UDK 61(061.231)=862=20

CODEN LIVJA5
ISSN 0024-3477 (TISAK)
ISSN 1849-2177 (ONLINE)

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

SMJERNICE

Smjernice za provođenje dijagnostičkih pretraga prije početka liječenja onkološkog bolesnika – kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a
I. dio: tumori urogenitalnog sustava (rak bubrega, rak mokraćnog mjehura, rak prostate, rak testisa), tumori probavnog sustava (rak jednjaka, rak želuca, rak debelog i završnog crijeva, rak gušterače, rak žučnih vodova, hepatocelularni rak, neuroendokrine novotvorine)
Robert Šeparović, Ljubica Vazdar, Ana Tečić Vuger, Mirjana Pavlović, Milena Gnjidić, Juraj Prejac, Irma Goršić, Dragan Trivanović, Mislav Čonkaš, Željko Vojnović, Gordana Horvatić-Herceg, Ana Marija Alduk, Natalija Dedić Plavetić, Damir Vrbanec **77**

Smjernice za provođenje dijagnostičkih pretraga prije početka liječenja onkološkog bolesnika – kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a
II. dio: rak dojke, ginekološki tumori (rak jajnika, rak tijela maternice, rak vrata maternice), rak pluća, maligni melanom, sarkomi, tumori središnjega živčanog sustava, rak glave i vrata
Natalija Dedić Plavetić, Tajana Silovski, Ana Tečić Vuger, Mirjana Pavlović, Ljubica Vazdar, Davorin Herceg, Luka Simetić, Filip Grubišić Čabo, Marko Jakopović, Gordana Horvatić-Herceg, Ivo Pedišić, Tonko Herceg, Robert Šeparović, Damir Vrbanec **92**

Smjernice za kliničku prehranu kod upalnih bolesti crijeva
Željko Krznarić, Darija Vranešić Bender, Dina Ljubas Kelečić, Ante Tonkić, Silvija Čuković-Čavka, Brankica Mijandrušić-Sinčić, Viktor Domislović, Tajana Pavić, Ana Barišić, Marko Banić, Boris Vucelić **106**

IZVORNI RADOVI

Alvaradov sustav bodovanja u djece s akutnom upalom crvuljka
Anko Antabak, Matea Berović, Sven Seiwerth, Dino Papeš, Krešimir Bulić, Marko Bogović, Tomislav Luetić, Stanko Ćavar, Goran Augustin **120**

KLINIČKA ZAPAŽANJA

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica u djeteta s Fanconijevom anemijom – prikaz bolesnika
Toni Matić, Zrinko Šalek, Radovan Vrhovac, Nadira Duraković, Ružica Lasan-Trčić, Sandra Bašić-Kinda, Dino Dujmović, Ernest Bilić **126**

PREGLEDI

Ponavljane luksacije peronealnih tetiva: prikaz uzastopne serije bolesnika i pregled literature
Ivan Bojanić, Damjan Dimnjaković, Tomislav Smoljanović **129**

PISMA UREDNIKU

Seksualna medicina – multidisciplinarna (sup)specijalizacija
Goran Arbanas **137**

Alkaptonurija – prilika za etička razmatranja anonimnosti na slikama
Zvonko Rumboldt **138**

IN MEMORIAM

Prim. dr. Ivo Barada **140**

VIJESTI **125**

IZ HRVATSKE MEDICINSKE PROŠLOSTI

Medicinski fakultet 1917.
Iz arhive Liječničkog vjesnika **141**

ISPRAVAK **139**

BROJ
3–4

LIJEČ VJESN 140:77–142 **ZAGREB, OŽUJAK–TRAVANJ 2018.**

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

GUIDELINES

Guidelines for usage of diagnostic procedures prior to initiation of antineoplastic treatment – Croatian Society for Medical Oncology clinical recommendations
Part I. tumors of urogenital system (renal cell cancer, urinary bladder cancer, prostatic cancer, testicular cancer), tumors of gastrointestinal system (oesophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, biliary ducts cancer, hepatocellular cancer, neuroendocrine neoplasms)
Robert Šeparović, Ljubica Vazdar, Ana Tečić Vuger, Mirjana Pavlović, Milena Gnjidić, Juraj Prejac, Irma Goršić, Dragan Trivanović, Mislav Čonkaš, Željko Vojnović, Gordana Horvatić-Herceg, Ana Marija Alduk, Natalija Dedić Plavetić, Damir Vrbanec **77**

Guidelines for usage of diagnostic procedures prior to initiation of antineoplastic treatment – Croatian Society for Medical Oncology clinical recommendations
Part II. breast cancer, gynaecological malignancies (ovarial cancer, uterine cancer, cervical cancer), lung cancer, malignant melanoma, sarkomas, central nervous system tumors, head and neck cancer
Natalija Dedić Plavetić, Tajana Silovski, Ana Tečić Vuger, Mirjana Pavlović, Ljubica Vazdar, Davorin Herceg, Luka Simetić, Filip Grubišić Čabo, Marko Jakopović, Gordana Horvatić-Herceg, Ivo Pedišić, Tonko Herceg, Robert Šeparović, Damir Vrbanec **92**

Guidelines for clinical nutrition in inflammatory bowel disease
Željko Krznarić, Darija Vranešić Bender, Dina Ljubas Kelečić, Ante Tonkić, Silvija Čuković-Čavka, Brankica Mijandrušić-Sinčić, Viktor Domislović, Tajana Pavić, Ana Barišić, Marko Banić, Boris Vucelić **106**

ORIGINAL ARTICLES

Alvarado score in children with diagnosis of acute appendicitis
Anko Antabak, Matea Berović, Sven Seiwerth, Dino Papeš, Krešimir Bulić, Marko Bogović, Tomislav Luetić, Stanko Ćavar, Goran Augustin **120**

CLINICAL OBSERVATIONS

Hematopoietic stem cell transplantation in a child with Fanconi anemia – case report
Toni Matić, Zrinko Šalek, Radovan Vrhovac, Nadira Duraković, Ružica Lasan-Trčić, Sandra Bašić-Kinda, Dino Dujmović, Ernest Bilić **126**

REVIEWS

Recurrent peroneal tendon dislocation: a consecutive case series and review of the literature
Ivan Bojanić, Damjan Dimnjaković, Tomislav Smoljanović **129**

LETTERS TO THE EDITOR

Sexual medicine – multidisciplinary (sub)specialty
Goran Arbanas **137**

Alkaptonuria – a case for ethical assessment of pictorial anonymity
Zvonko Rumboldt **138**

OBITUARIES

Prim. dr. Ivo Barada **140**

NEWS 125

FROM CROATIAN MEDICAL HISTORY

School of Medicine 1917
From the archives of Liječnički vjesnik **141**

ERRATUM 139

LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877. Founded 1877

SAVJET / ADVISORY BOARD

PREDSJEDNIK / PRESIDENT

Mladen Belicza

TAJNIK / SECRETARY

Miroslav Hromadko

ČLANOVI / MEMBERS

Hedvig Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Mladen Križ (Rijeka) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Petar Reić (Split) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb) – Živojin Žagar (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Želimir Bradamante (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Nada Čikeš (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Rudolf Gregurek (Zagreb) – Smilja Kalenić (Zagreb) – Nikola Mandić (Osijek) – August Mijić (Zagreb) – Davor Miličić (Zagreb) – Mislav Planinc (Zagreb) – Stojan Polić (Split) – Željko Reiner (Zagreb) – Darko Richter (Zagreb) – Zvonko Rumboldt (Split) – Juraj Sepčić (Rijeka) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Branimir Anić

TAJNIK UREDNIČKOG ODBORA / SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Željko Ferenčić

Osnivač i izdavač / Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača / For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Tajnica redakcije / Secretary of the Editorial Office
DRAŽENKA KONTEK

Lektor za hrvatski jezik / Croatian Language Revision
BRANKO ERDELJAC

Lektorica za engleski jezik / English Language Revision
MIRJANA MAREČIĆ

Deskriptori / Descriptors
ANAMARIJA LABOŠ

Rješenje naslovne stranice / Front Page Design
BRANKO VUJANOVIĆ

Tehnički urednik / Technical Editor
JOSIP VLAHOVIĆ

Slog / Typesetting
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by
PRINTERA – Sveta Nedelja

Web stranica / Web page
ALEN BABACANLI

Zagreb 2018.

Naklada 8.200 primjeraka

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika,* Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, odnosno na žiro račun br. 2360000-1101214818 ili devizni račun br. 2100060384, Zagrebačka banka d.d., Savska c. 60, Zagreb, Swift: Zaba HR 2X, IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna; članarina za inozemne članove iznosi 54 eura. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna.

Liječnički vjesnik citiraju: MEDLINE/Index Medicus, PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS i HRČAK.

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-8

SMJERNICE ZA PROVOĐENJE DIJAGNOSTIČKIH PRETRAGA PRIJE POČETKA LIJEČENJA ONKOLOŠKOG BOLESNIKA – KLINIČKE PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a

I. dio: tumori urogenitalnog sustava (rak bubrega, rak mokraćnog mjehura, rak prostate, rak testisa), tumori probavnog sustava (rak jednjaka, rak želuca, rak debelog i završnog crijeva, rak gušterače, rak žučnih vodova, hepatocelularni rak, neuroendokrine novotvorine)

GUIDELINES FOR USAGE OF DIAGNOSTIC PROCEDURES PRIOR TO INITIATION OF ANTINEOPLASTIC TREATMENT – CROATIAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY CLINICAL RECOMMENDATIONS

Part I. tumors of urogenital system (renal cell cancer, urinary bladder cancer, prostatic cancer, testicular cancer), tumors of gastrointestinal system (oesophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, biliary ducts cancer, hepatocellular cancer, neuroendocrine neoplasms)

ROBERT ŠEPAROVIĆ, LJUBICA VAZDAR, ANA TEČIĆ VUGER, MIRJANA PAVLOVIĆ, MILENA GNJIDIĆ, JURAJ PREJAC, IRMA GORŠIĆ, DRAGAN TRIVANOVIĆ, MISLAV ČONKAŠ, ŽELJKO VOJNOVIĆ, GORDANA HORVATIĆ-HERCEG, ANA MARIJA ALDUK, NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Onkologija – standardi; Bubrežni tumori – dijagnoza; Tumori mokraćnog mjehura – dijagnoza; Tumori prostate – dijagnoza; Tumori testisa – dijagnoza; Tumori jednjaka – dijagnoza; Želučani tumori – dijagnoza; Kolorektalni tumori – dijagnoza; Tumori gušterače – dijagnoza; Tumori žučnog sustava – dijagnoza; Hepatocelularni karcinom – dijagnoza; Neuroendokrini tumori – dijagnoza; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak je drugi najvažniji uzrok smrti u našoj zemlji, odmah nakon bolesti srca i krvnih žila. S pretpostavkom porasta incidencije i smrtnosti od raka u idućim godinama, projekcije su da će se znatno povisiti i troškovi dijagnostike i liječenja raka, i zbog uvođenja novih dijagnostičkih tehnika i zbog inovativnih lijekova te metoda liječenja. Posljedično se nameće imperativ što boljeg iskorištavanja financijskih sredstava, raspoloživog osoblja i tehnike, a sve radi osiguranja kontinuiteta prikladne dijagnostike i liječenja. Optimalnim provođenjem dijagnostičkih metoda mogu se spriječiti nepotrebno odugovlačenje obrade, rasipanje financijskih sredstava i nepotrebno opterećenje zdravstvenih djelatnika te skratiti liste čekanja. HDIO je donio ove smjernice radi prevladavanja navedenih problema, vodeći brigu o najvećoj koristi za bolesnika, što bi na kraju trebalo dovesti do racionalizacije i standardizacije dijagnostičkih postupaka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Smjernice bi trebale pomoći da iz cijele palete dijagnostičkih postupaka koji su nam na raspolaganju odaberemo najrelevantnije za pojedino sijelo i kliničku proširenost bolesti.

Descriptors: Medical oncology – standards; Kidney neoplasms – diagnosis; Urinary bladder neoplasms – diagnosis; Prostatic neoplasms – diagnosis; Testicular neoplasms – diagnosis; Esophageal neoplasms – diagnosis; Stomach neoplasms – diagnosis; Colorectal neoplasms – diagnosis; Pancreatic neoplasms – diagnosis; Biliary tract neoplasms – diagnosis; Carcinoma, hepatocellular – diagnosis; Neuroendocrine tumors – diagnosis; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Cancer is the second most important cause of death in our country, immediately after cardiovascular diseases. With the assumption that cancer incidence and mortality will increase in the next years, projections show that the costs of diagnosis and treatment of cancer will be significantly increased, both due to the introduction of new diagnostic techniques and innovative medicines and treatment methods. Consequently, the imperative of making optimal use of financial resources, available personnel and techniques is all the more necessary in order to ensure the continuity of

* **Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice** (dr. sc. Robert Šeparović, dr. med.; Ljubica Vazdar, dr. med.; Ana Tečić Vuger, dr. med.; Mirjana Pavlović, dr. med.), **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Milena Gnjidić, dr. med.; dr. sc. Juraj Prejac, dr. med.; Irma Goršić, dr. med.; doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.), **OB Pula** (Dragan Trivanović, dr. med.), **ŽB Čakovec** (Mislav Čonkaš, dr. med.), **OB Varaždin** (Željko Vojnović, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Gordana Horvatić-Herceg, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Ana Marija Alduk, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Vrbanec, Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb; e-mail: dvrbanec@kbc-zagreb.hr

Primljeno 19. rujna 2017., prihvaćeno 14. studenoga 2017.

adequate diagnosis and treatment. Optimal use of diagnostic methods can prevent unnecessary processing delay, waste of financial resources and unnecessary burden on healthcare workers, and shorten waiting lists. HDIO has made these guidelines with the aim of overcoming these problems, rationalizing and standardizing diagnostic procedures in everyday clinical practice. Guidelines should help us to select, from the entire range of diagnostic procedures available, those which are most relevant to a particular localization and clinical extension of the disease.

Liječ Vjesn 2018;140:77–91

Rak je jedan od najvećih javnozdravstvenih problema današnjice. Za razliku od prijašnjih desetljeća, kada su najveći teret borbe s rakom nosile najrazvijenije zemlje, danas se bilježi porast incidencije i mortaliteta u srednjerazvijenim i niskorazvijenim zemljama. Od invazivnog raka u Republici Hrvatskoj (RH) na godinu oboli više od 20.000 ljudi, a više od 13.000 ih umire. Rak je drugi najvažniji uzrok smrti u našoj zemlji, odmah nakon bolesti srca i krvnih žila.

Pretpostavljajući 1%-tni godišnji porast pojavnosti i smrtnosti, do 2030. bi u svijetu moglo biti 26,4 milijuna novih bolesnika s rakom, 17,1 milijun smrti na godinu i 80 milijuna ljudi koji žive s rakom pet godina od dijagnoze. Projekcije su da će se stoga znatno povisiti troškovi dijagnostike i liječenja raka, i zbog uvođenja novih dijagnostičkih tehnika i zbog inovativnih lijekova te metoda liječenja. Posljedično se nameće imperativ boljeg iskorištavanja i financijskih sredstava i raspoloživog osoblja i tehnike, a sve radi osiguranja kontinuiteta prikladne dijagnostike i liječenja.

Stoga je prvi cilj ovih preporuka Hrvatskog društva za internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora (HDIO-HLZ) definirati za najčešća tumorska sijela izbor relevantnih dijagnostičkih metoda, i za potvrdu dijagnoze i za procjenu proširenosti bolesti, a prije donošenja odluke o modalitetu specifičnog onkološkog liječenja (kirurški zahvat, sustavno liječenje, zračenje). Optimalnim provođenjem dijagnostičkih metoda mogu se spriječiti nepotrebno odugovlačenje obrade, rasipanje financijskih sredstava i nepotrebno opterećenje zdravstvenih djelatnika te skratiti liste čekanja. Ljudski, tehnički i financijski resursi tako se mogu optimalno iskoristiti: financijski ponajprije za osiguranje dostupnosti novih lijekova koji kontinuirano ulaze u svakodnevnu kliničku primjenu, a tehnički i ljudski resursi u poboljšanju kvalitete ostalih segmenata skrbi za onkološke bolesnike (liječenje bolesnika s metastatskom bolešću, komplikacijama specifičnog onkološkog liječenja, u palijativnoj skrbi). Drugi je cilj ovim smjernicama pokušati standardizirati obradu bolesnika s novootkrivenom zloćudnom bolešću prema tumorskom sijelu, tako da bolesnik bude jednako dijagnostički zbrinut, neovisno o tome u kojem mu se dijelu zemlje pruža zdravstvena skrb. Ove su smjernice namijenjene svim profilima specijalista uključenim u dijagnostičku obradu novootkrivenih bolesnika sa zloćudnom bolešću (liječnicima obiteljske medicine, internističkim onkolozima, radioterapijskim onkolozima gastroenterolozima, urolozima, kirurzima, ginekolozima, radiolozima, specijalistima nuklearne medicine). Dosadašnja znanja potrebno je osvježiti novim spoznajama temeljenima na dokazima te ih uvesti u svakodnevnu kliničku praksu. S jedne strane, nepotrebne pretrage generiraju nepotrebne troškove u zdravstvenom sustavu, utječu na kvalitetu života bolesnika te povisuju rizik od nastanka komplikacija, a, s druge strane, neadekvatna obrada s preskakanjem nužnog minimuma dijagnostike dovodi do lošeg odabira primarnog modaliteta specifičnog onkološkog liječenja (npr., primarni kirurški zahvat umjesto neoadjuvantne kemoterapije/imunoterapije, radioterapije ili obratno). Ove bi nam smjernice trebale pomoći da iz cijele palete dijagnostičkih postupaka koji su nam na raspolaganju odaberemo najrelevantnije za pojedino sijelo i kliničku proširenost bolesti.

HDIO je donio ove smjernice radi prevladavanja navedenih problema, vodeći brigu o najvećoj koristi za bolesnika, što bi na kraju trebalo dovesti do racionalizacije i standardizacije dijagnostičkih postupaka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U smjernicama su sadržana najčešća sijela zloćudnih tumora u RH. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. U izradi smjernica sudjelovali su internistički onkolozi, radioterapijski onkolozi te radiolozi i specijalisti nuklearne medicine, članovi HDIO-a.

Metodologija

U izradi smjernica sudjelovali su internistički onkolozi okupljeni u HDIO-u, radiolozi te specijalist nuklearne medicine. Imenovani su koordinatori pojedinih tematskih područja (*Dodatak 1*), koji su izabrali odgovarajuću, relevantnu medicinsku literaturu, uključujući smjernice NCCN-a (*National Cancer Comprehensive Network*) i ESMO-a (*European Society of Medical Oncology*). Na osnovi odabranih literaturnih podataka koordinatori tematskih područja priredili su izvorne verzije tekstova smjernica, koje su zatim zajednički revidirane. Tekstove smjernica završili su i revidirali internistički onkolozi, a zatim su ih revidirali specijalisti radiolozi i specijalisti nuklearne medicine te ih nadopunili relevantnim podacima iz svojeg područja. Na kraju je sve tekstove smjernica još jedanput revidirao imenovani odbor, uz usuglašavanje stajališta.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka bubrega

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj je stopa pojavnosti raka bubrega 2014. godine iznosila 17,9/100.000. Ukupno je zabilježeno 811 novih slučajeva bolesti, od kojih 525 u muškaraca i 286 u žena. Omjer smrtnosti i učestalosti iznosi 0,55.[1]

Kao čimbenici rizika mogu se navesti aktivno i pasivno pušenje cigareta, hipertenzija, pretilost, terminalna faza bubrežnog zatajenja, cistična bolest bubrega i tuberozna skleroza. Postoje dokazi da je učestalost raka bubrega veća u bolesnika koji su dugotrajno upotrebljavali analgetike (osobito one koji sadržavaju fenacetin). 2 – 3% bolesnika ima nasljedni oblik raka bubrega, najčešće u sklopu von Hippel-Lindauova sindroma.[2] Rak bubrega češći je kod muškaraca nego kod žena (omjer 1,6 : 1) te se javlja najčešće u bolesnika iznad 55 godina života. Kod 1/4 do 1/3 njih bolest je u trenutku otkrivanja diseminirana. Zbog sve češćeg provođenja dijagnostičkih pretraga kao što su UZ i CT incidencija otkrivanja raka bubrega u ranijim stadijima sve je viša.[2,3]

Rak bubrega u većini je slučajeva dugo asimptomatski. Bolesnici se tek u 10% slučajeva prezentiraju 'klasičnom trijadom': bolima u lumbalnim ložama, makroskopskom hematurijom i palpabilnom tumorskom masom u trbuhu i tada se najčešće radi o već uznapredovaloj bolesti. Pri postojanju diseminirane bolesti moguće su boli u kostima i smetnje disanja. Česti su i paraneoplastički sindromi – hiperkalcemija, vrućica, eritrocitoza, poremećaji vrijednosti jetrenih enzima, brzo propadanje te noćno znojenje. Kod muškaraca se u 2% slučajeva javlja varikokela, najčešće ljevostrana, zbog opstrukcije testikularnih vena.[4]

Najčešći tip raka bubrega jest svjetlostanični i čini 70 – 85% svih karcinoma bubrega.[2,4]

Pri sumnji na rak bubrega potrebno je, osim anamneze i fizikalnog pregleda, učiniti kompletnu laboratorijsku analizu krvi i urina te kao prvu radiološku pretragu učiniti UZ trbuha i zdjelice.[4,5]

Od slikovnih pretraga najprije je indicirano učiniti CT ili MR trbuha i zdjelice s kontrastom. MR nema prednosti pred CT-om, osim ako je potrebno odrediti zahvaćenost donje šuplje vene tumorskom masom. Ako postoji sumnja na postojanje karcinoma urotela (centralno smješteni tumori), potrebno je učiniti citologiju urina i cistoskopiju.[4] (IIIA)

Ako je potvrđeno da se radi o raku bubrega, prije operacije preporučuje se učiniti i CT prsnog koša kako bi se vidjela proširenost bolesti u pluća i medijastinum. CT je pouzdaniji u tu svrhu od rendgenske snimke pluća.

FDG-PET/CT-sken ne rabi se u dijagnostici i određivanju stadija raka bubrega, osim u selekcioniranim slučajevima s dvojbenim nalazima drugih morfoloških pretraga, imajući na umu da oko 50% karcinoma bubrežnih stanica nije avidno za FDG i da se radiofarmak izlučuje urinarnim traktom.[5]

Prije početka liječenja, ako nije indicirana nefrektomija, potrebna je patohistološka dijagnostika tumora biopsijom širokom iglom (tzv. *core*-biopsija) pod kontrolom UZ-a ili CT-a. Pri postojanju vrlo malenih ili cističnih lezija, često otkrivenih slučajno, može se učiniti citološka punkcija.[4,6,7] (IIIB)

Ako postoje neurološki ili koštani simptomi, potrebno je učiniti CT ili MR mozga, odnosno scintigrafiju kostiju.

Rak bubrega – minimum dijagnostike:

1. kod prisutnih simptoma i sumnje na rak bubrega kao prvu pretragu valja učiniti UZ trbuha i zdjelice, uz kompletnu laboratorijsku analizu krvi i urina,
2. svakom bolesniku s rakom bubrega potrebno je učiniti CT ili MR trbuha i zdjelice s intravenskim kontrastom, CT prsnog koša, kompletnu analizu krvi (uz kalcij i LDH) i urina,
3. bolesnika treba uputiti urologu radi odluke o kirurškom liječenju (nefrektomija ili poštedni zahvat). Ako je bolest diseminirana, poželjno je da o nefrektomiji odlučuje multidisciplinarni tim (urolog, onkolog, radiolog, patolog). Ako nije indicirana nefrektomija, potrebno je učiniti biopsiju tumora širokom iglom pod kontrolom UZ-a ili CT-a,
4. kada se dobije patohistološki nalaz tumora, bolesnik se upućuje onkologu. Prije odluke o daljnjem postupku (praćenje ili sustavno liječenje) treba utvrditi proširenost bolesti,
5. ako nije učinjen preoperativno, tada valja učiniti CT prsnog koša. Postoje li simptomi, nužno je učiniti CT mozga i scintigrafiju kostiju,
6. PET/CT nije indiciran pri inicijalnoj dijagnostici raka bubrega.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. *DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S.* DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology: 10. izd. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2015.
3. *Ljungberg B, Bensalah K, Bex A i sur.* EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Eur Assoc Urol; 2016.
4. *Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C.* Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). Urology 2000;56(1):58–62.
5. *Bouchelouche K, Choyke PL.* PET/Computed Tomography in Renal, Bladder, and Testicular Cancer. PET Clin 2015;10(3):361–74.
6. *Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A i sur.; Practice Guidelines Committee of the American Urological Association*. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. J Urol 2009;182(4): 1271–9.
7. *Escudier B, Porta C, Schmidinger M i sur.; ESMO Guidelines Working Group*. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25 (Suppl. 3):iii49–56.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka mokraćnog mjehura

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj je stopa učestalosti raka mokraćnog mjehura 2014. godine iznosila 36,6/100.000 kod muškaraca, 11,2/100.000 kod žena, odnosno ukupno je zabilježeno 1005 novih slučajeva bolesti, od kojih 757 u muškaraca i 248 u žena. Omjer smrtnosti i incidencije iznosio je 0,37 za muškarce i 0,50 za žene.[1]

Rak mokraćnog mjehura najčešće se prezentira bezbolnom hematurijom (u više od 80% bolesnika), dizurijom, bolima u donjem trbuhu, učestalim nagonom na mokrenje, urgencijom, nikturijom, poremećajima mlaza (dvostruki mlaz, isprekidani mlaz, mokrenje u kapima – kod tumora vrata mjehura ili prostatične uretre). Pri postojanju rasadnica (metastaza) one se rijetko prezentiraju bolima u kostima ili u lumbalnim regijama, febrilitetom i otežanim disanjem.[2]

Čimbenici rizika u nastanku raka mokraćnog mjehura jesu pušenje, izlaganje petrokemijskim bojama, anilinskim bojama, prisutnost kamenaca, učestale infekcije, dugotrajna uporaba urinarnog katetera (npr., kod bolesnika s ozljedama kralježnične moždine).[2,3]

Za potvrdu raka mokraćnog mjehura potrebno je učiniti biopsiju tumorske tvorbe prilikom transuretralne resekcije (TUR) tumora. Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije, tumor se karakterizira kao visokorizični ili niskorizični, ovisno o patohistološkom nalazu. 90% tumora mokraćnog mjehura čine tumori prijelaznog epitela. U 75% bolesnika radi se o tumoru koji ne zahvaća mišićnu stijenku mokraćnog mjehura (*non-muscle-invasive bladder cancer* – NMIBC).[3] (IA)

U obradi bolesnika sa sumnjom na karcinom mokraćnog mjehura nužno je uzeti cjelokupnu povijest bolesti i učiniti fizikalni pregled. Potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku, testove bubrežne i jetrene funkcije, rendgenogram srca i pluća te sediment i biokemiju urina, citologiju urina i urinokulturu (prije početka invazivne dijagnostike valja isključiti uroinfekciju).[3,4] (IA)

Postavljena sumnja na rak mokraćnog mjehura može se potvrditi ultrazvukom mjehura. Dijagnozu raka mokrać-

nog mjehura postavlja urolog cistoskopijom s transuretralnom resekcijom (TUR) tumorskog tkiva u maksimalno mogućem opsegu, uz uzimanje bioptata za patohistološku (PH) dijagnozu. Ako se prema PH-nalazu dobivenom TUR-om mjehura utvrdi postojanje invazije mišićnog sloja mokraćnog mjehura tumorom, tada je potrebno bolesnika uputiti na MSCT prsnog koša, trbuha i zdjelice.[5,6] (IA, IB) Ovim dijagnostičkim pretragama postavlja se i sumnja na zahvaćenost limfnih čvorova (kraćim promjerom veći od 8 mm u zdjelici i veći od 10 mm u trbušnoj šupljini) te udaljene rasadnice.[3] (IB) U bolesnika alergičnih na jodni kontrast moguća je alternativa MR trbuha i zdjelice s kontrastom. Postojanje hidronefroze također se pokazalo kao samostalni pokazatelj uznapredovalog raka mokraćnog mjehura i loše prognoze (u tom slučaju vrlo je vjerojatno postojanje ekstravezikalnog širenja bolesti i zahvaćenosti limfnih čvorova). Ako su na rendgenogramu srca i pluća opisane sumnjive tvorbe, a postavljena je sumnja na mišićnoinvazivni karcinom mokraćnog mjehura, tada je potrebno učiniti i MSCT prsnog koša.[3,4]

Budući da 2,5% bolesnika ima i sinkroni urotelni tumor gornjega mokraćnog trakta, potrebno je učiniti i CT urografiju ili CT bez kontrasta, s retrogradnom bilateralnom ureteropijelografijom.[4] U bolesnika alergičnih na jodni kontrast moguća je alternativa MR urografija.

Pri postojanju sumnje na diseminiranu bolest, obrada se mora proširiti scintigrafijom kostiju (kod onih s bolima u kostima, povišenom razinom kalcija u serumu i povišenom alkalnom fosfatazom) te MSCT-om prsnog koša.[3] (IA) Postoje li simptomi SŽS-a, potrebno je učiniti i CT mozga.

Osteolitičke rasadnice mogu se bolje detektirati s ^{18}F-fluorid-PET/CT-skenom, u usporedbi s konvencionalnim ^{99m}Tc-MDP-scintigramom kosti, ali za sada ^{18}F-fluorid nije u uporabi u Hrvatskoj.[7] (IIA)

FDG-PET/CT ne rabi se u evaluaciji primarnog raka mokraćnog mjehura zbog urinarne ekskrecije FDG-a. Međutim, FDG-PET sve se više rabi u stupnjevanju (*stagingu*) uznapredovalog raka, koji infiltrira mišićnu stijenku mokraćnog mjehura.[8,9] (IB, IIA)

U Hrvatskoj trenutačno ne postoji program ranog otkrivanja raka mokraćnog mjehura, ne postoje specifični tumorski biljezi koji bi upućivali na povišen rizik ili se rabili u ranom otkrivanju raka mokraćnog mjehura.

Rak mokraćnog mjehura
– minimum dijagnostike:

1. bolesnik sa sumnjom na rak mokraćnog mjehura upućuje se urologu, koji će učiniti cistoskopiju i bimanualni pregled,
2. prethodno je potrebno učiniti kompletnu krvnu sliku, biokemijske pretrage i testove bubrežne i jetrene funkcije te sediment i biokemiju urina, citologiju urina i urinokulturu,
3. transuretralnom resekcijom dobije se uzorak za patohistološki nalaz te se ovisno o T-stadiju i agresivnosti radi dodatna obrada,
4. svakog bolesnika preoperativno se upućuje na RDG prsnog koša, a pri sumnji na diseminaciju i na MSCT prsnog koša,
5. prijeoperacijska slikovna obrada treba uključivati MSCT trbuha i zdjelice uz aplikaciju intravenskog i peroralnog kontrasta. U bolesnika alergičnih na jodni kontrast moguća je alternativa MR trbuha i zdjelice s kontrastom,
6. zbog sumnje na sinkroni tumor gornjega mokraćnog trakta potrebno je učiniti MSCT urografiju, a prema potrebi dopuniti ju bilateralnom retrogradnom ureteropijelografijom,
7. scintigrafiju kosti i CT mozga potrebno je učiniti samo kod simptomatskih bolesnika,
8. PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. *Babjuk M, Burger M, Zigeuner R i sur.; European Association of Urology*. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. Eur Urol 2013;64(4):639–53.
3. *Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ i sur.; ESMO Guidelines Working Group*. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25(Suppl. 3):iii40–8.
4. *Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force*. Screening for bladder cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2011;155(4):246–51.
5. *Hall MC, Chang SS, Dalbagni G i sur.* Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. J Urol 2007;178(6):2314–30.
6. *Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene F, Trotti A (ur.)*. AJCC Cancer Staging Handbook: 7. izd. Springer; 2010.
7. *Chakraborty D, Bhattacharya A, Mete UK, Mittal BR.* Comparison of 18F fluoride PET/CT and 99mTc-MDP bone scan in the detection of skeletal metastases in urinary bladder carcinoma. Clin Nucl Med 2013;38(8):616–21.
8. *Jensen TK, Holt P, Gerke O i sur.* Preoperative lymph-node staging of invasive urothelial bladder cancer with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed axial tomography and magnetic resonance imaging: Correlation with histopathology. Scand J Urol Nephrol 2011;45(2):122–8.
9. *Drieskens O, Oyen R, Van Poppel H i sur.* FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. Eur J Nucl Med Mol Imag 2005;32(12): 1412–7.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka prostate

Prema Registru za rak, u Republici Hrvatskoj (RH) 2014. godine od raka prostate oboljelo je 1708 bolesnika (stopa incidencije 82,7/100.000), dok je od iste bolesti umrlo 750 muškaraca (omjer smrtnosti i učestalosti 0,44). Prema udjelu, rak prostate ima 15% muškaraca oboljelih od zloćudnih bolesti.[1] Starija životna dob osobito je važan čimbenik rizika, s obzirom na to da se većina karcinoma prostate pojavi i otkriva nakon pedesete godine te u najvećem broju nakon sedamdesete godine života, kada je karcinom prostate najčešći rak u muškaraca. Najvažniji čimbenik rizika od nastanka raka prostate jest genska predispozicija (etnička i obiteljska), uz djelovanje čimbenika iz okoliša (prehrana, alkohol, kronične infekcije). Međutim, nije potvrđeno da uzimanje određenih namirnica može spriječiti nastanak raka prostate.[2]

U RH ne postoji Nacionalni program ranog otkrivanja raka prostate te se često neprikladnim čini probir mjerenjem serumskog antigena specifičnog za prostatu (PSA). Iako vrijednost PSA i omjer slobodnog/ukupnog PSA te pozitivan nalaz digitorektalnog pregleda prostate upućuju na povišen rizik obolijevanja od raka prostate, istodobno postoje i slučajevi s agresivnim oblikom raka prostate bez povišene vrijednosti PSA. Zato se, prema najnovijim smjernicama, probir provodi individualiziranim pristupom, samo kod onih visokog rizika od nastanka raka prostate, a to su oni koji imaju pozitivnu obiteljsku anamne-

zu, pripadnici crne rase, vrijednosti PSA > 1 ng/mL u dobi od 40 godina, ili vrijednosti PSA > 2 ng/mL u dobi od 60 godina.[2,3] (IA, IB)

Dijagnoza raka prostate postavlja se biopsijom transrektalnim putem, pod kontrolom ultrazvuka (UZ). Preporučuje se uzimanje minimalno 10 – 12 cilindara. Odluku o biopsiji donosi urolog na temelju dinamike porasta PSA i digitorektalnog pregleda. U slučaju negativne biopsije, a visoke sumnje na rak prostate, preporučuje se multiparametrijski MR prostate. Razlozi za ponavljanje biopsije u slučaju prethodno negativne biopsije prostate jesu porast PSA, suspektan digitorektalni pregled (DRP), patološki nalaz MR pretrage i atipične proliferacijske promjene visokoga gradusa.[2] (IA) U histološkom nalazu najvažnije je odrediti stupanj diferenciranosti karcinoma ili Gleasonov zbroj (zbroj najčešće zastupljenoga gradusa i drugog najčešće zastupljenoga gradusa), ali treba navesti i status rubova i lokalizaciju tumora, a kod biopsija i postotak zahvaćenosti cilindara.[4] (IA) Prema vrijednosti Gleasonova zbroja, lokalne proširenosti tumora (T) i vrijednosti PSA, lokalna se bolest klasificira u bolest niskog, umjerenog i visokog rizika za relaps.

Nakon što je rak prostate potvrđen biopsijom potrebno je uzeti anamnezu i klinički pregledati bolesnika.

Treba obratiti pozornost na postojanje čimbenika rizika, simptome bolesti kao što su promjene u mokrenju, boli u donjem dijelu trbuha, leđa ili kostiju, gubitak tjelesne mase bez drugoga specifičnog uzroka, slabost, anemija, povišena vrijednost kreatinina, što sve može upućivati na proširenu bolest.

Najvažnija pretraga kod dokazanog raka prostate jest određivanje tumorskog biljega PSA i praćenje dinamike porasta njegove vrijednosti.

Ostala laboratorijska obrada trebala bi uključivati kompletnu krvnu sliku i biokemijske nalaze funkcije bubrega i jetre te alkalnu fosfatazu.

Kod bolesti niskog rizika nisu potrebne dodatne slikovne metode za procjenu stadija bolesti. Uz bolest umjerenog ili visokog rizika potrebno je procijeniti lokalnu proširenost i stadij bolesti. Za procjenu lokalne proširenosti rabi se multiparametrijski MR. Preporučene slikovne metode za procjenu stadija bolesti jesu scintigrafija kostiju s dodatnim rendgenskim ili CT snimkama za detekciju koštanih sekundarizama te CT ili MR trbuha i zdjelice za otkrivanje nodalnih ili visceralnih rasadnica. MR prostate (multiparametrijski MR) rabi se za otkrivanje tumora u prostati, kada su biopsije bile neuspješne, rjeđe se upotrebljava za otkrivanje lokalne proširenosti bolesti. PET/CT s kolinom ne upotrebljava se u postavljanju dijagnoze, a može se učiniti u slučaju dvojba o proširenosti bolesti, kod umjereno ili visokorizičnih bolesnika, osobito za limfne čvorove. Kod visokorizičnih bolesnika najbolja pretraga za otkrivanje koštanih rasadnica jesu aksijalni MR (multiparametrijski MR cijelog tijela), PET/CT s kolinom ili scintigrafija skeleta sa SPECT/CT-om, koja je najdostupnija.[2,5–9] (IA, IB) Relativno novi radiofarmak 68 Ga-PSMA, koji za sada nije u uporabi u RH, otkriva više metastatskih limfnih čvorova i rano pokazuje infiltraciju koštane srži, čime PSMA-PET/CT postaje novi referentni standard u *stagingu* raka prostate.[10] (IIB)

Najbolje je da odluku o dodatnoj dijagnostici i liječenju donese multidisciplinarni tim, sastavljen od internističkog onkologa i/ili radioterapijskog onkologa, urologa, radiologa i patologa, uz poštovanje želje i aktivnosti života bolesnika.

Rak prostate – minimum dijagnostike:

1. bolesnik sa sumnjom na rak prostate upućuje se urologu, koji će se, prema dinamici porasta PSA i nalazu digitorektalnog pregleda, odlučiti za biopsiju prostate,
2. kod negativnog nalaza biopsije, a visoke sumnje na rak prostate, preporučuje se multiparametrijski MR prostate,
3. nakon histološkog dokaza raka prostate, potrebno je utvrditi proširenost bolesti. Izbor dijagnostičkih pretraga ovisi o tome je li bolest niskog, srednjeg ili visokog rizika od povrata, postoje li dodatni simptomi i koliko je očekivano trajanje života,
4. glavne dijagnostičke pretrage kod dokazanog raka prostate jesu određivanje vrijednosti PSA i praćenje dinamike porasta,
5. kod bolesti niskog rizika nisu potrebne dodatne dijagnostičke pretrage,
6. kod bolesti umjerenog i visokog rizika potrebno je učiniti scintigrafiju kostiju, CT trbuha i zdjelice s pogledom na kosti ili CT prsnog koša, trbuha i zdjelice s pogledom na kosti,
7. PET/CT s kolinom nije indiciran u postavljanju dijagnoze raka prostate, a katkad se rabi pri određivanju inicijalne proširenosti bolesti kod visokorizičnih bolesnika,
8. najbolje je da odluku o potrebnoj dijagnostici i načinu liječenja određuje multidisciplinarni tim.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. *Mottet N, Bellmunt J, Bolla M i sur.; European Association of Urology*. 2016 EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol 2017;71(4):618–29.
3. *Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ i sur.* Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet 2014;384:2027–35.
4. *Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee.* The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol 2005;29(9):1228–42.
5. *Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H.* Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol 2004;171 (6):2122–7.
6. *Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A i sur.* Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. J Clin Oncol 2007; 25(22):3281–7.
7. *Pasoglou V, Larbi A, Collette L i sur.* One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified 'all-in-one' imaging approach? Prostate 2014;74(5):469–77.
8. *Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z.* Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiol 2014;43(11):1503–13.
9. *Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee.* Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl. 5):v69–77.
10. *Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I i sur.* Diagnostic efficacy of 68Gallium-PSMA Positron Emission Tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. J Urol 2016; 195(5):1436–43.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka testisa

Prema podacima Registra za rak, u 2014. godini u Republici Hrvatskoj (RH) stopa učestalosti raka testisa iznosila je 9,4/100.000, odnosno ukupno su zabilježena 194 nova slučaja. U trenutku postavljanja dijagnoze bolest je bila u 51% lokalizirana, u 7% proširena u regionalne limfne čvorove, u 6% postojale su udaljene rasadnice, a u 36% točan je stadij bolesti u trenutku dijagnosticiranja nepoznat.[1]

Uzrok nastanka raka testisa još nije poznat. Smatra se da su uz genske čimbenike važni i utjecaji okoliša u ranoj fazi života. Vjerojatno najsnažniji čimbenik rizika od nastanka germinativnih tumora jest prijašnja anamneza testikularnog karcinoma.

Za rak testisa poznato je da se javlja obiteljski: braća i sinovi bolesnika imaju viši rizik. Međutim, nije dokazano da je nasljedan, jer samo 1 – 2% bolesnika s rakom ima pozitivnu obiteljsku anamnezu.

Rizik od nastanka raka testisa povišen je u pacijenata s kriptorhizmom (4 – 8 puta viši nego u općoj populaciji). U Klinefelterovu sindromu, koji karakterizira kariotip 47XXY, povišen je rizik od nastanka tumora zametnih stanica u medijastinumu.[2]

U svakog bolesnika potrebno je učiniti klinički pregled kojim se najčešće nađe bezbolni čvor u testisu, koji se fizikalnim pregledom ne može odvojiti od samog testisa, ili povećanje cijelog testisa. Premda ne često, mogu biti prisutni simptomi epididimitisa i orhitisa (bolnost, crvenilo). Simptomi proširene bolesti jesu boli u lumbalnim regijama, obostrana ginekomastija, boli u abdomenu, mučnina i konstipacija, suhi kašalj, hemoptize, febrilitet, gubitak tjelesne težine i neurološki simptomi.

Najvažnija pretraga u dijagnostici raka testisa jest ultrazvuk (UZ) obaju testisa (cijelog skrotuma). UZ je obvezatna pretraga i kod mlađih bolesnika koji imaju tumor u retroperitoneju, medijastinumu ili diseminiranu bolest, ili imaju povišene tumorske biljege beta-HCG ili alfa-FP, a nemaju palpabilan tumor u testisima. Preporučuje se i u praćenju bolesnika s visokim rizikom od raka testisa (kriptorhizam, atrofija testisa, inhomogenost parenhima).

Tumorski biljezi alfa-fetoprotein (α-FP), beta-podjedinica humanoga korionskoga gonadotropina (β-HCG) i laktat dehidrogenaza (LDH) nužni su za postavljanje dijagnoze i trebaju biti učinjeni prije orhidektomije.[3] (IA)

Dijagnoza raka testisa postavlja se histološki, nakon radikalne orhidektomije ingvinalnim pristupom. Dijagnoza ekstragonadalnoga germinativnog tumora postavlja se biopsijom, kojoj treba prethoditi UZ pregled testisa radi isključenja germinativnog tumora u testisima.

Prije liječenja obvezatno je bolesniku ponuditi pohranu sjemena i informirati ga o utjecaju liječenja na plodnost.[4] (IA)

CT trbuha i zdjelice s peroralnim i intravenskim kontrastom najbolji je način utvrđivanja proširenosti bolesti u retroperitonealne limfne čvorove. Kod granično povećanih limfnih čvorova (10 – 20 mm) i dvojbe o vrsti liječenja CT se ponavlja za šest tjedana. MR trbuha i zdjelice jednako je osjetljiv i specifičan kao i CT, ali još nije široko dostupan te se može razmotriti kao alternativa kod bolesnika alergičnih na jodni kontrast, u slučaju nejasnog CT nalaza ili zabrinutosti bolesnika zbog izloženosti zračenju. CT prsnog koša najosjetljivija je metoda za dijagnosticiranje plućnih rasadnica i sekundarizama u medijastinalnim limfnim čvorovima. Obvezatan je kod neseminomskih tumora, a može se izostaviti kod seminoma stadija I, kod kojih je dovoljno učiniti rendgenogram (RDG) pluća. MR mozga indiciran je u svim stadijima proširene bolesti, osobito u slučajevima koriokarcinoma ili u bolesnika s cerebralnim simptomima. Scintigrafija kostiju indicirana je samo ako postoje simptomi koji upućuju na koštane rasadnice.

FDG-PET/CT nema ulogu u primarnoj evaluaciji suspektnoga zloćudnog tumora testisa, međutim, može se iskoristiti u *stagingu* germinativnih tumora testisa. FDG je pokazao dobru osjetljivost i specifičnost za seminome (92% i 84%), ali osjetljivost je općenito manja za neseminome (osjetljivost 77%, specifičnost 95%). FDG-PET dosad nije uvršten u međunarodne smjernice za *staging* raka testisa.[5,6,7] (IA, IB, IIB)

Rak testisa – minimum dijagnostike:

1. bolesnik sa sumnjom na rak testisa upućuje se urologu, a prve pretrage uz klinički pregled jesu UZ testisa i nalaz tumorskih biljega (α-FP, β-HCG i LDH) prije orhidektomije i sedam dana nakon nje,
2. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku, biokemijske pretrage bubrežne i jetrene funkcije,
3. CT trbuha i zdjelice s peroralnim i intravenskim kontrastom. U bolesnika alergičnih na jodno kontrastno sredstvo kao alternativa može poslužiti MR trbuha i zdjelice s kontrastom,
4. RDG prsnih organa (anteroposteriorna i profilna snimka) dovoljan je kod seminoma stadija I,
5. CT prsnog koša mora se učiniti kod neseminomskih tumora te seminoma viših stadija,
6. CT ili MR mozga treba učiniti ako postoje neurološki simptomi te u slučaju multiplih plućnih rasadnica i visokog β-HCG-a,
7. scintigrafija kostiju indicirana je samo ako postoje simptomi koji upućuju na koštane rasadnice,
8. PET/CT nije indiciran u postavljanju dijagnoze, ali se može iskoristiti u određivanju proširenosti bolesti jedino prema indikaciji multidisciplinarnog tima (MDT).

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. *Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, Jewett MA, Bokemeyer C.* Testicular germ cell tumours. Lancet 2016;387(10029): 1762–74.
3. *Duffy MJ.* Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. Med Princ Pract 2013;22(1):4–11.
4. *Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J i sur.*; ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl. 6):vi125–32.
5. *Albers P, Albrecht W, Algaba F i sur.; European Association of Urology*. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Eur Urol 2015; 68(6):1054–68.
6. *Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A*. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. Cancers (Basel) 2014;6(4):1821–89.
7. *Bouchelouche K, Choyke PL.* PET/Computed Tomography in Renal, Bladder, and Testicular Cancer. PET Clin 2015;10(3):361–74.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka jednjaka

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj je 2014. godine zabilježeno ukupno 196 novih slučajeva raka jednjaka, od

kojih 168 u muškaraca i 28 u žena. To je rijedak oblik zloćudne bolesti, sa stopom incidencije 4,6/100.000 stanovnika. U 20% oboljelih bolest je u trenutku otkrivanja lokalizirana, u 27% lokalno uznapredovala, u 17% udaljeno proširena, a u 43% točan je stadij bolesti nepoznat.[1]

Rak jednjaka histološki se dijeli na dva podtipa: planocelularni karcinom (engl. *Squamous cell carcinoma* – SCC) i adenokarcinom (AC). Svaki od navedenih karcinoma biološki je različita bolest, s različitom prognozom.[2]

Najvažniji etiološki čimbenici uključeni u nastanak SCC-a jednjaka jesu pušenje i pretjerana konzumacija alkohola, dok su to za AC pretilost, gastroezofagealna refluksna bolest i Barrettov jednjak.[3,4,5,6]

Uzimajući u obzir da su isti rizični čimbenici u podlozi nastanka i drugih zloćudnih bolesti, osobito tumora dišnog sustava, u bolesnika s dokazanim rakom jednjaka bilo koje histologije treba imati na umu mogućnost postojanja sinkronih tumora u tim područjima.[7]

Dijagnoza se postavlja endoskopskim pregledom s uzimanjem uzorka za patohistološku analizu.[8] (IIIA) Bolesnika s endoskopski dokazanim i histološki potvrđenim rakom jednjaka bilo kojega histološkog tipa potrebno je obraditi radi određivanja točnog stadija bolesti. Valja učiniti fizikalni pregled bolesnika te laboratorijsku obradu, koja uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu. Optimalna slikovna metoda za procjenu stadija bolesti jest CT prsnog koša i trbuha s kontrastom.[9,10] (IIIA)

PET/CT nije indiciran u rutinskoj prijeoperacijskoj obradi, premda je koristan u *stagingu* bolesnika koji su pogodni za radikalnu terapiju, uključujući bolesnike koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju. PET/CT ima ograničenu korist u *T-stagingu* karcinoma jednjaka i relativno ograničenu vrijednost u detekciji lokalnih nodalnih rasadnica.[11,12,13] Međutim, PET/CT omogućuje dijagnostiku udaljenih rasadnica, a posebno je važan u dijagnostici njihovih neuobičajenih i neočekivanih lokalizacija koje se mogu previdjeti konvencionalnim radiološkim pretragama.[14] (IIIB) Endoskopski ultrazvuk (EUS) osjetljivija je metoda od PET/CT-a i MR-a u detekciji lokoregionalnih nodalnih rasadnica. Također, EUS omogućuje biopsiju suspektnih limfnih čvorova.[15,16,17] (IIIB)

Rak jednjaka – minimum dijagnostike:

1. bolesnik s histološki dokazanim rakom jednjaka upućuje se na pregled onkologu,
2. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu,
3. preoperativna slikovna obrada treba uključivati CT prsnog koša i trbuha ili MR prsnog koša i trbuha u bolesnika alergičnih na jodni kontrast,
4. endoskopski ultrazvuk (EUS) pretraga je izbora u evaluaciji lokoregionalne proširenosti bolesti,
5. PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi, premda je koristan u *stagingu* bolesnika koji su pogodni za radikalnu terapiju.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. *Siewert JR, Ott K.* Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? Semin Radiat Oncol 2007;17(1): 38–44.
3. *Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O.* The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. Int J Cancer 2000;85(3):340–6.
4. *Engel LS, Chow WH, Vaughan TL i sur.* Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. J Natl Cancer Inst 2003;95(18): 1404–13.
5. *Lagergren J, Bergström R, Nyrén O.* Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Ann Intern Med 1999;130(11):883–90.
6. *Sharma P, McQuaid K, Dent J i sur.; AGA Chicago Workshop*. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: The AGA Chicago Workshop. Gastroenterology 2004; 127(1):310–30.
7. *Lee JS, Ahn JY, Choi KD i sur.* Synchronous second primary cancers in patients with squamous esophageal cancer: clinical features and survival outcome. Korean J Intern Med 2016;31(2):253–9.
8. *Lightdale CJ.* Esophageal cancer. American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1999;94(1):20–9.
9. *Wu LF, Wang BZ, Feng JL i sur.* Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI. World J Gastroenterol 2003;9(2):219–24.
10. *Gollub MJ, Lefkowitz R, Moskowitz CS, Ilson D, Kelsen D, Felderman H.* Pelvic CT in patients with esophageal cancer. AJR Am J Roentgenol 2005;184:487–90.
11. *van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM i sur.* Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. J Clin Oncol 2004; 22(18):3805–12.
12. *Liberale G, Van Laethem JL, Gay F i sur.* The role of PET scan in the preoperative management of oesophageal cancer. Eur J Surg Oncol 2004;30(9):942–7.
13. *van Westreenen HL, Heeren PAM, van Dullemen HM i sur.* Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations. J Gastrointest Surg 2005;9(1):54–61.
14. *Bruzzi JF, Truong MT, Macapinlac H, Munden RF, Erasmus JJ.* Integrated CT-PET imaging of esophageal cancer: Unexpected and unusual distribution of distant organ metastases. Curr Probl Diagn Radiol 2007;36:21–9.
15. *Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG i sur.* Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. Mol Imaging Biol 2005;7(6):422–30.
16. *van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD.* Staging investigations for oesophageal cancer: A meta-analysis. Br J Cancer 2008;98:547–57.
17. *Takizawa K, Matsuda T, Kozu T i sur.* Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: A comparative study of endoscopic ultrasonography versus computed tomography. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1687–91.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka želuca

Prema Registru za rak, u Republici Hrvatskoj (RH) stopa incidencije raka želuca 2014. godine iznosila je 19,3/100.000, odnosno ukupno je zabilježeno 828 novih slučajeva bolesti, od kojih 503 u muškaraca i 325 u žena. Iste godine od raka želuca umrlo je ukupno 464 muškarca i 307 žena. U 19% oboljelih bolest je u trenutku otkrivanja lokalizirana, u 31% lokalno uznapredovala, u 25% udaljeno proširena, a u 33% točan stadij bolesti je nepoznat.[1]

Najvažniji etiološki čimbenici uključeni u nastanak raka želuca jesu infekcija *Helicobacterom pylori* i određene prehrambene navike (velik unos slane, ukiseljene ili dimljene hrane).[2] Ostali egzogeni čimbenici rizika uključuju pušenje, prekomjernu konzumaciju alkohola, pretilost i profesionalnu izloženost željeznoj prašini.[3] Endogeni čimbenici rizika od nastanka raka želuca jesu starija životna dob te genski i nasljedni čimbenici (sindromi obiteljske polipoze crijeva, Lynchev sindrom, Li-Fraumenijev sindrom, Peutz-Jeghersov sindrom, sindrom juvenil-

ne polipoze, sindrom nasljednoga difuznog karcinoma želuca).[4]

Dijagnoza se postavlja endoskopskim pregledom s uzimanjem uzorka za patohistološku analizu. (IVC) U bolesnika s endoskopski i histološki potvrđenim rakom želuca potrebno je uzeti temeljitu anamnezu radi utvrđivanja postojanja alarmantnih simptoma kao što su disfagija, anoreksija, gubitak tjelesne mase, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta i povraćanje, jer mogu sugerirati lokalizaciju i uznapredovaliji stadij bolesti.[5,6,7] Potrebno je ciljano ispitati obiteljsku anamnezu zloćudnih bolesti da bi se izdvojila populacija od 1 do 3% oboljelih, u kojih je rak rezultat naslijeđene genske mutacije u sklopu nekog od nasljednih predisponirajućih sindroma te je u takvih bolesnika potrebno provesti gensko testiranje i savjetovanje.[8–10]

Potrebno je klinički pregledati bolesnika radi utvrđivanja eventualnog postojanja visceromegalije, limfadenopatije ili ascitesa, koji mogu upućivati na uznapredovaliji stadij bolesti.

Laboratorijska obrada trebala bi uključivati kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu. Optimalna slikovna metoda za procjenu stadija bolesti jest CT prsnog koša i trbuha s peroralnim i intravenskim kontrastom.[11] (VA) MR trbuha može se učiniti u bolesnika koji iz nekog razloga ne mogu biti podvrgnuti CT pregledu (alergija na jodni kontrast), a oba su pregleda jednakovrijedna u preoperativnoj dijagnostici raka želuca.[12] PET/CT nije indiciran u rutinskoj preoperativnoj obradi, ali je koristan u detekciji jetrenih i udaljenih rasadnica gdje PET pokazuje veću osjetljivost od CT-a.[13] Zbog slabije prostorne razlučivosti PET je ograničene vrijednosti u lokoregionalnome nodalnom *stagingu* i peritonealnom širenju bolesti.[14,15] Treba napomenuti da su neki karcinomi želuca (mucinozni, karcinom stanica prstena pečatnjaka, slabo diferencirani adenokarcinomi) obično slabije avidni za FDG.[15,16] (IIIB)

Rak želuca – minimum dijagnostike:

1. bolesnik s histološki dokazanim rakom želuca upućuje se na pregled onkologu,
2. bolesnik sa sumnjom na postojanje nasljedne predispozicije za rak želuca upućuje se na gensko savjetovanje,
3. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu,
4. preoperativna slikovna obrada treba uključivati CT prsnog koša i trbuha s kontrastom ili MR trbuha s kontrastom u bolesnika alergičnih na jodni kontrast,
5. PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi, ali je koristan u detekciji jetrenih i udaljenih rasadnica.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. *Compare D, Rocco A, Nardone G.* Risk factors in gastric cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2010;14(4):302–8.
3. *Lee YY, Derakhshan MH.* Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer. Arch Iran Med 2013;16(6):358–65.
4. *Hata K, Yamamoto Y, Kiyomatsu T i sur.* Hereditary gastrointestinal cancer. Surg Today 2016;46:1115–22.
5. *Maconi G, Kurihara H, Panizzo V i sur.; Italian Research Group for Gastric Cancer.* Gastric cancer in young patients with no alarm symptoms: Focus on delay in diagnosis, stage of neoplasm and survival. Scand J Gastroenterol 2003;38(12):1249–55.
6. *Bowrey DJ, Griffin SM, Wayman J i sur.* Use of alarm symptoms to select dyspeptics for endoscopy causes patients with curable esophagogastric cancer to be overlooked. Surg Endosc Other Interv Tech 2006;20(11):1725–8.
7. *Stephens MR, Lewis WG, White S i sur.* Prognostic significance of alarm symptoms in patients with gastric cancer. Br J Surg 2005;92: 840–6.
8. *Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH i sur.* Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. Gastroenterology 1996;110(4):1020–7.
9. *La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A.* Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. Cancer 1992;70(1):50–5.
10. *Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D i sur; the International Gastric Cancer Linkage Consortium.* Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. J Med Genet 2010;47(7):436–44.
11. *Kwee RM.* Modern imaging techniques for preoperative detection of distant metastases in gastric cancer. World J Gastroenterol 2015;21: 10502–9.
12. *Sohn KM, Lee JM, Lee SY i sur.* Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. Am J Roentgenol 2000;174: 1551–7.
13. *Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF.* Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): A meta-analysis. Radiology 2002;224:748–56.
14. *Lim JS, Yun MJ, Kim MJ i sur.* CT and PET in stomach cancer: Preoperative staging and monitoring of response to therapy. Radiographics 2006(1);26:143–56.
15. *Hopkins S, Yang GY.* FDG PET imaging in the staging and management of gastric cancer. J Gastrointest Oncol 2011;2:39–44.
16. *Stahl A, Ott K, Weber WA i sur.* FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30(2): 288–95.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka debelog i završnog crijeva

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj je stopa incidencije raka debelog crijeva 2014. godine iznosila 88/100.000, a završnog crijeva 56,4/100.000. Ukupno je zabilježeno 2110 novih slučajeva raka debelog crijeva (1250 u muškaraca i 860 u žena) i 982 nova slučaja raka završnog crijeva (619 u muškaraca i 363 u žena). Od raka debelog crijeva umrlo je ukupno 783 muškarca i 553 žene, a od raka završnog crijeva 454 muškarca i 146 žena. U ukupno 25% oboljelih bolest je u trenutku otkrivanja lokalizirana, u 35% regionalno proširena, u 19% udaljeno proširena, a u 26% točan je stadij bolesti nepoznat.[1]

Endogeni čimbenici rizika od nastanka raka debelog i završnog crijeva jesu starija životna dob (više od 90% raka debelog crijeva pojavljuje se u bolesnika starijih od 50 godina) te genski i nasljedni čimbenici (osobna i obiteljska anamneza adenomatoznih polipa, obiteljska anamneza raka debelog crijeva, preegzistirajuće upalne bolesti crijeva, nasljedni sindromi obiteljske polipoze crijeva, sindrom nasljednoga nepolipoznog raka debelog crijeva – Lynchev sindrom). Okolišni čimbenici rizika uključuju prehrambene navike pojedinca (povećan unos masne hrane, crvenog mesa, smanjen unos vlakana), povećanu tjelesnu masu, tjelesnu neaktivnost, pušenje i pretjeranu konzumaciju alkohola.[2]

U Hrvatskoj postoji Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog i završnog crijeva, koji obuhvaća sve žene i muškarce u dobi od 50 do 74 godine i sastoji se od testiranja na okultno krvarenje u stolici svake dvije do tri godine, a osobe s pozitivnim nalazom pozivaju se na kolonoskopski pregled radi utvrđivanja uzroka krvarenja.[3]

U bolesnika s potvrđenim rakom debelog ili završnog crijeva potrebno je primarno uzeti temeljitu anamnezu da

bi se utvrdilo postojanje čimbenika rizika koji su mogli pridonijeti nastanku zloćudne bolesti. Podaci o promjenama u pražnjenju crijeva, bolima u trbuhu, gubitku tjelesne mase bez drugoga specifičnog uzroka, slabosti, anemiji i manjku željeza u krvi mogu upućivati na lokaciju primarnog tumora i stadij bolesti, a važni su jer su povezani s lošijom prognozom.[4] (IIIA) Osobit je naglasak potrebno staviti na sustavno i ciljano ispitivanje obiteljske anamneze zloćudnih bolesti i postojanje premalignih stanja da bi se izdvojila populacija od 10 do 15% oboljelih u kojih je, zbog sumnje na postojanje nasljedne predispozicije, potrebno provesti detaljniju procjenu rizika u obliku genskog testiranja i savjetovanja.[5]

Bolesnika valja klinički pregledati radi utvrđivanja eventualnog postojanja visceromegalije, limfadenopatije ili ascitesa, koji mogu upućivati na uznapredovaliji stadij bolesti.

Svakom bi bolesniku, ako je moguće, preoperativno trebalo učiniti totalnu kolonoskopiju radi patohistološke potvrde zloćudne bolesti, potvrde lokalizacije tumora i utvrđivanja eventualnog postojanja sinkronih tumora (zloćudnih i dobroćudnih).

U simptomatskih bolesnika, u kojih se nije mogla učiniti totalna kolonoskopija (zbog opstrukcije tumorom, kompleksne anatomije ili nepodnošenja pretrage), indicirano je učiniti CT kolonografiju, dok je bolesnicima u kojih kolonoskopija nije potpuno izvedena zbog neadekvatne pripreme indicirano ponavljanje pretrage. CT kolonografija osjetljiva je metoda za otkrivanje karcinoma debelog crijeva, no bez mogućnosti uzimanja uzoraka tkiva.[6] (IIIB) Navedena pretraga rezervirana je za bolesnike bez potpune mehaničke opstrukcije.[7,8]

Laboratorijska obrada trebala bi uključivati kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu, uz određivanje vrijednosti tumorskog biljega karcinoembrionalnog antigena (CEA).

Svim bolesnicima s potvrđenim rakom završnog crijeva potrebno je učiniti MR završnog crijeva, radi procjene opsega kirurškog zahvata i probira bolesnika koji su kandidati za prijeoperacijsko antineoplastično liječenje. Endoskopski ultrazvuk može se rabiti kod malih tumora, kao dio dijagnostičke obrade za procjenu eventualne mogućnosti endoskopske kirurgije.[9,10,11] (IIIA)

Optimalna slikovna metoda za procjenu stadija bolesti jest CT prsnog koša, trbuha i zdjelice s aplikacijom intravenskog i peroralnog kontrasta.[12] (IIIA) MR trbuha s kontrastom, uz CT prsnog koša bez kontrasta, može se razmotriti u bolesnika u kojih je kontraindicirana primjena jodnog kontrasta ili kod neadekvatnog nalaza CT-a.[13] PET/CT nije indiciran u rutinskoj prijeoperacijskoj obradi,[14] međutim, ima važnu ulogu u bolesnika sa sinkronim rasadnicama u vrijeme prezentacije tumora, koje su prikladne za resekciju, kao i u objašnjenju dvosmislenih nalaza konvencionalnih radioloških pretraga. Upotreba FDG-PET/CT-a mijenja planirani način liječenja u 30% slučajeva.[15,16] (VC)

Rak debelog crijeva – minimum dijagnostike:

1. bolesnik s histološki dokazanim rakom debelog crijeva upućuje se na pregled onkologu,
2. bolesnik sa sumnjom na postojanje nasljedne predispozicije za rak debelog crijeva upućuje se na genско savjetovanje,
3. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu, uz određivanje tumorskog biljega CEA,
4. svakog bolesnika valja prijeoperacijski uputiti na kolonoskopski pregled,
5. prijeoperacijska slikovna obrada treba uključivati CT prsnog koša, trbuha i zdjelice, uz aplikaciju intravenskog i peroralnog kontrasta. U bolesnika koji su alergični na jodni kontrast navedena se pretraga može zamijeniti MR-om trbuha i zdjelice s kontrastom,
6. PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi, ali se može razmotriti u bolesnika sa sinkronim rasadnicama u vrijeme prezentacije tumora.

Rak završnog crijeva – minimum dijagnostike:

1. bolesnik s histološki dokazanim rakom završnog crijeva upućuje se na pregled onkologu,
2. bolesnik sa sumnjom na postojanje nasljedne predispozicije za rak debelog crijeva upućuje se na genско savjetovanje,
3. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu, uz određivanje tumorskog biljega CEA,
4. svaki bolesnik treba prijeoperacijski obaviti kolonoskopski pregled,
5. svaki se bolesnik upućuje na prijeoperacijski MR zdjelice,
6. prijeoperacijska slikovna obrada treba uključivati CT prsnog koša i trbuha, uz aplikaciju intravenskog i peroralnog kontrasta. U bolesnika koji su alergični na jodni kontrast navedena se pretraga može zamijeniti MR-om trbuha s kontrastom,
7. PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi, ali se može razmotriti u bolesnika sa sinkronim rasadnicama u vrijeme prezentacije tumora.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. *Haggar F, Boushey R.* Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin Colon Rectal Surg 2009; 22:191–7.
3. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Odjel za nacionalne programe probira u odrasloj populaciji. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/preventivni-program-za-zdravlje-danas/#rak-debelo-crijevo. Pristupljeno: 19. srpnja 2017.
4. *Segnan N, Patnick J, von Karsa L.* European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.
5. *Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW.* ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015;110:223–62.
6. *Spada C, Stoker J, Alarcon O i sur.* Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. Eur Radiol 2015; 25:331–45.
7. *Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K i sur.* Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. Lancet 2013;381:1194–202.
8. *Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R.* Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection–Systematic review and meta-analysis. Radiology 2011;259:393–405.
9. *Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M i sur.* Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2012; 19:2212–23.

10. *Bartram C, Brown G.* Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. Gastroenterol Clin North Am 2002;31:827–39.
11. *Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M i sur.* Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol 2013;23:2522–31.
12. *Brush J, Boyd K, Chappell F i sur.* The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in preoperative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2011;15(35):1–192, iii–iv.
13. *Balthazar E, Megibow A, Hulnick D, Naidich D.* Carcinoma of the colon: Detection and preoperative staging by CT. Am J Roentgenol 1988;150:301–6.
14. *American College of Radiology.* ACR Appropriateness Criteria. (2016). Dostupno na: https://acsearch.acr.org/docs/69339/Narrative/. Pristupljeno: 19. srpnja 2017.
15. *Petersen RK, Hess S, Alavi A, Høilund-Carlsen PF.* Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. Am J Nucl Med Mol Imaging 2014;4:471–82.
16. *Agarwal A, Marcus C, Xiao J, Nene P, Kachnic LA, Subramaniam RM.* FDG PET/CT in the management of colorectal and anal cancers. Am J Roentgenol 2014;203:1109–19.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka gušterače

Duktalni adenokarcinom čini više od 90% svih karcinoma gušterače.[1] Praćen je vrlo visokom stopom smrtnosti, a u Republici Hrvatskoj 2014. godine dijagnosticirano je 658 novih slučajeva, od kojih 308 u muškaraca i 350 u žena. Iste je godine od raka gušterače umrlo 325 muškaraca i 353 žene. Stopa incidencije iznosi 15,4/100.000 stanovnika, povisuje se s dobi, a gotovo 45% bolesnika pri postavljanju dijagnoze već ima prisutne udaljene rasadnice.[2]

Naslijeđeni rizični čimbenici odgovorni su za nastanak barem 5 – 10% adenokarcinoma gušterače. Bolesnici iz obitelji s pozitivnom anamnezom češće obolijevaju od raka gušterače i u mlađoj životnoj dobi.[3] Točan genski čimbenik za većinu se ne može odrediti, za razliku od nekih identificiranih sindroma koji sa sobom nose povišen rizik od razvoja i drugih zloćudnih bolesti kao što su sindrom nasljednog karcinoma dojka-ovarij (engl. *Hereditary Breast-Ovarian Cancer Syndrome* – HBOC), ataksija-teleangiektazija, Fanconijeva anemija, sindrom displastičnih nevusa (engl. *Familial Atypical Multiple Mole Melanoma* – FAMMM), obiteljska adenomatozna polipoza (engl. *Familial Adenomatous Polyposis* – FAP), Lynchev sindrom, sindrom nasljednog pankreatitisa i Peutz-Jeghersov sindrom.[4]

U pogledu probira međunarodni konzorcij *Cancer of the Pancreas Screening* donio je 2011. godine konsenzus kojim se preporučuje kontrola EUS-om ili MR/MRCP-om pojedinaca s povišenim rizikom.[5] (IV)

U Republici Hrvatskoj trenutačno ne postoji nacionalni program ranog otkrivanja raka gušterače.

Endogeni čimbenici rizika koji se dovode u vezu s razvojem raka gušterače jesu kronična upala i ciste gušterače te šećerna bolest, a viši rizik od razvoja raka gušterače zabilježen je i u krvnim grupama A, B i AB u odnosu prema krvnoj grupi 0.[6] Nadalje, kao dodatne rizične čimbenike treba izdvojiti pušenje cigareta, adipoznost, nedostatak tjelesne aktivnosti, prehranu s velikim udjelom masti i crvenog mesa, konzumaciju alkohola te infekciju *Helicobacterom pylori* i virusom hepatitisa B.[6]

Najčešći simptomi koji se javljaju kod bolesnika s rakom gušterače jesu bol u trbuhu i epigastriju, žutica, tamno obojen urin, gubitak apetita i gubitak tjelesne mase, mučnina, bol u leđima, proljevaste stolice i povraćanje. Od znakova mogu biti prisutni i hepatomegalija, ascites, palpabilna masa u trbuhu, limfadenopatija, kaheksija te tromboflebitis. Klinička prezentacija ovisi o lokalizaciji tumora. U usporedbi s tumorima tijela i repa, oni u glavi gušterače češće se prezentiraju žuticom koju uzrokuje opstrukcija zajedničkoga žučnog voda.[7]

Dijagnostička evaluacija bolesnika sa sumnjom na rak gušterače uključuje serološke i radiološke pretrage, a sukladno prije navedenomu osnovni laboratorijski testovi razumijevaju kompletnu krvnu sliku, serumske aminotransferaze, alkalnu fosfatazu i bilirubin. Klinički najkorisniji biobiljeg jest CA 19-9, iako nije specifičan za tu bolest i često je povišen u drugim zloćudnim bolestima i bolestima hepatobilijarnog sustava. Potencijalno je koristan pri postavljanju dijagnoze, probiru, određivanju resektabilnosti, kao prognostički biljeg nakon resekcije te kao prediktivni čimbenik za odgovor na kemoterapiju.[8] (IIB)

Kod svih bolesnika sa sumnjom na rak gušterače preporučuje se CT trbuha s arterijskom i venskom fazom kao slikovna pretraga kojom se adekvatno određuje stadij bolesti i kojom se mogu pouzdano razlučiti bolesnici koji su kandidati za resekciju od kirurški nedohvatljivih.[9,10] Kao komplementarna pretraga CT-u u određivanju stadija bolesti rabi se magnetska rezonancija (MR), osobito za dodatnu karakterizaciju jetrenih lezija, često manjih od 1 cm, kada postoji sumnja na rak gušterače koji nije vidljiv CT-om ili postoji alergija na kontrastno sredstvo. MR s MRCP-om omogućuje istodobnu analizu parenhimskih lezija gušterače i jetre te promjena u pankreatičnom vodu i žučnim vodovima. Osim CT-a, u posljednje je vrijeme i PET/CT postao važna pretraga za određivanje stadija bolesti kod već dokazanoga primarnog raka gušterače. Iako mu je nedostatak nemogućnost definiranja malenih lezija i nije zamjena za CT s kontrastom, koristan je u identifikaciji udaljenih rasadnica, preoperativnom određivanju stadija bolesti te odlučivanju o mogućnostima kirurškog liječenja.[11,12,13] U bolesnika s novonastalom žuticom početna, urgentno učinjena slikovna pretraga treba biti transabdominalni ultrazvuk, koji je lako dostupan i visokoosjetljiv za procjenu proširenja žučnih vodova i razine opstrukcije.[14] (IIA)

Histološka potvrda nužna je za postavljanje dijagnoze. Nakon inicijalne evaluacije jedan dio bolesnika ima citološki postavljenu dijagnozu, najčešće u slučajevima kada su se prezentirali žuticom, zbog čega je učinjena endoskopska retrogradna koledokopankreatografija (ERCP). ERCP omogućuje prikaz bilijarnog sustava i žučnih vodova gušterače, no uglavnom je rezerviran za terapijske intervencije. Omogućuje uzimanje uzoraka za citološku analizu četkicom, postavljanje endobilijarne proteze i rješavanje opstrukcije kada kirurško liječenje nije opcija ili se odgađa.[15] (IIA)

Uzorak stanica može se dobiti i citološkom punkcijom, koristeći se endoskopskim ultrazvukom (EUS), koji je dobra metoda i za procjenu angioinvazije ili, alternativno, perkutanom biopsijom jetrenih rasadnica ili primarnog tumora kada ne dolazi u obzir kurativna resekcija, uz viši rizik od periproceduralnih komplikacija.[16,17] (IIA, IIB)

Rak gušterače – dijagnostički minimum:

1. svakom bolesniku sa sumnjom na rak gušterače potrebno je učiniti CT prsnog koša, trbuha i zdjelice s intravenskim kontrastom te kompletnu krvnu sliku i

biokemijsku obradu, uz određivanje tumorskog biljega CA 19-9,
2. MR trbuha s kontrastom rabi se umjesto CT-a ako je bolesnik alergičan na jodni kontrast,
3. MR i PET/CT komplementarne su pretrage CT-u, no nisu standardni dio rutinske obrade. PET/CT koristan je u *stagingu* bolesnika s potencijalno operabilnim adenokarcinomom gušterače, za isključenje diseminirane bolesti,
4. nužna je histološka potvrda dijagnoze,
5. ako histološka pretraga nije moguća, svakako valja osigurati materijal za citološku pretragu.

LITERATURA

1. *Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J i sur.* Addressing the challenges of pancreatic cancer: Future directions for improving outcomes. Pancreatology 2015;15:8–18.
2. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
3. *James TA, Sheldon DG, Rajput A i sur.* Risk factors associated with earlier age of onset in familial pancreatic carcinoma. Cancer 2004; 101:2722–6.
4. *Solomon S, Das S, Brand R, Whitcomb DC.* Inherited pancreatic cancer syndromes. Cancer J 2012;18:485–91.
5. *Canto MI, Harinck F, Hruban RH i sur.* International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 2013;62(3):339–47.
6. *Yadav D, Lowenfeles BA.* The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology 2013;144:1252–61.
7. *Porta M, Fabregat X, Malats N i sur.* Exocrine pancreatic cancer: Symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Clin Transl Oncol 2005;7:189–97.
8. *Ballehaninna UK, Chamberlain RS.* The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. J Gastrointest Oncol 2012;3:105–19.
9. *Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST i sur.* Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: Consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Radiology 2014;270:248–60.
10. *Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC.* Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1727–33.
11. *Raman SP, Horton KM, Fishman EK.* Multimodality imaging of pancreatic cancer – Computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Cancer J 2012;18: 511–22.
12. *Wang Z, Chen J, Liu J, Qin X, Huang Y.* FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2013;19:4808–17.
13. *Buchs NC, Bühler L, Bucher P i sur.* Value of contrast-enhanced 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in detection and presurgical assessment of pancreatic cancer: a prospective study. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:657–62.
14. *Karlson BM, Ekbom A, Lindgren PG, Källskog V, Rastad J.* Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: Prospective cohort analysis. Radiology 1999;213:107–11.
15. *Nallamothu G, Hilden K, Adler DG.* Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for non-gastroenterologists: What you need to know. Hosp Pract 2011;39:70–80.
16. *Brugge W, DeWitt J, Klapman J i sur.* Techniques for cytologic sampling of pancreatic and bile duct lesions: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. Cytojournal 2014;11:9.
17. *Okasha H, El-Kassas M, El-Gemeie E i sur.* Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration versus percutaneous ultrasound-guided fine needle aspiration in diagnosis of focal pancreatic masses. Endosc Ultrasound 2013;2:190.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka žučnog sustava

Rak žučnog mjehura i rak žučnih vodova pripadaju rijetkim, a izrazito letalnim zloćudnim tumorima, dijelom i zbog činjenice da su prilikom otkrivanja već lokalno uznapredovali ili metastazirali. Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske, u 2014. godini incidencija raka žučnog mjehura iznosila je ukupno 6,3 bolesnika na 100.000 ljudi, a raka žučnih vodova 5,6 na 100.000. Broj novih slučajeva raka žučnog mjehura u 2014. godini iznosio je 53 u muškaraca i 98 u žena, dok je za žučne vodove iznosio 60 u muškaraca i 66 u žena (bolesnici s intrahepatalnim karcinomima žučnih vodova ubrojeni su u statistiku raka jetre).[1]

Rizični čimbenici za nastanak raka žučnog mjehura dugotrajna su kolecistolitijaza, i to rizik proporcionalno raste s veličinom kamenca,[2] zatim starija životna dob, pretilost, ženski spol,[3] kronična upala žučnog mjehura (porculanski žučni mjehur), polipi žučnog mjehura,[4] upalne bolesti crijeva, polipoza kolona, *H. pylori* i *H. bilis* u žučnom soku,[5,6,7,8] anomalije spojeva pankreatično-bilijarnih vodova,[9,10,11] neki lijekovi (metildopa, izoniazidi, estrogeni), ekspozicija teškim metalima i pušenje.[12]

Karcinomi žučnih vodova (kolangiokarcinomi) sporadični su i za većinu se bolesnika ne može precizirati specifičan rizični čimbenik. Postoje čimbenici koji povisuju rizik od njihova nastanka, a to su, prije svega, primarni sklerozirajući kolangitis (PSC), koledokolitijaza, kolecistolitijaza i hepatolitijaza, virusni hepatitisi (HBV, HCV), ciroza jetre neovisno o etiologiji, kongenitalne anomalije bilijarnog stabla (Carolijeva bolest, kongenitalna jetrena fibroza, ciste koledokusa, bilijarno-enteralne anastomoze te infestacija jetrenim metiljem (najčešće u dalekoistočnim zemljama).[13]

Za karcinome bilijarnog sustava ne postoji adekvatna probirna metoda. U redovitom praćenju od mjerodavnih užih specijalista trebali bi biti visokorizični bolesnici sa PSC-om, Carolijevom bolešću, kroničnom infekcijom HCV-om i HBV-om te ostali kod kojih se očekuje viša incidencija karcinoma bilijarnog sustava.

Najčešće dobroćudne bolesti koje diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir jesu kamenci i polipi žučnog mjehura, empijem žučnog mjehura, leiomiomi žučnog mjehura, kamenci žučnih vodova, strikture, bilijarni adenomi i cistadenomi, hamartomi, pankreatitis, dispepsija, pneumonija, subdijafragmalni apsces i limfadenopatija s kompresijom žučnih vodova.

Potvrđen je devet puta viši rizik od nastanka raka bilijarnog sustava u ljudi s nasljednim nepolipoznim kolorektalnim rakom (engl. *hereditary non-polyposis colorectal cancer* – HNPCC).[14,15,16]

Od anamnestičkih podataka važne su prijašnje epizode litijaze žučnih putova i poznate neke od gore navedenih bolesti (infekcija virusom hepatitisa, alkoholna ciroza jetre, PSC, upalne bolesti crijeva).

Karcinome bilijarnog sustava dijelimo na karcinome žučnog mjehura, kolangiokarcinome i karcinome Vaterove ampule. Karcinome žučnih vodova (kolangiokarcinome) dijelimo na intrahepatalne, perihilarne (najčešći je Klatskinov tumor) i distalne karcinome žučnih vodova. Navedena je podjela važna zbog različite biologije bolesti i zbrinjavanja tih tumora te razlika u kliničkoj prezentaciji.[17] Općenito, proksimalniji tumori najkasnije daju simptome, dok se oni distalniji često prezentiraju prije, zbog opstrukcije žučnih vodova.

Od općih simptoma mogu biti prisutni mučnina, povraćanje, slabost, inapetencija, tupe boli u području gornjega desnog kvadranta trbuha i epigastrija, gubitak tjelesne mase, steatoreja, svijetle stolice, tamno obojeni urin, noćna znojenja i kaheksija.

Od kliničkih znakova mogu biti prisutni žutica kože i sklera, ekskorijacije kože zbog pruritusa, hepatomegalija ili palpabilni žučni mjehur.

Karcinomi žučnog mjehura i intrahepatalni kolangiokarcinomi najčešće su asimptomatski u ranoj fazi, dok u poodmakloj fazi češće asociraju na zloćudnu bolest zbog pripadajućih tegoba (slabost, gubitak tjelesne mase) nego na litijazu, koja je česta diferencijalna dijagnoza. Kod ekstrahepatalnih karcinoma, karcinoma Vaterove papile i karcinoma žučnog mjehura češća je inicijalna prezentacija bezbolnom žuticom, zbog širenja karcinoma bilijarnim putovima ili u hepatoduodenalni ligament i kompresije žučnih vodova, uz moguću pojavu kolangitisa.[17] Karcinom Vaterove ampule može se prezentirati i simptomima ileusa, zbog rasta tumorske mase u lumen crijeva. Osim toga, može biti prisutna i mikrocitna anemija, zbog okultnog krvarenja.

Osnovna laboratorijska dijagnostika u ovakvih bolesnika trebala bi uključivati kompletnu krvnu sliku te biokemijske pretrage: bilirubin, alkalnu fosfatazu, gama-glutamiltransferazu i aminotransferaze te koagulogram.

Specifični tumorski biljezi za bilijarni sustav ne postoje. Pri sumnji na pojavu ovih karcinoma može se odrediti serumska vrijednost CEA i CA 19-9, a u slučajevima intrahepatalnih kolangiokarcinoma α-FP. Oni služe samo kao pomoć pri postavljanju dijagnoze, koja se mora temeljiti na slikovnoj, odnosno histološkoj potvrdi bolesti. Povišene vrijednosti CA 19-9 mogu biti prisutne i kod dobroćudnih stanja. Kod bolesnika sa PSC-om, kod kojih su jetreni nalazi otprije patološki, deterioracija općeg stanja uz porast CA 19-9 može biti znak maligne alteracije.[17]

Pojave li se bezbolni ikterus i/ili znatno oštećenje jetrene funkcije, indicirana je žurna hospitalna obrada budući da se ambulantnom obradom smanjuje vjerojatnost radikalne resekcije potencijalno zloćudne bolesti. U tom kontekstu često je prva slikovna metoda ultrazvuk (UZ) trbuha, zbog brze (ali neprecizne) vizualizacije jetre i žučnih vodova.

Slikovna pretraga za adekvatno određivanje stadija karcinoma bilijarnog sustava jest CT trbuha (i prsnog koša pri sumnji na proširenu bolest) s intravenskim kontrastom. Nakon toga često slijedi i magnetska rezonancija abdomena (MR)[17,18,19] (IA, IB) za intrahepatalne karcinome, a za ekstrahepatalne endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) s uzimanjem uzoraka karcinoma za citologiju četkicom (*brush*) i/ili kolangiopankreatografija uporabom magnetske rezonancije (MRCP) i/ili perkutana transhepatalna pankreatografija (PTC).

Za evaluaciju lokalne limfadenopatije rabimo endoskopski ultrazvuk (EUS) s biopsijom i dobivanjem uzoraka tkiva za citologiju aspiracijom tankom iglom (engl. *fine needle aspiration* – FNA).[20] (IA, IB) PET/CT u određivanju stadija karcinoma žučnih vodova nije rutinski indiciran, ali može se iskoristiti u slučajevima nejasnih nalaza, osobito intrahepatalnih kolangiokarcinoma. Osjetljivost i specifičnost puno su manje (55% i 33%) kod ekstrahepatalnih karcinoma, kao i pri detekciji involviranih lokoregionalnih limfnih čvorova (12% i 96%). U potencijalno resektabilnih bolesnika, nakon inicijalne radiološke evaluacije, može se učiniti radi isključenja ili potvrde suspektne udaljene diseminacije bolesti (okultne rasadnice).[17,19–23] (IA, IB)

Zaključno se može reći da finalna patohistološka dijagnoza mora biti dobivena prije početka specifičnog onkološkog liječenja (adjuvantnog ili palijativnog), ali nije presudna za kirurški zahvat u bolesnika s visokosuspektnim, potencijalno resektabilnim karcinomom bilijarnog sustava i ne smije ga odgađati.[19] (IA)

Rak žučnog sustava – minimum dijagnostike:

1. kvalitetna anamneza i pažljiv klinički pregled,
2. laboratorijska obrada: kompletna krvna slika, biokemijske pretrage s naglaskom na hepatogram i koagulogram, tumorski biljezi (CA 19-9, CEA) kao dodatni potvrdni nalaz radnoj dijagnozi, a ne kao dijagnostičko sredstvo,
3. RDG srca i pluća,
4. CT trbuha s intravenskim kontrastom (+ CT prsnog koša bez kontrasta pri sumnji na proširenu bolest)
5. ERCP ili EUS s uzimanjem uzoraka tkiva (FNA ili *brush*-citologija), MR trbuha (proksimalni kolangiokarcinomi) ili MRCP (distalni karcinom)
   ili
6. PH uzorak dobiven kirurškim zahvatom,
7. PET-CT nije rutinski indiciran u *stagingu*, ali je koristan u potencijalno operabilnom tumoru za isključenje diseminirane bolesti.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. *Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID.* Carcinoma of the gallbladder. Lancet Oncol 2003;4:167–76.
3. *Pandey M, Shukla VK.* Lifestyle, parity, menstrual and reproductive factors and risk of gallbladder cancer. Eur J Cancer Prev 2003; 12:269–72.
4. *Okamoto M, Okamoto H, Kitahara F i sur.* Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer. Am J Gastroenterol 1999;94:446–50.
5. *Kobayashi T, Harada K, Miwa K, Nakanuma Y.* Helicobacter genus DNA fragments are commonly detectable in bile from patients with extrahepatic biliary diseases and associated with their pathogenesis. Dig Dis Sci 2005;50:862–7.
6. *Murata H, Tsuji S, Tsujii M i sur.* Helicobacter bilis infection in biliary tract cancer. Aliment Pharmacol Ther 2004;1:90–4.
7. *Fukuda K, Kuroki T, Tajima Y i sur.* Comparative analysis of Helicobacter DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. Carcinogenesis 2002;23:1927–31.
8. *Matsukura N, Yokomuro S, Yamada S i sur.* Association between Helicobacter bilis in bile and biliary tract malignancies: H. bilis in bile from Japanese and Thai patients with benign and malignant diseases in the biliary tract. Japanese J Cancer Res 2002;93:842–7.
9. *Sugiyama M, Atomi Y.* Anomalous pancreaticobiliary junction without congenital choledochal cyst. Br J Surg 1998;85:911–6.
10. *Sugita R.* Pancreaticobiliary reflux as a high-risk factor for biliary malignancy: Clinical features and diagnostic advancements. World J Hepatol 2015;7:1735–41.
11. *Funabiki T, Matsubara T, Ochiai M i sur.* Surgical strategy for patients with pancreaticobiliary maljunction without choledocal dilatation. Keio J Med 1997;46:169–72.
12. *Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC.* Gallbladder cancer in the 21st century. J Oncol 2015;2015:1–26.
13. *Razumilava N, Gores GJ.* Cholangiocarcinoma. Lancet 2014;383: 2168–79.
14. *Fernandez E, Vecchia C La, Avanzo BD, Negri E, Vecchia C La, Franceschi S.* Family history and the risk of liver, gallbladder, and pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994;3:209–12.
15. *Hemminki K, Li X.* Familial liver and gall bladder cancer: A nationwide epidemiological study from Sweden. Gut 2003;52:592–6.
16. *Aarnio M, Sankila R, Pukkala E i sur.* Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999;81:214–8.
17. *Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ.* Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8:512–22.
18. *Löhe F, Meimarakis G, Schauer C, Angele M, Jauch KW, Schauer RJ.* The time of diagnosis impacts surgical management but not the outcome of patients with gallbladder carcinoma. Eur J Med Res 2009;14:345–51.

19. *Eckel F, Brunner T, Jelic S.* Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011; 22:vi40–4.
20. *Blechacz B, Gores GJ.* Cholangiocarcinoma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. Hepatology 2008;48:308–21.
21. *Dwivedi AND, Jain S, Dixit R.* Gall bladder carcinoma: Aggressive malignancy with protean loco-regional and distant spread. World J Clin Cases 2015;3:231–44.
22. *Kluge R.* Positron emission tomography with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. Hepatology 2001;33:1029–35.
23. *Ruys AT, Bennink RJ, van Westreenen HL i sur.* FDG-positron emission tomography/computed tomography and standardized uptake value in the primary diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc 2011;13: 256–62.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja hepatocelularnog karcinoma

Prema Registru za rak, u 2014. godini hepatocelularni karcinom (HCC), kao najčešći primarni rak jetre, iznosio je tek 3% od ukupnog broja novootkrivenih karcinoma u muškaraca, dok kod žena pripada u rijetke karcinome. U 2014. godini bilo je 448 novootkrivenih primarnih karcinoma jetre (bez specifikacije udjela samo HCC-a), od čega su 283 u muškaraca i 165 u žena.[1]

Glavni rizični čimbenik za razvoj HCC-a jest ciroza jetre, bez obzira na etiologiju. Najčešće je u podlozi virusna infekcija (hepatitis B ili C), zatim toksini (alkohol, aflatoksin), metabolički poremećaj (nealkoholni steatohepatitis, šećerna bolest, hemokromatoza) ili imunosni poremećaj (primarna bilijarna ciroza, autoimunosni hepatitis).[2]

Bolesnici u ranoj fazi HCC-a obično su bez simptoma, osim onih vezanih uz njihovu kroničnu bolest jetre. Češće tek u kasnijoj fazi dolazi do pojave hepatomegalije, boli u gornjem dijelu abdomena, gubitka tjelesne mase i nedostatka apetita, ascitesa, splenomegalije, febriliteta i svrbeža. Također, može doći i do akutnog intraperitonealnog krvarenja zbog rupture tumora.[3,4]

Probir se u zdravoj populaciji ne provodi zbog omjera troškova i koristi. Suprotno tomu, u pojedinaca s povišenim rizikom od razvoja HCC-a preporučuje se nadzor i trebao bi se provoditi probir.[5]

U navedenu, visokorizičnu skupinu pripadaju bolesnici s cirozom jetre kako je već spomenuto, bolesnici s infekcijom HBV-om s više od 105 kopija virusa u serumu, bolesnici s infekcijom HCV-om i premostivom fibrozom, autoimunosnim hepatitisom, bolesnici s nasljednom hemokromatozom, primarnom bilijarnom cirozom i bolesnici na listi za transplantaciju jetre.

Za sve njih preporučuje se učiniti transabdominalni ultrazvuk (UZ) svakih šest mjeseci.[3,6–10] (IA, IB)

Pri pojavi novonastalih simptoma, odnosno znakova u ovih je bolesnika indicirano učiniti dodatnu obradu.

Inicijalna obrada najčešće uključuje procjenu jetrene funkcije i UZ jetre kao brzu, jeftinu i dostupnu slikovnu dijagnostičku metodu. Za procjenu jetrene funkcije potrebno je učiniti nalaz krvne slike, aminotransferaza, gama-glutamil transferaze, alkalne fosfataze, ukupnog bilirubina, protrombinskog vremena (internacionalni normirani omjer) i vrijednost serumskih albumina. Navedeni nalazi i kliničko stanje bolesnika (prisutna encefalopatija) nužni su za izračun Child-Pughova stadija, kojim se bolesnik, s obzirom na težinu ciroze, klasificira u stadij A, B ili C. Ovisno o njemu, a u kombinaciji s procjenom općega tjelesnog stanja bolesnika (ECOG *performance status*), slijede daljnje odluke o terapiji bolesnika s potvrđenim HCC-om.[6] (IB)

Alfa-fetoprotein (α-FP) dugo se rabi kao biljeg za HCC iako nije dovoljno osjetljiv ni specifičan za postavljanje dijagnoze.[11] (IIA) U bolesnika koji boluju od kroničnih bolesti jetre praćenje α-FP-a ne otkrije mnogo HCC-a, dok u drugih pacijenata može neopravdano pobuditi sumnju na zloćudnu bolest. Poznato je da su povišene vrijednosti α-FP-a indikativnije za nezaražene pacijente.[11,12] Sukladno navedenomu, određivanje α-FP-a kao dodatne nadzorne metode nema dovoljnu specifičnost i osjetljivost te se može rabiti samo kad UZ nije dostupan, a njegova je dijagnostička vrijednost tek u kombinaciji s drugim pretragama.[13,14] (IIA, IIB)

Za postavljanje histološke dijagnoze HCC-a potreban je uzorak tumorskog tkiva dobiven perkutanom biopsijom ili kirurškom resekcijom,[15] uz napomenu da negativan nalaz biopsije ne isključuje dijagnozu karcinoma i nosi rizik od rasapa bolesti.[15,16] (III) Kod bolesnika s poznatom cirozom jetre i lezijom/lezijama većim od 20 mm u promjeru patohistološki dokaz nije nuždan i dijagnoza se može postaviti s pomoću tzv. neinvazivne metode za radiološku karakterizaciju tumora, koja razumijeva višefazni CT ili dinamičko snimanje MR-om, uz primjenu kontrastnog sredstva. Tada se dijagnoza postavlja temeljem nalaza hipervaskularnosti tumora u arterijskoj fazi, uz vensko ispiranje u portalnoj, ili odgođenim fazama.[17,18,19] (III, IV) Za lezije od 10 do 20 mm potrebna je histološka potvrda, dok se one manje od 10 mm prate slikovnim metodama.[20] Angiografija i PET-CT nisu preporučene metode za dijagnostiku HCC-a.[20] (IA)

Osjetljivost FDG-PET/CT-a u detekciji HCC-a zadovoljava samo pri umjerenom ili slabo diferenciranom HCC-u. Intenzivna akumulacija FDG-a u HCC-u prediktivna je za lošu prognozu. Osim FDG-a, rabi se ^{18}F-fluorkolin koji pokazuje bolju detektabilnost za dobro diferencirane HCC-e (75%) nego za slabo diferencirane (25%). Mnoge studije sugeriraju da ^{18}F-fluorkolin poboljšava točnost detekcije HCC-a u *stagingu* (pretraga se može obaviti u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC-a Zagreb). Indikacija za PET/CT jest procjena bolesnika s HCC-om koji se razmatraju za transplantaciju ili radikalnu terapiju.[21,22] (IA)

HCC – minimum dijagnostike:

1. laboratorijska dijagnostika: KKS, kompletna biokemija (uključivo i vrijednost serumskog albumina) i koagulogram (INR),
2. UZ hepatobilijarnog sustava, a pri sumnji na visokosuspektni HCC bolest valja dokazati s pomoću
3. višefaznog CT-a/MR-a ili
4. biopsijom jetre (za lezije između 10 i 20 mm, ili veće od 20 mm s vaskularnim prikazom atipičnim za HCC),
5. indikacija za PET/CT jest procjena bolesnika s HCC-om koji se razmatraju za transplantaciju. Za dobro diferencirane HCC-e preporučuje se ^{18}F-fluorkolin, a za slabo diferencirane ^{18}F-FDG.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016., Bilt. br. 39.
2. *Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD.* Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. J Gastroenterol 2008;14:4300–8.

3. *El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR.* Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2008;134: 1752–63.
4. *Kew M, Dos Santos H, Sherlock S.* Diagnosis of primary cancer of the liver. Br Med J 1971;4:408–11.
5. *Limdi J, Hyde G.* Evaluation of abnormal liver function tests. Postgrad Med J 2003;79:307–12.
6. *Bruix J, Sherman M.* Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208–36.
7. *Bruix J, Sherman M.* Management of hepatocellular carcinoma: An update. Hepatology 2011;53:1020–2.
8. *Chen CJ, Yang HI, Su J i sur.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65–73.
9. *Singal A, Volk ML, Waljee A i sur.* Meta-analysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:37–47.
10. *Sato T, Tateishi R, Yoshida H i sur.* Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. Hepatol Int 2009;3:544–50.
11. *Farinati F, Marino D, De Giorgio M i sur.* Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: Both or neither? Am J Gastroenterol 2006;101:524–32.
12. *Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM i sur.* Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol 2001;34:570–5.
13. *Collier J, Sherman M.* Screening for hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998;27:273–8.
14. *Lok AS, Sterling RK, Everhart JE i sur.* Des-γ-carboxy prothrombin and α-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2010;138:493–502.
15. *The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia.* Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. Hepatology 2009;49:658–64.
16. *Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JAC, Mirza DF.* Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. Gut 2008;57:1592–6.
17. *Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C.* Imaging diagnosis. Semin Liver Dis 2005;25:162–70.
18. *Forner A, Vilana R, Ayuso C i sur.* Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2008;47:97–104.
19. *Bruix J, Sherman M, Llovet JM i sur.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. J Hepatol 2001;35:421–30.
20. *Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M i sur.* The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Gut 2010;59:638–44.
21. *Bertagna F, Bertoli M, Bosio G i sur.* Diagnostic role of radiolabelled choline PET or PET/CT in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Hepatol Int 2014;8:493–500.
22. *Talbot JN, Fartoux L, Balogova S i sur.* Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: A prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. J Nucl Med 2010;51:1699–1706.

Minimum dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja neuroendokrinih novotvorina (NEN)

Neuroendokrine novotvorine heterogena su skupina rijetkih, različito diferenciranih tumora, za koje u Registru za rak Republike Hrvatske ne postoji podatak o učestalosti.

S obzirom na lokalizaciju, ovi se tumori dijele na gastroenteropankreatične (GEP-NET), koji čine oko 80% neuroendokrinih novotvorina, te NEN pluća i timusa. Globalna incidencija GEP-NET-a iznosi 5,25 na 100.000, dok je incidencija bronhalnih NEN-a 1,57 na 100.000, a NEN-a timusa 0,02 na 100.000.[1]

Ne postoje jasno definirani čimbenici rizika od nastanka ovih rijetkih novotvorina. Mogu se pojaviti sporadično ili u sklopu nasljednih obiteljskih sindroma kao što su multipla endokrina neoplazija (MEN I i II), von Hippel-Lindauov sindrom (VHL), tuberoskleroza i neurofibromatoza.[1,2]

U Hrvatskoj ne postoji Nacionalni program ranog otkrivanja neuroendokrinih novotvorina.

U bolesnika s histološki potvrđenim NEN-om potrebno je uzeti temeljitu anamnezu da bi se utvrdilo eventualno postojanje nasljednih sindroma, uz detaljno ispitivanje obiteljske anamneze zloćudnih i drugih bolesti. Budući da ovi tumori mogu izlučivati različite hormone i njima slične produkte, važno je obratiti pozornost na postojanje drugih bolesti kao što su želučani ulkusi, poremećaji paratiroidne žlijezde, promjene u razini glukoze u krvi, abnormalna pretilost u sklopu Cushingova sindroma, eventualno postojanje akromegalije.[3] U sklopu karcinoidnog sindroma kod diseminacije u jetru pojavljuju se proljevi, napadaji crvenila lica, zaduha, kao i moguće kardijalne tegobe.[4,5] Podaci o hemoptizama, kašlju, rekurentnim pneumonijama i zaduhi mogu upućivati na postojanje bronhopulmonalnog NEN-a.[6]

Potrebno je provesti temeljit klinički pregled radi utvrđivanja lokalnog statusa ili udaljene diseminacije. Postojanje crvenila lica, teleangiektazija, hepatomegalije, sindroma gornje šuplje vene, zatajenja srca, Cushingova sindroma i akromegalije mogu biti klinički znakovi u sklopu ove heterogene skupine bolesti.

Svakom bi bolesniku preoperativno trebalo učiniti biopsiju tumora radi histološke potvrde bolesti. Bolesnicima s GEP-NET-om potrebno je učiniti endoskopsku obradu (gastroskopiju, totalnu kolonoskopiju), a pri sumnji na bronhalni NEN i bronhoskopiju (70% lokalizirano u centralnim bronhima).[6]

Laboratorijska obrada trebala bi uključivati kompletnu krvnu sliku, procjenu funkcije jetre i bubrega te elektrolite. Analiza biobiljega treba uključivati kromogranin A (CgA), enolazu specifičnu za neuron (NSE), a pri sumnji na karcinoidni sindrom 5-hidroksi-indol octenu kiselinu (5-HIAA) u 24-satnom urinu.

Kod bolesnika s funkcionalnim tumorima, ovisno o kliničkoj prezentaciji, potrebno je izmjeriti gastrin, inzulin, glukagon, kalcitonin, paratiroidni hormon (PTH), kortizol u urinu, plazmatski adrenokortikotropin (ACTH), hormon koji oslobađa hormon rasta (GHRH), inzulinski faktor rasta (IGF).[7]

Preoperativna slikovna obrada trebala bi uključivati scintigrafiju somatostatinskih receptora s ^{111}In-pentetreotidom (Octreoscan) ili s ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC-om (Tektrotyd) te CT prsnog koša, trbuha i zdjelice, ovisno o kliničkoj prezentaciji i lokalizaciji tumora. Osnovna prednost Tektrotyda prema Octreoscanu jest kratko vrijeme poluživota ^{99m}Tc, manje radijacijsko opterećenje i bolja kvaliteta slike.[8–10]

^{131}I-mIBG-scintigrafija rabi se za oslikavanje tumora neuroendokrinog podrijetla, osobito onih neuroektodermalnog sustava (feokromocitomi, paragangliomi i neuroblastomi), premda i drugi neuroendokrini tumori (karcinoidi, medularni karcinom štitnjače) mogu biti vizualizirani.[11]

Kod NEN-a timusa u dijagnostici može pomoći MR. PET/CT nije indiciran u rutinskoj preoperativnoj obradi.[11]

FDG-PET/CT preporučuje se za oslikavanje NEN-a visokoga gradusa, s Ki67 > 20%, premda se u publiciranim radovima izvještava o pozitivnom FDG-PET-u i u NEN-u G1 (57%) i G2 (66%).[12,13]

^{18}F-DOPA-PET/CT služi za oslikavanje karcinoida, gastroenteropankreatičnih tumora, medularnog karcinoma štitnjače i feokromocitoma.[14]

Neuroendokrine novotvorine – minimum dijagnostike:

1. bolesnik s histološki dokazanom neuroendokrinom novotvorinom (NEN) upućuje se na pregled onkologu, a s obzirom na heterogenost kliničkih prezentacija, multidisciplinarnom timu u sastavu onkolog, endokrinolog, gastroenterolog, pulmolog, specijalist nuklearne medicine, kirurg, radiolog, patolog,
2. bolesnik sa sumnjom na postojanje nasljednog sindroma u sklopu NEN-a upućuje se na gensko savjetovanje,
3. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu, kromogranin A (CgA), NSE kod slabo diferenciranih tumora, a 5-HIAA u 24-satnom urinu pri postojanju karcinoidnog sindroma,
4. ovisno o kliničkoj prezentaciji, svaki bolesnik preoperativno treba obaviti totalnu kolonoskopiju i gastroskopiju, a pri sumnji na bronhalni NEN i bronhoskopiju,
5. svakom bolesniku s karcinoidnim sindromom valja učiniti UZ srca,
6. svakom bolesniku preoperativno, ovisno o kliničkoj prezentaciji, treba učiniti CT prsnog koša, trbuha i zdjelice,
7. bolesnicima s dobro diferenciranim tumorima i povišenom razinom CgA valja učiniti scintigrafiju somatostatinskih receptora s ^{111}In-pentetreotidom (Octreoscan) odnosno s ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC-om (Tektrotyd),
8. PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi. FDG-PET preporučuje se za oslikavanje NEN-a visokoga gradusa, s Ki67 > 20%.

LITERATURA

1. *Yao JC, Hassan M, Phan A i sur.* One hundred years after 'carcinoid': Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 2008;26:3063–72.
2. *Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA.* Multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical and genetic topics. Ann Intern Med 1998;129:484–94.
3. *Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM.* Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. Ann Oncol 2008;19:1727–33.
4. *Ahmed A, Turner G, King B i sur.* Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: Results of the UKINETS study. Endocr Relat Cancer 2009;16:885–94.
5. *Pasieka JL, McKinnon JG, Kinnear S i sur.* Carcinoid syndrome symposium on treatment modalities for gastrointestinal carcinoid tumours: Symposium summary. Can J Surg 2001;44:25–32.
6. *Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM.* Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. Cancer 2008;113:5–21.
7. *Öberg K.* Biochemical diagnosis of neuroendocrine GEP tumor. Yale J Biol Med 1997;70:501–8.
8. *Artiko V, Afgan A, Petrović J i sur.* Evaluation of neuroendocrine tumors with 99mTc-EDDA/HYNIC TOC. Nucl Med Rev 2016;19: 99–103.
9. *Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U.* ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Radiological examinations. Neuroendocrinology 2009;90:167–83.
10. *Squires MH, Volkan Adsay N, Schuster DM i sur.* Octreoscan versus FDG-PET for neuroendocrine tumor staging: A biological approach. Ann Surg Oncol 2015;22(7):2295–301.
11. *Granberg D, Sundin A, Janson ET, Öberg K, Skogseid B, Westlin JE.* Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;59:793–9.
12. *Bodei L, Sundin A, Kidd M, Prasad V, Modlin IM.* The status of neuroendocrine tumor imaging: From darkness to light? Neuroendocrinology 2015;101:1–17.
13. *Bodei L, Kidd M, Prasad V, Baum RP, Drozdov I, Modlin IM.* The future of nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumors: on a clear day one might see forever. Eur J Nucl Med Mol Imag 2014; 41:2189–93.
14. *Nanni C, Fanti S, Rubello D.* 18F-DOPA PET and PET/CT. J Nucl Med 2007;48:1577–9.

Popis sijela tumora za koja su priređene preporuke HDIO-a

Kliničke preporuke HDIO-a namijenjene svim profilima specijalista uključenim u dijagnostičku obradu novootkrivenih bolesnika sa zloćudnom bolešću (liječnicima obiteljske medicine, internističkim onkolozima, radioterapijskim onkolozima, gastroenterolozima, urolozima, kirurzima, ginekolozima, radiolozima, specijalistima nuklearne medicine) priređene su za rak bubrega, debelog crijeva, dojke, gušterače, jajnika, jednjaka, jetre, maligni melanom, rak mokraćnog mjehura, NEN, planocelularni rak glave i vrata, rak pluća, prostate, sarkome, tumore središnjega živčanog sustava, testisa, tijela maternice, vrata maternice, završnog crijeva, želuca i rak žučnih vodova.

Dodatak 1 – Popis koordinatora izrade smjernica prema sijelu tumora

Rak bubrega – Željko Vojnović
Rak dojke – Filip Grubišić Čabo
Rak gušterače – Juraj Prejac
Rak jajnika – Mislav Čonkaš
Rak tijela maternice – Ljubica Vazdar
Rak vrata maternice – Ljubica Vazdar
Rak jednjaka – Mirjana Pavlović
Rak želuca – Mirjana Pavlović
Rak žučnih vodova – Irma Goršić
Rak testisa – Mislav Čonkaš
Rak jetre – Juraj Prejac
Rak debelog i završnog crijeva – Mirjana Pavlović
Maligni melanom – Davorin Herceg
Sarkomi – Davorin Herceg
Tumori SŽS-a – Tonko Herceg
Rak mokraćnog mjehura – Željko Vojnović
NEN – Ljubica Vazdar
Planocelularni rak glave i vrata – Mirjana Pavlović
Rak pluća – Marko Jakopović
Rak prostate – Dragan Trivanović

Dodatak 2 – Kategorizacija razina dokaza

IA Dokaz proizišao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija
IB Dokaz proizišao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije
IIA Dokaz proizišao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije
IIB Dokaz proizišao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa
III Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija poput usporednih studija, korelacijskih studija ili studija parova (engl. *case control study*)
IV Dokaz proizišao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili oboje

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-9

SMJERNICE ZA PROVOĐENJE DIJAGNOSTIČKIH PRETRAGA PRIJE POČETKA LIJEČENJA ONKOLOŠKOG BOLESNIKA – KLINIČKE PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a

II. dio: rak dojke, ginekološki tumori (rak jajnika, rak tijela maternice, rak vrata maternice), rak pluća, maligni melanom, sarkomi, tumori središnjega živčanog sustava, rak glave i vrata

GUIDELINES FOR USAGE OF DIAGNOSTIC PROCEDURES PRIOR TO INITIATION OF ANTINEOPLASTIC TREATMENT – CROATIAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY CLINICAL RECOMMENDATIONS

Part II. breast cancer, gynaecological malignancies (ovarial cancer, uterine cancer, cervical cancer), lung cancer, malignant melanoma, sarkomas, central nervous system tumors, head and neck cancer

NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, TAJANA SILOVSKI, ANA TEČIĆ VUGER, MIRJANA PAVLOVIĆ, LJUBICA VAZDAR, DAVORIN HERCEG, LUKA SIMETIĆ, FILIP GRUBIŠIĆ ČABO, MARKO JAKOPOVIĆ, GORDANA HORVATIĆ-HERCEG, IVO PEDIŠIĆ, TONKO HERCEG, ROBERT ŠEPAROVIĆ, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Onkologija – standardi; Tumori dojke – dijagnoza; Tumori jajnika – dijagnoza; Tumori endometrija – dijagnoza; Tumori vrata maternice – dijagnoza; Plućni tumori – dijagnoza; Melanom – dijagnoza; Kožni tumori – diagnosis; Sarkom – dijagnoza; Koštani tumori – dijagnoza; Mekotkivni tumori – dijagnoza; Tumori središnjeg živčanog sustava – dijagnoza; Tumori glave i vrata – dijagnoza; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak je drugi najvažniji uzrok smrti u našoj zemlji, odmah nakon bolesti srca i krvnih žila. S pretpostavkom porasta incidencije i smrtnosti od raka u idućim godinama, projekcije su da će se znatno povisiti troškovi dijagnostike i liječenja raka, i zbog uvođenja novih dijagnostičkih tehnika i zbog inovativnih lijekova te metoda liječenja. Posljedično se nameće imperativ što boljeg iskorištavanja financijskih sredstava, raspoloživog osoblja i tehnike, a sve radi osiguranja kontinuiteta prikladne dijagnostike i liječenja. Optimalnim provođenjem dijagnostičkih metoda mogu se spriječiti nepotrebno odugovlačenje obrade, rasipanje financijskih sredstava i nepotrebno opterećenje zdravstvenih djelatnika te skratiti liste čekanja. HDIO je donio ove smjernice radi prevladavanja navedenih problema, vodeći brigu o najvećoj koristi za bolesnika, što bi na kraju trebalo dovesti do racionalizacije i standardizacije dijagnostičkih postupaka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Smjernice bi trebale pomoći da iz cijele palete dijagnostičkih postupaka koji su nam na raspolaganju odaberemo najrelevantnije za pojedino sijelo i kliničku proširenost bolesti.

Descriptors: Medical oncology – standards; Breast neoplasms – diagnosis; Ovarian neoplasms – diagnosis; Endometrial neoplasms – diagnosis; Uterine cervical neoplasms – diagnosis; Lung neoplasms – diagnosis; Melanoma – diagnosis; Skin neoplasms – diagnosis; Sarcoma – diagnosis; Bone neoplasms – diagnosis; Soft tissue neoplasms – diagnosis; Central nervous system neoplasms – diagnosis; Head and neck neoplasms – diagnosis; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Cancer is the second most important cause of death in our country, immediately after cardiovascular diseases. With the assumption that cancer incidence and mortality will increase in the next years, projections show that the costs of diagnosis and treatment of cancer will be significantly increased, both due to the introduction of new diagnostic techniques and innovative medicines and treatment methods. Consequently, the imperative of making optimal use of financial resources, available personnel and techniques is all the more necessary in order to ensure the continuity of adequate diagnosis and treatment. Optimal use of diagnostic methods can prevent unnecessary processing delay, waste of financial resources and unnecessary burden on healthcare workers, and shorten waiting lists. HDIO has made these guidelines with the aim of overcoming these problems, rationalizing and standardizing diagnostic procedures in everyday clinical practice. These guidelines should help us to select, from the entire range of diagnostic procedures available, those which are most relevant to a particular localization and clinical extension of the disease.

Liječ Vjesn 2018;140:92–105

* **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; prim. dr. sc. Davorin Herceg, dr. med.; Luka Simetić, dr. med.; Tonko Herceg, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.), **Poliklinika „Radiochirurgia Zagreb“** (Tajana Silovski, dr. med.; Ivo Pedišić, dr. med.), **Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice** (Ana Tečić Vuger, dr. med.; Mirjana Pavlović, dr. med.; Ljubica Vazdar, dr. med.; prim. dr. sc. Robert Šeparović, dr. med.), **OB Šibenik** (Filip Grubišić Čabo, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Marko Jakopović, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Gordana Horvatić-Herceg, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Vrbanec, Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb; e-mail: dvrbanec@kbc-zagreb.hr

Primljeno 19. rujna 2017., prihvaćeno 14. studenoga 2017.

Rak je jedan od najvećih javnozdravstvenih problema današnjice. Za razliku od prijašnjih desetljeća, kada su najveći teret borbe s rakom nosile najrazvijenije zemlje, danas se bilježi porast incidencije i mortaliteta u srednjerazvijenim i niskorazvijenim zemljama. Od invazivnog raka u Republici Hrvatskoj (RH) na godinu oboli više od 20.000 ljudi, a više od 13.000 ih umire. Rak je drugi najvažniji uzrok smrti u našoj zemlji, odmah nakon bolesti srca i krvnih žila.

Pretpostavljajući 1%-tni godišnji porast pojavnosti i smrtnosti, do 2030. bi u svijetu moglo biti 26,4 milijuna novih bolesnika s rakom, 17,1 milijun smrti na godinu i 80 milijuna ljudi koji žive s rakom pet godina od dijagnoze. Projekcije su da će se stoga znatno povisiti troškovi dijagnostike i liječenja raka, i zbog uvođenja novih dijagnostičkih tehnika i zbog inovativnih lijekova te metoda liječenja. Posljedično se nameće imperativ boljeg iskorištavanja i financijskih sredstava i raspoloživog osoblja i tehnike, a sve radi osiguranja kontinuiteta prikladne dijagnostike i liječenja.

Stoga je prvi cilj ovih preporuka Hrvatskog društva za internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora (HDIO-HLZ) definirati za najčešća tumorska sijela izbor relevantnih dijagnostičkih metoda, i za potvrdu dijagnoze i za procjenu proširenosti bolesti, a prije donošenja odluke o modalitetu specifičnog onkološkog liječenja (kirurški zahvat, sustavno liječenje, zračenje). Optimalnim provođenjem dijagnostičkih metoda mogu se spriječiti nepotrebno odugovlačenje obrade, rasipanje financijskih sredstava i nepotrebno opterećenje zdravstvenih djelatnika te skratiti liste čekanja. Ljudski, tehnički i financijski resursi tako se mogu optimalno iskoristiti: financijski ponajprije za osiguranje dostupnosti novih lijekova koji kontinuirano ulaze u svakodnevnu kliničku primjenu, a tehnički i ljudski resursi u poboljšanju kvalitete ostalih segmenata skrbi za onkološke bolesnike (liječenje bolesnika s metastatskom bolešću, komplikacijama specifičnog onkološkog liječenja, u palijativnoj skrbi). Drugi je cilj ovim smjernicama pokušati standardizirati obradu bolesnika s novootkrivenom zloćudnom bolešću prema tumorskom sijelu, tako da bolesnik bude jednako dijagnostički zbrinut, neovisno o tome u kojem mu se dijelu zemlje pruža zdravstvena skrb. Ove su smjernice namijenjene svim profilima specijalista, uključenim u dijagnostičku obradu novootkrivenih bolesnika sa zloćudnom bolešću (liječnicima obiteljske medicine, internističkim onkolozima, radioterapijskim onkolozima gastroenterolozima, urolozima, kirurzima, ginekolozima, radiolozima, specijalistima nuklearne medicine). Dosadašnja znanja potrebno je osvježiti novim spoznajama temeljenima na dokazima te ih uvesti u svakodnevnu kliničku praksu. S jedne strane, nepotrebne pretrage generiraju nepotrebne troškove u zdravstvenom sustavu, utječu na kvalitetu života bolesnika te povisuju rizik od nastanka komplikacija, a, s druge strane, neadekvatna obrada s preskakanjem nužnog minimuma dijagnostike dovodi do lošeg odabira primarnog modaliteta specifičnog onkološkog liječenja (npr., primarni kirurški zahvat umjesto neoadjuvantne kemoterapije/imunoterapije, radioterapije ili obratno). Ove bi nam smjernice trebale pomoći da iz cijele palete dijagnostičkih postupaka koji su nam na raspolaganju odaberemo najrelevantnije za pojedino sijelo i kliničku proširenost bolesti.

HDIO je donio ove smjernice radi prevladavanja navedenih problema, vodeći brigu o najvećoj koristi za bolesnika, što bi na kraju trebalo dovesti do racionalizacije i standardizacije dijagnostičkih postupaka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U preporukama su sadržana najčešća sijela zloćudnih tumora u RH. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. U izradi smjernica sudjelovali su internistički onkolozi, radioterapijski onkolozi te radiolozi i specijalisti nuklearne medicine, članovi HDIO-a.

Metodologija

U izradi smjernica sudjelovali su internistički onkolozi okupljeni u HDIO-u, radiolozi te specijalist nuklearne medicine. Imenovani su koordinatori pojedinih tematskih područja (*Dodatak 1*), koji su izabrali odgovarajuću, relevantnu medicinsku literaturu, uključujući smjernice NCCN-a (*National Cancer Comprehensive Network*) i ESMO-a (*European Society of Medical Oncology*). Na osnovi odabranih literaturnih podataka, koordinatori tematskih područja priredili su izvorne verzije tekstova smjernica, koje su zatim zajednički revidirane. Tekstove smjernica završili su i revidirali internistički onkolozi, a zatim su ih revidirali specijalisti radiolozi i specijalisti nuklearne medicine te ih nadopunili relevantnim podacima iz svojeg područja. Na kraju je sve tekstove smjernica još jedanput revidirao imenovani odbor, uz usuglašavanje stajališta.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka dojke

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj je stopa incidencije raka dojke 2014. godine iznosila 119,2/100.000 stanovnika, a smrtnost 44,8/100.000 stanovnika, uz ukupno 2668 novooboljelih, od kojih su 2644 bile žene, a 24 muškarci. Ukupno je 2014. godine od raka dojke u Hrvatskoj umrla 1071 žena.[1] Rak dojke nalazi se na prvome mjestu prema učestalosti među novootkrivenim zloćudnim tumorima u žena (26%).

Brojni su čimbenici povezani s povišenim rizikom od razvoja raka dojke kao što su starija životna dob, rak dojke u mladih krvnih rođakinja, izloženost egzogenim ili endogenim ženskim spolnim hormonima, čimbenici prehrane, postojanje dobroćudnih proliferativnih bolesti dojke, nerađanje, kao i utjecaj čimbenika okoliša. No, u oko 75% oboljelih uzrok se ne može identificirati.[2]

U Hrvatskoj postoji Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke, koji obuhvaća žene u dobi od 50 do 69 godina, kojima se iz županijskih zavoda za javno zdravstvo svake dvije godine upućuju pozivi na mamografiju.[3]

Dijagnoza raka dojke postavlja se na temelju patohistološkog nalaza. Svaki citološki pozitivan ili suspektan nalaz iziskuje i patohistološku potvrdu.

U dojci mogu nastati, iako rijetko, i druge vrste zloćudnih novotvorina, kao što su limfomi, sarkomi ili melanomi. Melanom u dojci nije rak dojke.

U bolesnika s lokaliziranim rakom dojke osnovna obrada razumijeva uzimanje anamneze i fizikalni pregled, mamografiju i ultrazvuk.

U bolesnice/bolesnika s potvrđenim rakom dojke potrebno je primarno uzeti anamnezu da bi se utvrdili rizični čimbenici koji su mogli pridonijeti razvoju raka dojke te kako bi se otkrili simptomi koji upućuju na postojanje mogućih rasadnica (metastaza).

Zatim je potrebno učiniti fizikalni pregled, s posebnim naglaskom na pregled dojkâ i regionalnih limfnih čvoro-

va. Pregledom utvrđujemo radi li se o ranom, tj. lokaliziranom/operabilnom raku, lokalno uznapredovalom raku ili postavljamo sumnju na diseminirani (metastatski) rak dojke.

Također je važno utvrditi opće zdravstveno stanje bolesnice/bolesnika, odnosno eventualno prisutne komorbiditete.

U bolesnika koji imaju lokalno uznapredovali rak dojke (veliki primarni tumor i/ili pozitivne, metastatski promijenjene limfne čvorove u pazuhu) kao primarno liječenje u većini slučajeva indicirano je sustavno antineoplastično liječenje (kemoterapija, biološka terapija, endokrina terapija) prije kirurškog liječenja (tzv. „neoadjuvantni" pristup ili prekirurško sustavno liječenje). Ovakav je pristup indiciran kod pojedinih agresivnijih podtipova i u ranom stadiju bolesti.

Digitalna je mamografija „zlatni standard" slikovnih metoda prikaza dojke, i u probiru i u dijagnostici.[4] (IA)

Ona se obično nadopunjuje UZ-om dojkâ i regionalnih limfnih čvorova.

Magnetska rezonancija (MR) dojkâ nije standardna dijagnostička pretraga. MR se rabi kod klinički pozitivnih limfnih čvorova pazuha, uz okultni primarni tumor u dojci ili Pagetovu bolest bradavice, bez jasnog nalaza primarnog tumora kliničkim pregledom, mamografski ili ultrazvučno. Ne postoji jasan konsenzus o ulozi MR-a u preoperativnoj obradi. Metaanalize pokazuju da preoperativni MR mijenja odluku o ekstenzitetu ipsilateralne operacije u 11% slučajeva, a u 3 – 4% bolesnika pronalazi drugim metodama neotkriven tumor u kontralateralnoj dojci. S druge strane, mogući su lažno pozitivni nalazi i prekomjerno dijagnosticiranje tumorskih tvorba koje bi, i da nisu bile dijagnosticirane, bile zadovoljavajuće tretirane radioterapijom i kemoterapijom.

Ipak, MR je svakako indiciran, uz gore navedeno, i kod: 1) sumnje na postojanje multicentričnog karcinoma, 2) invazivnoga lobularnog karcinoma, 3) žena s visokim rizikom od razvoja raka dojke, 4) diskrepancije u veličini tumora mamografskim pregledom i UZ-om veće od 1 cm i 5) žena u kojih je moguća parcijalna iradijacija dojke. MR dojkâ u preoperativnoj obradi treba razmotriti i kod žena s gustim dojkama (ACR-ov tip c i d), onih mlađih od 50 godina i pri sumnji na postojanje DCIS-a.[5] (III)

Primjena MR-a dojke indicirana je u bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom dojke kod kojih se planira neoadjuvantno sustavno antineoplastično liječenje. MR se primjenjuje da bi se što preciznije odredili proširenost bolesti, praćenje odgovora tumora na neoadjuvantno liječenje i potrebna opsežnost kirurškog zahvata.[5] (III)

Standard prije početka liječenja raka dojke jest biopsija primarnog tumora, kao i sumnjivih lokoregionalnih limfnih čvorova, čiju je zahvaćenost u većine bolesnika dovoljno potvrditi citološkom punkcijom pod kontrolom ultrazvuka, a katkad i bioptirati.[6] Svrha takvog postupanja jest dobivanje patohistološke dijagnoze bolesti, kao i potvrde njezine eventualne lokalne proširenosti. (IIA)

Status pazušnih limfnih čvorova najvažniji je prognostički čimbenik u bolesnika s rakom dojke. Patohistologija odstranjenih limfnih čvorova najtočnija je metoda pri procjeni nodalnih rasadnica. Biopsija sentinelnoga limfnog čvora (SLNB), koji se obilježava s ^{99m}Tc-koloidom, služi za pružanje informacije o zahvaćenosti limfnih čvorova i pomaže u određivanju potrebe za disekcijom limfnih čvorova pazuha. Indikacije za SLNB imaju: bolesnice s ranim stadijem raka dojke (T1 ili T2) i klinički/ultrazvučno negativnim limfnim čvorovima pazuha (IA); bolesnice s duktalnim karcinomom *in situ* (DCIS) koje se podvrgavaju mastektomiji (IIB). Apsolutna kontraindikacija za SLNB jesu klinički/ultrazvučno/citološki pozitivan limfni čvor pazuha i upalni rak dojke. SLNB se ne preporučuje u bolesnica s DCIS-om koje se upućuju na poštednu operaciju dojke (IA), u starijih bolesnica s klinički negativnim limfnim čvorom, u kojih informacija o nodalnom statusu ne mijenja odluku o adjuvantnoj terapiji (IA). I nadalje je prijeporno izvođenje SLNB-a u bolesnika s velikim tumorom, bolesnika u kojih se primjenjuje neoadjuvantna kemoterapija, trudnih bolesnica i onih s prijašnjim operacijama dojke ili pazušne jame.[7] (IB) Zbog kompleksnosti ove odluke najbolje je da ju donese multidisciplinarni tim.

Ako se radi o lokalno uznapredovaloj bolesti, kod koje u obzir dolazi neoadjuvantni pristup, tijekom biopsije tumora preporučuje se i obilježavanje ležišta tumora metalnim biljegom.

Budući da je postojanje asimptomatske metastatske bolesti rijetko, dodatne pretrage (laboratorijske pretrage, scintigrafiju kosti, CT prsnog koša i trbuha) potrebno je obaviti samo u stadiju lokalno uznapredovale bolesti (stadij III), a u ranijim stadijima samo ako postoje klinički simptomi ili znakovi koji upućuju na postojanje rasadnica.

PET/CT ne preporučuje se u raku dojke kliničkog stadija I. Ne upotrebljava se kao zamjena za biopsiju sentinelnoga limfnog čvora zbog prostorne razlučivosti PET kamere, koja onemogućuje detekciju vrlo malenih nodalnih rasadnica.[8,9]

PET/CT kao dio inicijalnog *staginga* može promijeniti stadij bolesti u 42% bolesnika koji se prezentiraju lokalno invazivnim tumorom (stadij IIB i više). Osjetljivost i specifičnost PET/CT-a u detekciji udaljenih rasadnica iznose 100% i 98%, dok su osjetljivost i specifičnost konvencionalnih radioloških pretraga 60% i 83%.[10,11] (IA)

PET je učinkovitiji od CT-a ili scintigrama kosti u detekciji litičkih ili miješanih koštanih rasadnica, ali je manje osjetljiv za čiste sklerotične rasadnice. Međutim, hibridna tehnika PET/CT-a svladava taj problem.[12–15] (IIA)

Ultrazvuk srca potrebno je učiniti ako se planira prijeoperacijsko sustavno liječenje antraciklinima i/ili trastuzumabom i pertuzumabom.

U kliničkoj praksi danas se često, nakon postavljanja dijagnoze raka dojke, u serumu određuje razina tumorskog biljega CA 15-3. Klinička korist ovakvog postupanja do danas nije utvrđena.[16] Stoga se ne preporučuje određivanje vrijednosti tumorskih biljega u ranom raku dojke kod asimptomatskih bolesnika. (III)

U prijemenopauzalnih bolesnica potrebno je prije početka onkološkog liječenja razgovarati o mogućnostima smanjenja oštećenja i očuvanja ovarijalne funkcije, a time i očuvanja plodnosti te bolesnice uputiti ginekologu u Centar za reprodukciju. Trudnoća nakon završetka liječenja ranog raka dojke ne povisuje rizik od povrata bolesti.[17] (III)

Kada sumnjamo na diseminiranu bolest, pretrage se planiraju ovisno o kliničkoj prezentaciji bolesti, a svakako je potrebno, ako je moguće, rasap bolesti potvrditi biopsijom i patohistološkom verifikacijom.

Rak dojke – minimum dijagnostike:

1. uzimanje anamneze i fizikalni pregled dojkâ i regionalnih limfnih čvorova,
2. mamografija,
3. UZ dojkâ i regionalnih limfnih čvorova,
4. biopsija tumora i metastatski promijenjenih limfnih čvorova u pazuhu, uz patohistološko određivanje biologije bolesti,
5. SLNB je standardna metoda za procjenu pazušnih limfnih čvorova. Preporučuje se u bolesnica s ranim stadijem raka dojke (T1 ili T2) i klinički/ultrazvučno negativnim limfnim čvorovima pazuha te u bolesnica s DCIS-om koje se podvrgavaju mastektomiji,
6. kompletna laboratorijska obrada potrebna je samo ako postoje klinički znakovi i simptomi te kada se planira primarna, sustavna, neoadjuvantna terapija prije kirurškog zahvata,
7. planira li se primarno, sustavno, neoadjuvantno liječenje antraciklinima i/ili trastuzumabom, svakako valja učiniti UZ srca,
8. bolesnica/bolesnik sa sumnjom na rak dojke upućuje se na pregled onkologu,
9. pri sumnji na nasljedni oblik raka dojke može se razmotriti gensko savjetovanje,
10. ako u mlađih bolesnica postoji želja za očuvanjem plodnosti, upućuje ih se ginekologu u Centar za reprodukciju,
11. PET/CT ne preporučuje se u ranom stadiju bolesti. U bolesnika s lokalno invazivnim tumorom (stadij IIB i više) PET/CT preporučuje se kao dio inicijalnog *staginga*.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016, Bilt. br. 39.
2. *Bešlija S.* Karcinom dojke/pregled. U: Bešlija S, Vrbanec D (ur.). Medicinska/internistička onkologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu; 2014, str. 213–33.
3. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Odjel za nacionalne programe probira u odrasloj populaciji. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-nacionalne-programe-probira-u-odrasloj-populaciji/. Pristupljeno: 19. srpnja 2017.
4. *Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L.* European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4. izd. Publications Office of the European Union; 2013.
5. *Sardanelli F, Boetes C, Borisch B i sur.* Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2010;46:1296–316.
6. *Rao R, Lilley L, Andrews V, Radford L, Ulissey M.* Axillary staging by percutaneous biopsy: Sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy. Ann Surg Oncol 2009;16:1170–5.
7. *Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR i sur.* American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23: 7703–20.
8. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN).* NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Pristupljeno: 19. srpnja 2017.
9. *Groheux D, Cochet A, Humbert O, Alberini JL, Hindie E, Mankoff D.* 18F-FDG PET/CT for staging and restaging of breast cancer. J Nucl Med 2016;57:17S–26S.
10. *Veronesi U, De Cicco C, Galimberti V i sur.* A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. Ann Oncol 2006;18:473–8.
11. *Cooper KL, Harnan S, Meng Y i sur.* Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2011;37:187–98.
12. *Fuster D, Duch J, Paredes P i sur.* Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. J Clin Oncol 2008;26:4746–51.
13. *Çermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A.* Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:475–83.
14. *Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E.* Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. Radiology 2013;266:388–405.
15. *Morris PG, Lynch C, Feeney JN i sur.* Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:3154–9.
16. *Bast RC, Ravdin P, Hayes DF i sur.* 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1865–78.
17. *Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R.* Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. Radiology 2006;239:52–60.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka jajnika

Prema podacima Registra za rak, u 2014. godini u Hrvatskoj su zabilježena 402 nova slučaja raka jajnika, a stopa incidencije bila je ukupno 18,1/100.000. Od raka jajnika umrlo je 308 žena. U trenutku postavljanja dijagnoze bolest je u 20% oboljelih u stadiju I, u 19% u stadiju II, u 30% u stadiju III, u 1% u stadiju IV, a u 30% stadij je bolesti nepoznat. U raspodjeli novooboljelih od raka u žena prema sijelima na rak jajnika otpada 4%.[1]

Etiologija epitelnog raka jajnika ostaje nepoznata. Istraživanja visokorizičnih populacija (nosioci mutacije BRCA) potkrjepljuju pretpostavku da se rak jajnika i serozni tumori u zdjelici razvijaju kao serozni tubarni intraepitelni karcinomi. 5 do 10% slučajeva raka jajnika nastaje kao posljedica nasljednih defekata BRCA1 i drugih gena, uključujući BRCA2 ili gene nasljednoga nepolipoznog raka debelog crijeva.[2] (IA)

Prema nekim spoznajama, prehrana s manjim unosom masnoća može smanjiti učestalost raka jajnika u poslijemenopauzalnih žena. Tjelesna aktivnost također može sniziti rizik od nastanka ovog tipa raka.

Rizik od bolesti izravno je proporcionalan broju ovulacija tijekom života, a njihova supresija različitim načinima (povećan broj trudnoća, dulje dojenje i dulje uzimanje oralnih kontraceptiva) snižava rizik obolijevanja od raka jajnika. Više epidemioloških istraživanja pokazalo je da podvezivanje jajovoda znatno snižava rizik od nastanka raka jajnika.

Dokazi sugeriraju da liječenje lijekovima koji induciraju ovulaciju, osobito tijekom duljeg razdoblja, može biti rizični čimbenik.

Nekoliko je studija pokazalo vezu između uzimanja poslijemenopauzalne hormonske nadomjesne terapije i nastanka raka jajnika, premda podaci nisu konzistentni.

Žene koje su tijekom nekoliko godina uzimale oralne kontraceptive imaju niži rizik od razvoja raka jajnika i taj je utjecaj prisutan više godina nakon prestanka terapije.[3] (IA)

Utvrđeni su specifični geni, BRCA1 i BRCA2, koji su odgovorni za većinu slučajeva nasljednog raka jajnika. Žene koje su nositeljice mutacije BRCA1 imaju znatno viši rizik od nastanka raka dojke i jajnika u odnosu prema

općoj populaciji. Prosječan rizik od nastanka raka dojke iznosi 12,5%, a od raka jajnika 1,5%. Pri postojanju mutacije BRCA1 i snažne obiteljske anamneze (> 2-je oboljele u prvom koljenu) rizik raste na oko 90% za rak dojke i 40% za rak jajnika.

Danas ne postoji učinkovit program probira za rano otkrivanje raka jajnika. Radiološke metode, uključujući abdominalni i transvaginalni ultrazvuk (TV-UZ), kao i tumorski biljeg CA 125, nisu se pokazale dovoljno specifičnima. U ranom stadiju bolesti najčešće nema specifičnih simptoma koji upućuju na dijagnozu raka jajnika.

Rani rak jajnika može biti otkriven kao tumorska masa u zdjelici tijekom rutinskoga ginekološkog pregleda.

Transvaginalni UZ može pomoći u razlikovanju zloćudnih od dobroćudnih tvorba jajnika. Morfološke karakteristike strogo povezane s rakom jajnika uključuju prisutnost velikih lezija, multilokularne ciste, solidne papilarne tvorbe, iregularna septa i ascites.

Radiološke metode (UZ, CT, MR) potvrđuju prisutnost tumorske mase, a veličina, morfološke karakteristike i podaci o prokrvljenosti najčešće mogu jasno razlikovati dobroćudne i zloćudne procese, ali nisu dijagnostički presudne. Povišena vrijednost tumorskog biljega CA 125 prisutna je u oko 50% bolesnica s ranim rakom jajnika.[2,4] (IA) CT prsnog koša, trbuha i zdjelice najčešće se upotrebljava u primarnom *stagingu* karcinoma jajnika. Sve se više kod dijagnoze karcinoma jajnika, uz CT ili umjesto CT-a trbuha i zdjelice, rabi i MR, jer omogućava bolji prikaz procesa u zdjelici i odnosa prema okolnim anatomskim strukturama, osjetljiviji je i specifičniji za prikaz jetrenih rasadnica, a uz difuzijski mjerene slike vrlo je osjetljiv za prikaz postojanja peritonealne diseminacije.

Nedavne studije pokazuju da je PET/CT koristan u evaluaciji udaljenih rasadnica, peritonealnih depozita > 1 cm i limfnih čvorova > 7 mm. PET/CT povećava točnost *staginga* (69 – 75%) u usporedbi s CT-om (53 – 55%).[5,6] (IIA)

Potrebno je isključiti drugo primarno sijelo raka i postojanje raka u jajnicima kao rasadnice te razlučiti primarni mucinozni tumor jajnika od sekundarizma iz probavnog trakta.

U bolesnica generativne dobi treba izmjeriti serumski humani korionski gonadotropin (hCG), alfa-fetoprotein (α-FP) i laktat dehidrogenazu (LDH) te obaviti pretrage kompletne krvne slike i laboratorijskih nalaza jetrene i bubrežne funkcije.

U djevojčica prije nastupa prve menstruacije, a pri postojanju sumnje na gonadoblastom, valja učiniti kariotip.

Primarni kirurški zahvat ostaje najčešće preferirani pristup, a kada nije moguć, treba učiniti biopsiju vođenu slikovnim metodama ili laparoskopsku biopsiju. Najbolji prognostički čimbenik kod raka jajnika jest određivanje stadija bolesti prema Međunarodnom društvu za ginekologiju i opstetriciju (FIGO).[7] (IA)

Rak jajnika – minimum dijagnostike:

1. uzimanje anamneze, uz posebni osvrt na postojanje raka u obitelji,
2. fizikalni pregled – ginekološki pregled donjeg trbuha i zdjelice,
3. kompletna laboratorijska obrada (obvezatno mora sadržavati kompletnu krvnu sliku, parametre jetrene i bubrežne funkcije, LDH),
4. izmjeriti CA 125 i druge tumorske biljege (α-FP, β-hCG, inhibin, CEA, Ca 19-9), ovisno o kliničkoj indikaciji,
5. obrada probavnog trakta (osobito kada je omjer CA 125 : CEA ≤ 25),
6. ultrazvuk trbuha i zdjelice i transvaginalni UZ primarna je slikovna metoda pri postojanju sumnje na rak jajnika,
7. kompjutorizirana tomografija (CT) trbuha i zdjelice rabi se za procjenu proširenosti bolesti, a PET/CT, premda za sada nije u smjernicama, pokazuje veću točnost u primarnom *stagingu*,
8. pri postojanju pleuralnog izljeva valja učiniti CT prsnog koša ili RDG snimku torakalnih organa,
9. magnetska rezonancija (MR) i PET/CT nisu dio standardne slikovne obrade.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016, Bilt. br. 39.
2. *Vang R, Shih IM, Kurman RJ.* Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: Pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. Adv Anat Pathol 2009; 16:267–82.
3. *Jelovac D, Armstrong DK.* Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA Cancer J Clin 2011;61:183–203.
4. *Bešlija S.* Karcinom ovarija. U: Bešlija S, Vrbanec D (ur.). Medicinska/internistička onkologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu; 2014, str. 327–9.
5. *Castellucci P i sur.* Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: Correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. Nucl Med Commun 2007;28:589–95.
6. *Kitajima K i sur.* Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: Comparison with enhanced CT. Eur J Nucl Med Mol Imag 2008;35:1912–20.
7. *Prat J.* Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynecol Obstetr 2014;124:1–5.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka tijela maternice

Prema Registru za rak, incidencija raka tijela maternice 2014. godine u Republici Hrvatskoj (RH) bila je 28,6/100.000, odnosno ukupno je zabilježeno 635 novih slučajeva bolesti. U ukupnoj pojavnosti raka u žena rak maternice čini 9%, od čega 3% rak vrata maternice i 6% rak tijela maternice. Od raka tijela maternice umrlo je 2014. godine ukupno 146 žena.[11]

Čimbenici rizika od nastanka raka tijela maternice jesu starija životna dob (medijan dobi je 63 godine), dugotrajna endogena i egzogena hiperestrogenemija (policistični jajnici, anovulatorni ciklusi, rana menarha, kasna menopauza te upotreba tamoksifena). Pretilost povisuje rizik 3 – 4 puta. Genski čimbenici prisutni su u oko 5% raka tijela maternice, koji se tada pojavljuje 10 – 20 godina prije od sporadičnoga, a najčešće u sklopu sindroma nasljednoga nepolipoznog karcinoma debelog crijeva – Lyncheva sindroma tipa II, gdje je rizik od endometrijalnog karcinoma do 60%.[2–4] (IA, IIA)

Prema histološkim karakteristikama, najzastupljeniji je endometrioidni adenokarcinom (oko 80%), a oko 3% čini sarkom endometrija.

U RH ne postoji Nacionalni program ranog otkrivanja raka tijela maternice.

U bolesnica s histološki potvrđenim rakom tijela maternice potrebno je uzeti temeljitu anamnezu da bi se utvrdilo postojanje čimbenika rizika od nastanka zloćudne bolesti, od sporadičnih do nasljednih. Zbog sumnje na nasljednu

predispoziciju potrebno je temeljito ispitivanje obiteljske anamneze zloćudnih bolesti kod bolesnica mlađih od 50 godina te onih s obiteljskom anamnezom endometrijalnog ili kolorektalnog karcinoma. Kod takvih bolesnica potrebno je provesti gensko savjetovanje i testiranje.[5] (IIA) Podaci o nepravilnome vaginalnom krvarenju (prisutno u do 90% slučajeva), bolima u trbuhu, anemiji, smetnjama uriniranja ili pražnjenja crijeva mogu upućivati na proširenost stadij bolesti te imaju prognostičko značenje.

Bolesnice treba temeljito ginekološki i klinički pregledati radi utvrđivanja lokalne proširenosti, eventualne proširenosti na susjedne organe ili postojanja udaljene diseminacije.

Svakoj bi bolesnici preoperativno trebalo učiniti biopsiju endometrija radi potvrde zloćudne bolesti. Kod negativnog nalaza biopsije (oko 10%), uz prisutnost simptoma, potrebno je učiniti frakcioniranu kiretažu u anesteziji.[6] (IV) Pomoći mogu transvaginalni ultrazvuk, uz mjerenje debljine endometrija, te histeroskopija za evaluaciju lezija kao što su polipi i različiti oblici hiperplazija. Laboratorijska obrada trebala bi uključiti kompletnu krvnu sliku, biokemijske testove procjene funkcije jetre i bubrega, a pri sumnji na ekstrauterinu bolest i tumorski biljeg CA 125.[7] (III) Minimum slikovne obrade za procjenu stadija bolesti uključuje RDG srca i pluća, transvaginalni ultrazvuk (TV-UZ). Pri postojanju kliničke sumnje da bolest nije ograničena na endometrij maternice potrebno je učiniti MR zdjelice radi procjene lokalne uznapredovalosti bolesti (zahvaćanje mišićnog sloja maternice i dubina infiltracije miometrija, zahvaćanje vrata maternice i eventualna zahvaćenost okolnih anatomskih struktura) te CT prsnog koša i trbuha ili PET/CT radi *staginga*.

U velikoj, multicentričnoj studiji uspoređene su dijagnostičke vrijednosti PET/CT-a, MR-a i TV-UZ-a u prijeoperacijskom *stagingu* endometrijalnog karcinoma. PET/CT i MR pokazali su slične rezultate u procjeni invazije miometrija, sa zadovoljavajućom negativnom prediktivnom vrijednošću (NPV), ali TV-UZ pokazao je najbolju točnost. PET/CT i MR pokazali su također slične rezultate za evaluaciju limfnih čvorova, ali s boljim rezultatima PET/CT-a u procjeni invazije vrata maternice. Premda navedene pretrage nemaju dovoljno veliku osjetljivost u preoperativnoj procjeni endometrijalnog karcinoma i za sada nijedna metoda ne može zamijeniti kirurški *staging*, PET/CT i MR mogu biti korisni u odabiru bolesnica za kirurški *staging* zbog visokog NPV-a pri procjeni zahvaćenosti miometrija i limfnih čvorova.[8,9] (IIA)

Prema sadašnjim kliničkim smjernicama, PET/CT preporučuje se za detekciju udaljenih rasadnica.[4] (IA)

Rak tijela maternice – minimum dijagnostike:

1. bolesnica s histološki dokazanim rakom tijela maternice upućuje se na pregled onkologu,
2. bolesnica sa sumnjom na postojanje nasljedne predispozicije za rak tijela maternice upućuje se na genско savjetovanje,
3. svaku bolesnicu valja preoperativno uputiti na ginekološki pregled radi histološke verifikacije bolesti i definiranja kliničkog stadija,
4. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu, a pri sumnji na ekstrauterino širenje i tumorski biljeg CA-125,
5. minimalna preoperativna slikovna obrada treba uključivati RDG srca i pluća te transvaginalni UZ,
6. kad postoji sumnja da bolest nije ograničena na endometrij maternice, preporučuje se učiniti MR zdjelice radi procjene lokalne uznapredovalosti bolesti te CT prsnog koša i trbuha ili PET/CT radi *staginga*,
7. PET/CT preporučuje se za detekciju udaljenih rasadnica.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016, Bilt. br. 39.
2. *Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, Herzog TJ.* Contemporary clinical management of endometrial cancer. Obstet Gynecol Int 2013;2013:1–11.
3. *Obermair A, Youlden DR, Young JP i sur.* Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. Int J Cancer 2010;127:2678–84.
4. *Colombo N, Preti E, Landoni F i sur.* Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24:vi33–8.
5. *Win AK, Lindor NM, Winship I i sur.* Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. J Natl Cancer Inst 2013;105:274–9.
6. *McCluggage WG.* My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. J Clin Pathol 2006;59:801–12.
7. *Sebastianelli A, Renaud MC, Grégoire J, Roy M, Plante M.* Preoperative CA 125 tumour marker in endometrial cancer: Correlation with advanced stage disease. J Obstet Gynaecol Can 2010;32: 856–60.
8. *Antonsen SL, Jensen LN, Loft A i sur.* MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer – A multicenter prospective comparative study. Gynecol Oncol 2013;128:300–8.
9. *Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E i sur.* Accuracy of 18 F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. Am J Roentgenol 2008;190:1652–8.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka vrata maternice

Prema Registru za rak, učestalost raka vrata maternice 2014. godine u Hrvatskoj bila je 13,8/100.000. U ukupnoj učestalosti raka u žena rak maternice čini 9%, od čega 3% rak vrata maternice, a 6% rak tijela maternice. Prema učestalosti, rak vrata maternice drugo je sijelo raka kod žena u dobi od 40 do 49 godina te treće sijelo u dobi od 30 do 39 godina.

Od invazivnog raka vrata maternice u Hrvatskoj je 2014. godine oboljelo 307 žena, a od neinvazivnog raka (*carcinoma in situ* – CIN III) još 310 žena. Stopa smrtnosti od raka vrata maternice iznosi 4/100.000, a 2014. godine umrlo je 130 žena.[1] U svijetu rak vrata maternice treće je najčešće sijelo raka u žena, s predominantnom pojavnošću u zemljama u razvoju, gdje čini 13% svih slučajeva raka u žena.[2] (IA)

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) prepoznaje tri kategorije epitelnih tumora vrata maternice: pločaste, žljezdane (adenokarcinom) i druge epitelne tumore (uključuju neuroendokrine i nediferencirane). Najčešći je rak pločastih stanica, koji čini do 80% slučajeva. Međutim, njegova je učestalost u razvijenim zemljama u padu zbog učinkovitoga citološkog probira uporabom HPV (humani papiloma virus) testova. Oko 80% adenokarcinoma lokalizirano je endocervikalno.[2]

Rak vrata maternice uzročno je povezan s HPV-om visokog rizika, koji je otkriven u 99% tumora vrata maternice, a posebice s onkogenim podtipovima HPV-a 16 i 18. Primarna tehnika probira jest razmaz vrata maternice prema Papanicolaouu, a od 2008. godine uvedeno je

HPV-DNK-testiranje. U eri HPV-imunizacije učestalost ove novotvorine smanjuje se, a stopa zaštite iznosi oko 70%. Profilaktičko cijepljenje može spriječiti 2/3 slučajeva raka vrata maternice u svijetu.[3] (IA) Ostali rizični čimbenici jesu: pušenje, uporaba oralnih kontraceptiva, rana dob početka spolnih odnosa, veći broj seksualnih partnera, spolno prenosive bolesti te kronična imunosupresija.[4] (IA)

Citološki probir kod raka vrata maternice (Papa-test) u Hrvatskoj se provodi već 60-ak godina, s tim da neke žene nikada nisu pristupile pregledu. Stoga je uveden Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice, koji obuhvaća žene u dobi od 25 do 64 godine, a sastoji se od Papa-testa što se ponavlja svake tri godine. Glavna metoda probira jest konvencionalni Papa-test. Žene s urednim nalazom testa bit će ponovo pozvane u Nacionalni program za tri godine, a žene s patološkim nalazom ginekolog će obavijestiti o daljnjim postupcima kontrole i potrebnog liječenja.[5]

Rani rak vrata maternice često je asimptomatska bolest, dok lokalno uznapredovali može izazvati simptome, uključujući abnormalno vaginalno krvarenje, krvarenje nakon spolnog odnosa, neuobičajeni iscjedak, bolne spolne odnose i bol u donjem trbuhu.

Budući da su najraniji stadiji bolesti najčešće asimptomatski, važni su anamnestički podaci o rizičnim čimbenicima, ginekološki pregled koji uključuje Papa-test te transvaginalni ultrazvuk (TV-CD).[6] (IIA)

Papa-test i biopsija vrata maternice najčešće su dostatni za potvrdu bolesti. Pri neodgovarajućoj biopsiji preporučuje se konizacija. Potrebno je s bolesnicom razgovarati o utjecaju liječenja na plodnost i procijeniti endocervikalnu bolest MR-om.[7] (III)

Kod simptomatske bolesti preporučuje se laboratorijska obrada koja uključuje kompletnu krvnu sliku te parametre funkcije jetre i bubrega.

Svaku je bolesnicu potrebno temeljito ginekološki i klinički pregledati radi dobivanja podataka o postojanju tumora, njegovoj veličini, zahvaćenosti parametrija, rodnice, tijela maternice, mokraćnog mjehura i završnog crijeva te eventualnoj udaljenoj diseminaciji. Na osnovi kliničkog pregleda definira se stadij bolesti prema klasifikaciji *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO 2009).[8] (IA) Zahvaćenost zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova najvažniji je prognostički faktor. Slikovnim metodama (CT ili MR) definira se zahvaćenost limfnih čvorova u višim stadijima bolesti.

Slikovne metode (CT, PET/CT, MR) nisu obvezatne ni prihvaćene u formalnom određivanju stadija bolesti (tzv. *stagingu*) kod tumora IB1 i manjih, ali se mogu razmotriti pri planiranju liječenja.[9] (IIA) Uz ginekološki pregled, MR zdjelice metoda je izbora u procjeni lokalne uznapredovalosti bolesti (odluka o kirurškom liječenju ili radioterapiji). Pri postojanju sumnje na udaljenu diseminaciju potrebno je učiniti CT prsnog koša, trbuha i zdjelice, a on se može nadopuniti i MR-om zdjelice radi procjene lokalne uznapredovalosti bolesti. Cistoskopija i rektoskopija preporučuju se jedino kod sumnje na zahvaćenost završnog crijeva ili mokraćnog mjehura.

U ranoj fazi bolesti PET/CT ima osjetljivost 53 – 73% i specifičnost do 97% u detekciji zahvaćenosti limfnih čvorova.[9–11] (IIA)

U lokalno uznapredovalom karcinomu cerviksa ^{18}F--FDG-PET/CT postao je važna dijagnostička procedura pri inicijalnoj evaluaciji proširenosti bolesti. Iako MR omogućuje odličnu evaluaciju lokalnog tumora i zahvaćanje parametrija, FDG-PET/CT točniji je u evaluaciji zdjeličnih limfnih čvorova (osjetljivost 79%, specifičnost 99%) i paraaortalnih (osjetljivost 84% i specifičnost 95%). Važno je naglasiti da postoji ograničenje u dijagnostici vrlo malenih čvorova (< 0,5 cm).[12] (IA)

Pri detekciji udaljenih rasadnica u bolesnica s uznapredovalom bolesti FDG-PET/CT općenito je uspješniji od CT-a i MR-a.[12]

Rak vrata maternice – minimum dijagnostike:

1. anamneza i fizikalni pregled – temeljit ginekološki pregled i TV-CD uz histološku potvrdu bolesti,
2. kompletna krvna slika te parametri jetrene i bubrežne funkcije,
3. slikovna obrada: RDG prsnog koša, CT ili PET/CT, MR prema indikaciji u bolesnica stadija bolesti > FIGO IB1,
4. pri kliničkoj sumnji na proširenu bolest treba učiniti CT prsnog koša, trbuha i zdjelice,
5. PET/CT nije nuždan dio rutinske obrade, ali preporučuje se kod lokalno uznapredovalog tumora i pri sumnji na proširenu bolest,
6. proktoskopija i/ili cistoskopija pri sumnji na infiltraciju završnog crijeva i/ili mokraćnog mjehura,
7. potrebno je razmotriti testiranje na HIV,
8. bolesnica s rizičnim čimbenicima i patološkim nalazom Papa-testa iz Nacionalnog programa upućuje se na ginekološki pregled,
9. bolesnica s histološki dokazanim rakom vrata maternice upućuje se na onkološki pregled ili multidisciplinarnom timu za ginekološke karcinome,
10. sa ženama reproduktivne dobi treba razgovarati o mogućnostima očuvanja fertiliteta i uputiti ih ginekologu u Centar za reprodukciju,
11. svakako treba preporučiti prestanak pušenja.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016, Bilt. br. 39.
2. *Colombo N i sur.* Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23: vii27–32.
3. *Kane MA.* Preventing cancer with vaccines: Progress in the global control of cancer. Cancer Prev Res 2012;5:24–9.
4. *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer.* Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer 2007;120:885–91.
5. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Odjel za nacionalne programe probira u odrasloj populaciji. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-nacionalne-programe-probira-u-odrasloj-populaciji/. Pristupljeno: 19. srpnja 2017.
6. *Testa AC i sur.* Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer. Ultrasound Obstetr Gynecol 2009;34:335–44.
7. *Sasieni P, Castanon A, Cuzick J.* Screening and adenocarcinoma of the cervix. Int J Cancer 2009;125:525–9.
8. *Pecorelli S.* Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynecol Obstetr 2009;105:103–4.
9. *Patel CN, Nazir SA, Khan Z, Gleeson FV, Bradley KM.* 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. Am J Roentgenol 2011;196: 1225–33.

10. *Mitchell DG, Snyder B, Coakley F i sur.* Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. J Clin Oncol 2006;24:5687–94.
11. *Roh JW, Seo SS, Lee S i sur.* Role of positron emission tomography in pretreatment lymph node staging of uterine cervical cancer: A prospective surgicopathologic correlation study. Eur J Cancer 2005; 41:2086–92.
12. *Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER.* FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;97:183–91.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka pluća

Rak pluća najčešća je zloćudna bolest u svijetu, ujedno i najčešće sijelo raka u muškaraca, s 1,8 milijuna novih slučajeva na godinu (2012.) i višom prevalencijom u manje razvijenim regijama. Najčešći je uzrok smrti od raka, s 1,59 milijuna smrtnih ishoda na godinu, a omjer smrtnosti i pojavnosti je 0,87.[1] Prema podacima Hrvatskog registra za rak, rak pluća vodeća je zloćudna bolest u muškoj populaciji, dok je u žena na trećem mjestu prema učestalosti.[22] U 2014. godini dijagnosticirano je 2909 novih bolesnika s rakom pluća, uz incidenciju 67,9/100.000 stanovnika. Smrtnost od raka pluća i dalje je izrazito visoka. Godine 2014. od raka pluća umrlo je 2829 oboljelih, što je vodeći uzrok smrti od zloćudnih bolesti u Republici Hrvatskoj (RH).[2]

Glavni rizični čimbenik za nastanak raka pluća jest pušenje, koje je uzročno povezano s 80 – 90% karcinoma pluća. Ostali rizični čimbenici jesu: pozitivna obiteljska anamneza za rak pluća, osobna anamneza zloćudne bolesti, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i izloženost kancerogenima kao što su azbest, silicij, arsen, krom, kadmij, plin radon.[3]

Najčešći simptomi raka pluća jesu: kašalj, zaduha, hemoptize, rekurentne pneumonije, gubitak tjelesne mase i bol u prsištu.[3]

S obzirom na visoku smrtnost od raka pluća (samo 17,4% oboljelih živi pet godina nakon dijagnoze bolesti), najrelevantnija svjetska stručna onkološka društva preporučila su probir za rano otkrivanje raka pluća kod osoba visokog rizika (dob 55 – 74 godine, pušenje više od 30 paketa na godinu). Metoda probira niskodozni je CT, čime je zabilježeno sniženje stope smrtnosti za 20%.[4] U RH ne postoji Nacionalni program ranog otkrivanja raka pluća.

Nakon temeljite anamneze, koja uključuje pušački status i komorbiditete, te temeljitoga kliničkog pregleda pri sumnji na rak pluća inicijalna dijagnostička pretraga jest rendgenska snimka pluća i srca (posteroanteriorna i profilna). Za potvrdu bolesti potrebna je histološka/citološka analiza uzorka tkiva. O histološkim podtipovima te nalazu molekularne analize ovisi daljnje sustavno antineoplastično liječenje.

Patohistološku verifikaciju potrebno je učiniti prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2015. godine. Prema toj klasifikaciji, karcinom pluća dijeli se na karcinom pluća malih stanica (engl. *small-cell lung cancer* – SCLC), koji se dijagnosticira u 15 – 20% slučajeva i karcinom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer* – NSCLC), koji se dijagnosticira u 75 – 80% bolesnika.[5] Karcinom pluća nemalih stanica dalje se dijeli na histološke podtipove: adenokarcinom, karcinom pluća pločastih stanica te velikostanični karcinom.[5] Kod neskvamoznog karcinoma pluća nužno je učiniti i molekularnu analizu prognostičkih i prediktivnih biobiljega, mutacije u genu za receptor epidermalnog čimbenika rasta (engl. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) te translokacije u genu ALK (engl. *anaplastic lymphoma kinase*).[3]

Definitivna dijagnoza postavlja se nakon histološke analize uzorka tkiva dobivenog bronhoskopijom, transtorakalnom punkcijom ili biopsijom pod kontrolom CT-a. Za histološku evaluaciju medijastinalnih limfnih čvorova potrebno je učiniti endobronhalni UZ s transbronhalnom iglenom aspiracijom (EBUS-TBNA), medijastinoskopiju/tomiju ili biopsiju vođenu CT-om.[6] (IIA) S obzirom na lokalizaciju procesa, katkad su indicirani VATS (engl. *Video-Assisted Thoracoscopic Surgery*) i otvorena biopsija. Uzorak za citološku analizu mogu biti: iskašljaj, čija osjetljivost ovisi o lokalizaciji tumora i prosječno iznosi 66%, sa specifičnošću do 98%, pleuralni punktat (osjetljivost 72%)[7] te materijal dobiven iglenom aspiracijom ili bronhoskopijom. (IIA)

U daljnjoj inicijalnoj evaluaciji za procjenu stadija bolesti potrebno je učiniti CT prsnog koša i gornjeg trbuha (jetra i nadbubrežne žlijezde) s kontrastom. Ako su prisutni simptomi SŽS-a, indicirani su CT i MR mozga, a MR mozga metoda je izbora s obzirom na veću osjetljivost i višu specifičnost te ga je potrebno preferirati kada je to moguće.[3] Pri sumnji na rasadnice u kostima indicirani su PET/CT ili scintigrafija skeleta, od kojih PET/CT ima veću osjetljivost i višu specifičnost.[8] U bolesnika kojima je CT-om dokazana metastatska bolest nisu indicirane daljnje slikovne pretrage, uključujući PET/CT, osim ako ne utječu na strategiju liječenja.[3]

PET/CT rabi se za *staging* u bolesnika s karcinomom pluća malih i nemalih stanica koji se razmatraju za radikalnu terapiju, posebno za *staging* medijastinalnih limfnih čvorova i potvrdu udaljenih rasadnica. Nakon negativna *staginga* konvencionalnim pretragama s pomoću PET snimanja rasadnice se nalaze u 5 – 30% bolesnika. Incidencija okultnih metastaza raste s PET *stagingom* 8% u stadiju I do 24% u stadiju III bolesti.[8,9,10,11] (IIA)

Pri procjeni proširenosti bolesti u bolesnika s karcinomom malih stanica PET/CT pokazuje osjetljivost od 97,5% i specifičnost 98,2%.[12] (IIA)

PET/CT nije prikladan za detekciju rasadnica u mozgu zbog visoke akumulacije FDG-a u normalnome moždanom parenhimu.

Nakon slikovne i endoskopske dijagnostičke obrade stadij bolesti određuje se prema 8. izdanju *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)/*Union for International Cancer Control* (UICC).[13]

Pri inicijalnoj evaluaciji potrebna je laboratorijska obrada koja uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu. Također, prije planiranoga kirurškog liječenja obvezatno treba učiniti funkcionalne testove plućne funkcije (spirometrija, test difuzije CO_2) i procjenu kardiorespiratornog statusa.[14] (IIA)

Rak pluća – dijagnostički minimum:

1. bolesnik s histološki/citološki dokazanim rakom pluća upućuje se onkologu,
2. potrebna je histološka potvrda bolesti, s podtipom tumora, a kod neskvamoznog karcinoma pluća nemalih stanica nužna je molekularna analiza kako bi se utvrdilo postoje li mutacije u genima EGFR-u i ALK-u,

3. uzorak tkiva najčešće se može dobiti bronhoskopijom, transtorakalnom punkcijom ili biopsijom pod kontrolom CT-a,
4. ključna slikovna pretraga za procjenu proširenosti bolesti jest CT prsnog koša i gornjeg trbuha s kontrastom,
5. CT i/ili MR mozga indicirani su samo u bolesnika s neurološkim simptomima,
6. PET/CT nije rutinska dijagnostička pretraga, ali je komplementarna metoda konvencionalnim pretragama i rabi se za *staging* bolesnika koji se razmatraju za radikalnu terapiju,
7. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu,
8. valja učiniti funkcionalne testove plućne funkcije.

LITERATURA

1. *The GLOBOCAN project.* GLOBOCAN 2012. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Dostupno na: globocan.iarc.fr. Pristupljeno: 19. srpnja 2017.
2. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016, Bilt. br. 39.
3. *Novello S, Barlesi F, Califano R i sur.* Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27:v1–27.
4. *The National Lung Screening Trial Research Team.* Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med 2011;365:395–409.
5. *Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG i sur.* The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol 2015;10:1243–60.
6. *Yasufuku K, Pierre A, Darling G i sur.* A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;142:1393–400.e1.
7. *Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM.* Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3. izd. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e142S–65S.
8. *Fischer B, Mortensen J, Langer S i sur.* A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. Ann Oncol 2007;18: 338–45.
9. *Marom EM, McAdams HP, Erasmuss JJ i sur.* Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. Radiology 1999;212:803–9.
10. *Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR i sur.* Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: A prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. J Clin Oncol 1998;16:2142–9.
11. *Chao F, Zhang H.* PET/CT in the staging of the non-small-cell lung cancer. J Biomed Biotechnol 2012;2012:1–8.
12. *Lu YY, Chen JH, Liang JA, Chu S, Lin WY, Kao CH.* 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extensive disease in small-cell lung cancer. Nucl Med Commun 2014;35:697–703.
13. *Goldstraw P, Chansky K, Crowley J i sur.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016;11:39–51.
14. *Poonyagariyagorn H, Mazzone P.* Lung cancer: Preoperative pulmonary evaluation of the lung resection candidate. Semin Respir Crit Care Med 2008;29:271–84.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja melanoma

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj je u 2014. godini zabilježeno 587 novooboljelih od melanoma, 305 muškaraca i 282 žene. Melanom čini 3% svih novodijagnosticiranih zloćudnih tumora, sa stopom incidencije od 13,7/100.000 stanovnika, odnosno 14,8/100.000 za muškarce i 12,7/100.000 za žene.[1]

Nastanku melanoma pogoduju izvanjski i unutarnji čimbenici. Od izvanjskih čimbenika najvažnije je povremeno izlaganje UV zračenju. Od unutarnjih čimbenika važni su: pozitivna obiteljska anamneza za melanom, prethodno dijagnosticirani melanom ili nemelanomski zloćudni tumor kože, svijetli tipovi kože I i II (prema Fitzpatricku), velik broj nevusa (50 – 100), prisutnost više od pet atipičnih (displastičnih) nevusa, prisutnost velikih kongenitalnih nevusa te imunosupresija. Manje od 10% melanoma nasljedno je, i to prema poligenskom tipu.[2]

U Hrvatskoj ne postoji Nacionalni program ranog otkrivanja melanoma, već periodični javnozdravstveni programi na razini gradova ili stručnih društava (dermatologa) kao što je i *Euromelanoma Day* Hrvatska. Ta se kampanja (pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravstva) održava na godišnjoj razini, a njezini su ciljevi: prevencija prekomjernog izlaganja UV zrakama, rano otkrivanje melanoma te osvješćivanje populacije o melanomu.

Postoje četiri osnovna podtipa melanoma: SSM (*superficial spreading melanoma*), odnosno melanom koji se širi površinski, i to je najčešći podtip (70%), zatim slijede nodularni melanom (15%), lentiginozni maligni melanom (10 – 15%) te akralni lentiginozni melanom (okrajine) s učestalošću od 1 do 3%. Pri diferencijalnoj dijagnozi u obzir dolaze brojne dobroćudne kožne bolesti, najčešće obični nevusi (madeži).[3]

Ključnu ulogu u ranom otkrivanju melanoma imaju specijalisti dermatologije. U prepoznavanju sumnjivih lezija rabi se tzv. pravilo ABCD(EFG): A – *assimmetry* (asimetrija), B – *borders* (nepravilnost rubova), C – *colour* (različitost boja), D – *diameter* (promjer), E – *evolution* (promjena veličine), F – *feeling* (osjećaj svrbeža, peckanja i sl.) te G – *growth* (rast). Uz navedeno, dermatoskopija uvelike olakšava izdvajanje atipičnih/sumnjivih lezija od dobroćudnih. Dermatoskop je ručni mikroskop koji omogućava vizualizaciju promjena u pigmentiranim tvorbama što nisu vidljive golim okom.[4]

Nakon postavljanja sumnje na zloćudni melanom treba uzeti detaljnu osobnu i obiteljsku anamnezu (melanom i nemelanomski tumori kože u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, prisutnost atipičnih ili velikih kongenitalnih nevusa, promjene kožnih tvorba prema tipu pravila ABCD(EFG), izloženost UV zračenju i sl.). Također, pozornost valja obratiti na druge simptome kao što su neobjašnjivi gubitak tjelesne mase, boli u kostima, neurološke smetnje i sl., koji mogu upućivati na proširenu bolest. Bolesnik/bolesnica se prvo upućuje na pregled dermatologu (pregled cijele kože, svih sluznica i limfnih čvorova) te dermatoskopiju sumnjive lezije. Sumnjivu leziju nužno je ekscidirati u punoj debljini kože, do potkožnoga masnog tkiva, s lateralnim rubovima ne većim od 2 mm. Veći resekcijski rubovi mogu poremetiti limfne drenažne putove, a time i eventualnu buduću biopsiju sentinelnih limfnih čvorova.[5]

Dijagnozu melanoma postavlja patolog s dovoljno iskustva u dijagnostici melanocitnih tumora. Patohistološki nalaz mora sadržavati desetak parametara.

Nakon postavljene patohistološke dijagnoze daljnje postupanje ovisi o dubini invazije tumora. Radi se reekscizija tvorbe/ožiljka sa slobodnim rubom širine 0,5 cm za melanome *in situ*, 1 cm za one debljine do 2 mm te 2 cm za tumore deblje od 2 mm. Ako nema kliničkih i/ili ultrazvučnih znakova diseminacije bolesti u regionalne limfne

čvorove ili udaljene organe, za tumore debljine veće od 1 mm valja učiniti biopsiju limfnog čvora stražara (engl. *sentinel lymph node biopsy* – SLNB). Za one debljine između 0,75 mm do 1 mm SLNB se radi samo uz prisutnost karakteristika visokog rizika, npr., ulceracija, visokoga mitotskog indeksa (broj mitoza ≥ 1/mm^2), limfovaskularne invazije i sl. Za klinički stadij IA SLNB nije rutinski indiciran. Također, ne preporučuje se ni za bolesnike s melanomom *in situ*.[4,5,6]

Preoperativna evaluacija regionalnih limfnih čvorova ultrazvukom i citološkom punkcijom pod kontrolom ultrazvuka preporučuje se u centrima u kojima za to postoji mogućnost, a radi selekcioniranja bolesnika s malignim sentinelnim čvorom za kompletnu limfadenektomiju. Time se bolesnika može poštedjeti dodatnoga kirurškog zahvata premda treba naglasiti da ultrazvuk regionalnih limfnih čvorova nije zamjena za SLNB. Osjetljivost ultrazvuka u dijagnostici perifernih limfnih čvorova iznosi 60 – 80%, a specifičnost 97%.[7,8,9] (IA)

SLNB ima ulogu u određivanju stadija bolesti, kao i prognostičku važnost, ali bez utjecaja na preživljenje (uključujući i eventualnu posljedičnu kompletnu limfadenektomiju).[10] (IB) Radi se u centrima koji imaju iskustva u njegovu izvođenju. Ako je patohistološki nalaz čvora/čvorova stražara pozitivan, slijedi daljnja kompletna limfadenektomija.

Pri sumnji na diseminiranu bolest najveću osjetljivost i specifičnost u otkrivanju rasadnica ima PET/CT.[11] (IIA) Osjetljivost ove metode u detekciji visceralnih i nevisceralnih rasadnica melanoma veća je od 98%, a specifičnost viša od 97%, što je znatno više od CT-a i PET-a zasebno.[9,12,13] PET/CT nije indiciran za rani stadij melanoma ni za detekciju mikrometastaza u regionalne limfne čvorove, za što se rabe metode scintigrafije i biopsije sentinelnoga limfnog čvora.

Za potvrdu širenja bolesti u središnji živčani sustav najveću osjetljivost ima magnetska rezonancija. Obradu valja učiniti pri pojavi neuroloških simptoma. Od laboratorijskih parametara, uz krvnu sliku i rutinsku biokemiju, pri sumnji na diseminaciju treba izmjeriti LDH i S100B.[14,15] (IB)

Melanom – minimum dijagnostike:

1. bolesnici sa sumnjivom kožnom/sluzničnom tvorbom upućuju se na pregled dermatologu i na dermatoskopiju,
2. bolesnici s histološki dokazanim melanomom upućuju se onkologu,
3. sumnjivu leziju potrebno je ekscidirati prema pravilima za melanom, inicijalna ekscizija s rubovima ne većim od 2 mm, a daljnji postupak ovisi o PH nalazu (dubina prodora),
4. biopsija limfnog čvora stražara opravdana je kod melanoma dubine invazije veće od 1 mm (od 0,75 mm do 1 mm ovisi o dodatnim rizičnim karakteristikama),
5. kad nema znakova sustavnog širenja bolesti, smisleni su temeljit klinički pregled i UZ regionalnih limfnih čvorova; PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi asimptomatskog bolesnika,
6. pri sumnji na proširenu bolest PET/CT ima najbolju osjetljivost i specifičnost za otkrivanje rasadnica. MR ima najveću osjetljivost za otkrivanje sekundarnih promjena u središnjemu živčanom sustavu,
7. pri sumnji na proširenu bolest, uz krvnu sliku i rutinsku biokemiju, treba izmjeriti LDH i S100B,
8. testiranje BRAF indicirano je samo u neresektabilnom stadiju III, diseminaciji – stadij IV te visokorizičnome reseciranom stadiju Ic, odnosno reseciranoj bolesti stadija IIIb – IIIc.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016, Bilt. br. 39.
2. *Herceg D, Štulhofer Buzina D, Čeović R i sur.* Kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od melanoma kože. Liječ Vjesn 2016;138:22–9.
3. *Ferrara G, Improta G.* The histopathological diagnosis and reporting of melanoma: A new look at an old challenge. Austin J Dermatolog 2016;3(1):1044.
4. *Pflugfelder A, Kochs C, Blum A i sur.* Malignant Melanoma S3-Guideline 'Diagnosis, Therapy and Follow-up of Melanoma'. J Dtsch Dermatol Ges 2013;11(Suppl. 6):1–116, 1–126.
5. *Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U.* Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:v126–32.
6. *Garbe C, Peris K, Hauschild A i sur.* Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2010;46:270–83.
7. *Voit CA, Gooskens SLM, Siegel P i sur.* Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients. Eur J Cancer 2014;50:2280–8.
8. *Ulrich J, van Akkooi AJ, Eggermont AM, Voit C.* New developments in melanoma: Utility of ultrasound imaging (initial staging, follow-up and pre-SLNB). Expert Rev Anticancer Ther 2011;11:1693–701.
9. *Xing Y, Bronstein Y, Ross MI i sur.* Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: A meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2011;103:129–42.
10. *Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ i sur.* Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006;355:1307–17.
11. *Strobel K, Dummer R, Husarik DB, Pérez Lago M, Hany TF, Steinert HC.* High-risk melanoma: Accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases. Radiology 2007;244:566–74.
12. *Perng P, Marcus C, Subramaniam RM.* 18F-FDG PET/CT and melanoma: Staging, immune modulation and mutation-targeted therapy assessment, and prognosis. Am J Roentgenol 2015;205:259–70.
13. *Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U i sur.* Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: Experience with 250 consecutive patients. J Clin Oncol 2006;24:1178–87.
14. *Kaskel P, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Peter RU, Krähn G.* S-100 protein in peripheral blood: A marker for melanoma metastases. A prospective 2-center study of 570 patients with melanoma. J Am Acad Dermatol 1999;41:962–9.
15. *Palmer SR, Erickson LA, Ichetovkin I, Knauer DJ, Markovic SN.* Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. Mayo Clin Proc 2011;86:981–90.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja sarkoma

Prema Registru za rak, u Republici Hrvatskoj (RH) zapravo je nepoznata stopa učestalosti mekotkivnih i koštano-hrskavičnih sarkoma. U Registru su redovito smješteni pod tzv. „ostala" sijela i ubrajaju se u tzv. rijetke bolesti (javljaju se u manje od 5 ljudi na 100.000 stanovnika). Zbog toga se često neadekvatno prijavljuju (postoji histološki više od 50 podtipova mekotkivnih sarkoma). Prema dostupnoj literaturi, oko 1% ukupnih zloćudnih tumora u odrasloj populaciji jesu sarkomi, a čine čak 15 – 20% zloćudnih tumora u dječjoj dobi.[1]

Postoje dvije velike skupine sarkoma: mekotkivni sarkomi – nastaju u mekim tkivima tijela (mišić, masno

tkivo, krvne žile, živci...) te koštani sarkomi. Za većinu sarkoma još se ne znaju rizični čimbenici. Jedan od poznatih jest prethodna izloženost zračenju. Za neke se sarkome zna da su češći u djece (npr., rabdomiosarkomi), a za druge u nekim nasljednim bolestima, npr., neurofibromatoza tipa 1 i MPNST (*malignant peripheral nerve sheath tumor*). Neke genske bolesti imaju višu incidenciju pojedinih sarkoma, npr., retinoblastom, zatim Li-Fraumenijev sindrom, tuberozna skleroza itd.[2] (III)

Koštani se sarkomi također ubrajaju u rijetke tumore. Osteosarkomi i tumori iz skupine Ewingova sarkoma češći su u mlađoj životnoj dobi, dok su hondrosarkomi češći u starijoj. Od rizičnih čimbenika za osteosarkom važni su prethodno zračenje, Pagetova bolest kosti, nasljedni sindromi poput Li-Fraumenijeva sindroma, Wernerova sindroma, Rothmund-Thomsonova sindroma, Bloomova sindroma te nasljedni retinoblastom. Epidemiološki, tumori iz porodice Ewingova sarkoma vrlo se rijetko javljaju kod stanovnika Azije i Afrike.[3] (III)

U RH ne postoje nacionalni programi ranog otkrivanja mekotkivnih i koštanih sarkoma. Ti programi vjerojatno i nemaju opravdanje, s obzirom na incidenciju bolesti. Ne postoje ni povremene akcije osvješćivanja o sarkomima niti službeni referentni centar za njihovo dijagnosticiranje, liječenje i praćenje.

Bolesnika kojem je postavljena dijagnoza sarkoma (mekotkivnog ili koštanog) potrebno je liječiti i pratiti u centru s iskustvom, gdje postoji multidisciplinarni tim, odnosno patolog, kirurg, internistički onkolog, specijalist radioterapije i onkologije, specijalist za rehabilitaciju te ostali specijalisti koji imaju veliko iskustvo u radu sa sarkomima. Bolesniku s postavljenom dijagnozom mekotkivnog sarkoma treba uzeti detaljnu anamnezu: osobnu (izloženost zračenju, premaligna stanja i sl.), obiteljsku (sindromi u obitelji povezani sa sarkomima, zloćudne bolesti i sl.). Potrebno je obratiti pozornost na mjesto gdje je nastao sarkom, koliko je dugo nastajao, je li na navedenome mjestu prethodno bila kakva promjena, je li mjesto bilo izloženo kakvom zračenju. U slučaju kliničke sumnje na nasljedni sindrom, npr., neurofibromatozu tipa 1, mogući su daljnje gensko testiranje i obrada.[2] (III)

Pri postavljanju dijagnoze koštanog sarkoma potrebna je također daljnja obrada u centru s iskustvom, uz uzimanje detaljne osobne i obiteljske anamneze, zatim podataka o tome kada i gdje se pojavila bolna oteklina, postoji li osteoliza kosti i u kojoj se životnoj dobi bolest javila. Važne su i informacije o prethodnoj izloženosti zračenju i postojanju Pagetove bolesti kosti te nasljednih sindroma, kako bi se bolesnik mogao uputiti na daljnje gensko savjetovanje.[3] (III)

Svakog bolesnika sa sarkomom potrebno je detaljno klinički pregledati. Pri sumnji na koštani sarkom treba doznati podatke o mjestu nastanka otekline, zahvaćenoj kosti, duljini trajanja tegoba, pokretljivosti, statusu limfnih čvorova te općim simptomima (gubitak tjelesne mase, temperature, znojenje i sl.). Važan je parametar i životna dob kada je nastala tegoba. Tako je destruktivna masa u kosti u dobi < 5 godina najčešće neuroblastom ili eozinofilni granulom, a u dobi > 5 godina najčešće primarni tumor kosti, dok se > 40. godine života često radi o mijelomu ili rasadnici.[4,5] (III)

Pri sumnji na koštani tumor bolesnik se upućuje u centar koji ima multidisciplinarni tim za liječenje sarkoma radi daljnje obrade. U obzir treba uzeti i dobroćudne lezije, ovisno o dobi. Prvi je korak RDG snimka radi utvrđivanja koštane lezije. Zatim slijedi magnetska rezonancija (MR), a MSCT radi daljnjeg razjašnjenja kalcificiranih lezija.[4] (III)

Uzimanje uzorka primarnog tumora za patohistološku analizu može se raditi bilo otvorenom, tzv. kirurškom biopsijom, bilo biopsijom širokom iglom, uvijek u centru s multidisciplinarnim pristupom pri liječenju koštanih sarkoma. Kod otvorene biopsije treba paziti da se mjesto na koži i biopsijski kanal obilježe kako bi se za vrijeme definitivne operacije odstranili u cijelosti. Uzorak koji se uzima mora biti reprezentativan, prikladno spremljen, podoban za sve potrebne pretrage (histološke, imunohistokemiju, FISH, PCR...). Uzorak treba pregledati i obraditi patolog iskusan u radu sa sarkomima. Nalaz se opisuje prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2013. godine.[2,4] (III)

Za mekotkivne sarkome vrijede iste preporuke kao i za koštane. Obrada, dijagnostika i liječenje provode se u centrima gdje postoje multidisciplinarni timovi s iskustvom u liječenju mekotkivnih sarkoma. Nakon kliničkog pregleda i anamneze prva dijagnostička metoda je ultrazvuk (UZ) radi vizualizacije, uzimanja mjera i definiranja eventualnog mjesta biopsije. Zatim slijede MSCT i MR. Uzimanje biopsije širokom iglom standard je za periferne tumore, dok se za retroperitonealne tumore u načelu ne rade biopsije. Očekuje se da ju radi iskusni kliničar i da pritom obilježi mjesto biopsije kako bi se poslije moglo ekscidirati. Uzorak mora biti reprezentativan i spremljen tako da se mogu raditi sve pretrage (histologija, IHC, FISH...). Ako je tumor površinski i do 3 cm, može se izvesti kirurška ekscizija u cijelosti. Uzorak treba pregledati i obraditi iskusan patolog i napisati nalaz prema klasifikaciji SZO-a iz 2013. Stupanj zloćudnosti opisuje se prema klasifikaciji FNCLCC-a (*Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer*), koja ima tri gradusa, od 1 – niski stupanj, do 3 – visoki stupanj zloćudnosti. Temelji se na tri parametra: stupnju diferencijacije, postotku nekroze i broju mitoza.[2,6] (III)

Nakon biopsije i postavljanja odgovarajuće dijagnoze koštanih sarkoma potrebno je napraviti procjenu proširenosti bolesti, tzv. *staging*. Opseg primarnog tumora i rasadnice važni su prognostički parametri. Standardne su metode RDG dijagnostika, scintigrafija kosti i CT.

Slične preporuke vrijede i za mekotkivne sarkome. Za neke podtipove potrebno se osvrnuti i na limfne čvorove (*clear cell*, epiteloidni tumori), a za druge i na mozak (*alveolar soft part sarcoma*, *angiosarcoma*) ili kralježničnu moždinu (*myxoid round cell liposarcoma*). Magnetska rezonancija, scintigrafija i PET imaju ulogu u *stagingu* i praćenju odgovora na terapiju.

FDG-PET/CT koristan je u *stagingu* osteosarkoma i mekotkivnih sarkoma visokoga gradusa, posebno Ewingova sarkoma, rabdomiosarkoma, leiomiosarkoma, osteosarkoma, pleomorfnog sarkoma, sinovijalnog sarkoma i miksoidnog liposarkoma. Posebno je koristan u bolesnika s metastatskim sarkomom, koji se razmatraju za metastazektomiju jetre ili pluća. SUVmaks. (standardizirana vrijednost akumulacije) prognostički je čimbenik preživljenja.[7] (IIB)

FDG-PET bolji je od MR-a u detekciji rasadnica u limfne čvorove i koštanih rasadnica (osjetljivost 90% : 82%). U slučaju Ewingova sarkoma nadmoć FDG-PET-a u odnosu prema scintigrafiji skeleta još je znatnija (osjetljivost 88% : 37%).[8,9,10] (IIB)

FDG-PET posebno je koristan u detekciji intraosealnih *skip*-lezija, koje se teže razlikuju od fiziološke hematopoetske moždine vidljive na MR-u.[10] (IIB)

Osjetljivost FDG-PET-a za plućne rasadnice manja je u odnosu prema CT-u, jer malene lezije (< 5 mm) ne moraju nakupljati FDG (50% : 75%).[7] (IIB)

Ne postoje standardizirani laboratorijski testovi (biljezi) za koštane i mekotkivne sarkome. Kod koštanih sarkoma za procjenu aktivnosti bolesti korisni su alkalna fosfataza (ALP)[11] (IA) i laktat dehidrogenaza (LDH), a kod mekotkivnih sarkoma za to se određuje LDH.

S obzirom na to da kemoterapijski protokoli za liječenje sarkoma mogu oštetiti bubrežnu i srčanu funkciju, a kod koštanih sarkoma i sluh, prije liječenja valja izmjeriti renalne parametre (ureja, kreatinin, klirens kreatinina i urin) i napraviti UZ srca te audiogram.

Radi očuvanja plodnosti, prije početka liječenja i mekotkivnih i koštanih sarkoma, preporučuje se krioprezervacija sperme za muškarce, a za žene konzultacija s ginekologom u Centru za reprodukciju.[2,5] (III)

Mekotkivni sarkomi i koštani sarkomi – minimum dijagnostike:

1. bolesnik sa sumnjom na sarkom upućuje se na pregled u centar gdje postoji multidisciplinarni tim s iskustvom u liječenju sarkoma,
2. pri sumnji na postojanje nasljedne predispozicije (npr., neurofibromatoza tipa 1 i zloćudni tumor živčanih ovojnica) bolesnik se upućuje u gensko savjetovalište,
3. standardna laboratorijska obrada uključuje krvnu sliku, osnovnu biokemiju, specijalnu biokemiju tipa LDH (laktat dehidrogenaza) te ALP-a (alkalna fosfataza). Ako se predviđa kemoterapija, potrebno je procijeniti i temeljnu srčanu i bubrežnu funkciju,
4. slikovne metode: pri obradi primarne lezije kod osteosarkoma provode se u prvom redu RDG, zatim MR i CT, a u obradi proširenosti bolesti ponajprije CT prsnog koša, trbuha i zdjelice. Kod mekotkivnih sarkoma, za primarne se lezije, ovisno o lokalizaciji, rabe UZ, CT i MR, a u procjeni proširenosti bolesti prvo CT,
5. uzimanje uzorka tkiva za PH dijagnostiku mora se napraviti u centru s iskustvom u dijagnostici, liječenju i praćenju sarkoma. Standard je biopsija širokom iglom ili otvorena kirurška biopsija, ovisno o vrsti tumora,
6. PET/CT, premda se ne rabi u rutinskoj dijagnostici, preporučuje se pri *stagingu* koštanih i mekotkivnih sarkoma visokoga gradusa, posebno u dijagnostici rasadnica u limfne čvorove i koštanih rasadnica.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016, Bilt. br. 39.
2. *ESMO/European Sarcoma Network Working Group.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25:iii102–12.
3. *Savage SA, Mirabello L.* Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. Sarcoma 2011;2011:1–13.
4. *ESMO/European Sarcoma Network Working Group.* Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25:iii113–23.
5. *Grimer R, Athanasou N, Gerrand C i sur.* UK Guidelines for the management of bone sarcomas. Sarcoma 2010;2010;1–14.
6. *Nystrom LM, Reimer NB, Reith JD i sur.* Multidisciplinary management of soft tissue sarcoma. Sci World J 2013;2013:1–11.
7. *Fuglø HM, Jørgensen SM, Loft A, Hovgaard D, Petersen MM.* The diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT in the initial assessment of high-grade bone and soft tissue sarcoma. A retrospective study of 89 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012; 39:1416–24.
8. *Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM i sur.* Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: Comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. Am J Roentgenol 2001;177:229–36.
9. *Quartuccio N, Fox J, Kuk D i sur.* Pediatric bone sarcoma: Diagnostic performance of ^{18}F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow-up. Am J Roentgenol 2015;204:153–60.
10. *Völker T, Denecke T, Steffen I i sur.* Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: Results of a prospective multicenter trial. J Clin Oncol 2007;25:5435–41.
11. *Ren HY, Sun LL, Li HY, Ye ZM.* Prognostic significance of serum alkaline phosphatase level in osteosarcoma: A meta-analysis of published data. Biomed Res Int 2015;2015:1–11.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja tumora SŽS-a

Prema Registru za rak, u Republici Hrvatskoj od tumora središnjega živčanog sustava (SŽS) u 2014. godini oboljelo je 255 muškaraca i 210 žena.[1]

Prema dobnoj distribuciji, primarni tumori mozga najčešći su u dobi od 60 do 74 godine, dok je drugo najčešće razdoblje u djetinjstvu, u dobi od 5 do 10 godina.[1]

Primarni tumori mozga čine oko 2% novotvorina, dok se sa sekundarizmima mozga udio povećava i do 5%. Udio metastatskih tumora mozga sve je veći te iznosi 40 do 60% ukupnog broja svih moždanih tumora.

Među primarnim tumorima mozga najučestaliji su gliomski tumori visokog stupnja zloćudnosti, zatim slijede meningeomi pa mezenhimalni tumori.[2]

Endogeni čimbenici rizika od nastanka tumora mozga jesu dob viša od 60 godina te genski i nasljedni čimbenici. Od ostalih čimbenika rizika spominje se izloženost kemijskim spojevima poput policikličkih ugljikohidrata, ioniziraućeg zračenja, a mišljenja oko mogućega negativnog utjecaja radiovalova te prekomjerne izloženosti mobilnim telefonima dosta su prijeporna.

Zbog svega navedenoga ne postoji program ranog otkrivanja tumora mozga.

Klinička slika odlučujući je čimbenik za provođenje dijagnostičke obrade kojom će se potvrditi radi li se o tumorskom procesu SŽS-a. Pojava simptoma može biti nagla ili vrlo postupna te nespecifična, ovisno o smještaju i veličini samog procesa te njegovu kompresivnom učinku na okolno tkivo mozga.

Vodeći simptomi jesu glavobolja, epileptička ataka te promjene u ponašanju i karakteru bolesnika.[3] Također, može doći do poremećaja kognitivnih funkcija, poremećaja pamćenja, promjena temperamenta i dezorijentiranosti. Razvoj tumora mozga može se prezentirati pojavom neurološkog deficita, znakovima povišenja intrakranijalnog tlaka, uz razvoj zastojne papile, jakih glavobolja s povraćanjem i poremećaja svijesti.[4]

Potrebno je stoga uzeti detaljnu anamnezu i heteroanamnezu, klinički status bolesnika, uz detaljan neurološki pregled. Nakon toga donosi se odluka o CT-u mozga (s kontrastom, osim u slučaju kontraindikacije za primjenu kontrastnog sredstva). Dobiveni nalaz CT-a indicira eventualno širenje dijagnostike na MR mozga. Ovisno o nalazu, donosi se odluka o operaciji ili stereotaksijskoj biopsiji. Patohistološki nalaz (PH) određuje daljnju tera-

piju ili dijagnostički postupak, a na temelju odluke tima za liječenje tumora mozga.[5]

Bolesnike u kojih se slikovnim metodama postavi sumnja na rasadnice u mozgu ili se njihovo postojanje dokaže PH nalazom, a koji nemaju prije utvrđeno sijelo primarnog tumora, potrebno je dodatno dijagnostički obraditi.[6] Redoslijed i izbor pretraga ovise o brojnim čimbenicima: dobi, spolu, prisutnim simptomima i znakovima te PH nalazu koji nas određenim imunohistokemijskim biljezima može uputiti na primarno sijelo. FDG-PET/CT ne smatra se dijelom rutinske dijagnostičke obrade.

^{11}C-metionin (MET) (ciklotronski proizveden kratkoživući obilježivač) i ^{18}F-fluoretiltirozin (FET) bolji su pri definiranju opsega tumora u glioma niskog i srednjega gradusa u usporedbi s FDG-om, budući da FDG zbog visoke akumulacije u korteksu mozga ima ograničenu uporabu.[7] (IIA) MET i FET nisu dostupni u našim PET/CT centrima.

U posljednje se vrijeme pri *stagingu* tumora počeo rabiti ^{18}F-kolin-PET/CT koji, zbog svoje visoke specifičnosti za proliferativnu aktivnost tumora, pruža dodatne informacije o njegovu gradusu.[8] (IIA) Dostupan je u PET/CT centrima u Hrvatskoj.

Svakako najveći doprinos u detekciji, *stagingu* i funkcionalnoj karakterizaciji tumora mozga očekuje se od PET/MR-a.[9] (III)

Tumori SŽS-a – minimum dijagnostike:

1. bolesnik s glavnim simptomima koji upućuju na tumor mozga upućuje se na pregled neurologu ili u hitnu službu ako dobije nagle simptome povišenja intrakranijalnog tlaka,
2. učiniti CT mozga,
3. ako nalaz CT-a upućuje na tumorski proces, potrebni su pregled neurokirurga te odluka o MR-u mozga,
4. nakon biopsije i PH nalaza potreban je sastanak multidisciplinarnog tima radi odluke o nastavku liječenja,
5. tim donosi odluku i o eventualnom proširivanju dijagnostičkih postupaka,
6. FDG-PET/CT nije indiciran u rutinskoj obradi, ^{18}F-kolin-PET/CT može se razmotriti.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016, Bilt. br. 39.
2. *Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A.* Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9–29.
3. *Patchell RA.* The management of brain metastases. Cancer Treat Rev 2003;29:533–40.
4. *Pignatti F, van den Bent M, Curran D i sur.* Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. J Clin Oncol 2002;20:2076–84.
5. *Ostrom QT, Gittleman H, Farah P i sur.* CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. Neuro Oncol 2013;15:ii1–56.
6. *Laws ER, Parney IF, Huang W i sur.* Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. J Neurosurg 2003;99:467–73.
7. *Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO.* Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: Systematic review and meta-analysis. Neuro Oncol 2016;18:426–34.
8. *Giovannini E, Lazzeri P, Milano A, Gaeta M, Ciarmiello A.* Clinical applications of choline PET/CT in brain tumors. Curr Pharm Des 2015;21:121–7.
9. *Weber WA.* PET/MR imaging: A critical appraisal. J Nucl Med 2014; 55(Suppl. 2):56S–58S.

Smjernice za provođenje minimuma dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja raka glave i vrata

Prema Registru za rak, u Hrvatskoj su 2014. godine 8% svih novootkrivenih slučajeva zloćudnih bolesti činili karcinomi glave i vrata (u više od 90% slučajeva histološki se radi o karcinomima pločastih stanica). Ukupno je zabilježeno 890 novih slučajeva karcinoma glave i vrata (najčešći je bio larinks s 313 novootkrivenih slučajeva), od kojih 746 u muškaraca i 144 u žena. Karcinomi glave i vrata pretežno su bolest muškaraca i samo od karcinoma larinksa umrlo je 2014. godine ukupno 179 muškaraca.[1]

Čimbenici rizika od nastanka karcinoma glave i vrata uključuju uglavnom okolišne čimbenike, od kojih su najvažniji pušenje i učestala konzumacija alkohola.[2] Postoji snažna povezanost između trajne infekcije visokorizičnim podtipovima humanog papiloma virusa (osobito tipom 16) i rizika od nastanka karcinoma pločastih stanica glave i vrata.[3]

U bolesnika s potvrđenim karcinomom glave i vrata potrebno je uzeti temeljitu anamnezu da bi se utvrdilo postojanje čimbenika rizika koji su mogli pridonijeti nastanku zloćudne bolesti. Valja imati na umu da je epitel čitavog aerodigestivnog trakta izložen štetnim utjecajima pušenja i konzumacije alkohola te da se u bolesnika s tumorima glave i vrata češće mogu razviti druge primarne zloćudne bolesti (glave i vrata na drugoj lokalizaciji, jednjaka, želuca, pluća).

Bolesnik se upućuje na pregled otorinolaringologu, s obzirom na anatomsku specifičnost regije glave i vrata te potrebu primjene fiberendoskopije radi utvrđivanja lokalizacije, lokalne proširenosti i eventualnog postojanja sinkronih tumora različitih regija glave i vrata.

Svakog bolesnika s dokazanim karcinomom glave i vrata treba laboratorijski obraditi, uključujući kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu te minimalno RDG srca i pluća, radi probira na primarni ili sekundarni rak pluća. Rendgenogram srca i pluća svakako treba učiniti inicijalno, ali kada se radi inicijalni CT glave i vrata, gotovo se uvijek nadopuni i CT-om prsnog koša. Bolesnici s karcinomima glave i vrata često su i u rizičnoj skupini za razvoj raka pluća pa je radi probira na primarni karcinom i zbog eventualnog postojanja sekundarnih lezija preporučljivo učiniti i CT prsnog koša.

Bolesnik se upućuje na pregled onkologu radi procjene optimalnog modaliteta primarnog liječenja i procjene potrebe za dodatnom dijagnostičkom obradom.

Kompjutorizirana tomografija i MR komplementarne su pretrage u prijeoperacijskoj dijagnostici tumora glave i vrata.[4] Sve bolesnike s rakom glave i vrata preporučuje se uputiti na CT glave i vrata radi procjene veličine i lokalizacije tumora i njegova odnosa prema važnim okolnim strukturama.[5] Prema preporuci otorinolaringologa, CT se može nadopuniti MR-om (u bolesnika s tumorima orofarinksa, u bolesnika kod kojih postoji sumnja na infiltraciju tumorskim procesom živaca, krvnih žila, baze lubanje, cervikalne kralježnice ili orbite).[6,7] (IIA)

PET/CT preporučuje se pri *stagingu* tumora, u bolesnika kod kojih postoji nesigurnost o proširenosti bolesti konvencionalnim slikovnim metodama te u *stagingu* bolesnika s visokim rizikom od diseminacije. U dijagnostici proširenosti planocelularnog karcinoma glave i vrata PET/CT je bolji od konvencionalnih metoda oslikavanja;

osjetljivost i specifičnost PET/CT-a iznose 89,3% i 89,5%, dok su za konvencionalne metode oslikavanja osjetljivost i specifičnost 71,6% i 78%.[8,9,10] (IIA)

Također, PET/CT preporučuje se za identificiranje primarnog sijela bolesti u bolesnika koji se prezentiraju rasadnicama planocelularnog karcinoma u limfnim čvorovima vrata, u kojih drugim metodama nije nađen primarni tumor. PET/CT otkriva primarni tumor u 50% bolesnika.[11] (IIA)

Rak glave i vrata – minimum dijagnostike:

1. bolesnik se upućuje na pregled otorinolaringologu radi uzimanja uzorka za patohistološku potvrdu i procjene lokalne proširenosti bolesti,
2. bolesnik s histološki dokazanim karcinomom glave i vrata upućuje se na pregled onkologu,
3. laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijsku obradu,
4. valja učiniti RDG srca i pluća,
5. prijeoperacijska slikovna obrada treba uključivati CT glave i vrata, a preporučljivo je učiniti i CT prsnog koša. Prema preporuci otorinolaringologa, pretraga se može nadopuniti MR-om.
6. PET/CT nije indiciran u rutinskoj prijeoperacijskoj obradi, ali se preporučuje u *stagingu* bolesnika s visokim rizikom od diseminacije.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: HZJZ; 2016, Bilt. br. 39.
2. *Decker J, Goldstein JC.* Risk factors in head and neck cancer. N Engl J Med 1982;306:1151–5.
3. *Gillison ML, Koch WM, Capone RB i sur.* Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92(9):709–20.
4. *Kaanders JH, Hordijk GJ; Dutch Cooperative Head and Neck Oncology Group.* Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. Radiother Oncol 2002;63:299–307.
5. *Abraham J.* Imaging for head and neck cancer. Surg Oncol Clin N Am 2015;24:455–71.
6. *Hagiwara M, Nusbaum A, Schmidt BL.* MR assessment of oral cavity carcinomas. Magn Reson Imaging Clin N. Am 2012;20: 473–94.
7. *Zhang SX i sur.* Comparison of SPECT/CT, MRI and CT in diagnosis of skull base bone invasion in nasopharyngeal carcinoma. Biomed Mater Eng 2014;24:1117–24.
8. *Rohde M i sur.* 18F-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2014;50:2271–9.
9. *Lonneux M i sur.* Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter prospective study. J Clin Oncol 2010;28:1190–5.
10. *Cacicedo J i sur.* Should PET/CT be implemented in the routine imaging work-up of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma? A prospective analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:1378–89.
11. *Johansen J i sur.* Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. Head Neck 2008;30:471–8.

Popis sijela tumora za koja su priređene preporuke HDIO-a

Kliničke preporuke HDIO-a namijenjene svim profilima specijalista uključenim u dijagnostičku obradu novootkrivenih bolesnika sa zloćudnom bolešću (liječnicima obiteljske medicine, internističkim onkolozima, radioterapijskim onkolozima, gastroenterolozima, urolozima, kirurzima, ginekolozima, radiolozima, specijalistima nuklearne medicine) priređene su za rak bubrega, debelog crijeva, dojke, gušterače, jajnika, jednjaka, jetre, maligni melanom, rak mokraćnog mjehura, NEN, planocelularni rak glave i vrata, rak pluća, prostate, sarkome, tumore središnjega živčanog sustava, testisa, tijela maternice, vrata maternice, završnog crijeva, želuca i rak žučnih vodova.

Dodatak 1 – Popis koordinatora izrade smjernica prema sijelu tumora

Rak bubrega – Željko Vojnović
Rak dojke – Filip Grubišić Čabo
Rak gušterače – Juraj Prejac
Rak jajnika – Mislav Čonkaš
Rak tijela maternice – Ljubica Vazdar
Rak vrata maternice – Ljubica Vazdar
Rak jednjaka – Mirjana Pavlović
Rak želuca – Mirjana Pavlović
Rak žučnih vodova – Irma Goršić
Rak testisa – Mislav Čonkaš
Rak jetre – Juraj Prejac
Rak debelog i završnog crijeva – Mirjana Pavlović
Maligni melanom – Davorin Herceg
Sarkomi – Davorin Herceg
Tumori SŽS-a – Tonko Herceg
Rak mokraćnog mjehura – Željko Vojnović
NEN – Ljubica Vazdar
Planocelularni rak glave i vrata – Mirjana Pavlović
Rak pluća – Marko Jakopović
Rak prostate – Dragan Trivanović

Dodatak 2 – Kategorizacija razina dokaza

IA Dokaz proizišao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija
IB Dokaz proizišao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije
IIA Dokaz proizišao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije
IIB Dokaz proizišao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa
III Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija poput usporednih studija, korelacijskih studija ili studija parova (engl. *case control study*)
IV Dokaz proizišao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili oboje

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-10

SMJERNICE ZA KLINIČKU PREHRANU KOD UPALNIH BOLESTI CRIJEVA*

GUIDELINES FOR CLINICAL NUTRITION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE*

ŽELJKO KRZNARIĆ, DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, DINA LJUBAS KELEČIĆ, ANTE TONKIĆ, SILVIJA ČUKOVIĆ-ČAVKA, BRANKICA MIJANDRUŠIĆ-SINČIĆ, VIKTOR DOMISLOVIĆ, TAJANA PAVIĆ, ANA BARIŠIĆ, MARKO BANIĆ, BORIS VUCELIĆ**

Deskriptori: Upalne bolesti crijeva – epidemiologija, komplikacije, liječenje; Chronova bolest – epidemiologija, komplikacije, liječenje; Ulcerozni kolitis – epidemiologija, komplikacije, liječenje; Malnutricija – etiologija, liječenje, prevencija; Nutritivni status; Nutritivne potrebe; Enteralna prehrana; Parenteralna prehrana; Nutritivna potpora; Prehrambeni dodaci; Unos energije; Hrvatska; Smjernice

Sažetak. Dijetoterapija i klinička prehrana zauzimaju važno mjesto u liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva (UBC). Nutritivna potpora važna je komponenta liječenja pacijenata s UBC-om, a uključuje prevenciju i liječenje svih oblika malnutricije. Potvrđenu malnutriciju u bolesnika s upalnim bolestima crijeva treba adekvatno zbrinjavati jer pogoršava prognozu, stupanj komplikacija, mortalitet i kvalitetu života bolesnika. Enteralna je prehrana izuzetno važan dio nutritivnog liječenja u upalnim bolestima crijeva, a u pojedinim situacijama ima značenje primarne terapije. Parenteralna prehrana ima mjesto u liječenju upalnih bolesti crijeva, i u akutnim situacijama i u kroničnom liječenju bolesnika sa sindromom kratkog crijeva. U izradi ovih smjernica sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva i Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara. Utemeljene su na dokazima, prema sustavu GRADE (engl. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), koji uz snagu dokaza opisuje i razinu preporuke. Temeljni zaključci ovih smjernica odnose se na prepoznavanje malnutricije u ovoj skupini bolesnika, određivanje nutritivnih potreba, nadoknadu ključnih nutrijenata i farmakonutrijenata, primjenu različitih modaliteta artificijalne prehrane te specifičnosti perioperativne prehrane.

Desriptors: Inflammatory bowel diseases – complications, epidemiology, therapy; Crohn disease – complications, epidemiology, therapy; Colitis, ulcerative – complications, epidemiology, therapy; Malnutrition – etiology, prevention and control, therapy; Nutritional status; Nutritive requirement; Enteral nutrition; Parenteral nutrition; Nutritional support; Dietary supplements; Energy intake; Croatia; Practice guidelines as topic

Summary. Diet therapy and clinical nutrition have a significant place in the treatment of patients with inflammatory bowel disease (IBD). Nutritional support is an important component of medical therapy in patients with IBD, and includes the prevention and treatment of all forms of malnutrition. Confirmed malnutrition in patients with inflammatory bowel disease should be treated adequately as it exacerbates prognosis, degree of complications, mortality and quality of life of a patient. Enteral nutrition is an extremely important part of nutritional therapy in inflammatory bowel diseases, and in some situations it has the meaning of primary therapy. Parenteral nutrition has its place in nutrition therapy of inflammatory bowel disease, both in acute and chronic treatment of patients with short bowel syndrome. Representatives of the Croatian Society of Clinical Nutrition Croatian Medical Association, Croatian Society of Mucosal Immunology Croatian Medical Association, Croatian Society of Gastroenterology and Croatian Society of Nutritionists and Dietitians participated in the development of these guidelines. They are evidence-based, according to the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) system which, with the strength of evidence, also describes the level of recommendation. The basic conclusions of these guidelines relate to the assessment of malnutrition in this group of patients, the determination of nutritional needs, the replacement of key nutrients and pharmaconutrients, the application of various artificial nutrition modalities and the specificities of perioperative nutrition.

Liječ Vjesn 2018;140:106–119

* Smjernice Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva te Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara

** **Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.; Dina Ljubas Kelečić, mr. pharm.; Ana Barišić, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; doc. dr. sc. Silvija Čuković-Čavka, dr. med.; Viktor Domislović, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Brankica Mijandrušić-Sinčić, dr. med.), **Klinički odjel za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Ante Tonkić, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava** (prof. dr. sc. Marko Banić, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice** (doc. dr. sc. Tajana Pavić, dr. med.), **Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ž. Krznarić, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr

Primljeno 12. ožujka 2018., prihvaćeno 5. travnja 2018.

Ulcerozni kolitis (UC) i Crohnova bolest (CB) pripadaju skupini kroničnih upalnih bolesti crijeva (UBC) koje su karakterizirane upalnim promjenama sluznice i/ili stijenke crijeva, crijevnim i/ili izvancrijevnim manifestacijama uz izmjene remisije i relapsa bolesti. Ove bolesti dovode do znatnog morbiditeta, ali i povišenog mortaliteta. Danas se prati porast incidencije i prevalencije upalnih bolesti crijeva koje su zbog svoje kronične prirode i potrebe za cjeloživotnim liječenjem i praćenjem upalne aktivnosti velik dijagnostički i terapijski izazov. Povezanost hrane i pojave upalnih bolesti crijeva opsežno je istraživana, a brojne namirnice, prehrambene tvari i modaliteti prehrane istraživani su kao potencijalni čimbenik rizika od razvoja bolesti. Općenito je uočeno da su prozapadnjački način života s velikim udjelom „brze hrane“ i velike količine slatke hrane, s malo vlakana i prekomjernim unosom omega-6 masnih kiselina, povezani s visokom incidencijom upalnih bolesti crijeva.[1]

U epidemiološkim studijama prati se porast incidencije i prevalencije UBC-a u svijetu. Porast incidencije ulceroznog kolitisa redovito prethodi porastu incidencije Crohnove bolesti. U Europi se najviša incidencija opisuje u Skandinaviji, a Farski otoci imaju najvišu incidenciju upalnih bolesti crijeva na svijetu. Procjena raspona prevalencije za Europu iznosi za UC 4,9 – 505 na 100.000 stanovnika, a za CB 0,6 – 322 na 100.000 stanovnika. Procjena godišnje stope incidencije za Europu iznosi za UC 24,3 na 100.000 osoba-godina, a za CB iznosi 12,7 na 100.000 osoba-godina.[2] Procjenjuje se da u Europi od upalnih bolesti crijeva boluje 0,3% ili 2,5 – 3 milijuna njezinih stanovnika.[3,4] U Hrvatskoj je do sada objavljeno šest epidemioloških studija, a najviša je opisana incidencija u Primorsko-goranskoj županiji (7,0/100.000 za Crohnovu bolest i 4,3/100.000 za ulcerozni kolitis).[5] Bolest se javlja podjednako u oba spola, najčešće od drugog do četvrtog desetljeća života te je učestalost UBC-a veća u urbanoj nego u ruralnoj populaciji.[2]

Evaluacija kvalitete života oboljelih od UBC-a sve se više razmatra kao rutinska komponenta dijela medicinske skrbi. Za tu su svrhu razvijeni i validirani brojni upitnici koji uključuju ne samo simptome povezane s UBC-om, već i fizičku, emotivnu i socijalnu komponentu. Razvijeni su alati kao što su HR-QoL (*The Health-related quality of life*), IBDQ (*The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), SIBDQ (*The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) te specifični dječji upitnik IMPACT-III i mnogi drugi.[6,7] Radi se o procjeni stupnja adaptacije bolesnika na bolest i mjerenju subjektivnoga zdravstvenog statusa te utjecaja bolesti na svakodnevne aktivnosti.[6,8,9]

Cilj je terapije UBC-a smanjenjem aktivnosti upale smanjiti simptome i znakove, što u najboljem slučaju može dovesti do dugotrajne remisije i sniženog rizika od komplikacija. Dva osnovna načela terapije jesu terapija lijekovima i kirurški zahvat. Temelj liječenja upalnih bolesti crijeva čini farmakoterapija. Kirurško liječenje česta je opcija liječenja, u prvom redu brojnih akutnih ili kroničnih komplikacija. Klasična terapija lijekovima uključuje nespecifične protuupalne lijekove koji se najčešće rabe u početnim fazama liječenja, a u tu skupinu pripadaju aminosalicilati i glukokortikoidi. Dugotrajna je primjena glukokortikoida u liječenju upalnih bolesti crijeva kontraindicirana, u prvom redu zbog brojnih komplikacija. Antibiotici (ciprofloksacin i/ili metronidazol) primjenjuju se u specifičnim kliničkim situacijama, primjerice, u perianalnom tipu Crohnove bolesti. Imunosupresivi djeluju na različitim razinama imunosnog sustava. Primjenjuju se u pokušaju održavanja dugotrajne remisije, a u tu skupinu ubrajaju se azatioprin i metotreksat.

Takozvana biološka terapija sve se češće primjenjuje u bolesnika s teškim oblicima bolesti rezistentnima na standardnu terapiju. U biološku terapiju ubrajaju se anti-TNF-lijekovi (infliksimab, biosimilari infliksimaba, adalimumab, golimumab), antiintegrinska protutijela (vedolizumab), anti IL-12/23-protutijela (ustekinumab). Danas još dominira strategija liječenja koja razumijeva postupno uvođenje djelotvornijih linija lijekova ako izostane odgovor na prethodnu terapiju. Rano uvođenje biološke terapije u pacijenata koji su identificirani kao visokorizični za razvoj agresivne forme bolesti i komplikacija prihvaćena je opcija liječenja. Ipak, učestalije uvođenje biološke terapije u ranoj fazi bolesti ograničeno je nedostatkom kliničkih pokazatelja i laboratorijskih biomarkera kojima bi se s velikom sigurnošću rano identificirali potencijalni oblici agresivnog oblika bolesti. Primjena biološke terapije nalaže osobitu pozornost zbog mogućih komplikacija (oportunističke infekcije, maligne bolesti).

Ciljevi i način rada

Godine 2010. u Liječničkom vjesniku objavljene su Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti koje su prvi put sažele osnovne činjenice o uvođenju i provođenju enteralne prehrane u bolesnika oboljelih od Crohnove bolesti u Hrvatskoj. Svjesni nužnosti definiranja smjernica za čitav patološki spektar upalnih bolesti crijeva te sve modalitete nutritivne potpore, osnovali smo novu radnu skupinu i organizirali izradu novih smjernica. Autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva te Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara) organizirali izradu smjernica koje predstavljamo u ovom tekstu.

Smjernice su izrađene da bi upozorile na specifičnosti nutritivne potpore u bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Radna verzija smjernica prikazana je 29. svibnja 2017. u Zagrebu. Konačni je tekst revidiran tijekom siječnja, veljače i ožujka 2018., uz prihvaćanje primjedaba članova radne skupine pristiglih e-poštom. U završnoj, otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 9. ožujka 2018. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva, Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara, kao i stručnjaci iz Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice, Kliničkoga bolničkog centra Split te Medicinskog i Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Splitu i Rijeci. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza iz baza Medline, EMBASE i Cochrane Library te u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade Smjernice za kliničku prehranu kod upalnih bolesti crijeva. Zaključci smjernica prikazani su u skladu s metodologijom GRADE kao snaga dokaza te razina preporuke radne skupine.

Sličan model izrade smjernica primijenjen je i pri izradi Hrvatskih smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseli-

ne i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije,[10] Hrvatskih smjernica za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti,[11] Hrvatskih smjernica za prehranu osoba starije dobi (1. i 2. dio),[12,13] Hrvatskih smjernica za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije,[14] Hrvatskih smjernica za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika,[15] Smjernica za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih[16] te Smjernica za rano prepoznavanje, dijagnostiku i terapiju neurogene orofaringealne disfagije.[17]

Povezanost prehrane i upalnih bolesti crijeva

Najveći izazov u istraživanju povezanosti prehrane i nastanka UBC-a jest potreba za prikupljanjem informacija o prehrani prije nastanka bolesti. Upravo tom problemu pristupilo je nekoliko velikih longitudinalnih istraživanja koja su prikupljanjem brojnih podataka omogućila proučavanje prehrane kao čimbenika rizika u UBC-u. Rezultati tih studija konzistentni su i upućuju na niži rizik od UBC-a u osoba koje konzumiraju više voća i povrća te na viši rizik u osoba koje konzumiraju manje voća i povrća, a više masnoća životinjskog podrijetla i šećera.[18–21] Podaci iz kohorte *Nurses' Health Study* dali su posebno važan znanstveni doprinos. Unos vlakana, i to u najvišoj kvintili s medijanom unosa od 24,3 g na dan, bio je povezan sa znatnim sniženjem rizika od CB-a, najviše za vlakna podrijetlom iz voća, a manje podrijetlom iz povrća. Drugi izvori vlakana poput cjelovitih žitarica i mahunarki nisu pokazali povezanost s promjenom rizika u CB-u. S druge strane, ukupan unos dijetalnih vlakana i unos vlakana iz specifičnih izvora nisu bili znatno povezani s rizikom u UC-u.[18] U metaanalizi 14 studija parova (engl. *case control study*) konzumacija povrća bila je negativno povezana s rizikom od UC-a, dok je za CB negativna povezanost bila prisutna u podskupini studija iz Europe. Veća konzumacija voća i povrća bila je negativno povezana s rizikom od UC-a i CB-a.[22] Obrazac prehrane u mlađoj životnoj dobi može također biti važan u razumijevanju i određivanju rizika obolijevanja od UBC-a. Prema *Nurses' Health Study*, prehrana bogatija voćem, povrćem i ribom u razdoblju srednjoškolskog obrazovanja bila je povezana s više od 50% nižim rizikom od pojave CD-a u odrasloj dobi.[23] Proučavanjem unosa masnoća te različitih vrsta masti i masnih kiselina kao rizičnih čimbenika za obolijevanje od UC-a i CB-a kohorta *Nurses' Health Study* nije našla povezanost kumulativnog unosa ukupnih masnoća, zasićenih masnoća, nezasićenih masnoća, omega-6 i omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina s rizikom od CB-a i UC-a nakon prilagodbe za energetski unos, no ipak, veći unos dugolančanih omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina bio je povezan s tendencijom sniženja rizika od UC-a, dok je dugotrajni veliki unos transnezasićenih masnih kiselina bio povezan s tendencijom prema povišenoj incidenciji UC-a.[19] Studija parova u studiji EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) pokazala je da je omega-6 višestruko nezasićena masna kiselina, linoleinska kiselina, u svojoj najvišoj kvartili unosa povezana s povišenim rizikom od UC-a.[20] Druga studija parova u studiji EPIC pokazala je da je omega-3 višestruko nezasićena masna kiselina, dokozaheksaenska kiselina, u svojoj najvišoj kvintili negativno povezana s razvojem CB-a.[24] Obje su studije pokazale trend porasta omjera izgleda s porastom kvartile, odnosno kvintile.

Niske razine vitamina D proučavane su kao čimbenik rizika od UBC-a, a nadomjesna je terapija pokazala potencijalne korisne učinke. Udaljenost od ekvatora korelira pozitivno s incidencijom UBC-a.[25] Djelomično objašnjenje za takvu povezanost jest manja izloženost suncu, koja dovodi do nižih razina vitamina D.[26] U kohorti *Nurses' Health Study* žene s najvišim razinama vitamina D imale su znatno niži rizik od CB-a.[27] Postoje ograničeni podaci o ulozi mikronutrijenata u patogenezi UBC-a. Cink iz prehrambenih namirnica mogao bi utjecati na rizik od UBC-a učincima na autofagiju, urođen i stečen imunosni odgovor te održavanje crijevne barijere. U kohortama *Nurses' Health Study I* i *Nurses' Health Study II*, uspoređujući osobe s unosom cinka manjim od dnevne preporučene doze (8 mg/dan) i one s većim unosom (od 8 do 16 mg/dan i više), pokazan je niži rizik od CB-a. Povezanost je bila jača za cink iz prehrambenih namirnica u odnosu prema dodacima prehrani.[28]

Podaci se slažu u činjenici da je prehrana bogata voćem i povrćem te omega-3 masnim kiselinama i siromašna omega-6 masnim kiselinama povezana s nižim rizikom od razvoja CB-a ili UC-a. Također, noviji podaci pokazuju da bi vitamin D i cink mogli imati zaštitni učinak na razvoj CB-a.[29]

Malnutricija i deficiti mikronutrijenata kod upalnih bolesti crijeva

Malnutricija se može javiti u UC-u i CB-u, ali znatno je veći problem u CD-u zbog mogućnosti zahvaćanja bilo kojeg dijela probavnog sustava, za razliku od UC-a koji je ograničen na debelo crijevo i ima malo izravnih učinaka na malapsorpciju. Prevalencija malnutricije povezane s UBC-om visoka je i može iznositi od 23% u izvanbolničkih pacijenata sve do 85% u hospitaliziranih zbog egzacerbacije bolesti te je učestalija u aktivnoj fazi bolesti, više u CB-u nego u UC-u. U UC-u i CB-u to je posljedica raznovrsnih čimbenika kao što su gubitak teka, izbjegavanje hrane zbog provociranja periumbilikalne boli i proljeva, malapsorpcija, maldigestija, povećane nutritivne potrebe, povećani gubici nutrijenata putem probavnog sustava, interakcija s lijekovima ili poslijeoperacijske komplikacije.[30–33]

Pothranjeni pacijenti s UBC-om imaju veću vjerojatnost hitne hospitalizacije te veću vjerojatnost hospitalizacije zbog infekcije. Osim toga, u hospitaliziranih pacijenata malnutricija je nezavisni čimbenik rizika od venske tromboembolije, neelektivnoga kirurškog zahvata, duljeg boravka u bolnici i povišene smrtnosti.[29] Težinu malnutricije u UBC-u određuju aktivnost bolesti, njezino trajanje i ekstenzija te kirurški zahvati, a osobito intenzitet upalnog odgovora koji potiče katabolizam i djeluje anoreksigeno. Pacijenti s CB-om u riziku su od malnutricije i u fazama remisije, dok pacijenti s UC-om razviju probleme uglavnom u aktivnoj fazi bolesti. Iako su pacijenti s UBC-om populacija visokog rizika od malnutricije, principi probira za malnutriciju, procjena i obrada pacijenata odgovaraju onima s drugim bolestima.

Procjena nutritivnog statusa trebala bi sjediniti procjenu prehrambenog unosa, klinički pregled, mjerenje objektivnih antropometrijskih i laboratorijskih parametara te kliničku prosudbu.[34–35]

Kako bi se brzo i kratkotrajno procijenio nutritivni rizik, sukladno preporuci ESPEN-a, može poslužiti i validirana

metoda NRS-2002, koja sjedinjuje pitanja o promjenama tjelesne mase i prehrambenog unosa. Osim toga, za procjenu se mogu iskoristiti i drugi alati poput *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) ili *Mini Nutritional Assessment* (MNA) u starijih.[36] Subjektivna općenita procjena nutritivnog statusa (engl. *Subjective Global Assessment* – SGA) također je koristan instrument za procjenu nutritivnog statusa oboljelih od upalnih bolesti crijeva.[37]

Nutritivna potpora važna je komponenta liječenja pacijenata s UBC-om i uključuje prevenciju i liječenje malnutricije. Ciljano i pragmatično poboljšanje nutritivnog statusa može na kraju poboljšati ishod pacijenata s UBC-om, stoga je logično provoditi probir i liječiti pothranjenost koristeći se primjereno educiranim multidisciplinarnim timom. Stupanj malnutricije obično korelira s aktivnošću bolesti te stoga dobra kontrola aktivnosti UBC-a pridonosi poboljšanju nutritivnog statusa oboljelih. Potvrđena malnutricija u bolesnika s upalnim bolestima crijeva treba se adekvatno zbrinjavati budući da pogoršava prognozu, stupanj komplikacija, mortalitet i kvalitetu života bolesnika. Osim uvriježenih opisa pothranjenosti ili malnutricije u užem smislu, u ovih se bolesnika posljednjih godina češće bilježe nutritivni problemi u obliku pretilosti i prekomjerne tjelesne mase te im stoga treba pristupati individualno i kontinuirano pratiti nutritivni status.

Velik broj bolesnika s UBC-om bilježi razne nutritivne deficite već u vrijeme postavljanja dijagnoze, koji se mogu znatno pogoršati tijekom napredovanja bolesti.[36] Nedostaju i makronutrijenti i mikronutrijenti, a bolesnici često imaju smanjenu mišićnu masu, manjak vitamina topljivih u vodi i mastima (B12, B6, folat, vitamini D, E, A, K), neadekvatan mineralni status (željezo, cink, magnezij, selen, kalcij, kalij).[38] Mehanizmi kojima dolazi do deficijencije mikronutrijenata slični su onima opisanima za malnutriciju. Smanjen je unos često povezan s restriktivnim dijetama propisanim od liječnika ili samih pacijenata.[38] Restriktivne dijete koje isključuju čitave skupine namirnica ne pružaju kliničku korist, već mogu dovesti do manjka brojnih mikronutrijenata.[39]

Zbog specifičnosti mjesta probave i apsorpcije različitih nutrijenata aktivnost i lokalizacija bolesti odredit će rizik od specifičnih deficijencija mikronutrijenata. Tako se manjak vitamina B12 može javiti u pacijenata s terminalnim ileitisom, a manjak kalcija i željeza u pacijenata u slučajevima zahvaćanja proksimalnog dijela tankog crijeva.[40] Nadalje, sličan princip vrijedi i za pacijente kojima su resecirali dio tankog crijeva: ovisno o duljini reseciranog crijeva i lokalizaciji, ti će pacijenti postati skloniji određenim deficijencijama. Potrebno je naglasiti da je u bolesnika s Crohnovom bolešću koji nisu primali adekvatnu nutritivnu potporu u duljem razdoblju potrebno poduzeti standardne mjere prevencije sindroma *refeeding*, s posebnim naglaskom na nadoknadu fosfata i tiamina.[29]

Energetske potrebe i sastav tijela bolesnika s upalnim bolestima crijeva

Postoji nekoliko studija koje su promatrale potrošnju energije u mirovanju (engl. *Resting Energy Expenditure* – REE) u pacijenata s UC-om. Povećanje metaboličke aktivnosti zabilježeno za vrijeme akutne faze bolesti u teškom relapsu UC-a u odnosu prema fazi remisije može se objasniti doprinosom sistemskog upalnog odgovora (vrućica, tahikardija) i smanjenjem tjelesne aktivnosti.[28,29,41] Znatno smanjenje unosa hrane često je u akutnoj fazi bolesti, što može dovesti do negativne energetske bilance. Mjerenje potrošnje energije u mirovanju u odraslih bolesnika s CD-om pokazalo je normalne vrijednosti, odnosno nije pokazana konzistentna poveznica između aktivnosti CB-a i potrošnje energije u mirovanju. Pacijenti s UBC-om nemaju povećanu potrošnju energije u mirovanju kao izravnu posljedicu svoje bolesti.[42] Iz toga proizlazi da su energetske potrebe bolesnika slične potrebama opće populacije te je potrebno osigurati nadoknadu energije u skladu s izračunima ili mjerenjima putem indirektne kalorimetrije. Pretilim bolesnicima s upalnim bolestima crijeva treba savjetovati kontrolirani gubitak tjelesne mase samo u fazama stabilne remisije i u skladu s medicinski opravdanim redukcijskim dijetama. U svih bolesnika potrebno je poticati naviku umjerene tjelesne aktivnosti, a kod bolesnika sa smanjenom mišićnom masom i snagom preporučuje se prikladna tjelesna aktivnost, kao i blago povećan unos proteina i farmakonutrijenata s anaboličkim djelovanjem.

Naime, pacijenti s UBC-om s vremenom razvijaju relativno smanjenje nemasne tjelesne mase (engl. *lean body mass*) i povećanje masnog tkiva. To se može dogoditi zbog dugotrajnog smanjenja unosa hrane, povećanja prometa i katabolizma proteina, crijevnih gubitaka nutrijenata tijekom faza aktivne bolesti ili zbog farmakološkog liječenja bolesti (npr., terapija glukokortikoidima).[29,43] Primjena enteralnih pripravaka kao terapija ili dodatna nutritivna potpora kod CD-a dovodi do smanjenja proteolize i povećanja nemasne tjelesne mase u djece i odraslih.[43,44]

Praćenje nutritivnog statusa može biti uspješno u procjeni pacijenata koji bi imali koristi od nutritivne potpore. Ne postoje dokazi da se dnevne potrebe proteina bolesnika s UBC-om razlikuju od zdravih kontrola, ali oslabljeni apetit i ograničen unos hrane relativno su česti, stoga je primjena količine od 1 g/kg tjelesne mase proteina na dan razumna, dok proteolitički i kataborički odgovor u aktivnoj upali opravdavaju primjenu količine od 1,2 do 1,5 g/kg tjelesne mase proteina na dan.[29]

Pacijenti s UBC-om podložni su deficijencijama mikronutrijenata zbog crijevnih gubitaka i neadekvatnog unosa. U trenutku davanja nutritivne potpore potrebno je također voditi računa o nedostatku mikronutrijenata i primjereno ih nadoknaditi. U interpretaciji krvnih nalaza mikronutrijenata i elemenata u tragovima potrebno je obratiti pozornost na serumske vrijednosti spojeva koji su pozitivni ili negativni reaktanti akutne faze upale, odnosno spojevi čije se razine mijenjaju ovisno o prisutnosti i intenzitetu upale. Primjerice, razine feritina i bakra više su, dok su razine folata, selena i cinka niže u stanjima upale.[29,38] Važno je naglasiti da status mikronutrijenata može biti narušen i u pacijenata koji su u kliničkoj remisiji i koji su naizgled dobro uhranjeni, što opravdava potrebu za rutinskim nadzorom i probirom na nedostatke mikronutrijenata.[38]

Anemija se smatra najčešćom ekstraintestinalnom manifestacijom UBC-a. Prevalencija anemija u UBC-u varira od 6 do 74% te se češće javlja u hospitaliziranih i u CD-u nego u UC-u. U pacijenata s UBC-om anemija povisuje morbiditet, stopu hospitalizacije, troškove i smrtnost.[45] Dodatak željeza u terapiji poboljšava kvalitetu života u bolesnika s upalnim bolestima crijeva, neovisno o kliničkoj aktivnosti bolesti.[46,47]

Procjena prisutnosti anemije trebala bi se raditi u svih pacijenata s UBC-om bez obzira na njihovu dob.[46] Tri glavna oblika anemije u UBC-u jesu anemija manjka željeza, anemija kronične bolesti i anemija miješanog tipa.

U većini slučajeva anemija povezana s UBC-om kombinacija je anemije manjka željeza i anemije kronične bolesti.[45] Dijagnostički kriteriji ovise o razini upale, a laboratorijski nalazi koje je potrebno pratiti jesu KKS, feritin i CRP. Za pacijente u remisiji mjerenja je potrebno raditi svakih 6 mjeseci do godinu dana, dok je za one u aktivnoj fazi potrebno ponavljati nalaze svaka 3 mjeseca. U pacijenata bez kliničkih, endoskopskih ili biokemijskih znakova akutne bolesti, razina feritina < 30 mg/L odgovarajući je kriterij za dijagnozu anemije manjka željeza. U prisutnosti upale razina feritina do 100 mg/L može odgovarati anemiji manjka željeza. U prisutnosti biokemijskih ili kliničkih znakova upale dijagnostički kriteriji za anemiju kronične bolesti jesu feritin > 100 mg/L i saturacija transferina < 20%. Kod anemije kombiniranog uzroka razine feritina iznose između 30 i 100 mg/L.[29,46]

Intravensko željezo pokazalo je veću učinkovitost u postizanju porasta hemoglobina od oralnog željeza: stopa prestanka uzimanja terapije zbog nuspojava ili netolerancije bila je niža, a učestalost gastrointestinalnih nuspojava bila je manja.[48] Prema zaključku smjernica ECCO, intravensko je željezo učinkovitije, brže djeluje i lakše se podnosi nego oralno željezo. Zaključak navedenih smjernica jest i taj da bi se intravensko željezo trebalo razmotriti kao prva linija liječenja u pacijenata s klinički aktivnim UBC-om, s prijašnjom intolerancijom na oralno željezo, u pacijenata s hemoglobinom < 100 g/L i u pacijenata koji iziskuju stimulaciju eritropoeze, dok se oralno željezo može upotrebljavati u pacijenata s blagom anemijom, čija je bolest klinički mirna i koji nisu pokazali netoleranciju na oralno željezo.[47] Nakon uspješne terapije anemije zbog nedostatka željeza ponovna terapija intravenskim željezom trebala bi započeti kad serumska razina feritina padne ispod 100 mg/L ili hemoglobina ispod 12 ili 13 g/dL, ovisno o spolu.[46]

Prevalencija manjka kalcija u odraslih osoba s CB-om iznosi otprilike 13% te 10% u pacijenata s UC-om. Manjak kalcija pridonosi smanjenoj mineralnoj gustoći kostiju i osteoporozi, što su česte komplikacije u pacijenata s UBC-om.[38] Važni rizični faktori za manju mineralnu gustoću kostiju u odrasloj populaciji pacijenata s UBC-om jesu niska koncentracija vitamina D u krvi, muški spol, azijska rasa, CB, nizak BMI i upotreba glukokortikoida.[41]

Deficijencija vitamina D češća je u odraslih osoba s aktivnom bolesti, osobito onih koje trebaju terapiju glukokortikoidima. Niska plazmatska razina 25-OH D povezana je s povišenim rizikom od kirurškog zahvata i hospitalizacije u CB-u i UC-u, a normalizacija razina 25-OH D povezana je s redukcijom rizika od kirurškog zahvata povezanog s CB-om.[49] Vitamin D ima važnu ulogu u regulaciji imunosnog sustava te je dokazano da visoke plazmatske razine 25-OH vitamina D snizuju rizik obolijevanja od UBC-a, osobito od CD-a, a nadoknada vitamina D, osim u povećanju mineralne gustoće kosti, mogla bi imati i terapijsku ulogu.[27,38]

Evaluacija deficijencije vitamina D preporučljiva je u pacijenata s UBC-om te je potrebno osigurati prikladnu nadoknadu kalcija i vitamina D, osobito u pacijenata liječenih steroidima. Ako je moguće, ograničena upotreba glukokortikoida može poslužiti kao način prevencije osteopenije.[29]

Vitamin B12 selektivno se apsorbira u distalnom dijelu ileuma zajedno s intrinzičnim faktorom iz želuca. U sistematskom pregledu literature iz 2014. bolesnici s neresciranim UC-om nisu predisponirali niskim vrijednostima vitamina B12, dok je prevalencija nedostatka B12 u CB-u iznosila od 5,6 do 38%. Resekcija distalnog dijela ileuma duža od 30 cm, bez obzira na zahvaćanje ileocekalne valvule, dovodi pacijenta u rizik od deficijencije vitamina B12, dok resekcija kraća od 20 cm obično nije povezana s nedostatkom vitamina B12. Rezultati resekcije od 20 do 30 cm nisu bili konzistentni.[50] Osim resekcije, CB s ekstenzijom u ileumu također može narušiti apsorpciju vitamina B12 zbog narušavanja integriteta i funkcije sluznice crijeva, no rezultati studija nisu sasvim konzistentni. Bez obzira na lokalizaciju CB-a, u stanju bez resekcije ileuma nije povišen rizik od manjka vitamina B12, no kod zahvaćanja 30 – 60 cm ileuma teško je isključiti ulogu i doprinos ekstenzije bolesti budući da u tim slučajevima može biti narušen Schillingov test.[50] Dijagnoza biokemijske deficijencije vitamina B12 temelji se na povezanosti niske razine serumskog kobalamina (< 148 pM) i funkcionalnih biomarkera poput homocisteina (> 15 mM) ili metilmalonske kiseline (> 270 mM), dok dijagnoza kliničke deficijencije vitamina B12 uključuje makrocitozu ili neurološke simptome.[29,50]

Prospektivna studija u trajanju od 2 godine zabilježila je prevalenciju deficijencije folata od 22,2% u bolesnika s CB-om, a 4,3% u bolesnika s UC-om.[51] Uzroci deficijencije folata u UBC-u mogu biti smanjen unos, malapsorpcija, pretjerana potrošnja folata zbog upale sluznice i upotreba lijekova. Kombinacija tih čimbenika također može biti odgovorna za manjak tog vitamina. Lijekovi su odgovorni za deficijenciju folata inhibicijom dihidrofolat reduktaze, enzima koji katalizira redukciju dihidrofolata u tetrahidrofolat, što je mehanizam djelovanja metotreksata, ili malapsorpciju folata čemu može biti uzrok sulfasalazin.[38]

Enteralna prehrana

Odluka o optimalnom načinu primjene artificijalne prehrane u pacijenata s UBC-om može biti kompleksna i uključivati više različitih aspekata kao što su sposobnost pacijenta za hranjenje, kapacitet apsorpcije gastrointestinalnog sustava, nutritivni status pacijenta i terapijski cilj (suportivni, terapija malnutricije, indukcija remisije, održavanje remisije).[29]

Enteralna prehrana primjenjuje se u oboljelih od upalnih bolesti crijeva, na sondu ili peroralno, kao jedina terapija (i tada kao jedina hrana), ili u svojstvu suportivne terapije uz istodobnu primjenu terapije lijekovima.

Oralni nadomjesni pripravci (*Oral nutritional supplements* – ONS) obično su prvi korak u suportivnoj terapiji te se upotrebljavaju kao dodatak normalnoj prehrani. Upotrebom ONS-a dodatni unos do 600 kcal/dan može biti postignut bez negativnog učinka na uobičajen unos hrane u odraslih.[29] Enteralna bi prehrana uvijek trebala imati prednost pred parenteralnom zbog niže incidencije teških komplikacija i nižih troškova. Osim toga, prisutnost nutrijenata u lumenu važan je trofični faktor za crijevnu sluznicu, može spriječiti translokaciju bakterija i sačuvati funkciju gastrointestinalnog trakta. Kontraindikacije za enteralnu prehranu jesu masivno krvarenje, perforacija crijeva, intestinalna opstrukcija i toksični megakolon.[38]

Vrste pripravaka

Polimerni pripravci nutritivno su kompletni, sadržavaju dušik u obliku intaktnih proteina, ugljikohidrate u obliku polimera glukoze, a lipide kao LCT (dugolančane triglyceride) ili kombinaciju LCT-a i MCT-a (srednjolančani triglyceridi). Osmolarnost polimernih pripravaka prihvatlji-

vo je niska, a najčešće su prihvatljiva okusa pa se mogu primjenjivati i peroralno. Polimerni pripravci imaju vrlo malo nuspojava, dobro su prihvaćeni od bolesnika te su cijenom pristupačni. Standardni polimerni enteralni pripravci s većim udjelom proteina zadovoljit će potrebe većine bolesnika kojima je potrebna enteralna prehrana.

Oligomerni pripravci sadržavaju proteine u hidroliziranom obliku (dipeptidi i tripeptidi, slobodne aminokiseline), ugljikohidrate u obliku parcijalno hidroliziranih maltodekstrina škroba, jednostavnih šećera, polimera glukoze ili škroba i mast u obliku LCT-a ili kombinacije LCT-a i MCT-a. Indicirani su u bolesnika s alergijama na hranu, kod maldigestije, egzokrine insuficijencije gušterače, sindroma kratkog crijeva i u bolesnika s crijevnim fistulama. Općenito, oligomerni enteralni pripravci preporučuju se u fazama aktivne upalne bolesti crijeva, u situacijama teške malapsorpcije i maldigestije te kod stenoza crijeva.[52]

Nekoliko je studija uspoređivalo učinak različitih vrsta enteralnih pripravaka (monomerni, oligomerni ili polimerni) u aktivnom CB-u. Cochraneova metaanaliza 10 studija nije pokazala statistički značajnu razliku između pacijenata liječenih monomernom i nemonomernom prehranom (oligomerna ili polimerna).[53] Također, druga prospektivna istraživanja i Cochraneovi pregledi nisu potvrdili bolju učinkovitost monomernih i oligomernih pripravaka u odnosu prema jeftinijim i okusom prihvatljivijim polimernim proizvodima, a nije utvrđen ni veći terapijski potencijal enteralne prehrane ovisno o sastavu proteina.[29,54–56]

Do sada je nutritivna potpora polimernim dijetama obogaćenima s TGF-β2 dala zadovoljavajuće rezultate u pedijatrijskoj populaciji. Pilot-studija na odrasloj populaciji pacijenata s CB-om pokazala je da bi enteralni pripravak obogaćen s TGF-β2 kao dodatkom standardnoj terapiji mogao imati zadovoljavajući terapijski učinak u pacijenata s blagim do umjereno aktivnim CB-om.[57] Druga studija usporedila je učinak enteralnog pripravka obogaćenog s TGF-β2 i mesalazina te nije dobila statistički značajnu razliku u sprječavanju relapsa, iako je enteralni pripravak obogaćen s TGF-β2 snizio stopu relapsa u većoj mjeri nego mesalazin.[58] Te dvije studije nisu randomizirane i kontrolirane placebom stoga su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdila točna uloga enteralnih pripravaka obogaćenih s TGF-β2 u odraslih bolesnika s CB-om radi dobivanja vrijednoga dodatnog alata u terapiji.

Enteralna prehrana u Crohnovoj bolesti

Prvi i temeljni zadatak u terapiji Crohnove bolesti jest liječenje aktivne bolesti i tu su glukokortikoidi još i sad najčešći lijek, stoga je i logično da je enteralna prehrana prvo uspoređena upravo s tom vrstom terapije i u toj ulozi. Tri metaanalize i Cochraneov pregled literature potvrdili su terapijsku vrijednost enteralne prehrane u indukciji remisije u odraslih bolesnika, ali je njezina učinkovitost ipak znatno manja od one glukokortikoida.[55,59–61]

Studije u pedijatrijskoj populaciji pokazale su sličnu učinkovitost steroida i isključive enteralne prehrane (engl. *exclusive enteral nutrition*), a u nekim je situacijama isključiva enteralna prehrana bolja od glukokortikoidne terapije.[62,63] Davanjem enteralne prehrane tijekom 6 do 8 tjedana kao jedine namirnice postiže se remisija u oko 80% pedijatrijskih bolesnika, što je identično učinku glukokortikoida.[63,64] Rezultati studija upućuju i na dulje trajanje remisije inducirane enteralnom prehranom u odnosu prema remisiji induciranoj glukokortikoidima.[65,66] U pedijatrijskoj populaciji razlog za uvođenje isključive enteralne prehrane jest sprječavanje neželjenog učinka pothranjenosti na rast te izbjegavanje ili odgađanje uvođenja steroidne terapije.[29] Enteralna je prehrana djelotvorna samo ako se daje kao jedina namirnica (isključiva enteralna prehrana), uz vodu, u duljem intervalu, najčešće tijekom 6 do 8 tjedana, te je djelotvornija ako se rabi u ranim fazama bolesti i u slučajevima kada promjene zahvaćaju tanko crijevo ili tanko i debelo crijevo.[67–69] U relapsu Crohnove bolesti ili kod primarne distribucije u kolonu enteralna se prehrana pokazala manje učinkovitom kao primarna terapija. Postizanje endoskopske remisije uz kliničku remisiju enteralnom prehranom nije, kako se prije smatralo upotrebom monomerne tekuće hrane, rezultat hipoalergenog djelovanja i „odmora crijeva“ uz nutritivnu rehabilitaciju, nego je posljedica izravnoga protuupalnog djelovanja i promjena u mikrobiomu crijeva.[66]

Mogući razlozi za različitu učinkovitost enteralne prehrane u odraslih bolesnika u odnosu prema djeci jesu slabije pridržavanje strogog režima isključive enteralne prehrane tijekom 6 do 8 tjedana (*compliance*) u odraslih te činjenice da se u odraslih bolesnika enteralna prehrana rabi prekasno u terapijske svrhe, najčešće tek nakon nedjelotvornosti standardne medikamentne terapije i posljedičnog razvoja komplikacija uz narušeni nutritivni status. Nasuprot tomu, u djece se nutritivna terapija uvodi rano, odmah nakon postavljanja dijagnoze.[11]

Enteralna prehrana kao potporna terapija

Potporna enteralna prehrana kod Crohnove bolesti u prvom redu ima za cilj korekciju malnutricije i deficita makronutrijenata i mikronutrijenata te reverziju nepoželjnih metaboličkih procesa, odnosno patoloških posljedica malnutricije. Ne treba zanemariti ulogu enteralne prehrane i u prevenciji nastanka malnutricije.[11] U odraslih s aktivnom Crohnovom bolešću enteralna prehrana pokazuje pozitivne učinke na kliničku aktivnost bolesti.[55] Iako je malo kvalitetnih informacija o učinku enteralne prehrane u održavanju remisije, nekoliko je prospektivnih studija potvrdilo znatno manju učestalost relapsa u bolesnika koji su primali potpornu enteralnu prehranu, bez obzira na to je li riječ o pacijentima u remisiji nakon kirurškog zahvata ili o remisiji induciranoj medikamentnom terapijom.[70–74] Yamamoto i sur. prikazali su rezultate dugotrajne enteralne prehrane u bolesnika s Crohnovom bolešću u remisiji radi produljenja remisije. Bolesnici su primali prekonoćnu enteralnu prehranu u kombinaciji s mesalazinom, dok je kontrolna skupina primala samo mesalazin. Bolesnici koji su uz terapiju mesalazinom dobivali i enteralnu prehranu imali su znatno manje kliničkih pogoršanja i ujedno manju endoskopsku aktivnost bolesti te nižu razinu proinflamatornih citokina u sluznici crijeva.[70] Rezultati tih studija pridonijeli su pozitivnoj evaluaciji u Cochraneovim pregledima, iako su se autori kritički osvrnuli na ograničen broj prospektivnih studija.[53] Još je važnija spoznaja da se ne radi tek o simptomatskom učinku, budući da je i endoskopska aktivnost bolesti također bila znatno manja u odnosu prema kontrolnoj skupini. Identično pedijatrijskim bolesnicima, i u odraslih je bolesnika nekoliko studija potvrdilo da primjena enteralne prehrane inducira cijeljenje sluznice u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću puno bolje od učinka standardne, poglavito glukokortikoidne, medikamentne terapije.[75] Učinak sličan onomu kod primjene enteralne prehrane u pogledu cijelje-

nja crijevne sluznice opisan je za anti-TNF-lijekove. Riječ je o preglednom radu koji je razmatrao uspješnost uvođenja u endoskopsku remisiju kod Crohnove bolesti provođenjem medikamentne terapije i enteralne prehrane. Enteralna prehrana u kombinaciji s infliksimabom bila je povezana sa 61%-tnim i 70%-tnim sniženjem endoskopskog indeksa, što je znatno bolje u usporedbi s glukokortikoidima i placebom.[76]

U svim spomenutim studijama bolesnici nisu bili samo na enteralnoj prehrani, nego je ona upotrijebljena kao dodatak prehrani ili je primjenjivana kao prekonoćno hranjenje sondom u kombinaciji s uobičajenim unosom hrane. Obično je minimalno 50% unosa energije osiguravano uobičajenim oralnim hranjenjem te se stoga može zaključiti da unos standardne hrane nema negativan učinak. Imajući na umu da dugotrajna enteralna prehrana nije ni u jednoj od studija rabljena kao jedinstven izvor hrane, teško je pretpostaviti da sniženje razine antigena u crijevnom lumenu može imati važnu ulogu.[11] Jedina konzistentna razlika u prehrambenom unosu između skupina na enteralnoj prehrani i kontrolnih skupina bio je povećan unos energije i proteina u skupinama na enteralnoj prehrani. Stoga je moguće da relativna količina energije i proteina ima važnu ulogu.[28]

Esaki i sur. u nekoliko su studija pokazali da su bolesnici koji su dobivali više od 1200 kcal na dan putem enteralne prehrane bilježili bolje rezultate od onih koji su uzimali manje.[71] U tim studijama bolesnicima je bilo dopušteno uz enteralnu potporu provoditi i uobičajenu dijetu. Studija koju su proveli Harries i sur. pokazala je da se prehrambeni unos bolesnika može znatno povećati primjenom enteralnih pripravaka putem oralnih suplemenata.[73] U tih je bolesnika zabilježeno smanjenje aktivnosti bolesti i poboljšanje nutritivnog statusa. Stoga je realna pretpostavka da osiguravanje veće količine supstratâ koji se lako apsorbiraju ima ključnu ulogu u održavanju remisije u Crohnovoj bolesti, a potporna enteralna prehrana može biti učinkovita terapija održavanja remisije.[11]

Enteralna prehrana i ulcerozni kolitis

Za razliku od CB-a, učinak enteralne prehrane u bolesnika s UC-om još nije potpuno istražen. Prospektivna randomizirana studija usporedila je učinkovitost totalne enteralne prehrane kao dodatne terapije kod pacijenata s akutnim teškim relapsom UC-a na glukokortikoidnoj terapiji. Nakon 48 sati steroidne terapije pacijenti su randomizirani na totalnu enteralnu prehranu ili totalnu parenteralnu prehranu (TPN). Stopa remisije i potreba za kolektomijom bile su slične u te dvije grupe. Nije bilo znatne razlike u antropometrijskim podacima, no porast serumskog albumina bio je znatno viši u grupi na enteralnoj prehrani.[77]

Enteralno hranjenje polimernim enteralnim pripravkom nakon 48 sati intenzivnog liječenja lijekovima primijenjeno je na 17 pacijenata s teškim relapsom UC-a.[78] Svakim su danom koncentracija i volumen pripravka povećavani. Dobru toleranciju enteralne prehrane pokazalo je 14 od 17 pacijenata te je zadovoljeno više od 80% kalorijskih potreba do četvrtog dana u 11 pacijenata. Razine prealbumina znatno su se poboljšale. Iako se razine albumina i ostalih nutritivnih parametara nisu osobito poboljšale u ovoj studiji, povišenje razina prealbumina moglo bi govoriti u prilog poželjnom anaboličkom učinku. Enteralna se prehrana čini sigurnom i prikladnom pri zadovoljavanju nutritivnih potreba u pacijenata s teškim relapsom UC-a.[79] Dostupni podaci o ulozi enteralne prehrane u aktivnom UC-u nisu adekvatni, stoga je potrebno izraditi studije koje uključuju veću kohortu pacijenata.

Parenteralna prehrana

Parenteralna prehrana (PP) treba se razmotriti u situacijama kada crijevo ne može svojim apsorpcijskim kapacitetom zadovoljiti sve nutritivne potrebe, odnosno kada se enteralna prehrana ne može provesti na primjereni način. Parenteralna je prehrana indicirana kod crijevnog zatajenja, primjerice, kod crijevne opstrukcije kada ne postoji mogućnost postavljanja sonde za hranjenje iza mjesta opstrukcije ili u pacijenata sa sindromom kratkog crijeva, što za posljedicu ima tešku malapsorpciju nutrijenata ili velik gubitak i narušen status tekućina i elektrolita koji se ne mogu nadoknaditi enteralnim putem, a mogli bi ugroziti bolesnika. Uvođenje parenteralne prehrane potrebno je razmotriti kod bolesnika s komplikacijama bolesti kao što su fistule *high-output* i/ili oralnije smještene fistule. Parenteralna je prehrana također indicirana u slučajevima pothranjenih bolesnika ili onih kojma prijeti rizik od pothranjenosti, a koji ne toleriraju enteralnu prehranu ili kod kojih se dovoljan unos nutrijenata ne može postići enteralnim putem.

Centralni ili periferni pristup određuje se prema očekivanom trajanju parenteralne prehrane. PP mora biti prilagođen kako bi se zadovoljile individualne potrebe pacijenta. Intenzitet malapsorpcije i crijevni gubici utjecat će na propisivanje neproteinske energije i aminokiselina, a osobito vode i elektrolita. Dugotrajni PP, osobito kućni PP, kod većine bi bolesnika trebao sadržavati sve mikronutrijente i makronutrijente prema principu otopina *all in one* te se ovisno o poboljšanju nutritivnog statusa može sniziti na minimalne razine ili ukinuti. Za uporabu specifičnih supstrata u PP-u (primjerice glutamin, omega-3 masne kiseline) kod bolesnika s UBC-om nema dovoljno podataka te se oni ne preporučuju.[29] Kod bolesnika s disfunkcijom jetre (steatozom, kolestazom ili kolelitijazom) te povišenjem jetrenih enzima u sklopu osnovne bolesti ili primjene parenteralne prehrane preporučuje se korigirati unos neproteinske energije (glukoza i lipidi) i/ili primijeniti otopine s manjim udjelom omega-6 masnih kiselina.

Najčešće komplikacije PP-a u bolesnika s UBC-om jesu infektivne (kateterska sepsa), metaboličke (poremećaji elektrolita, hiperglikemija) i mehaničke (obično vezane uz postavljanje CVK (pneumotoraks, dislokacija, oštećenje i okluzija katetera)). Posebnu pozornost trebalo bi obratiti na nadoknadu elektrolita, osobito natrija i magnezija u pacijenata sa sindromom kratkog crijeva te fosfata kod pothranjenih bolesnika.[29]

Iako se klinički simptomi, upalni parametri i nutritivni status u CB-u mogu poboljšati primjenom parenteralne prehrane, nedostaje kvalitetnih studija i veći broj kontroliranih studija u tom području. Müller i suradnici opisali su da primjena totalne parenteralne prehrane (TPP) tijekom 3 tjedna te dodatna primjena parenteralne prehrane kod kuće tijekom 9 tjedana, bez uzimanja lijekova ili oralnog unosa, rezultira izbjegavanjem kirurškog zahvata u 25 od 30 pacijenata.[80] Nadalje, pokazano je da perioperativna parenteralna prehrana snižava stopu postoperativnih komplikacija.[81]

Osim očekivanih i pokazanih prednosti parenteralne prehrane u poboljšanju nutritivnog statusa i pozitivnog djelovanja u perioperativnom razdoblju, potrebno je osvrnuti se na usporedbu enteralne i parenteralne prehrane u

pacijenata s CB-om. Kobayashi i suradnici u kontroliranoj su kliničkoj studiji uspoređivali TPP s enteralnom (monomernom i polimernom) prehranom. Dobiveni rezultat upozorio je na to da su upalne reakcije uspješnije kontrolirane TPP-om i elementarnom prehranom nego polimernom prehranom.[82] Usporedbom TPP-a i elementarne prehrane u grupi od 36 pacijenata nije dobivena znatna razlika u broju dana do remisije, padu CDAI-a (*Crohn's disease activity index*), sedimentacije eritrocita ili razine albumina.[83] Vezano za utjecaj primjene infliksimaba u pacijenata na TPP-u ili enteralnoj prehrani, Matsumoto i suradnici pokazali su da su kimerična antitijela jednako učinkovita u svim slučajevima. Pronašli su znatan pad CDAI-a u grupi s TPP-om u usporedbi s grupom na enteralnoj prehrani i kontrolnom skupinom (pacijenti samo na infliksimabu).[84] Malnutricija se može često vidjeti i u pacijenata s UC-om, što također rezultira povišenim rizikom od postoperativnih komplikacija. Primjena TPP-a i glukokortikoida u pacijenata s teškim relapsom UC-a ne pokazuje prednost u usporedbi s pacijentima koji primaju samo glukokortikoide, a do sada nije pokazan učinak ni u pacijenata s Crohnovom bolesti kolona.[85]

Perioperativna nutritivna potpora

Temelj indikacija za nutritivnu potporu u kirurgiji jest u prevenciji i liječenju pothranjenosti, tj. ispravljanju pothranjenosti prije kirurškog zahvata i održavanju nutritivnog statusa nakon kirurškog zahvata, kada su očekivani periodi produženoga gladovanja ili stanja teškog katabolizma.[15,86] Nutritivna potpora indicirana je u pacijenata s malnutricijom, ali i u onih bez znatne malnutricije ako valja očekivati da pacijent neće moći jesti više od 7 dana u perioperativnom razdoblju. Pacijenti u nutritivnom riziku jesu i oni koji ne mogu održavati oralni unos iznad 60 – 75% preporučenog unosa više od 10 dana.[29] Osim što je u sustavnom pregledu literature pokazano da je malnutricija glavni rizični faktor za postoperativne komplikacije, pokazano je da su i enteralna i parenteralna nutritivna potpora učinkovite u sniženju postoperativnog morbiditeta.[87]

Ubrzani oporavak nakon operacije (engl. *Enhanced recovery after surgery* – ERAS) ubrzava rehabilitaciju i povoljno djeluje na duljinu boravka u bolnici. Funkcionalni oporavak smatra se najvažnijom ciljnom komponentom. S metaboličkog i nutritivnoga gledišta ključni koraci u postupanju u perioperativnom razdoblju uključuju: izbjegavanje dugih razdoblja perioperativnoga gladovanja, ponovnu uspostavu oralnog hranjenja što je prije moguće nakon kirurškog zahvata, integraciju prehrane u cjelokupnu skrb za pacijenta, metaboličku kontrolu (npr., glukoza u krvi), redukciju faktora koji pridonose katabolizmu povezanom sa stresom ili narušavaju gastrointestinalnu funkciju te ranu mobilizaciju radi poticanja sinteze proteina i mišićne funkcije.[29,86]

Nedovoljan perioperativni unos indikacija je za dijetetičko savjetovanje ili uvođenje ONS-a, jer su Kuppinger i sur. pokazali da je smanjeni unos hrane prije primitka u bolnicu nezavisni čimbenik rizika od postoperativnih komplikacija u bolesnika kod kojih se planira abdominalni kirurški zahvat.[88] Velik broj studija o upotrebi ONS-a i hranjenja sondom pokazao je znatne prednosti enteralne prehrane s posebnim naglaskom na smanjenje infektivnih komplikacija, kraći boravak u bolnici i niže troškove.[29]

Kao što je rečeno, nedovoljan perioperativni unos utječe na stopu komplikacija. Zbog toga ako je oralni unos neadekvatan, bez obzira na intervenciju (dijetalno savjetovanje ili ONS), trebalo bi započeti prehranu sondom, koja se može nastaviti ili započeti postoperativno.[86] Enteralna prehrana trebala bi imati prednost osim kada su prisutne neke od kontraindikacija kao što su intestinalna opstrukcija ili ileus, teški šok, intestinalna ishemija, fistula s visokim *outputom*, teško intestinalno krvarenje.

U tim slučajevima parenteralna prehrana može biti potrebna tijekom nekoliko dana ili tjedana sve dok se ne normalizira funkcija gastrointestinalnog sustava. Preoperativni PP u bolesnika s UBC-om kod kojih enteralna prehrana nije dovoljna ili moguća dovodi do poboljšanja postoperativnog ishoda liječenja, težine bolesti te nutritivnog statusa.[89]

Suplementarna parenteralna prehrana indicirana je kod bolesnika s UBC-om ako se enteralnom prehranom ne može osigurati više od 60% energetskih potreba i potreba za proteinima. Normalan unos hrane ili enteralna terapija može se preporučiti rano nakon kirurškog zahvata u pacijenata s UBC-om, a u ranoj fazi nakon proktokolektomije ili kolektomije treba voditi računa o hemodinamskoj stabilnosti i statusu elektrolita.[29] Rano normalno hranjenje ili enteralna terapija, uključujući tekućinu prvi ili drugi postoperativni dan, ne uzrokuje narušavanje cijeljenja anastomoze u kolonu ili rektumu i vodi znatno kraćem boravku u bolnici.[90–92]

Suportivna primjena farmakonutrijenata

Vitamin D

Niska razina vitamina D proučavana je kao rizični faktor u UBC-u, a njegova nadomjesna terapija pokazala je potencijalnu terapijsku korist. Vitamin D ima višestruke potencijalne korisne učinke na crijevnu upalu djelovanjem preko različitih mehanizama. Aktivni metabolit (1,25-dihidroksivitamin D) veže se za receptor u različitim tkivima, uključujući stanice imunosnog sustava, u kojima modulira ekspresiju gena. U mišjemu modelu pokazano je da deficijencija vitamina D mijenja crijevnu mikrobiotu, odnosno vodi disbiozi, što sluznicu čini podložnijom upali.[93] U kohorti *Nurses' Health Study* žene s najvišim razinama vitamina D imale su znatno niži rizik od CB-a.[27] Jørgensen i suradnici testirali su učinkovitost nadomjesne terapije vitaminom D3 u randomiziranom istraživanju kontroliranom placebom kod pacijenata s CB-om u remisiji.[94] Nadomjesna terapija dovela je do umjerenog povišenja razina vitamina D i do smanjenog udjela pacijenata s kliničkim relapsom od 29 na 13% u razdoblju od 12 mjeseci.

Intervencijske studije upućuju na potencijal sniženja vrijednosti markera upalne aktivnosti primjenom vitamina D. Koncentracija vitamina D u krvi pri kojoj se takav učinak očituje kreće se u rasponu od 75 do 100 nmol/L. Velika učestalost nedostatka vitamina D susreće se osobito kod Crohnove bolesti, a novije studije upućuju na to da klinička aktivnost bolesti i kvaliteta života oboljelih znatno koreliraju s koncentracijom vitamina D u krvi, što upozorava na potrebu nadomjesne primjene.

Iako još ne postoji optimalni protokol nadomjesne primjene vitamina D kod upalnih bolesti crijeva, preporučuje se postizanje koncentracije vitamina D u krvi između 75 i 125 nmol/L. Ta vrijednost pokazala se sigurnom i može povoljno djelovati na aktivnost bolesti. Smatra se da bi se dnevne doze za ovu populaciju trebale kretati između 1800 i 10.000 IJ, uz napomenu da su za primjenu doza

viših od 4000 IJ potrebni izravan liječnički nadzor i praćenje laboratorijskih parametara.[16]

Kurkumin

Kurkumin je glavni biljni spoj i karakteristični žuti pigment praha kurkume koji se dobiva ekstrakcijom rizoma biljke *Curcuma longa Linn*. Kurkumin je najaktivniji sastojak kurkume i opisan je kao supstancija s protuupalnim, antioksidacijskim, imunomodulatornim, proapoptotskim i antiproliferatornim djelovanjem.[95] Zbog snažnih protuupalnih i antineoplastičnih svojstava kurkumin se nerijetko rabi i istražuje samostalno ili kao suportivna terapija uz standardne terapije. Rane faze istraživanja upozorile su na farmakološka svojstva, a istraživanja sustavno pokazuju dobar sigurnosni profil, neškodljivost i lako podnošenje prilikom primjene.[96] Kurkumin djeluje na višestruke terapijske mete u sklopu kaskade upalnih reakcija i njihovih signalnih putova. Jedan od načina djelovanja jest inaktivacija NF-kB-a koji je važan faktor transkripcije što regulira staničnu aktivnost, posebice kada je riječ o stresu i ozljedi te je stoga ključan kod upalnog i imunosnog odgovora.[97]

Nadalje, kurkumin djeluje i na prirođeni i stečeni imunosni odgovor te je zbog tih raznolikih djelovanja višestruko istraživan u brojnim studijama na životinjskim modelima i pacijentima oboljelim od upalnih bolesti crijeva, posebice ulceroznog kolitisa. Dvije manje, randomizirane studije kontrolirane placebom o nadomjesnoj terapiji kurkuminom pokazale su obećavajuće rezultate za pacijente s UC-om. U istraživanju na 50 pacijenata s aktivnom bolesti, unatoč punoj dozi 5-aminosalicilata, dodatak od 3 g/dan kurkumina bio je bolji od placeba i 5-aminosalicilata u indukciji kliničke remisije, kliničkom odgovoru i smanjenoj upali sluznice.[98] Slično tomu, doza od 1 g kurkumina 2 puta na dan u kombinaciji sa sulfasalazinom ili mesalazinom bila je također bolja od placeba.[99] Potrebno je provesti dodatna istraživanja te napomenuti da su se u istraživanjima rabili čisti prepravci kurkumina.

Transformirajući faktor rasta beta (TGF-β)

Transformirajući faktor rasta beta (TGF-β) multifunkcionalni je regulatorni peptid koji djeluje na različite vrste stanica domaćina. TGF-β najpoznatiji je po učinku na rast i diferencijaciju stanica te imunoregulaciju. Poput mnogih citokina u crijevnoj sluznici, može imati autokrini i parakrini učinak i kontrolirati diferencijaciju, proliferaciju i aktivaciju limfocita, makrofaga i dendritičkih stanica te tako imati ulogu u mehanizmima tolerancije, prevencije, autoimunosti i protuupalnih procesa.[100] Enteralni pripravak obogaćen s TGF-β može se upotrebljavati i kao jedini izvor nutrijenata u aktivnoj fazi CB-a ili kao suportivna terapija u fazi remisije, što je jedan od osnovnih principa liječenja pedijatrijske populacije. Manji broj studija proučavao je upotrebu takvog obogaćenog pripravka u UC-u, stoga su u tom slučaju potrebne dodatne studije.[101]

Probiotici

Uloga mikrobiote u upalnim bolestima crijeva privlači znatan interes u znanstvenim i kliničkim krugovima. Smatra se da promjena crijevne mikroflore ima važnu ulogu u patogenezi UBC-a. U bolesnika s UBC-om raznovrsnost je mikrobiote smanjena te se ukupan sadržaj bakterija iz rodova *Firmicutes* i *Bacteroidetes* smanjuje. Istodobno dolazi do porasta skupina *Actinobacteria* i *Enterobacteria* među kojima su brojni patogeni sojevi. Još nije razjašnjeno je li promjena u sastavu crijevne mikrobiote uzrok ili posljedica nastanka upale. Ipak, logično se nameće interes za intervenciju probioticima radi održavanja remisije te u prevenciji relapsa bolesti.[102]

Klinička istraživanja u pedijatrijskoj populaciji pokazala su umjereni učinak rektalnih klizma koje su sadržavale *Lactobacillus reuteri* u blagome distalnom kolitisu i oralni pripravak s 8 probiotičkih sojeva (*Lactobacillus paracasei DSM 24734*, *Lactobacillus plantarum DSM 24730*, *Lactobacillus acidophilus DSM 24735*, *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734*, *Bifidobacterium longum DSM 24736*, *Bifidobacterium infantis DSM 24737*, *Bifidobacterium breve DSM 24732* i *Streptococcus thermophilus DSM 24731*) u aktivnom kolitisu.[103,104]

Iako postoji velika heterogenost u probioticima, što otežava istraživanja, postoje sojevi koji se češće rabe i pokazuju neke konzistentnije rezultate. Probiotici *E. coli Nissle 1917* i mješavina 8 probiotičkih sojeva (*Lactobacillus paracasei DSM 24734*, *Lactobacillus plantarum DSM 24730*, *Lactobacillus acidophilus DSM 24735*, *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734*, *Bifidobacterium longum DSM 24736*, *Bifidobacterium infantis DSM 24737*, *Bifidobacterium breve DSM 24732* i *Streptococcus thermophilus DSM 24731*) pokazuju korist i ulogu u svojoj primjeni pri održavanju remisije u pacijenata s blagim do umjerenim UC-om u usporedbi s 5-aminosalicilatima, dok taj učinak nije pokazan za pacijente s CB-om.[105–107] Kod pacijenata sa stanjem nakon totalne kolektomije s formiranjem ileoanalnog rezervoara (engl. *Ileal pouch-anal anastomosis* – IPAA) u približno 50% bolesnika može doći do pučitisa (*pouchitis*) koji uključuje simptome poput proljeva, povećanja broja stolica, grčeva u abdomenu, urgencije, tenezma i inkontinencije. Dvostruko slijepe studije kontrolirane placebom pokazale su učinak mješavine 8 probiotičkih sojeva (*Lactobacillus paracasei DSM 24734*, *Lactobacillus plantarum DSM 24730*, *Lactobacillus acidophilus DSM 24735*, *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734*, *Bifidobacterium longum DSM 24736*, *Bifidobacterium infantis DSM 24737*, *Bifidobacterium breve DSM 24732* i *Streptococcus thermophilus DSM 24731*) pri održavanju remisije u pacijenata s kroničnim pučitisom.[108,109] Pokazan je i učinak na smanjenje relapsa kroničnog pučitisa u grupi koja je uzimala navedenu zaštićenu mješavinu probiotika za razliku od placebne grupe.[112]

Smjernice ECCO predlažu upotrebu prije navedene mješavine 8 probiotičkih sojeva radi održavanja remisije nakon indukcije antibioticima i prevencije pučitisa u odraslih i djece s UC-om.[111,112]

Omega-3 masne kiseline

Ne samo da zapadnjački način života karakterizira dijeta s velikim unosom masnoća, već je velik i unos namirnica koje su bogate omega-6 masnim kiselinama, što za posljedicu ima velik omjer omega-6/omega-3 masnih kiselina. Omega-6 masne kiseline, osobito arahidonska kiselina i linolna kiselina teže proupalnom djelovanju, dok omega-3 masne kiselina kao što su alfa-linoleinska kiselina iz biljaka te eikozapentaenska kiselina i dokoheksanoička kiselina iz ribe imaju snažno protuupalno djelovanje.[113]

Studije kontrolirane placebom nisu pokazale korist u nadomjesnoj terapiji omega-3 masnim kiselinama pri održavanju remisije kod bolesnika s CB-om.[114] Nije poznato je li nadomjesna terapija omega-3 masnim kiselinama korisna za pacijente s UC-om.

Sistematski pregled literature upućuje na to da nadomjesna terapija omega-3 masnim kiselinama nije učinkovita u održavanju remisije kod pacijenata s UC-om.[115,116] Također, Cochraneov sistematski pregled zaključio je da su omega-3 masne kiseline vjerojatno neučinkovite za održavanje remisije u CB-u.[117] Zaključno, trenutačno ne postoji dovoljno dokaza koji bi opravdali upotrebu omega-3 masnih kiselina u fazi remisije kod pacijenata s UBC-om.

Tablica 1. *Zaključci Smjernica za kliničku prehranu u upalnim bolestima crijeva*
Table 1. *Conclusions of the Guidelines for Clinical Nutrition in Inflammatory Bowel Diseases*

	GRADE	Razina preporuke Recommendation level
Malnutricija i procjena nutritivnog statusa / Malnutrition and assessment of nutritional status		
Redovita procjena nutritivnog statusa (uključujući laboratorijsko određivanje mikronutrijenata) prilikom postavljanja dijagnoze i periodično tijekom praćenja bolesnika indicirana je za sve bolesnike s upalnim bolestima crijeva. / Regular assessment of nutritional status (including laboratory micronutrient determination) at admission and periodic monitoring of patients is recommended for all patients with inflammatory bowel diseases.	GPP	visoka / High
Svi bolesnici s upalnim bolestima crijeva trebaju se uputiti dijetetičaru u sklopu multidisciplinarnog pristupa kako bi se pospješila nutritivna terapija te izbjegla malnutricija i nutritivni nedostatci. / All patients with inflammatory bowel diseases should be referred to a dietitian as a part of a multidisciplinary approach in order to improve their nutritional therapy and avoid malnutrition and nutritional deficiencies.	GPP	visoka / High
Energetske potrebe i sastav tijela / Energy needs and body composition		
Energetske potrebe bolesnika slične su potrebama opće populacije te je potrebno osigurati nadoknadu energije u skladu s izračunima ili mjerenjima indirektnom kalorimetrijom. / Energy needs of the patients are similar to the needs of the general population and it is necessary to provide energy provision in accordance with calculations or measurements via indirect calorimetry.	GPP	visoka / High
Pretilim bolesnicima s upalnim bolestima crijeva treba savjetovati kontrolirani gubitak tjelesne mase samo u fazama stabilne remisije i u skladu s medicinski opravdanim redukcijskim dijetama. / Obese patients with inflammatory bowel diseases should be advised on controlled reduction of body mass only in stages of stable remission and in accordance with medically justified restrictive diets.	GPP	visoka / High
U svih bolesnika potrebno je poticati naviku umjerene tjelesne aktivnosti, a kod bolesnika sa smanjenom mišićnom masom i snagom preporučuje se prikladna tjelesna aktivnost, kao i blago povećan unos proteina i farmakonutrijenata s anaboličkim djelovanjem. / It is necessary to stimulate the habit of moderate physical activity in all patients; as for patients with reduced muscle mass and strength, appropriate physical activity, a slightly increased protein intake and intake of pharmaconutrients with anabolic effects is recommended.	GPP	srednja / Medium
Potrebe za proteinima / Protein requirements		
Potrebe za proteinima veće su u aktivnoj fazi bolesti te se preporučuje prosječan unos od 1,2 do 1,5 g/kg tjelesne mase/dan. / Protein requirements are higher in the active stage of the disease and an average intake of 1.2 – 1.5 g/kg body weight/day is recommended.	GPP	visoka / High
Nadoknada željeza / Compensation of iron		
Peroralna primjena željeza prva je linija terapije u bolesnika s blagom anemijom, kod kojih je postignuta klinička remisija i kod kojih prije nije zabilježena nepodnošljivost na oralno primijenjeno željezo. / Oral intake of iron is the first line of therapy in patients with mild anemia, who are in clinical remission and have no reported intolerance to orally administered iron.	A	visoka / High
Intravenska primjena željeza razmatra se kao prva linija terapije u bolesnika s aktivnom bolešću, u onih s prije zabilježenom nepodnošljivošću na oralno željezo, u onih s hemoglobinom nižim od 100 g/L te u bolesnika kojima su potrebni agensi što stimuliraju eritropoezu. / Intravenous iron application is considered as the first line of therapy in patients with active disease, as well in those with previously reported intolerance to orally administered iron, those with haemoglobin lower than 100 g/L and in patients requiring erythropoetic stimulators.	A	visoka / High
Mjere zaštite mineralne gustoće kosti / Measures to protect bone mineral density		
U djece i odraslih oboljelih od upalnih bolesti crijeva s aktivnom bolešću i u onih koji su na terapiji glukokortikoidima potrebni su praćenje koncentracije kalcija i 25-OH vitamina D te nadomjesna primjena terapijske doze u višim dozama (6000 – 10.000 IJ tijekom 8 tjedana) pri verificiranom nedostatku. /In children and adults with active inflammatory bowel diseases and in those on glucocorticoid therapy, calcium and 25(OH) vitamin D levels should be monitored, and when deficiency is verified replacement therapy should be administered in higher doses (6,000 to 10,000 IU for 8 weeks).	0	visoka / High
Primjena probiotika / Application of probiotics		
Terapija probiotičkim pripravcima – *Escherichia coli Nissle 1917* ili mješavinom 8 sojeva: *Lactobacillus paracasei DSM 24734*, *Lactobacillus plantarum DSM 24730*, *Lactobacillus acidophilus DSM 24735*, *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734*, *Bifidobacterium longum DSM 24736*, *Bifidobacterium infantis DSM 24737*, *Bifidobacterium breve DSM 24732* i *Streptococcus thermophilus DSM 24731* – može se razmatrati u bolesnika s blagim do umjerenim ulceroznim kolitisom radi održavanja remisije. / Therapy with probiotic preparations - Escherichia coli Nissle 1917 or a mixture of 8 strains: *Lactobacillus paracasei DSM 24734*, *Lactobacillus plantarum DSM 24730, Lactobacillus acidophilus DSM 24735, Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734, Bifidobacterium longum DSM 24736, Bifidobacterium infantis DSM 24737, Bifidobacterium breve DSM 24732 Streptococcus thermophilus DSM 24731* - can be considered in patients with mild to moderate ulcerative colitis to maintain remission.	0	srednja / Medium
Ne preporučuje se primjena probiotika za terapiju aktivne Crohnove bolesti. / Application of probiotics for the treatment of active Crohn's disease is not recommended.	B	visoka / High

	GRADE	Razina preporuke Recommendation level
Za bolesnike s ileoanalnim spremnikom (*pouch*) ili upalom ileoanalnog spremnika (*pouchitis*) preporučuje se primjena probiotičkog pripravka koji sadržava ovih 8 sojeva: *Lactobacillus paracasei DSM 24734*, *Lactobacillus plantarum DSM 24730*, *Lactobacillus acidophilus DSM 24735*, *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734*, *Bifidobacterium longum DSM 24736*, *Bifidobacterium infantis DSM 24737*, *Bifidobacterium breve DSM 24732* i *Streptococcus thermophilus DSM 24731* ako je terapija antibioticima neuspješna, a taj se pripravak preporučuje i za primarnu i sekundarnu prevenciju upale ileoanalnog spremnika (*pouchitis*). / For patients with ileo-anal pouch or pouchitis it is recommended to use probiotic preparations containing the following 8 strains: *Lactobacillus paracasei DSM 24734, Lactobacillus plantarum DSM 24730, Lactobacillus acidophilus DSM 24735, Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus DSM 24734, Bifidobacterium longum DSM 24736, Bifidobacterium infantis DSM 24737, Bifidobacterium breve DSM 24732* and *Streptococcus thermophilus DSM 24731* if antibiotic therapy is unsuccessful, and the same preparation is also recommended for primary and secondary prevention of pouchitis.	B	visoka / High
B12 i folna kiselina / B12 and folic acid		
Pri resekcijama koje zahvaćaju više od 20 cm distalnog ileuma (bez obzira na ileocekalnu valvulu) bolesnicima s Crohnovom bolešću potrebno je nadomještati vitamin B12. / In resections involving more than 20 cm of distal ileum (regardless of the ileocecal valve), patients with Crohn's disease need to substitute vitamin B12.	A	visoka / High
Folna kiselina propisuje se uz sulfasalazin i metotreksat. Preporuka doziranja jest 5 mg/jedanput na tjedan ili 1 mg/dan 5 dana u tjednu. / Folic acid is prescribed with sulfasalazine and methotrexate. The recommended dose is 5 mg/once a week or 1 mg/ day for 5 days a week.	B	visoka / High
Enteralna prehrana i enteralni pripravci / Enteral nutrition and oral enteral supplements		
Enteralna prehrana primjenjuje se u oboljelih od upalnih bolesti crijeva, na sondu ili peroralno, kao jedina terapija (i tada kao jedina hrana), ili u svojstvu suportivne terapije uz istodobnu primjenu terapije lijekovima. / Enteral nutrition is used in patients with inflammatory bowel disease, as tube feeding or oral nutritional supplements, as the only therapy (and then as the only food), or as a supportive therapy while concurrently using drug therapy.	GPP	visoka / High
Oralno primijenjena enteralna prehrana (ONS) rabi se kao suportivna terapija u bolesnika s upalnim bolestima crijeva s očuvanim oralnim unosom, a primjenjuje se kao dodatak uobičajenoj prehrani. / Oral nutritional supplements (ONS) are used as a supportive therapy in patients with inflammatory bowel diseases who have preserved oral intake and is also used as an addition to the usual diet.	0	visoka / High
Isključiva enteralna prehrana terapija je izbora za indukciju remisije u djece i adolescenata s aktivnom Crohnovom bolešću, bez obzira na lokalizaciju i težinu bolesti. / Exclusive enteral nutrition is the therapy of choice for inducing remission in children and adolescents with active Crohn's disease, regardless of the localization and severity of the disease.	B	visoka / High
Standardne polimerne formule s većim udjelom proteina zadovoljit će potrebe većine bolesnika kojima je potrebna enteralna prehrana. / Standard polymeric formulas with higher protein content will satisfy the needs of most patients requiring enteral nutrition.	GPP	visoka / High
Oligomerne formule preporučuju se u fazama aktivne upalne bolesti crijeva, u situacijama teške malapsorpcije i maldigestije te kod stenoza crijeva. / Oligomeric formulas are recommended in active inflammatory bowel disease as well as in severe malabsorption and maldigestion and also in intestinal stenosis.	0	visoka / High
Polimerni pripravak obogaćen s TGF-β treba razmotriti kao opciju pri odabiru enteralnog pripravka. / The TGF-β-enriched polymeric formula should be considered as an option when selecting enteral supplement.	0	visoka / High
Parenteralna prehrana i parenteralne otopine / Parenteral nutrition and parenteral solutions		
Parenteralna prehrana primjenjuje se kada enteralna prehrana nije moguća ili je kontraindicirana. / Parenteral nutrition is used when enteral nutrition is not possible or is contraindicated.	A	visoka / High
Za većinu bolesnika preporučuje se primjena otopina *all in one*, poželjno s manjim udjelom omega-6 masnih kiselina. / For most patients, the use of "all-in-one" solutions is recommended, preferably with a lower share of omega-6 fatty acids.	GPP	visoka / High
Kod bolesnika s disfunkcijom jetre (steatozom, kolestazom ili kolelitijazom) te povišenjem jetrenih enzima u sklopu osnovne bolesti ili primjene parenteralne prehrane preporučuje se korigirati unos neproteinske energije (glukoza i lipidi) i/ili primijeniti otopine bazirane na mješovitim lipidnim emulzijama (sojino ulje, MCT, maslinovo ulje, riblje ulje). / In patients with hepatic dysfunction (steatosis, cholestasis or cholelithiasis) and elevated liver enzymes as part of the primary disease or the use of parenteral nutrition, it is recommended to adjust the intake of non-protein energy (glucose and lipids) and/or apply a solution based on mixed lipids (soy oil, MCT , olive oil, fish oil)	GPP	visoka / High
Perioperativna prehrana / Perioperative diet		
U većini slučajeva elektivnih kirurških zahvata ne preporučuje se prijeoperacijsko gladovanje od ponoći, a umjesto toga preporučuje se poštovanje protokola ERAS. / In most cases of elective surgery, preoperative starvation from midnight is not recommended, instead, it is recommended to follow the ERAS protocol.	B	visoka / High
Bolesnike koji ne uspijevaju zadovoljiti potrebe za energijom i proteinima uobičajenom prehranom treba poticati na primjenu oralnih enteralnih pripravaka tijekom perioperativnog razdoblja. / Patients who fail to meet the energy and protein needs with the usual diet should be encouraged to use oral nutritional supplements during the perioperative period.	B	visoka / High
Kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva i malnutricijom kirurški je zahvat poželjno odgoditi 7 – 14 dana kad god je to moguće, a to je razdoblje poželjno iskoristiti za intenzivno artificijalno hranjenje. / In patients with inflammatory bowel disease with malnutrition, it is preferable to delay the operative procedure for 7-14 days whenever possible, and use this period for intensive artificial feeding.	A	visoka / High
Oralni unos hrane ili enteralna prehrana preporučuju se nakon operacije u većine bolesnika s upalnim bolestima crijeva u postoperativnoj fazi. / Oral food intake or enteral nutrition is recommended after surgery in most patients with inflammatory bowel diseases in the postoperative stage.	0	visoka / High
U ranoj fazi nakon proktokolektomije ili kolektomije potrebno je nadoknaditi volumen i elektrolite kako bi se osigurala hemodinamska stabilnost. / In the early phase after proctocolectomy or colectomy, volume and electrolytes have to be compensated to ensure hemodynamic stability.	A	visoka / High

Legenda / Legend: A = vrlo snažna preporuka / very strong recommendation; B = snažna preporuka / strong recommendation; 0 = oskudni dokazi / scarce evidence; GPP = preporučena dobra praksa temeljem kliničkog iskustva radne skupine / recommended good practice based on the clinical experience of the working group

LITERATURA

1. *Maaser C, Langholz E, Gordon H i sur.* European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on environmental factors in IBD. J Crohn's Colitis 2017;11(8):905–20. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw223.
2. *Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM i sur.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012;142(1):46–54.e42; quiz e30. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
3. *Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S i sur.* East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut 2014;63(1):588–97. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304636.
4. *Burisch J, Munkholm P.* The epidemiology of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2015;50(8):942–51. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407.
5. *Sinčić BM, Vucelić B, Peršić M, Brnčić N, Eržen DJ, Radaković B i sur.* Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. Scand J Gastroenterol 2006;41(4):437–44.
6. *Chen XL, Zhong L, Wen Y i sur.* Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties. Health Qual Life Outcom 2017;15(1):177. doi: 10.1186/s12955-017-0753-2.
7. *Abdovic S, Kolaček S.* Health-related quality of life assessment in patients with chronic disorders, with the emphasis on children with chronic inflammatory bowel disease. Paediatr Croat 2010;54(2): 89–97.
8. *Stjernman H, Grännö C, Järnerot G i sur.* Short health scale: A valid, reliable, and responsive instrument for subjective health assessment in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2008;14(1):47–52.
9. *Verissimo R.* Quality of life in inflammatory bowel disease: Psychometric evaluation of an IBDQ cross-culturally adapted version. J Gastrointest Liver Dis 2008;17(4):439–44.
10. *Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M i sur.* Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol acetata u sindromu tumorske kaheksije. Liječ Vjesn 2007;129:381–6.
11. *Krznarić Ž, Kolaček S, Vranešić Bender D i sur.* Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti. Liječ Vjesn 2010;132:1–7.
12. *Vranešić Bender D, Krznarić Ž, Reiner Ž i sur.* Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi – 1. dio. Liječ Vjesn 2011;133:1–10.
13. *Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur.* Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi – 2. dio. Liječ Vjesn 2011; 133:299–307.
14. *Rustemović N, Krznarić Ž, Vranešić Bender D i sur.* Hrvatske smjernice za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije. Liječ Vjesn 2012;134:141–7.
15. *Zelić M, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur.* Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika. Liječ Vjesn 2014;136:179–85.
16. *Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V i sur.* Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. Liječ Vjesn 2016;138:121–32.
17. *Poljaković Z, Vodanović D, Vranešić Bender D i sur.* Smjernice za rano prepoznavanje, dijagnostiku i terapiju neurogene orofaringealne disfagije. Liječ Vjesn 2017;139:118–35.
18. *Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG i sur.* A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. Gastroenterology 2013;145(5):970–7. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.050.
19. *Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG i sur.* Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut 2014;63(5):776–84. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305304.
20. *IBD in EPIC Study Investigators, Tjonneland A, Overvad K i sur.* Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. Gut 2009;58(12):1606–11. doi: 10.1136/gut.2008.169078.
21. *Racine A, Carbonnel F, Chan SS i sur.* Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. Inflamm Bowel Dis 2016;22(2):345–54. doi: 10.1097/MIB.0000000000000638.
22. *Li F, Liu X, Wang W, Zhang D.* Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol2015;27(6):623–30.doi:10.1097/MEG.0000000000000330.
23. *Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M i sur.* High School Diet and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis 2015;21(10):2311–9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000501.
24. *Chan SS, Luben R, Olsen A i sur.* Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39(8):834–42. doi: 10.1111/apt.12670.
25. *Mouli VP, Ananthakrishnan AN.* Vitamin D and inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther 2014;39(2):125–36. doi: 10.1111/apt.12553.
26. *Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault MC i sur.* Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;33(8):940–5. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04601.x.
27. *Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM i sur.* Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. Gastroenterology 2012;142(3):482–9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.040.
28. *Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M, Higuchi LM, Richter JM, Chan AT.* Zinc intake and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: A prospective cohort study. Int J Epidemiol 2015;44(6): 1995–2005. doi: 10.1093/ije/dyv301.
29. *Forbes A, Escher J, Hébuterne X i sur.* ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr 2017;36(2): 321–47. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.027.
30. *Han PD, Burke A, Baldassano RN, Rombeau JL, Lichtenstein GR.* Nutrition and inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999;28(2):423–43, ix.
31. *Gassull MA, Abad A, Cabre E, Gonzalez-Huix F, Gine JJ, Dolz C.* Enteral nutrition in inflammatory bowel disease. Gut 1986;27 (Suppl. 1):76–80.
32. *Graham TO, Kandil HM.* Nutritional factors in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002;31(1):203–18.
33. *Goh J, O'Morain CA.* Review article: Nutrition and adult inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(3):307–20.
34. *Vranešić Bender D.* Procjena nutritivnog statusa bolesnika na odjelu gastroenterologije (disertacija). Prehrambeno-biotehnološki fakultet; 2005., Zagreb, Sveučilište u Zagrebu.
35. *Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X i sur.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Gastroenterology. Clin Nutr 2009;28(4): 415–27. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.027.
36. *Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M.* ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr 2003;22(4):415–21.
37. *Eiden KA.* Nutritional considerations in inflammatory bowel disease. Nutrition issues in gastroenterology. U: Rees Parrish C (ur.). Practical gastroenterology 2003; str. 33–54.
38. *Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D.* Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: Therapeutic approaches. Clin Nutr 2013;32(6):904–10. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.020.
39. *Jowett SL, Seal CJ, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR.* Dietary beliefs of people with ulcerative colitis and their effect on relapse and nutrient intake. Clin Nutr 2004;23(2):161–70.
40. *Hwang C, Ross V, Mahadevan U.* Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: From A to zinc. Inflamm Bowel Dis 2012;18(10):1961–81. doi: 10.1002/ibd.22906.
41. *Abraham BP, Prasad P, Malaty HM.* Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients. Dig Dis Sci 2014;59(8): 1878–84. doi: 10.1007/s10620-014-3102-x.
42. *Stokes MA, Hill GL.* Total energy expenditure in patients with Crohn's disease: measurement by the combined body scan technique. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1993;17(1):3–7.
43. *O'Keefe SJ, Ogden J, Rund J, Potter P.* Steroids and Bowel Rest Versus Elemental Diet in the Treatment of Patients with Crohn's Disease: The Effects on Protein Metabolism and Immune Function. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1989;13(5):455–60.
44. *Hannon TS, Dimeglio LA, Pfefferkorn MD, Denne SC.* Acute effects of enteral nutrition on protein turnover in adolescents with Crohn disease. Pediatr Res 2007;61(3):356–60.
45. *Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth J, Hébuterne X, Schneider SM.* Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. Inflamm Bowel Dis 2006;12(3):185–91.
46. *Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D i sur.* European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
47. *Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G.* Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. Gut 2004;53(8):1190–7.
48. *Bonovas S, Fiorino G, Allocca M i sur.* Intravenous Versus Oral Iron for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine (Baltimore) 2016;95(2):e2308. doi: 10.1097/MD.0000000000002308.

49. *Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS i sur.* Normalization of Plasma 25-Hydroxy Vitamin D Is Associated with Reduced Risk of Surgery in Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis 2013;19(9): 1921–7. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182902ad9.
50. *Battat R, Kopylov U, Szilagyi A i sur.* Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. Inflamm Bowel Dis 2014;20(6):1120–8. doi: 10.1097/MIB.0000000000000024.
51. *Bermejo F, Algaba A, Guerra I i sur.* Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients? Scand J Gastroenterol 2013;48(11):1272–7. doi: 10.3109/00365521.2013.836752.
52. *Alexander DD, Bylsma LC, Elkayam L, Nguyen DL.* Nutritional and health benefits of semi-elemental diets: A comprehensive summary of the literature. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016;7(2):306.
53. *Akobeng AK, Thomas AG.* Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3): CD005984.
54. *Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM.* Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2001;(3):CD000542.
55. *Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM.* Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD000542.
56. *Verma S, Brown S, Kirkwood B, Giaffer MH.* Polymeric Versus Elemental Diet as Primary Treatment in Active Crohn's Disease: A Randomized, Double-Blind Trial. Am J Gastroenterol 2000;95(3): 735–9.
57. *Triantafillidis JK, Stamataki A, Gikas A i sur.* Beneficial effect of a polymeric feed, rich in TGF-β, on adult patients with active Crohn's disease: a pilot study. Ann Gastroenterol 2006;19(1):66–71.
58. *Triantafillidis JK, Stamataki A, Karagianni V, Gikas A, Malgarinos G.* Maintenance treatment of Crohn's disease with a polymeric feed rich in TGF-β. Ann Gastroenterol 2010;23(2):113–8.
59. *Messori A, Trallori G, Albasio GD, Milla M, Vannozzi G, Pacini F.* Defined-Formula Diets versus Steroids in the Treatment of Active Crohn's Disease. Scand J Gastroenterol 1996;31(3):267–72.
60. *Fernández-Banares F, Cabré E, Esteve-Comas M, Gassull MA.* How Effective Is Enteral Nutrition in Inducing Clinical Remission in Active Crohn's Disease? A Meta-Analysis of the Randomized Clinical Trials. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1995;19(5):356–64.
61. *Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR.* Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. Gastroenterology 1995;108(4):1056–67.
62. *Grover Z, Lewindon P.* Two-Year Outcomes After Exclusive Enteral Nutrition Induction Are Superior to Corticosteroids in Pediatric Crohn's Disease Treated Early with Thiopurines. Dig Dis Sci 2015; 60(10):3069–74. doi: 10.1007/s10620-015-3722-9.
63. *Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H.* Meta-analysis: Enteral nutrition in active Crohn's disease in children. Aliment Pharmacol Ther 2007;26(6):795–806.
64. *Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE.* Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:8–15.
65. *Shamir R, Phillip M, Levine A.* Growth Retardation in Pediatric Crohn's Disease: Pathogenesis and Interventions. Inflamm Bowel Dis 2007;13(5):620–8.
66. *Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA.* Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;27(4):293–307.
67. *Afzal NA, Davies S, Paintin M i sur.* Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. Dig Dis Sci 2005;50(8):1471–5.
68. *Day AS, Whitten KE, Lemberg DA i sur.* Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: A feasible and effective approach. J Gastroenterol Hepatol 2006;21(10):1609–14.
69. *Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS.* Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. Gut 2006; 55(3):356–61.
70. *Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K.* Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: a prospective, nonrandomized, parallel, controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2007;25(1):67–72.
71. *Esaki M, Matsumoto T, Hizawa K i sur.* Preventive effect of nutritional therapy against postoperative recurrence of Crohn disease, with reference to findings determined by intra-operative enteroscopy. Scand J Gastroenterol 2005;40(12):1431–7.
72. *Verma S, Kirkwood B, Brown S, Giaffer MH.* Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. Dig Liver Dis 2000;32(9):769–74.
73. *Harries AD, Jones LA, Danis V i sur.* Controlled trial of supplemented oral nutrition in Crohn's disease. Lancet 1983;1(8330): 887–90.
74. *Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S i sur.* Effectiveness of an "half elemental diet" as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2006;24(9): 1333–40.
75. *Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K.* Impact of elemental diet on mucosal inflammation in patients with active Crohn's disease: cytokine production. Inflamm Bowel Dis 2005;11(6):580–8.
76. *Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Magro F.* Systematic review on drug and diet-induced endoscopic remission in Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21(5):491–503. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283196b03.
77. *González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M i sur.* Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1993;88:227–32.
78. *Klaassen J, Zapata R, Mella JG, Aguayo G i sur.* Enteral nutrition in severe ulcerative colitis. Digestive tolerance and nutritional efficiency. Revi Med Chil 1998;126(8):899–904.
79. *Triantafillidis JK, Vagianos C, Papalois AE.* The role of enteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease: Current aspects. Biomed Res Int 2015;2015:197167. doi: 10.1155/2015/197167.
80. *Müller JM, Keller HW, Erasmi H, Pichlmaier H.* Total parenteral nutrition as the sole therapy in Crohn's disease – a prospective study. Br J Surg 1983;70(1):40–3.
81. *Jacobson S.* Early postoperative complications in patients with Crohn's disease given and not given preoperative total parenteral nutrition. Scand J Gastroenterol 2012;47(2):170–7. doi: 10.3109/00365521.2011.648954.
82. *Kobayashi K, Katsumata T, Yokoyama K, Takahashi H, Igarashi M, Saigenji K.* A randomized controlled study of total parenteral nutrition and enteral nutrition by elemental and polymeric diet as primary therapy in active phase of Crohn's disease. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi 1988;95(11):1212–21.
83. *Jones VA.* Comparison of total parenteral nutrition and elemental diet in induction of remission of Crohn's disease. Long-term maintenance of remission by personalized food exclusion diets. Dig Dis Sci 1987;32:100S–107S.
84. *Matsumoto T, Iida M, Kohgo Y i sur.* Therapeutic efficacy of infliximab on active Crohn's disease under nutritional therapy. Scand J Gastroenterol 2005;40(12):1423–30.
85. *Triantafillidis JK, Papalois AE.* The role of total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease: current aspects. Scand J Gastroenterol 2014;49(1):3–14. doi: 10.3109/00365521.2013.860557.
86. *Weimann A, Braga M, Carli F i sur.* ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr 2017;36(3):623–50. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
87. *Grass F, Pache B, Martin D, Hahnloser D, Demartines N, Hübner M.* Preoperative nutritional conditioning of Crohn's patients-systematic review of current evidence and practice. Nutrients 2017; 9(6):1–14. doi: 10.3390/nu9060562.
88. *Kuppinger D, Hartl WH, Bertok M i sur.* Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for abdominal operations. Br J Surg 2012;99(5):728–37. doi: 10.1002/bjs.8710.
89. *Schwartz E.* Perioperative Parenteral Nutrition in Adults With Inflammatory Bowel Disease. Nutr Clin Pract 2016;31(2):159–70. doi: 10.1177/0884533615594011.
90. *Barlow R, Price P, Reid TD i sur.* Prospective multicentre randomised controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection. Clin Nutr 2011;30(5):560–6. doi: 10.1016/j.clnu.2011.02.006.
91. *Lewis SJ, Egger M, Sylvester P, Thomas S.* Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. BMJ 2001;323(7316): 773–6.
92. *Feo CV, Romanini B, Sortini D i sur.* Early oral feeding after colorectal resection: A randomized controlled study. ANZ J Surg 2004; 74(5):298–301.
93. *Ooi JH, Li Y, Rogers CJ, Cantorna MT.* Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. J Nutr 2013;143:1679–86. doi: 10.3945/jn.113.180794.
94. *Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H i sur.* Clinical trial: Vitamin D3 treatment in Crohn's disease – A randomized double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2010;32(3):377–83. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x.

95. *Ammon HP, Wahl MA*. Pharmacology of Curcuma longa. Planta Med 1991;57(1):1–7.
96. *Irving GR, Karmokar A, Berry DP, Brown K, Steward WP.* Curcumin: The potential for efficacy in gastrointestinal diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011;25(4–5):519–34. doi: 10.1016/j.bpg.2011.09.005.
97. *Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR.* Biological Properties of Curcumin-Cellular and Molecular Mechanisms of Action. Crit Rev Food Sci Nutr 2004;44(2):97–111.
98. *Lang A, Salomon N, Wu JCY i sur.* Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(8):1444–1449.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.019.
99. *Hanai H, Iida T, Takeuchi K i sur.* Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4(12):1502–6.
100. *Schmidt-Weber CB, Blaser K.* Regulation and role of transforming growth factor-β in immune tolerance induction and inflammation. Curr Opin Immunol 2004;16(6):709–16.
101. *Ciampa BP, Ramos ER, Borum M, Doman DB.* The emerging therapeutic role of medical foods for gastrointestinal disorders. Gastroenterol Hepatol (NY) 2017;13(2):104–15.
102. *Matijašić M, Meštrović T, Perić M i sur.* Modulating Composition and Metabolic Activity of the Gut Microbiota in IBD Patients. Int J Mol Sci 2016;17(4):578. doi: 10.3390/ijms17040578.
103. *Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A.* Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2009;104(2):437–43. doi: 10.1038/ajg.2008.118.
104. *Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F i sur.* Randomised clinical trial: The effectiveness of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2012;35(3):327–34. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04939.x.
105. *Fujiya M, Ueno N, Kohgo Y.* Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin J Gastroenterol 2014;7(1):1–13. doi: 10.1007/s12328-013-0440-8.
106. *Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J i sur.* Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004;53(11):1617–23. doi: 10.1136/gut.2003.037747.
107. *Floch MH, Walker WA, Sanders E i sur.* Recommendations for Probiotic Use – 2015 Update Proceedings and Consensus Opinion. J Clin Gastroenterol 2015;49:S69–73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420.
108. *Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A i sur.* Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000;119(2):305–9.
109. *Mimura T, Rizzelo F, Helwig U i sur.* Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. Gut 2004;53(1):108–14. doi: 10.1136/gut.53.1.108.
110. *Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS.* Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;6(11):CD001176. doi: 10.1002/14651858.CD001176.pub3.
111. *Turner D, Levine A, Escher JC i sur.* Management of Pediatric Ulcerative Colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55(3):340–61.
112. *Biancone L, Michetti P, Travis S i sur.* European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. J Crohn's Colitis 2008;2(1):63–92. doi: 10.1016/j.crohns.2007.12.001.
113. *Calder PC.* Polyunsaturated fatty acids and inflammation. Biochem Soc Trans 2005;33(Pt 2):423–7.
114. *Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U i sur.* Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: The EPIC randomized controlled trials. JAMA 2008;299(14):1690–7. doi: 10.1001/jama.299.14.1690.
115. *Cabré E, Mañosa M, Gassull MA.* Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases – a systematic review. Br J Nutr 2012;107(S2):S240–52.
116. *Richman E, Rhodes JM.* Review article: Evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2013;38(10):1156–71.
117. *Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM.* Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease (Review). Cochrane Libr 2014;(1):1–30.

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-11

ALVARADOV SUSTAV BODOVANJA U DJECE S AKUTNOM UPALOM CRVULJKA

ALVARADO SCORE IN CHILDREN WITH DIAGNOSIS OF ACUTE APPENDICITIS

ANKO ANTABAK, MATEA BEROVIĆ, SVEN SEIWERTH, DINO PAPEŠ, KREŠIMIR BULIĆ, MARKO BOGOVIĆ, TOMISLAV LUETIĆ, STANKO ĆAVAR, GORAN AUGUSTIN*

Deskriptori: Apendicitis – dijagnoza, kirurgija; Apendiks – patologija, kirurgija; Apendektomija; Ultrasonografija; Prediktivna vrijednost testa; Osjetljivost i specifičnost

Sažetak. Alvaradov sustav bodovanja osmišljen je radi smanjenja broja negativnih apendektomija. Rabi se u adultnoj i pedijatrijskoj populaciji, a broj negativnih apendektomija rijetko je manji od 10%. Kako bismo provjerili pouzdanost metode, analizirali smo korelaciju Alvaradova sustava bodovanja i histološke dijagnoze djece apendektomirane zbog sumnje na akutnu upalu crvuljka. U retrospektivnoj studiji obuhvaćeno je 330-ero djece (Zavod za dječju kirurgiju, KBC Zagreb), u razdoblju od siječnja 2014. do prosinca 2016. s kliničkom dijagnozom akutne upale crvuljka. Uključena su sva djeca neovisno o metodi apendektomije. Zbog nepotpune medicinske dokumentacije isključeno je 39-ero djece pa se u ovoj studiji analizira 291 dijete. Svaki je crvuljak postoperativno histološki pregledan u Zavodu za patologiju i citologiju KBC-a Zagreb i postavljena je konačna dijagnoza. U 160-ero djece preoperativno je načinjen ultrazvučni pregled trbuha te je zabilježena prisutnost ili odsutnost znakova upale crvuljka. Od ukupno 291 histološki pregledanog crvuljka njih 35 (12%) bilo je bez znakova upale, 44 (15,1%) bilo ih je u kataralnom stadiju upale, 153 (52,6%) flegmonozno, a 58 (19,9%) gangrenozno promijenjeno te je u jednog dječaka (0,3%) crvuljak bio perforiran. Srednja vrijednost (bodovnog iznosa prema Alvaradovu sustavu bodovanja) za djecu koja su imala histološki nalaz inocentnog (‘nevinog’) crvuljka i kataralne upale jest 6, za flegmonozne crvuljke 7, a gangrenozne 8. Dječak s perforiranim crvuljkom imao je zbroj bodova 6. Analizirane su osjetljivost, specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost kada je zbroj 7 i veći, a negativna vrijednost kada je zbroj 5 i manji. Osjetljivost Alvaradova bodovnog sustava u ispitivanoj skupini jest 68,9%, a specifičnost 52,9%. Pozitivna je prediktivna vrijednost 91,7%, a negativna 99%. Alvaradov zbroj statistički je značajno veći u djece s flegmonoznom upalom crvuljka negoli kod onih s negativnim nalazom ($p = 0,003$) i kataralnom upalom ($p = 0,007$). Kod djece koja su imala gangrenoznu upalu crvuljka u odnosu prema inocentnim i kataralno promijenjenima također je statistički značajna razlika Alvaradova zbroja ($p < 0,001$). U djece s flegmonozno i gangrenozno upalno promijenjenim crvuljkom nema statistički značajne razlike Alvaradova zbroja ($p = 0,054$), kao ni kod histoloških dijagnoza kataralne upale i inocentnog crvuljka ($p = 0,998$). Od ukupnog broja apendektomirane djece u njih 160-ero (54,9%) načinjen je preoperativni ultrazvučni pregled trbuha. Od svih ultrazvučnih nalaza njih 82 (51,2%) potvrđena su histološkom dijagnozom. Od ultrazvučnih nalaza koji nisu histološki potvrđeni bila su 64 (40%) lažno negativna i 14 (8,8%) lažno pozitivnih. Ultrazvučno pozitivan nalaz upalnih promjena crvuljka ima pozitivnu prediktivnu vrijednost 84,1%, a negativan nalaz 11,1%. Alvaradov sustav bodovanja u djece nije klinički pouzdan pokazatelj pozitivnih nalaza akutne upale crvuljka, ali ima visoku prediktivnu vrijednost negativnih apendektomija.

Descriptors: Appendicitis – diagnosis, surgery; Appendix – pathology, surgery; Appendectomy; ultrasonography; Predictive value of tests; Sensitivity and specificity

Summary. The Alvarado scoring (AS) system was created with the intention to reduce the number of negative appendectomies. It is used in both the adult and pediatric populations, but the number of negative appendectomies is rarely lower than 10%. In order to test the reliability of the system, an analysis was done on the correlation of the Alvarado score and the histological diagnoses of children who underwent appendectomy for suspected acute appendicitis. This retrospective study was conducted at the Department of Pediatric Surgery of the University Hospital Center Zagreb in the period between January 2014 and December 2016, and included 330 children with the clinical diagnosis of acute appendicitis. The children were included regardless of the method of appendectomy. As 39 of them were excluded due to incomplete medical records, only 291 children were analyzed. Each appendix was subjected to postoperative histological examination, after which the final diagnosis was made. Abdominal ultrasound was performed in 160 children to detect whether there were signs of appendicitis. 291 appendices were histologically examined, of which 35 (12%) were

*** Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Anko Antabak, dr. med.; Dino Papeš, dr. med.; doc. dr. sc. Krešimir Bulić, dr. med.; dr. sc. Marko Bogović, dr. med.; prof. dr. sc. Tomislav Luetić, dr. med.; dr. sc. Stanko Ćavar, dr. med.; doc. dr. sc. Goran Augustin dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Matea Berović, cand. med.), **Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Sven Seiwerth, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Antabak, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: aantabak@kbc-zagreb.hr

Primljeno 4. rujna 2017., prihvaćeno 9. veljače 2018.

without inflammatory signs, 44 (15.1%) were in the catarrhal, 153 (52.6 %) in the phlegmonous, and 58 (19.9 %) in the gangrenous stage of inflammation; one boy (0.3 %) had a perforated appendix. The average value of the Alvarado score in children with histologically innocent or catarrhal appendix was 6, in those with phlegmonous 7, and in those with gangrenous 8. The boy with the perforated appendix had a score 6. Sensitivity, specificity, and positive predictive value (PPV) with the cut-point of 7, as well as negative predictive value (NVP) with the cut-point of 5, were analyzed. In the tested group, AS sensitivity and specificity were 68.9% and 52.9%, respectively. Positive predictive value was 91.7% and negative predictive value was 99%. AS was statistically significantly higher in children with phlegmonous appendicitis than in those with innocent appendix ($p = 0.003$) or with a catarrhal stage of inflammation ($p = 0.007$), as well as in children with gangrenous appendicitis compared to those with innocent and catarrhal appendicitis ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between AS in children with phlegmonous and gangrenous appendicitis ($p = 0.054$), and neither between AS in those with catarrhal and innocent appendix ($p = 0.998$). The abdominal ultrasound examination was performed preoperatively in 160 (54.9%) of all operated children. Only 82 (51.2%) of all ultrasound findings were consistent with the final histological diagnosis. Among those incongruous findings, there were 64 (40%) false negative and 14 (8.8%) false positive ones. Ultrasound showed the presence of appendicitis with a PPV of 84.1%, but for exclusion of the diagnosis NPV was 11.1 %. AS is not a reliable clinical indicator of the inflammatory signs of appendicitis in children, but still has a high predictive value for negative appendectomies.

Liječ Vjesn 2018;140:120–125

Akutna upala crvuljka (lat. appendicitis acuta) najčešći je uzrok akutne kirurške bolesti trbuha, a većinom se javlja u djece i adolescenata.[1] Unatoč velikoj učestalosti, zbog nespecifičnih simptoma i atipične kliničke prezentacije, dijagnoza je nesigurna, osobito u djece.[2] Kliničar dijagnozu postavlja sintezom anamneze, pregleda, laboratorijskih vrijednosti i radioloških pretraga.[2] Mnoga patološka stanja mogu nalikovati kliničkoj slici akutnog apendicitisa.[3] Najčešće neočekivane dijagnoze nakon negativne apendektomije (crvuljak nije upalno promijenjen) jesu gastroenteritis i enterokolitis (mezenterijski limfadenitis). Previd dijagnoze akutnog apendicitisa i odgoda apendektomije mogu rezultirati teškim komplikacijama (peritiflitičkom upalnom infiltracijom, perforacijom crvuljka, apscesom, peritonitisom, sepsom) i smrtnim ishodom.[4,5] S druge strane, u stanjima koja samo nalikuju akutnom apendicitisu apendektomijom se uklanja crvuljak, a patološki supstrat nije odstranjen. Načinjene su brojne studije koje retrospektivno ili prospektivno analiziraju razloge i pojavnost negativnih apendektomija. Velik je raspon pojavnosti negativnih apendektomija, no u golemoj većini studija akutnog apendicitisa u djece kreće se između 10 – 30%.[6–8] S nadom da će se smanjiti broj negativnih apendektomija, izjednačavanjem postupka procjene simptoma, znakova i laboratorijskih pokazatelja, Alvarado je preporučio vlastiti sustav bodovanja (tablica 1.). Sustav je osmišljen za odraslu populaciju, no ubrzo je prihvaćen za procjenu apendicitisa u djece.[9] Studije validacije vrijednosti Alvaradova sustava i PAS-a (engl. *Pediatric appendicitis score*) nalaze njihovu podjednaku vrijednost u procjeni akutnog apendicitisa u djece. Većina autora drži da su obje metode slabe prediktivne vrijednosti i da se ne mogu rabiti kao standard za procjenu dijagnoze akutnog apendicitisa u djece.[10–12] U dijagnozi akutnog apendicitisa kompjutorizirana tomografija (CT) ima visoku senzitivnost (95 – 97%) i specifičnost (93 – 99%), no negativan učinak ionizirajućeg zračenja ograničava upotrebu ove dijagnostičke metode.[13,14] Ultrazvučni pregled trbuha jako je popularna metoda, no njezina pouzdanost ovisi o puno čimbenika.[15–18]

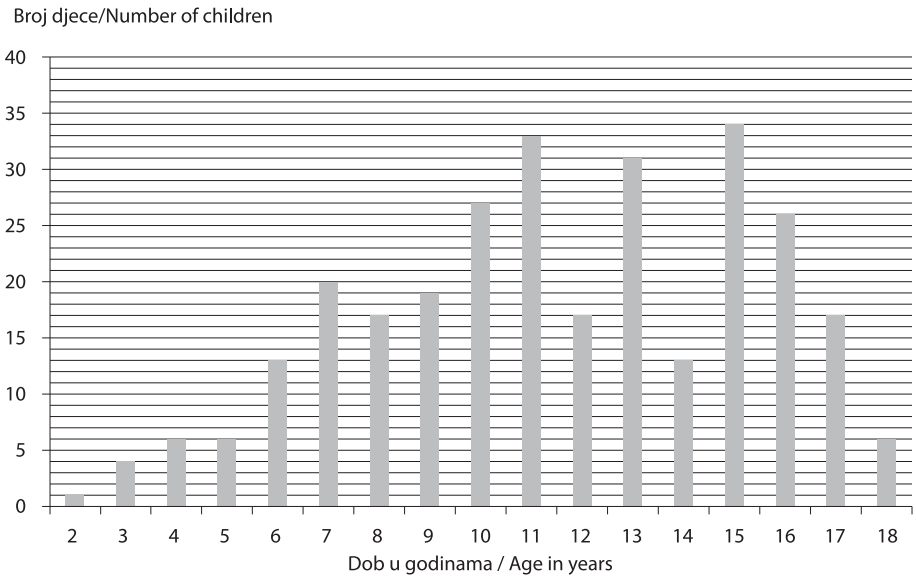
Tablica 1. *Alvaradov sustav bodovanja*
Table 1. *Alvarado scoring system*

Parametri/Variables	Bodovi /Value
Simptomi/Symptoms	
Migrirajuća bol u DDK /Pain migration to the right lower quadrant	1
Mučnina-povraćanje/Nausea-vomiting	1
Gubitak teka/Anorexia	1
Znakovi/Signs	
Osjetljivost u DDK/Right lower quadrant tenderness	2
Povratna osjetljivost u DDK /Right lower quadrant rebound tenderness	1
Povišena temperatura/Fever ≥ 37,3 °C	1
Laboratorijski nalazi/Laboratory	
Leukocitoza/Leukocytosis	2
Skretanje neutrofila ulijevo/Neutrophilia	1
Ukupno/Total	10

Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti osjetljivost, specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrijednost Alvaradova sustava bodovanja u djece koja su bila podvrgnuta apendektomiji zbog sumnje na akutnu upalu crvuljka.

Ispitanici i metode

Veličina uzorka, 330-ero apendektomirane djece u Zavodu za dječju kirurgiju KBC-a Zagreb, formirana je vremenom (razdoblje od siječnja 2014. do prosinca 2016.). Kriterij uključenja bila su djeca (životne dobi 0 – 18 godina) apendektomirana zbog kliničke dijagnoze akutne upale crvuljka, bez obzira na metodu apendektomije. Isključni je kriterij bila nepotpuna medicinska dokumentacija (39-ero djece). Tako je u ovoj studiji analizirano 291 dijete. Postoperativno je svaki crvuljak histološki pregledan u Zavodu za patologiju i citologiju u KBC-u Zagreb na temelju čega je donesena konačna histološka dijagnoza. Kriterij za potvrdu dijagnoze akutnog apendicitisa bila je upalna infiltracija muskularisa mukoze stijenke crvuljka. Za crvuljke koji nisu imali upalne promjene kaže se da su bili 'nevini', odnosno apendektomija je bila negativna. Upalno promijenjeni uzorci opisani su nekim od 4 stadija akutne upale crvuljka: kataralni, flegmonozni, gangrenozni ili gangrenozni perforirani. Podaci o djeci prikupljani su iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) temeljem medicinske dokumentacije. U računalu je priređena tablična datoteka, a u nju su unošeni parametri: dob, spol, migracija boli, gubitak teka, mučnina/povraćanje, osjetljivost donjega desnog kvadranta, povratna osjetljivost, po-



Grafikon 1. *Prikaz apendektomirane djece prema dobi*
Graph 1. *Distribution of operated children by age*

višena temperatura, broj leukocita, skretanje neutrofila ulijevo, vrijednosti CRP-a, ultrazvuk abdomena (UZ) te nalazi upalnih pokazatelja na UZ-u (slobodna tekućina intraabdominalno, povećani limfni čvorovi, zadebljana stijenka crvuljka), zatim nalaz histološke dijagnostike i makroskopski nalaz za vrijeme operacije. Na temelju prikupljenih podataka zbrojeni su Alvaradovi bodovi za svako apendektomirano dijete (tablica 1.). Primarna mjera ishoda je Alvaradov sustav bodovanja, a sekundarne mjere ishoda jesu osjetljivost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrijednost Alvaradova sustava bodovanja te PPV i NPV ultrazvučnog pregleda trbuha. Za statističku analizu upotrijebljeni su funkcije i grafikoni iz računalnog programa za tabličnu pohranu i obradu podataka Microsoft Office Excel 2007 te programa IBM SPSS 20.0. Podaci su prikazani deskriptivno te inferencijalno obrađeni. Varijable u istraživanju mjerene su na nominalnim i omjernim ljestvicama. Inferencijalna obrada na nominalnim podacima provedena je hi-kvadrat-testom. Za omjerne ljestvice upotrijebljeni su t-testovi za nezavisne uzorke u situacijama kada su uspoređivane dvije skupine te jednosmjerne analize varijance za nezavisne uzorke kada su uspoređivane više od dvije skupine. Statistička značajnost računana je uz alfa-vrijednost od 5%.

Rezultati

U ispitivanoj skupini bilo je 167 dječaka i 124 djevojčice. Najmlađe dijete imalo je dvije, a najstarije 18 godina. Prosječna dob bila je 11,5 godina. Raspodjela prema životnoj dobi prikazana je na grafikonu 1. Od 291 crvuljka njih 35 (12,0%) bilo je bez histoloških znakova upale. Crvuljak je histološki bio tek početno (kataralno) upalno promijenjen u 44-ero (15,1%) djece, flegmonozno u 153-je (52,6%), gangrenozno u 58-ero (19,9%), a perforiran u jednog dječaka (0,3%). UZ pregled trbuha preoperativno je urađen u 160-ero (54,9%) djece od ukupno 291 djeteta. Slobodna tekućina opažena je u njih 65-ero (40,6%). Povećani paracekalno položeni limfni čvorovi nađeni su kod 27-ero (16,9%), dok je zadebljana stijenka crvuljka uočena kod 35-ero (21,9%) pregledane djece. Djecu pregledanu UZ-om podijelili smo na onu sa znakovima upale crvuljka i onu bez njih. Prvu skupinu činilo je 88-ero (55%) djece, a drugu njih 72-je (45%). Korelacija ultrazvučnog i histološkog nalaza prikazana je na tablici 2. Srednja vrijednost bodovnog iznosa prema Alvaradovu sustavu za histološki nalaz inocentnog crvuljka i kataralne upale jest 6, za flegmonozne crvuljke 7, gangrenozne 8, a za dječaka s perforiranim crvuljkom 6. Statistički deskriptivni podaci za pojedine histološke dijagnoze analizom varijance (ANOVA) razlikuju se prema Alvaradovim vrijednostima (tablica 3). Analiza varijance za nezavisne uzorke ($F(3, 286) = 12{,}127$; $p < 0{,}001$) potvrđuje statistički značajne razlike u Alvaradovu zbroju bodova s obzirom na postavljenu dijagnozu, a efekt je srednje izražen ($\omega 2 = 0{,}10$). Za ispitivanje korelacije Alvaradovih vrijednosti prema specifičnoj histološkoj dijagnozi priređena je tablica parova (tablica 4.) i provedena jednosmjerna analiza varijance za nezavisne uzorke. Dijagnoza appendicitis acuta gangraenosa perforata nije uključena u ovu obradu s obzirom na to da je samo jedan bolesnik imao takvu dijagnozu. Alvaradove vrijednosti parova pojedinih dijagnoza analizirane su Hochbergovim GT2-*post hoc*-testom (postoje razlike). On je odabran zbog svoje otpornosti na razlike u veličini podskupina. Rezultati *post hoc*-testa prikazani su na tablici 4. Pri računanju osjetljivosti, specifičnosti i pozitivne prediktivne vrijednosti Alvaradova bodovanja granica je postavljena na zbroj od 7 bodova. Tako je Alvaradov sustav bodovanja u ispitivanoj skupini bolesnika pokazao osjetljivost od 68,9%, specifičnost

Tablica 2. *Korelacija ultrazvučnog i histološkog nalaza upale crvuljka*
Table 2. *Correlation of the ultrasound and the histological findings of acute appendicitis*

UZ znakovi upale /Signs of inflammation on ultrasound	Histološki nalaz crvuljka/ Histological findings of appendix		Ukupno/ Total (%)
	Upala/ Inflammation (%)	Inocentan crvuljak/ Noninflamed appendix (%)	
+	74 (46,2)	14 (8,8)	88 (55,0)
–	64 (40,0)	8 (5,0)	72 (45,0)
Ukupno/Total	138 (86,3)	22 (13,7)	160 (100,0)

Tablica 3. *Alvaradovi bodovi prema histološkim dijagnozama*
Table 3. *The Alvarado score according to the histological diagnosis*

Histološka dijagnoza/ Histological diagnosis	Medijan/Median	Aritmetička sredina /Average	Standardna devijacija /Standard deviation	Najmanji /Minimum	Najveći /Maximum	N
App. inocentes	6	6,1	1,9	2	9	35
App. acuta catarrhalis	6	6,2	2,0	3	10	44
App. acuta phlegmonosa	7	7,2	1,6	2	10	153
App. acuta gangraenosa	8	7,9	1,5	4	10	58
App. acuta gangraenosa perforata	6	6,0	0	6	6	1
Ukupno/Total	7	7,0	1,8	2	10	291

Tablica 4. *Prikaz razlika prosječnih Alvaradovih bodova za svaku histološku dijagnozu*
Table 4. *Difference between mean Alvarado scores between each two histological diagnoses*

Parovi histoloških dijagnoza /Pairs of histological diagnoses	Razlika aritmetičkih sredina /Difference between the averages	Standardna devijacija /Standard deviation	P
Inocentes – Acuta catarrhalis	-0,17	0,38	0,998
Inocentes – Acuta phlegmonosa	-1,12	0,32	0,003*
Inocentes – Acuta gangraenosa	-1,80	0,36	0,000*
Acuta catarrhalis – Acuta phlegmonosa	-0,95	0,29	0,007*
Acuta catarrhalis – Acuta gangraenosa	-1,63	0,34	0,000*
Acuta phlegmonosa – Acuta gangraenosa	-0,68	0,26	0,054

p < 0,05 = signifikantno/significant*

Tablica 5. *Prikaz dobi, spola, laboratorijskih vrijednosti i Alvaradova zbroja prema skupinama djece s histološki pozitivnim i negativnim nalazom upalne promjene crvuljka*
Table 5. *Age, sex, laboratory values and Alvarado scores in groups of children with histological positive and negative findings of the inflammation of the appendix*

	Histološki apendicitis /Histologically inflamed appendix	Histološki inocentan crvuljak /Histologically noninflamed appendix
Prosječna dob /Average age (y)	11,5 (2 – 18)	11,1 (3 – 17)
Udio dječaka/djevojčica /Sex (male/female) (%)	61/39	26/74
Leukocitoza/Leukocytosis ($\times 10^9$/L)	15,6 (2 – 29)	12,8 (6 – 22)
Neutrofilija/Neutrophilia (%)	72 (56 – 92)	81 (51 – 89)
C-reaktivni protein /C-reactive protein (mg/dL)	26,4	23
Alvaradov zbroj, srednja vrijednost /Alvarado score, mean ± SD	7,2 ± 1,7	6,1 ± 1,9

52,9%, a pozitivnu prediktivnu vrijednost 91,7%. Za granicu negativne prediktivne vrijednosti kao relevantan uzet je zbroj od 5 i manje. Tada je prediktivna vrijednost Alvaradova sustava bila 99%. Histološki je nalaz bio negativan u devetero bolesnika koji su imali Alvaradov zbroj bodova > 7. Njih 79-ero imalo je Alvaradov zbroj bodova < 7 i histološki potvrđen pozitivan apendicitis. Prikaz dobi, spola, laboratorijskih vrijednosti i Alvaradova zbroja prema skupinama djece s histološki pozitivnim i negativnim nalazom upalne promjene crvuljka prikazan je na tablici 5.

Rasprava

U posljednjih dvadesetak godina došlo je do znatnih promjena u pristupu bolesniku sa sumnjom na akutnu upalu crvuljka. Laparoskoskopija, UZ, CT i laboratorijska dijagnostika tehnički su napredovali.[19] Ipak, klinički postavljena dijagnoza akutnog apendicitisa i dalje je nesigurna. Rješenje se pokušava naći uvođenjem numeričkih sustava bodovanja (Alvaradov je najpoznatiji). No senzitivnost i specifičnost nijednog od njih, pa ni njihovih kombinacija nije dosegla 100%. Tako Pogorelić i suradnici na skupini od 311-ero djece uspoređuju prediktivne vrijednosti Alvaradova sustava i PAS-a te nalaze da nijedan od njih ne može biti jedini kriterij za postavljanje dijagnoze akutne upale crvuljka.[20] Najveća prediktivna sigurnost pozitivnog nalaza u dijagnostici akutnog apendicitisa postiže se kompjutoriziranom tomografijom. Smjernice naše ustanove ne uključuju CT abdomena za dijagnozu akutne upale crvuljka kod djece. Pitanje je koliko je Alvaradov sustav bodovanja pouzdan u dijagnostici akutne upale crvuljka u djece pri kojoj se ne rabi CT abdomena. Zbog toga smo analizirali svoju skupinu djece. Ta skupina prema spolu, dobi i pojavnosti histoloških dijagnoza približno odgovara skupinama djece u sličnim istraživanjima. No histološka, operacijska i klinička dijagnoza upalnih promjena crvuljka često nisu u suglasju, a te razlike mogu znatno mijenjati statistiku pojavnosti perforiranih apendiksa i negativnih apendektomija.[21] U našoj skupini, sukladno histološkoj analizi, negativnih apendektomija bilo je 35 (12%), što približno odgovara radovima koji propituju razloge negativnih apendektomija analizirajući histološki nalaz. Zbog visokog postotka (44%) negativnih apendektomija u bolnici u kojoj je radio Alvarado je retrospektivno analizirao 305 bolesnika sa sumnjom na akutnu upalu crvuljka.[9] Rezultate je publicirao 1986. godine i ponudio vlastiti numerički sustav bodovanja. Tvrdio je da za bolesnike s manje od 5 bodova postoji velika vjerojatnost kako nemaju apendicitis, da one s 5 i 6 bodova treba opservirati, a one sa 7 i više odmah operirati. S nadom da će se povećati preciznost kliničke dijagnoze akutne upale crvuljka taj se bodovni sustav počeo rabiti i u dječjoj populaciji. Tako su Owen i suradnici 1992. godine, analizirajući 70-ero apendektomirane djece, zamijetili velik broj negativnih apendektomija u adolescentica s Alvaradovim zbrojem od 5 i 6 bodova.[22] Prema njima, Alvaradovo je bodovanje korisno liječnicima primarne prakse prije negoli bolesnika upute u bolnicu na pregled kirurgu. Kasniji

radovi najčešće spominju da Alvaradov sustav bodovanja ima slabu prediktivnu vrijednost, odnosno specifičnost, a apsolutni iznosi statistike njegove osjetljivosti, specifičnosti i prediktivne vrijednosti razlikuju se od studije do studije. Ohle i suradnici 2011. godine publiciraju rezultate metaanalize koja je proučavala 42 studije o Alvaradovu sustavu bodovanja za tri skupine bolesnika: muškarce, žene i djecu.[23] Analizirali su osjetljivost, specifičnost i negativnu prediktivnu vrijednost kada je zbroj 5 i manji te pozitivnu kada je zbroj veći od 7. Osjetljivost je 99% u svih dobnih skupina i oba spola kada je riječ o isključenju dijagnoze akutne upale crvuljka kod zbroja manjeg od 5. Pri analizi zbroja 7 i više Alvaradov sustav bodovanja umjereno je do visokoosjetljiv (svi bolesnici 82%, muškarci 88%, žene 86%, djeca 87%) te umjereno specifičan (svi bolesnici 81%, muškarci 57%, žene 73%, djeca 76%). Autori nakon opsežne analize sugeriraju da Alvaradov sustav nije dostatno siguran da bi vrijedio kao pravilo u kliničkoj praksi. Prema našim rezultatima, Alvaradov sustav bodovanja ima dvije slabe točke. Prva je da ne valorizira trajanje bolesti, odnosno boli. Druga je da osjetljivost i povratna osjetljivost na palpaciju donjega desnog kvadranta trbuha nose tri boda. Upitno je može li kliničar biti objektivan u dodjeli ta tri boda kod uplakane, tjeskobne i nesuradljive djece.

U našoj skupini djece Alvaradov sustav bodovanja imao je osjetljivost 68,9%, specifičnost 52,9%, pozitivnu prediktivnu vrijednost 91,7% te negativnu 99%. Naše vrijednosti niže su od onih iz metaanalize. Razlog tomu vjerojatno je velik udio negativnih apendektomija u djece sa 7 bodova i više. Čini se da smo dodavali bodove za podražaj peritoneuma i kada ga objektivno nije bilo. Zbog toga smo napravili analizu bodovnog sustava koji je specifičan za svaku histološku dijagnozu. Rezultati *post hoc*-testova za nezavisne uzorke upućuju na statistički značajno više Alvaradove vrijednosti u djece s flegmonoznim upalama crvuljka negoli kod one s negativnim nalazom ($p = 0,003$) i tek početnom (kataralnom) upalom ($p = 0,007$). Kod djece koja su imala gangrenoznu upalu crvuljka u odnosu prema inocentnim i početno upalno promijenjenima također je statistički značajna razlika Alvaradove vrijednosti ($p < 0,001$). U djece s flegmonozno i gangrenozno upalno promijenjenim crvuljkom nema statistički značajne razlike Alvaradova rezultata ($p = 0,054$). Još je manja razlika kod histoloških dijagnoza kataralne upale i inocentnog crvuljka ($p = 0,998$). To je jedan od glavnih razloga zašto je Alvaradov sustav bodovanja nesiguran u kliničkoj praksi. Ultrazvučnim pregledom trbuha normalan crvuljak može se vizualizirati u tek 10% djece.[24] Pouzdanost te metode za djecu razlikuje se od autora do autora. Doria i suradnici u metaanalizi publikacija (od 1986. do 2004.) koje su analizirale pouzdanost ultrazvuka nalaze osjetljivost od 88%, specifičnost 94%, pozitivnu prediktivnu vrijednost 75,7% te negativnu prediktivnu vrijednost 93,6%.[25] U našoj skupini djece od svih ultrazvučnih nalaza njih 82 (51,2%) potvrđena su histološkom dijagnozom. Od ultrazvučnih nalaza koji nisu histološki potvrđeni bila su 64 (40%) lažno negativna te 14 (8,8%) lažno pozitivnih. Pozitivna je prediktivna vrijednost ultrazvučnog nalaza 84,1%, a negativna 11,1% (tablica 2.). Trout i sur. iznose analizu rezultata ultrazvučnog pregleda 1009 bolesnika sa sumnjom na upalu crvuljka. Uspješno je prikazano svega 246 (24,4%) crvuljaka, uz 35 (24,3%) lažno pozitivnih i 54 (7,1%) lažno negativna nalaza.[26] Od 160-ero apendektomiranih kojima je preoperativno načinjen ultrazvučni pregled trbuha njih 72-je (45%) nije imalo opisane znakove upale crvuljka. Od ta 72 djeteta samo osmero (11%) nije imalo (histološku) dijagnozu apendicitisa. Negativnih apendektomija bilo je u 22-je (13,7%) djece koja su bila preoperativno ultrazvučno pregledana i u 13-ero (9,9%) njih koji nisu imali taj pregled. U našoj ustanovi ultrazvučni nalaz upalnih promjena crvuljka ima gotovo osmerostruko višu pozitivnu prediktivnu vrijednost negoli negativnu. Niska pouzdanost ultrazvučnog nalaza za nevine crvuljke upućuje na potrebu daljnje analize te pojave u našoj ustanovi.

Zaključak

Alvaradov sustav bodovanja u djece nije klinički pouzdan pokazatelj pozitivnih nalaza akutne upale crvuljka, ali ima visoku prediktivnu vrijednost negativnih apendektomija.

LITERATURA

1. *Reust CEhttps://www.*ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reust%20CE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27175718, Williams A. Acute Abdominal Pain in Children. Am Fam Phys 2016; 93:830–6.
2. *Benabbas R, Hanna M, Shah J, Sinert R.* Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Laboratory Tests, and Point-of-care Ultrasound for Pediatric Acute Appendicitis in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. Acad Emerg Med 2017;24:523–51.
3. *Yilmaz M, Akbulut S, Kutluturk K i sur.* Unusual histopathological findings in appendectomy specimens from patients with suspected acute appendicitis. WJG 2013;19:4015–22.
4. *Meier CM, Latz H, Kraemer J i sur.* Acute appendicitis in children: can surgery be postponed? Short-term results in a cohort of 225 children. Langenbecks Arch Surg 2017;402(6):977–86. doi: 10.1007/s00423-017-1607-4.
5. *Gupta A, Regmi S, Hazra NK, Panhani ML, Talwar OP.* Clinically monitored delay-A valid option in cases with doubtful diagnosis of acute appendicitis. Indian J Surg 2010;72:215–9.
6. *Gorter RR, Eker HH, Gorter-Stam MAW i sur.* Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. Surg Endosc 2016;30:4668–90.
7. *Kryzauskas M, Danys D, Poskus T i sur.* Is acute appendicitis still misdiagnosed? Open Med 2016;11:231–6.
8. *Emre A, Akbulut S, Bozdag Z i sur.* Routine histopathologic examination of appendectomy specimens: retrospective analysis of 1255 patients. Int Surg 2013;98:354–62.
9. *Alvarado A.* A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. Ann Emerg Med 1986;15:557–65.
10. *Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL.* Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain. J Clin Epidemiol 2013;66:95–104.
11. *Wu HP, Yang WC, Wu KH, Chen CY, Fu YC.* Diagnosing appendicitis at different time points in children with right lower quadrant pain: comparison between Pediatric Appendicitis Score and the Alvarado score. World J Surg 2012;36:216–21.
12. *Peyvasteh M, Askarpour S, Javaherizadeh H, Besharati S.* Modified Alvarado score in children with diagnosis of appendicitis. Arq Bras Cir Dig 2017;30:51–2.
13. *Zoarets I, Poluksht N, Halevy A.* Does selective use of computed tomography scan reduce the rate of "white" (negative) appendectomy? Isr Med Assoc J 2014;16:335–7.
14. *Kontopodis N, Kouraki A, Panagiotakis G, Chatziioannou M, Spiridakis K.* Efficacy of preoperative computed tomography imaging to reduce negative appendectomies in patients undergoing surgery for left lower quadrant abdominal pain. G Chir 2014;35(9–10):223–8.
15. *Gongidi P, Bellah RD.* Ultrasound of the pediatric appendix. Pediatr Radiol 2017;47(9):1091–1100.
16. *Taylor GA.* Suspected appendicitis in children: in search of the single best diagnostic test. Radiology 2004;231(2):239–5.
17. *Strouse PJ.* Pediatric appendicitis: an argument for US. Radiology 2010;255(1):8–13.

18. *Baldisserotto M, Marchiori E.* Accuracy of noncompressive sonography of children with appendicitis according to the potential positions of the appendix. Am J Roentgenol 2000;175:1387–92.
19. *Kabir SA, Kabir SI, Sun R, Jafferbhoy S, Karim A.* How to diagnose an acutely inflamed appendix; a systematic review of the latest evidence. Int J Surg 2017;40:155–62.
20. *Pogorelić Z, Rak S, Mrklić I, Jurić I.* Prospective Validation of Alvarado Score and Pediatric Appendicitis Score for the Diagnosis of Acute Appendicitis in Children. Pediatr Emerg Care 2015;31(3): 164–8.
21. *Papeš D, Sršen Medančić S, Antabak A, Sjekavica I, Luetić T.* What is the acceptable rate of negative appendectomy? Comment on "Prospective evaluation of the added value of imaging within the Dutch National Diagnostic Appendicitis Guideline – do we forget our clinical eye?" Dig Surg 2015;32(3):181–2.
22. *Owen TD, Williams H, Stiff G, Jenkinson LR, Rees BI.* Evaluation of the Alvarado score in acute appendicitis. J R Soc Med 1992;85(2): 87–8.
23. *Ohle R, O'Reilly F, O'Brien KK, Fahey T, Dimitrov BD.* The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. BMC Medicine 2011;9:139.
24. *Siegel MJ (ur.*). Pediatric Sonography: Gastrointestinal Tract. 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011, str. 339–83.
25. *Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ i sur.* US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? A meta-analysis. Radiology 2006;241:83–94.
26. *Trout AT, Sanchez R, Ladino-Torres MF i sur.* A critical evaluation of US for the diagnosis of pediatric acute appendicitis in a real-life setting: how can we improve the diagnostic value of sonography? Pediatr Radiol 2012;42:813–23.

* * *

Vijesti
News

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ
za dodjelu znanstvenih nagrada

– Nagrada »Ante Šercer«

• autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2017. godini

– Nagrada »Borislav Nakić«

• autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2017. godini

Kandidate mogu predlagati:

1. kolegiji AMZH
2. glavni odbor AMZH
3. znanstveno-nastavna vijeća medicinskih fakulteta
4. Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva
5. podružnice AMZH

Prijedlozi trebaju sadržavati:

• životopis kandidata
• publikaciju koja se predlaže za nagradu tiskanu u znanstvenim časopisima
• detaljno obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada

Prijedloge s kompletnom dokumentacijom molimo poslati *(u tri primjerka i u elektronskom obliku snimljenom na CD-u ili USB stiku)* na adresu:

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
– Odboru za nagrade i priznanja AMZH
Praška 2/III, 10000 Zagreb

Natječajni rok traje od 16. travnja do 2. srpnja 2018.

Sve obavijesti su dostupne: u tajništvu AMZH, tel. 01/4640 586 ili 4828 662, fax 01/4828 038,
e-mail; amzh@zg.t-com.hr
www.amzh.hr

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-12

TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA U DJETETA S FANCONIJEVOM ANEMIJOM – PRIKAZ BOLESNIKA

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN A CHILD WITH FANCONI ANEMIA – CASE REPORT

TONI MATIĆ, ZRINKO ŠALEK, RADOVAN VRHOVAC, NADIRA DURAKOVIĆ, RUŽICA LASAN-TRČIĆ, SANDRA BAŠIĆ-KINDA, DINO DUJMOVIĆ, ERNEST BILIĆ*

Deskriptori: Fanconijeva anemija – liječenje; Transplantacija krvotvornih matičnih stanica – metode; Transplantacijsko kondicioniranje – metode; Reakcija presatka protiv primatelja – prevencija; Homologna transplantacija; Nesrodni darovatelji; Ishod liječenja

Sažetak. Fanconijeva anemija (FA) rijetka je nasljedna bolest karakterizirana kongenitalnim anomalijama, progresivnim poremećajem funkcije koštane srži i predispozicijom za razvoj hematoloških i nehematoloških malignih bolesti. Poremećaj funkcije koštane srži inicijalno se očituje trombocitopenijom, makrocitozom eritrocita, a zatim granulocitopenijom i anemijom. Alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) jedina je terapijska opcija koja pruža konačno izlječenje hematoloških poremećaja u oboljelih od FA. Prikazujemo dječaka s Fanconijevom anemijom, koja se klinički prezentirala pancitopenijom u dobi od 5 godina. Kod dječaka je prvi put u našoj domovini učinjen alogeni TKMS u djeteta oboljelog od FA. Radilo se o nesrodnom davatelju koštane srži, a kao režim kondicioniranja primijenjen je protokol GEFA03, koji uključuje fludarabin, busulfan i ciklofosfamid uz prevenciju reakcije presatka protiv primatelja alemtuzumabom, ciklosporinom i mikofenolat mofetilom.

Descriptors: Fanconi anemia – therapy; Hematopoetic stem cell transplantation – methods; Transplantation conditioning – methods; Graft vs host reaction – prevention and control; Transplantation, homologous; Unrelated donors; Treatment outcome

Summary. Fanconi anemia (FA) is a rare inherited disorder associated with congenital abnormalities, progressive bone marrow failure and a predisposition for hematological and nonhematological malignant disease. Bone marrow failure initially presents with thrombocytopenia, erythrocyte macrocytosis, followed by granulocytopenia and anemia. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative option for the hematological diseases of FA. We present a boy with pancytopenia as a first manifestation of the FA at the age of 5. The boy is the first FA patient in our country treated with HSCT. The bone marrow from a matched unrelated donor was transplanted. Conditioning regimen we used is based on *GEFA03 protocol* which includes fludarabine, cylophosphamide and busulfan together with alemtuzumab and mycophenolate mofetil as GVHD prophylaxis.

Liječ Vjesn 2018;140:126–128

Fanconijeva anemija (FA) rijetka je nasljedna bolest koju karakteriziraju kongenitalne anomalije, progresivni poremećaj funkcije koštane srži i predispozicija za razvoj malignih bolesti.[1] Do sada je u medicinskoj literaturi opisano oko 2000 slučajeva.[2] Mehanizam nasljeđivanja u većini je slučajeva autosomno recesivan. Premda postoje različite fenotipske varijacije, pacijenti s FA u trenutku postavljanja dijagnoze najčešće se prezentiraju hematološkim poremećajima i fizičkim anomalijama. Trećina pacijenata prezentira se poremećenim hematološkim nalazima bez jasnih fizičkih anomalija. Dob u trenutku postavljanja dijagnoze u ¾ pacijenata jest između 3 i 14 godina. Najčešća fizička obilježja oboljelih od FA jesu hiperpigmentacija kože trupa, vrata i intertriginoznih dijelova tijela s promjenama tipa *café-au-lait* ili bez njih te nizak rast koje nalazimo u više od polovice pacijenata.[3,4,5] Uz navedena obilježja moguće su i brojne druge anomalije kao, primjerice, anomalije gornjih udova, kukova, nogu, stopala, nožnih prstiju te anomalije gastrointestinalnog i kardiovaskularnog sustava. Poremećaj hematopoetske funkcije koštane srži javlja se već u prvom desetljeću života, a najčešće se inicijalno očituje trombocitopenijom te makrocitozom eritrocita, a zatim granulocitopenijom i anemijom.[5] Uz karakteristična fenotipska obilježja i pancitopeniju, najvažnije obilježje pacijenata s FA jest povišen rizik od razvoja malignih bolesti, i hematoloških (mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna mijeloična leukemija (AML)) i nehematoloških (karcinomi pločastih stanica u području glave, vrata, jednjaka, vulve, anusa i cerviksa).[3,5] Učestalost malignih bolesti i poremećaja koštane srži raste s dobi, a iznosi 30% za maligne bolesti i 90% za poremećaj koštane srži u pacijenata starih do 40

* **Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Toni Matić, dr. med.; Zrinko Šalek, dr. med., prof. dr. sc. Ernest Bilić, dr. med.), **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Radovan Vrhovac, dr. med.; doc. dr. sc. Nadira Duraković, dr. med.; Sandra Bašić-Kinda, dr. med.; dr. sc. Dino Dujmović, dr. med.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Ružica Lasan-Trčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. T. Matić, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: madtmatic@yahoo.com

Primljeno 16. siječnja 2018., prihvaćeno 5. ožujka 2018.

godina. Zbog složenosti bolesti i zahvaćanja više organskih sustava FA ima visoku stopu smrtnosti s prosječnom dobi smrti od 30 godina.[4] Alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) jedina je terapijska opcija koja pruža mogućnost izlječenja hematoloških poremećaja u oboljelih od FA.[4,5]

Prikaz bolesnika

Naš je pacijent dječak rođen iz majčine prve, uredne trudnoće. Rani novorođenački i dojenački period bio je zdrav. U ranom djetinjstvu hospitaliziran je više puta u vanjskoj ustanovi zbog čestih virusnih infekcija, febriliteta, anemije, trombocitopenije (Trc oko 50 × 10^9/L) i prirođenog manjka imunoglobulina A (IgA 0,00). Zbog nejasnog uzroka anemije i trombocitopenije učinjena je u dva navrata punkcija koštane srži uredna nalaza.

U dobi od nepunih 5 godina nastavlja obradu u našoj ustanovi.

Nakon prijma u kliničkom su statusu pacijenta bili vidljivi potkožni hematomi na udovima te mrljaste hiperpigmentacije na koži vrata, leđa i trbuha (slika 1.). Opseg glave upozoravao je na graničnu mikrocefaliju i bio je ispod 3. centile za dob. U laboratorijskim nalazima bila je izražena pancitopenija s vrijednostima leukocita 3,8 × 10^9/L, eritrocita 3,1 × 10^{12}/L, hemoglobina 105 g/L, hematokrita 0,304 L/L, MCV-a 97,9 fL, MCH 38 pg, MCHC-a 347 g/L te trombocita 20 × 10^9/L. Citološki nalaz punkcije koštane srži pokazao je srednje obilnu celularnost bez znakova maligne bolesti, a citogenetski nalaz koštane srži deleciju 7q22 u 13% interfaznih kromosoma. Dugotrajna nerazjašnjena pancitopenija, makrocitoza eritrocita, mikrocefalija i hiperpigmentacije kože pobudile su sumnju na Fanconijevu anemiju. Molekularnom citogenetskom pretragom periferne krvi analizirano je po 50 metafaza na kromosomsku lomljivost po svakom uzorku uz kontrolni uzorak. Utvrđeno je da kultura bez stimulacije na lomljivost ima povećani broj lomova kromosoma, a izrazito povećana lomljivost nađena je u testu stimulacije lomljivosti diepoksibutanom, što je potvrdilo dijagnozu Fanconijeve anemije. Indicirano je liječenje TKMS-om od transplantacijskog tima KBC-a Zagreb. Budući da dječak nema srodnog davatelja, započeto je pretraživanje Hrvatskog registra dobrovoljnih davatelja krvotvornih matičnih stanica, a dječaku je u terapiju uveden peroralni steroid anadrol. Unatoč navedenoj terapiji androgenima pancitopenija je perzistirala, trebao je učestalo liječenje nadomjesnom terapijom koncentrata trombocita, a javio se i preuranjeni pubertet kao nuspojava lijeka.

Nakon pronalaska i dostupnosti dobrovoljnoga HLA-podudarnog nesrodnog darivatelja u hrvatskome registru (podudarnost 10/10 HLA-antigena tipizacijom visoke rezolucije), u dobi od 5 godina i 6 mjeseci provedena je alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica od nesrodnog darivatelja. Izvor KMS-a bila je koštana srž. Neposredno prije transplantacije provedeno je kondicioniranje fludarabinom (30 mg/m^2 tijekom šest dana), busulfanom (0,8 mg/kg tijekom dva dana) i ciklofosfamidom (20 mg/kg tijekom dva dana) uz prevenciju odbacivanja presatka i reakcije presatka protiv primatelja alemtuzumabom, ciklosporinom i mikofenolat mofetilom.

U ranoj posttransplantacijskoj fazi tijekom aplazije dječak je imao očekivane komplikacije (febrilitet i mukozitis) vezane uz neutropeniju. Pacijent je bio afebrilan i uredna općeg stanja tijekom preostalog vremena hospitalizacije.



Slika 1. *Hiperpigmentacija na koži vrata*
Figure 1. *Skin hyperpigmentation of the neck*

Došlo je do postupnog prihvaćanja koštane srži (tzv. engraftmenta) bez razvoja reakcije presatka protiv primatelja.

Dječak je otpušten kući +63. dana nakon TKMS-a. Kontrolna punkcija koštane srži pred otpust kući i na +100. dan nakon transplantacije bile su uredne te su nalaz citogenetike koštane srži pacijenta i kimerizam stanica periferne krvi 100%-tno odgovarali darivatelju. Punkcijom koštane srži delecija 7q22 posttransplantacijski više nije bila prisutna.

Pacijent je sada, pet mjeseci nakon TKMS-a, u redovitim kontrolama specijalista pedijatrijske hematologije i onkologije, uredna je općeg stanja i bez komplikacija.

Rasprava

Prikazani bolesnik prvi je slučaj Fanconijeve anemije liječene TKMS-om u Hrvatskoj.

Alogeni TKMS od srodnog ili nesrodnog donora jedini je terapijski pristup za izlječenje hematoloških manifestacija Fanconijeve anemije.

Unatrag nekoliko desetljeća promjene u režimu kondicioniranja i napredci u transplantacijskoj medicini doveli su do poboljšanja u prognozi oboljelih od FA podvrgnutih TKMS-u.[3,6] Preživljenje pacijenata s FA kod kojih je učinjen TKMS od HLA-podudarnoga srodnog darivatelja vrlo je dobro i, prema izvješćima, može iznositi i 90% nakon 10 godina.[7,8] Optimalnim uvjetima za provođenje TKMS-a od srodnog darivatelja smatraju se rana dob (prije 9. godine života), nevelik prethodni broj (< 20) transfuzija eritrocita i/ili trombocita, neprovođenje terapije androgenima i izostanak razvoja MDS-a ili leukemije.[8] Velik izazov danas jesu pacijenti s FA koji nemaju HLA-podudarnoga srodnog davatelja (75 – 80% bolesnika) i koji su podvrgnuti TKMS-u od HLA-podudarnoga nesrodnog ili nepodudarnoga srodnog darivatelja, a čija prognoza donedavno nije bila toliko ohrabrujuća.[3] U Europi i svijetu postoji trend razvoja protokola kondicioniranja učinkovitijih u prihvaćanju transplantata i sa što nižom incidencijom reakcije presatka protiv primatelja, ali uz izbjegavanje ionizirajućeg zračenja i visokih doza alkilirajućih agensa, s obzirom na to da te terapijske komponente kondicioniranja povisuju rizik od kasnije pojave maligniteta.[6] Današnji režimi kondicioniranja uglavnom su bazirani na kombina-

ciji fludarabina, ciklofosfamida i busulfana, i to u niskim dozama te se svrstavaju u protokole s reduciranim intenzitetom kondicioniranja (tzv. protokoli „RIC" – *Reduced Intensity Conditioning*).[6] Naš je tim za našeg bolesnika odlučio primijeniti protokol takvog tipa prema „Konsenzusu njemačkih transplantacijskih centara o transplantaciji krvotvornih matičnih stanica u Fanconijevoj anemiji", koji je nastao na temelju usporedbe višegodišnjih studija pod nazivom protokoli GEFA (*German Fanconi Anemia*).[3]

Osim sniženja rizika od kasnije pojave nehematoloških maligniteta, izbjegavanje zračenja u protokolu kondicioniranja također poboljšava kvalitetu života bolesnika reducirajući kasne posttransplantacijske komplikacije poput neplodnosti, endokrinih poremećaja, pojave katarakte i drugih oštećenja. Zračenje se s dobrim rezultatima zamjenjuje primjenom alkilirajućeg agensa busulfana. Prednost busulfana jest u tome što djeluje i kao antileukemijski agens u pacijenata s klonalnim aberacijama koštane srži i/ili MDS-om/AML-om.

Fludarabin je antimetabolit s antineoplastičnim učinkom, no ima i znatni imunosupresivni učinak te poboljšava prihvaćanje transplantata bez dodatne toksičnosti i snižava rizik od reakcije presatka protiv primatelja i kasnijih komplikacija.[4]

Ciklofosfamid je alkilirajući mijelosupresivni agens, koji se, međutim, ovdje primjenjuje u znatno nižoj dozi u odnosu prema mijeloablativnim protokolima kondicioniranja kao kod, npr., akutnih leukemija.

Za sprečavanje razvoja reakcije presatka protiv primatelja preporučuje se deplecija T-stanica *in vivo* u svih pacijenata s FA. Prednost se daje alemtuzumabu pred antitimocitnim globulinom (ATG). Alemtuzumab je anti-CD52 monoklonsko antitijelo koje dovodi do lize limfocita i u ovome slučaju primjenjuje se radi imunosupresije. Alemtuzumab je primijenjen i u našeg bolesnika, što je bila prva primjena tog lijeka kod pedijatrijskog bolesnika u našoj domovini, bez komplikacija i nuspojava. Za profilaksu reakcije presatka protiv primatelja uz alemtuzumab su primijenjeni ciklosporin i mikofenolat mofetil.

U našeg bolesnika postignut je odličan engraftment svih krvnih loza sa stabilnom krvnom slikom i za sada postupnom, ali još ne potpunom rekonstitucijom imunosnog sustava. Valja naglasiti da do sada nije bilo znakova niti akutne niti kronične reakcije presatka protiv primatelja. Kontrolne punkcije koštane srži bile su uredne, bez kromosomske aberacije 7q22 prisutne prije TKMS-a, koja je možda upućivala na početnu mijelodisplaziju koštane srži.

Unatoč očitom napretku u području TKMS-a kod FA, na dugoročno preživljenje bolesnika još jako utječe pojava sekundarnih maligniteta (89% čine solidni tumori). Rizični čimbenici za njihovu pojavu jesu starija dob bolesnika, periferne matične stanice kao izvor matičnih stanica i kronična reakcija presatka protiv primatelja.[1] Za sada ovi rizični čimbenici nisu bili prisutni u našeg bolesnika, no svakako je potrebno redovito praćenje tijekom cijelog života, s posebnim oprezom i naglaskom na rano prepoznavanje eventualnoga sekundarnog maligniteta.

LITERATURA

1. *Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH i sur.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Blood 2013;122(26):4279–86.
2. *Lipton JM.* Fanconi anemia. Medscape 2016. Dostupno na: https://emedicine.medscape.com/article/960401-overview. Datum pristupa: 16. 2. 2018.
3. *Chao MM, Ebell W, Bader P i sur.* Consensus of German transplant centers on hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia. Klin Padiatr 2015;227(3):157–65.
4. *Shimada A, Takahashi Y, Muramatsu H i sur.* Excellent outcome of allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen. Int J Hematol 2012;95:675–9.
5. *Dror Y, Freedman MH.* The Inherited Pancytopenias. U: Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE (ur.). Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016, str. 2362–9.
6. *Chao MM, Kuehl JS, Strauss G i sur.* Outcomes of mismatched and unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia conditioned with chemotherapy only. Ann Hematol 2015;94:1311–8.
7. *Farzin A, Davies SM, Smith FO i sur.* Matched sibling donor haematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anaemia: an update of the Cincinnati Children's experience. Br J Haematol 2007;136(4):633–40.
8. *MacMillan ML, Wagner JE.* Haematopoeitic cell transplantation for Fanconi anaemia – when and how? Br J Haematol 2010;149(1):14–21.

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-13

PONAVLJANE LUKSACIJE PERONEALNIH TETIVA: PRIKAZ UZASTOPNE SERIJE BOLESNIKA I PREGLED LITERATURE

RECURRENT PERONEAL TENDON DISLOCATION: A CONSECUTIVE CASE SERIES AND REVIEW OF THE LITERATURE

IVAN BOJANIĆ, DAMJAN DIMNJAKOVIĆ, TOMISLAV SMOLJANOVIĆ*

Deskriptori: Ozljede gležnja – kirurgija; Ozljede tetiva – etiologija, kirurgija; Ortopedski kirurški zahvati – metode; Ishod liječenja; Endoskopija; Recidiv

Sažetak. Cilj je rada prikazati cjelovit pregled dostupne literature o kirurškom liječenju ponavljanih luksacija peronealnih tetiva (LPT) i rezultate kirurškog liječenja LPT-a u našoj uzastopnoj seriji od 7 bolesnika. Želimo kreirati strategiju kirurškog liječenja LPT-a koja bi rezultirala optimalnim funkcionalnim ishodom. Rezultati dosad provedenih istraživanja pokazuju da je metoda kojom se gornji peronealni retinakul ponovo učvrsti na svoje anatomsko mjesto na fibuli (tzv. singapurski postupak) izrazito učinkovita, s odličnim funkcionalnim rezultatima i tijekom višegodišnjeg praćenja. U prilog tim rezultatima govore i uspjesi kirurškog liječenja naših bolesnika. Velika prednost singapurskog postupka jest i mogućnost njegova kombiniranja s drugim metodama, primjerice, s produbljivanjem retromaleolarnog žlijeba na fibuli kada je on preplitak. Međutim, unatoč dokazanoj uspješnosti otvorenih kirurških metoda, a s obzirom na ubrzani razvoj tendoskopije peronealnih tetiva kao minimalno invazivne kirurške tehnike, vjeruje se da će se u bliskoj budućnosti kirurško liječenje ponavljanih luksacija peronealnih tetiva izvoditi potpuno tendoskopski.

Descriptors: Ankle injuries – surgery; Tendon injuries – etiology, surgery; Joint dislocation – surgery; Orthopedic procedures – methods; Treatment outcome; Endoscopy; Recurrence

Summary. The aim of this paper was to give a complete review of the current literature on surgical treatment of peroneal tendon dislocation and to present the results of surgical treatment in our consecutive case series of 7 patients in order to create a treatment strategy for optimal functional outcomes. The results of current research on surgical treatment of peroneal tendon dislocation as well as the outcome of treatment in our patients indicate that the repair of the superior peroneal retinaculum (the Singapore operation) is highly effective with excellent functional results after long term follow up. The great advantage of this technique is the possibility of combining this method with other procedures, such as retromalleolar groove deepening in the presence of a shallow retromalleolar groove. Despite the success of open surgery in the treatment of peroneal tendon dislocation due to the rapid development of tendoscopy of peroneal tendons as a minimally invasive surgical technique, it is believed that treatment of recurrent dislocation of peroneal tendons will be performed completely tendoscopically in the near future.

Liječ Vjesn 2018;140:129–136

Luksacija peronealnih tetiva (u daljem tekstu LPT) jest poremećaj o kojem govorimo kada jedna ili obje peronealne tetive izađu iz retromaleolarnog prostora prilikom aktivne ili pasivne kretnje dorzifleksije i everzije gležnja i stopala prelazeći pritom preko stražnjeg ruba lateralnog maleola i dolaze na lateralnu površinu fibule (slika 1.).[1–8] LPT je gotovo uvijek posljedica ozljede gležnja tijekom koje je došlo do pucanja gornjega peronealnog retinakula, ali opisane su, iako iznimno rijetko, i luksacije zbog kongenitalnog nedostatka peronealnog retinakula te luksacije koje su nastale u sklopu sindroma hipermobilnosti zglobova.[1–9] Do pucanja gornjega peronealnog retinakula može doći prilikom inverzijske ozljede gležnja ili prilikom forsirane dorzifleksije evertiranog stopala.[1–8]

S obzirom na način i mjesto oštećenja gornjega peronealnog retinakula Eckert i Davis[10] opisuju tri tipa LPT-a, a Oden[11] je na osnovi svojeg istraživanja dodao i četvrti tip LPT-a (slika 2.). Najčešći je prvi tip LPT-a koji se, prema rezultatima provedenih istraživanja, nalazi u više od 50% slučajeva. Osnovna značajka tog tipa jest da su gornji peronealni retinakul i periost oljušteni sa stražnjeg ruba i lateralne površine fibule pa tako stvaraju prostor između kosti, s jedne strane, i periosta s gornjim peronealnim retinakulom, s druge strane. Takav prostor naziva se „lažnim recesusom“ i u njega kliznu peronealne tetive(a) prilikom luksacije.[10] Taj se, „lažni recesus“ može usporediti s Bankartovom lezijom u osoba s traumatskom prednjom luksacijom ramena.[12] Rezultati istraživanja pokazuju da je u 33% slučajeva riječ o tipu II luksacije u kojem se također stvara „lažni recesus“, a u njemu je zajedno s gornjim peronealnim retinakulom oljušten i vezivnohrskavični greben.[10] Iznimno se rijetko susreće tip III (13%) u kojem su gornji peronealni retinakul i vezivnohrskavični greben otkinuti zajedno s komadićem kosti (slika 3.), a najrjeđe tip IV u kojem je peronealni retinakul otrgnut s hvatišta na petnoj kosti.[10,11]

Za postavljanje dijagnoze, uz pomno uzetu anamnezu i detaljan klinički pregled, najvažnije je posumnjati na mo-

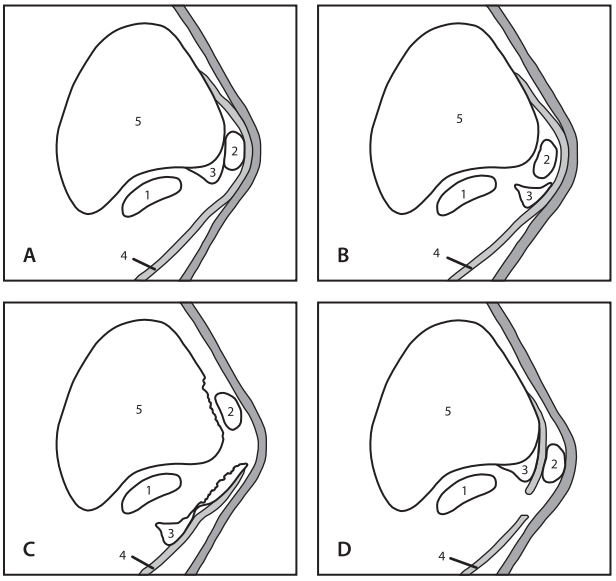
* **Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (izv. prof. dr. sc. Ivan Bojanić, dr. med.; Damjan Dimnjaković, dr. med.; Tomislav Smoljanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Izv. prof. dr. sc. I. Bojanić, Klinika za ortopediju KBC-a Zagreb, Šalata 6/7, 10000 Zagreb; e-mail: artroboj@yahoo.com

Primljeno 1. prosinca 2017., prihvaćeno 6. veljače 2018.



Slika 1. *Luksiranaperonealna tetiva leži na lateralnoj površini fibule i označena je strjelicom*
Figure 1. *Clinical appearance of dislocation of the peroneal tendon which is marked with arrow*



Legenda/Legend: 1. tetiva kratkoga peronealnog mišića/peroneus brevis tendon; 2. tetiva dugoga peronealnog mišića/peroneus longus tendon; 3. vezivnohrskavični greben/the fibrocartilaginous ridge; 4. gornji peronealni retinakul/superior peroneal retinaculum; 5. fibula.

Slika 2. *Shematski prikaz retromaleolarnog područja za svaki od četiri opisana stupnja luksacije peronealnih tetiva: a) tip I u kojem je gornji peronealniretinakul zajedno s periostom oguljen s fibule i odignut od kosti; b) tip II u kojem je vezivnohrskavični greben zajedno s gornjim peronealnim retinakulom oguljen s fibule i odignut od kosti; c) tip III u kojem su gornji peronealniretinakul i vezivnohrskavični greben otrgnuti zajedno s komadićem kosti fibule; d) tip IV u kojem je gornji peronealniretinakul otrgnut s hvatišta na petnoj kosti*
Figure 2. *Axial diagram of the anatomy of the retrofibular groove depicting various grades of peroneal tendon dislocation: a) Grade 1 – the superior peroneal retinaculum is separated and elevated from the fibula with periosteum from the collagenous lip and lateral malleolus; b) Grade 2 – the fibrocartilaginous ridge is elevated with the superior peroneal retinaculum and separated from the fibula; c) Grade 3 – a cortical fragment is avulsed with the collagenous lip and the superior peroneal retinaculum from the fibula; d) Grade 4 – the superior peroneal retinaculum is avulsed from its attachment on the calcaneus*



Slika 3. *Anteroposteriorna rendgenska snimka lijevoga gležnja. Otrgnuti komadić kosti uposterolateralnom dijelu distalne fibule poznat kao „znak mrlje" (označen strjelicom) patognomoničan je znak akutne luksacije peronealne tetive*
Figure 3. *Anteroposterior X-ray of the left ankle. A small osseous fragment adjacent to the posterolateral aspect of the distal fibula known as "fleck sign" (marked with arrow) is a pathognomonic sign of an acute peroneal tendon dislocation*

gućnost LPT-a u osoba koje se nakon ozljede gležnja žale na pojavu boli i preskoka iza fibule.[1–8] Nakon kliničkog pregleda uvijek treba načiniti i rendgenske snimke gležnja, a od drugih slikovnih prikaza jedino dinamički UZ pomaže pri postavljanju dijagnoze.[1–8] Dombek i sur.[13] izvijestili su da se tijekom prvog pregleda bolesnika LPT prepoznaje u manje od 60% slučajeva. Neoperacijsko liječenje, tj. imobilizacija gležnja u potkoljeničnoj sadrenoj čizmi tijekom šest tjedana, ima smisla samo nakon prve luksacije tetiva, i to jedino kod tipa I te eventualno tipa III (ovisno o veličini pomaka koštanog fragmenta od fibule). Istraživanja pokazuju da je u osoba s ponavljanim LPT-om neoperacijsko liječenje neuspješno u gotovo 75% slučajeva iz čega je razvidno da je u najvećem broju slučajeva LPT-a potrebno kirurško liječenje.[10,14,15] Magnetska rezonancija (MR) i kompjutorizirana tomografija (CT) ne pomažu izravno pri postavljanju dijagnoze, ali su potrebne radi planiranja kirurškog liječenja. U literaturi nalazimo opise brojnih metoda kirurškog zbrinjavanja LPT-a, ali nema randomiziranog istraživanja koje bi determiniralo koja je metoda najprikladnija. Uglavnom je riječ o prikazima bolesnika ili pak o malim serijama bolesnika operiranih jednom metodom čime je otežana odluka o izboru najprikladnije metode kirurškog liječenja. U osnovi te zahvate možemo podijeliti na zahvate na mekim tkivima i one na kostima.[1–8]

Nakon detaljne analize literature o kirurškom liječenju LPT-a, koju također prikazujemo u ovom radu, odlučili smo se za tzv. singapurski postupak, to jest metodu anatomske repozicije i ponovnog učvršćivanja (refiksacije) gornjega peronealnog retinakula za fibulu čime se zatvara „lažni recesus", tzv. „Singapore" metodu.[12,16] Osnovni razlozi koji su nas vodili k izboru te metode bili su odlični rezultati na-

kon višegodišnjeg praćenja skupine od 21 bolesnika operiranog tim postupkom te direktno rješavanje najčešće posljedice LPT-a, a to je zatvaranje nastaloga „lažnog recesusa“ nad fibulom, kao i zbog mogućnosti kombiniranja te metode s nekim drugim načinima liječenja ako se tijekom zahvata uvidi potreba za time.[12,16] Svrha ovog rada jest ispitati učinkovitost tzv. singapurskog postupka u liječenju LPT-a te usporediti ishod kirurškog liječenja LPT-a tim postupkom s rezultatima kirurškog liječenja drugim metodama objavljenima u dostupnoj literaturi.

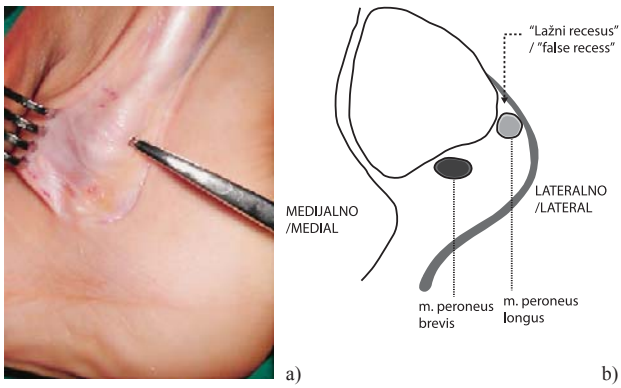
Prikaz bolesnikâ

U Klinici za ortopediju KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od siječnja 2010. do prosinca 2015. godine sedam je bolesnika s LPT-om operirano tzv. singapurskim postupkom, metodom čiji su osnovni ciljevi anatomska repozicija i ponovno učvršćivanje gornjega peronealnog retinakula za fibulu (tablica 1.). Prosječna dob u trenutku zahvata bila je 33,3 godine (raspon od 17 do 56 godina). Inicijalna ozljeda gležnja utvrđena je u svih bolesnika, a prosječno razdoblje od ozljede do kirurškog zahvata iznosilo je 10,4 mjeseca (raspon od 1 do 24 mjeseca). U pet je bolesnika utvrđen tip I LPT-a prema Eckertovoj i Davisovoj podjeli, a u dva tip II. U svih je bolesnika utvrđen uobičajen izgled brazde na fibuli, tj. nije bila preplitka. U dva je bolesnika (br. 5 i 7 na tablici 1.) tijekom inspekcije retromaleolarnog prostora uočen spušten trbuh mišića peroneusa brevisa (engl. *low-lying muscle belly*). Taj je „višak“ tijela mišića odmah očišćen prema proksimalno do mjesta gdje se tetive razdvajaju u zasebne ovojnice, 4 do 6 cm proksimalno od vrška fibule. U jednog je bolesnika (br. 4 na tablici 1.) prilikom pregleda tetiva uočena uzdužna ruptura tetive peroneusa brevisa u dužini od oko 4 cm. Budući da je

Tablica 1. *Opći podaci o operiranim bolesnicima u praćenoj seriji uzastopnih slučajeva kirurškog liječenja ponavljanih luksacija peronealnih tetiva*
Table 1. *General information on the operated patients in the monitored series of consecutive cases of surgical treatment of recurrent dislocation of peroneal tendons*

Dob (godine) /Age (years)	Spol* /Sex*	Način ozljeđivanja /Mechanism of injury	Razdoblje od ozljede do kirurškog zahvata (mjeseci) /Period from injury to surgical treatment (months)	Tip luksacije peronealnih tetiva‡ /Classification of the peroneal tendon dislocation‡	Praćenje (mjeseci) /Follow-up (months)
25	Ž/F	doskok s visine / landing from a height	14	1	89
36	M/M	ozljeda gležnja za vrijeme igranja nogometa / an ankle inversion injury during soccer	24	1	66
19	M/M	doskok s visine / landing from a height	6	1	63
56	M/M	ozljeda na skijanju / skiing-related trauma	12	1	45
44	Ž/F	ozljeda na skijanju / skiing-related trauma	1	2	45
36	M/M	ozljeda gležnja za vrijeme rada / an ankle inversion injury during work	2	1	32
17	M/M	ozljeda gležnja za vrijeme igranja nogometa / an ankle inversion injury during soccer	14	2	28

* Ž – ženski; M – muški/ F – female; M – male. ‡ Tip luksacije peronealnih tetiva prema podjeli Eckerta i Davisa koju je modificirao Ogden. / Classification of the peroneal tendon dislocation according to Eckert and Davis modified according to Ogden

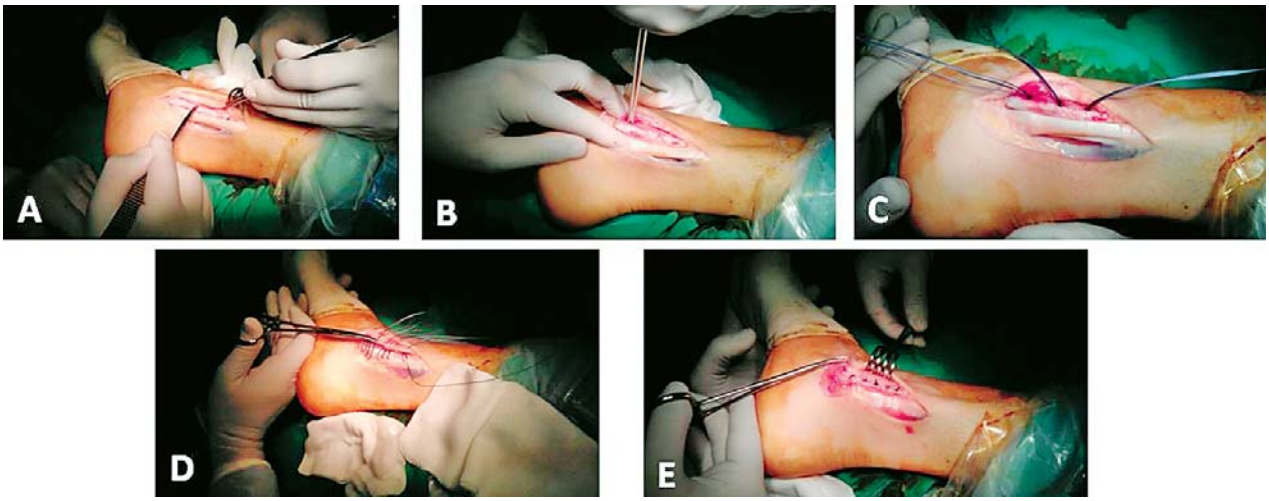


Slika 4. *a) Intraoperacijska fotografija pokazuje da je gornji peronealni retinakul tanak i ožiljno promijenjen te da je tetiva peronealnog mišića luksirana i leži na lateralnoj površini fibule; b) Shematski prikaz poprečnog presjeka luksirane peronealne tetive s fotografije a). Gornji peronealni retinakul zajedno s periostomje oguljen je i odignut s fibule. Tetiva dugoga peronealnog mišića dislocirana je u „lažni recesus“ formiran između koštane površine fibule i gornjega peronealnog retinakula*
Figure 4. *a) Intraoperative photograph, showing that the superior peroneal retinaculum itself is thin and deficient with scar tissue and that the tendon of the peroneal muscle is dislocated and lying on the lateral surface of the fibula. b) Schematic transverse cross-section of dislocated peroneal tendon in the photograph a).The superior peroneal retinaculum together with periosteum is elevated from the fibula. The tendon of the long peroneal muscle is dislocated into a "false recess" formed between the bone surface of the fibula and the superior peroneal retinaculum.*

nakon čišćenja mjesta rupture i uklanjanja devitaliziranih dijelova tetive preostalo više od 50% njezina poprečnog dijela, taj se preostali dio šavovima preoblikovao tako da je ponovo dobio izgled valjka, tj. načinjena je tzv. tubularizacija tetive (engl. *tubularization*). U svih je bolesnika kirurški zahvat protekao bez komplikacija, a one nisu zabilježene ni u poslijeoperacijskom razdoblju. Ispitanici su praćeni prosječno 52,6 mjeseci (raspon od 28 do 99 mjeseci) i za to vrijeme nije zabilježen nijedan ponovni LPT.

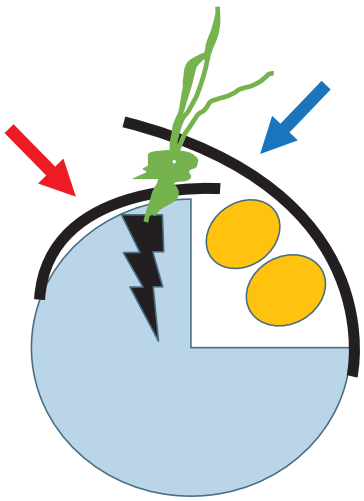
Operacijska tehnika

Zahvati su obavljeni u spinalnoj anesteziji. Operirana noga bila je u blijedoj stazi. Bolesnici su bili položeni na bok noge koja se nije operirala i koja je bila savijena u koljenu. Takav položaj omogućavao je da se potkoljenica noge koja se operira postavi na podložak kako bi gležanj i stopalo bili slobodni i odignuti od podloge. Zahvat je počinjao ravnim rezom kože i potkožnog tkiva u dužini između 8 i 10 cm. Rez se protezao od vrška fibule duž njezina stražnjeg ruba prema proksimalno, prateći pritom tijek peronealnih tetiva. Postupnim i pažljivim pristupom kroz potkožno tkivo pristupalo se na ostatni dio peronealnog retinakula i tada se još jedanput provjeravalo postoji li lažni recesus (slika 4.). Zatim se tkivo koje čini „krov“ lažnog recesusa, a sastoji se od ostataka peronealnog retinakula i periosta fibule, presijecalo uzdužno tik uz rub fi-



Slika 5. *Intraoperacijske fotografije prikazuju kirurški zahvat tijekom kojeg se izvodi anatomska repozicija otrgnutoga gornjeg peronealnog retinakula na fibulu, tzv. singapurski postupak. a) „Lažni recesus" koji je nastao između fibule i gornjega peronealnog retinakula. Ogoljena se površina fibule postruže instrumentom da bi se dobilo što bolje krvarenje; b) i c) Uza sam stražnji rub fibule postavljena su tri koštana sidra koja imaju po dva resorptivna konca; d) i e) Nakon što se povlačenjem konaca provjeri stabilnost sidara u kosti, gornji se peronealni retinakul rekonstruira prema sistemu „hlače preko prsluka", pazeći pritom da se potpuno zatvori lažni recesus između ogoljene koštane površine fibule i gornjega peronealno gretinakula*

Figure 5. *Intraoperative photographs demonstrating anatomic reattachment of the superior peroneal retinaculum, operation known as Singapore operation. a) The "false recess" formed between the bony surface of the lateral malleolus and the superior peroneal retinaculum. The bony surface of the lateral malleolus is roughened with a periostal elevator to produce a bleeding surface. b) and c) Three anchors with absorbable sutures are inserted along the posterior border of the lower fibula. d and e) After manual testing that the anchors cannot be dislodged, the superior peroneal retinaculum is reconstructed in a "vest-over-pants" fashion, making sure that the "false recess" between the bony surface of the lateral malleolus and the superior peroneal retinaculum is totally obliterated*



Slika 6. *Shematski prikaz zatvaranja „lažnog recesusa" tzv. singapurskim postupkom. Koštano sidro (nacrtano crnom bojom) fiksira se u stražnji rub distalne fibule (nacrtana svjetloplavom bojom). Prvo se konci iz sidra (nacrtani zelenom bojom) provuku kroz periost i dio gornjega peronealnog retinakula (crvena strjelica) da bi se zatvorio „lažni recesus". Zatim se istim koncima prošije drugi dio gornjega peronealno gretinakula (plava strjelica) da bi se zatvorio retromaleolarni prostor prema sistemu „hlače preko prsluka" i spriječila ponovna luksacija peronealnih tetiva (nacrtane žutom bojom)*

Figure 6. *Schematic illustration of a closure of "false recess" by Singapore operation. The bone anchor (drawn in black) is set into the posterior border of the lower fibula (drawn in light blue colour). The sutures from anchor (drawn in green) are passed through superior peroneal retinaculum and periosteum (red arrow) to close the „false recess". Then the same sutures pass through the second part of the superior peroneal retinaculum (blue arrow) to close the retromalleolar space reconstructed in a "pants-over-vest" fashion and to prevent redislocation of the peroneal tendons (drawn in yellow)*

bule. Tako se pristupalo i na „dno" lažnog recesusa, tj. na ogoljenu površinu fibule, kao i u retromaleolarni prostor (slika 5). Prvo se u retromaleolarnom prostoru utvrdio izgled brazde na stražnjoj strani fibule, a zatim su se detaljno pregledavale strukture koje su ispunjavale retromaleolarni prostor gledajući pritom ima li prisutnih anatomskih odstupanja (prekobrojna tetiva peronealnog mišića ili pak intrasinovijalno smješteno tijelo mišića peroneusa brevisa). Na kraju su se pregledavale i same tetive radi uočavanja mogućih ruptura. Ako je nešto od navedenoga bilo uočeno, to se odmah rješavalo na uobičajeni način koji je opisan u literaturi.[6] Zatim se pristupalo na „dno" lažnog recesusa. S ogoljene površine fibule sastrugalo bi se instrumentom preostalo fibrozno tkivo dok se ne bi dobila čista koštana površina. Nakon toga su se uza sam rub fistule postavljala dva ili tri resorptivna koštana sidra (LUPINE® Loop Anchor, Mitek Sports Medicine, DePuy Synthes, 700 Orthopaedic Dr, Warsaw, IN 46582, Sjedinjene Američke Države). Prvo bi se sidro postavilo oko 1 cm proksimalno od vrška fibule. Sljedeća dva sidra postavljala su se proksimalnije od prvoga s razmakom između pojedinih sidara od 1,5 do 2 cm. Nakon aplikacije sidra odmah se manualno provjeravala njegova stabilnost, i to tako što su i operater i asistent pokušavali, povlačeći konce u suprotnom smjeru od smjera aplikacije sidra, iščupati sidro iz fibule. Nakon testiranja stabilnosti sidara konci iz svih sidara provučeni su kroz dio „krova" lažnog recesusa koji je bio iznad fibule i zatim se taj dio fiksirao za ogoljenu kost vežući šavove od distalno prema proksimalno i pazeći pritom da lažni recesus bude potpuno obliteriran. Konci su se zatim provukli kroz preostali dio „krova" lažnog retinakula i tada se taj dio navukao preko ruba fibule na prethodno fiksirani dio „krova" prema siste-

Tablica 2. *Prikaz osnovnih informacija o bolesnicima s luksacijomperonealnih tetiva iz objavljenih radova u kojima su prikazani rezultati kirurškog liječenja (anatomska repozicija i refiksacija gornjega peronealnogretinakula)*

Table 2. *Presentation of basic information about patients with dislocation of the peroneal tendons from published papers in which the results of surgical treatment (repair of the superior peroneal retinaculum) were reported*

Prvi autor, godina objave rada First author / year of publication	Broj bolesnika u istraživanju (omjer broja muških/ženskih bolesnika) Number of patients in the study (male/female ratio)	Prosječna dob u trenutku kirurškog zahvata u godinama (raspon) Average age of patients at surgery in years (range)	Vrijeme od ozljede do kirurškog zahvata u mjesecima (raspon) Time from injury to surgery in months (range)	Srednja vrijednost AOFAS[#]ova zbroja prije zahvata/ na posljednjoj kontroli Average AOFAS[#] score before the procedure/at the last visit	Povratak sportskim aktivnostima nakon zahvata (postoci) Return to sports activities after surgery (percentage)	Broj ponovnih luksacija nakon zahvata Number of recurrent dislocations after surgery	Poslijeoperacijski tijek – praćenje u mjesecima (raspon) Average follow-up time in months (range)
Hui, 1998.	21 (18/3)	24 (16 – 36)	8 (4 – 20)	*	86	0	112 (42 – 180)
Adachi, 2006.	20 (17/3)	24 (13 – 46)	7 (3 – 48)	76,2/92,6	83	0	38 (24 – 86)
Maffulli, 2006.	14 (14/0)	25 (18 – 37)	10 (7 – 19)	54,3/94,5	*	0	38 (22 – 47)
Tomihara, 2010.	19 (15/4)	23 (12 – 45)	9 (3 – 60)	78,4/93,4	80	0	51 (18 – 120)
Cho, 2014.	16 (16/0)	21 (19 – 22)	*	58,5/91,3	100	1	25 (17 – 38)

* Podaci nisu navedeni u radovima / Data are not specified in the articles.
[#] AOFAS (Američko ortopedsko društvo za stopalo i gležanj)/AOFAS (American Orthopaedic Foot & Ankle Society).

Tablica 3. *Prikaz osnovnih informacija o bolesnicima s luksacijom peronealnih tetiva iz objavljenih radova u kojima su prikazani rezultati kirurškog liječenja (produbljivanje retromaleolarnog žlijeba na fibuli)*

Table 3. *Presentation of basic information about patients with dislocation of the peroneal tendons from published papers in which the results of surgical treatment (deepening of the retromalleolar groove of the fibula) were reported*

Prvi autor, godina objave rada First author / year of publication	Broj bolesnika u istraživanju (odnos broja muških/ženskih bolesnika) Number of patients in the study (male/female ratio)	Prosječna dob u trenutku kirurškog zahvata (raspon) u godinama Average age of patients at surgery in years (range)	Vrijeme od ozljede do kirurškog zahvata u mjesecima (raspon) Time from injury to surgery in months (range)	Srednja vrijednost AOFAS[#]ova zbroja prije zahvata/ na posljednjoj kontroli Average AOFAS[#] score before the procedure / at the last visit	Povratak sportskim aktivnostima nakon zahvata (postoci) Return to sports activities after surgery (percentage)	Broj ponovnih luksacija nakon zahvata Number of recurrent dislocations after surgery	Poslijeoperacijski tijek – praćenje u mjesecima (raspon) Average follow-up time in months (range)
Zoellner, 1979.	9 (7/2)	* (17 – 22)	*	*/*	*	0	24 (7 – 46)
Karlsson, 1996.	15 (10/5)	23 (*)	*	*/*	100	0	42 (24 – 84)
Kollias, 1997.	11 (*)	25 (*)	*	53/96	91	0	72 (24 – 102)
Porter, 2005.	13 (9/4)	24 (13 – 47)	4 (3 – 12)	*/*	100	0	35 (16 – 98)
Ogawa, 2007.	15 (8/7)	33 (14 – 59)	32 (1 – 80)	*/87	*	0	13 (3 – 36)
Walther, 2009.	23(*)	34 (16 – 57)	3 (0 – 12)	69/95	100	0	24
Cho, 2014.	13 (13/0)	20 (19 – 26)	*	59/92	100	0	33 (22 – 45)

* Podaci nisu navedeni u radovima / Data are not specified in the articles;
[#] AOFAS (Američko ortopedsko društvo za stopalo i gležanj)/AOFAS (American Orthopaedic Foot & Ankle Society)

mu „hlače preko prsluka“ (engl. *pants-over-vest*) (slika 6.). Tijekom šivanja gležanj je bio postavljen u everziju i blagu dorzalnu fleksiju. I za vrijeme zatvaranja rane gležanj je bio u tom položaju, a zatim se operirana noga postavila u prije pripremljenu potkoljeničnu sadrenu longetu u kojoj je gležanj bio u neutralnom položaju.

Poslijeoperacijska rehabilitacija

Tijekom prva dva poslijeoperacijska tjedna bolesnici su kontinuirano nosili potkoljeničnu sadrenu longetu. Za vrijeme tog razdoblja hodali su s pomoću podlaktičnih štaka pri čemu se nisu oslanjali na operiranu nogu. Na prvome kontrolnom pregledu, koji je u svih bio između 12. i 14. poslijeoperacijskog dana i tijekom kojeg su izvađeni šavovi, bolesnicima je postavljena potkoljenična sadrena čizma s petom za hod. Tu su čizmu nosili četiri tjedna, i to tako da su tijekom prva dva tjedna postupno sve više opterećivali operiranu nogu prilikom hoda, a sljedeća dva tjedna bilo im je dopušteno puno opterećenje. Na drugome kontrolnom pregledu, koji je u svih bolesnika bio šest tjedana nakon učinjena zahvata, skinuta je imobilizacija. Nakon skidanja imobilizacije bolesnici su još četiri tjedna tijekom svih dnevnih aktivnosti nosili ortozu za gležanj koja im je onemogućavala kretnje inverzije/everzije u gležnju i u tom su razdoblju provodili fizikalnu terapiju. Pravocrtnim trčanjem bolesnici su smjeli započeti četiri mjeseca nakon zahvata, dok im se potpuni povratak sportskim aktivnostima dopuštao tek šest mjeseci od izvedenoga kirurškog zahvata.

Rasprava

Ishod liječenja u naših bolesnika, kao i rezultati dosad provedenih istraživanja o kirurškom liječenju LPT-a singapurskim postupkom, upućuju na to da je ta metoda izrazito učinkovita, s odličnim rezultatima i nakon višegodišnjeg praćenja.[12,16–21] Tomu u prilog govori i samo jedan opisani slučaj ponovne luksacije nakon tako izvedenoga kirurškog zahvata.[20]

Kirurški zahvati za liječenje LPT-a mogu se činiti ili na mekim tkivima ili na kostima. Među zahvatima koji se čine na mekim tkivima opisani su: A) anatomska repozicija i refiksacija gornjega peronealnog retinakula (singapurski postupak); B) nadomještanje i/ili pojačanje gornjega peronealnog retinakula transferom okolnog tkiva (primjerice dijelom Ahilove tetive, periostalnim flapom s fibule, tetivom mišića plantarisa ili dijelom tetive mišića peroneusa brevisa); C) preusmjeravanje peronealnih tetiva ispod kalkaneofibularnog ligamenta.[1–8] Zahvati na kostima izvode se tako da se načini brazda na pretpostavljenome mjestu na stražnjoj površini fibule ili da se – ako ona postoji – još produbi, odnosno da se na fibulu postavi koštani presadak koji ima ulogu mehaničke zapreke i tako onemogućuje luksaciju tetiva.[1–8] Ovom ćemo se prilikom detaljnije osvrnuti na tri metode, a to su: anatomska repozicija i refiksacija gornjega peronealnog retinakula, metoda kojom se produbljuje retromaleolarni žlijeb na fibuli te metoda kojom se preusmjeravaju peronealne tetive tako da prolaze ispod kalkaneofibularnog ligamenta. Razlozi tomu jesu, prvo, što su to najčešće rabljene metode kirurškog liječenja, a, drugo, što se često međusobno kombiniraju radi postizanja optimalnog rezultata liječenja.[1–8]

Das De i Balasubramaniam[12] usporedili su 1985. godine pojavu „lažnog recesusa“ s Bankartovom lezijom kod ponavljane luksacije ramenog zgloba i na osnovi tog zapažanja osmislili su kirurški zahvat. Temelj tog zahvata, koji su nazvali „singapurski postupak“, jest ponovno pričvršćivanje odignutog periosta i gornjega peronealnog retinakula s distalnog dijela fibule na kost s pomoću konaca čime se zatvara „lažni recesus“. U svojem prvom objavljenom radu, u kojem su i opisali tu metodu, prikazali su prvih sedam operiranih bolesnika kod kojih je dobiven izvrstan funkcionalni rezultat.[12] Na tablici 2. prikazani su rezultati istraživanja liječenja LPT-a singapurskim postupkom koja su izvještavala o liječenju 10 i više bolesnika.[16–20] Osim tih većih serija, odlični rezultati singapurskog postupka zamijećeni su i u manjim serijama bolesnika pa su tako, primjerice, i Millar i Garg[21] 2009. godine izvijestili o odličnom rezultatu u četiri operirana bolesnika. Maffulli i sur.[18] opisali su 2006. godine modifikaciju singapurskog postupka, a osnovna je razlika u tome što se, umjesto bušenja rupa u fibuli i provlačenja konaca kroz njih, na stražnji rub distalnog dijela fibule postavljaju koštana sidra koja na sebi već imaju konac. Kod tih su bolesnika postavljali tri do četiri neresorptivna koštana sidra (Mitek GII, Ethicon Ltd, Edinburgh, Scotland). Tu smo modifikaciju i mi prihvatili pa od 2010. godine zahvat izvodimo na taj način. Primjena koštanih sidara pojednostavnjuje zahvat i skraćuje njegovo trajanje, što nosi niz dobrobiti bolesniku, ali povisuje trošak.

Od 1979. godine kada su Zoellner i Clancy[22] opisali produbljivanje retromaleolarnog žlijeba na fibuli pa do danas to je jedna od najupotrebljavanijih metoda kirurškog liječenja LPT-a. No, valja odmah istaknuti da su sastavni dio tog zahvata u svim serijama (tablica 3.) bili popravak i repozicija gornjega peronealnog retinakula šavovima ili pak pojačanje peronealnog retinakula transferom okolnog tkiva.[20,22–27] Tako su, primjerice, Zoellner i Clancy[22], kao i Saxena i Ewen,[28] periostalnim flapom s fibule ili pojačavali ili pak nanovo izvodili gornji peronealni retinakul, dok su Porter i sur.[25] reponirali i refiksirali retinakul šavovima kroz rupe načinjene u fibuli vrlo slično kao što je opisano i u originalnoj tehnici „singapurskog postupka“. Fibrokartilaginozna površina žlijeba po kojoj klize peronealne tetive može se produbiti izravnim bušenjem žlijeba bušilicom ostavljajući ga pritom potpuno prekrivenim spongioznom kosti.[20,22–27] Budući da je postojala bojazan da hrapava površina spongiozne kosti ošteti tetive koje klize po njoj u retromaleolarnom žlijebu, razvijene su tehnike kojima se žlijeb može produbiti tako da se pritom očuva njegova originalna fibrokartilaginozna površina. Jedna od tih tehnika jest produbljivanje žlijeba neizravnim bušenjem pri čemu se kost buši bušilicom od vrška fibule prema proksimalno usporedo s retromaleolarnim žlijebom.[20,22–27] Kada se dovoljno kosti ukloni bušilicom, dno se žlijeba sámo utisne dublje u fibulu ostajući pritom prekriveno fibrokartilaginoznom površinom. Žlijeb se može produbiti i tako da se dio retromaleolarnog žlijeba izreže i odigne od koštane podloge poput poklopca. Zatim se kiretom ukloni dio kosti koji se nalazi ispod odignutog poklopca. Na kraju se poklopac utisne natrag u fibulu stvarajući novi žlijeb dijelom pokriven fibrokartilaginoznom površinom, a dijelom spongioznom kosti.[20,22–27] No, valja istaknuti da, bez obzira na način produbljivanja žlijeba, u literaturi ne nalazimo izvješća o pojavi komplikacija niti opise pojave adhezija tetiva, a ni opise njihova oštećenja zbog trenja o rubove žlijeba ili zbog dodira sa spongioznom kosti.[20,22–27]

Osnovni smisao kirurškog liječenja LPT-a preusmjeravanjem peronealnih tetiva ispod kalkaneofibularnog ligamenta jest u tome da taj ligament onda preuzme funkciju nekompetentnoga gornjeg peronealnog retinakula i tako stabilizira peronealne tetive. Platzgummer je 1967. godine opisao tu metodu, a izvodio ju je tako što je presjekao kalkaneofibularni ligament blizu hvatišta za fibulu, postavio peronealne tetive ispod kalkaneofibularnog ligamenta koji je zatim zašio na njegovo prirodno hvatište.[29] Uz to u svih je bolesnika produbio retromaleolarni žlijeb. Izvijestio je o odličnom rezultatu u svih sedam bolesnika koje je pratio između 2 i 11 godina.[29] Steinbock i Pinsger tim su postupkom operirali 17 bolesnika, a u svojem su radu prikazali odlične rezultate bez pojave ponovne luksacije u 13 bolesnika koje su pratili između 2 i 13,5 godina.[30] Opisane su modifikacije te metode, i to u prvom redu radi očuvanja integriteta kalkaneofibularnog ligamenta pa je tako, primjerice, Leitz[31] izveo osteotomiju vrška fibule, dok su Poll i Duijfjes[32] odvajali hvatište kalkaneofibularnog ligamenta s kalkaneusa. Modifikacija koju su Poll i Duijfjes opisali i izvijestili o odličnom rezultatu bez pojave ponovnih luksacija u svih 10 bolesnika praćenih prosječno 4 godine, najviše je zaživjela.[32] Tako su, primjerice, Ferroudji i sur.[33] te Wang i sur.[34] izvijestili o odličnom rezultatu uz samo jednu ponovnu luksaciju tetiva nakon tako izvedenog zahvata u sveukupno 36 bolesnika. Valja istaknuti da su u pojedinih bolesnika i oni produbljivali retromaleolarni žlijeb. Sarmiento i Wolf[35] opisali su 1975. godine u prikazu bolesnika modifikaciju originalne Platzgummerove metode tako da su presjekli peronealne tetive, provukli ih zatim ispod intaktnoga kalkaneofibularnog ligamenta i ponovo zašili. Martens i sur.[36] tom su metodom operirali 11 LPT-a u devet bolesnika i izvijestili o odličnom rezultatu liječenja bez ponovnih luksacija u svih bolesnika nakon prosječnog praćenja od 30 mjeseci. Kao osnovni nedostatak metode preusmjeravanja peronealnih tetiva ispod kalkaneofibularnog ligamenta valja istaknuti moguću pojavu smanjene pokretljivosti gležnja i stopala nakon zahvata zbog pojave adhezija oko tetiva i prenapučenosti u prostoru ispod kalkaneofibularnog ligamenta.[37] Tako su, primjerice, Stenquist i sur.[37] izvijestili da su čak u 4 od 18 (22,2%) operiranih bolesnika

morali u drugom aktu načiniti adheziolizu tetiva radi poboljšanja opsega pokreta i smanjenja boli.

Tendoskopija peronealnih tetiva posljednjih je godina postala metodom izbora kirurškog liječenja ozljeda i oštećenja tih tetiva. Valja istaknuti da se tendoskopija peronealnih tetiva može izvoditi i kao samostalan zahvat, ali i u kombinaciji s nekim drugima, bilo artroskopskim bilo otvorenim kirurškim zahvatima u području gležnja.[38–41] Van Dijk i Kort[38] opisali su 1998. godine tehniku peronealne tendoskopije s pomoću dvaju standardnih ulaza, a to su proksimalni, koji se izvodi između 2 i 2,5 cm proksimalno od vrška lateralnog maleola te distalni, koji se čini između 1,5 i 2 cm distalno od vrška lateralnog maleola. Tendoskopija se izvodi standardnim artroskopom (4,5 mm, 30°), a samo iznimno potreban je artroskop manjeg promjera (2,7 mm, 30°). Tek 2006. godine nalazimo u literaturi prvo izvješće o tendoskopskom liječenju LPT-a. Tada je Lui[42] izvijestio o dva bolesnika s LPT-om kod kojih je tendoskopski izveo anatomsku repoziciju i refiksaciju gornjega peronealnog retinakula na fibulu koristeći se pritom koštanim sidrima. Guillo i sur.[43] opisali su detaljno 2013. godine tendoskopski zahvat kojim su u sedam muškaraca prosječne životne dobi od 33 godine izveli anatomsku repoziciju i refiksaciju gornjega peronealnog retinakula koristeći se dvama resorptivnim koštanim sidrima. Izvijestili su da su se svi bolesnici vratili svojim sportskim aktivnostima, i to na istu razinu kao i prije zahvata. Tijekom prosječnog praćenja od 22 mjeseca (raspon 15 – 28) ni u jednog bolesnika nije došlo do ponovne luksacije tetiva.[43] U jednog se bolesnika morao načiniti novi zahvat tri mjeseca nakon tendoskopije tijekom kojeg je uklonjen jedan od šavova kojima je bio refiksiran retinakul jer je kontinuirano iritirao kožu. De Leeuw i sur.[44] prikazali su 2008. godine endoskopsku tehniku produbljivanja retromaleolarnog žlijeba na fibuli. Pritom su rabili endoskopski pristup kroz dva ulaza u stražnji dio gležnja koji su 2000. godine opisali van Dijk i sur.[45] da bi zatim s pomoću trećeg ulaza, postavljenog 4 cm proksimalno od standardnoga posterolateralnog ulaza, pristupili u retromaleolarni žlijeb, odmaknuli tetive i s pomoću motoriziranog instrumenta produbili žlijeb. Vega i sur.[46] izvijestili su 2013. godine o uspješnom liječenju sedam bolesnika prosječne dobi od 24 godine, bez pojave ponovne luksacije tetiva nakon prosječnog praćenja od 15 mjeseci, u kojih su tendoskopije peronealnih tetiva izvedene na uobičajen način – samo su produbili retromaleolarni žlijeb. Valja istaknuti da su u četiri od sedam operiranih bolesnika tijekom zahvata dijagnosticirali i otrgnuće gornjega peronealnog retinakula s fibule, ali ga nisu reponirali i fiksirali natrag na fibulu. Vega i sur.[46] nisu izvijestili o komplikacijama ni tijekom zahvata, a ni u poslijeoperacijskom razdoblju. No, izvijestili su o pojavi neugode i osjetu preskoka u retromaleolarnom području prilikom aktivnog pokreta everzije i dorzifleksije stopala u dva bolesnika, a u jednog od njih tijekom zahvata dijagnosticirano je otrgnuće gornjega peronealnog retinakula. U tih se bolesnika tijekom kontrolnih pregleda nije uspijevalo luksirati tetive iz retromaleolarnog prostora, a zbog tih su smetnja za vrijeme sportske aktivnosti morali nositi ortozu za gležanj. Jednakim su postupkom Maqdes i sur.[47] operirali dječaka u dobi od 13 godina i izvijestili o odličnom rezultatu uz potpuni povrat sportskim aktivnostima već tri mjeseca nakon zahvata, i to bez pojave ponovne luksacije i/ili boli tijekom praćenja od 24 mjeseca.

Iako Van Dijk i sur.[48] u sistematskom pregledu literature o povratku sportskim aktivnostima i kliničkom ishodu nakon kirurškog liječenja LPT-a u istom kontekstu spominju i komentiraju rezultate liječenja subluksacije peronealnih tetiva u omotaču (engl. *intrasheath subluxation of peroneal tendons*), ipak mislimo da je riječ o dva entiteta koji se u mnogočem razlikuju pa se niti mogu niti smiju zajedno analizirati. Prvo, LPT nastaje kao posljedica ozljede gležnja koja dovodi do oštećenja gornjega peronealnog retinakula, dok je u bolesnika sa subluksacijom peronealnih tetiva u omotaču gornji peronealni retinakul potpuno očuvan, a bolesnici prije pojave preskoka ne navode ozljedu ili je ona minorna.[49] Drugo, u bolesnika s LPT-om jedino ispitivač može tijekom pregleda luksirati tetivu(e) iz retromaleolarnog prostora preko ruba lateralnog maleola na fibulu, i to ili manualno ili s pomoću Safranova testa, dok ih pokretanjem gležnja i stopala bolesnik ne može luksirati. Upravo je suprotna situacija u bolesnika sa subluksacijom peronealnih tetiva u omotaču.[49,50] Naime, tijekom pregleda tih bolesnika ispitivač ne može nikakvim manevrom luksirati tetivu(e) iz retromaleolarnog prostora, već jedino bolesnik svojom aktivnom, maksimalnom kretnjom, i to dorzifleksije i everzije stopala i gležnja dovodi do pojave preskoka u retromaleolarnom području, a taj se preskok može i vidjeti i palpirati.[49,51] Osim toga, valja istaknuti da taj preskok nikada ne pomiče tetive preko ruba lateralnog maleola, već one ostaju u retromaleolarnom prostoru. Dakle, dok je u bolesnika s LPT-om uzrok luksacije tetive(a) ozljeda gornjega peronealnog retinakula, u bolesnika sa subluksacijom peronealnih tetiva u omotaču gornji peronealni retinakul potpuno je očuvan, a uzrok nastanka preskoka jest promjena uobičajenog anatomskog položaja peronealnih tetiva u retromaleolarnom prostoru.[49,51] Razlikuju se dva tipa subluksacije: dok se u jednom tetiva peroneusa longusa subluksira ispred tetive peroneusa brevisa (tip A), u drugome se tetiva peroneusa longusa subluksira kroz uzdužni rascjep tetive peroneusa brevisa (tip B).[49,51] Valja istaknuti da su neka anatomska odstupanja uzroci nastanka subluksacije tipa A, primjerice, izbočina na pretpostavljenome mjestu brazde na stražnjoj strani fibule, odnosno prekobrojan peronealni mišić ili pak intrasinovijalno smješteno tijelo mišića peroneusa brevisa. Ako preskok dovodi i do pojave boli, potrebno je liječenje koje je redovito uvijek kirurško, a danas se ono u najvećem broju slučajeva izvodi endoskopski.[49,51–53] Tako su, primjerice, Vega i sur.[52] 2011. godine prikazali šest bolesnika s tipom A subluksacije: u tri su uklonili „spušten trbuh“ peroneusa brevisa, u dva resecirali prekobrojan peronealni mišić (m. peroneus quartus), a u dva produbili fibulu (u jednog su i resecirali prekobrojan mišić i produbili fibulu). Tri su bolesnika prikazali Michels i sur.[53] 2013. godine: dok su u dva uklonili „spušten trbuh“ peroneusa brevisa, treći je imao subluksaciju tipa B i njemu su samo uklonili puknut dio tetive i očistili mjesto puknuća. Prema svemu rečenome može se zaključiti da je subluksacija peronealnih tetiva u omotaču poseban entitet koji se niti može niti treba gledati u kontekstu LPT-a i za liječenje kojih je tendoskopski zahvat danas metoda izbora.

Zaključak

Uvijek valja posumnjati na mogućnost postojanja LPT-a u osoba koje se nakon ozljede gležnja žale na pojavu boli i povremenog preskoka iza fibule i/ili na nestabilnost. Za postavljanje dijagnoze LPT-a dovoljni su pomno uzeta anamneza i detaljan klinički pregled, a pomoći može i dinamički UZ pregled. Neoperacijsko liječenje LPT-a u najvećem je broju slučajeva neuspješno. Za planiranje

kirurškog liječenja savjetuje se načiniti CT i/ili MR, i to radi procjene koštane anatomije fibule i kalkaneusa (CT), odnosno radi uočavanja nekih anatomskih varijacija u retromaleolarnom prostoru (MR). Rezultati dosad provedenih istraživanja o kirurškom liječenju LPT-a, kao i ishod liječenja u naših bolesnika, upućuju na to da je tzv. singapurski postupak izrazito učinkovit, s odličnim funkcionalnim rezultatima i nakon višegodišnjeg praćenja. Tomu u prilog govori i samo jedan opisani slučaj ponovne luksacije nakon kirurškog zahvata. Stoga možemo zaključiti da je singapurski postupak izvođen otvorenim načinom danas metoda izbora za kirurško liječenje LPT-a. No, mislimo da će se u bliskoj budućnosti taj zahvat izvoditi potpuno tendoskopski, s jednako dobrim rezultatima i bez pojave ponovnih luksacija peronealnih tetiva.

LITERATURA

1. *Selmani E, Gjata V, Gjika E.* Current concepts review: peroneal tendon disorders. Foot Ankle Int 2006;27:221–8.
2. *Ogawa BK, Thordarson DB.* Current concepts review: peroneal tendon subluxation and dislocation. Foot Ankle Int 2007;28:1034–40.
3. *Philbin TM, Landis GS, Smith B.* Peroneal tendon injuries. J Am Acad Orthop Surg 2009;17:306–17.
4. *Heckman DS, Gluck GS, Parekh SG.* Tendon disorders of the foot and ankle, part 1: peroneal tendon disorders. Am J Sports Med 2009;37:614–25.
5. *Roth JA, Taylor WC, Whalen J.* Peroneal tendon subluxation: the other lateral ankle injury. Br J Sports Med 2010;44:1047–53.
6. *Bojanić I, Dimnjaković D, Smoljanović T.* I peronealne tetive postoje, zar ne? Liječ Vjesn 2014;136:269–77.
7. *Espinosa N, Maurer MA.* Peroneal tendon dislocation. Eur J Trauma Emerg Surg 2015;41:631–7.
8. *Saragas NP, Ferrao PN, Mayet Z, Eshraghi H.* Peroneal tendon dislocation/subluxation - Case series and review of the literature. Foot Ankle Surg 2016;22:125–30.
9. *Purnell ML, Drummond DS, Engber WD, Breed AL.* Congenital dislocation of the peroneal tendons in the calcaneovalgus foot. J Bone Joint Surg Br 1983;65:316–9.
10. *Eckert WR, Davis EA.* Acute rupture of the peroneal retinaculum. J Bone Joint Surg Am 1976;58:670–2.
11. *Oden RR.* Tendon injuries about the ankle resulting from skiing. Clin Orthop Relat Res 1987;216:63–9.
12. *Das De S, Balasubramaniam P.* A repair operation for recurrent dislocation of peroneal tendons. J Bone Joint Surg Br 1985;67:585–7.
13. *Dombek MF, Lamm BM, Saltrick K, Mendicino RW, Catanzariti AR.* Peroneal tendon tears: a retrospective review. J Foot Ankle Surg 2003;42:250–8.
14. *Stover CN, Bryan DR.* Traumatic dislocation of the peroneal tendons. Am J Surg 1962;103:180–6.
15. *Escalas F, Figueras JM, Merino JA.* Dislocation of the peroneal tendons. Long-term results of surgical treatment. J Bone Joint Surg Am 1980;62:451–3.
16. *Hui JH, Das De S, Balasubramaniam P.* The Singapore operation for recurrent dislocation of peroneal tendons: long-term results. J Bone Joint Surg Br 1998;80:325–7.
17. *Adachi N, Fukuhara K, Tanaka H, Nakasa T, Ochi M.* Superior retinaculoplasty for recurrent dislocation of peroneal tendons. Foot Ankle Int 2006;27:1074–8.
18. *Maffulli N, Ferran NA, Oliva F, Testa V.* Recurrent subluxation of the peroneal tendons. Am J Sports Med 2006;34:986–92.
19. *Tomihara T, Shimada N, Yoshida G, Kaneda K, Matsuura T, Satake S.* Comparison of modified Das De procedure with Du Vries procedure for traumatic peroneal tendon dislocation. Arch Orthop Trauma Surg 2010;130:1059–63.
20. *Cho J, Kim JY, Song DG, Lee WC.* Comparison of outcome after retinaculum repair with and without fibular groove deepening for recurrent dislocation of the peroneal tendons. Foot Ankle Int 2014; 35:683–9.
21. *Millar TMS, Garg SK.* The Singapore operation for chronic recurrent peroneal tendon subluxation – Short-term follow-up in four patients. Foot Ankle Surg 2009;15:146–8.
22. *Zoellner G, Clancy W Jr.* Recurrent dislocation of the peroneal tendon. J Bone Joint Surg Am 1979;61:292–4.
23. *Karlsson J, Eriksson BI, Sward L.* Recurrent dislocation of the peroneal tendons. Scand J Med Sci Sports 1996;6:242–6.
24. *Kollias SL, Ferkel RD.* Fibular grooving for recurrent peroneal tendon subluxation. Am J Sports Med 1997;25:329–35.
25. *Porter D, McCarroll J, Knapp E, Torma J.* Peroneal tendon subluxation in athletes: fibular groove deepening and retinacular reconstruction. Foot Ankle Int 2005;26:436–41.
26. *Ogawa BK, Thordarson DB, Zalavras C.* Peroneal tendon subluxation repair with an indirect fibular groove deepening technique. Foot Ankle Int 2007;28:1194–7.
27. *Walther M, Morrison R, Mayer B.* Retromalleolar groove impaction for the treatment of unstable peroneal tendons. Am J Sports Med 2009;37:191–4.
28. *Saxena A, Ewen B.* Peroneal subluxation: surgical results in 31 athletic patients. J Foot Ankle Surg 2010;49:238–41.
29. *Platzgummer H.* Über ein einfaches Verfahren zur operative Behandlung der habituellen Peronaeussehnenluxation. Arch Orthop Unfallchir 1967;61:144–50.
30. *Steinböck G, Pinsger M.* Treatment of the peroneal tendon dislocation by transposition under the calcaneofibular ligament. Foot Ankle Int 1994;15:107–11.
31. *Leitz G.* Modifikation des von Platzgummer angegebenen Verfahrens zur operativen Behandlung der habituellen Peronealsehnenluxation. Arch Orthop Unfallchir 1968;64:245–51.
32. *Pöll RG, Duijffjes F.* The treatment of recurrent dislocation of the peroneal tendons. J Bone Joint Surg Br 1984;66:98–100.
33. *Ferroudji M, Spaas F, Martens M.* Rerouting operation for recurrent dislocation of the peroneal tendons by the Pöll and Duijfjes procedure. Foot Ankle Surg 2003;9:103–8.
34. *Wang CC, Wang SJ, Lien SB, Lin LC.* A new peroneal tendon rerouting method to treat recurrent dislocation of peroneal tendons. Am J Sports Med 2009;37:552–7.
35. *Sarmiento A, Wolf M.* Subluxation of peroneal tendons. J Bone Joint Surg Am 1975;57:115–6.
36. *Martens MA, Noyez JF, Mulier JC.* Recurrent dislocation of the peroneal tendons. Results of rerouting the tendons under the calcaneofibular ligament. Am J Sports Med 1986;14:148–50.
37. *Stenquist DS, Gonzalez TA, Tepolt FA, Kramer DE, Kocher MS.* Calcaneofibular ligament transfer for recurrent peroneal tendon subluxation in pediatric and young adult patients. J Pediatr Orthop 2018;38(1):44–48. doi: 10.1097/BPO.0000000000000731.
38. *Van Dijk CN, Kort N.* Tendoscopy of the peroneal tendons. Arthroscopy 1998;14:471–8.
39. *Sammarco VJ.* Peroneal tendoscopy: indications and techniques. Sports Med Arthrosc 2009;17:94–9.
40. *Vega J, Golano P, Batista JP, Malagelada F, Pellegrino A.* Tendoscopic procedure associated with peroneal tendons. Tech Foot & Ankle 2013;12:39–48.
41. *Bojanić I, Dimnjaković D, Bohaček I, Smoljanović T.* Peroneal tendoscopy – more than just a solitary procedure: case-series. Croat Med J 2015;56:57–62.
42. *Lui TH.* Endoscopic peroneal retinaculum reconstruction. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2006;14:478–81.
43. *Guillo S, Calder JD.* Treatment of recurring peroneal tendon subluxation in athletes: endoscopic repair of the retinaculum. Foot Ankle Clin 2013;18:293–300.
44. *de Leeuw PAJ, VanDijk CN, Golanó P.* A 3-portal endoscopic groove deepening technique for recurrent peroneal tendon dislocation. Tech Foot Ankle Surg 2008;7:250–6.
45. *van Dijk CN, Scholten PE, Krips R.* A 2-portal endoscopic approach for diagnosis and treatment of posterior ankle pathology. Arthroscopy 2000;16:871–6.
46. *Vega J, Batista JP, Golanó P, Dalmau A, Viladot R.* Tendoscopic groove deepening for chronic subluxation of the peroneal tendons. Foot Ankle Int 2013;34:832–40.
47. *Maqdes A, Steltzlen C, Pujol N.* Endoscopic fibular groove deepening for stabilisation of recurrent peroneal tendons instability in a patient with open physes. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2017;25:1925–8.
48. *van Dijk PA, Gianakos AL, Kerkhoffs GM, Kennedy JG.* Return to sports and clinical outcomes in patients treated for peroneal tendon dislocation: a systematic review. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016;24:1155–64.
49. *Raikin SM, Elias I, Nazarian LN.* Intrasheath subluxation of the peroneal tendons. J Bone Joint Surg Am 2008;90:992–9.
50. *Safran MR, O'Malley D Jr, Fu FH.* Peroneal tendon subluxation in athletes: new exam technique, case reports, and review. Med Sci Sports Exerc 1999;31:S487–92.
51. *Bojanić I, Dimnjaković D, Smoljanović T, Lovrić D.* Endoskopsko liječenje subluksacije peronealnih tetiva u trinaestogodišnjeg dječaka. Paediatr Croat 2014;58:135–40.
52. *Vega J, Golanó P, Dalmau A, Viladot R.* Tendoscopic treatment of intrasheath subluxation of the peroneal tendons. Foot Ankle Int 2011;32:1147–51.
53. *Michels F, Jambou S, Guillo S, Van Der Bauwhede J.* Endoscopic treatment of intrasheath peroneal tendon subluxation. Case Rep Med 2013;2013:274685.

Pisma uredniku
Letters to the Editor

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-14

Seksualna medicina – multidisciplinarna (sup)specijalizacija

Sexual medicine – multidisciplinary (sub)specialty

Poštovani gospodine uredniče,

komu bi se osoba sa seksualnim problemom trebala javiti radi pomoći? Liječniku obiteljske medicine, urologu, ginekologu, psihijatru, endokrinologu? Svi ovi liječnici bave se pojedinim aspektima seksualnog funkcioniranja, no nijedan ne uzima u obzir svu cjelovitost i složenost seksualnog života; nikomu od njih seksualni problemi nisu primarno područje rada. Urolog i ginekolog znaju mnogo o fiziologiji muškog i ženskoga reproduktivnog sustava (premda tijekom specijalizacije nisu obradili teme iz područja specifičnosti seksualne fiziologije[1]), ali nemaju znanja o psihološkim, kulturološkim i sociološkim aspektima seksualnog funkcioniranja. Slično tomu, psihijatar će znati mnogo toga o psihološkim (svjesnim i nesvjesnim) aspektima seksualnosti i duševnim bolestima (i lijekovima koji se pritom rabe) kao uzrocima seksualnih teškoća, no hoće li moći povezati ove psihološke aspekte s organskim čimbenicima koji mogu negativno djelovati na seksualni život?

Ili, ako osoba nema drugih zdravstvenih teškoća, no ima neki seksualni problem (npr., prijevremenu ejakulaciju ili anorgazmiju), tko će najbolje znati u obzir uzeti moguću biološku podlogu (npr., osjetljivost serotoninskih receptora), psihološke aspekte (npr., anksioznost), kao i sociokulturološke determinatore (npr., stajališta o seksualnosti, očekivanja) koji svi utječu na manifestaciju seksualnog problema.[2]

Seksologija se definira kao znanost koja se bavi proučavanjem seksualnosti, tj. istražuje komponente i manifestacije ljudske seksualnosti: seksualni nagon, erotičnost, rad genitalnih organa, načine zadovoljenja seksualnog nagona, poremećaje seksualnog funkcioniranja, seksualna ponašanja, rodne uloge itd.[3] Svi se slažu da je seksologija multidisciplinarna i da seksualnost ovisi o tjelesnim, psihološkim, kulturološkim, duhovnim, društvenim, političkim i inim čimbenicima. Također, specifičnost je seksologije da isto ponašanje ljudi iz različitih kultura, društava ili zajednica jedni mogu smatrati normativnim, a drugi nemoralnim ili devijantnim.[2]

Upravo zbog ove multidisciplinarnosti i različitih aspekata iz kojih se seksualnost može promatrati seksolozi dolaze iz različitih primarnih profesija: to mogu biti liječnici, psiholozi, medicinske sestre, primalje, socijalni radnici, radni terapeuti, fizioterapeuti.

Seksualna medicina i seksualna terapija, kao posebne grane seksologije koje se bave liječenjem seksualnih problema i pomaganjem osobama sa seksualnim teškoćama i poremećajima, počele su se razvijati u drugoj polovici 19. stoljeća.[4] Seksualna medicina (u SSSR-u i zemljama koje su u drugoj polovici 20. stoljeća bile socijalističke zemlje pod okriljem SSSR-a razvijala se pod nazivom seksopatologija te i danas u ovim zemljama postoji specijalizacija iz seksopatologije) promatra seksualne probleme kao organski uvjetovane i temelji se na biomedicinskome modelu (premda postoji sve veća težnja da seksualna medicina bude poveznica fiziologije i psihologije) te se više bavi poremećajima muškoga seksualnog zdravlja nego ženskoga.[2,5] Seksualna medicina počela se razvijati na urološkim i androloškim temeljima (današnje europsko stručno društvo koje okuplja stručnjake iz područja seksualne medicine, Europsko društvo za seksualnu medicinu, osnovano je pod nazivom Europsko društvo za istraživanje impotencije), no posljednjih dvadesetak godina sve se više uključuju ginekološki, psihijatrijski i psihološke aspekti seksualne medicine.[5] Seksualna medicina grana je medicine. Druge medicinske specijalnosti, bliske seksualnoj medicini, jesu, npr., andrologija i venerologija, no one se bave specifičnim aspektima seksualnih problema (npr., andrologija fiziologijom i patologijom muških reproduktivnih organa, a venerologija spolno prenosivim bolestima) pa će se malo koji specijalist ovih specijalnosti znati nositi s anksioznošću oko izvedbe ili seksualnim mitovima.[4]

S druge strane, klinička seksologija (seksualna terapija) klinička je praksa u području seksualnih teškoća s edukacijom u psihoterapiji te se najčešće definira kao niz savjetodavnih i terapijskih postupaka radi uspostavljanja individualnoga seksualnog zdravlja i/ili seksualno zdrave veze, odnosno ublažavanja posljedica poremećaja seksualnog zdravlja ili omogućavanja lakšeg nošenja s njima.[6] Seksualnom terapijom, osim liječnika, mogu se baviti i psiholozi, kao i drugi stručnjaci koji imaju psihoterapijsku edukaciju. Seksualna terapija u obliku u kojem je danas poznajemo počinje se razvijati 1970-ih godina u Sjedinjenim Američkim Državama. Seksualna terapija šira je od psihoterapije (jer se koristi i tehnikama koje nisu samo psihoterapijske, već specifično seksološke – kao što su vježbe usmjeravanja na osjete).[7] S druge strane, seksualni terapeuti obično ne naprave fizikalni pregled osobe (što oni seksualni terapeuti koji nisu liječnici i ne smiju) te najčešće ne uzimaju u obzir organske čimbenike u razvoju seksualnih problema.

Dakle, seksualni su terapeuti psihoterapeuti posebno educirani za liječenje seksualnih problema (u prvom redu psihogeno uvjetovanih). Seksualni medicinari (specijalisti seksualne medicine) liječnici su educirani za liječenje seksualnih problema (trebali bi biti educirani za liječenje i psihogenih i organskih problema).

Suvremena edukacija u seksualnoj medicini započela je u Europskom društvu za seksualnu medicinu, u okviru kojeg je osmišljen program edukacije u seksualnoj medicini. Nakon toga, europsko udruženje zaduženo za harmonizaciju specijalizacija (*European Union of Medical Specialists* – UEMS) osnovalo je 2011. g. multidisciplinarni združeni odbor za seksualnu medicinu (MJCSM) s članovima iz sekcija urologa, ginekologa, psihijatara, endokrinologa i venerologa. Prvi ispit izvrsnosti iz seksualne medicine održan je u prosincu 2012. g. Od liječnika koji su do sada stekli naziv europskog specijalista seksualne medicine (*Fellow of the European Committee on Sexual Medicine* – FECSM) 56% su urolozi, 12% liječnici obiteljske medicine, 11% ginekolozi te 9% psihijatri.[8,9]

Europska seksološka udruga (*European Federation of Sexology*), u suradnji s Europskim društvom za seksualnu medicinu, organizira ispite iz kliničke seksologije, tj. psihoseksologije, a prvi takav ispit održan je 2013. g. U Hrvatskoj djeluje Hrvatsko društvo za seksualnu terapiju, koje organizira dvogodišnju edukaciju iz seksualne terapije i seksualnog savjetovanja.[10]

Odgovarajući na pitanje s početka ovog pregleda, odgovor bi bio da u današnje vrijeme specijalizacija i supspecijalizacija, među brojnim podjelama medicine (UEMS navodi 73 različite specijalnosti, od kojih je 15 multidisciplinarnih, a među njima i seksualna medicina, uz, npr., medicinu intenzivne skrbi, onkologiju, flebologiju ili sportsku medicinu) (sup)specijalist seksualne medicine bio bi onaj koji je opremljen znanjem i vještinama za dijagnosticiranje i liječenje seksualnih problema.[11] Dio pacijenata sa seksualnim problemima trebat će specifične postupke urologa, ginekologa ili psihijatara, a dio će trebati intenzivnu seksualnu terapiju (psiho)seksualnih terapeuta.

Dok u Hrvatskoj ne zaživi specijalizacija iz seksualne medicine, pacijenti će se morati i dalje javljati urolozima, ginekolozima, psihijatrima, endokrinolozima, venerolozima, liječnicima obiteljske medicine i seksualnim terapeutima koji su zbog osobnog angažmana naučili o seksualnoj medicini mnogo više nego što im je to njihov program edukacije ponudio.

Prim. dr. sc. Goran Arbanas, dr. med.,
Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb

LITERATURA

1. *Schloegl I, Köhn FM, Dinkel A, Schulwitz H, Gschwend JE, Bosinki HAG, Herkommer K.* Education in sexual medicine – a nationwide study among German urologists/andrologists and urology residents. Andrologia 2017;49(2):e12611.
2. *Hall KSK, Graham CA (ur.*). The cultural context of sexual pleasure and problems: psychotherapy with diverse clients. New York, NY: Routledge; 2013.
3. *Wylie KR, De Colomby P, Giami AJ.* Sexology as a profession in the United Kingdom. Int J Clin Prac 2004;58(8):764–8.
4. *Giami A, Russo J.* The diversity of sexologies in Latin America: emergence, development, and diversification. Int J Sex Health 2013; 25(1):1–12.
5. *Ross LS.* The future of sexual medicine for the urologist. Int J Impot Res 2006;18(5):499–500.
6. *Binik YM, Meana M.* The future of sex therapy: specialization or marginalization? Arch Sex Behav 2009;38(6):1016–27.
7. *Nasserzadeh S.* Sex therapy: a marginalized specialization. Arch Sex Behav 2009;38(6):1037–8.
8. *Reisman Y, Eardley I, Porst H; Multidisciplinary Joint Committee on Sexual Medicine (MJCSM).* New developments in education and training in sexual medicine. J Sex Med 2013;10(4):918–23.
9. *Arbanas G, Reisman Y, Andrews S.* The sociocultural aspects, professional characteristics, and motivational factors of the first fellows of the European Committee of sexual medicine. J Sex Med 2015; 12(6):1368–74.
10. *Arbanas G, Štulhofer A.* Prvih deset godina Hrvatskog društva za seksualnu terapiju. U: Arbanas G (ur.). Seksualno zdravlje u 21. stoljeću, zbornik sažetaka. Karlovac: Hrvatsko društvo za seksualnu terapiju; 2017, str. 9–13.
11. *The European Union of Medical Specialists (UEMS).* Medical Specialities. Dostupno na: https://www.uems.eu/about-us/medical-specialities. Pristupljeno: 28. 12. 2017.

https://doi.org/10.26800/LV-140-3-4-15

Alkaptonurija – prilika za etička razmatranja anonimnosti na slikama

Alkaptonuria – a case for ethical assessment of pictorial anonymity

Cijenjeni gospodine uredniče!

S nemalim sam zanimanjem pročitao lijepi prikaz bolesnice s ohronozom iz splitskog KBC-a.[1] Pod izrazom „ohronoza“ obično se smatra tamna obojenost vezivnog tkiva, pretežito kolagena, koja kroz polupropusne medije prosijava plavkasto-crnkasto. Riječ je o razmjerno rijetkom stanju, koje se osim u sklopu alkaptonurije može javiti uz više sustavnih bolesti (npr., *osteogenesis imperfecta*, Ehlers-Danlosov sindrom ili Addisonova bolest), pa i uz neke lijekove (npr., amiodaron, minociklin, promazin). U konkretnom slučaju artrotskih tegoba uz plavilo uška i zatamnjivanje mokraće diferencijalnodijagnostičkih nedoumica gotovo da nije bilo.[1] Terapijske su mogućnosti kod alkaptonurije skromne i približno na razini onoga što sam savjetovao svojemu prvom i jedinom pacijentu iz srednje Bosne, danas daleke 1984. godine: smanjiti tjelesnu težinu i prema potrebi uzimati jedan od nesteroidnih antireumatika. Potencijalno korisne intervencije poput ograničenja unosa bjelančevina, osobito aminokiselina fenilalanina i tirozina, davanja askorbinske kiseline ili nitizinona, nisu nažalost potvrđene kontroliranim kliničkim pokusima.



Slika 1. *Plave sklere u djeteta s alkaptonurijom*
Figure 1. *Blue sclerae in a child with alkaptonuria*

Jedan od prvih, vodećih i očitih fizikalnih znakova alkaptonurije jesu „plave sklere“, što i autori spominju,[1] te u tom smislu citiraju i nekoliko radova, osobito jedan[2] (pod br. 6). U kliničkom statusu prikazane pacijentice o tome, međutim, nema spomena, a na sl. 2. njezine su oči prekri-

vene naknadno umetnutim crnim trakama, kako se nerijetko viđa u našemu stručnom tisku, što smanjuje didaktičku vrijednost prikaza. Zato se koristim prigodom kako bih se osvrnuo na etičku pozadinu zaštite identiteta bolesnika koji se slikovno prikazuju u medicinskim publikacijama. Naime, pretpostavlja se da bi naknadnim prekrivanjem očiju s pomoću crne trake ili nekoga sličnog zahvata na fotografiji prikazane osobe mogle postati neprepoznatljive. To se nažalost redovito ne rabi, što sl. 2. u spomenutom prikazu[1] upravo dokazuje. Drugim riječima, osobnost prikazane pacijentice tek se prividno, formalno štiti, uz nemali gubitak na kakvoći poruke.

Smatram stoga i predlažem da se ubuduće takvo „anonimiziranje“ ne prihvaća u našemu Liječničkom vjesniku, kao ni u drugima medicinskim časopisima, navlastito kad su u pitanju klinički relevantne pojedinosti koje se mogu opaziti upravo na očima. Nedavno sam upozorio na sličan propust glede prikaza žutice na licu jedne bolesnice.[3]

Preporučujem da se umjesto prekrivanja očiju i sličnih doskočica bolesnike zamoli za pristanak informiranog pacijenta (prema mojem iskustvu većina ih rado pristaje na takvo podupiranje medicinske misli), što se onda ispod slike jasno navodi. Na taj su način postupili i pisci već citiranog engleskog članka,[2] kao i autori nedavno objavljenog prikaza alkaptonuričnog bolesnika iz Indije.[4] Moje stajalište podupiru i podaci randomiziranog istraživanja o valjanosti zacrnjivanja dijelova lica u medicinskim prikazima.[5]

Zvonko Rumboldt, prof. emerit.
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
e-mail: zr@mefst.hr

LITERATURA

1. *Parlov A, Petrić M, Perković D, Martinović Kaliterna D.* Alkaptonurija – prikaz bolesnice. Liječ Vjesn 2017;139:222–4.
2. *Mishra V, Ranganath LR.* Pigmented sclera: a diagnostic challenge? Postgrad Med J 2004;80:491, 493–4.
3. *Hozo I i sur.* Internistička propedeutika s vještinama komuniciranja u kliničkoj medicini. Split: HGD; 2013, str. 64 (sl. 13).
4. *Damarla N, Linga P, Goyal M, Tadisina SR, Reddy GS, Bommisetti H.* Alkaptonuria: a case report. Indian J Ophthalmol 2017;65:518–21.
5. *Clover AJ, Fitzpatrick E, Healey C.* Analysis of methods of providing anonymity in facial photographs; a randomized controlled study. Ir Med J 2010;103:243–5.

Odgovor glavnog urednika

Poštovani profesore Rumboldt,

zahvaljujem Vam na Vašem pismu koje nas potiče da etički razmotrimo anonimnost na slikama. Imate potpuno pravo kad kažete da naknadno umetnute crne trake smanjuju didaktičku vrijednost prikaza te da osobe tim „zahvatom“ nisu neprepoznatljive, no ne bih se složio da se osobnost pacijentice formalno štiti s obzirom na to da je prepoznatljivost ipak vrlo otežana, a u ovome konkretnom slučaju autori ne spominju plave sklere dok se fokusiraju na pigmentaciju uška i vrška nosa te na artrotske promjene kralježnice, kuka i sakroilijakalnih zglobova koje su prema RTG opisu uznapredovale.

Iako se u ovom slučaju ne mogu sasvim složiti da je horizontalnim pokrivanjem očiju izgubljena didaktička vrijednost, slažem se da bismo se u budućim slučajevima mogli potpuno osloniti na pristanak informiranog pacijenta ili da se oči prekriju vertikalnim trakama, a o čemu ćemo svakako povesti raspravu na jednom od sljedećih sastanaka uredničkog odbora te donijeti službeno stajalište.

S poštovanjem,

glavni i odgovorni urednik
prof. dr. sc. Branimir Anić

Ispravak
Erratum

ISPRAVAK IZ BROJA 1–2/2018; 2/1918

U broju 1–2/2018. objavljen je pretisak članka „PRVO MEDICINSKO PREDAVANJE NA HRVATSKOM SVEUČILIŠTU“ iz Liječničkog vjesnika 1918;40(2). Autori izvornog članka netočno su naveli nadnevak prvog predavanja profesora Drage Perovića. **Točan nadnevak prvog predavanja jest 12. siječnja 1918. godine** i on se obilježava svake godine prigodnim programom u Zavodu za anatomiju Medicinskog fakulteta.

Hvala svima koji su uočili pogrješku i skrenuli nam pozornost na nju. Drago nam je što su pretisci starih članaka povodom stogodišnjice našega najstarijeg Medicinskog fakulteta naišli na dobar odjek. Uredničkom odboru nije poznato da se u nekom časopisu objavio ispravak (netočnog navoda) stotinu godina nakon njegove objave.

Neka to bude doprinos Uredničkog odbora našega najstarijeg medicinskog časopisa obljetnici najstarijega Medicinskog fakulteta.

Urednički odbor Liječničkog vjesnika

In memoriam
Obituaries

Prim. dr. IVO BARADA
(7. 10. 1926. – 1. 11. 2017.)



Prije stotinjak godina u Segetu se kod Trogira zemljoposjednik Ante Barada, brat hrvatskog povjesničara i akademika Mihe Barade, oženio Mandinom Šitin iz Kaštel Lukšića. Iz toga braka potekla su četiri liječnika: sinovi dr. Ivo (r. 1926.), dr. Marinko (1928.) i dr. Vinko (1930.) – danas svi pokojni – te unuk prim. dr. sc. Ante, neurolog. Ovdje je riječ o najstarijemu, Ivi, otorinolaringologu koji je u 92. godini života preminuo 11. studenoga 2017. u Zagrebu i koji zaslužuje da ga upamtimo ako ni zbog čega drugoga, onda zbog više od 60 godina liječničkog staža. Do umirovljenja 1991. radio je na ORL klinici Šalata u Zagrebu, a zatim je, neslužbeno, u rodnom Segetu do smrti bio poznat kao Barba Ive kojemu su se mještani uvijek javljali kad nekomu nije bilo dobro i nikada nikoga nije odbio.

Otac je Ivu poslao na školovanje u Zagreb, gdje se smjestio kod svojeg strica, spomenutog akademika Barade. Brzo se „naturalizirao“ i savršeno naučio agramerštinu (osim triju riječi: gnjoj, šešnaest i kokoš, gen. kokoša). U Zagrebu je završio srednju školu i medicinu, a kako je bio vrlo društven, intenzivno se bavio raznim sportovima pa tako veslanjem, jedriličarskim modelarstvom, tenisom, skijanjem, hokejom na travi, a bio je i dobar plesač. Zbog šarmantne vanjštine Zagrepčanke su ga veoma cijenile, ali se ipak oženio Slovenkom, studenticom farmacije Majdom Gregorič. Njih su dvoje uspješno postavili na noge dvoje djece, sina Ivu, ekonomista, i kćer Anamariju Jazbec, matematičarku, danas profesoricu statistike na Šumarskom fakultetu.

Kao njegov vršnjak, prijatelj i kolega na klinici uvijek sam se čudio, a donekle sam Ivi zbog toga i zavidio, što su ga ama baš svi voljeli, osobito bolesnici dječjeg odjela kojemu je bio šef. Dok su mene djeca dočekivala sa strahom, već sama Baradina pojava, uvijek s bombonima u džepu i smiješkom na licu, unosila je veselje među te male bolesnike. Bio je veseljak, susretljiv i nikada ni s kim u svađi, što nije tako često u bolničkoj sredini. Uza sve to bio je talent za ekonomiju pa je na očevu imanju, na morskoj obali u Segetu, uredio krasan ljetnikovac u kojem je kao umirovljenik provodio ljeta natječući se s mještanima u boćanju i brinući se o zdravlju njihovih ukućana. Nažalost, imao je tešku posljednju godinu života, ali je strpljivo podnosio tegobe kao što je, npr., gastrostoma.

Eto, morao sam to sve reći prije uobičajenog kurikuluma i nabrajanja što je sve pridonio svojoj struci, jer liječnik je i čovjek, a ne samo profesionalac s radnim vremenom od – do.

Barada je 1953. diplomirao na Medicinskom fakultetu u Zagrebu i nakon pripravničkog staža, uglavnom u Šibeniku, 1955. započeo specijalizaciju na ORL klinici Šalata. Specijalistički ispit položio je 1959., naslov primarijus stekao 1977. i šef dječjeg odjela postao 1980. Usavršavao se u Odenseu u Danskoj i Erlangenu u Njemačkoj. Pohađao je inozemne ORL kongrese i tečajeve, gdje je kao predavač iznosio svoja iskustva pa tako 1978. na kongresu u Bologni o novome poštednom načinu operiranja nosnog septuma u djece, 1981. na Svjetskom kongresu u Budimpešti o zbrinjavanju ozljeda nosa u djece tako da se očuvaju centri rasta, 1982. u Stockholmu svoja desetogodišnja iskustva s tim postupkom, 1983. bio je u Erlangenu profesor na tečaju funkcionalne kirurgije nosa pa zatim na europskim rinološkim kongresima u Amsterdamu 1988. i Londonu 1990. Dakako da je o svojim iskustvima objavio niz zapaženih stručnih članaka. Njegova je prednost kao operatera bila to što je bio ambidekster. Konstruirao je „Baradin instrument“ za operaciju dječjeg septuma koji se 1989. počeo rutinski proizvoditi u Njemačkoj (tvornica Stürmer).

Iako se nije aktivno bavio politikom, 1968. je izabran za saborskog zastupnika, a u Domovinskom ratu priključio se hrvatskom sanitetu i djelovao na sunjskom području. Istaknimo, na kraju, kao znakovito da je na Ivin sprovod na Mirogoju došao pun autobus zahvalnih mještana iz Segeta u Dalmaciji. Lijep primjer ljubavi i poštovanja naroda svojemu liječniku!

prof. dr. sc. Željko Poljak

LIJEČNIČKI VIJESNIK

GOD. 40. U ZAGREBU, 15. SVIBNJA 1918. BROJ 4. i 5.

Medicinski fakultet.

Njegovo cesarsko i apostolsko kraljevsko Veličanstvo blagoizvoljelo je previšnjem riješenjem od 13. travnja o. g. županijskog fizika i primarnog liječnika, kr. dvorskoga savjetnika dra. Teodora Wickerhausera kao i županijske i primarne liječnike dra. Dragutina viteza Mašeka Bosnodolskoga i dra Miroslava pl. Čačkovića Vrhovinskoga premilostivo imenovati redovitim javnim profesorima u medicinskom fakultetu sveučilišta Franje Josipa u Zagrebu sa sustavnim berivima i to dra. Wickerhausera i dra. Čačkovića za kirurgiju, a dra. Mašeka za bolesti uha, nosa i grla.

Ovo je imenovanje uslijedilo s razloga, prvo da se udovolji ustanovi § 82. sveučilišnoga zakona, koja odredjuje da se za popunjenje profesorskih stolica u medicinskom fakultetu imadu imenovati tri profesora bez prijedloga fakultetskog i drugo da oni čineći maticu profesorskog zbora provedu prvo uredjenje medicinskog fakulteta, da izaberu dekana, stavljaju predloge za popunjenje stolica i da izvršavaju ine funkcije profesorskoga zbora.



Dijabetes je jedan od najvećih zdravstvenih izazova današnjice. 415 milijuna ljudi ima dijabetes. Do 2040. taj broj mogao bi narasti na 642 milijuna, a 3/4 njih živjet će u gradovima.[1]

Više od 90 godina vodstva u borbi protiv dijabetesa naučilo nas je da je za suzbijanje pandemije potreban izvanredan fokus.

Naš pristup mijenjanju dijabetesa je jasan - potrebno je ranije dijagnosticirati dijabetes, unaprijediti skrb o oboljelima i suzbiti porast dijabetesa u gradovima.

Saznajte više na novonodisk.com/changingdiabetes i podijelite svoje razmišljanje #ChangingDiabetes

Pokrećemo promjene kako bismo pobijedili dijabetes

Izdanje: 1-14.2.2017.

mijenjamo
dijabetes

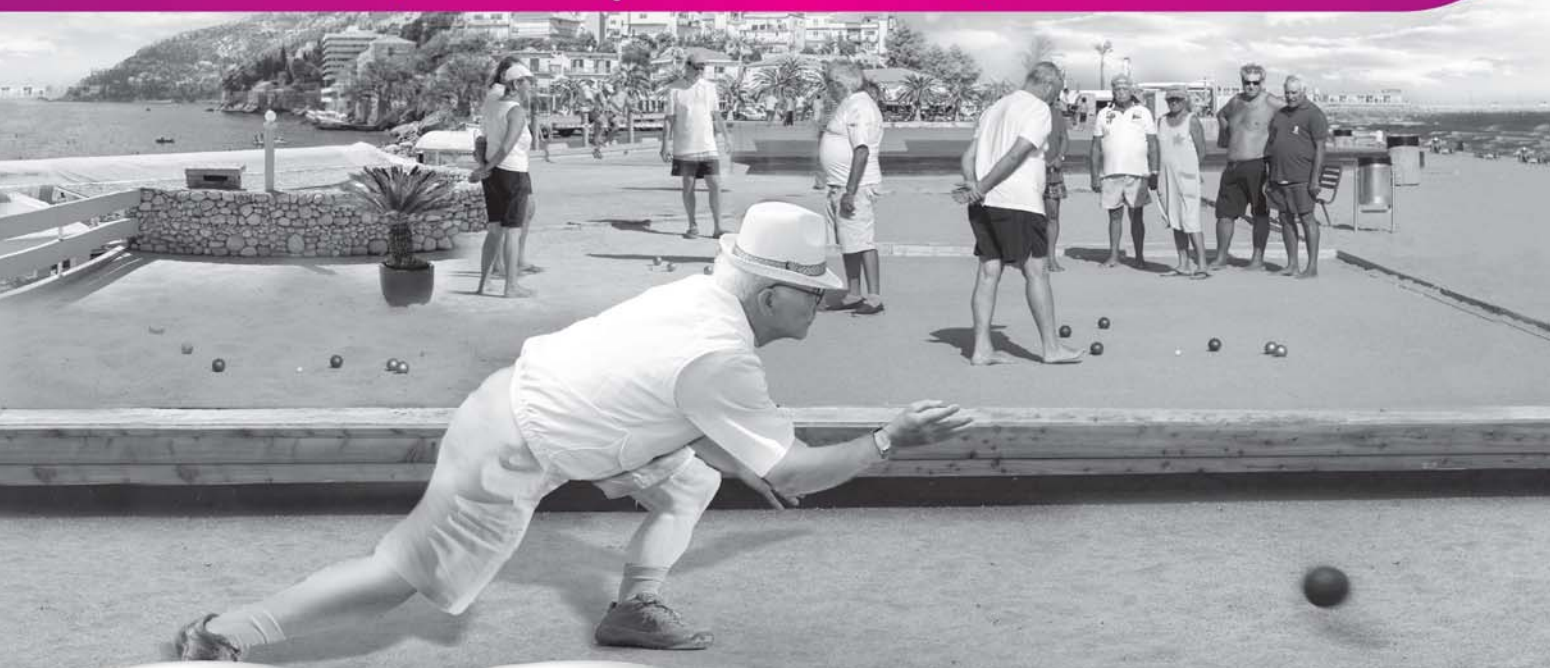
novo nordisk®

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2015.

resource® senioractiv

NOVO

Za vraćanje snage i očuvanje neovisnosti





RESOURCE SENIOR ACTIV

nutritivno kompletna visokokalorična (1,5 kcal/ml) enteralna prehrana za očuvanje funkcijskih sposobnosti, fizičke snage i kognitivnog zdravlja.

Preporučena dnevna doza:
2 x 200 ml kao nadopuna prehrani

600 kcal
40 g proteina
1000 IU vitamina D
960 mg Ca
6 g vlakana

Na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a

NES-RSA-HR-04/18-OGL

Nestlé HealthScience

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

OKTAL PHARMA
Vaš najbolji izbor

Jedinstvena formula namijenjena prehrani i terapiji bolesnika oboljelih od Crohnove bolesti





Modulen IBD

NES-MOD-HR-04/2018-OGL

Dosezanje novih visina.
Klinički dokazano.

Nestlé HealthScience

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

OKTAL PHARMA
Vaš najbolji izbor