe-Kirn V, Primic - Žakelj M et al. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut, register raka za Slovenijo, 2016.
2. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51(1): 47–55. doi:10.1515/raon-2017-0008 (http://www.slora.si/c/document_library/)
3. Vader J, Burnand B, Froelich F, Dubois R, Bochud M, Gonvers J, eds. The European Panel on Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy (EPAGE). *Endoscopy* 1999;31(8):571–696.
4. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGEII) Junij 2008. Institute for Social and Preventive Medicine - Division of gastroenterology & Hepatology Copyright(©) 2008 IUMSP/CHUV, Lausanne, Switzerland - last update: 04.06.2008: Dosegljivo na: <http://www.epage.ch/>
5. Pokrajac T, Gorenšek M, Stefanovič M, Juteršek A, Pegan V, Drenovec M, et al. Dedne adenomatozne polipoze. *Endosk Rev* 2001; 6: 147–57.
6. Burt R. Colon Cancer Screening. *Gastroenterol* 1996;119(3):837–853. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2000.16508>
7. Syngal S, Randall E, Brand B, Church J, Giardiello F, Hampel H, Burt R. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:223–262; doi: 10.1038/ajg.2014.435; published online 3 February 2015.
8. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb;12(2):88–97. doi: 10.1038/nrgastro.2014.229. Epub 2015 Jan 13.
9. Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, Berndt SI, Firl K, Riley TL, Pinsky PF. Incidence and mortality of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2015 Nov;149(6):1438–1445. e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.055. Epub 2015 Aug 5.
10. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, Miller KD, Ma J, et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974–2013. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Aug 1;109(8). doi: 10.1093/jnci/djw322.
11. Štern B, Tepeš B, Stefanovič M, Novak Mlakar D, Maučec Zakotnik J, Zaletel Vrtovec J, Medvešček M. Program SVIT: slovenski program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki: priložnik za družinske/osebne zdravnike. Ljubljana: Zdravstveni dom, Enota preventive CINDI,2008.
12. Stefanovič M. Vloga in zagotavljanje kakovosti kolonoskopije v državnem programu presejanja in zgodnjega odkrivanja raka na debelem črevesu in danki. *Gastroenterolog* 2007;11:22–31.
13. Stefanovič M, Tepeš B. Zagotavljanje kakovosti endoskopije v državnem programu presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka debelega črevesa in danke. Tepeš B et al, eds. Smernice programa SVIT. 1 izdaja NIJZ, Ljubljana 2016;52–96.

14. Stefanovič M. Kakovost na področju gastrointestinalne endoskopije – Nadzor in ukrepi za izboljšanje kakovosti (zapleti, učna krivulja, mediko legalna vprašanja). Strokovni sestanek SZD, Združenje internistov. Zbornik predavanj, Ljubljana 2008; V tisku.
15. Corley D, Jensen C, Marks A, Zhao W, Lee J, Doubeni C et al. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. *N Engl J Med* 2014; 370:1298–1306. April 3, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1309086
16. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by a Task Force From The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 894–908.
17. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers J, Burnand B, Vader J. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61: 378–84.
18. Leibold B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum A, Wang T, Neugut A. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 6: 1207–14.
19. Butt J, Bunn C, Paul E, Gibson P, Brown G. The White Diet is preferred, better tolerated, and non-inferior to a clear-fluid diet for bowel preparation: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Feb;31(2):355–63. doi: 10.1111/jgh.13078.
20. Serper M, Gawron AJ, Smith SG, Pandit AA, Dahlke AR, Bojarski EA, Keswani RN, Wolf MS. Patient factors that affect quality of colonoscopy preparation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Mar;12(3):451–7. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.036. Epub 2013 Aug 15.
21. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon. Paris workshop, Nov. 30–Dec. 1, 2002. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; vol 56 No 6 (Suppl).
22. Kamiński M, Hassan C, Bisschops R, Pohl J, Pellisé M, Dekker E, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2014;46(5):435–49.
23. Sharma P, Bergman JJ, Goda K, Kato M, Messmann H, Alsop BR et al. Development and Validation of a Classification System to Identify High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus Using Narrow-Band Imaging. *Gastroenterology.* 2016 Mar;150(3):591–8.
24. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology.* 2013 Jan;144(1):74–80.
25. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau J, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2017;19:270–97.
26. Backes Y, Moons LMG, van Bergeijk JD, Berk L, ter Borg F, ter Borg PCJ, et al. Endoscopic mucosal resection (EMR) versus endoscopic submucosal dissection (ESD) for resection of large distal non-pedunculated colorectal adenomas (MATILDA-trial): rationale and design of a multicenter randomized clinical trial. *BMC Gastroenterology BMC series – open, inclusive and trusted* 2016.
27. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic Submucosal Dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015;47(9):829–54.
28. Le Roy F, Manfredi S, Hamoni S, Piette C, Bouguen G, Riou F et al. Frequency of and risk factors for the surgical resection of non-malignant colorectal polyps: A population-based study. *Endoscopy* 2016;48:263–70.
29. Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Endoscopic prediction of tumor invasion depth in early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(5):917–27.
30. Magdeburg R, Collet P, Post S, Kaehler G. Endoclipping of iatrogenic colonic perforation to avoid surgery. *Surg Endosc.* 2008; 22(6): 1500–4.
31. Wong Kee Song L, Baron T. Endoscopic Management of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1881–7.
32. Strate L, Ayanian J, Kotler G, et al. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1004–10.
33. Rabeneck L, Paszat L, Hilsden R, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology.* 2008; 135(6): 1899–1906.
34. Reumkens A, Rondagh EJ, Bakker CM, Winkens B, Masclee AA, Sanduleanu S. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Am J Gastroenterol.* 2016 Aug;111(8):1092–101. doi: 10.1038/ajg.2016.234. Epub 2016 Jun 14.
35. Hassan C, Quintero E, Dumonceau J-M, Regula J, Brandão C, Chaussade S et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 842–851.

Kirurško zdravljenje raka debelega črevesa in danke

Surgical therapy for the colon and rectal cancer

Mirko Omejc*

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 126–132

Ključne besede: debelo črevo, danka, kirurško zdravljenje

Keywords: colon, rectum, surgical treatment

IZVLEČEK

Cilj kirurškega zdravljenja raka debelega črevesa in danke je radikalna resekcija (R0), ki edina nudi možnost ozdravitve. Obseg resekcije debelega črevesa zaradi raka je odvisen od stadija tumorja, lokalizacije tumorja in vaskularne anatomije. Limfna drenaža poteka ob žilah v eni, dveh ali treh smereh kamor rak lahko zaseva. Pri operaciji moramo doseči zadosten varnostni rob proksimalno in distalno od tumorja in odstraniti potencialno prizadete področne bezgavke. Namen kirurškega zdravljenja raka danke je zagotoviti lokalni nadzor nad rakom in tako izboljšati preživetje ter ohranitev analnega sfinktra, mikcijske in seksualne funkcije in tako ohraniti oziroma izboljšati kakovost bolnikovega življenja. Za odločitev o načinu zdravljenja so ključni predoperativni podatki o lokalizaciji in višini tumorja, globini vraščanja tumorja v steno danke, prizadetosti bezgavk in prisotnosti oddaljenih zasevkov. Natančna predoperativna zamejitev (staging) raka omogoča stadiju raka primeren način zdravljenja.

ABSTRACT

Radical resection with central ligation of the vessels and radical lymphadenectomy is the surgical standard for treating colon cancer. Lymphatic drainage of the colon follows the same pattern as the vascular supply. Removal of primary cancer and all macroscopic disease is necessary to achieve cure. This involves removing the involved colon, its lymphatic basin, and any adjacent structures that are directly invaded by the tumor (R0 resection). Main goal in surgical treatment of rectal cancer is to ensure a local tumor control and long term survival as well as preservation of anal sphincter function, micturition and sexual function what enables improved quality of life after treatment. Key factors that determine the modality of treatment are localisation of tumor, depth of tumor invasion, local lymph node involvement and distant spread. Exact preoperative staging is crucial for stage appropriate method of treatment.

*Dr. Mirko Omejc, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: mirko.omejc@kelj.si

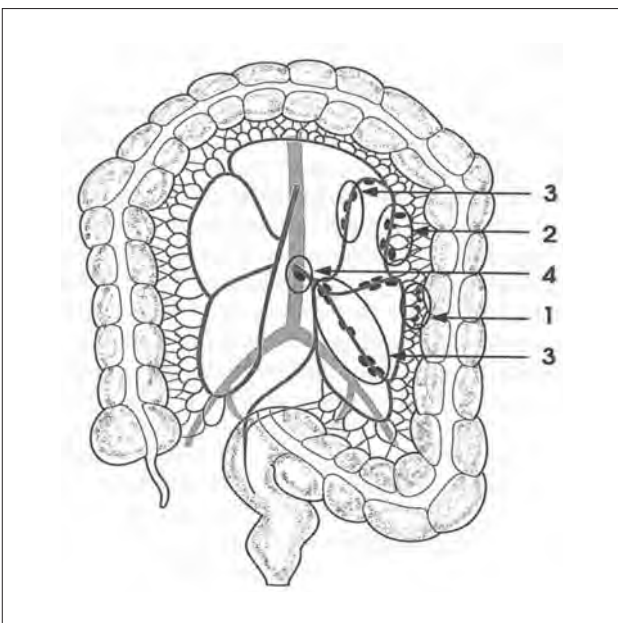
UVOD

Debelo črevo sega od ileocekalne zaklopke in cekuma do zadnjika. Meja med sigmoidnim debelim črevesom in danko ni jasno definirana. Glede na definicijo UICC TNM predstavljajo rak debelega črevesa tisti tumorji, ki so lokalizirani več kot 16 cm od anokutane linije oziroma več kot 12 cm od zobate linije, merjeno z rigidnim rektoskopom (1, 2). Kadar je tumor lokaliziran pod tem nivojem, predstavlja rak danke. Natančna definicija lokalizacije tumorja je posebno pomembna pri interpretaciji rezultatov kirurškega in onkološkega zdravljenja.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA DEBELEGA ČREVESA

Obseg resekcije in limfna drenaža

Resekcije debelega črevesa zaradi raka temeljijo na anatomskih osnovah prekrvitve in limfne drenaže posameznih delov debelega črevesa. Rak debelega črevesa se začne kot sprememba na sluznici, ki se nato širi intramuralno in transmuralno, limfogeno, hematogeno, vrašča v sosednje organe, lahko pa pride do razsoja po peritoneju. Intramuralno širjenje



Slika 1. 1 epikolične, 2 parakolične, 3 intermediarne, 4 centralne bezgavke.

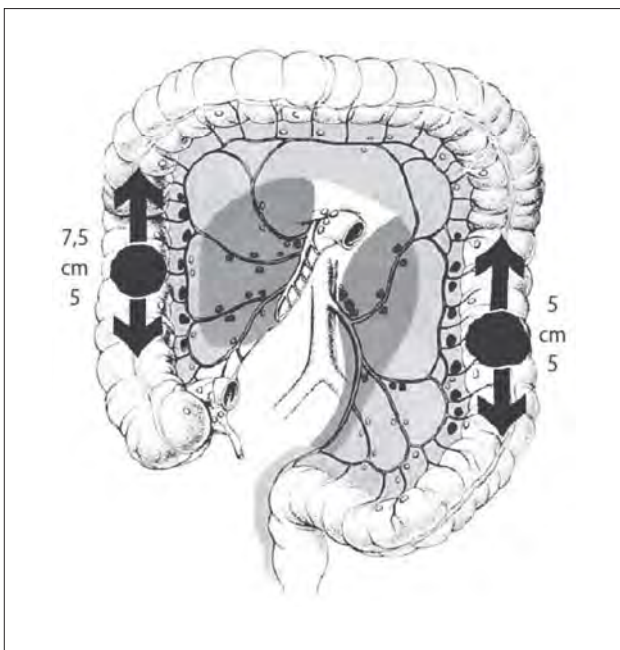
zelo redko presega 2 cm vstran od makroskopsko vidnega primarnega tumorja. Limfna drenaža poteka vzdolž arterij, ki oskrbujejo kolon. Ascendentni del debelega črevesa, jetrni zavoji in prečno debelo črevo prehranjuje zgornja mezenterična arterija preko ileokolične, desne količne arterije, kadar je le ta prisotna (10–15 %) in srednje količne arterije. Levi del debelega črevesa prehranjuje spodnja mezenterična arterija preko leve količne, sigmoidne in zgornje rektalne arterije. Oba arterijska sistema sta povezana z Riolanovim lokom. Prve skupine bezgavk so na sami steni debelega črevesa (epikolične bezgavke), druga vzdolž Drummond-ove arkade (parakolične bezgavke), tretja skupina so intermediarne bezgavke (ob imenovanih žilah za kolon) in četrta centralne bezgavke (ob izstopiščih arterij) (slika 1.) (3).

Tumorji cekuma zasevajo enosmerno vzdolž ileokolične arterije. Podobno tumorji descendentnega kolona zasevajo skoraj izključno v področje limfne drenaže ob levi količni arteriji. Tumorji ascendentnega kolona in jetrnega zavoja pa lahko zasevajo v dveh smereh; v limfno področje ob desni arteriji koliki in srednji količni arteriji. Možna pa je še tretja smer širjenja v področje bezgavk ob desni gastroepiploični arkadi. Podobno tumorji vraničnega zavoja lahko zasevajo v področje bezgavk ob levi količni arteriji in srednji količni arteriji. Rak sigme pa poleg področja sigmoidnih bezgavk lahko zaseva še v področje ob levi količni arteriji in zgornji rektalni arteriji (4).

Približno 50 % bolnikov z rakom debelega črevesa ima v času zdravljenja že zasevke v bezgavkah. Približno polovica v peritumoralnih bezgavkah, tretjina še v intermediarnih bezgavkah za debelo črevo in v približno 10 % so prisotni zasevki v centralnih bezgavkah (5). Zato je potrebna za ustrezno limfadenektomijo odstranitev teh bezgavk s centralno ligaturo arterij. Namen limfadenektomije je diagnostičen; določitev tumorskega stadija (TNM) na osnovi odstranjenih bezgavk za odločitev o adjuvantnem onkološkem zdravljenju in terapevtski za preprečitev lokalnega recidiva in nadaljnega zasevanja iz neod-

stranjenih zasevkov v bezgavkah. Najpomembnejši cilj kirurgije raka debelega črevesa je dolgoročno preživetje brez tumorja, kar pomeni ozdravitev. Obseg resekcije določa lokalizacija tumorja, vaskularna oskrba in limfna drenaža kolona ter ev. preraščanje na sosednje organe. Varnostni rob na črevesu naj bo dolg vsaj 5 do 10 cm. Resektabilnost raka debelega črevesa je prek 95 %. Tudi pri stadiju IV bolezni z oddaljenimi zasevki, poskušamo narediti lokalno radikalni poseg in se izogniti lokalnemu recidivu, saj je kljub oddaljenim zasevkom ob sodobnem onkološkem zdravljenju možno dolgoročno preživetje. Pri operaciji moramo odstraniti tumor z zadostnim varnostnim robom proksimalno in distalno od tumorja v zdravo, odstraniti področne bezgavke z morebitnimi zasevki in vzpostaviti kontinuiteto prebavne cevi. To lahko naredimo s klasično odprto operacijo, z laparoskopskim pristopom ali pri napredovalih tumorjih z zasevki v regionalnih bezgavkah z bolj razširjeno operacijo, popolno ekscizijo mezokolona (ang. complete mesocolic excision, CME), podobno kot pri operaciji danke popolna ekscizija danke (slika 2.) (ang. total mesorectal excision, TME).

Laparoskopski pristop, ki se uporablja pri mnogih posegih v trebuhu in omogoča hitrejšo povrnitev delovanja črevesa po operaciji, boljši imunski odgo-



Slika 2. Obseg resekcije

vor in splošno hitrejšo okrevanje bolnika, še vedno predstavlja predmet razprave na področju kirurgije rakavih obolenj. Pri bolnikih z rakom ostajajo odprta vprašanja o vplivu laparoskopске kirurgije na imunski sistem, o radikalnosti operacije, standardizaciji laparoskopskih operacij, verjetnosti ponovitve bolezni in o vplivu na preživetje. Laparoskopska kirurgija raka debelega črevesa v rokah izkušenega kirurga je enakovredna klasični kirurgiji, ima pa tudi dokazane kratkoročne prednosti. Tako lahko izkušen kirurg bolniku upravičeno predlaga laparoskopsko operativno tehniko, še vedno pa je povsem na mestu klasična kirurgija (6, 7). Kirurški princip popolne ekscizije mezokolona pomeni ostro ločitev nepoškodovane visceralne fascije mezokolona od parietalne fascije peritoneja in popolna mobilizacija mezokolona do izstopišča koloničnih žil. Obseg resekcije je odvisen od lokalizacije tumorja. V primeru tumorja na desnem kolonu (cekum, ascendens) to vključuje mobilizacijo dvanajstnika in glave trebušne slinavke (Kocherjev maneuver) in s tem dostop do zgornje mezenterične vene in arterije kjer je izstopišče žil in centralne bezgavke ter odstranitev teh bezgavk. Pri tumorjih levega kolona je potrebna mobilizacija sigme, descendensa od parietalnega peritoneja, ločitev od ureterja, testikularnih oz. ovarijskih žil ter maščobnega tkiva okrog ledvic, mobilizacija vraničnega zavoja in ločitev od spodnjega roba pankreasa. V primeru povečanih bezgavk v hilusu vranice je na mestu splenektomija in resekcija repa trebušne slinavke skupaj z bezgavkami. S takim obsegom resekcije in odstranitve bezgavk je mogoče izboljšati 5-letno preživetje bolnikov z zasevki v regionalnih bezgavkah za 10–15 % (8, 9).

STANDARDNE OPERACIJE PRI RAKU DEBELEGA ČREVESA

Rak cekuma in ascendentnega kolona

Desna hemikolektomija: s centralno ligaturo ileokolikne, desne kolikne arterije (če je prisotna), desne veje srednje kolikne arterije in odstranitvijo bezgavk ob teh žilah.

Rak jetrnega zavoja in proksimalnega dela prečnega kolona

Razširjena desna hemikolektomija: centralna ligatura ileokolične, desne količne arterije (če je prisotna), centralna ligatura srednje količne arterije na odcepišču iz zgornje mezenterične arterije, odstranitev omentum majusa in bezgavk ob desnih gastroepiploičnih žilah, kar pomeni skelletiranje velike krivine želodca v predelu korpusa in antruma želodca ter odstranitev bezgavk ob gastroepiploični arkadi. Distalni rob resekcije je ob vraničnem zavoju.

Rak prečnega debelega črevesa

Resekcija transversuma: centralna ligatura srednje količne arterije, odstranitev omentum majusa, gastroepiploičnega ligamenta in gastroepiploične arkade z bezgavkami pri tumorjih v srednjem delu transversuma, Pri tumorjih v bližini jetrnega oz. vraničnega zavoja je potrebna razširjena desna oz. leva hemikolektomija.

Rak vraničnega zavoja

Razširjena leva hemikolektomija: odstranitev bezgavk s centralno ligaturo srednje količne arterije in spodnje mezenterične arterije. Alternativa je ligatura leve količne arterije, ohranitev arterije mezenterike inferior, odstranitev bezgavk ob tej arteriji in ohranitev zgornjega hipogastričnega pleteža. S tem dobimo boljšo prekrvljenost anastomoze na distalni sigmi in boljši funkcionalni rezultat. Potrebna je mobilizacija desnega kolona in anastomoza med ascendentnim kolonom in sigmo oz. rektumom.

Rak descendentnega kolona

Leva hemikolektomija: radikalna ligatura spodnje mezenterične arterije. Distalna meja resekcije je zgornja tretjina rektuma. V resekcijo je vključen vranični zavoj in kontinuiteta vzpostavljena s transversorekto anastomozo. Če ni mogoča anastomoza brez napečnosti je potrebna ligatura srednje količne arterije in razširitev resekcije do jetrnega zavoja kolona.

Rak sigme

Resekcija sigme: centralna (visoka) ligatura spodnje mezenterične arterije ali (nizka) pod odcepiščem leve količne arterije. Dokazane prednosti visoke ligature ni. Proksimalni rob resekcije je descendentni kolon, distalni zgornja tretjina rektuma.

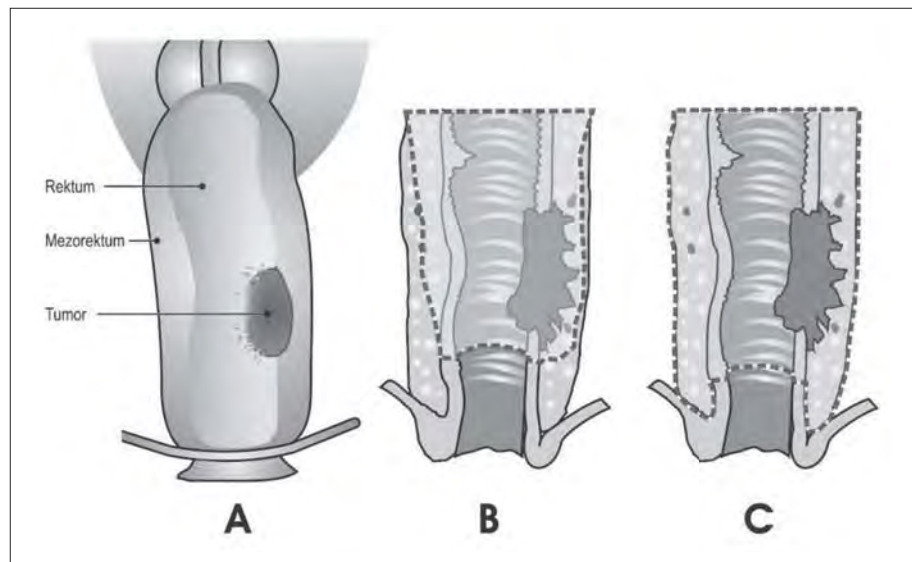
Približno 5 % bolnikov rakom debelega črevesa ima v času operacije sinhrono tumorje. Zdravljenje je odvisno od lokalizacije tumorjev, stadija, limfne drenaže in vaskularizacije. Prednost imajo resekcije z eno anastomozo (subtotalna kolektomija). V približno 15 % najdemo pri operaciji preraščanje na sosednje organe. V polovici primerov gre za vnetno infiltracijo, v drugi polovici pa za dejansko preraščanje tumorja. Kirurg pri operaciji ne more zanesljivo ločiti med vnetno infiltracijo in tumorjem, zato je potrebna »en-bloc« resekcija sosednjih organov. S tem se izognemo mogoči perforaciji tumorja in iatrogenemu razsoju, ki močno poslabšata prognozo.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA DANKE

Kirurške odstranitve raka danke lahko delimo v dve skupini. V prvo skupino sodijo operacije, ki ohranjajo mišico zapiralko in s tem možnost kontinence za blato, v drugo pa tiste, ki kontinence ne ohranijo. Kontinenco ohranimo z lokalnim izrezom tumorja, ki ga kot kurativno operacijo uporabljamo pri dobro diferenciranih (G1/G2) manjših tumorjih (T1) brez prizadetih bezgavk (N0). To lahko naredimo s transanalnim izrezom ali pa s posebno tehniko in z instrumentom (ang. Transanal endoscopic microsurgery, TEM). Kadar tumor že vrašča v muskularis proprio (T2) je potrebna radikalna kirurška resekcija. V primerih, ko tumor že prerašča steno danke ali so prisotni zasevki v področnih bezgavkah (T3/T4 in/ali N+) brez oddaljenih zasevkov je potrebno predoperativno (neoadjuvantno) zdravljenje, radio- in kemoterapija, da bi zmanjšali velikost tumorja (angl. downsizing) in razširjenost bolezni (angl. downstaging), čemur

sledi radikalna resekcija po načelih totalne ekscizije mezorektuma (TME). To omogoča manj mutilantno operacijsko zdravljenje, ki ima tudi manjše število lokalnih ponovitev. Lahko pride tudi do popolnega izginotja tumorja (complete pathologic response, yT0, yN0). Pri tistih s popolnim izginotjem primarnega tumorja (yT0) pa so kljub temu lahko prisotni zasevki v področnih bezgavkah (yN+). Med operacijami, s katerimi ohranimo delovanje zapiralk, sta najpogostejši sprednja oz. visoka sprednja resekcija, kadar po odstranitvi danke naredimo anastomozo med kolonom in intraperitonealnim delom danke, in njena različica, tj. nizka sprednja resekcija, pri kateri naredimo anastomozo na ekstraperitonealni del danke ali pri koloanalni anastomози krožno na analni kanal (10, 11). Abdominoperinealna ekscizija danke je operacija, ki ne omogoča ohranitve zapiralk in kontinence za blato, saj pri tej operaciji odstranimo danko in zadnjik z mišico zapiralko vred, črevo pa speljemo skozi trebušno steno in tako naredimo trajno kolostomo (12). V zadnjih desetletjih so se indikacije za abdominoperinealno ekscizijo spremenile in vedno več je operacij, s katerimi ohranimo kontinenco tudi pri zelo nizko ležečih tumorjih. Abdominoperinealna ekscizija pa je še vedno potrebna, ko tumor vrašča v mišico zapiralko in ko z drugimi operacijami ni mogoče odstraniti tumorja v celoti z zadostnim varnostnim robom in z drenažnimi bezgavkami. Za to operacijo se odločimo tudi, kadar je mišica zapiralka že pred operacijo neučinkovita. Pri operaciji moramo zagotoviti zadosten oralni, aboralni in lateralni varnostni rob v zdravo okoli tumorja. Oralni varnostni rob določa prekrvitev kolona. Sodobna kirurgija karcinoma danke predvideva podvezo spodnje mezenterične arterije tik za odcepiščem arterije iz aorte in spod-

nje mezenterične vene ob spodnjem robu trebušne slinavke. Nova spoznanja o anatomiji in fiziologiji danke in poteh širjenja karcinoma danke so pripeljala do razvoja kirurške tehnike, ki omogoča zadosten varnostni rob lateralno in distalno. To je popolni izrez mezorektuma do mišic medeničnega dna (angl. total mesorectal excision, TME) pri karcinomih spodnje in srednje tretjine danke ter delni izrez mezorektuma (angl. partial mesorectal excision, PME) pri karcinomih zgornje tretjine danke, ko lahko dosežemo varnostni rob vsaj 5 cm pod tumorjem. Zaradi majhnega odstotka lokalnih ponovitev bolezni je TME kmalu postal standardna kirurška tehnika. Slika 3.



Slika 3. A – danke s tumorjem; B – nepopolni izrez mezorektuma, C – popolni izrez mezorektuma.

Mezorektum je kirurška in ne anatomsko danost, saj fascij, ki ga omejujejo, na fiksiranih truplih ne moremo prikazati tako, kot to lahko naredimo med operacijo. V maščevju mezorektuma ležijo žile, limfne žile in bezgavke, v katere lahko rak najprej zaseva, torej strukture, ki jih želimo pri radikalni operaciji odstraniti. Zunaj mezorektuma pa ležijo organi in živci, pomembni za urinsko kontinenco in spolno funkcijo – hipogastrični živci, spodnji in zgornji hipogastrični pleksus, semenjak in obsečnica. Razen v primeru zelo napredovalega tumorja rak danke pri širjenju upošteva embriološko opredeljene strukture in meje proti drugim



Slika 4. Popolni izrez mezorektuma (TME)

organom. TME naredimo z operiranjem v pretežno avaskularni plasti veziva, ki ga v literaturi velikokrat imenujejo »holy plane«. Ta loči strukture v mezorektumu od struktur zunaj njega. Tako je izguba krvi minimalna, hkrati pa ohranimo pomembne strukture v neposredni bližini (avtonomi živci, sečevod). S popolnim, ostrim izrezom mezorektuma pod neposredno kontrolo očesa dosežemo radikalnost operacije, obenem pa ohranimo delovanje urogenitalnega trakta. Slika 4.

S tem zmanjšamo odstotek lokalnih ponovitev na manj kot 10 % v primerjavi z nepopolnim izrezom mezorektuma, kjer je odstotek lokalnih ponovitev mnogo višji (15–45 %).

Tumor moramo odstraniti v zdravo, hkrati pa želimo ohraniti kontinenco za blato. Pri nizko ležečih tumorjih je pomembno, kako blizu aboralnega roba tumorja naredimo anastomozo, da bomo z dovolj veliko verjetnostjo dosegli, da rob izreza mikroskopsko ne bo prizadet. Potrebno je zagotoviti vsaj 2 cm makroskopsko neprizadete stene črevesa pod tumorjem. Novejše raziskave so pokazale, da tudi pri bolnikih, pri katerih je bila danko izrezana manj kot 2 cm pod aboralnim robom tumorja, ni bilo večje umrljivosti oz. večjega števila lokalnih ponovitev v primerih, ko je bil tumor predoperacijsko že zdravljen z radiokemoterapijo. Pri teh operacijah lahko po odstranitvi danke pride do funkcionalnih motenj v odvajanju blata (angl. an-

terior resection syndrom), ki so najpogostejše pri anastomozi »konec s koncem«. Zmanjšamo oziroma preprečimo jih lahko z več načini rekonstrukcije danke. Z oblikovanjem rezervoarja »J pouch« iz končnega dela kolona, ki ga zavijamo v obliki črke J, naj bi težave z odvajanjem zmanjšali v največji meri. Možni rekonstrukciji sta še anastomoza »stran s koncem« in prečna kolooplastika, ki je sorodna piloroplastiki s prečnim zaprtjem vzdolžnega reza debelega črevesa (10, 11). Če varnostnega roba ni mogoče doseči, je potrebna Milesova abdominoperinealna ekscizija danke. V primeru abdominoperinealne ekscizije prekinemo arterijo mezenteriko inf. pod odcepiščem leve količne veje. Proksimalni del sigme uporabimo za oblikovanje stome. TME se ne razlikuje od operacije, pri kateri ohranimo kontinenco, le da pri abdominoperinealni eksciziji distalnega dela danke ne zapremo. Med perinealno fazo operacije izrežemo predel ishiorektalne fose in lateralno prekinemo levatorske mišice. Z ekstralevatorno cilindrično abdominoperinealno ekscizijo (ELAPE) odstranimo več tkiva okoli tumorja, s čimer zmanjšamo možnost prizadetosti oziroma povečamo radialni kirurški rob in zmanjšamo možnost intaoperativne perforacije tumorja, kar prispeva k zmanjšanju lokalne ponovitve raka. Pomembno načelo v sodobnem kirurškem zdravljenju karcinoma danke je tudi t.i. »en bloc« izrez tumorja in organov, v katere tumor vrašča. S tem se izognemo razsoju tumorskih celic, kar po slabša napoved izida bolezni. Slika 5.



Slika 5. Ekstralevatorna abdominoperinealna ekscizija (ELAPE) rektuma »en bloc«.

LAPAROSKOPSKA KIRURGIJA KARCINOMA DANKE

Glavne prednosti laparoskopskih operacij, kot so zmanjšanje bolečine po operaciji, skrajšanje ležalne dobe, boljši lepotni rezultati itd., so v onkološki kirurgiji, kjer sta poglavitni radikalnost operacije in dolgoročno preživetje, manj pomembne. Vloga laparoskopske tehnike v kirurškem zdravljenju karcinoma danke še ni dokončno opredeljena (13, 14). Predvsem bo v prihodnje treba določiti merila za izbiro bolnikov in vlogo adjuvantnega in neoadjuvantnega zdravljenja pri laparoskopskem pristopu.

ZAKLJUČEK

Eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke je kirurg. Glede na izobraževanje, izkušnje in število operacij se preživetje bolnikov s rakom debelega črevesa med posameznimi kirurgi, po domnevno kurativni resekciji, zelo razlikuje, 5 letno preživetje se giblje od 53 % do 85 % (15).

Literatura

1. Sobin LH, Wittekind C, eds. UICC TNM classification of malignant tumours, 6th ed. John Wiley & Sons, New York. 2003.
2. Junginger T, Hermanek P. Probleme bei der Therapie des oberen Rektumkarzinoms. *Chirurg* 2008; 79:327–339.
3. Maurer CA. Colon cancer: resection standards *Tech Coloproctol* 2004;8:29–32.
4. Weber K, Göhl J, Lux P, Merkel S, Hohenberger W. Prinzip und Technik der Lymphknotendisektion beim kolorektalen Karzinom. *Chirurg* 2012; 83:487–500.
5. Koch M, Weitz J. Chirurgie des Kolonkarzinoms. *Onkologe* 2009; 15:1206–1214.
6. Awad ZT. Minimally Invasive Surgery for Colon Cancer *Northeast Florida Medicine* 2009; 60:10–14.
7. Feng B, Sun J, Ling TL et al. Laparoscopic complete mesocolic excision (CME) with medial access for right-hemi colon cancer: feasibility and technical strategies. *Surg Endosc*. DOI 10.1007/s00464–012–2435–9.
8. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Disease*, 2008; 11:354–365.
9. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan, PJ, Quirke Ph. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010; 28:272–78.
10. Fürst A. Kontinuitätswiederherstellung nach tiefer anteriorer Rektumresektion. *Urban und Vogel. Coloproctology* 2010;32:227–235.
11. Hüttner FJ, Tenckhoff S, Jensen K, et al.: Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer. *BJS* 2015;102:735–745.
12. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, Parc Y et al.: A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg* 2007;246:481–490.
13. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2015;314(13):1346–1355.
14. Tou S, Bergamaschi R: Laparoscopic rectal cancer resection: inferior to open or not? *Colorectal Dis* 2016;18:233.
15. McArdle CS, Hole DJ. Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:610–17.

Slikovne preiskave in opredelitev tumorjev trebuha

Role of radiology in diagnosis of intra-abdominal tumors

Popovič Peter*, Garbajs Manca
Klinični inštitut za radiologijo, UKC Ljubljana
Gastroenterolog 2017; suplement 2: 133–141

Ključne besede: *ultrazvok, računalniška tomografija, magnetna resonanca, kontrastna sredstva, trebuh, tumorji*

Keywords: *ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, contrast agent, abdomen, tumors*

POVZETEK

Najpogostejše neinvazivne radiološke slikovno preiskovalne metode za opredelitev tumorjev prebavil so ultrazvok, računalniška tomografija, magnetno-resonančno slikanje in magnetnoresonančna holangiopankreatikografija. Natančnost preiskav se poveča ob uporabi kontrastnega sredstva in različnega načina aplikacije kontrastnega sredstva. Z metodami ocenjujemo strukturo in morfologijo trebušnih organov, eventuelne anatomske variante, razširjenost bolezni, operabilnost sprememb in kontroliramo učinek zdravljenja. V preglednem prispevku avtorja predstavita osnove slikovno preiskovalnih metod ter prednosti in pomankljivosti preiskav, indikacije in kontraindikacije za preiskave ter vlogo slikovno preiskovalnih metod najpogostejših tumorjev v poteku hepatobiliarnega trakta in prebavnega trakta.

ABSTRACT

Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and magnetic resonance cholangiopancreatography are the most commonly used imaging modalities for abdominal tumor characterization. The accuracy of imaging techniques is increased by application of contrast agents and various techniques of its application. Imaging modalities are used to determine the structure and morphology of abdominal organs and potential anatomic variants, as well as for disease staging and assessment of resectability and treatment response. In this review article, the authors show basics of imaging modalities with its advantages and disadvantages, indications and contraindications for imaging and the role of imaging modalities in most common tumors of the hepatobiliary and gastrointestinal tract.

*doc.dr. Peter Popovič, dr.med
Klinični Inštitut za Radiologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
E-pošta: peter.popovic@kclj.si

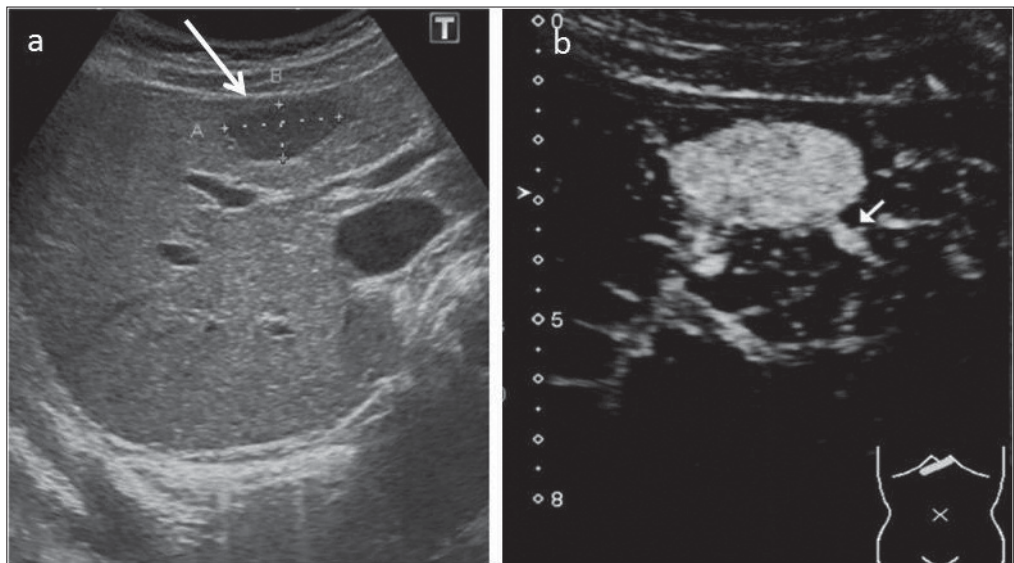
UVOD

Slikovno preiskovalne metode nam dajo številne informacije, ki nam pomagajo v postavitvi diagnoze ter oceni razširjenosti tumorjev v trebuhu. Neinvazivne slikovno preiskovalne metode za ugotavljanje sprememb v trebuhu so ultrazvok (UZ), računalniška tomografija (CT) z angiografijo (CTA), magnetna resonanca (MR) z angiografijo (MRA) in magnetnoresonančna holangiopankreatikografija (MRCP) (1, 2). S slikovno diagnostično obdelavo bolnikov s tumorji v trebuhu načrtujemo zdravljenje in vrednotimo njegovo uspešnost. Slikovna diagnostika ima v onkologiji, kjer zdravljenje bolnikov postaja vedno bolj kompleksno, dvojno vlogo. V prvi vrsti pomaga lečečemu onkologu pri odločitvi o izbiri zdravljenja, na drugi strani pa imajo slikovne metode veliko vlogo tudi v kliničnih raziskavah novih zdravil, v katerih je navadno končni cilj preživetje bolnikov. UZ je najbolj razširjena neinvazivna metoda, pri kateri večinoma ni treba uporabljati kontrastnih sredstev, pa tudi škodljivega delovanja na organizem, ki ga imajo rentgenski žarki, pri UZ ne poznamo. CT je najpogostejša uporabljena metoda.

Natančnost preiskave CT se poveča ob uporabi kontrastnega sredstva (KS). Preiskava MR je po navadi rezervirana za primere, ko z UZ in CT preiskavo ne rešimo diagnostičnega problema in v primeru kontraindikacij za CT preiskavo. MRCP je preiskava, s katero je možen natančen prikaz in diagnostika pankreatičnega in žolčnega sistema vodov (3).

ULTRAZVOK

UZ je najbolj razširjena neinvazivna metoda, pri kateri večinoma ni potrebno uporabljati kontrastnih sredstev, pa tudi škodljivega delovanja na organizem, ki ga imajo rentgenski žarki, pri ultrazvoku ne poznamo. Pomankljivost metode je nizka občutljivost in specifičnost metode. Občutljivost in specifičnost metode za karakterizacijo lezij povečamo z uporabo ultrazvočnega kontrastnega sredstva (UZKS) (slika 1). UZKS temelji na odbojih, ki nastanejo pod vplivom delovanja UZ valov na mehurčke plina v kontrastnem sredstvu. Spremembe v volumnu plina, ki nastanejo zaradi mehničnega učinka ultrazvočnega snopa (mehanični indeks) na mehurčke plina v KS povzročijo ojačitev signala in tako še dodatno povečujejo ločljivost med strukturami (4).



Slika 1. Hepatocelični karcinom. Ultrazvok s KS. a) Na nativnem UZ je v jetrih vidna dobro omejena hipoehogena lezija (puščica). Po aplikaciji KS (b) je v arterijski fazi vidno izrazito homogeno obarvanje lezije z vidno arterijo, ki prehranjuje lezijo (puščico).

RAČUNALNIŠKA TOMOGRAFIJA

Pri CT in tudi MR trebuha kontrastno sredstvo (KS) intravenozno (i.v) apliciramo v bolusu ali preko črpalke. Preiskavo lahko naredimo v eni (arterijska), dveh (arterijska in venska) ali treh (arterijska, venska in zapozneta) fazah, kar je odvisno od individualne indikacije za preiskavo. Po aplikaciji KS

se v prvih 20–30 sekundah prikaže arterijska faza, v kateri se bolezenski procesi različno obarvajo (odvisno od vaskularizacije) v primerjavi z normalnim parenhimom, ki ostane neobarvan. Arterijska faza je kratka, traja le 11–13 sekund. Sledi izrazito obarvanje parenhima trebušnih organov preko splenoportalnega sistema. Venska faza nastopi 60–70 sekund po aplikaciji KS in se kaže z zmanjšanim obarvanjem aorte in njenih vej ter z močnim, enakomernim obarvanjem parenhima trebušnih organov in trebušnih ven.

Posebna pazljivost je potrebna pri bolnikih s poslabšano ledvično funkcijo (eGRF < 60 ml/min/1.73 m² ali povišan serumski kreatinin), pri dehidriranih bolnikih, pri starejših od 70 let, pri bolnikih s srčnim popuščanjem in putiko ter pri sočasnem jemanju nefrotoksičnih zdravil (npr. nesteroidni antirevmatiki). Pri takih bolnikih lahko ob uporabi ioniziranih KS pride do s KS povzročene nefropatije. Pri sladkornih bolnikih, ki jemljejo metformin, pa lahko uporaba KS privede do laktične acidoze. Pred elektivno CT preiskavo je tako potrebno bolnikom kontrolirati serumski kreatinin (ali eGRF) in v primeru povišanih vrednosti razmisliti o preiskavi brez uporabe ioniziranih KS oziroma bolnika ustrezno pripraviti (ukinitev nefrotoksičnih zdravil in diuretikov 24 ur pred preiskavo in ustrezna hidracija bolnika pred in po preiskavi) (6).

CT KOLONOGRAFIJA

CT kolonografija je radiološka slikovno preiskovalna metoda za preiskovanje debelega črevesa in danke. Zasnovana je bila z namenom čim bolj natančnega odkrivanja polipov in zgodnjega raka debelega črevesa in danke. Danes CT kolonografija predstavlja minimalno invazivno alternativo diagnostični optični kolonoskopiji. Njene prednosti pred optično kolonoskopijo so manjša invazivnost, prijaznost do bolnika, omogoča pogled kolona v obeh smereh (tudi predeli za haustrami) ter omogoča prikaz dodatnih sprememb izven debelega črevesa. Slabost je sevalna obremenitev ter dejstvo, da polipektomija ali odvzem vzorca nista mogoča.

Za uspešnost preiskave je zelo pomembna pravilna priprava bolnika (očiščenost kolona), dobra razpetost debelega črevesa ter izkušnost radiologa pri interpretaciji slik. Neposredno pred preiskavo se priporoča intravenozna uporaba spazmolitika za umiritev peristaltike debelega črevesa. Preko rektalne cevke se razpne črevo. Navadno vpihnemo 2–3 litre zraka, in se pri tem ravnamo po bolnikovem občutku napetosti oz. bolečine v trebuhu. Kontraindikacije za CT kolonografijo so: akutna vnetna stanja v abdomnu, kot so akutni kolitis, akutni divertikulitis, akutni appendicitis, akutna driska (min. 6–8 tednov pred preiskavo); popolna obstrukcija debelega črevesa, toksični megakolon; znana simptomatska trebušna kila, v kateri ležijo vijuge debelega črevesa; nedavna operacija (min. 2–3 mesece pred preiskavo) ali biopsija/polipektomija debelega črevesa (min. 2–4 tedne pred preiskavo) (7). CT kolonografija ni primerna metoda za: diagnosticiranje in sledenje kroničnih vnetnih črevesnih bolezni; sledenje družinske adenomatozne polipoze in družinskega nepolipoznega tipa raka debelega črevesa in pregledovanje nosečnic (7, 8).

MAGNETNA REZONANCA

MR preiskava je ponavadi rezervirana za primere, ko z UZ in CT preiskavo ne rešimo diagnostičnega problema. Občutljivost preiskave povečamo z uporabo različnih kontrastnih sredstev, ki se med seboj razlikujejo glede na biodistribucijo. Poznamo klasična paramagnetna izvencelična kontrastna sredstva, ki prehajajo v intersticijski prostor in kontrastna sredstva, ki so usmerjena na hepatocite in se izločajo v žolč (slika 2). Funkcionalni preiskavi za karakterizacijo lezij in oceno učinka zdravljenja sta MR difuzijsko slikanje in MR perfuzija. MR holangiopankreatografija je neinvazivna in varna preiskava, s katero je možen natančen prikaz in diagnostika pankreatobilarnega sistema vodov (slika 4). Temelj MRCP preiskave je pridobitev T2w posnetkov z različno hitrimi spin-echo (SE) sekvencami. Za celotno preiskavo so potrebni tudi T1w posnetki in dinamično slikanje ob administraciji kontrastnega sredstva. Diagnostični

domet MRCP preiskave se je s sočasno uporabo sekretina močno povečal pri ugotavljanju strukturnih anomalij pankreatičnih vodov ter pri diagnozi in kontroli cističnih pankreatičnih neoplazm. Izboljšave v MRCP metodi in njena vse večja klinična vrednost so pripeljale do splošnega sprejetja MRCP kot neinvazivno radiološko metodo za oceno pankreatobilarnega sistema vodov in cističnih pankreatičnih lezij (9, 10).

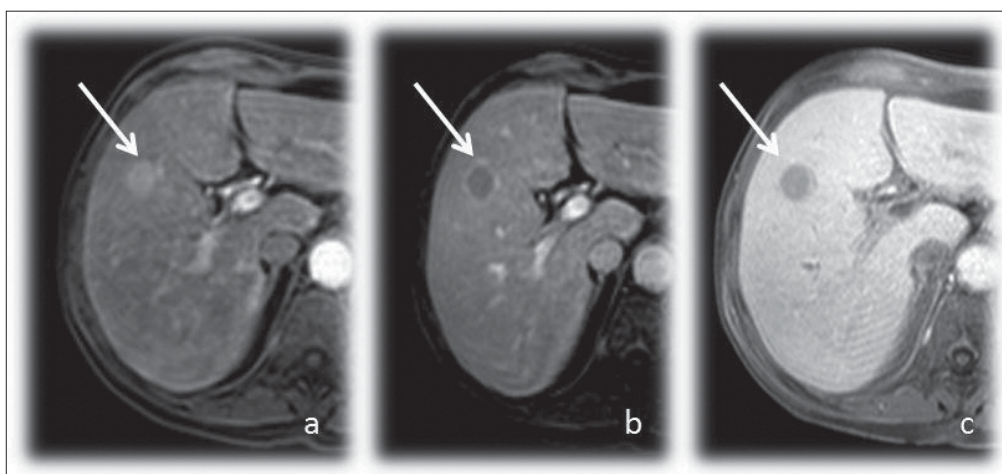
VLOGA SLIKOVNO PREISKOVALNIH METOD PRI POSAMEZNIH NAPOTNIH DIAGNOZAH

Hepatocelični Karcinom

Hepatocelični karcinom (HCC) je najpogostejši primarni rak jeter. Določanje stadija bolezni omogoča natančnejšo napoved poteka in je v pomoč pri načrtovanju zdravljenja. Vloga slikovno preiskovalnih metod je, da natančno oceni lego, število in odnos lezij do žilnega in biliarnega sistema, prehodnost portalne vene, ekstrahepatično širjenje bolezni, stadij bolezni in kontrolira učinek zdravljenja.

Metode izbora za odkrivanje in sledenje HCC-ja so UZ, UZ z uporabo KS, CT in MR. Občutljivost preiskav je odvisna od velikosti lezij in stopnje jetrne

okvare. Diagnostični problem so predvsem lezije manjše od 2 cm. Z načrtnim spremljanjem bolnikov z veliko verjetnostjo razvoja HCC (bolniki z jetrno cirozo, okužbo z virusom hepatitisa B in C) z rednimi UZ preiskavami na šest mesecev odkrijemo HCC v zgodnejšem obdobju bolezni (11). Če v času sledenja najdemo novo nastalo lezijo, ki je manjša od 1 cm, pri pacientu opravljamo kontrolne UZ preglede na tri do štiri mesece. Če v naslednjih 24 mesecih ne pride do povečanja lezije, ponovno opravljamo sledenje na šest mesecev. Kombinacija slikovne diagnostike in določanja serumske vrednosti - fetoproteina se ne izvaja več (11). V primeru povečanja lezije nad 1 cm se priporočata CT ali MRI jeter. Spiralni CT s kontrastnim sredstvom (KS) v štirih fazah ali MRI s KS sta metodi izbora za karakterizacijo lezij in oceno stopnje razširjenosti bolezni. Tipičen vzorec obarvanja za hepatocelični karcinom je hipervaskularna lezija v arterijski fazi preiskave in izplavljanje kontrasta v venski fazi preiskave (slika 2). Priporočila Evropskega (angl. *European Association for the Study of the Liver*, EASL) in Ameriškega združenja za preučevanje bolezni jeter (angl. *American Association for the Study of Liver Diseases*, AASLD) navajajo, da lahko histološko diagnozo HCC postavimo s slikovnimi metodami, če je lezija velika nad 1 cm, se nahaja v cirotično spremenjenih jetrih in ena slikovna preiskovalna



Slika 2. Hepatocelični karcinom v zgodnjem stadiju bolezni. 56 let star moški s Child A cirozo jeter in 2 cm velikim tumorjem. a) Na transverzalnih rezij na MR preiskavi jeter s hepatospecifičnim KS je vidna hipervaskularna lezija v arterijski fazi (puščica) z izplavljanjem kontrasta v (b) venski fazi preiskave (puščica) in (c) odsotnosti funkcionalnih hepatocitov v tumorju (puščica) v hepatospecifični fazi preiskave.

metoda (CT ali MRI) prikaže tipičen vzorec obarvanja (11, 12). Približno 85 % bolnikov s HCC ima tipičen vzorec obarvanja, pri preostalih bolnikih pa je potrebna ocena z drugo slikovno preiskovalno metodo ali pa biopsija lezije (11, 12, 13). Biopsijam se izogibamo, zaradi možnosti razvoja bolezni, možnosti krvavitve in

pogostega lažno negativnega izvida pri lezijah manjših od 2 cm (ni prisotne stromalne invazije). V našem okolju so vse odločitve glede vodenja in zdravljenja bolnikov s HCC sprejete na multidisciplinarnem tedenskem jetrnem konziliju (držimo se priporočil AASLD in EASL). Priporočila AASLD in EASL izključujejo CEUS kot metodo za oceno razširjenosti bolezni, lahko pa se uporablja za karakterizacijo jetrnih lezij v visoko usposobljenih, terciarnih centrih (11).

Jakost signala HCC je na MR T1 in T2-poudarjenih slikah različna, odvisna od prekrvavljenosti tumorja, regresivnih sprememb, vsebnosti glikogena v celičah in maščobne infiltracije. Najbolj pogosta kombinacija, prisotna v 54 % vseh primerov, je hipointenzivna lezija na T1- in hiperintenzivna lezija na T2-poudarjeni sliki. Občutljivost MR preiskave povečamo z uporabo hepatospecifičnega kontrastnega sredstva (Gd-EOB-DTPA), ki se kopiči v hepatocitih in se izloča v žolč. Značilno je, da so vse HCC-lezije hipointenzivne v hepatobiliarni fazi pri uporabi Gd-EOB-DTPA. Vzrok je odsotnost organskega anionskega prenašalca (OATP), ki se nahaja na sinusoidalni strani funkcionalnih hepatocitov, ki so pri HCC odsotni. V primerjavi s CT, z MR lahko ocenjujemo celično sestavo lezije (predkontrasne T2 in T1 sekvence, difuzija in hepatobiliarna faza pri uporabi hepatospecifičnega KS) in ne samo prekrvavljenost (dinamično slikanje) lezije.

Holangiokarcinom

CT s kontrastnim sredstvom je metoda izbora za neinvazivno ugotavljanje razširjenosti tumorja, nivoja obstrukcije, atrofije prizadetega jetrnega segmenta, prisotnosti metastaz, infiltracije žilnih struktur in s tem oceno operabilnosti tumorja. Z uporabo UZ in CT lahko določimo mesto pristopa za perkutane posege.

Duktalni adenokarcinom trebušne slinavke

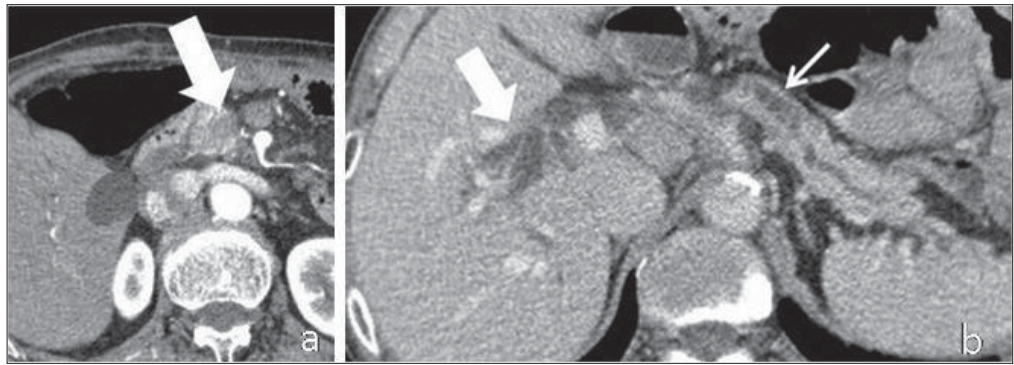
Duktalni adenokarcinom trebušne slinavke predstavlja velik diagnostični izziv, zlasti v kronično

spremenjenem pankreasu, saj je razlikovanje manjših tumorjev od fibroznih sprememb izredno zahtevno. S slikovnimi preiskavami postavimo diagnozo raka trebušne slinavke in ocenimo razširjenost bolezni. Prepoznati moramo bolnike, ki še nimajo razširjene oblike in so kandidati za operativno odstranitev.

Osnovna diagnostična preiskava, zlati pri bolnikih z zlatenico, je običajno UZ. Z UZ lahko ocenimo stanje žolčevodov, prisotnost ascitesa in jetrnih zasevkov ter pogosto tudi primarni tumor v trebušni slinavki. Tu je tumorska formacija običajno lokalizirana v glavi pankreasa, je hipoehogena glede na normalen parenhim. CT s KS je najpogosteje uporabljena preiskava za natančno zamejitev tumorja. MRI je preiskava s podobno občutljivostjo in specifičnostjo kot CT, vendar se manj uporablja zaradi cene in dostopnosti. Diagnozi sledi ocena razširjenosti bolezni, ki jo ocenimo na podlagi TNM sistema. V oceni lokalne napredovalosti se ocenjuje morfološke lastnosti tumorja ter njegovo preraščanje sosednjih organov in večjih žil ob pankreasu. V odsotnosti metastatske bolezni po NCCN smernicah (*National Comprehensive Cancer Network*) glede na lokacijo tumorja v trebušni slinavki in oceno vraščanja v žilje karcinome trebušne slinavke delimo na resektabilne, mejno resektabilne in neresektabilne (slika 3). Neresektabilni so tumorji, ki vraščajo v aorto in/ali okludirajo portalno veno oz. vraščajo v zgornjo mezenterično veno, tako da rekonstrukcija ni možna in/ali (glede na lokacijo tumorja) vraščajo v določeno peripankreatično žilje (2, 14). Pri morfoloških lastnostih tumorja opisujemo lokacijo, velikost in izgled v pankreatični fazi, podati moramo tudi morebitno razširitev pankreatičnega in/ali žolčnih vodov (2, 14, 15).

CT kriteriji vraščanja v žilje so bili določeni tako, da so visoko specifični in malo senzitivni, s čimer kurativno resekcijo omogočimo čim večjemu številu bolnikov. Vraščanje v peripankreatično žilje (trunkus celiakus, zgornja mezenterična arterija, skupna hepaticna arterija, aorta, portalna vena in zgornja mezenterična vena) ocenjujemo na transverzalnih rezih, pomagamo

si tudi z multiplanarnimi rekonstrukcijami. Verjetnost vraščanja v žilo je velika, če je tumor v več kot polovici oboda v stiku z žilo, če so konture žil neravne oz. je prisotna t.i. deformacija v obliki solze in/ali je žila zožena (14, 15).



Slika 3. Adenokarcinom trebušne slinavke. a) Na transverzalnih rezih CT trebuha je viden resektabilen tumor v glavi trebušne slinavke (puščica). b) Posledična dilatacija pankreatičnega voda (tanjša puščica) in žolčnihvodov (debela puščica).

Pomembno je opisati direktno vraščanje v okolne strukture, kot je želodec, tanko črevo ali kolon oz. mezokolon, ledvici, nadledvični žlezi ali vranica, saj je s kirurškim posegom možno odstraniti tumor in prizadeti organ.

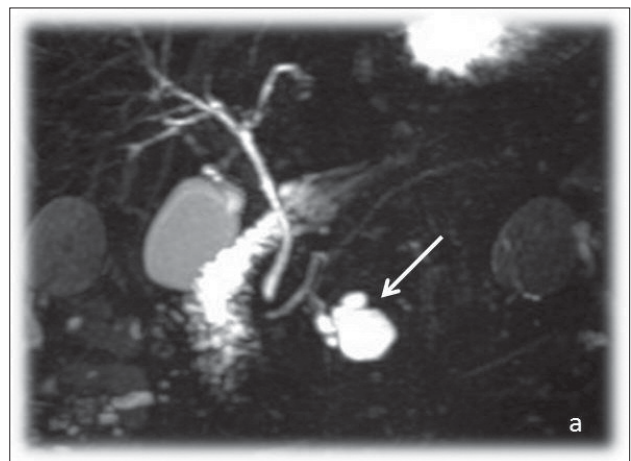
Vloga slikovnih preiskav v oceni prizadetosti bezgavk je pomembna, saj prisotnost oddaljenih bezgavk (npr. retroperitonealnih) pomeni metastatsko bolezen in s tem vpliva na resektabilnost. Patološke bezgavke na CT-ju so večje od 1 cm po krajši osi, okrogle oblike, heterogenega signala in/ali imajo centralno prisotno nekrozo.

V oceni metastatske bolezni gledamo predvsem jetrne zasevke in zasevke po peritoneju. Jetrni zasevki se kažejo kot dobro omejene mase z nizkimi atenuacijskimi vrednostmi v portalno-venski fazi. V primeru večjih lezij je diagnoza enostavna, težje pa je zaznati prisotnost zasevkov, manjših od 1 cm. Zasevke po peritoneju (peritonealne depozite) lahko vidimo neposredno kot mesta lokalne zadebelitve, posredno pa lahko o njih sklepamo ob prisotnosti ascitesa. Zaradi majhne velikosti je prepoznavanje peritonealnih depozitov pogosto težavno (14, 15).

Cistične spremembe trebušne slinavke

Vloga slikovno preiskovalnih metod je v odkrivanju in pravilni opredelitvi cističnih lezij z oceno radioloških znakov malignosti. Za opredelitev cist je

priporočena preiskava MRCP, ker nam boljše prikaže notranjo strukturo cist in prisotnost komunikacije z glavnim pankreatičnim vodom. S CT lahko sicer lažje odkrijemo kalcinacije, vendar ne moremo zanesljivo opredeliti komunikacije z glavnim pankreatičnim vodom. Najbolj pogosta cistična neoplazma je intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN) s 36 %, sledijo mucinozne cistične neoplazme z 20 %, serozni cistadenomi z 12 %, psevdociste se pojavljajo v 14 % (15, 16). Redkejši vzroki cist so solidni pseudopapilarni tumor trebušne slinavke, ciste v okviru policistične bolezni ledvic ali cistična degeneracija solidnih tumorjev. IPMN so mucinozne cistične neoplazme, ki se nahajajo bodisi v glavnem, bodisi v stranskih pankreatičnih vodih (slika 4). IPMN glavnih vodov prepoznamo, kadar je glavni vod širši od 5 mm in



Slika 4. Intraduktalna Papilarna Mucinozna Neoplazma (IPMN) a) MR holangiopankreatografija (MRCP) pokaže IPMN stranskega voda (puščica).

smo izključili druge vzroke razširitve. Izgled IPMN stranskih vodov je tipično opisan kot 'grozd na peclju'; sestavlja ga več manjših cist, ki so v povezavi z glavnim duktusom (slika 4). IPMN so premaligne oz. maligne spremembe. IPMN glavnega voda in mešani tip sta maligna v 60 %, IPMN stranskih vodov pa v 25 % (16). Pri starejših bolnikih, ki so slabši kandidati za operacijo, se lahko odločimo za spremljanje IPMN stranskih vodov, ki ne kaže radioloških znakov malignosti.

Radiološki znaki premalignih IPMN so velikost nad 3 cm, zadebeljena stena in/ali solidni nodularni vključki v cisti, ki se bravajo po KS, limfadenopatija, razširitev glavnega pankreatičnega voda med 5 in 9 mm ter nenadne zožitve pankreatičnega voda s pridruženo atrofijo pankreatičnega parenhima. Visoko rizični znaki, ki kažejo v smer malignosti IPMN, so razširitev glavnega voda nad 10 mm, prisotnost solidne komponente in pridružena obstruktivna zlatenica (16).

Serozne cistične neoplazme oziroma SCN so tudi pogostejše pri ženskah (75 %), največ med 50. in 70 letom. Nahajajo se lahko v celotnem poteku trebušne slinavke in ne komunicirajo z glavnim vodom. Klasično je ta sprememba mikrocistična, kar pomeni, da je sestavljena iz ogromnega števila zelo majhnih cist. V središču se lahko nahaja kalcinirana brazgotina (15, 16).

Rak želodca in debelaga črevesja

CT trebuha s kontrastnim sredstvom v treh fazah je metoda izbora pri (1) začetnem določanju stadija (stagingu) tumorjev želodca in širokega črevesja (razen rektuma), (2) oceni odgovora tumorjev prebavnega trakta na zdravljenje, (3) odkrivanju in ponovnem določanju stadija v primeru relapsa tumorjev prebavnega trakta po operacijah, (4) opredeljevanju možnih vzrokov odrinjenja organov prebavnega trakta in pritiskov od zunaj, ugotovljenih na rentgenskih preiskavah prebavnega trakta z barijevim sulfatom in (5) opredeljevanju tipnih abdominalnih mas (17).

Pri oceni razširjenosti tumorja tako lahko opredelimo, ali gre za: (1) intraluminalno maso brez zadebeljene stene, (2) zadebeljeno steno (fokalno ali difuzno) brez ekstramuralnega razraščanja tumorja, (3) invazijo tumorja v okolna mezenhimska tkiva, (4) zajetost regionalnih bezgavk in (5) metastaziranje v oddaljene organe, bezgavke ali druge strukture. CT trebuha je uporaben tudi pri planiranju in vodenju obsevanja in kemoterapije (17).

CT kolonografija je radiološka slikovno preiskovalna metoda za preiskovanje debelega črevesa in danke. Glavne indikacije za CT kolonografijo so: bolniki pri katerih kolonoskopija ni bila popolna (bolečina, močno zavito kolon); bolniki pri katerih kolonoskopija ni izvedljiva (potrebna sedacija, bolniki na antikoagulantnem zdravljenju); simptomatski bolniki (kri na blatu, hujšanje, anemija s pomanjkanjem železa); divertikuloza; bolniki, ki zavračajo kolonoskopijo (7, 8). CT kolonografija po evropskih smernicah trenutno ni metoda izbora za presejanje populacije za rakom debelega črevesa in danke, se pa lahko ponudi kot dodatna presejalna metoda, v kolikor za to obstaja katera od zgoraj naštetih indikacij (7).

Rak danke

Pri bolnikih s histološko potrjenim rakom danke mora biti opravljena MR preiskava medenice za lokalno zamejitev bolezni. Pri morfoloških lastnostih tumorja opisujemo lokacijo, oddaljenost tumorja in bezgavk od mezorektalne fascije (MRF), oddaljenosti tumorja od ano-kutane črte, oceno globine invazije tumorja (razlikovanju T3 od T4 stadija), kraniokavdalno zamejitev bolezni ter prikaz bezgavk v perirektalnem maščevju in bezgavk izven MRF (18). Pri oceni prizadetosti bezgavk upoštevamo velikost bezgavk, njihovo razmejitev od okolice, intenziteto signala znotraj bezgavke (pomembna uporaba MR difuzije). CT nima mesta pri lokalni oceni stadija karcinoma danke. Za oceno razširjenosti mora biti opravljena CT preiskava prsnega koša in trebuha z medenico.

Naključne lezije nadledvične žleze

V slikovni diagnostiki incidentalomov oz. naključnih lezij nadledvične žleze (NNL) se najpogosteje uporabljajo UZ, CT in MR. Strukturne lastnosti večine NNL niso dovolj specifične, da bi jih lahko karakterizirali samo s UZ-jem, predvsem zato ker je večina lezij ob odkritju majhnih (1–3 cm), njihova UZ slika pa je ista, ne glede na njihove histološke značilnosti. Pri vseh NNL je potrebno narediti CT, ki je metoda izbora za karakterizacijo.

Testi s slikanjem, občutljivim za lipide, izkoriščajo dejstvo, da 70 % nadledvičnih adenomov vsebuje veliko znotrajcelične maščobe (večinoma holesterola, maščobnih kislin in nevtralne maščobe), medtem ko jih skoraj vse maligne lezije ne vsebujejo (19). Dokazali so, da sta tehniki slikanja, občutljivega za lipide, nativni CT (brez kontrastnega sredstva) zelo učinkoviti za karakterizacijo te podskupine lezij. Prag 10 HE se uporablja kot standardna referenčna točka na slikah CT-ja brez KS, pri kateri se lahko adenomi, bogati z lipidi, ločijo od drugih nadledvičnih lezij. Pri bolnikih, ki imajo na nativnem CT > 10 HE je potrebna aplikacija kontrastnega sredstva (19).

CT s kontrastnim sredstvom je najbolj uporabna metoda za ločevanje adenomatoznih od neadenomatoznih lezij. Metoda temelji na tem, da se intravensko KS veliko hitreje (včasih že v 3 minutah) izplavi iz adenomatoznih kot neadenomatoznih lezij in da se vrednosti atenuacije CT-ja začnejo približevati njihovi vrednosti brez KS. Preiskavo naredimo v štirih fazah- nativni, arterijski, venski in zapozneli fazi po 15 minutah. V vsaki fazi preiskave izmerimo povprečne atenuacijskih vrednosti lezij. Če upoštevamo slike brez KS (nativna faza preiskave), se lahko izračuna vrednost APW (odstotek absolutnega izplavljanja). Če slike brez KS niso na razpolago, se je v klinični praksi pokazal za enako uporabnega izračun vrednosti RPW (odstotek relativnega izplavljanja). Katera koli lezija, pri kateri je vrednost RPW > 40 % (ali APW > 60 %), kaže na adenom, pri čemer sta občutljivost in spe-

cifičnost metode blizu 100 %. Lezije z vrednostjo RPW < 40 % (ali APW < 60 %) pri slikanju z zamikom 15 minut so skoraj vedno maligne (19).

Verjetno najkoristnejše načelo, ki lahko pomaga pri karakterizaciji NNL, je ocena katerih koli predhodnih rezultatov ustreznih testov s slikanjem. Kot splošno pravilo se lahko vsaka nadledvična lezija, katere velikost se poveča na zaporednih slikah (navadno opravljenih v razmiku šestih mesecev), obravnava kot maligna. Previdnost je potrebna pri nekaterih benignih lezijah (adenomih in mielolipomih), katerih velikost se lahko v redkih primerih sčasoma zelo malo poveča. Travmatska ali spontana (kot pri mielolipomih) krvavitev v nadledvično žlezo bo prav tako povzročila nenadno povečanje nadledvičnice. V praksi pa se katero koli povečanje navadno obravnava kot maligno, dokler se ne dokaže drugače, medtem ko stabilnost lezije kaže na benignost. Verjetnost, da bo nezdravljena maligna lezija na slikah v šestmesečnem sledenju stabilna, je zelo majhna.

ZAKLJUČEK

Radiološka slikovna diagnostika tumorjev trebuha se je v zadnjih letih močno spremenila. Ob nativnem rentgenogramu, ki ima omejeno diagnostično vrednost, danes večinoma uporabljamo UZ, MR in CT. S slikovno diagnostično obdelavo bolnikov s tumorji v trebuhu načrtujemo zdravljenje in vrednotimo njegovo uspešnost. Zaradi širjenja indikacij za CT preiskave in vse lažje dostopnosti pa čedalje večjo skrb zbuja tudi prejeta doza sevanja. Dobro sodelovanje med napotnim zdravnikom in radiologom je ključnega pomena za hitro, varno, najprimernejšo in zanesljivo diagnostiko.

Literatura

1. Fenchel S, Fleiter TR, Merkle EM. Multislice helical CT of the abdomen. *Eur Radiol* 2002;12 (Suppl. 2):S5–10.
2. Tirkes T, Menias CO, Sandrasegaran K. MR imaging techniques for pancreas. *Radiol Clin North Am* 2012;50(3):379–393.
3. Popovič P, Garbajs M, Štabuc B. Računalniška tomografija (CT) trebuha. Zbornik prispevkov. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino, 2011, str. 309–316.
4. Yong Eun Chung, Ki Whang Kim. Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging. *Ultrasonography* 2015; 34(1): 3–18
5. Sagara Y, Hara AK, Pavlicek W, Slva AC, Paden RG. Abdominal CT: Comparison of Low-Dose CT With Adaptive Statistical Iterative Reconstruction and Routine-Dose CT With Filtered Back Projection in 53 Patients. *Am. J. Roentgenol.* September 1, 2010 195:713–719.
6. ESUR Guidelines on Contrast media, dostopno na: <http://www.esur.org/Contrast-media.51.0.html#c267>.
7. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005;142:635–50.
8. Kavčič P, Rus Gadžijev B, Popovič P. CT kolonografija = CT colonography. *Gastroenterolog* 2015;19: 25–31.
9. Tirkes T, Sandrasegaran K, Sanyal R, Sherman S, Schmidt CM, Cote GA, Akisik F. Secretin-enhanced MR Cholangiopancreatography: Spectrum of Findings. *Radiographics* 2013;33:1899–1906.
10. Tirkes T, Menias CO, Sandrasegaran K. MR imaging techniques for pancreas. *Radiol Clin North Am* 2012;50(3):379–393.
11. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012; 56 (4): 908–43.
12. Popovič P. Vloga radiologije v diagnostiki in zdravljenju jetrnoceličnega karcinoma. *Medicinski razgledi* 2016;55(4):467–74.
13. Popovič P, Štabuc B, Janša R, Garbajs M. Survival of patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma treated with superselective transarterial chemoembolization using doxorubicin-loaded DC Bead under cone beam computed tomography control. *Radiology and oncology* 2016;50:418–426.
14. Rao SX, Zeng MS, Cheng WZ, Yao XZ, Jin DY, Ji Y. Small solid tumors (< or = 2 cm) of the pancreas: relative accuracy and differentiation of CT and MR imaging. *Hepatogastroenterology.* 2011 May–Jun;58(107–108):996–1001.
15. Košutič I, Garbajs M, Popovič P. Pomen radioloških preiskav v najpogostejših boleznih trebušne slinavke. *Gastroenterolog* 2017; 21:78–87.
16. Tanaka MA Fernández-del Castillo CB, Adsay VC et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012;12: 183–197.
17. Kim HJ, Kim AY, Oh ST, et al. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology* 2005;236(3):879–885
18. Nougaret, S., C. Reinhold, H. W. Mikhael, P. Rouanet, F. Bibeau and G. Brown. "The Use of MR Imaging in Treatment Planning for Patients with Rectal Carcinoma: Have You Checked the "DISTANCE"?" *Radiology* 20013; 268(2): 330–344.
19. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(5):1163–1168

Benigne in maligne lezije jeter

Focal liver lesions

Samo Plut*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 142–150

Ključne besede: fokalne lezije jeter, solidni tumorji jeter, cistične lezije jeter, jetrni absces, diagnostika, zdravljenje

Keywords: focal liver lesions, solid liver tumors, cystic liver lesions, liver abscess, diagnostic, treatment

POVZETEK

Fokalne lezije v jetrih so pogost vzrok za napotitev v gastroenterološko ambulanto. Odkrijemo jih pri bolnikih s hepatomegalijo, patološkimi jetrnimi testi, bolečino v trebuhu in hujšanjem. Vse bolj razširjene in dostopne slikovne diagnostične metode nam pogosto prikažejo asimptomatske lezije – incidentalome. Diferencialne diagnoze fokalnih jetrnih lezij so številne in vključujejo maligne solidne lezije (hepatocelični rak, holangiokarcinom in zasevki), benigne solidne lezije (adenom, hemangiom, fokalna nodularna hiperplazija), cistične lezije (biliarne ciste, hidatidne ciste in cistadenom) in abscese. Diagnostični postopki pri bolniku s fokalno lezijo v jetrih vključujejo natančno anamnezo, klinični pregled, laboratorijske preiskave in dodatno slikovno diagnostiko. Z razvojem natančnejših slikovnih diagnostičnih metod je velikokrat mogoče zanesljivo postaviti diagnozo brez biopsije fokalne lezije. Le ta pride v poštev, kadar s slikovnimi in laboratorijskimi preiskavami diagnoze ne potrdimo. Redko kljub biopsiji in slikovni diagnostiki diagnoze ne postavimo, v teh primerih je indicirana diagnostična kirurška resekcija. Potrjena

ABSTRACT

Focal liver lesions are a common reason for referral of the patient to gastroenterologist. They are often discovered in patients with hepatomegaly, abnormal liver function tests, abdominal pain and weight loss. Modern and accessible imaging diagnostic enables us to incidentally diagnose asymptomatic lesions – incidentalomas. Differential diagnosis of focal liver lesions are numerous and include malignant solid lesions (hepatocellular cancer, cholangiocarcinoma and liver metastases), benign solid lesions (adenoma, hemangioma, focal nodular hyperplasia), cystic lesions (biliary cysts, hydatid cysts and cistadenomas) and abscesses. Diagnostic workup of patients with focal lesions of the liver includes patient's history, clinical examination, laboratory tests and additional diagnostic imaging. Accurate imaging diagnostic methods are often sufficient to diagnose a focal lesion accurately, in uncertain cases either a biopsy or surgical resection is indicated. When the diagnosis is confirmed, different follow up options and treatment is considered. Some benign lesions are completely harmless and do not require any follow up, while other

*Samo Plut, dr. med.

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

E-pošta: samo.plut@kclj.si

diagnoza omogoča nadaljno obravnavo bolnika. Nekatere benigne lezije so povsem nenevarne in ne terjajo nadaljnega zdravljenja, pri drugih je potrebna nadaljna diagnostika in zdravljenje. Pri malignih fokalnih lezijah jeter pa je pomembna takojšnja obravnava.

UVOD

Fokalne lezije v jetrih so pogost vzrok za napotitev v gastroenterološko ambulanto. Sodobne in natančne slikovne diagnostične metode, ki so tudi vse bolj razširjene in dostopne, nam pogosto prikažejo lezije, ki kliničnih simptomov (še) ne povzročajo in jih najdemo naključno – incidentalomi (1). Po podatkih iz ZDA se je med 1996 in 2010 število opravljenih preiskav z ultrazvokom (UZ) *podvojilo* (iz 134/1000 bolnikov v letu 1996 na 230/1000 bolnikov v letu 2010, 3,9 % letna rast), število preiskav z računalniško tomografijo (CT) *potrojilo* (iz 52/1000 bolnikov v 1996 na 149/1000 bolnikov, 7,8 % letna rast), število preiskav z magnetno resonanco (MR) pa *početverilo* (iz 17/1000 bolnikov na 65/1000 bolnikov, 10 % letna rast) (2). Incidentalome v jetrih najdemo v do 33 % slikovnih diagnostičnih preiskav in v kar do 50 % obdukcij (3). Fokalne lezije v jetrih pa so lahko tudi simptomatske, pogosto jih odkrijemo ob diagnostični obdelavi bolnika z hepatomegalijo, patološkimi jetrnimi testi, bolečino v trebuhu in hujšanjem. Diferencialne diagnoze fokalnih jetrnih lezij so številne in vključujejo maligne solidne lezije, benigne solidne lezije ter cistične lezije in abscese. Diagnostična obdelava bolnika z fokalno lezijo v jetrih vključuje natančno anamnezo (osnovna maligna bolezen, jemanje oralne kontracepcije, kronična jetrna bolezen, okužba s virusom hepatitisa B ali C.), klinični pregled, laboratorijske preiskave in dodatno slikovno diagnostiko (1). Z laboratorijskimi preiskavami ocenimo splošno stanje bolnika (kompletna krvna slika, ocena ledvične funkcije, opredelitev morebitnega vnetja) in ocenimo stanje jeter (jetrni testi, testi sintetske funkcije jeter – določitev serumskega albumina in protrombin-

require further diagnosis and treatment. Malignant focal liver lesions merit immediate treatment.

skega časa) ter ga opredelimo po Child-Pugh lestvici. Serumski tumorski markerji so nam v pomoč pri bolnikih ki so preboleli maligno bolezen ali pri katerih sumimo na maligno etiologijo jetrne lezije (karcinoembrionalni antigen CEA, alfafetoprotein AFP ali karcinomski antigen 19-9 in drugi). UZ jeter je varna, cenovno ugodna in navadno najdostopnejša diagnostična metoda, zato jo navadno napravimo najprej, z uporabo kontrasta in elastografije pa jo še izboljšamo. CT preiskava nam omogoča prikaz celotnih jeter, za diagnostiko fokalnih lezij v jetrih je potrebno napraviti trifazni CT s KS (pozna arterijska faza, portalna faza in pozna arterijska faza). V primeru maligne lezije lahko s CT opredelimo stadij bolezni. Bolnika ob CT preiskavi obsevamo, ob injekciji kontrastnega sredstva pa lahko pride do alergijske reakcije ali poslabšanja okvare ledvične funkcije (kontrastna nefropatija). Z MR preiskavo se izognemo sevanju, bolj natančno kot s CT s KS ločimo med malignimi in benignimi lezijami. MR je bolj specifična za diagnozo fokalne nodularne hiperplazije (FNH) in fokalne eozinofilne infiltracije, specifičnost za hemangiome in jetrnocelični rak (HCC) pa je enaka (3). Z razvojem natančnejših slikovnih diagnostičnih metod, je velikokrat možno zanesljivo postaviti diagnozo brez biopsije fokalne lezije. Le ta pride v poštev, ko s slikovnimi in laboratorijskimi preiskavami diagnoze ne potrdimo. Redko kljub biopsiji in slikovni diagnostiki diagnoze ne postavimo, v teh primerih je indicirana kirurška diagnostična resekcija.

Potrjena diagnoza omogoča nadaljno obravnavo bolnika. Klasifikacija benignih fokalnih lezij v jetrih je opisana v tabeli 1. Nekatere benigne lezije so povsem nenevarne in ne terjajo nadaljnega zdra-

vljenja, pri drugih je potrebna nadaljna diagnostika in zdravljenje. Pri malignih fokalnih lezijah jeter pa je pomembna takojšnja obravnava (tabela 2).

Tabela 1. Klasifikacija benignih fokalnih lezij v jetrih (povzeto po (5))

<p>BENIGNI SOLIDNI TUMORJI</p> <ul style="list-style-type: none"> - EPITELIJSKI TUMORJI <ul style="list-style-type: none"> • HEPATOCELIČNI: nodularna transformacija, fokalna nodularna hiperplazija, hepatocelični adenom • HOLANGIOCELIČNI: holangiocelični adenom, biliarni cistadenom - MEZENHIMSKI TUMORJI <ul style="list-style-type: none"> • TUMORJI MAŠČOBNIH CELIC: lipom, mielolipom, angiomiolipom • MIŠIČNI TUMORJI: leiomiom • ŽILNI TUMORJI: infantilni hemagioendoteliom, kavernozi hemangiomi, peliosis hepatis • TUMORJI MEZOTELIJSKIH CELIC: benigni mezoteliom - MEŠANI MEZENHIMSKI IN EPITELIJSKI TUMORJI: mezenhimski hamartom, benigni teratom - DRUGI REDKI TUMORJI: heterotopija pankreasa, vnetni pseudotumor, ektopični tumor nadledvičnice (angl. adrenal rest tumor) <p>ABSCESI</p> <ul style="list-style-type: none"> - piogeni absces - amebni absces <p>CISTE</p> <ul style="list-style-type: none"> - enostavne ciste - hidatidne ciste - policistična bolezen jeter - cistadenom

Tabela 2. Fokalne lezije v jetrih in nadaljna obravnava

<p>BENIGNE LEZIJE, KI NE POTREBUJEJO NADALJNEGA ZDRAVLJENJA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemangiomi - Fokalna nodularna hiperplazija - Enostavne biliarne ciste - Fokalne maščobne lezije - Leiomiomi - Lipomi <p>BENIGNE LEZIJE, KI POTREBUJEJO NADALJNO DIAGNOSTIKO IN ZDRAVLJENJE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenom, adenomatoza - Biliarni cistadenom - Absces (piogeni ali amebni) - Ehinokokna cista - Granulomatozamo vnetje - Vnetni psevdotumor <p>MALIGNE LEZIJE, KJER JE POTREBNA TAKOJŠNJA OBRAVNAVA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metastaze - Hepatocelični rak - Holangiokarcinom - Biliarni cistadenokarcinom - Limfom - Hepatični angiosarkom

SOLIDNE BENIGNE LEZIJE JETER

Hemangiomi

Je najpogostejša benigna fokalna lezija jeter, po podatkih avtopsijjskih študij so hemangiomi prisotni pri 20 % vseh ljudi (4). Večinoma so asimptomatski, prevalenca klinično pomembnih hemagiomov je okoli 1.5 % (1). Pogosteje se pojavljajo pri ženskah (1,5–5:1), v 30 % so v jetrih prisotni multipli hemangiomi. Imajo tipični izgled na UZ (ostro omejena homogena hiperehogena lezija), v primeru atipičnega izgleda je v pomoč UZ preiskava s kontrastom in magnetno resonančna preiskava (MRI) jeter, ki je najboljša dia-

gnostična metoda za opredelitev hemangiomov s specifičnostjo in občutljivostjo preko 90 % (4). V redkih primerih, ko slikovna diagnostika ni nedvoumna je v pomoč UZ vodena biopsija lezije, če pa le ta leži tik ob jetrni kapsuli je indicirana laparoskopska biopsija. Navadno dosežejo velikost do 4 cm, lahko pa zrastejo tudi do 20 cm. Tudi zelo veliki hemangiomi so dostikrat povsem asimptomatski. Redno spremljanje oz. kontrole tipičnih asimptomatskih hemangiomov ni potrebno, malignega potenciala hemangiomi nimajo. V 15 % pa povzročajo simptome zaradi pritiska na sosednje strukture, rupturirajo ali trombozirajo. Veliki hemangiomi so lahko vzrok za zelo redek Kasabach-Meritt sindrom (trombocitopenija, porabna koagulopatija, purpura), ki je življenje ogrožujoče stanje in terja čimprejše zdravljenje hemangioma. Možne metode zdravljenja so transarterijska embolizacija hemangioma ali kirurška resekcija. V primeru velikih ali neresektabilnih simptomatskih hemangiomov je indicirana presaditev jeter.

Fokalna nodularna hiperplazija (FNH)

Je drugi najpogostejši benigni tumor jeter s prevalenco 0,4–3 %. Prevalenca klinično pomembnih FNH je bistveno manjša, 0,03 % (4). Najpogosteje (v skoraj 90 %) najdemo FNH pri ženskah v rodni dobi, gre ponavadi za solitarne lezije manjše od 5 cm. V 20–30 % najdemo multiple lezije, v 20 % so pri bolnikih ob FNH prisotni še hemangiomi. Etiološko gre za hiperplastično reakcijo na arterijsko transformacijo. Ni dokazane povezave med FNH in nosečnostjo ali uporabo hormonske kontracepcije. Slikovne preiskave prikažejo dobro omejeno okroglo lezijo brez kapsule s centralno fibrozno brazgotino (distrofične arterijske žile) in značilno kolesasto strukturo. MRI je najnatančnejša diagnostična metoda, dodatno občutljivost pridobimo z aplikacijo kontrastnega sredstva (občutljivost 92–97 %, specifičnost 91–100 %). Za boljšo opredelitev lezije manjše od 3 cm se priporoča UZ s kontrastom. Redko je (v primeru atipične slikovne diagnostike) potrebna jetrna biopsija. FNH maligno ne alterira, redno spremljanje ni potrebno, zdravljenje je potrebno le v zelo redkih simptomatskih primerih.

Hepatocelični adenom (HCA)

Redkejši benigni tumor, pogostnost je 10x manjša od FNH. Pogostejši je pri ženskah med 35 in 40 letom. Je dokazano povezan z jemanjem oralne kontracepcije pri ženskah (30–40 krat večja incidenca) in uporabo anabolnih steroidov pri moških. Pogostejši je pri debelih z metaboličnim sindromom, bolnikih s hormonskimi motnjami (sindrom policističnih ovarijev, Klinefelterjev sindrom), bolnikih z glikogenozami, motnjami presnove železa in diabetesom. Prenehanje uporabe hormonske kontracepcije ali optimizacija metaboličnega sindroma je povezano z regresijo bolezni (zmanjšanje velikost in števila lezij) (4). Navadno so lezije solitarne, v 12–30 % so prisotni multipli tumorji. Če je le teh več kot 10 gre za jetrno adenomatozo (5). Mikroskopsko gre za proliferacijo drobno diferenciranih hepatocitov brez žolčevodov in klasične jetrne portalne strukture. V veliki večini gre za asimptomatske lezije, lahko pa povzročijo simptome pritiska ali bolečine, pri lezijah večjih od 5 cm lahko pride do spontane rupture in krvavitve. Maligna transformacija je relativno redka (4–10 %) Po Bordojski klasifikaciji (8) delimo jetrne adenoma na 4 podtip: H-HCA (inaktiviran HNF-1a, 30–40 % vseh HCA) z namanjšim malignim potencialom, I-HCA (vnetni podtip, 40–55 % HCA), b-HCA z največjih malignim potencialom (aktivirana mutacija - katenina, 10–20 % HCA) ter neopredeljeni HCA (brez mutacij ali značilne slike). Vsak molekularni podtip ima svoje značilnosti na slikovnih preiskavah (UZ, CT in MRI s KS), najustreznejša metoda za diagnostiko je MRI s KS. Indikacije za kirurško zdravljenje so HCA večji kot 5 cm (zaradi tveganja za rupturo, krvavitev in maligno transformacijo), zaradi višjega malignega potenciala so indicirane resekcije HCA pri moških (večji delež b-HCA). Nujno je prenehanje hormonske terapije, kontrola metaboličnega sindroma (redukcija oz. normalizacija telesne teže) ter redno vsaj letno spremljanje s slikovnimi metodami. Biopsija lezije ali resekcija manjših lezij je indicirana v primeru diagnostičnega dvoma. Pri nosečnicah z HCA je tumor potrebno intenzivno slediti (na 6–12 tednov), v primeru rasti

tumorja je indicirana embolizacija, pred 24. tedni gestacije pa v izogib sevanju ob embolizaciji kirurška resekcija.

Nodularna regenerativna hiperplazija (NRH)

Benigna proliferacija hepatocitov, ki je povezana s številnimi boleznimi in stanji (limfoproliferativna obolenja, revmatološke bolezni, po presaditvi organov ali po kemoterapiji). Normalno strukturo jeter zamenjajo regenerativni vozlički. Prevalenca je 2 %. Bolniki so večinoma asimptomatski, lahko pa pride do portalne hipertenzije, hepatomegalije ali povišnih vrednostih jetrnih testov. Zdravljenje je konzervativno in simptomatsko. Pri jetrni odpovedi pride v poštev presaditev jeter.

JETRNI ABSCESI

Najpogostejši vzrok oz. origo piogenih jetrnih abscesov so bolezni biliarnega trakta – holangiogeni razsoj - holedoholitijaza, holangitis, maligna biliarna obstrukcija. Hematogeni origo je lahko divertikulitis, pankreatitis ali appendicitis. V 10–20 % so abscesi v jetrih hematogenega izvora ob bakterijskem endokarditisu, urosepsi, osteomielitisu ali pljučnici. Značilna klinična slika je vročina, bolečina v trebuhu, mrzlica. V laboratorijskih izidih so povišani vnetni parametri (CRP, L). Slikovna diagnostika (UZ in CT s KS) sta značilni. Zdravimo jih če se le da usmerjeno z antibiotiki in drenažo (perkutana aspiracija ali drenaža). V primeru holangiogenih abscesov je potrebna enoskopska retrogradna pankreatiko holangiografija (ERCP) ali perkutana transhepatična biliarna drenaža (PTBD). Redko je potrebno kirurško zdravljenje.

Okužba s *Entamoeba histolytica* je lahko vzrok za jetrni absces, ti so navadno lokalizirani v desnih jetrih. Diagnostični metodi sta UZ in CT s KS, amebo potrdimo s serološkim testom krvi. Ameboide abscese zdravimo z antibiotiki (metronidazol). Drenaža ali operativno zdravljenje sta indicirani le pri redkih bolnikih, pri katerih ob konzervativni terapiji ni izboljšanja (4, 5).

BENIGNE CISTIČNE LEZIJE JETER

Hidatidna cista (ehinokokna cista)

Posledica okužbe s *Echinococcus granulosus* ali *multilocularis*. Parazit živi na živalih (psi, ovce, koze). Človek se okuži nehote z zaužitjem jajčec. Hidatidne ciste so lahko unilocularne ali multilokularne in imajo značilen izgled na slikovnih diagnostičnih preiskavah, serološka preiskava potrди diagnozo. Zaradi možnosti anafilaksije in diseminacije je takojšnja perkutana aspiracija oz. drenaža kontraindicirana, zdravimo medikamentozno (albendazol), nato pa cisto bodisi dreniramo ali kirurško operiramo (4, 5).

Enostavna biliarna cista

Prirojene malformacije aberantnih žolčnih vodov, ki ne komunicirajo z biliarnim drevesom. Prevalenca je 15–18 % (1). Lahko so velike do 20 cm premera, vsebujejo serozno žolčno tekočino. Pogostejše so pri ženskah in starejših od 50 let. Večinoma so asimptomatske. Nekateri bolniki občutijo bolečino ali imajo težava zaradi pritiskanja ciste na sosednje organe. Zapleti so redki (ruptura, krvavitev v cisto, okužba). Morfološko jih opredelimo z UZ preiskavo, v primeru nejasne diagnoze pride v poštev CT s KS. Velike simptomatske ciste zdravimo kirurško (domektomija), s perkutano aspiracijo in sklerozacijo (4, 5).

Policistična bolezen jeter

Avtosomno dominantna bolezen. Lahko so ciste jeter prisotne v sklopu policistične bolezni ledvic, lahko gre le za policistično bolezen jeter. Za bolezen so značilne številne ciste, ki lahko praktično popolnoma prerastejo parenhim jeter. Etiološko in morfološko gre za enostavne biliarne ciste. Podobna je tudi klinična slika in nadajne vodenje. Pri obsežni bolezni pride v poštev tudi presaditev jeter (4, 5).

Cistadenom

Redke, solitarne, multilokularne lezije. Najpogostejše jih najdemo pri ženskah v srednjih letih,

navadno kot incidentalome. Diagnozo postavimo s UZ ali CT s KS. Imajo visok maligni potencial (30 %) in alterirajo v cisadenokarcinom, zato jih zdravimo s kirurško resekcijo (5).

MALIGNNE LEZIJE JETER

Jetra so pogosta tarča rakave bolezni, v njih vzniknejo primarni tumorji (najpogosteje jetrnocelični rak in holangiokarcinom) ali pa gre za sekundarne tumorje – zasevke oz. oddaljene metastaze (najpogosteje gre za zasevke kolorektalnega raka in adenokarcinoma trebušne slinavke, pa tudi številnih drugih rakov).

Hepatocelični karcinom (HCC)

HCC je najpogostejši primarni rak jeter, obolevnost za njim pa zadnja desetletja narašča. Petletno preživetje je kljub zdravljenju slabo in znaša 8 %. Incidenca v Sloveniji je 5/100.000 prebivalcev. Vznik HCC je najpogosteje povezan s kroničnim

virusnim hepatitisom B (za HCC jih zbolijo 3–8 % letno) ali C (3–5 % letno) in napredovalo primarno biliarno cirozo (3–5 % letno); le nekoliko manj so ogroženi bolniki s cirozo drugih etiologij. Redkejši vzroki za nastanek HCC so avtoimunski hepatitis, primarna biliarna ciroza in nealkoholni steatohepatitis (NASH) (9). Skoraj 90 % bolnikov s HCC ima cirozo jeter, le pri bolnikih s kroničnim virusnim hepatitisom B se HCC pojavi pred nastopom jetrne ciroze.

Ker je klinična slika neznačilna bolezen pogosto odkrijemo pozno. Redni ultrazvočni pregledi trebuha (opravljeni vsakih 6 mesecev) pri bolnikih z visokim tveganjem za nastanek HCC omogočajo zgodnjo prepoznavo bolezni in zato dokazano vplivajo na uspešnost zdravljenja in preživetje bolnikov. Bolnikov, katerim specifičnega zdravljenja HCC zaradi napredovalosti jetrne ciroze ne moremo nuditi (Child-Pough C, ki niso morebitni kandidati za presaditev jeter) v program zgodnjega odkrivanja ne vključujemo (10). Določanje serum-

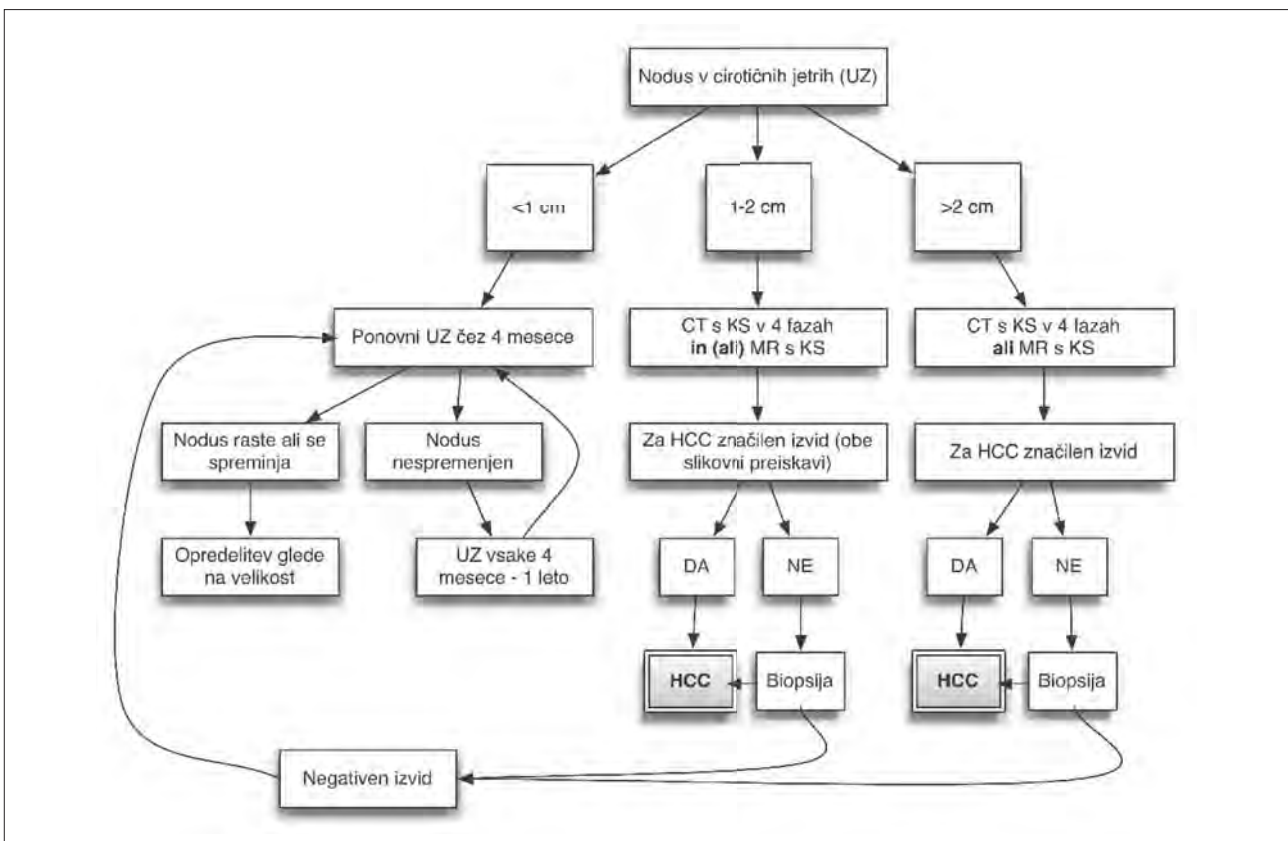


Diagram 1. Diagnostika hepatoceličnega karcinoma.

ske koncentracije alfa-fetoproteina (AFP) se zaradi nezadostne diagnostične vrednosti ni izkazalo za koristno v presejanju za HCC. Diagnostična obravnava lezije v jetrih sumljive za HCC je odvisna od njene velikosti (Diagram 1). Radiološke diagnostične metode za diagnostiko HCC so UZ, CT in MRI s kontrastnim sredstvom. Imajo visoko specifičnost in nekoliko nižjo občutljivost, kar še posebno velja za manjše lezije. Biopsija jetrne lezije je indicirana pri tistih v necirotičnih jetrih in tistih, kjer postavitve diagnoze HCC ni mogoča z uporabo kombinacije slikovnih preiskav. Za izbiro načina zdravljenja so ključni razširjenost tumorja, splošno zdravstveno stanje bolnika in stopnja jetrne okvare. Te kriterije vključuje razvrstitev Barcelona

Clinic Liver Cancer (BCLC), ki določi stadij bolezni in tako opredeli začetni pristop k zdravljenju (Diagram 2). Child-Pughova shema točkovanja, ki zajema tako klinične, kot laboratorijske kazalce jetrnega delovanja, omogoča razvrstitev bolnikov s kronično jetrno okvaro v tri prognostične razrede (A, B in C). (10)

Kirurška resekcija omogoča kurativno zdravljenje HCC pri bolnikih z ohranjeno funkcijo (Child-Pugh A) z visokim 70 % preživetjem, vendar veliko verjetnostjo ponovitve oz ponovnega vznika HCC (več kot 70 % v 5 letih). Presaditev jeter omogoči odstranitev tako zaznanih, kot tudi drobnih, nezaznanih tumorjev in hkrati predstavlja najboljše zdravljenje

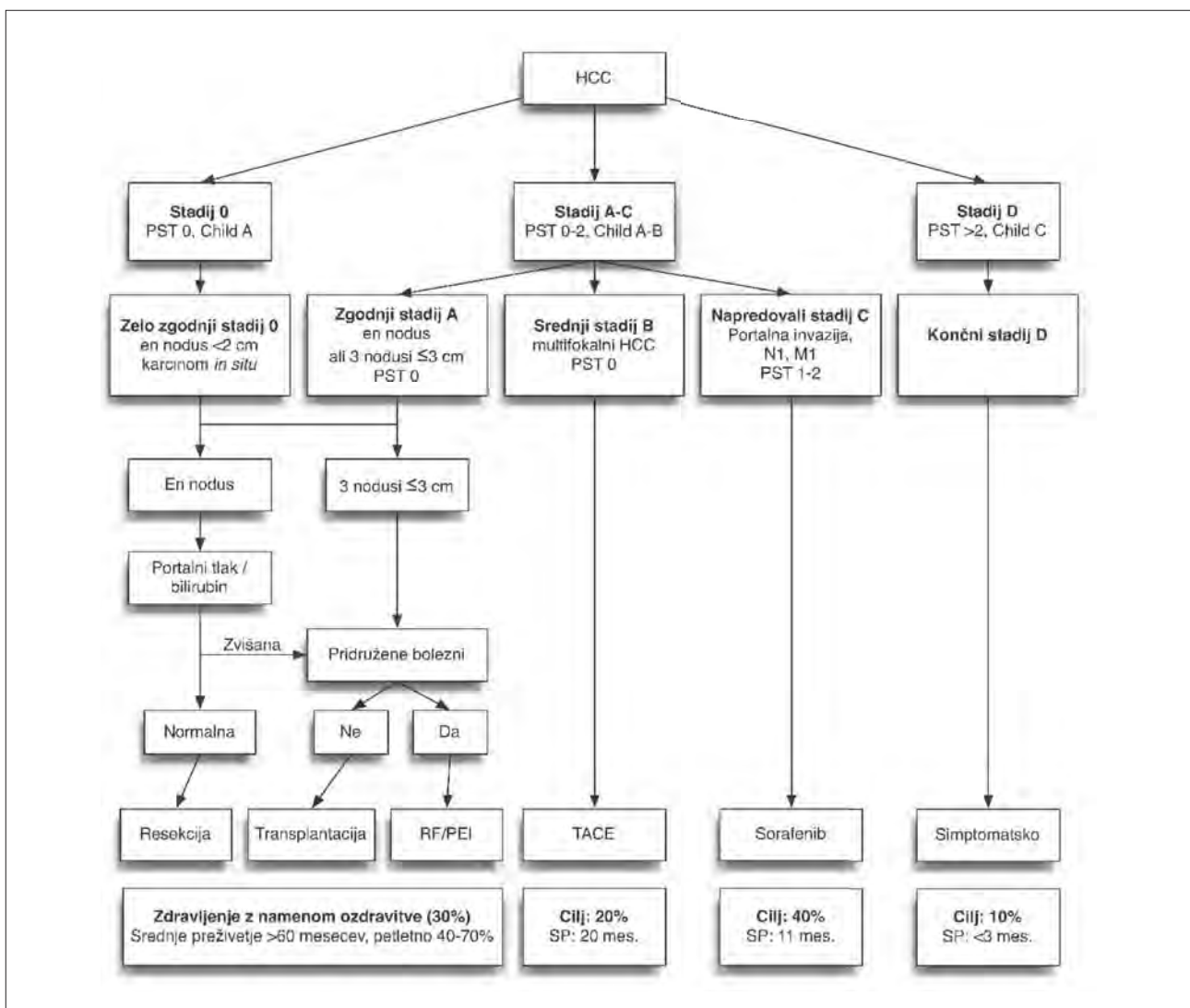


Diagram 2. Stadij in zdravljenje jetrnoceličnega raka (Barcelona clinic liver cancer - BCLC) PEI - alkoholna sklerozacija tumorja, RFA - radiofrekvenčna ablacija, TACE - transarterijska kemoembolizacija.

jetrne ciroze. Indicirana je pri bolnikih, ki ustrezajo milanskim kriterijem (en sam tumor velikosti do 5 cm ali tri tumorje velikosti 3 cm ali manj), ki zaradi slabše jetrne funkcije niso kandidati za resekcijo (Child-Pugh B ali C). Lokalno zdravljenje (radiofrekvenčna ablacija (RFA), in transarterijska kemoembolizacija (TACE)) povzroči usmerjeni propad tumorskih celic in je namenjeno bolnikom, pri katerih resekcija ali transplantacija nista mogoči. TACE ima svoje mesto tudi v premostitvenem zdravljenju bolnikov s HCC, ki čakajo na presaditev jeter. Sistemsko zdravljenje s sorafenibom (inhibitor proteinskih kinaz) je priporočeno za zdravljenje bolnikov z ohranjeno jetrno funkcijo (Child-Pugh A ali B) in metastatsko boleznijo (6, 10).

Holangiokarcinom (CHC)

Je rak žolčnih izvodil, drugi najpogostejši primarni jetrni tumor. Dejavniki tveganja za CHC so primarni sklerozantni holangitis (PSC), kronični holangitis in kronična vnetna črevesna bolezen. Poglavitni klinični znaki so posledica biliarne obstrukcije (ikterus, aholično blato, temen urin in pruritus) in sistemski znaki maligne bolezni (utrujenost, slabost, hujšanje). Ob postavitvi diagnoze je navadno bolezen že v napredovali fazi. Tumorski marker CA19-9 je povišan pri 85 % bolnikov z napredovalim CHC, občutljivost (40–70 %) in specifičnost (50–80 %) sta relativno nizki. Pogosto je povišan ob biliarni obstrukciji, zato ga moramo določiti k je le ta razrešena. Za presejanje določanje tumorskega markerja ni indicirano. Prva diagnostična metoda je UZ trebuha, ki lahko prikaže tumor in posledično biliarno obstrukcijo. Za potrditev diagnoze in oceno lokalne razširjenosti (predvsem glede na vaskularne strukture) napravimo CT s kontrastom ali MRI, s katerim opredelimo tumor in morebitne zasevke. Z Bismuthovo klasifikacijo opredelimo anatomsko lego tumorja. Holangiografija ali, bolje, MRCP imata pomembno vlogo v predoperativni pripravi, saj omogočata lokalno zamejitev tumorja glede na potek žolčevodov, in omogočata načrtovanje kirurške resekcije, ki je edino kurativno zdravljenje. Kirurška resekcija je možna pri manj kot tretjini bol-

nikov, kljub resekciji je prognoza slaba s petletnim preživetjem med 20–40 %. ERCP nam omogoča citološko krtačenje in/ali biopsijo in s tem histološko potrditev maligne bolezni pred paliativnim kemoterapevtskim zdravljenjem. V paliativni obravnavi ima pomembno mesto vzpostavitev biliarne drenaže, ki jo napravimo endoskopsko ob ERCP z vstavitvijo samoraztezne opornice, ali s perkutano transhepatično biliarno drenažo (PTBD), ki nam omogoča vstavitve zunanjje in/ali notranje drenaže ter samorazteze opornice. Presejanje za CHC je smiselno le pri bolnikih s primarnim sklerozantnim holangitisom z rednimi laboratorijskimi kontrolami jetrnih testov, tumorskega markerja CA19-9 in UZ ali MRCP na 6–12 mesecev. Prevencija CHC z ursodeoksiholno kislino se ni izkazala za učinkovito in se ne priporoča (6, 11).

Jetrni zasevki

So najpogostejši jetrni tumor. Najpogosteje je primarni tumor v debelem črevesu in danki, v 50 % so jetrni zasevki posledica primarnih tumorjev prebavil, v jetra pa zasevajo tudi rak dojke, jajčnikov, pljuč in ledvic. Navadno najdemo jetrne zasevke z UZ preiskavo, ki je tudi najbolj dostopna. CT s kontrastom bolje opredeli jetrne zasevke z občutljivostjo 93 % in specifičnostjo skoraj 100 % (11). Pristop k zdravljenju jetrnih zasevkov je odvisen od primarnega tumorja.

Literatura

1. Marrero JA, Ahn J, Rajander Reddy K et al. ACG Clinical guideline: The Diagnosis and Management of Focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1328–1347.
2. Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Johnson E et al. Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated health care systems, 1996–2010. *JAMA* 2012;307:2400–9.
3. Algarni AA, Alshuhri AH, Majed MA et al. Focal liver lesions found incidentally. *World J Hepatol* 2016 March 28; 8(9): 446–451.
4. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* (2016).
5. Skouras C, Mole DJ. Benign liver lesions. *Surgery (Oxford)* 2014;32(12): 648–654.
6. Hughes M, Harrison EM. Malignant liver tumors. *Surgery (Oxford)* 2014;32(12): 655–660.
7. Cassinotto C et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma: An update on international guidelines. *Diagn Interv Imaging* 2017;98:379–391.
8. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515–524.
9. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35–S50.
10. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(5):599–641.
11. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update *Gut* 2012;61:1657–1669.
12. Chezmar JL, Rumancik WM, Megibow AJ, Hulnick DH, Nelson RC, Bernardino ME. Liver and abdominal screening in patients with cancer: CT versus MR imaging. *Radiology*. 1988;168:43–7.

Kirurško zdravljenje tumorjev jeter

Surgical treatment of liver tumors

Arpad Ivanecz*, Stojan Potrč

Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Maribor

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 151–161

Ključne besede: resekcija jeter, tumorji jeter, zapleti, smrtnost, preživetje

Keywords: liver resection, hepatic tumors, morbidity, mortality, survival

IZVLEČEK

Resekcija jeter je vodilna metoda zdravljenja pri izbranih bolnikih s primarnimi in sekundarnimi tumorji jeter. Uvedba sodobnih kirurških tehnik in napredek anesteziološkega nadzora so pripomogle k večji varnosti operacij. Vendar kirurgovo poznavanje temeljnih načel operacije jeter ostaja najbolj pomemben dejavnik, ki vpliva na ugoden izid zdravljenja. Zaplete in smrtnost po operaciji lahko znižamo s pravilno izbiro bolnikov, z upoštevanjem anatomije in izmerjene prostornine jeter ter z optimalnim pristopom in tehnično izvedbo resekcije. Danes je v vodilnih centrih delež 90-dnevne smrtnosti po resekciji jeter manj kot 5 % in popolna resekcija z negativnimi varnostnim robom se bliža visokim 90 %. Malo verjetno je, da bomo takšne odlične dosežke bistveno popravili, kajti meje kirurškega zdravljenja ne prestando premikamo navzgor. Zato sta nova cilja kirurgije jeter zmanjšanje števila zapletov in pospešeno okrevanje. V prispevku so prikazana splošna načela varnega in popolnega kirurškega zdravljenja tumorjev jeter.

ABSTRACT

Liver resection is the first-line treatment in selected patients with primary or metastatic hepatic tumors. In recent decades, refinements in surgical techniques and in perioperative patient care have improved the safety of liver resection. However, the most important factor influencing outcomes after liver resection is the surgeon's knowledge of the basic surgical principles pertaining to the procedure. Postoperative morbidity and mortality rates can be reduced by proper patient selection, attention to liver anatomy and volumetry, and use of the optimal approach and technique for resection. At large-volume centers, the 90-day mortality rates after liver resection are now less than 5 %, and the rate of complete resections with negative margins is approaching 90 %. These rates are not likely to be substantially further improved, especially as the limits of resectability are continually being pushed; therefore, low morbidity rates and early recovery will have to be considered as the new primary endpoints. In this article the general principles pertaining to the safe and complete resection of liver tumors are reported.

*Doc. dr. Arpad Ivanecz, dr.med.,

Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

E-pošta: arpad.ivanecz@ukc-mb.si

UVOD

Tumorje jeter delimo na benigne in maligne. Maligni tumorji so lahko primarni ali sekundarni (zasevki). Benigne jetrne tumorje operiramo le izjemoma. Kirurško zdravljenje je edina terapija, ki pri številnih malignih tumorjih jeter nudi trajno možnost ozdravitve (1). Namen prispevka je opisati najpogostejše tumorje jeter, predstaviti indikacije za operacijo in pripravo bolnika na poseg, opisati vrste resekcij in prikazati lastne rezultate.

BENIGNI TUMORJI JETER

Najpogostejši benigni tumorji jeter so hemangiomi, adenomi in fokalna nodularna hiperplazija (FNH). Pojavljajo se neodvisno od kroničnih jetrnih bolezn. Običajno ne povzročajo simptomov. Ob razmahu ultrazvočne diagnostike jih odkrijemo pogosteje. Večino takšnih sprememb v jetrih odkrijemo naključno pri diagnostiki in zamejitvi drugih bolezn. Npr. pacient ima visok pritisk in ga v sklopu obravnave zaradi tega pošljemo na ultrazvočno preiskavo trebuha, pri kateri ugotovimo tumorske spremembe v jetrih. Npr. pacient ima dokazan rak prostate in slikovne preiskave, ki jih naredimo zaradi zamejitve bolezn pokažejo benigni tumor jeter. Včasih predstavljajo diferencialno diagnostični problem, kajti ločiti jih je treba od malignih tumorjev. Moderna slikovna diagnostika v večini primerov omogoča potrditev diagnoze po ne-invazivni poti. Biopsija jeter je redkokdaj potrebna in je v primeru hemangioma zaradi nevarnosti krvavitve tudi kontraindicirana.

Hemangiomi

Hemangiomi so žilni tumorji, ki so kapilarni in navadno majhni ter številni, ali kavernozi, ki so lahko zelo veliki. Indikacija za operacijo je tako velik hemangiom, da povzroča simptome. Vrsta jetrne resekcije je odvisna od velikosti in lokacije hemangioma. Zadostuje enukleacija, ker gre za benigni tumor, ki ima psevdokapsulo, včasih pa naredimo tipično anatomsko odstranitev dela jeter. Večino pacientov le spremljamo in jih ni potrebno operirati.

Adenomi

Adenomi so benigni jetrni tumorji, ki so dobro prekrvljeni in pogosto povezani s hormonskim delovanjem. Sicer redko, vendar imajo maligni potencial. Običajno se pojavljajo v mlajši starostni dobi in pogosteje pri ženskah. Znana je vzročna povezava z jemanjem hormonskih preparatov: kontracepcijskih tablet in steroidnih anabolikov. V takšnih primerih je v diferencialni diagnozi tumor manj sumljiv za karcinom in po prenehanju jemanja hormonskih tablet pogosto spontano izginejo. Kadar ne izginejo jih operiramo. Operiramo jih tudi, ko jih odkrijemo in dokažemo da rastejo. Majhne spremembe (3cm) lahko v začetku spremljamo, kajti možnost pojava zapletov je majhna. Pri tumorjih, ki so večji od 4cm se lahko pojavijo zapleti, ki so: krvavitev in preobrazba v karcinom. Najbolje je opraviti anatomsko segmentno usmerjeno odstranitev jeter.

Fokalna nodularna hiperplazija

Fokalna nodularna hiperplazija (FNH) je benigna sprememba, za katero sta značilna fibrozno zvezdasto jedro in spremenjena razporeditev sicer normalnih jetrnih celic. Spremembo je celo bolj smiselno opredeliti kot regenerativni proces kot jetrni tumor. Ni dokazov o povezavi z jemanjem hormonskih preparatov. Nima malignega potenciala. Praviloma se pojavi pri ženskah. Ne glede na velikost in število sprememb, če lezije ne povzročajo simptomov in je diagnozo z gotovostjo potrjena ni nobene indikacije za operacijo. Operiramo le izjemoma, v primeru simptomov ali nejasne diagnoze (2).

MALIGNI TUMORJI JETER

Maligni tumorji jeter so primarni ali sekundarni (zasevki). Primarni maligni tumorji jeter se razvijajo iz celičnih elementov jeter, najpogosteje kot hepatocelčni karcinom (HCC), redkeje kot holangiocelularni karcinom (CHC). Zelo redki so primarni mezenhimski tumorji jeter (3).

Hepatocelični karcinom

HCC največkrat zraste iz jetrnih celic v kronično bolezensko spremenjenih jetrih (kronični hepatitis ali ciroza). Hitro vrašča v portalne vene in se širi po jetrih prek satelitskih portalnih malignih trombov. Tumor lahko vznikne tudi v več žariščih hkrati (multifokalni vznik, ker je ciroza jeter predrakavo stanje). Kirurško zdravljenje (resekcija ali transplantacija jeter) je edina možnost ozdravitve in dolgoročnega preživetja. Indikacija za operacijo je odstranljiv tumor ob primernem stanju jetrnega tkiva, kajti po operaciji mora ostati dovolj funkcionalno sposobnih jeter. HCC je treba zaradi širjenja po portalnem sistemu odstraniti z anatomsko segmentno usmerjeno resekcijo jeter. Kadar gre za napredovalo cirozo pride v poštev presaditev jeter. Če operacijsko zdravljenje ne pride v poštev so možne druge oblike terapije: razne ablacijske metode uničenja tumorja (npr. radiofrekvenčna ablacija), kemoembolizacija in sistemska terapija z biološkim zdravilom. Petletno preživetje po resekciji je več kot 50 %, po presaditvi pa celo do 80 %.

Holangiokarcinom

Holangiokarcinom je redkejši od HCC, običajno zraste v bolezensko nespremenjenih jetrih brez ciroze in je zelo malignen. Pri histološkem pregledu ga včasih težko ločimo od zasevkov drugih adenokarcinomov prebavne cevi. Poznamo tudi *mešane oblike* CHC in HCC. Edina možnost ozdravitve je resekcija, petletno preživetje je do 30 %.

Zasevki

Zasevki v jetrih so v Sloveniji, tako kot v ostali Evropi najpogostejši tumorji jeter. Iz kirurškega vidika ločimo med tremi skupinami: zasevki raka debelega črevesa in danke (RDČD), zasevki nevroendokrinih tumorjev (NET) in zasevki ostalih tumorjev. Najpogosteje operiramo bolnike z jetrnimi zasevki RDČD. Okrog 50 % bolnikov z RDČD ima zasevke v jetrih, od tega so v 25 % prisotni že ob postavitvi diagnoze primarnega tumorja (sinhroni zasevki),

pri ostalih 25 % pa se pojavijo kasneje (metahroni zasevki). Kirurško zdravljenje običajno kombiniramo s sistemsko terapijo (kemoterapija in biološka zdravila). Zdravljenje načrtujemo na konzilijih na podlagi skupnega dogovora posameznih specialistov (jetrni kirurg, onkolog, internist gastroenterolog rentgenolog in patolog). Le popolna odstranitev tumorja (R0 resekcija) ponuja možnost ozdravitve in dolgoročnega preživetja. Rezultati zdravljenja so bistveno boljši, če jih opravimo v terciarnih centrih, kjer je dovolj izkušenj in možnosti za celostno diagnostično in terapevtsko obravnavo takšnih bolnikov. Pri bolnikih z jetrnimi zasevki NET so indicirane tudi paliativne, ne-radikalne (R2) resekcije, ki imajo namen zmanjšati tumor. Pri takšnih tumorjih zmanjšanje malignih tumorskih celic prispeva k izboljšanju simptomov in podaljša preživetje. Zasevki ostalih malignih tumorjev so sicer pogosti (npr. rak želodca, trebušne slinavke, malignega melanoma, itd.) vendar jih operiramo le redko in izjemoma.

PRIPRAVA BOLNIKA, NAČRTOVANJE IN NAČINI OPERACIJE JETER

Kirurško zdravljenje jetrnih tumorjev temelji na pravilni odločitvi glede indikacije za operacijo. Ključna je pravilna izbira bolnikov, kajti nesmiselno je bolnika po nepotrebnem izpostavljati potencialnim zapletom jetrne operacije. Kriteriji, po katerih se odločamo za resekcijo jeter so povezani s splošnim stanjem bolnika, lastnostmi tumorja in stanjem preostalega jetrnega tkiva.

- *Bolnik*: brez pridruženih bolezní, ki bi onemogočala resekcijo jeter;
- *Tumor*: pravilna diagnoza in natančna zamejitev (ni sistemskega razsoja maligne bolezní, pri katerem potencialno kurativna resekcija R0 ne bi bila možna; sicer skupno število tumorjev v jetrih, njihova velikost, lokalizacija in prisotnost malignih tumorjev zunaj jeter ne predstavljajo absolutne kontraindikacije za resekcijo);
- *Jetrno tkivo*, ki ostane po resekciji, t. i. rezidualni volumen (RV) je lahko zdravo ali nezdravo. Nezdravo jetrno tkivo je bolezensko spremenjeno zaradi maščobne degeneracije

(steatoze), fibroze ali ciroze. Jetrno tkivo lahko okvari različni toksini ali bolezni kot so: debelost, kemoterapija, alkohol, virusi hepatitisa itd. Funkcionalna sposobnost spremenjenega parenhima je lahko močno okrnjena, kar se kaže z zmanjšano sposobnostjo jeter za sintezo, moteno pa je tudi izločevalno in razstrupljevalno delovanje. Spremeni se tudi krvni pretok in seveda tudi obnovitvena sposobnost jeter. Funkcionalna rezerva jeter je sicer velika in ob normalnih fizioloških razmerah za normalno delovanje jeter zadostuje 20 % zdravega jetrnega tkiva. Pri načrtovanju resekcije jeter moramo nujno upoštevati stanje jetrnega tkiva, kajti v odvisnosti od tega moramo ohraniti vsaj 20–40 % jeter. Bolezensko spremenjena jetra nam lahko preprečijo izvedbo operacije.

Pogoj za operacijo jeter je splošna sposobnost bolnika za večji operacijski poseg, ki jo ocenimo na podlagi njegove zmogljivosti. Vzpodbujamo ga, da se na operacijo pripravi in izboljša svojo telesno pripravljenost. Če je bolnik sposoben za operacijo jeter, potem postavimo pravilno indikacijo za takšen poseg. Tumor pravilno diagnosticiramo in naredimo natančno zamejitev. To storimo s slikovnimi preiskavami: ultrazvok, računalniška tomografija (CT) ali/in magnetna resonanca (MRI). Sistemski razsoj bolezni ocenjujemo s pozitronsko emisijsko tomografijo v kombinaciji s CT preiskavo (PET-CT). Za nazornejši prostorski prikaz mesta tumorja in njegovega odnosa do jetrnih žilnih struktur uporabljamo tridimenzionalni prikaz ob CT ali MRI, ki pomembno prispeva k ustreznim kirurškim odločitvam. Resektabilnost jetrnih tumorjev določamo iz dveh perspektiv, onkološke in tehnične (4). Iz onkološke perspektive je cilj resekcije odstranitev vseh malignih tumorjev. Paliativne resekcije, kot so zmanjšanje tumorja, pridejo v poštev le izjemoma (npr. NET). Definicija tehnične resektabilnosti pomeni, da odstranimo vse maligne tumorje v zdravo (z negativnim varnostnim robom), pri čemer moramo pustiti najmanj dva sosednja jetrna segmenta z zadostnim dotokom in odtokom krvi in hkrati s primerno drenažo žolča. Pri tem je po-

membno oceniti in upoštevati RV jetrnega tkiva. Zdrav jetrni parenhim bo dopuščal zmanjšanje jetrnega tkiva do 20 %. Po stranskih učinkih kemoterapije potrebujemo >30 % RV, v primeru kompenzirane ciroze pa >40 % RV (5). RV ocenjujemo morfološko ali funkcijsko. Morfološko oceno RV podamo s CT-volumetrijo. Funkcijsko oceno RV lahko podamo enostavno, z rutinskimi laboratorijskimi preiskavami (bilirubina, protrombinski čas, albumin). Ciroza zmanjšuje funkcijo jeter, ki jo enostavno ocenjujemo po Childs-Pughu: v stadiju ciroze A je resekcija možna, vendar mora po odstranitvi ostati vsaj še 40 % jeter; pri stadiju B je možna odstranitev le majhnega dela jeter; v stadiju C operacija ni možna. Naštete metode so sicer enostavne vendar ne dovolj natančne. Pri načrtovanju večjih resekcij moramo vsekakor podati natančnejšo oceno funkcije jeter in RV, kar objektivno izmerimo z metodo izločanja barvila indocianin zelenilo. Očistek tega barvila v določenem času (15 minut) dovolj natančno opredeli funkcijsko sposobnost jeter (6). Če ocenimo, da bi po resekciji ostalo premalo RV (kar lahko vodi v odpoved jeter in smrt), pred načrtovano operacijo opravimo selektivno embolizacijo portalne vene (PVE). Na ta način dosežemo atrofijo embolizirane strani jeter (kjer so zasevki) in nadomestno hipertrofijo druge, zdrave strani (7). Z vidika kirurške strategije je mogoče resekcijo opraviti v eni ali dveh stopnjah. Če je tumor majhen in na anatomsko ugodnem mestu, opravimo resekcijo jeter v eni stopnji. Nasprotno, če gre za velik volumen tumorja, ki zajema obe strani jeter, resekcijo običajno opravimo v dveh stopnjah (8). V prvi stopnji odstranimo tumorje na eni strani jeter (običajno na levi), nato pa opravimo PVE na kontralateralni strani (običajno na desni). Po zadostni hipertrofiji sledi resekcija embolizirane strani jeter (običajno desna). Perkutana PVE ima boljši učinek kot kirurška ligatura portalne vene (4, 7–8). V zadnjem času se je kot alternativa že uveljavljenim dvostopenjskim posegom na jetrih pojavila nova metoda resekcije pri bolnikih z nezadostnim ostankom jeter. Sočasna delitev parenhima jeter in ligatura portalne vene zaradi dvostopenjske resekcije jeter se imenuje ALPPS (angl. associating liver partition

and portal vein ligation for staged hepatectomy). Pri prvem posegu naredimo resekcijo jetrnega tkiva (brez tega da bi ga odstranili) z ligaturo portalne vene in ohranitvijo arterije in žolčnih vodov. Ko po potrditvi s CT preiskavo pride do zadostne hipertrofije bodočega preostanka jeter, sledi dokončna odstranitev s tumorjem prizadetega dela jeter (9). Naštete metode temeljijo na dejstvu, da so jetra sposobna obnavljanja. Obseg obnovitve je sorazmeren z velikostjo odstranjenih jeter. Tudi po dvotretjinski odstranitvi dosežejo svojo normalno težo in funkcionalno sposobnost v obdobju do sedmih mesecev, pri čemer pa se ne povrne njihova prejšnja oblika. Poveča se preostali del jeter in z operacijo odstranjeni segmenti ne zrastejo na novo (3).

Varnostni rob

Širina varnostnega robu je predmet številnih razprav. Jasno je, da si kirurgi želimo odstraniti tumor v zdravo z zadostnim, čim širšim varnostnim robom. Vendar to ni vedno mogoče. Na širino varnostnega robu vplivajo številni pomembni dejavniki, kot so: lega tumorja (centralno ali periferno, na robu jeter), njegov odnos do pomembnih žil in žolčevodov, stanje jetrnega tkiva, velikost bodočega preostanka jeter itd. Kirurška taktika se razlikuje in je odvisna tudi od vrste tumorja (primarni ali zasevek). Zaradi razlik v širjenju tumorja je primarni tumor smiselno odstraniti z anatomsko, zasevek pa z ne-anatomsko resekcijo jeter. Razen redkih izjem, velja načelo radikalno (odstraniti maligni tumor) vendar konzervativno (ohraniti čim večjo prostornino bodočega preostanka jeter). Pred uvedbo učinkovite sistemske terapije so resektabilnost jetrnih zasevkov pogojevali z varnostnim robom širine 1 cm. Kasneje so dokazali, da širina varnostnega robu ne vpliva na preživetje, če v resekcijskem robu ni mikroskopsko vidnih tumorskih celic. Poleg učinkovite sistemske terapije je lahko razlog za takšen preobrat tudi uvedba modernih kirurških tehnik, s katerimi prekinjamo jetrno tkivo. Nekateri celo predlagajo, da bi v dobi moderne sistemske terapije zabrisali mejo med resekcijo R0 in R1 (mikroskopsko pozitivni robovi) (10).

VRSTE JETRNH RESEKCIJ

Operacije na jetrih so anatomske (tipične) ali ne-anatomske (atipične) delne odstranitve jeter. Anatomske resekcije jeter so tiste, ki tečejo po meji anatomskih jetrnih enot in z njimi odstranimo anatomski del jeter (segment ali več segmentov ter sekcijo ali več sekcij). Smiselne so zato, ker jih spremlja manj krvavitev, manj ishemičnega tkiva in nekroz, in ker se primarni maligni tumorji širijo znotraj anatomske enote. Takšne operacije so definirane na podlagi nove Terminologije anatomije in resekcije jeter (11). Ponosni smo lahko, da je bil med utemeljitelji nove nomenklature tudi pionir slovenske jetrne kirurgije, profesor EM Gadžijev. Ne-anatomske resekcije so odstranitve dela jeter, pri katerih ne upoštevamo njihove notranje zgradbe.

Odrpta ali laparoskopjska operacija jeter?

Jetrne operacije so lahko odprte ali laparoskopjske. Pri odprtem posegu naredimo veliki rez na trebušni steni, zaradi česar ima pacient več bolečin, njegovo okrevanje je počasnejše, čas bivanja v bolnici daljši, estetski učinek slabši (velika brazgotina) itd. Laparoskopjska kirurgija si je utrla pot na različna področja in njene številne prednosti so splošno znane. Prve laparoskopjske resekcije jeter (LRJ) so naredili v devetdesetih letih prejšnjega stoletja. Sprva je bila namenjena le tistim bolnikom, ki so imeli težave zaradi benignih jetrnih tumorjev, nakar so začeli operirati tudi bolnike z rakom. Vsekakor so pionirski časi laparoskopjskih operacij mimo, kajti minimalno invazivna kirurgija jeter se je že uveljavila in zaseda pomembno mesto v modernih kirurških centrih (12–13). Slovenski avtorji so prvo večjo analizo o laparoskopjski kirurgiji jeter objavili leta 2001. Sojar s sodelavci je natančno opisal serijo 25 bolnikov, pri katerih so LRJ naredili zaradi simptomatskih benignih jetrnih tumorjev (14). To je bila velika serija za tisti čas, kajti tudi v svetovnem merilu si je LRJ takrat šele utirala pot. V današnjem času LRJ v obeh slovenskih kliničnih centrih predstavlja rutinski poseg in delež takšnih operacij se iz leta v leto viša.

BOLNIKI IN METODE

Opravili smo retrospektivni pregled prospektivno vodene, računalniško podprte jetrne datoteke Oddelka za abdominalno in splošno kirurgijo UKC Maribor. Naredili smo analizo kirurškega zdravljenja vseh tumorjev jeter na našem oddelku v zadnjem petletnem obdobju (2012–2016). Cilj analize je bil opis števila jetrnih resekcij, indikacij za operacijo ter prikaz pooperativne smrtnosti. Rezultati te analize predstavljamo prvič. Dodatno smo pregledali še klinične in znanstveno raziskovalne prispevke o kirurškem zdravljenju tumorjev jeter, ki smo jih objavili v zadnjih desetih letih.

REZULTATI

Rezultati kirurškega zdravljenja bolnikov s tumorji jeter v UKC Maribor v zadnjem petletnem obdobju so prikazani v *Tabeli 1*. Prve analize kirurškega zdravljenja bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke smo objavili leta 2007 (15–16). Zapleti po operaciji so se pojavili pri 23,8 % bolnikih, pooperativna smrtnost je bila 2,8 %. Skupno 5-letno preživetje bolnikov z R0 resekcijo je bilo 42 % z medianim preživetjem 32,3 mesece. Nadaljevali smo z raziskavo kliničnih dejavnikov tveganja, ki vplivajo na izid zdravljenja takšnih

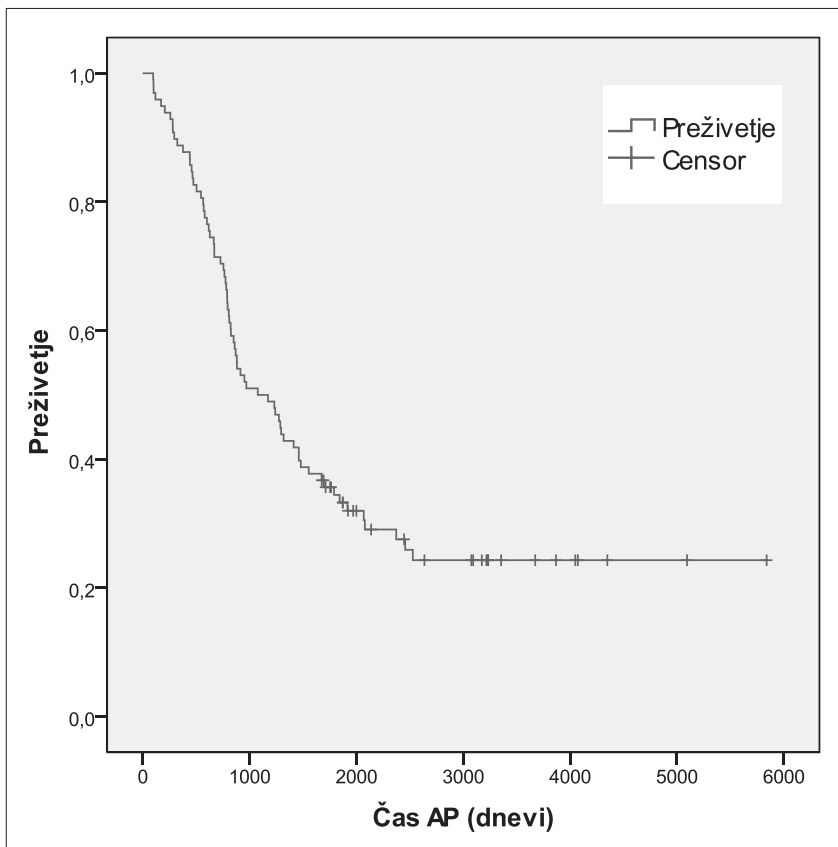
bolnikov (17). Raziskovali smo napovedno vrednost kliničnega točkovnega sistema tveganja. Ta točkovni sistem se imenuje CRS (*angl.* Clinical Risk Score). Dejavniki, ki določajo CRS, so: 1) pozitivne bezgavke primarnega tumorja, 2) pojav jetrnih zasevkov < 12 mesecev, 3) število jetrnih zasevkov > 1, 4) vrednost tumorskega označevalca CEA pred operacijo jetrnih zasevkov RDČD > 200 ng/mL, 5) velikost največjega zasevka v jetrih > 5 cm. Za vsak naštetih dejavnik se dodeli po ena točka, tako da je možen CRS od najmanj 0 do največ 5. Nižji CRS pomeni boljše napoved izida zdravljenja in obratno, z višjo vrednostjo CRS se prognoza bolezni slabša (18). Leta 2009 smo analizirali izid zdravljenja pri 169 bolnikih po prvi operaciji jeter zaradi jetrnih zasevkov RDČD in potrdili napovedno vrednost CRS (19). Delež potencialno kurativnih R0 resekcij je bil visokih 82 %. Pomembno je bilo, da smo zmanjšali delež zapletov in smrtnost po tako zahtevnih operacijah. Zapleti po operaciji so se pojavili pri 19 % bolnikih, smrtnost po operaciji pa je bila 1,8 %. Najpomembnejša ugotovitev te raziskave je bila, da je dolgoročno 5-letno preživetje bolnikov z najugodnejšimi kliničnimi dejavniki tveganja celo 85,7 %! Nadaljevali smo z analizo različnih točkovnih sistemov tveganja in leta 2013 naredili zunanjo oceno dveh predlaganih ocenjevalnih sistemov. Ugotovili smo, da ustrezno napovedujeta izid zdravljenja tudi

Tabela 1. Rezultati kirurškega zdravljenja vseh bolnikov s tumorji jeter v UKC Maribor v zadnjem petletnem obdobju (2012-2016)

Leto	Število vseh resekcij jeter	Maligni tumor	Benigni tumor (vrsta)	Benigni ne tumor	Mortaliteta
2012	60	59	1 (adenom)	0	0
2013	66	62	1 (hemangiom)	3	3
2014	65	55	2 (hemangiom in FNH)	8	0
2015	84	76	1 (FNH)	7	3
2016	62	50	4 (hemangiomi in enkrat FNH)	8	2
Število skupaj (%) 2012-2016	337 (100%)	302 (90%)	9 (2%)	26 (8%)	8/337 = 2,3%

Benigni ne tumor: ciste, parazitne ciste (Ehinokok jeter), policistična bolezen jeter, Carolijeva bolezen, poškodba; FNH: fokalna nodularna hiperplazija.

na naši seriji bolnikov (20–21). V nadaljnjih raziskavah smo opozorili na dejstvo, da je diagnostična biopsija jeter pri dokazovanju jetrnih zasevkov RDČD nepotrebna in celo nevarna (22). Potem, ko smo dokazali pomen kliničnih dejavnikov tveganja, smo se lotili raziskav bioloških označevalcev. Izražanje p53, Ki-67 in timidilat sintaze smo določali z imunohistokemijo na tkivnih mrežah. Rezultate smo objavili leta 2014. Razkrili smo korelacijo med prekomernim izraženim p53 in visokim CRS. Najpomembnejša ugotovitev tega raziskovalnega dela je bila identifikacija prekomernega izražanja Ki-67 kot ugodnega napovednega dejavnika aktualnega preživetja po radikalni resekciji jetrnih zasevkov RDČD (23). Dolgoročni rezultati kirurškega zdravljenja bolnikov z jetrnimi zasevki RDČD v UKC Maribor so predstavljeni na *Grafikonu 1*. Ne moremo mimo



Grafikon 1. Dolgoročni rezultati kirurškega zdravljenja bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke v UKC Maribor. Zaradi primerno dolgega časa spremljanja bolnikov (najmanj pet let) analiza preživetja temelji na aktualnih podatkih, v nasprotju z ocenami, ki jih običajno uporabljajo za izračune pričakovanih preživetij. Petletno aktualno preživetje (AP) je bilo 34,5 %, desetletno pričakovano preživetje pa 24,3 % z medianim preživetjem 36 mesecev.

dejstva, da se pri nekaterih bolnikih z jetrnimi zasevki RDČD kljub potencialno kurativni R0 resekciji, bolezen ponovi. Delež ponovitve bolezni je v naši analizi 73 %, kar je enako, kot v poročilih drugih avtorjev, kjer je 75 % (23). Če je le mogoče, te bolnike ponovno operiramo. Pomen ponovnih operacije jeter pri recidivu zasevkov RDČD smo predstavili v klinični študiji (24). Število ponovnih operacij jeter zaradi te bolezni je v zadnjem obdobju naraščalo (*Diagram 1*). Leta 2014 smo objavili prvo raziskavo o zdravljenju bolnikov z malignim primarnim tumorjem jeter. Dokazali smo, da je resekcija jeter zaradi HCC pri skrbno izbranih bolnikih v terciarni ustanovi varna metoda zdravljenja. Delež zapletov je bil 47 %, vendar ni bilo statističnih razlik v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni brez resekcije, kajti tudi pri tej skupini je bila morbiditeta

33 %. Skupini se nista statistično razlikovali niti glede pooperativne smrtnosti: 5,7 % (resekcija) in 3,8 % (brez resekcije). Najpomembnejša ugotovitev te študije pa je bila, da je preživetje bolnikov z resekcijo jeter bistveno boljše kot tistih, ki so bili zdravljeni z drugimi metodami (*Grafikon 2*). Tako smo dokazali, da je resekcija jeter pri izbranih bolnikih primerna tudi zunaj strogih okvirov, ki jih določajo smernice (25). V UKC Maribor smo z LRJ začeli leta 2008 in prve izkušnje z anatomske resekcije jeter zaradi maligne bolezni objavili leta 2011 (26). Eden izmed pristopov k LRJ in postavitvev troakarjev je prikazan na *Sliki 1*. Na 13. kongresu endoskopske kirurgije Slovenije leta 2015 smo predstavili izkušnje z LRJ zaradi različnih benignih in malignih jetrnih tumorjev (27). Leta 2017 smo objavili rezultate zdravljenja LRJ zaradi jetrnih zasevkov RDČD (28). Število in delež LRJ

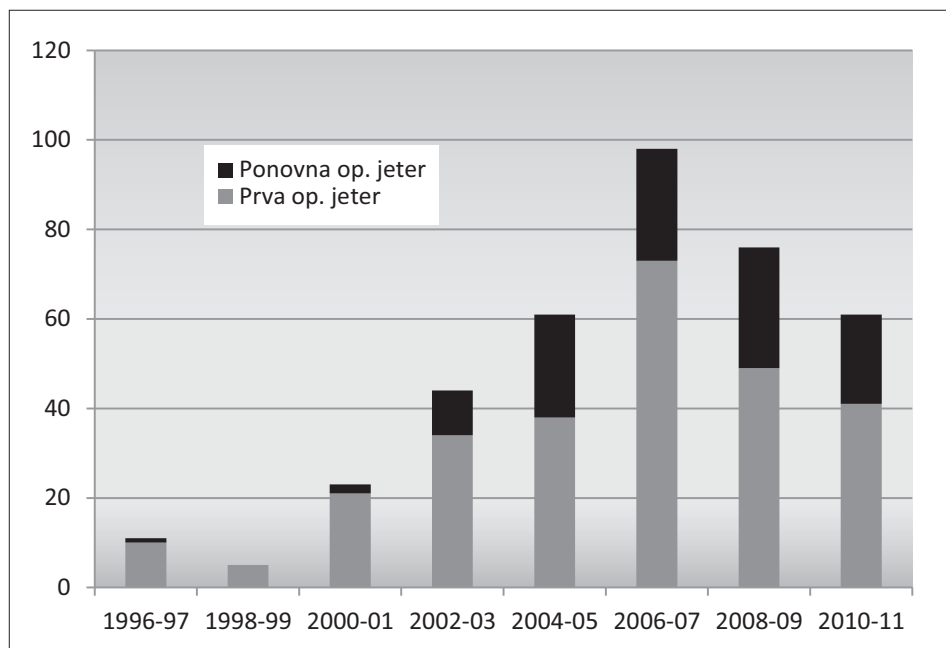
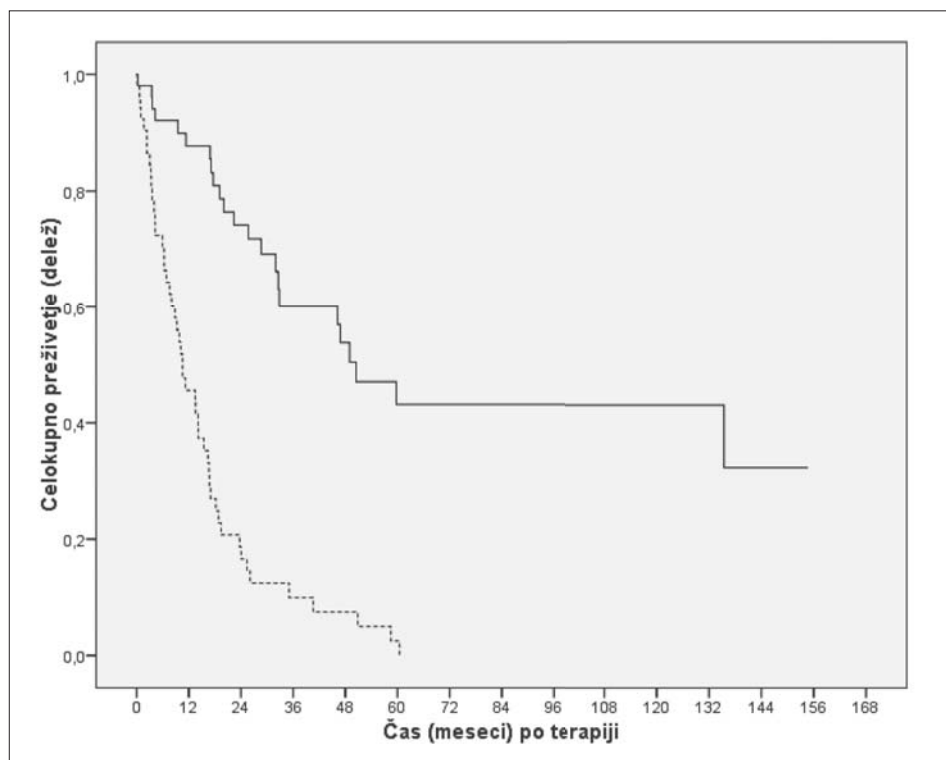


Diagram 1. Število operacij in delež ponovnih operacij jeter zaradi recidiva zasevkov raka debelega črevesa in danke (RDČD) v UKC Maribor v obdobju od 1996 do 2011 (siva barva: prve operacije jeter zaradi zasevkov RDČD; črna barva: ponovne operacije jeter zaradi recidiva zasevkov RDČD). Indikacije ob ponovni operaciji jeter so enake kot pri prvi. Resekcija jeter je edina terapija, ki nudi trajno možnost ozdravitve pri tej bolezni.



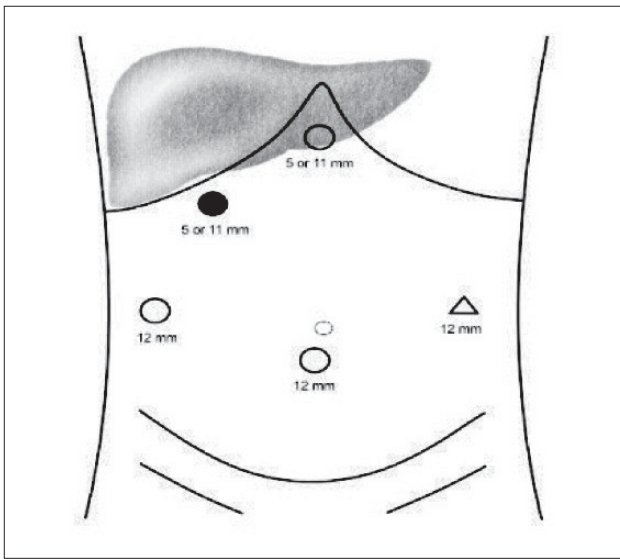
Grafikon 2. Rezultati zdravljenja hepatoceličnega raka (HCC) v UKC Maribor. Preživetje je bilo značilno boljše pri bolnikih, ki so imeli resekcijsko terapijo (nepretrgana črta) v primerjavi s tistimi, ki so imeli drugo obliko invazivne terapije (pikčasta črta), kot je embolizacija ali radiofrekvenčna ablacija. Statistična razlika je izpovedna: $P = 0,001$.

v UKC Maribor strmo naraščata, sedaj naredimo 25 % vseh jetrnih operacij laparoskopsko (Diagram 2).

RAZPRAVA

Izbrane bolnike z jetrnimi tumorji zdravimo kirurško. Večina indikacij za resekcijsko terapijo jeter je zaradi malignih tumorjev (1–2, 13). V petletnem obdobju smo resekcijsko terapijo jeter pri 90 % bolnikov naredili zaradi maligne bolezni. V dobi minimalno invazivne kirurgije je laparoskopska kirurgija jeter metoda izbora. Vendar je pomembno, da zaradi znanja in možnosti ne širimo indikacij za operacijo benignih tumorjev jeter. Iz naše analize je razvidno, da je kljub izrazitemu porastu LRJ v zadnjem obdobju, delež operacij zaradi benignih tumorjev ostal pomembno majhen. Delež LRJ zaradi benignih bolezni smo omejili zgolj na simptomatske spremembe jeter, kar je v skladu s poročili drugih avtorjev (13, 27).

V UKC Maribor smo z LRJ začeli leta 2008. V skladu s priporočili konference v Lousvillu, ki je bila istega leta, smo na začetku odstranjevali



Slika 1. Postavitev troakarjev za laparoskopsko resekcijo jeter, ko operiramo na levi strani jeter. Za resekcijo segmentov 4ab in levo hemihepatektomijo (na sliki vsi krogi) ali levo lateralno sekcionektomijo (na sliki prazni krogi in trikotnik) običajno uporabljamo štiri troakarje. Po potrebi je bil uveden še dodaten troakar, premera 5 mm. Pristop na desna jetra je drugačen.

manjše robne, pretežno benigne tumorje, ki so se nahajali v lažje dostopnih segmentih jeter (12). S pridobivanjem izkušenj smo postopoma začeli odstranjevati večje in tudi rakaste tumorje jeter. Sledile so formalne

anatomske resekcije kakor tudi laparoskopske hkratne (simultane) operacije jeter in debelega črevesa in danke. Pomembno je, da nismo ogrozili temeljnih načel onkološke kirurgije: v vseh primerih smo dosegli R0 resekcijo z zadostnim varnostnim robom (28). Že od samega začetka smo delali izključno popolne LRJ brez asistence kirurgove roke in tudi t. i. mešane tehnike (prvi del operacije naredijo laparoskopsko, sledi preklap v odprto metodo) nismo uporabljali (26–27). S pravilno izbiro bolnikov smo se skušali izogniti nepotrebnim zapletom jetrne operacije. Tudi maligne bolezni jeter lahko zdravimo laparoskopsko. Dokazali smo, da je LRJ varna in učinkovita metoda zdravljenja zasevkov RDČD (28). LRJ se je že uveljavila in zaseda pomembno mesto v modernih kirurških centrih (12–13). Z uvedbo minimalno invazivne kirurgije sledimo novim ciljem kirurgije jeter, ki sta zmanjšanje števila zapletov in pospešeno okrevanje (1). Posebna prednost takšnega pristopa je pri operaciji HCC, kajti s tem da ne odpremo trebušne stene hkrati ne prekinemo porto-sistemskih povezav, ki so sicer prisotne pri cirozi jeter (26). Pomembno, se je izogniti nepotrebnim operacijam zaradi benignih tumorjev, vendar ne moremo mimo dejstva, da je kirurško zdravljenje edina oblika terapije, ki pri številnih malignih tu-

morjih jeter nudi trajno možnost ozdravitve. Zaradi tega meje kirurškega zdravljenja neprestano premikamo navzgor. Dvostopenjski posegi z ali brez embolizacije portalne vene so skrajni dosežek jetrne kirurgije: bolj obsežno ni mogoče, kajti primanjkuje jetrnega parenhima. Kljub takšnim skrajnim operacijam je v modernih centrih 90-dnevna smrtnost po resekciji jeter manj kot 5 %, delež potencialno kurativnih R0 resekcij z negativnimi varnostnim robom pa se bliža viso-

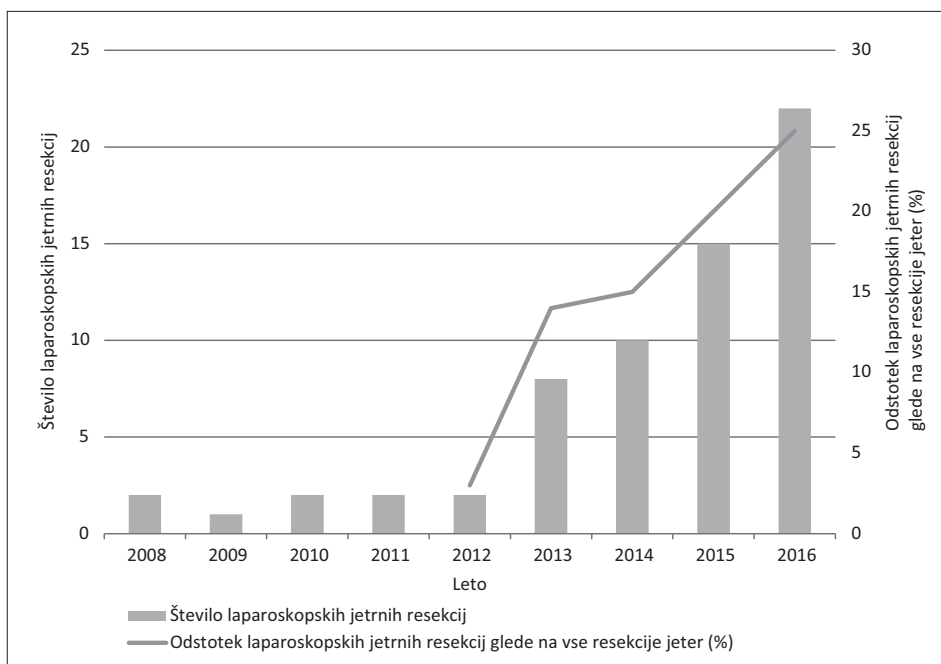


Diagram 2. Število in delež opravljenih laparoskopskih resekcij jeter v primerjavi z odprtimi operacijami jeter v UKC Maribor v obdobju osmih let, med aprilom 2008 in decembrom 2016. V zadnjem letu smo 25% jetrnih operacij naredili laparoskopsko.

kim 90 % (1, 4). V naši analizi je smrtnost po vseh operacijah jeter (v petletnem obdobju smo operirali 337 bolnikov) 2,3 %. Vseh osem bolnikov, ki so umrli po operaciji je bilo operiranih zaradi malignih tumorjev jeter in niso imeli drugačne možnosti zdravljenja. Vzroki smrti so bili: jetrna odpoved (trije bolniki), sepsa (dva bolnika), srčno popuščanje ob akutnem miokardnem infarktu (dva bolnika) in tromboza vene porte. Delež potencialnih kurativnih R0 resekcij pri zdravljenju vseh bolnikov z jetrnimi zasevki RDČD je v naši analizi znašal 82 % (19). V primeru bolnikov z najugodnejšimi dejavniki tveganja pa je delež R0 resekcij popoln: 100 % (28). Zapleti so žal nujno zelo tako zahtevnih operacij. Pomembno je, da smo delež zapletov zmanjšali. V naših analizah je bila morbiditeta po vseh operacijah zaradi jetrnih zasevkov RDČD 19 % (19, 23), pri bolnikih operiranih zaradi HCC pa 47 %. Višji delež zapletov po operacijah zaradi HCC je posledica slabše funkcije jeter, kajti večina teh bolnikov ima cirozo. Vendar je tudi neoperacijsko zdravljenje HCC povezano z zapleti (33 %). Pomembna ugotovitev naših kliničnih raziskav je dokaz, da je preživetje bolnikov z resekcijo jeter bistveno boljše od tistih, ki so bili zdravljeni z drugimi metodami. Menimo, da so strogo začrtane smernice za zdravljenje HCC okorele in potrebujejo prenovu, kajti kirurško zdravljenje te bolezni je indicirano tudi pri izbranih bolnikih v bolj napredovanih stadijih (25). Predvsem, pomembno je vse bolnike predstaviti na interdisciplinarnem konziliju. Skrbna izbira indikacij in selekcija bolnikov je temelj uspešnega zdravljenja. Tudi v sklopu diagnostične obravnave se je treba izogniti nepotrebnim invazivnim postopkom (22). Zakaj je invazivna biopsija jeter največkrat nepotrebna in celo nevarna metoda? Zato, ker je diagnoza običajno jasna na podlagi sodobnih kliničnih in slikovnih preiskav in ker lahko biopsija povzroči razsoj raka preko vbodnega kanala. V novejših priporočilih, v katerih se na dolgo in široko razpravlja o najprimernejših neinvazivnih slikovnih preiskavah, invazivna diagnostična biopsija jeter sploh ni več omenjena (4). Izbira bolnikov, pri katerih je smiselno narediti resekcijo jeter zaradi zasevkov RDČD temelji na kliničnih dejavniki tveganja. Napovedna vrednost CRS je bila velikokrat potrjena (18–19, 23). Tudi drugi, manj znani

ocenjevalni sistemi so uporabni (20–21). Predvsem je pomembno vedeti, da je lahko dolgoročno 5-letno preživetje bolnikov z najugodnejšimi kliničnimi dejavniki tveganja zelo visoko, celo blizu 100 %. Pesimizem, ki je lahko prisoten po potrditvi malignega tumorja jeter je tako velikokrat odveč. Dejstvo je sicer, da se maligna bolezen lahko kljub uspešnemu prvemu zdravljenju ponovi. Ponovi se lahko na jetrih, izven jeter ali na več organih hkrati. Vendar ni nujno, da ponovitev bolezni preprečuje ponovno kirurško zdravljenje. Nasprotno, bolnike velikokrat tudi drugič operiramo, nekatere celo večkrat, kar še posebej velja za jetrne zasevke RDČD. Indikacije ob ponovni operaciji jeter so enake kot pri prvi (24). Nadaljujejo se prizadevanja, da bi temeljna dognanja o biologiji malignih tumorjev prenesli v vsakdanjo klinično prakso. Lastnost rakastih celic je sprememba v njihovem proliferativnem deležu. Biološki označevalec Ki-67 je povezan z delitvijo celic. V znanstveno raziskovalnem delu smo dokazali, da je prekomerno izražanje Ki-67 ugodni napovedni dejavnik dolgoročnega preživetja po radikalni resekciji jetrnih zasevkov RDČD (23). Ugotovitev je bila nepričakovana, kajti Ki-67 je pri številnih drugih malignih tumorjih povezan s slabšim izidom zdravljenja. O kliničnem pomenu tega dognanja je sicer preuranjeno govoriti, kajti rezultate je potrebno potrditi z nadaljnjimi raziskavami. Eden redkih bioloških označevalcev, ki se je pri malignih jetrnih tumorjih uveljavil v klinični uporabi je npr. KRAS. Z določanjem mutacij na genu KRAS je mogoče določiti skupino bolnikov, ki bo z zdravljenjem s tarčnim zdravilom (cetuksimab) pridobila največ – to so bolniki z nemutirano obliko KRAS. Biološke označevalce raziskujemo tudi na področju minimalno invazivne kirurgije. Poleg splošno znanih prednosti laparoskopije poskušamo dokazati njen ugoden vpliv na potek onkogeneze, ki naj bi bil povezan z manjšim stresnim odgovorom organizma (28).

ZAKLJUČEK

Resekcija jeter je varna in učinkovita metoda zdravljenja skrbno izbranih bolnikov z jetrnimi tumorji vendar le pod pogojem, da jo naredi izkušeni kirurg v sodobnem terciarnem centru.

Literatura

1. Vauthey JN, Shindoh J. Hepatic resection: general considerations. In: Lillemoe K, Jarnagin W ed. Hepatobiliary and pancreatic surgery. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2013; p.227-39.
2. Que FG, Sawyer MD. Enucleation of hepatic lesions. In: Lillemoe K, Jarnagin W ed. Hepatobiliary and pancreatic surgery. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2013; p.323-29.
3. Gadžijev E, Potrč S, Stanisavljević D. Jetra. In: Smrkolj V ed. Kirurgija. Celje: Grafika Graecr 2014: 953-67.
4. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. HPB (Oxford) 2013; 15:91-103.
5. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? Ann Surg 2004; 239:722-30.
6. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005; 12:16-22.
7. Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, Sotirov D, Salloum C, Castaing D et al. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. Br J Surg 2010; 97:240-50.
8. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. J Clin Oncol 2011; 29:1083-90.
9. Sojar V, Petrič M, Đokić M, Stanisavljević D. Predstavitev metode resekcije jeter ALPPS s prikazom primera. Zdrav Vestn 2016; 85:491-98.
10. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg 2008; 248:626-37.
11. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien P-A, Gadzijev E, Garden OJ, Lau WY, et al. IHPBA Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy & Resections. HPB (Oxford) 2000; 2:333-339.
12. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. Ann Surg 2009; 250:825-30.
13. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. Ann Surg 2015; 261:619-29.
14. Sojar Lap liver Sojar V, Stanisavljević D. Laparoskopjska kirurgija jeter: trenutne možnosti in perspektive. Endosk. Rev 2001; 15:139-145.
15. Ivanecz A, Potrč S, Horvat M, Gadžijev E. Zdravljenje bolnikov z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke na Oddelku za abdominalno kirurgijo Splošne bolnišnice Maribor. Zdrav Vestn 2007; 76:237-43.
16. Ivanecz A, Potrč S, Horvat M, Gadžijev E. Kakšne so možnosti ozdravitve bolnika z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke? Med meseč 2007; 3:132-40.
17. Ivanecz A, Potrč S, Horvat M, Gadžijev E. Ocenjevalni sistemi pri bolnikih z jetrnimi zasevki raka debelega črevesa in danke: kaj nudijo? In: Potrč S editor. 13. kongres endoskopske kirurgije Slovenije. Zbornik predavanj; Maribor, Slovenia. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC; 2008. p. 291-99.
18. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999; 230:309-21.
19. Ivanecz A, Potrč S, Horvat M, Jagrič T, Gadžijev E. The validity of clinical risk score for patients undergoing liver resection for colorectal metastases. Hepato-Gastroenterology 2009; 56:1452-8.
20. Ivanecz A, Sremec M, Palfy M, Golc J, Zakelšek J, Jagrič T et al. The preoperative prognostic score based on inflammatory response to tumor for colorectal liver metastases. In: 10th Congress of the European-African Hepato Pancreato Biliary Association, 29th-31st May, Belgrade, Serbia, 2013.
21. Ivanecz A, Golc J, Zakelšek J, Sremec M, Palfy M, Jagrič T et al. Prognostic score for colorectal liver metastases: the external validation of the "Basingstoke Predictive Index". In: 10th Congress of the European-African Hepato Pancreato Biliary Association, 29th-31st May, Belgrade, Serbia, 2013.
22. Ivanecz A, Sremec M, Šaupel A, Golc J, Zakelšek J, Potrč S. Biopsija resektabilnih jetrnih zasevkov raka debelega črevesa in danke – nepotrebna in nevarna metoda. Onkologija 2013; 1:52-3.
23. Ivanecz A, Kavalarič R, Palfy M, Pivec V, Sremec M, Horvat M, Potrč S. Can we improve the clinical risk score? The prognostic value of p53, Ki-67 and thymidylate synthase in patients undergoing radical resection of colorectal liver metastases. HPB (Oxford) 2014; 16:235-42.
24. Ivanecz A, Golc J, Zakelšek J, Sremec M, Potrč S. Ponovne operacije jeter pri recidivu zasevkov raka debelega črevesa in danke. Onkologija 2013; 1:66-9.
25. Ivanecz A, Sremec M, Jagrič T, Potrč S. Hepatocelični rak – možnost resekcije jeter. Onkologija 2014; 2:92-6.
26. Ivanecz A, Horvat M, Jagrič T, Hlebič G, Potrč S. Laparoskopjska anatomjska resekcija jeter pri bolniku s hepatocelularnim karcinomom in cirozo. In: Omejc M, Veselko M, Mlinarič V, editors. Endoskopska revija. Izvlečki 11. kongresa endoskopske kirurgije Slovenije; 2011 Mar 23-25; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2011. p. 67.
27. Ivanecz A, Sremec M, Jagrič T, Horvat M, Potrč S. Laparoscopic liver surgery – from wedge resections to major hepatectomy. In: Ivanecz A, Krebs B, editors. 13. kongres endoskopske kirurgije Slovenije. Zbornik predavanj; 2015 Apr 16-18; Maribor, Slovenia. Maribor: Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo; 2015. p. 86-91.
28. Ivanecz A, Pivec V, Plahuta I, Krebs B, Jagrič T, Potrč S. Laparoskopjska resekcija jeter zaradi zasevkov raka debelega črevesa in danke – rezultati zdravljenja. Zdrav Vestn 2017; 86:87-94.

Z zdravili povzročene lezije jeter

Drug – induced liver lesions

Pavel Skok*

Klinika za interno medicino, UKC Maribor

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 162–168

Ključne besede: jetra, biotransformacija zdravil, poškodba, mehanizmi

Keywords: liver, drug biotransformation, injury, mechanism

IZVLEČEK

Z zdravili povzročene jetrne okvare so zahteven diagnostični problem, še zlasti pri starostnikih, ki uporabljajo več zdravil. Za klinične farmacevte ali regulatorne agencije, kot sta FDA (Food and Drug Administration) in EMA (European Medicines Agency), so podatki o potrjeni jetrni okvari pomembni, saj lahko vplivajo na umaknitev zdravila ali učinkovine s tržišča, za lečečega zdravnika pa zaradi pojasnitve vzročne povezanosti, opredelitve narave in stopnje jetrne okvare, nujne prekinitve zdravljenja z učinkovino in s tem zmanjšanja verjetnosti nastanka kronične okvare. Po podatkih v mednarodni literaturi je z zdravili povzročena jetrna okvara najpomembnejši vzrok hepatitisa med starostniki, ki prejemajo sočasno več zdravil. Raziskave, ki so jih opravili v usmerjenih enotah za zdravljenje jetrnih obolenj, ocenjujejo pogostost tega zapleta pri 2–5 % bolnikov sprejetih zaradi zlatenice in pri 10-tih % zaradi hepatitisa. V prispevku avtor predstavi najpomembnejše vrste jetrne okvare povzročene z zdravili in mehanizme tega zapleta.

ABSTRACT

Drug-induced liver injury (DILI) remains a major diagnostic challenge, especially for elderly patients taking different drugs. For clinical pharmacists or regulatory agencies, such as FDA (Food and Drug Administration) or EMA (European Medicines Agency), data on liver lesions are important because they can affect the withdrawal of the drug or substance from the market, and for the attending physician due to clarification of the causal relationship, nature and degree of liver lesion, immediate discontinuation of treatment with the substance and thereby reducing the likelihood of developing chronic failure.

DILI is according to the literature the main cause of hepatitis in elderly patients receiving many drugs. Surveys conducted among patients admitted to liver units have given proportions between 2–5% of cases of jaundice and about 10% of cases of hepatitis.

In the article, the author presents the most important drug-induced liver injuries and mechanism of this complication.

*prof. dr. Pavel Skok, dr.med, spec. internist

Klinika za interno medicino, UKC Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ul. 8, 2000 Maribor

E-pošta: pavel.skok@ukc-mb.si

UVOD

Zdravljenje s kombinacijami zdravil je v sodobni medicini zaradi sinergističnih učinkov pogosto. Na tržišču in v klinični uporabi je vse več zdravil, ko v enem preparatu združujejo različne učinke z namenom povečati adherenco bolnikov do zdravljenja. Tudi delež starostnikov, ki uporabljajo več kot 8 zdravil sočasno, kar pomembno poveča delež interakcij, je vse večji (1). Ti bolniki imajo zaradi medsebojnega vpliva na biotransformacijo, porazdelitev učinkovine po organizmu, kopičenja ali motenega izločanja iz telesa, različne neželene učinke (2). Žal so nekateri učinki lahko usodni, pa čeprav so zdravila predpisana v pravilnem odmerku in ustrezni indikaciji (3). Pri tem ne smemo pozabiti, da del bolnikov samoiniciativno uporablja tudi prehranske dodatke ali zelišča, ki imajo raznolike učinke, saj so informacije o zdravju koristnih učinkih teh dodatkov dostopni na »vsakem koraku« (4). Zaradi biotransformacije številnih zdravil v jetrih sta akutna ali kronična okvara pogosti. V mednarodni literaturi je zato vse več prispevkov o DILI (Drug Induced Liver Injury) in HILI (Herbal Induced Liver Injury) ter pojasnitvi vzročne povezanosti s stopnjo in naravo prizadetosti jeter (5,6). Pojasnitev takšne okvare je za lečečega zdravnika, tudi specialista usmerjenega v hepatologijo, praviloma zelo zahtevna naloga in diagnostični postopek dolgotrajen. V prispevku avtor predstavi osnove biotransformacije zdravil v jetrih, najpogostejše oblike jetrne okvare zaradi neželenih učinkov zdravil in mehanizme, ki so pri nastanku zapleta udeleženi, ter nekatere klasifikacijske sisteme, ki omogočajo opredelitev vzročnosti.

BIOTRANSFORMACIJA ZDRAVIL V JETRIH

Presnova zdravil v hepatocitih poteka v treh stopnjah, v prvi je ključen encimski sistem citokroma P-450 (7-11). Razumevanje delovanja tega encimskega sistema in pomena pri presnovi ksenobiotikov, organizmu tujih molekul, se je preteklosti bistveno izboljšalo, o čemer poročajo številni raziskovalni prispevki s tega področja v mednarodni literaturi. Aktiv-

nost in učinkovitost tega sistema je sicer genetsko določena, vendar številne snovi vplivajo na indukcijo ali zavoro delovanja. S starostjo učinkovitost sistema upada, fiziološko pa se spremenijo tudi druge lastnosti organizma, kot so učinkovitost in porazdelitev zdravila, upočasnjeno izločanje in kopičenja zdravil v nekaterih organih. Pri biotransformaciji zdravil s sistemom citokroma P-450 lahko nastanejo reaktivni presnovki, ki sprožijo neposredno hepatotoksičnost (citotoksičnost), posredni mehanizem pa povezuje presnovo zdravila in aktivacijo imunskega sistema, ki povzroči okvaro ali uničenje hepatocitov. V drugi stopnji presnove zdravil v jetrih se vrši konjugacija z glutationom (GSH), sulfatom ali glukuronidom in tvorba vodotopnih sestavin, ki jih lahko izločimo s sečem ali žolčem. Tretjo stopnjo biotransformacije v jetrih predstavlja izločanje presnovka. Na ta del odločilno vpliva dejavnost mehanizmov izločanja v kanalikularnem in sinusoidalnem delu membrane hepatocita. Z zdravili povzročena jetrna okvara je lahko izražena le s prehodnim porastom aktivnosti jetrnih transaminaz (ALT – alanin aminotransferaza, AST – aspartat aminotransferaza, gama GT – gama glutamilna transferaza, AP – alkalna fosfataza), lahko pa vodi v napredujočo okvaro in odpoved žleze. Žal natančnih podatkov o pogostosti tega zapleta ni, ocene v mednarodni literaturi so v razponu 0,1 do 14/100000 (2, 6). Po ocenah pridobljenih iz obravnave bolnikov s fulminantnim hepatitisom v usmerjenih enotah za zdravljenje jetrnih obolenj, naj bi 10–15 % teh bolnikov zdravili zaradi jetrne okvare povzročene z zdravili (8, 9). Ta delež je bistveno višji v Veliki Britaniji, kjer često v samomorilne namene uporabljajo paracetamol. Za ZDA velja, da je jetrna okvara zaradi zdravil najpogostejši vzrok akutne jetrne odpovedi in najpomembnejši vzrok za umaknitev zdravila s tržišča.

VRSTE IN MEHANIZMI JETRNE OKVARE POVZROČENE Z ZDRAVILI

Jetra so osrednji organ v biotransformaciji zdravil, večina se jih v organu inaktivira, nekatera šele »pridobijo svoj učinek«, nekatera pa presnova spremeni v toksične snovi (12). Po zaključeni presnovi se kon-

čni proizvod, vezan na beljakovine, izloči v plazmo ali žolč. Zdravilo ali presnovek lahko v jetrih delujeta neposredno kot hepatotoksičen dejavnik ali pa sproži preobčutljivostno reakcijo (po mehanizmu idiosinkrazije) in alergični hepatitis. Ob vezavi na beljakovine hepatocita nastane tujek, antigen (Ag), ki sproži imunski odgovor. Značilnost alergičnega hepatitisa je porast telesne temperature, kožni izpuščaj, včasih tudi zlatenica in porast eozinofilcev v krvi. Preobčutljivostne reakcije so redke, prizadenejo le 0,01–1 % bolnikov izpostavljenih določenemu zdravilu, najpogostejša oblika z zdravili povzročene jetrne okvare je akutni hepatitis. Okvara je lahko *holestatska*, ko so zlasti prizadeta žolčna izvodila in so v ospredju motnje odtoka žolča, *citotoksična*, pri kateri je v ospredju propad jetrnih celic ali *mešane oblike*, kjer sta izraženi obe obliki okvare (2, 7, 10). Holestatsko jetrno okvaro lahko sicer v skladu s patohistološkim izvidom opredelimo kot hepatokanalikularno, kanalikularno, duktopenično in obliko sklerozirajočega holangitisa (3). Kronična jetrna okvara zaradi zdravil je po poteku in izsledkih laboratorijskih preiskav podobna drugim vzrokom kronične poškodbe, tako ločimo prizadetost jeter podobno kroničnemu hepatitisu, avtoimunskemu brez prisotnosti označevalcev ter virusnemu hepatitisu (2, 12, 13). Četrto obliko, ki je redka, predstavlja kronični hepatitis brez znakov nekroze ali vnetja.

DIAGNOSTIKA

Časovno obdobje med začetkom uporabe zdravila in nastankom jetrne okvare je različno dolgo, saj za večino učinkovin ni znano obdobje, ko le-ta še ne

sproži toksične okvare. Včasih se lahko pojavi že po nekaj urah, za nekatere je znano, da se jetrna okvara z zlatenico pojavi nekaj tednov po zaključenem zdravljenju (primer je amoksicilin s klavulansko kislino, iproniazid), druge učinkovine pa se kopičijo v jetrih (amiodaron, vitamin A) in povzročijo nastanek kronične okvare, še dolgo obdobje potem, ko smo z zdravljenjem že prenehali (14, 15). Za dokončno potrditve narave in stopnje okvare je jetrna biopsija sicer najnatančnejša diagnostična metoda, vendar jo opravijo le redko (16). V jetrnem tkivu se patohistološko potrdi vnetni odgovor, s kopičenjem mononuklearnih celic, prisotni so lahko tudi eozinofili in neutrofilne celice, le redko pa ugotovimo granulome. Vnetju, ki je izraženo vsaj v portalnih poljih, je često pridružena nekroza celic (apoptoza, citoliza), lahko holestaza, včasih so izražene obe spremembe, redkeje pa najdemo prizadete tudi drobne interlobularne žolčne vode, holangiolitis s holangitisom. Ob sumu na jetrno okvaro povzročeno z zdravili, v diagnostičnem postopku običajno s slikovnimi metodami (sonografsko preiskavo, UZ jeter in doplersko preiskavo pretokov v jetrnem ožilju, računalniško tomografijo, CT trebuha, magnetno-resonančnim slikanjem žolčnih izvodil, MRI, endoskopsko-retrogradno holangiopankreatografijo, ERCP-jem, endoskopskim ultrazvokom - EUZ) ter laboratorijskimi, serološkimi (označevalci različnih oblik hepatitisa...) in imunološkimi preiskavami izključimo pogostejše vzroke jetrne bolezni (2, 6, 16, 17). Ker pri vseh bolnikih in v vseh okoljih ne moremo opraviti naštetih diagnostičnih postopkov, so za pojasnitev vzročne povezanosti med uporabo določenega zdravila in jetrno okvaro v preteklosti razvili različne točko-

Tabela 1. Aktivnost jetrnih transaminaz pri okvarah povzročenih z zdravili (povzeto po 2)

Holestatska okvara	povišana aktivnost AP (>2N) ali povišana aktivnost ALT in AP in razmerje aktivnosti ALT/AP=2 ali manj
»Mešana okvara«	povišana aktivnost ALT in AP razmerje aktivnosti ALT/AP med 2-5
Jetrnocelična okvara	povišana aktivnost ALT (>2N) ali povišana aktivnost ALT/AP z razmerjem >5

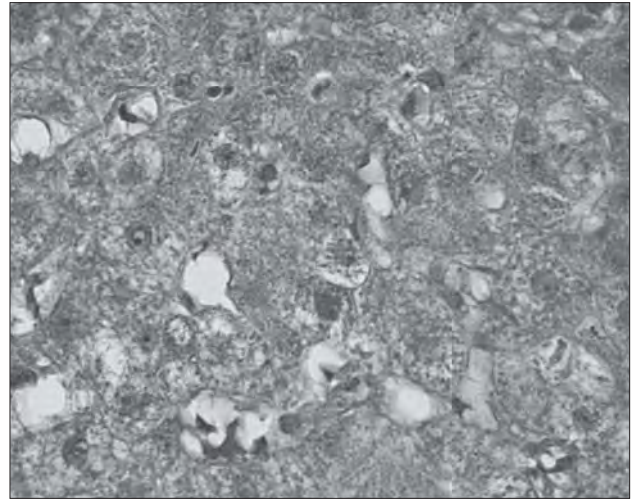
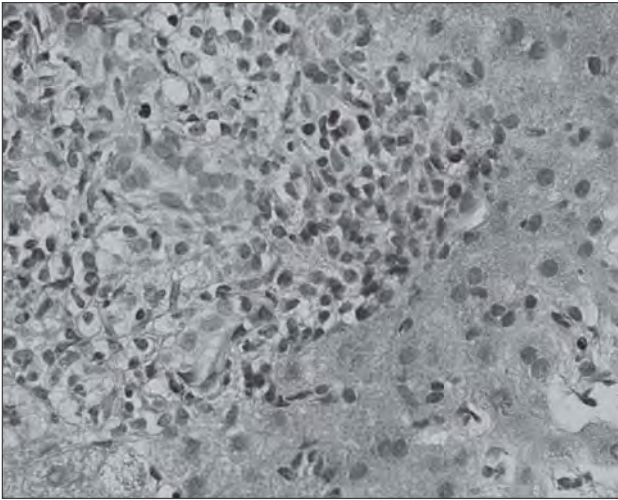
Legenda: AP - alkalna fosfataza, ALT - alanin aminotransferaza, N - zgornja vrednost normalnega razpona aktivnosti, odvisna od uporabljene metode v laboratoriju

Tabela 2. Razvrstitev jetrnih okvar povzročenih z zdravili (povzeto po 2, 6, 14)

Vrsta jetrne okvare	učinkovina
Akutni hepatitis	
citolitični hepatitis holestatski hepatitis holestatski hepatitis s holangiolitom in holangitisom »mešani« hepatitis granulomatozni hepatitis	paracetamol, halotan makrolidi, fenotiazin fenilbutazon, sulfonamidi
Akutna holestaza	anabolni steroidi, estrogeni
Subakutni in kronični hepatitis ter postnekrotična ciroza	iproniazid, metildopa
Jetrne bolezni kopičenja lipidov	
makrovakuolarna zamaščenost mikrovezikularna zamaščenost fosfolipidoze steatohepatitis	metotreksat tetraciklini, valproična kislina amiodaron amiodaron
Perisinusoidalna fibroza	metotreksat, vitamin A
»Podaljšana holestaza«	
sindrom izginevajočih žolčnih vodov sklerozirajoči holangitis	ajmalin, klorpromazin formaldehid
Žilne in pridružene poškodbe jeter	
portalne vene jetrne arterije sinusoidna dilatacija pelioza veno-okluzivne bolezni Budd-Chiarijev sindrom periportalna fibroza nodularna regenerativna hiperplazija	kemoterapevtiki
Tumorji jeter	
jetrnocelični adenom okalna nodularna hiperplazija (FNH) jetrnocelični rak (HCC) angiosarkom	oralni kontraceptivi estrogeni, anabolni steroidi

vne sisteme. Mednje sodi tudi CIOMS lestvica ("Council for International Organizations of Medical Sciences"), ki so jo uporabile različne raziskovalne skupine, kot npr. DILIN pod okriljem EMA-e, NIH LiverTox, mednarodna "DILI Expert Working Group", španska skupina za raziskovanje "Drug-Induced Liver Diseases" in skupina iz Hong Konga "Herb-Induced Liver Injury Network (HK-HILIN)" (12, 18–20). Lestvica vrednoti in točkuje različne dejavnike, ki lahko vplivajo na nastanek jetrne okvare: obdobje od izpostavljenosti zdravila do na-

stanka simptomov, potek upada aktivnosti jetrnih transaminaz, dejavnike ogrožanja, kot so spol, starost, sočasna uporaba drugih zdravil ali alkohola, izključitev drugih redkejših vzrokov (ishemično jetrno okvaro, avtoimunski hepatitis, primarno jetrno cirozo, primarni sklerozirajoči holangitis), podatke o jetrni okvari v preteklosti in v primeru ponovne izpostavljenosti učinkovini, porast transaminaz. Med podobne sisteme za oceno vzročnosti jetrne okvare so v preteklosti uporabljali lestvice Naranjo (1981), RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Met-



Sliki 1 in 2. Medikamentozni hepatitis, HE (400X) in Masson trikromno barvanje (400X)
 Figures 1 and 2. Hepatitis medicamentosa, HE (400x) and Masson trichrome staining (400x)

hod, 1988), kasneje WHO (World Health Organisation) in KL metodo (po avtorjih Kargu in Lasagni), pa tudi MV točkovnik (Maria and Victorino) in TTK točkovnik (Takikawa, Takamori, Kumagi) (18–21). Natančna predstavitev navedenih sistemov in točkovanje presega namen tega prispevka, v referencah so nekateri članki, ki se podrobno ukvarjajo s temi lestvicami in zahtevajo izjemno natančno vrednotenje posameznih meril. Obilica točkovnih sistemov seveda potrjuje zahtevnost izdelave takšnega orodja, s katerim bi zanesljivo opredelili vzročnost uporabe določenega zdravila in jetrne okvare. Kot zanimivost je potrebno omeniti, da razvijajo tudi orodja za oceno vzročne povezanosti uporabe zelišč in dietnih dodatkov z jetrno okvaro, »Causality Assessment Tool“ (CAT) (20).

Za medikamentno jetrno okvaro so sicer znani serološki označevalci le za nekaj učinkovin, mednje sodijo: antitri fluoracetilirane beljakovine pri halotanskem hepatitisu, antimitohondrijska avtoprotitelesa tipa 6 (anti-M₆) pri iproniazidnem hepatitisu, antijetrno–ledvična mikrosomska (anti-LKM₂) avtoprotitelesa pri hepatitisu zaradi tienilinske kisline, antijetrna–mikrosomska avtoprotitelesa pri dihidralazinskem hepatitisu (2). Določanje teh označevalcev je dostopno le v redkih ustanovah, kjer se v raziskovalne namene ukvarjajo s problemi jetrne okvare zaradi različnih učinkovin. Med najsodobnejše, genetske metode, ki jih uvajajo v zadnjem obdobju, sodi določanje mikro RNA (miRNA) kot sodobnega

biološkega označevalca z zdravili sprožene jetrne okvare (22). V preteklosti so sicer vlogo miRNA spreučevali zlasti pri zamaščenosti jeter, virusnem hepatitisu in zaporni holestazi. V klinični praksi uporabljamo za opredelitev jetrne okvare običajno aktivnost in zasledovanje jetrnih transaminaz, katerih značilnost so spremembe v različnih obdobjih po delovanju toksičnega dejavnika. V razpredelnici 1 je prikazana aktivnost jetrnih transaminaz pri različnih oblikah prizadetosti jeter (2, 6, 14). V mednarodni literaturi je opisanih že več kot 1000 potencialno toksičnih zdravil, ki so v nekaterih okoljih (npr. ZDA) vodilni vzrok akutne jetrne odpovedi, med zdravili prednjači paracetamol (8, 11). Ob teh podatkih je potrebno poudariti, da gre pogosto za nepredvidljivo sovplivanje nekaterih zdravil, kombinacije zdravil in rastlinskih pripravkov, ki jih bolniki samoiniciativno uporabljajo ali predpisane neprimerne kombinacije zdravil. Tudi slovenski avtorji so v preteklosti že predstavljali podatke o jetrnih okvarah povzročenih z zdravili ter njihovem raznolikem poteku po izpostavljenosti toksičnemu učinku zdravil (3, 15–17). Pri razmišljanju o etiologiji jetrne okvare moramo upoštevati tudi možnost, da bolnik ne navede vseh učinkovin, ki jih uporablja. Med takšne potencialno hepatotoksične snovi sodijo tudi hipnotiki, antidepresivi, neuroleptiki in anabolni steroidi, pa tudi ekstazi in kokain, katerih uporaba narašča tudi v našem okolju (14). Napredovala jetrna okvara je eden najpogostejših vzrokov za umik zdra-

vil iz uporabe. Hepatotoksičnost je običajno vezana na kemično sestavo zdravila in posledica presnovne pretvorbe v jetrih, na stopnjo okvare vpliva odmerka zdravila, po ukinitvi zdravila pa te okvare praviloma izzvenijo. Le izjemoma povzročijo nekatera zdravila akutno jetrno odpoved, ki se izrazi z izrazito povišano aktivnostjo jetrnih encimov, zlatenico, razvojem jetrne kome in tudi usodnimi zapleti, kot so motnje strjevanja krvi, delovanja ledvic ali pljuč (8). V razpredelnici 2 so našteje oblike jetrne okvare ter tumorji, ki lahko nastanejo pri uporabi nekaterih zdravil (2, 9). V literaturi je največ poročil o jetrnih okvarah povezanih z uporabo paracetamola, antibiotikov, antikonvulzivov, rastlinskih pripravkov, anestetikov in nesteroidnih protivnetnih zdravil (2, 9–11). Iz podatkov je moč povzeti tudi nekaj zanimivih dejstev, mednje sodijo, da so pogostejše prizadete ženske (60 %) in da je prevladujoča jetrna okvara (več kot 50 %) citotoksična. Nevzpodbuden je podatek, da pri skoraj četrtini bolnikov jetrna okvara napreduje v kronično. V nekaterih kliničnih ustanovah se vse bolj zavedajo pasti uporabe številnih zdravil pri starostnikih, zato uvajajo klinične farmacevte, zaradi svetovanja terapije in ustreznih kombinacij, vse bolj uporabna pa postajajo tudi različna informacijska orodja, ki olajšajo medsebojno kombiniranje zdravil (19). Zavedati se moramo, da je glede na veljavno zakonodajo v Sloveniji po Zakonu o zdravilih (Ur.l. RS, št. 17/14) in Pravilniku o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Ur.l. RS, št. 57/14) poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za zdravstvene delavce obvezno (23).

ZAKLJUČEK

Pri vsakodnevem delu z bolniki in predpisovanju zdravil se moramo zavedati, da lahko imajo pravilne klinične odločitve in predpisana ustrezna zdravila v terapevtskih odmerkih, različne učinke, včasih tudi neželene. Še zlasti pri starostnikih, ki uporabljajo številna zdravila, so neželeni učinki pogosti. Jetra predstavljajo osrednji organ biotransformacije zdravil, lahko so prizadeta po različnih mehanizmih in potek okvare je nepredvidljiv, lahko

vodi v kronično prizadetost organa ali v redkih primerih, tudi v odpoved. Polifarmakoterapija ima svoje pasti, ki se jih moramo zavedati. Z večanjem števila zdravil, ki jih bolniki uporabljajo, kar narekujejo različne doktrine, žal pogosto usmerjene le v posamičen problem, se tveganje zapletov povečuje. V izogib resnim zapletom je potreben skrben nadzor nad zdravili, ki jih bolniku predpišemo, pozorni moramo biti še zlasti pri spreminjanju ali uvajanju novih. Takrat ne smemo pozabiti vprašati našega bolnika ali morebiti samoiniciativno uporablja še kakšne »koristne pripravke«, saj se lahko tveganje zapletov pomembno poveča.

Literatura

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15):1200–5.
2. Pessayre D, Larrey D, Biour M. Drug-induced liver injury. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J (eds). *The Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1999; p. 1258–1315.
3. Skok P, Luft S, Kavalari R. Vanishing bile duct syndrome: a case report. V: Congress abstracts, 9th United European Gastroenterology Week, 6–10 October, 2001. Amsterdam: Janssen-Cilag, 2001, vol. 33, suppl. 1, abstract no. 1146.
4. Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2006;10(2):207–17.
5. Zapater P, Moreu R, Horga JF. The diagnosis of drug-induced liver disease. *Curr Clin Pharmacol* 2006; 1(2):207–17.
6. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(10):1135–51.
7. Gunawan BK, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2007; 11(3):459–75.
8. Bleibel W, Kim S, D'Silva K, Lemmer ER. Drug-induced liver injury: review article. *Dig Dis Sci* 2007; 52(10):2463–71.
9. Arundel C, Lewis JH. Drug-induced liver disease in 2006. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23(3):244–54.
10. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K, Marbet UA, Cribblez D, Reichen J, Zimmermann A, Oneta CM. Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife® products. *J Hepatol* 2007; 47:521–526.
11. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(3):287–97.
12. García-Cortés M, Lucena MI, Pachkoria K, Borraz Y, Hidalgo R, Andrade RJ. Evaluation of Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale in causality assessment of drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:780–789.

13. Andrade RJ, Agúndez JA, Lucena MI, Martínez C, Cueto R, García-Martín Pharmacogenomics in drug induced liver injury. *Curr Drug Metab* 2009; 10(9):956–70.
14. Skok P. Z zdravili povzročena jetrna okvara. V: Hojs R (ur.), et al. [Zbornik referatov], 20. srečanje internistov in zdravnikov družinske medicine "Iz prakse za prakso" z mednarodno udeležbo, Maribor, 8. in 9. maj 2009. Maribor: Univerzitetni klinični center, Klinika za interno medicino, 2009, str.41–50.
15. Skok P, Čeranić D, Ocepek A, Godec – Novak M, Vujnović G, Kavalarić R. Drug induced liver injury: a retrospective review of 112 patients. *Hepatology international* 2011; 5(1): 65.
16. Štepec, S. Patološki jetrni testi. *Gastroenterolog* 2013; 17(supl. 1): 80–89.
17. Štepec S. Vrednotenje patoloških jetrnih testov v klinični praksi. V: Križman I (ur.). Zbornik predavanj. Ljubljana: Združenje internistov SZD, 2014, str. 38–45.
18. Miljkovic MM, Dobric S, Dragojevic-Simic V. Consistency between causality assessments obtained with two scales and their agreement with clinical judgments in hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20:272–285.
19. Teschke R, Schulze J. Suspected herbal hepatotoxicity: Requirements for appropriate causality assessment by the US Pharmacopeia. *Drug Saf* 2012; 35:1091–1097.
20. Teschke R, Eickhoff A, Wolff A, Frenzel C, Schulze J. Herbal hepatotoxicity and WHO global introspection method. *Ann Hepatol* 2013; 12:11–21.
21. Raschi E, De Ponti F. Drug-induced liver injury: Towards early prediction and risk stratification. *World J Hepatol* 2017; 9(1):30–37.
22. Sanjay S, Girish C. Role of miRNA and its potential as a novel diagnostic biomarker in drug-induced liver injury. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73(4):399–407.
23. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil. (citirano 22.3. 2017) Dosegljivo na <https://www.jazmp.si/nadzor/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil>

Zapleti jetrne ciroze

The complications of liver cirrhosis

Jan Drnovšek*, Srečko Štepec

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 169–179

Ključne besede: jetrna ciroza, zapleti

Keywords: liver cirrhosis, complications

IZVLEČEK

Jetrna ciroza je kronična in končna oblika številnih bolezni jeter z značilno klinično, laboratorijsko in histološko sliko. Za slednjo so značilne difuzne spremembe jetrnega parenhima s fibrotičnim preustrojem in vozličasto regeneracijo. Progres bolezni od akutne jetrne poškodbe preko fibroze do jetrne ciroze je stopenjski. V fazi fibroze je proces, za katerega je značilno odlaganje sestavin ekstracelularnega matriksa v perisinusoidalne prostore, še potencialno reverzibilen. V fazi jetrne ciroze omenjen proces postane ireverzibilen.

Jetrno cirozo spremljajo številni zapleti, ki so izraz spremenjenih sistemskih hemodinamskih razmer (ascites, hepatorenalni in hepatopulmonalni sindrom), zmanjšane metabolne (ikterus, hepatična encefalopatija) in sintetske funkcije jeter (koagulopatija, anemija) in portalne hipertenzije (varikozna krvavitev). Pomembni zapleti so rak jetrnih celic, endokrine motnje in drugi. Bolnike z razvito jetrno cirozo ogrožajo njenimi zapleti. Edini dokončni in najučinkovitejši način zdravljenja jetrne ciroze predstavlja transplantacija jeter.

ABSTRACT

Liver cirrhosis represents the final common histologic pathway for a wide variety of chronic liver diseases and is histologically defined as a diffuse hepatic process characterized by fibrosis and the conversion of normal liver architecture into structurally abnormal nodules. The progression of liver injury to cirrhosis may occur over weeks to years. Many forms of liver injury are marked by fibrosis, which is defined as an excess deposition of the components of the extracellular matrix in the liver. This response to liver injury potentially is reversible. On the other hand, cirrhosis is an irreversible process.

Common signs and symptoms are due to hemodynamic changes (eg ascites, hepatorenal and hepatopulmonary syndrome) decreased hepatic synthetic function (eg coagulopathy, anemia), decreased metabolic capabilities of the liver (eg icterus, hepatic encephalopathy) or portal hypertension (eg, variceal bleeding). Other important complications are hepatocellular carcinoma and endocrine disorders.

Individuals with severe symptoms of end-stage liver disease have limited chance for survival. Liver transplantation is the only available long-term treatment.

*Jan Drnovšek, dr. med.

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

E-pošta: jan_drnovsek@yahoo.de

UVOD

Jetrna ciroza je kronična, histološko značilna, končna faza jetrnih bolezní. Ne glede na vzrok je posledica trajnih ali ponavljajočih se jetrnih bolezní, ki jim sledi regeneracija in celjenje s fibrotičnim preustrojem. Entiteta "ciroza" izhaja iz grške besede *scirrhus* zaradi svojega značilnega makroskopskega videza, ki ga je prvič opisal Laennec leta 1826. Zaradi trajne poškodbe in posledičnega celjenja pride do odlaganja sestavin ekstracelularnega matriksa, to so kolagen, glikoproteini in proteoglikani, v jetrni parenhim. V fazi jetrne fibroze, ki jo na podlagi izraženosti histološko razdelimo v štiri stopnje, je bolezen še potencialno reverzibilna, v kolikor lahko odstranimo vzročni dejavnik, ki je do fibroze privedel. V fazi ciroze je omenjen proces irreverzibilen, z omenjenimi ukrepi pa lahko delno preprečimo napredovanje bolezní in nastanek njenih zapletov. Diagnozo jetrne ciroze lahko zanesljivo postavimo le z jetrno biopsijo in patohistološkim pregledom, kar še vedno predstavlja zlati standard v diagnostičnem algoritmu. V zadnjih letih prihajajo tudi novi, neinvazivni kazalci jetrne okvare, ki v vsakodnevni praksi še niso dostopni. Pri kliničnem delu diagnozo jetrne ciroze postavimo na podlagi kliničnega pregleda, laboratorijskih izvidov, slikovne diagnostike in endoskopskega pregleda zgornjih prebavil, s katerim ocenjujemo morebitne znake portalne hipertenzije zgornjih prebavil.

Vzroki, ki privedejo do jetrne ciroze so številni in se razlikujejo glede na svetovno regijo. V Sloveniji je najpogostejši vzrok jetrne ciroze prekomerno uživanje alkohola, govorimo o alkoholni jetrni cirozi. Pomembni so infektivni vzroki, to je kronična okužba z virusom hepatitisa B in C. V svetovnem merilu, predvsem v zahodnem svetu, narašča incidenca in prevalenca metabolnih vzrokov jetrne ciroze. Gre za napredovano steatozo jeter, ki preko nealkoholnega steatohepatitisa in različnih stopenj fibroze, napreduje v končno obliko, to je jetrno cirozo z zapleti. Zaradi epidemije debelosti, ki je tesno povezana tako s steatozo kot z drugimi napredovanimi oblikami jetrne bolezní, njihova incidenca v svetovnem merilu strmo narašča. Predvidevamo, da bo njihov delež

med etiološkimi vzroki jetrnih bolezní v prihodnosti postal vodilen. Drugi vzroki jetrne ciroze so redkejši. Avtoimunske bolezní kot sta primarni sklerozirajoči holangitis in primarni biliarni holangitis vodita do destrukcije žolčnih izvodil in posledično do kroničnega vnetja in jetrne ciroze. Vzroki slednje so lahko tudi motnje v metabolizmu železa in bakra. Hemokromatoza je dedna bolezen, ki je posledica nepravilnega presnavljanja železa in prekomernega kopičenja železa v telesu. Willsonova bolezen je prav tako dedna bolezen, za katero so značilne nepravilnosti v metabolizmu bakra. Poleg jeter lahko depoziti bakra prizadenejo še centralni živčni sistem, oči, trebušno slinavko in žleze. Zelo redek, a možen vzrok jetrne ciroze, je pomanjkanje alfa-1 antitripsina. V sklopu bolezní je v ospredju prizadetost pljuč.

V kolikor etiološkega dejavnika jetrne ciroze ne moremo opredeliti, govorimo o kriptogeni jetrni cirozi.

EPIDEMIOLOGIJA

Umrljivost zaradi zapletov jetrne ciroze je v Združenih državah Amerike ocenjena na 35.000 primerov oziroma 1,2 % vseh in predstavlja 9. najpogostejši vzrok smrti. V Evropi predstavlja 4. najpogostejši vzrok smrti, v svetovnem merilu pa 14. Tudi etiološki dejavniki jetrne ciroze se razlikujejo glede na svetovno regijo. V zahodnem svetu prednjačijo steatotične bolezní jeter, v Aziji in afriških državah pa je vodilni vzrok še vedno kronična okužba z virusom hepatitisa B in C (1).

PATOGENEZA

Jetrna fibroza je odraz neravnovesja med izgradnjo in razgradnjo ekstracelularnega matriksa v jetrnem parenhimu. Ta obdaja hepatocite in je sestavljen iz kolagena, predvsem podvrste I, III in V, glikoproteinov in proteoglikanov. Ekstracelularni matriks je derivat stelatnih celic, ki se nahajajo v perisinusoidalnem prostoru. Njihova aktivnost je skrbno nadzorovana in v primeru poškodbe jetrnega parenhima poraste. Gre za zapleten mehanizem aktivacije v katerem so udeleženi številni signalizacijski faktorji, ki jih izločajo

Kupfferjeve celice in endotelijske celice jetrnih sinusoidov. Poznan je mehanizem aktivacije preko citokinskega transformirajočega rastnega faktorja beta 1 (ang. *cytokine transforming growth factor beta1*, TGF-beta1) pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C. TGF-beta 1 stimulira stelatne celice, ki intenzivno proizvajajo kolagen tip I. Več tujih študij je primerjalo serumske nivoje citokinov pri bolnikih s kompenzirano in dekompenzirano jetrno cirozo in pri tistih brez nje. Ugotovili so, da je titer vnetnih citokinov povezan s stopnjo jetrne okvare, vrsta vnetnih mediatorjev pa bi lahko bila tudi prognostični dejavnik, saj prisotnost interleukina 6 in 8 napoveduje končno jetrno odpoved (2). Odvečni ekstracelularni matriks se odlaga v Dissejevem prostoru (prostor med hepatociti in sinusoidi) in s tem zapira endotelijske feneste, kar vodi v kapilarizacijo sinusoidov. Poleg tega pridobijo aktivirane stelatne celice možnost kontrakcije, kar je skupaj s kapilarizacijo poglaviti vzrok povečanega upora v jetrnem venskem obtoku in posledičnega nastanka portalne hipertenzije.

KLINIČNA SLIKA

Bolniki z jetrno cirozo so običajno vrsto let brez večjih težav. Ta stadij bolezni imenujemo kompenzirani stadij in ne daje značilnih kliničnih znakov. V tem obdobju so v ospredju neznačilni simptomi kot so slabše splošno počutje, hitrejša utrujenost, slabši apetit in hujšanje. V napredovani fazi se pojavijo zapleti bolezni, govorimo o dekompenzaciji jetrne ciroze. Bolniki so pogosto ikterični, zaradi kroničnega katabolizma se razvije sarkopenija. V kliničnem statusu izstopa ascites, periferni edemi, pajkasti nevusi in subkutane porto-sistemske kolaterale. Najpogostejši vzroki prve dekompenzacije so okužba, krvavitev, dehidracija, neustrezna uporaba diuretikov, zaprtje, aktivno uživanje alkohola, lahko pa tudi naravni progres bolezni v fazi napredovane jetrne ciroze.

Ascites

Ascites je nabiranje proste zunajcelične tekočine v peritonealni votlini in intersticijskem tkivu in je posledica neravnovesja Starlingovih sil na ravni jetr-

nih sinusoidov. Vzrok za to je povečan hidrostatski tlak zaradi portalne hipertenzije in zmanjšan onkotski tlak zaradi znižane koncentracije albuminov v serumu bolnikov z jetrno cirozo. Številne dosedanje raziskave so pokazale, da imajo bolniki z jetrno cirozo in ascitesom hemodinamsko pomembne motnje v obtoku, ki se kažejo z zmanjšanim sistemskim žilnim uporom, znižanim srednjim arterijskim tlakom, nenormalno razporeditvijo krvnega volumna z zmanjšanim minutnim volumnom krvi ter zaktiviranimi vazokonstriktorskimi in antinatriuretičnimi mehanizmi med katerimi sta najpomembnejša aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron in simpatičnega živčnega sistema (3, 4, 11).

Poleg zadrževanja soli, ki je posledica prej opisanih mehanizmov in je pomemben dejavnik nastanka ascitesa, imajo bolniki tudi zmanjšano sposobnost izločanja vode, kar vodi do dilucijske hiponatremije in vazokonstrukcije v ledvicah. Vazokonstrukcija renalnega žilja pripelje do nastanka ledvične odpovedi pri teh bolnikih, t. i. hepatorenalnega sindroma (5, 6, 11).

Zmanjšanje skupnega sistemskega žilnega upora je posledica vazodilatacije v področju splahnhičnega pleteža, medtem ko je žilni upor v področju ledvic, mišic in celo možganov povečan (7, 8, 11). Natančni mehanizmi, ki vodijo do nastanka splahnhične vazodilatacije, niso povsem pojasnjeni, verjetno pa je posledica povečanega izločanja vazoaktivnih snovi kot sta dušikov oksid in vazodilacijski peptidi (9, 10, 11). Zaradi splahnhične vazodilatacije pride do nenormalne razporeditve volumna krvi z zmanjšanim pretokom skozi srce, pljuča in velike arterije. Zmanjšan minutni pretok in padec krvnega tlaka zaznajo baroreceptorji, ki sprožijo povečano izločanje vazokonstriktorskih in antinatriuretičnih snovi (npr. renina in vazopresina – antidiuretskega hormona), kar vodi v zadrževanje soli in posledično zadrževanje vode v telesu (10, 11). Tekočina se nabira predvsem v peritonealni votlini, ker je zaradi portalne hipertenzije filtracijska razlika tlakov v tem področju največja (11). Medikamentozno obladovanje ascitesa temelji na količini ascitesa in je prikazano v tabeli 1.

Tabela 1. Zdravljenje ascitesa

Stopnja	Definicija	Zdravljenje
I. Stopnja	Minimalna količina proste tekočine, detektabilna z UZ	Ni potrebno
II. stopnja	Zmeren ascites, prisotna je simetrična distezija abdomna	Redukcija natrija v prehrani, diuretiki
III. stopnje	Tesen ascites	Izpraznilna paracenteza, nadomeščanje humanih albuminov 8g/l ascitesa, diuretiki

V kolikor je indicirano zdravljenje z diuretiki, se največkrat odločimo za dvotirno diuretično terapijo s spironolaktonom in furosemidom v standarnem razmerju (spironolakton 100mg, furosemid 40mg), odmerke pa ob rednem beleženju telesne teže in serumskih elektrolitov ustrezno prilagajamo.

V kolikor ascitesa ne moremo obladovati z nefarmakološki ukrepi in dvotirno diuretično terapijo ali pa ob slednji pride do poslabšanja ledvične funkcije, hepatične encefalopatije ali elektrolitskih motenj, govorimo o *refraktarnem acitesu*. Terapija izbora so izpraznilne paracenteze ali vstavev transjugularnega intrahepatalnega portosistemskega obvođa (TIPS). Pri bolnikih z jetrno cirozo in ascitesom se odsvetuje zdravlila iz skupine nesteroïdni protivnetnih zdravil zaradi možnosti akutne ledvične odpovedi, hiponatriemije in rezistence na diuretično terapijo. Prav tako so odsvetovani ACE zaviralci, ki lahko zaradi sinergističnega delovanja s spironolaktonom privedejo do hiperkaliemije in hipotenzije. Alfa 1- zaviralci (npr. prazosin) pove-

čajjo retenco natrija in vode in s tem poslabšajo bolnikovo tekočinsko bilanco. Izogibamo se tudi aminoglikozidom in dipiridamolu, v obeh primerih zaradi nefrotoksičnosti.

Hepatorenalni sindrom

Hepatorenalni sindrom (HRS) je odraz hemodinamskih motenj pri bolniku z jetrno cirozo z ascitesom in opisuje poslabšanje ledvične funkcije pri teh bolnikih. Tudi hepatorenalni sindrom je patogenetsko povezan s sistemskimi spremembami v krvnem obtoku. Dilatacija splahnhičnega žilja povzroči povečano izločanje antidiuretskega hormona, kar vodi do konstrikcije ledvičnega žilja in zmanjšan pretok skozi ledvica. Za ta zaplet so značilni znižan srednji arterijski tlak, izrazito povečana dejavnost vazokonstriktorskih mehanizmov (renin-angiotenzin in simpatični živčni sistem, antidiuretski hormon in endotelin) in vazokonstrikcija v vseh delih telesa, razen v področju prebavil (5, 6, 11). Opisani mehanizmi vodijo do oligurične ledvične odpovedi.

Tabela 2. Kriteriji, ki podpirajo diagnozo HRS (12)

1. Dokazana ciroza z ascitesom
2. Serumski kreatinin nad 133 mmol/l
3. Odsotnost šoka
4. Odsotnost hipovolemije, ni izboljšanja delovanja ledvične funkcije dva dni po ukinitvi diuretikov in sočasnem nadomeščanju humanih albuminov v odmerku 1 g/ kg TT/dan do skupnega odmerka 100 g/ dan
5. Bolnik ne prejema nefrotoksičnih zdravil oz. jih ni pred kratkim
6. Odsotnost parenhimske ledvične okvare (proteinurija < 0,5 g/ dan, mikrohematurija < 50 eritrocitov na vidno polje velike povečave), ultrazvočno izključena obstruktivna nefropatija.
7. Drugi lab. Izvidi, ki podpirajo diagnozo HRS: volumen urina < 500ml dnevno, natrij v urinu < 10 mEq/ L, natrij v serumu < 130 mEq/ L, osmolarnost urina > osmolarnost plazme

Glede na potek razdelimo HRS v dva tipa. V kolikor gre za akutno poslabšanje ledvične funkcije govorimo o HRS tip I, v kolikor gre za dolgotrajno, kronično pešanje ledvičnega delovanja pa o HRS tip II. HRS tip I se pogosto pojavlja pri fulminantnih jetrnih okvarah kot je alkoholni hepatitis ali pri poslabšanju terminalnih oblik jetrne ciroze. Vzrok dekompenzacije je najpogosteje okužba, predvsem spontani bakterijski peritonitis. Za HRS tip I je značilno 100 % povišanje vrednosti kreatinina nad izhodiščno vrednost oziroma nad 221 mmol/l. HRS tip II je pogostejši pri bolnikih z refraktarnim ascitesom. Diagnoza hepatorenalnega sindroma temelji na izključitvi drugih vzrokov ledvične okvare. Tabela 2 prikazuje diagnostične kriterije, ki podpirajo diagnozo HRS. V tabeli 3 je predstavljeno zdravljenje HRS tip I.

Spontani bakterijski peritonitis (SBP)

Spontani bakterijski peritonitis je hematogena okužba ascitesa pri imunsko kompromitiranih bolnikih

zaradi dekompenzirane jetrne ciroze. SBP opražamo pri 15–26 % bolnikov z jetrno cirozo, predvsem pri tistih, kjer je koncentracija albuminov v ascitesu manjša od 10 g/l, s čimer je sposobnost opsonizacije in aktivacije komplementa pomembno znižana. Do SBP pride zaradi spontane translokacije mikroorganizmov iz gastrointestinalnega trakta in hematogenega razsoja. Okužba je ponavadi monobakterijska. Najpogostejši povzročitelji so *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella species* in druge gramm negativne enterobakterije (13). Omenjeni povzročitelji izločajo endotoksin, ki poveča sintezo in izplavljanje dušikovega oksida (NO) iz žilnega endotelija. NO je nestabilen in se hitro pretvori v nitrite in nitrate, ki povečajo prepustnost žilja, poveča se aktivnost renina, aldosterona in antidiuretičnega hormona. Omenjena kaskada zmanjša izločanje natrija v urinu in povzroči sočasno retenco proste vode. Klinična slika SBP je različna, bolniki imajo enega ali več naštetih simptomov in znakov: znaki peritonealnega draženja, abdominalne bolečine, napiet trebuh, slabost, bruhanje, sistemski znaki

Tabela 3. Zdravljenje HRS tip I (12)

1. Aktivno iskanje in izključevanje okužbe. V kolikor bolnik prejema antibiotično terapijo, je ne prekinjamo. Uvedba profilaktičnega antibiotičnega zdravljenja brez znakov okužbe ni indicirana.
2. Uporaba neselektivnih zaviralcev beta: zaenkrat ni prepričljiv izsledkov študij, ki bi podpirale njihovo ukinitve pri bolnikih, ki jih prejema zaradi primarne preventivne varikozne krvavitve. V kolikor bolnik prejema visoke odmerke, t.j 120 – 240 mg, odmerke prilagodimo.
3. Tesen ascites izpraznilno punktiramo.
4. Selektivna vazokonstriksijska zdravila: analogi somatostina, npr. terlipresin v začetnem odmerku 1 mg/4–6 h, odmerek lahko povečamo na 2 mg/4–6 h. Zdravljenje je učinkovito pri 40-50 % bolnikov z HRS tip I. Odgovor na terapijo spremljamo z upadom vrednosti serumskega kreatinina. Kontraindikacije za uporabo terlipresina so: ishemična bolezen srca, periferna ishemija udov. Poleg analogov somatostatina lahko uporabimo tudi druga vazoaktivna zdravila, npr. noradrenalin, midodrin + oktreoid.
5. Humani albumini (1 g/kg TT prvi dan, nato 40 g/ dnevno)
6. Pentoksifilin lahko uporabimo v odmerku 400mg/8h pri bolnikih z HRS I in alkoholnim hepatitisom, vendar ne vpliva na preživetje. Njegov renoprotektivni učinek ni potrjen.
7. TIPS sicer izboljša preživetje pri bolnikih s HRS I, vendar je pri tej skupini bolnikov redko uporabljen zaradi kontraindikacij.
8. Hemodializa predstavlja nadomestno in prehodno obliko zdravljenja, enako kot pri ledvičnih okvarah drugih etiologij.
9. Transplantacija jeter je izbira zdravljenja za HRS tip I in II. Preživetje je 65%. Simultana transplantacija jeter in ledvic je indicirana pri bolnikih, ki so hemodializno odvisno več kot 3 mesece, a ne pri tistih, ki so dobro odgovorili na medikamentozno zdravljenje HRS.

okužbe, pridruženo je lahko poslabšanje jetrne funkcije in hepatične encefalopatije, bolniki imajo znake septičnega šoka ali GIT krvavitve. SBP pa lahko poteka tudi brez značilnih znakov in simptomov okužbe (13). Diagnozo potrdimo z biokemično preiskavo punktata ascitesne tekočine. Značilno je povečanje nevrofilcev nad 250/mm³ v ascitesni tekočini. Mikrobiološka kultura ascitesa je negativna v 60 %, govorimo o kultura- negativnem SBP. Ločimo še *bakterascites*, kjer ugotavljamo pozitivne kulture ascitesa brez značilnega povišanja nevtrofilcev v ascitesni tekočini in *sekundarni bakterijski peritonitis*, ki je posledica vnetja ali perforacije intraabdominalnega organa. Izvor okužbe je najverjetneje v ekstraperitonealnem prostoru. SBP je resno zdravstveno stanje z 20–30 % smrtnostjo. Zdravljenje SBP je prikazano v tabeli 4.

Tabela 4. Zdravljene spontanega bakterijskega peritonitisa

Cefalosporini 3. generacije - cefotaksim	Odmerek 2g/ 6 h iv v skupnem trajanju 5-10 dni.
Humani albumini	1.5 g/ kg TT ob postavitvi diagnoze, nato 1 g/ kg po dveh dneh.

Hepatopulmonarni sindrom

Hepatopulmonalni sindrom (HPS). Prevalenca HPS je 4 %–47 % bolnikov z jetrno cirozo, pojavlja se lahko tudi pri necirotičnih boleznih jeter s portalno hipertenzijo. Patognomonični simptom je progresivna dispnea, pri bolniki pa najdemo še pajkaste nevuse, betičaste prste in cianozo. Značilno je poslabšanje dispnee in hipoksije v stoječem položaju ter izboljšanje v ležečem. Osnovni patogenetski mehanizem je znotrajpljučni arteriovenski “shunting” in kapilarna vazodilatacija, kar oboje vodi do motenj v izmenjavi plinov in nastanku desno-levega šanta. Nesorazmerje med ventilacijo in perfuzijo je posledica strukturnih sprememb na nivoju alveolarnih kapilar. Prizadeti so predvsem bazalni deli pljuč. Diagnostični kriteriji za HRS so: prisotnost jetrne bolezni in/ali portalne hipertenzije, povišan gradient kisika v alveolarnih kapilarah nad 15 mmHg (oziroma nad 20 mmHg pri bolnikih starejših od 65 let)

in prisotnost dilatiranih alveolarnih kapilar. Diagnozo HPS postavimo z različnimi slikovnimi preiskavami (ehokardiografija, scintigrafija z označenimi makroagregati albuminov) in plinsko analizo krvi (33).

Hepatična encefalopatija

Hepatična encefalopatija (HE) označuje skupek številnih nevroloških in psihiatričnih motenj, ki so posledica spremenjenih hemodinamskih razmer (portosistemski obvodi) ob jetrni cirozi in oslabele metabolne jetrne funkcije ob napredovani bolezni. Patogeneza HE ni povsem pojasnjena. Poleg amonijevega iona so udeležene še druge učinkovine, ki prehajajo preko hemato-encefalne bariere in vplivajo na delovanje centralnega živčnega sistema. Klinična slika se giblje od diskretnih, subkliničnih sprememb vse do popolne motnje zavesti s komo. Incidenca in prevalenca HE je povezana s stopnjo jetrne okvare in obsegom razvitih portosistemskih obvodov. Manifestacija HE predstavlja eno izmed oblik dekompenzirane jetrne ciroze.

Prevalenca overtne HE je ocenjena na 10 %–14 % bolnikov ob postavitvi diagnoze jetrne ciroze (14, 15, 16), pri 16 %–21 % bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo (17, 18) in pri 10 %–50 % bolnikov s TIPS (19, 20). Kumulativna prevalenca HE je ocenjena na 30 %–40 % bolnikov z jetrno cirozo (21). Subklinična, minimalna HE se glede na izsledke dosedanjih raziskav pojavlja pri 20 %–80 % bolnikov z jetrno cirozo (22). Prevalenca HE pri necirotičnih boleznih jeter s portalno hipertenzijo ni znana. Klinična slika zajema širok spekter značilnih nevroloških in psihiatričnih manifestacij. Bolnik s subklinično HE ima okrnjen delovni spomin in zmožnost koncentracije, je psihomotorično upočasnjen, s spremenjeno prostorsko vizualizacijo. Ta faza HE je detektabilna z usmerjenimi psihometričnimi testi in meritvami možganskih valov. Ob progresu HE se bolniki osebno spremenijo, pride do motenj čustvene lege, iritabilnosti in dezinhibicije. Kasneje se pojavijo še znaki spremenjene zavesti in motoričnih sposobnosti. Značilne so tudi motnje v dnevnem ritmu spanja. V napredovani fazi

so bolniki s HE prostorsko in časovno dezorientirani, prisotne so različne stopnje motnje zavesti, od somnolence, stuporja in vse do kome. Pri nekoma toznih bolnikih lahko ugotavljamo številne nevrološke izpade kot so hipertonijska, hiperrefleksija, pozitivni Babinski, globoki tetivni refleksi pa oslabijo ali celo izginejo v fazi kome. Izolirani nevrološki izpadi v področju posameznih možganskih ali perifernih živcev so redki, prav tako tudi epileptični napadi. Posebna entiteta je *hepatična mielopatija*, ki se lahko pojavi pri bolnikih z dolgotrajnimi portokavalnimi obvodi. V ospredju je predvsem motorna disfunkcija. Za to skupino bolnikov je značilna prizadetost spodnjih okončin s hiperrefleksijo, spastičnostjo ali celo paraplegijo ob sicer minimalno spremenjenem stanju zavesti. Pri bolnikih s *kronično* HE so lahko prisotni tudi znaki piramidne in/ali ekstrapiramidne prizadetosti. HE lahko razdelimo glede na osnovno jetrno bolezen, ki je do HE privedla, stopnjo HE, časovni interval in sprožilne dejavnike.

Glede na sprožilni dejavnik ločimo HE z jasnimi sprožilnimi dejavniki ali brez njega. Sprožilni dejavnik lahko najdemo pri večini HE tip C (tabela 5) (24).

Tabela 5. Razdelitev HE glede na osnovno jetrno bolezen (23)

Tip A	Akutna jetrna odpoved
Tip B	Porto - sistemski obvod ali bypass
Tip C	Jetrna ciroza

Tabela 6. Razdelitev HE glede na izraženost klinične slike (24)

Stopnja 0	Subklinična oblika, normalni mentalni status, minimalne spremembe v spominu, koncentraciji, intelektualnih sposobnostih, koordinaciji.
Stopnja 1	Blaga zmedenost, zvišana ali znižana čustvena lega z euforijo ali depresijo, zmanjšana koncentracija, upočasnjen kognitivni procesi, agitacija, motnje spanja.
Stopnja 2	Dremavost, letargija, osebnostne spremembe, neustrezno vedenje, nezmožnost kognicije.
Stopnja 3	Somnolent bolnik, ki ga še lahko zbudimo, dezorientiranost v času in prostoru, zmedenost, amnezija, okrnjen govor, oslABLJENE zaznavne funkcije.
Stopnja 4	Koma.

Tabela 7. Razdelitev HE glede na časovni interval (24)

Epizodična HE
Ponavljajoča se HE (ponovna epizoda v intervalu 6 mesecev)
Kronična HE (trajne vedenjske in kognitivne spremembe, lahko s prehodnimi poslabšanji)

Najpogostejši vzroki poslabšanja HE so okužbe, gastrointestinalna (GIT) krvavitev, prekomerni in neustrezni odmerki diuretikov, elektrolitske motnje in zaprtje. Sprožilni dejavniki se razlikujejo glede na obliko HE in so v tabeli 8 prikazani v padajočih deležih glede na pogostost.

Epizode HE preprečujemo z ustreznim zdravljenjem osnovne jetrne bolezni. Dodatno svetujemo skrb za redno odvajanje mehkega blata, to sta dve stolici dnevno. Prekomerna uporaba ali zloraba laktuloznih odvajal lahko pri bolniku sproži dehidracijo, hipovolemijo, elektrolitske motnje, vpliva tudi na mikrobiotsko ravnovesje v prebavni cevi in s tem na sintezo amonijevega iona.

V akutni fazi epizodične HE ali poslabšanju kronične HE pri bolniku iščemo sprožilni dejavnik in ga zdravimo. Bolniku prehodno zmanjšamo ali ukinemo diuretično terapijo, ga hidriramo in v primeru obstipacije uvedemo laktulozna odvajala v kolikor je zavest motenega klistiramo. V kolikor po izključenih drugih reverzibilnih vzrokih klinična slika kronične hepatične encefalopatije vztraja, je indicirano zdravljenje z rifaksimonom.

Tabela 8. Sprožilni dejavniki epizodične in ponavljajoče se HE (24)

Epizodična HE	Ponavljajoča se HE (rekurentna HE)
Okužbe	Elektrolitske motnje
GIT krvavitev	Okužba
Prekomerni, neustrezni odmerki diuretikov	Neopredeljeni, nejasni vzroki
Elektrolitske motnje	Zaprtje
Zaprtje	Hipovolemija zaradi uporabe diuretikov
Neopredeljeni, nejasni vzroki	GIT krvavitev

Varikozna krvavitev

Varikozna krvavitev je zaplet portalne hipertenzije, ki je posledica jetrne ciroze in tudi necirotičnih bolezni jeter kot sta Budd-Chiarijev sindrom in tromboza portalne vene. V primeru akutne varikozne krvavitve v požiralniku je po doseženi hemodinamski stabilizaciji, zdravljenje izbire endoskopsko ligiranje varic. Če te možnosti ni, je dopustna tudi uporaba tkivnega adhezenca (N-butil-2-ciano-akrilat, Histoacril®), ki ga uporabljamo tudi pri krvavečih varicah želodca v predelu kardije in fundusa. Med akutno varikozno krvavitvijo bolnik že pred endoskopskim posegom prejme vazoaaktivna zdravila iz skupine somatostatinskih analogov (terlipresin, somatostatin), ki jih prejema do zaključka krvavitve oz. največ 5 dni. Bolnik potrebuje tudi širokospektralni antibiotik in zaviralec protonske črpalke. Če krvavitve ni mogoče obvladati endoskopsko, je indicirana vstavitev Sengstaken-Blakemorove sonde ali nujna vstavitev transjugularnega intrahepatalnega portosistemskega obvođa (angl. transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS). Pri preprečevanju varikoznih krvavitev sta pomembni predprimarna preventiva, tj. obdobje, ko pri bolniku odkrijemo jetrno bolezen (še brez varic) in jo zdravimo (preprečujemo napredovanje bolezni in nastanek varic) in primarna preventiva, ko ima jetrni bolnik že znane varice požiralnika in uvedemo neselektivni zaviralec beta s ciljem zmanjševanja krvnega tlaka v hepatalnem venskem sistemu in tako posredno zmanjšamo pogostost prve varikozne krvavitve. Pri bolnikih, ki so že krvaveli iz varic požiralnika, varice ligiramo v intervalu 6–8 tednov do eradikacije ali elektivno vstavimo TIPS (25).

Motnje v nastajanju in strjevanju krvi

Jetra imajo pomembno vlogo v metabolizmu železa, vitamina B12, folatov in odstranitvi vnetnih citokinov (TNF, interleukin-1). Cirozo jeter pogosto spremlja splenomegalija in hipersplenizem. Pri teh bolnikih je izražena blaga do zmerna pancitopenija s prizadetostjo vseh treh vrst krvnih celic.

Število trombocitov redko pade pod 50.000/mm³. Kinetične raziskave so pokazale izrazito kopičenje trombocitov v vranici, medtem ko njihova življenjska doba ni pomembno zmanjšana (26). V nasprotju s trombociti pa eritrociti stazo v vranici veliko slabše tolerirajo. Njihova življenjska doba je skrajšana za 1/4–1/2. To povečano razgradnjo kostni mozeg kompenzira z blagim do zmernim hipersplenizmom.

Pogosto ugotovimo znižano ali normalno koncentracijo železa v serumu ob znižanem ali normalnem TIBC, podobno kot pri anemiji pri kroničnih boleznih vnetne ali maligne narave (27). Kljub vsemu so pri bolnikih z jetrno cirozo prav krvavitve najpogostejši vzrok nizke koncentracije železa v serumu (varice požiralnika, ezofagitis, peptične razjede ...). Ocena zaloga železa v telesu je pri jetrni cirozi problematična, saj ob vnetju jeter in nekrozi jetrnih celic beležimo povišano vrednost feritina v serumu. Povišan serumski feritin tako ne predstavlja nujno preobremenitve telesa z železom, normalna vrednost pa ne izključuje pomanjkanja železa. Običajno povišana vrednost MCV, ki je pogosta pri jetrni cirozi in alkoholizmu, prikriva pomanjkanje železa v telesu.

Serumsko železo je vezano na beljakovino transferin, ki nastaja v jetrih. Vrednost TIBC je predvsem odvisna od koncentracije transferina zato visok TIBC v glavnem kaže na pomanjkanje železa. Pri bolnikih z jetrno cirozo je TIBC pogosto znižan zaradi zmanjšane sinteze transferina v jetrih. Dodatno informacijo nam posreduje indeks zasičenosti transferina. Nizka vrednost kaže na pomanjkanje železa, povišana vrednost pa je zgodnji kazalec preobremenitve z železom in pomeni presejalni test za hemokromatozo. Zaloge vitamina B12 in folne kisline so v jetrih, kjer je vskladiščeno 5–10 mg vitamina B12, kar je 50–90 % vseh zalog vitamina B12 v telesu. Bolniki s kronično jetrno boleznijo imajo znižano zalogo vitamina B12 in folata v jetrih. To še zlasti opazimo pri napredovali jetrni cirozi ob kroničnem alkoholizmu, kjer je znižana zaloga vitamina B12 in folatov tudi posledica slabše prehrane, malabsorbcije zaradi gastritisa in motnje v celičnem transportu, ki je posledica alkohola (28). Mesto razgradnje eritrocitov je vranica. Retikulocitoza je pogosta pri kroničnih jetrnih boleznih in je odraz poskusa kostnega mozga, da bi kompenzirala skrajšano preživetje eritrocitov, vendar je tvorba običajno nezadostna zato se izrazi anemija. Makrocitozo ugotovimo pri 2/3 bolnikov s kronično jetrno boleznijo in pri 90 % alkoholikov (29). Natančen mehanizem nastanka makrocitose pri jetrnih bolnikih ni znan. Vsekakor je pomembna povišana vsebnost holesterola in fosfolipidov v membrani eritrocitov. Pri jetrnih boleznih so motnje v funkciji in številu trombocitov pogoste in dobro poznane. Pomembno prispevajo k motnjam v hemostazi, še posebno pri alkoholni bolezni jeter, kjer gre za dodatni toksični učinek alkohola na tvorbo in funkcijo trombocitov. Trombocitopenijo najdemo pri 30–64 % bolnikov z jetrno cirozo (30). Število trombocitov redko pade pod 30.000–40.000/mm³. Spontane krvavitve so redke. Glavni vzroki trombocitopenije so povečan razpad trombocitov v vranici, motena tvorba v kostnem mozgu in povečan razpad zaradi imunskih mehanizmov. Splenomegalija je glavni vzrok trombocitopenije pri jetrni cirozi. Alkohol, pomanjkanje folatov in zdravila prispevajo k nastanku trombocitopenije z neposrednim zaviralnim učinkom na trombocitopoezo v kostnem mozgu (32).

Motena sinteza faktorjev strjevanja krvi

Zaradi svoje kratke razpolovne dobe je faktor VII najprej znižan pri jetrnih obolenjih. Sledita mu faktorja F II in F X. F IX je običajno prizadet zadnji. V zgodnji fazi jetrne bolezni so najpogosteje znižane vrednosti faktorjev II, VII, IX in X. Znižani so lahko še preden se pojavijo drugi znaki jetrne bolezni (31). Za svojo sintezo potrebujejo vitamin K. Vitamin K je potreben tudi za sintezo inhibitorjev koagulacije proteinov C in S. Zmanjšano sintezo teh beljakovin ugotavljamo pri zaporni zlatenici in biliarni cirozi. Motnje so običajno blage, razen če gre za kompletno mehanično zaporo žolčnih izvodil. Pri jetrnih obolenjih je opisana tudi motnja v karboksilaciji protrombina, za katero je prav tako potreben vitamin K. Nedekarboksilirani protrombin najdemo pri bolnikih z različnimi jetrnimi boleznimi kot sta ciroza in hepatitis, vendar je raven nižja kot pri bolnikih s pomanjkanjem vitamina K ali pri bolnikih na peroralnem antikoagulantnem zdravljenju z varfarinom. Nedekarboksilirani protrombin je prisoten v plazmi pri več kot 90 % bolnikov z jetrno boleznijo. Njegova raven se v tem primeru ob dajanju vitamina K ne spreminja. Znižana je tudi raven inhibitorjev koagulacije kot so antitrombin III, protein C in protein S.

Znižanje antitrombina III običajno ni zelo izrazito in je vzporedno s F V. Pomanjkanje proteina C je vzporedno s pomanjkanjem drugih od K vitamina odvisnih faktorjev strjevanja. Čeprav je pri jetrnih obolenjih znižan nivo naravnih inhibitorjev koagulacije pa klinično redko opažamo trombembolizme. Vzrok je verjetno v tem, da je sinteza inhibitorjev in prokoagulantov II, VII, XI in X znižana v približno enaki meri (32).

Ostali zapleti jetrne ciroze

Pogoste so **endokrinološke motnje**. Moški izgubljajo poraščenost po telesu, razvije se **ginekomastija**, ki je posledica primarnih endokrinoloških motenj, lahko tudi kot neželeni stranski učinek zdravljenja s spiro-laktonom. Testisi postanejo atrofični, pojavi se **impotenca**, ženske izgubijo **menstruacijo**.

Pogosto se razvije **sladkorna bolezen**. Pri dekompenzirani jetrni cirozi se zaradi dodatnega poslabšanja metabolne funkcije jeter razvije **zlatenica**. Zaradi zmanjšane imunske odpornosti so **okužbe** pri bolnikih s cirozo pogostejše. V cirotično spremenjenih jetrih se pogosto razvije primarni **jetrnocelični rak (hepatocelularni karcinom)**, zaradi česar te bolnike ultrazvočno sledimo in presejamo na šest mesecev.

ZAKLJUČEK

Jetrna ciroza je končni stadij številnih jetrnih bolezni. Bolnike ogrožajo njeni zapleti, ki so posledica spremenjenih sistemskih hemodinamskih razmer (ascites, hepatorenalni in hepatopulmonalni sindrom), zmanjšane metabolne (ikterus, hepatična encefalopatija) in sintetske funkcije jeter (koagulopatija, slabokrvnost) in portalne hipertenzije (varikozna krvavitev). V cirotičnih jetrih se pogosto razvije rak jetrnih celic, zaradi česar je pri bolnikih indicirano redno ultrazvočno presejanje. Edino dokončno zdravljenje terminalne jetrne ciroze predstavlja transplantacija jeter.

Literatura

1. Tsochatzis EA; Bosch J; Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014; 383(9930):1749-61.
2. Dirchwolf M; Podhorzer A; Marino M; Shulman C; Cartier M; Zunino M; Paz S; Muñoz A; Bocassi A; Gimenez J; Di Pietro L; Romero G; Fainboim H; Fainboim L. Immune dysfunction in cirrhosis: Distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *Cytokine*. 2016; 77:14-25 (ISSN: 1096-0023).
3. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A historical perspective. *Hepatology* 1994; 20: 1356-8.
4. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-76.
5. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-27.
6. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-7.
7. Schrier RW, Neiderberger M, Weigert A, Gines P. Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 14-22.
8. Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 411-30.
9. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of haemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533-41.
10. Bosch J, Garcia-Pagan JC. The splanchnic circulation in cirrhosis. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 330-50.
11. Hafner M. Uporaba humanih albuminov v hepatologiji, dostopno na <http://www.ztm.si/uploads/publication/610/626.pdf>
12. <https://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-ascites-spontaneous-bacterial-peritonitis-and-hepatorenal-syndrome-in-cirrhosis>
13. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992; 21(1):257-75 (ISSN: 0889-8553)
14. Saunders, J.B., Walters, J.R.F., Davies, P., and Paton, A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ*.
15. Romero-Gomez, M., Boza, F., Garcia-Valdecasas, M.S. et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 2718-2723 981; 282: 263-266.
16. Jepsen, P., Ott, P., Andersen, P.K., Srensen, H.T., and Vilstrup, H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010; 51: 1675-1682.
17. D'Amico, G., Morabito, A., Pagliaro, L., and Marubini, E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986; 31: 468-475.

18. Coltorti, M., Del Vecchio-Blanco, C., Caporaso, N., Gallo, C., and Castellano, L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol.* 1991; 23: 4248.
19. Papatheodoridis, G.V., Goulis, J., Leandro, G., Patch, D., and Burroughs, A.K. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 1999; 30: 612622.
20. Nolte, W., Wiltfang, J., Schindler, C., Mnke, H., Unterberg, K., Zumhasch, U. et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology.* 1998; 28: 12151225.
21. Amodio, P., Del Piccolo, F., Petten, E., Mapelli, D., Angeli, P., Iemmolo, R. et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2001; 35: 3745.
22. Romero-Gomez, M., Cordoba, J., Jover, R., del Olmo, J.A., Ramirez, M., Rey, R. et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2007; 45: 879885.
23. Hepatic encephalopathy definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002; 35: 716721.
24. <https://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/hepatic-encephalopathy-in-chronic-liver-disease-2014>
25. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762 8.
26. Kutti J. Weinfeld W. Westin J. The relationship between splenic platelet pool and spleen size. *Scand J Haematol* 1972; 9: 351.
27. Means RT. Krantz S. Progress in understanding the pathogenesis of the anaemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639-47.
28. Lindenbaum J. Lieber CS. Effects of chronic ethanol administration on intestinal absorption in man in the absence of nutritional deficiency. *Ann NY Acad Sci* 1975; 252: 228.
29. Morgan MY. Camilo ME. Luck W. Shelock S. Hoffbrand AV. Macrocytosis in alcohol-related liver disease: its value for screening. *Clin Lab Haematol* 1981; 3: 35-44.
30. Leschner K. Niessner H. Thaler E. Coagulation abnormalities in liver disease. *Sem Tromb Hemost* 1977; 4: 40-56.
31. Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. Perplexing thrombotic and haemorrhagic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1247-57.
32. Štepec S. Motnje v nastajanju in strjevanju krvi pri jetrnih boleznih, dostopno na <http://www.ztm.si/uploads/publication/610/623.pdf>
33. Sarah Raevens; Anja Geerts; Christophe Van Steenkiste; Xavier Verhelst; Hans Van Vlierberghe, Isabelle Colle. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Recent Knowledge in Pathogenesis and Overview of Clinical Assessment International.* 2015;35(6):1646-1660.

Vpliv prehranske podpore na izhod zdravljenja

Role of nutrition in hospitalized patients

Gašper Boltežar*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 2: 180–183

Ključne besede: prehranska podpora, podhranjenost, presejanje, izhod zdravljenja

Keywords: nutrition support, malnutrition, screening, treatment outcome

POVZETEK

Podhranjenost je pogost in tudi pogosto prezrt pojav v bolnišnicah. Prevalenca podhranjenih bolnikov je med 15 in 70 %. Obstajajo številna presejalna orodja za detekcijo rizičnih bolnikov. Po podatkih številnih raziskav je podhranjenost povezana s slabšim izhodom zdravljenja, večjim številom okužb in daljšimi hospitalizacijami. Pozitiven vpliv prehranske podpore na izhod zdravljenja pa ni podprt z zadostnimi dokazi in potrebne bodo nadaljnje študije.

ABSTRACT

Malnutrition is a common and often missed condition in inpatient patients. Prevalence of malnourished patients varies between 15 and 70 %. There are many screening tools for early detection of patients at risk. Malnutrition is associated with poor outcome of treatment, higher number of infections and prolongation of hospital stay, according to many studies. However positive effect of nutrition intervention needs to be confirmed with more randomised trials.

*Gašper Boltežar, dr. med.

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

E-pošta: gasper.boltezar@gmail.com

UVOD

Podhranjenost je pogost, in tudi pogosto prezrt pojav v bolnišnicah. Prevalenca je glede na različne študije med 15 in 70 % (1, 2), odvisna je od populacije, vrste ustanove in metod ocenjevanja. Številni faktorji lahko doprinesejo k podhranjenosti kot so osnovna bolezen, starost, socio-ekonomski status, medicinski posegi tekom hospitalizacije, ki vplivajo na vnos hrane, pomanjkanje nadzora nad prehranskim statusom bolnikov in standardiziranih protokolov obravnave za tovrstne bolnike (2, 3).

Eno največjih analiz je na Nizozemskem naredila Kruizenga s sodelavci, analizirali so podatke več kot pol milijona obolnikov, ki so jih med leti 2007 in 2014 presegali ob sprejemu v bolnišnico. Približno 15 % je bilo prehransko ogroženih in imeli so več hospitalnih okužb in daljšo hospitalizacijo. Največ ogroženih bolnikov je bilo na geriatričnih, onkoloških in gastroenteroloških oddelkih (25–33 %). (4)

PRESEJANJE

1. Hospitalna obravnava – NRS 2002; cilj presejalnega testa NRS 2002 je odkrivanje podhranjenih in za podhranjenost ogroženih bolnikov ob sprejemu v bolnišnico in tekom hospitalizacije. Vprašalnik je sestavljen iz dveh delov, v prvem so 4 vprašanja in če bolnik na katerega koli izmed njih odgovori pritrdilno, za opravi še drugi del presejanja. Na podlagi drugega dela se opredeli ogrožene bolnike. Glede na validacijske študije ima visoko senzitivnost (62 %) in specifičnost (92 %).
2. Ambulantna obravnava odraslih – MUST; presejalni test, ki zaobjema indeks telesne mase, anamnezo hujšanja v zadnjih mesecih in morebitno akutno bolezen.
3. Starejša populacija – MNA; test se priporoča za oceno podhranjenosti v domovih starejših občanov in občasno tudi za presejanje starejše populacije v bolnišnicah (5)

PREHRANSKI UKREPI PRI POSEBNIH GASTROENTEROLOŠKIH BOLNIKI

1. Crohnova bolezen: enteralno hranjenje je terapija izbora pri otrocih, pri odraslih se uporablja v kombinaciji z zdravlili v primeru podhranjenosti. Priporoča se intenzivna perioperativna prehranska podpora pri rizičnih bolnikih. Ni priporočil glede specifičnih formulacij.
2. Ulcerozni kolitis: dohranjevanje se priporoča le pri podhranjenih bolnikih. Podatki o vplivu specifičnih formulacij (z večjim deležem omega-3 maščob, glutamina, ipd.) na aktivno bolezen so kontroverzi, zato se rutinsko ne priporočajo, razen v študijske namene.
3. Sindrom kratkega črevesa: dohranjevanje, tako enteralno kot parenteralno, je odvisno od dolžine in funkcije preostalega črevesa, vsekakor se priporoča v postoperativni fazi in ob poslabšanju z drisko ali *high-output* stomo. Specifične formulacije se priporočajo glede na potrebe posameznika. (6)
4. Jetrna ciroza: omejitev beljakovin se ne priporoča. Pri bolnikih s tesnim ascitesom je vredno razmisliti o visoko kaloričnih dodatkih z namenom omejevanja vnosa tekočin. Pri poslabšanju hepatične encefalopatije se priporočajo formulacije z razvejanimi aminokislinami. (7)
5. Akutni pankreatitis: potrebno je prečeti hranjenje per os takoj, ko je to mogoče. Parenteralno dohranjevanje se pred 5 dnevno akutne bolezni ne priporoča. (8)

VPLIV PREHRANSKE PODPORE

Prehranska podpora je v medicini prisotna že približno 40 let in številne države in mednarodne organizacije so razvile specifične prehranske protokole in smernice (9, 10). Vseeno pa v praksi podhranjeni bolniki pogosto niso prepoznani, v kolikor pa so, pa dobijo prehrano, ki na zadošča smernicam, predvsem iz vidika vnosa aminokislin, maščobnih emulzij; dohranjujemo jih tudi prekratek čas. (11–13)

Sun s sodelavci je dokazal, da so imeli bolniki, pri katerih so se striktno upoštevala priporočila za dohranjevanje, manj infektivnih zapletov. Med leti 2010 in 2012 so v kohortno študijo vključili več kot 500 bolnikov po abdominalnih operacijah. Okužbe so zabeležili pri 17.1 % bolnikov, ki so bili prehransko obravnavani v skladu s smernicami in pri 26.9 % bolnikov, ki niso bili. (14)

Lieffers je pri bolnikih po operaciji raka debelega črevesa in danke dokazal, da so imeli sarkopenični bolniki bistveno podaljšano okrevanje, njihovo zdravljenje je bilo tudi precej dražje. Podhranjenost se je izkazala za neodvisni dejavnik tveganja za slabši izhod zdravljenja. (15)

Malo študij je ocenjevalo vpliv poslabšanja prehranskega statusa tekom hospitalizacije na izid zdravljenja. (16, 17) Braunschweig je v ZDA s pomočjo presejalnega orodja SGA dokazal, da je poslabšanje bolnikovega prehranskega statusa tekom hospitalizacije, ne glede na stanje ob sprejemu, povezano s signifikantno pogostejšimi zapleti zdravljenja, stroški in dolžino hospitalizacije. (17)

Do podobnih zaključkov je prišel tudi Allard s sodelavci, ki je v Kanadi prav tako s pomočjo orodja SGA ocenjeval vpliv poslabšanja prehranskega statusa. (18)

Kyle je v evropski multicentrični prospektivni študiji ugotovil, da so ocena tveganja za podhranjenost močno razlikujejo, če je narejena ob sprejemu ali šele kasneje tekom hospitalizacije. S tem je izpostavil pomembnost ponavljanja presejanja in pravočasne intervencije. (19)

Eden glavnih vprašanj je, ali lahko prehranska podpora izboljša izhod zdravljenja. Številne študije so pokazale, da parenteralna prehrana kot način dohranjevanja zmanjšuje število neinfektivnih zapletov pri hudo podhranjenih bolnikih. Dohranjevanje z enteralnimi dodatki je bilo povezano z manjšim številom infektivnih zapletov ter krajšo hospitalizacijo pri podhranjenih bolnikih, ne pa tudi pri normalno prehranjenih bolnikih. Vseeno pa lahko

tudi slednji zaradi zmanjšane vnosa hrane in posledično hujšanja razvijejo znake podhranjenosti tekom hospitalizacije bodisi zaradi bolezni same ali pa zaradi načina in strankih učinkov zdravljenja. (20–22)

Zhang s sodelavci je med leti 2011 in 2012 napravil prospektivno observacijsko študijo na kirurških in gastroenteroloških oddelkih. Presejanje je bilo narejeno pri 3791 bolnikih in 440 so jih vključili v analizo. Pri bolnikih, ki so prejeli prehransko podporo, so ugotavljali manj infektivnih zapletov in krajšo hospitalizacijo. Cena obravnave teh bolnikov ni bila pomembno višja in tako so zaključili da je prehranska podpora smiselna tudi iz ekonomskega vidika. (23)

Bally s sodelavci je leta 2016 objavila sistematični pregled in meta analizo vseh randomiziranih študij o vplivu prehranske podpore na izhod zdravljenja. Analizirali so 22 randomiziranih študij, heterogenost je bila visoka, kakovost podatkov slaba, možnost napak in pristanskosti v posameznih študijah je bilo zaradi kakovosti podatkov težko zaznati. Ugotovili so, da med tesnimi in kontrolnimi skupinami ni bilo razlik v smrtnosti, številu bolnišničnih okužb, izhodom zdravljenja in dolžino hospitalizacije. Edina razlika je bila v številu neelektivnih rehospitalizacij, le-teh je bilo v testnih skupinah signifikantno manj. Zaključili so, da na tem področju manjkajo kakovostne randomizirane študije za natannejšo opredelitev potencialne koristi prehranske podpore. (24)

ZAKLJUČEK

Podhranjenost je pogost pojav v bolnišničnem okolju. Obstajajo številna orodja za odkrivanje rizičnih bolnikov. Po rezultatih številnih raziskav je podhranjenost neodvisni negativni napovedni dejavnik, za opredelitev vpliva prehranske podpore na izhod zdravljenja pa so potrebne še nadaljnje kakovostne randomizirane študije.

Literatura

1. Guigoz Y. The mini nutritional assessment (MNA) review of the literature - what does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006;10(6):466e85. discussion 485–7.
2. Villalon L, Laporte M, Carrier N. Nutrition screening for seniors in health care facilities: a survey of health professionals. *Can J Diet Pract Res* 2011;72(4): 162e9.
3. Kondrup J, Johansen N, Plum LM, Bak L, Larsen IH, Martinsen A, et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr* 2002;21(6):461e8.
4. Kruizenga H, van Keeken S, Weijs P, Bastiaanse L, Beijer S, Huisman-de Waal G, Jager-Wittenaar H et al. Undernutrition screening survey in 564,063 patients; *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1026–32.
5. Kondrup J, Allison SP, Elia MB, Vellas B, Plauth M. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415–21.
6. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schütz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):260–74.
7. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):285–94.
8. Meier R, Beglinger C, Layer P, Gullo L, Keim V, Laugier RESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clin Nutr*. 2002 Apr;21(2):173–83.
9. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr*. 2009;28:378–8.
10. Chinese Medical Association. Clinical Practice Guidelines Parenteral Enteral Nutrition Section. Beijing: People's Medical Publishing House; 2009. p. 16–8.
11. Yan JJ, Mou SY, Zhang H. Analysis on nutritional risk and nutritional support status of patients with digestive diseases. *Chinese Nurs Res (Chinese)*. 2013;27:4114
12. Zhang H, Mou SY, Tan RF. Prevalence of nutritional risks and malnutrition and application of nutritional support in the elderly inpatients of Chongqing. *Laser J (Chinese)*. 2012;33:87–8.
13. Zhang M, Wang Y, Song GH. Nutritional risk, undernutrition, and nutrition support among inpatients with early and middle stage gastrointestinal cancers in a tertiary hospital in Weifang, Shandong Province. *Chinese J Clin Nutr (Chinese)*. 2012;20:345–50.
14. Sun DL, Li WM, Cen YY, Lin YY, Xu QW, Li YJ et al. Impact of nutritional support that does and does not meet guideline standards on clinical outcome in surgical patients at nutritional risk. *Nutrition Journal* (2016) 15:78.
15. Liefvers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer* 2012;107(6):931e6.
16. Caccialanza R, Klersy C, Cereda E, Cameletti B, Bonoldi A, Bonardi C, et al. Nutritional parameters associated with prolonged hospital stay among ambulatory adult patients. *CMAJ* 2010;182(17):1843e9.
17. Braunschweig C, Gomez S, Sheean PM. Impact of declines in nutritional status on outcomes in adult patients hospitalized for more than 7 days. *J Am Diet Assoc* 2000;100(11):1316e22. quiz 1323–4.
18. Allard JP, Keller H, Jeejeebhoy KN, Laporte M, Duerksen DR, Gramlich L, et al., Decline in nutritional status is associated with prolonged length of stay in hospitalized patients admitted for 7 days or more: A prospective cohort study, *Clinical Nutrition* 2016 Feb;35(1):144–52.
19. Kyle UG, Schneider SM, Pirlich M, Lochs H, Hebuterne X, Pichard C. Does nutritional risk, as assessed by Nutritional Risk Index, increase during hospital stay? A multinational population-based study. *Clin Nutr* 2005;24(4):516e24.
20. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperation Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991;325:525–32.
21. Watters JM, Kirkpatrick SM, Norris SB, Shamji FM, Wells GA. Immediate postoperative enteral feeding results in impaired respiratory mechanics and decreased mobility. *Ann Surg* 1997;226:369–80.
22. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002;122:1763–70.
23. Zhang H, Wang Y, Jiang ZM, Kondrup J, Fang H, Andrews M et al. The impact of nutrition support on clinical outcome and cost-effectiveness analysis in patients at nutritional risk: a prospective cohort study with propensity score matching. *Nutrition*. 2017 May;37:53–59.
24. Bally MR, Blaser Yildirim PZ, Bounoure L, Gloy VL, Mueller B, Briel M, et al. Nutritional Support and Outcomes in Malnourished Medical Inpatients A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016 Jan;176(1):43–53.