

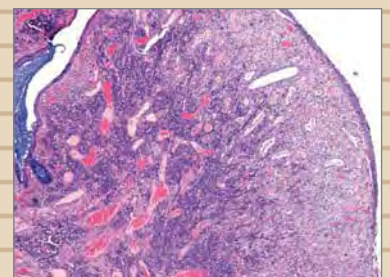
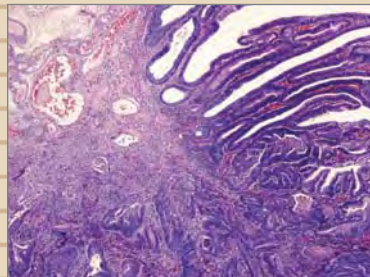
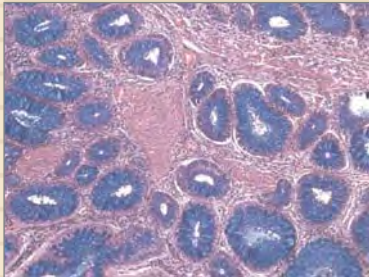
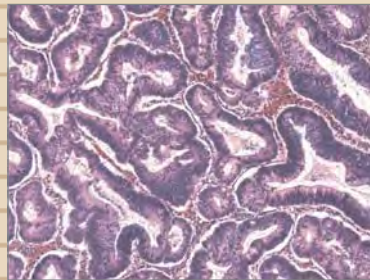
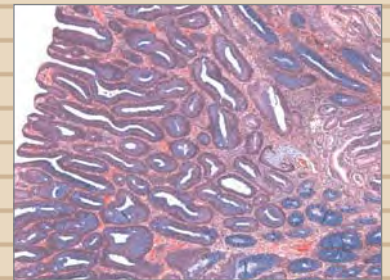
Revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo  
*Journal of Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology*

# Gastroenterolog

Letnik 16, številka 1, oktober 2012 / *Volume 16, Number 1, October 2012*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE  
ZA GASTROENTEROLOGIJO  
IN HEPATOLOGIJO



Po skoraj letu dni je pred vami nova številka Gastroenterologa. Revija našega združenja je s to številko zakorakala v častitljivo 16. leto! V pričujoči številki so predstavljeni spodbudni zgodnji rezultati operativnega zdravljenja bolnikov z kolorektalnim rakom, odkritim v programu Svit. Delež bolnikov, pri katerih je bil rak odkrit v nižjih stadijih, ki še omogočajo popolno ozdravitev, je zavidljivo visok. V naslednjem članku avtorja pregledno povzemata nova dognanja na področju kancerogeneze raka debelega črevesa in danke. Prispevek kolega iz Makedonije nam daje nov vpogled v nekirurško zdravljenje ehinokoknih cist. V naslednjem članku pa sta avtorja predstavila fibrozni indeks in njegov pomen pri različnih obolenjih jeter. Sledi pregledni prispevek o kirurškem zdravljenju gastrointestinalnih stromalnih tumorjev z analizo lastnih rezultatov. Tudi tokrat nekaj prostora namenjamo prikazom zanimivih kliničnih primerov: bolnico z akalkuloznim holecistitisom in bolnico z jetrno peliozo ter bolnika s hamartomi žolčevodov. Kolegi pediatri nas seznanjajo s eozinofilnim kolitisom, odličen članek razkriva to do sedaj manj raziskano bolezen. Revijo zaključujemo s preglednim prispevkom o histoloških značilnostih polipov širokega črevesa in danke. Verjamemo, da bodo objavljeni prispevki izčrpno in zanimivo branje ter v korist pri vsakdanjem delu.

Vsem avtorjem, recenzentom in sponzorjem, ki so omogočili izid tudi tokratne številke se iskreno zahvaljujemo ter hkrati pozivamo h ponovnemu sodelovanju ter objavi prispevkov. Na 56. srečanju Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo v Portorožu bodo predstavljene številne aktualne in zanimive teme, ki si gotovo zaslužijo podrobnejše predstavitve v obliki članka v Gastroenterologu. Vse sodelujoče še enkrat pozivamo, da nam pošljejo svoje prispevke in predstavitve primerov. Navodila za avtorje so, kot običajno, na koncu vsakokratne številke. Verjamemo, da bo v prihodnje revija Gastroenterolog s pomlajenim uredništvom dobila nov zagon in bo še boljša!

V letu 2013 bo v Ljubljani potekal že 3. kongres Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo z mednarodno udeležbo, s sočasnimi 4. kongresom koloproktološke sekcije ter 3. kongresom medicinskih sester v endoskopiji. Vabimo vas, da si že sedaj na koledarju označite termin 5.–8. junij in se nam pridružite v kar največjem številu!

Uredniški odbor

## **Gastroenterolog**

ISSN 1408-2756

Gastroenterolog je uradno glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo. Objavlja prispevke v slovenskem in angleškem jeziku. Gastroenterolog is the official journal of the Slovene Association for Gastroenterology and Hepatology. It publishes contributions in the Slovene and English language.

### **Naslov uredništva / Editorial office**

#### **Klinični center Ljubljana**

Klinični oddelek za gastroenterologijo  
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

### **Glavni urednik / Editor-in-Chief**

Borut Štabuc

### **Uredniki / Editors**

Verica Ferlan-Marolt, Eldar Gadžijev, Saša Markovič,  
Alojz Pleskovič, Milan Stefanovič, Bojan Tepeš

### **Uredniški odbor / Editorial Board**

David Drobne, Franc Jelenc, Dimitrij Kuhelj,  
Živa Mrevlje, Rok Orel, Samo Plut, Peter Popovič,  
Stojan Potrč, Pavel Skok, Valentin Sojar,  
Lojze M. Šmid

### **Uredniški svet / Editorial Council**

Anton Cerar, Borut Kocijančič, Pavel Košorok,  
Miran Koželj, Mirko Omejc, Tatjana Puc Kous,  
Miran Rems, Marjeta Sedmak, Marjan Skalicky,  
Bor Urbančič, Mihael Zajec, Dragan Stanisavljevič

### **Priprava za tisk in tisk / Desk-top publishing and printing**

Studio N, Tina Noč, s. p.

### **Izdajatelj / Publisher**

Slovensko združenje za gastroenterologijo in  
hepatologijo  
Zavod GastroOnko

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

Naklada 500 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly.  
Yearly subscription for members of the Slovene Society  
for gastroenterology and hepatology is included in the  
membership fee.

Printed in 500 copies.

# Kazalo / Contents

## Uvodnik / Editorial

Anita Frelih Fabjan, Miran Rems

Zgodnji rezultati operativnega zdravljenja bolnikov z adenokarcinomom debelega črevesa in danke odkritim v programu Svit

*Early results of surgical treatment of patients with colorectal*

*adenocarcinoma detected by the Svit program*..... 4

Matej Horvat Šprah, Borut Štabuc

Kancerogeneza raka debelega črevesa in danke

*Carcinogenesis of colorectal cancer* ..... 11

Nenad Joksimović

*Non surgical treatment of liver hydatid cysts* ..... 17

Monika Nikolić, Joško Osredkar

Pomen izračuna fibroznega indeksa pri različnih jetrnih obolenjih

*Importance of calculation of fibrosis index in different liver diseases* ..... 22

Primož Sever, Mirko Omejc

Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST)-kirurško zdravljenje ..... 34

Andreja Voler, Miroslav Vujasinović, Martin Tretjak

Akalkulozni holecistitis

*Acalculous cholecystitis* ..... 38

Miroslav Vujasinović, Zdenko Kikec

Jetрна pelioza

*Peliosis hepatis* ..... 41

Miroslav Vujasinović, Krstanoska Frosina, Rainer Saša, Štabuc Borut

Hamartomi žolčevodov (von Mayenburgov sklop)

*Bile duct hamartoma (von Meyenburg complex)* ..... 44

Matjaž Homan

Eozinofilni kolitis

*Eosinophilic Colitis* ..... 47

Jera Jeruc

Histološke značilnosti polipov širokega črevesa in danke

*Histology of colorectal polyps*..... 50

Navodila avtorjem ..... 59

*Instructions to the authors* ..... 61

# Zgodnji rezultati operativnega zdravljenja bolnikov z adenokarcinomom debelega črevesa in danke odkritim v programu Svit

## Early results of surgical treatment of patients with colorectal adenocarcinoma detected by the Svit program

Anita Frelih Fabjan<sup>1</sup>, Miran Rems

Oddelek z abdominalno in splošno kirurgijo, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice,

Gastroenterolog 2012; 1: 4–10

*Ključne besede: presejanje, SVIT program, rak debelega črevesa in danke, operativno zdravljenje raka, pooperativni zapleti.*

*Key words: Screening program, SVIT program, colorectal neoplasms, colorectal surgery, postoperative complications.*

### IZVLEČEK

**Izhodišča:** Program Svit s preiskavo blata na okultno krvavitev v ogroženi populaciji išče tiste posameznike, ki imajo predrakave ali rakave spremembe debelega črevesa ali danke. Osnovno zdravljenja raka danke in debelega črevesa je operativno. Pri bolnikih, ki jim je bil rak odkrit v presejalnem programu, je verjetno v nižjih stadijih in lahko prinaša tudi manj zgodnjih pooperativnih zapletov.

**Metode:** Retrospektivno smo analizirali 45 pacientov, ki smo jih v Splošni bolnišnici Jesenice programsko in po principih pospešenega okrevanja operirali v času od decembra 2008 do julija 2011. Vsi pacienti so bili diagnosticirani v presejalnem programu SVIT. Analizirali smo klinične značilnosti raka, lokacijo, diferenciacijo, razširjenost bolezni, TNM stadij, vaskularno in perinevralno invazijo tumorja, resekcijske robove, radikalnost operacije, pooperativno ležalno dobo in zaplete.

### ABSTRACT

**Background:** The Svit program investigates the occult faecal bleeding-risk population and is looking for those individuals who have precancerous or cancerous changes of the colon or rectum. In this paper we present the results of surgical treatment of colorectal cancer that was discovered by this screening program, expecting that this cancer is detected in the lower stages and yields fewer early postoperative complications.

**Methods:** We retrospectively analyzed 45 patients who underwent surgery in the scope of the program and according to the principles of accelerated recovery in the General Hospital of Jesenice in the period from December 2008 to July 2011. All patients were diagnosed by the screening program. We analyzed clinical characteristics of cancer, the location of cancer, its differentiation, the prevalence of the disease, TNM stage, vascular and perineural invasion, tumor resection margins, radicality of surgery, postoperative duration of hospitalization and complications.

<sup>1</sup>Anita Frelih Fabjan, dr. med., specializantka kirurgije  
Oddelek z abdominalno in splošno kirurgijo, Splošna bolnišnica Jesenice  
Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

**Rezultati:** Demografski podatki, lokacija tumorja in njegova diferenciacija se niso bistveno razlikovali od preteklih analiz, pomembno razliko pa smo zaznali pri prizadetosti bezgavk in prisotnosti oddaljenih metastaz ter posledično tudi TNM stadiju. Delež nižjih stadijev, to je I in II, je bil pri analizirani skupini pacientov 8,9 % in 24,4 %, kar skupaj znaša 73,3 %. Do zgodnjih pooperativnih zapletov je prišlo pri 22,2 % pacientov, ob tem je bila mortaliteta 0 %.

**Zaključki:** Analiza kaže na uspešnost zgodnjega odkrivanja raka debelega črevesa in danke z odkrivanjem prikrite krvavitve na blato. Najdeni raki operiranih pacientov so nižjih stadijev, pogostnost zgodnjih pooperativnih zapletov je manjša, pooperativna ležalna doba pa krajša. Za natančnejšo primerjavo bi bila potrebna primerjava rezultatov s kontrolno skupino, pri kateri je bil rak ugotovljen bodisi zaradi simptomov ali naključno, in so bili operirani v istem časovnem obdobju ter tudi v isti ustanovi z enakimi principi.

**Results:** Demographic data, tumor location and its differentiation did not vary from the previous analysis significantly. However, the significant difference was detected in the lymph node involvement and the presence of distant metastases and, consequently, TNM stage. The share of lower stages, stages I and II, in the analyzed group of patients was 48.9% and 24.4%, which totals 73.3%. Early postoperative complications occurred in 22.2% of patients, while the mortality was 0%.

**Conclusions:** The analysis shows the effectiveness of early detection of colorectal cancer by the detection of occult faecal bleeding. Cancers that were found in our patients were in lower stages, the frequency of early postoperative complications is lower, there are less postoperative complications and hospital stay is shorter. For a more detailed comparison it would be necessary to compare results with a control group in which cancer was detected either due to symptoms or incidentally and the patients underwent surgery at the same period of time and in the same institution in accordance with the same principles.

---

## UVOD

Breme raka na debelem črevesu in danki je v Sloveniji velik javnozdravstveni problem, kar dokazujejo visoka incidenca, prevalenca ter stopnja umrljivosti. Po podatkih Registra raka za Slovenijo (RRS) je bilo leta 2007 odkritih 1.392 novih primerov raka na debelem črevesu in danki, ki je bil z 12,8 % četrti najpogostejši rak pri moških in z 11,0 % tretji najpogostejši rak pri ženskah. (1, 3) Stadij bolezni ob diagnozi je poleg dobrega operativnega zdravljenja najpomembnejši napovedni dejavnik za preživetje bolnikov. Z zgodnjim odkrivanjem raka pri ogroženih skupinah prebivalcev in s presejanjem le-teh, naj bi zmanjšali tako obolevnost za rakom kot kasneje tudi umrljivost. Preiskava blata na okultno krvavitev je poceni in hitra za izvedbo, vendar za diagnostiko potrebuje še kolonoskopski pregled. (2, 3) Zdravljenje raka debelega črevesa in danke je predvsem kirurško - resekcija tumorja z odstranitvijo področnih bezgavk. Pomembno je

odstraniti primarni tumor v zdravo z zadostnim varnostnim robom ter regionalne bezgavke z morebitnimi zasevki. Cilj kirurškega zdravljenja je radikalna resekcija, s čim manj zgodnjimi ter poznimi operativnimi zapleti ter s čim krajšim okrevanjem. (4, 5, 13)

Namen naše analize je ugotoviti, kakšni so zgodnji rezultati operativnega zdravljenja bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, ki so bili odkriti v preventivnem programu Svit. Pri osebah z opravljeno kolonoskopijo v okviru prvega cikla programa je bilo kolonoskopsko odstranjenih okrog 4500 napredovalih adenomov ter odkritih 596 oseb s histološko potrjenim karcinomom. (3)

Leta 2007 je bilo po podatkih RRS v lokalno omejeni obliki odkritih 12,45 % raka na debelem črevesu in danki. Bolezen odkrita v stadiju lokalne ali oddaljene razširitve pomeni manjše možnosti uspešnega zdravljenja. (3) Pri zdravljenih rakah v programu Svit iz leta 2009 kaže, da je bilo več kot

70 % raka odkritega v stadiju I in II. (večina, 50 % v stadiju I in 20 % v stadiju II), takrat dodatno onkološko zdravljenje ni potrebno. Zanimalo nas je tudi, ali je pri pacientih, ki so bili odkriti v programu Svit poleg nižjih stadijev tudi manj zapletov po kirurškem zdravljenju.

## METODE

Program Svit je državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki. Namenjen je moškim in ženskam v starosti od 50 do 69 let. V obdobju od 17. 4. 2009 do 31. 3. 2011 se je izvedel prvi dvoletni cikel Programa Svit na državni ravni, ki je sicer potekal že leta 2008. (2, 3) Prvega bolnika z odkritim rakom debelega črevesa in danke v programu Svit smo v Splošni bolnišnici Jesenice operirali 1. 12. 2008. Od takrat do 26. 7. 2011 smo programsko operirali 51 pacientov, ki so bili diagnosticirani v omenjenem programu in so potrebovali kirurško zdravljenje. Pri šestih pacientih histološko ni šlo za karcinom, temveč za adenome različnih stopenj displazij, ki jih ni bilo mogoče v celoti odstraniti kolonoskopsko. Le-te smo iz analize izključili ter statistično primerjali le bolnike z adenokarcinomom.

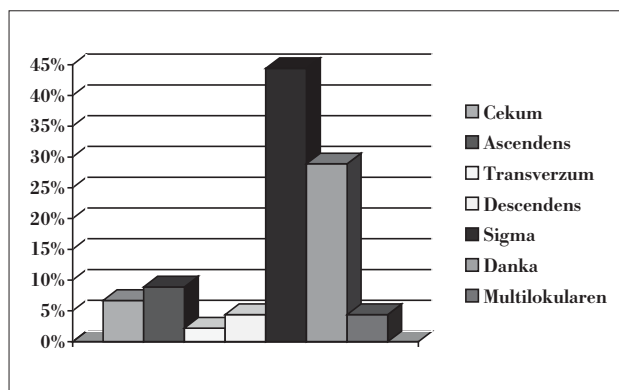
Podatke analize smo nato primerjali s preteklimi podatki v Sloveniji, ko Svit program še ni bil dejaven. Vsi pacienti so bili tekom hospitalizacije vodeni po principih pospešenega okrevanja (Fast Track) (6, 13). Za analizo smo uporabili računalniško orodje Excel, s katerim smo v tabelah razporedili podatke, ter jih nato statistično obdelali.

## REZULTATI

Povprečna starost preiskovane skupine je bila 62,2 let, in sicer v razponu med 51 in 70 let, pri ženskah 65,8 let ter pri moških 60,7 let. Glede spola so prevladovali moški, in sicer z 71,1 %, v manjšini so bile ženske z 28,9 %.

Največ tumorjev (73,3 %) je bilo najdeno v predelu esastega črevesa in danke: v sigmi 20 (44,4 %) in

v danki 13 (28,9 %), od tega 5 (38,5 %) v spodnji tretjini, 3 (23,0 %) v srednji in 5 (38,5 %) v zgornji tretjini. (Graf 1) Napravili smo 20 (44,4 %) resekcij sigme, 10 (22,2 %) sprednjih nizkih resekcij danke, tri (6,7 %) abdominoperinealne ekscizije s kolostomo, osem (17,8 %) desnih hemikolektomij, od tega eno razširjeno, ter tri (6,7 %) leve hemikolektomije, od tega dve razširjeni. Totalna kolektomija je bila napravljena v enem (2,22 %) primeru. Povprečno smo odstranili in histološko pregledali 21,1 bezgavke (od 11 do 56 bezgavk). Pozitivne bezgavke so bile prisotne pri 12-ih pacientih (26,7 %). Pri stadiju N0 je bilo povprečno odstranjeno in pregledano 19,9 bezgavk, pri stadiju N1 16,7 bezgavk in pri stadiju N2 34,8 bezgavk.



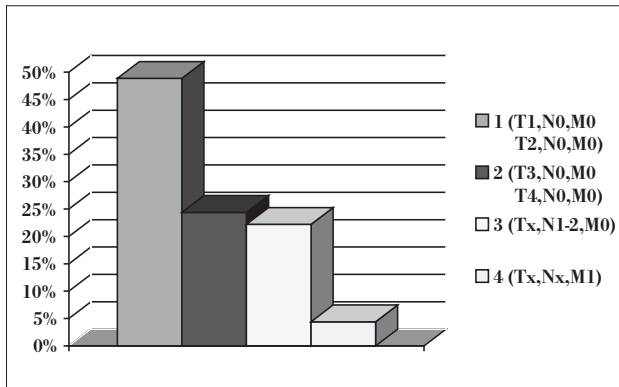
Graf 1: Razporeditev lokalizacije adenokarcinoma glede na anatomsko lokacijo pojavljanja

Chart 1: Distribution of localization of adenocarcinoma according to the anatomical location of occurrence

Ob operaciji so bile oddaljene metastaze potrjene le v 3 (6,7 %) primerih. Metastaze so bile v vseh primerih najdene v jetrih, in sicer z magnetno resonanco in računalniško tomografijo. Pri enem (2,2 %) pacientu je šlo za sinhroni rak, saj je pacient poleg raka danke imel tudi primarni rak pljuč. Podatki glede radikalnosti operacije so bili zabeleženi v opisu poteka operacije in so bili določeni s strani operaterja medoperativno. R0 resekcija je bila napravljena v 91,1 %, R1 resekcij ni bilo, R2 zaradi jetrnih metastaz pa v 8,9 %.

V vseh 45-ih pregledanih preparatih je bil najden adenokarcinom. Diferenciacija tumorja je bila dobra

G1 v 31,1 %, zmerna G2 v 66,7 % in slaba G3 v 0,2 %. Zelo slabe diferenciacije G4 ni bilo. V analizi je bil ugotovljen najpogostejši TNM stadij I z 48,9 %, sledil je stadij II s 24,4 %, stadij III z 22,2 % in IV s 4,4 %. (Graf 2)



Graf 2: TNM klasifikacija po UICC klasifikaciji zdravljenih pacientov N = 45

Chart 2: TNM classification by UICC classification of operated patients N = 45

Povprečna pooperativna ležalna doba, kar pomeni čas od operacije do odpusta, je znašala 6,8 dni, mediana vrednost znaša 5 dni (SD 0,12). Pri 6-ih pacientih z zapleti (13,3 %) je bila ležalna doba več kot 10 dni, pri ostalih pa med 4 - 6 dni. Vsi bolniki so bili sprejeti dan pred operativnim posegom.

Med vsemi pregledanimi preparati je radialni rob znašal v povprečju 40,0 mm, distalni pa 76,6 mm. Povprečje radialnega robu samo pri raku danke je znašalo 35,4 mm. Prisotnost vaskularne in perineuralne invazije, limfocitne infiltracije in perforacije je prikazana v tabeli 1. (Tabela 1)

Zgodnje zaplete po operaciji smo beležili pri 10-ih pacientih (22,2 %), od tega 2-krat dehiscenco anastomoze, 1-krat peritonitis s povišanjem laboratorijskih parametrov, 4-krat vnetje pooperativne rane, enkrat akutno ledvično odpoved, ki ni potrebovala hemodialize, enkrat paralitični ileus ter enkrat uroinfekt.

Tabela 1: Vaskularna in perineuralna invazija, limfocitna infiltracija, perforacija

Table 1: Vascular and perineural invasion, lymphocytic infiltration, perforation

	Vaskularna		Perineuralna		Limfocitna		Perforacija	
	N	%	N	%	N	%	N	%
DA	6	13,3 %	5	11,1 %	39	86,7 %	0	0 %
NE	39	86,7 %	40	88,9 %	6	13,3 %	45	100 %

Tabela 2: Zapleti operativnega zdravljenja po Clavienovi klasifikaciji

Table 2: Surgical complications due to Clavien classification

Stopnja	Zaplet	N	TNM stadij	Lokacija	Ležalna doba (dnevi)
I	Vnetje pooperativne rane	4	2 x II, I, IV	sigma, desc. sigma, sp. danka	6, 7, 27, 11
II	Paralitični ileus, Uroinfekt	1, 1	III, II	sigma, zg. danka	7, 5
III a					
b	Dehiscenca anastomoze, Peritonitis	2, 1	I, I	sigma, cekum	13, 27, 12
IV a	Akutna ledvična odpoved (zdravljenje v CIT-u)	1	I	sr.danka	30
b					
V	Smrt	0	/		



Izmed omenjenih pacientov s komplikacijami je pacientka ob operativnem zdravljenju dehiscence anastomoze perioperativno prejela transfuzijo koncentriranih eritrocitov, ostali pacienti niso prejeli transfuzije. V enoti intenzivne terapije se je zdravil en pacient zaradi zapletov z akutno ledvično odpovedjo, paroksizmom atrijske fibrilacije ter okužbo subklavijskega katetra, vendar dializa ni bila potrebna. V 30-ih dneh po operaciji med pregledanimi pacienti nismo beležili smrti. (Tabela 2)

Pooperativno je imelo drenažo 26 pacientov (57,8 %), v 96 % je bil dren odstranjen po enem dnevu, v ostalih primerih pa v dveh. 48,8 % pacientov je uživalo tekočino že na dan operacije, ostali prvi pooperativni dan, 4,4 % pa 2. dan. Prvi dan po operaciji so hrano tolerirali v 71,1 %, na dan operacije v 17,8 %, ostali pa kasneje. Odvajanje blata ali vetrov se je najpogosteje vzpostavilo prvi (35,6 %) ali drugi (37,8 %) pooperativni dan, redkeje že na dan operacije ali kasneje.

## Razpravljanje

Med našimi analiziranimi pacienti moški prevladujejo z razmerjem 1:2,5. Glede spola je tako v slovenski kot tuji literaturi zabeleženo, da v večji meri oblevajo moški, razmerje se giblje nekje med 1:1,5 v korist žensk. Najbrž je za visoko razmerje v naši raziskavi krivo manjše število vključenih pacientov, kar ne da statistično pomembnega rezultata, manj verjetna pa je kakšna druga selekcija pacientov. (4, 5, 7)

Glede lokacije raka ni pričakovati večjih statističnih razlik. V analizirani skupini je s 73,3 % prevladoval rak rektosigmoidnega predela. Podobne razporeditve so zabeležene tudi v dosedanjih podatkih ter prav tako v tuji literaturi. V primerjavi s preteklimi leti je razporeditev zelo podobna (danka 37,8 %, sigma 26,7 %, ascendens 8,5 %, cekum 8,6 %). Najpogostejša sta torej rak danke in esastega dela debelega črevesa. (4, 8, 9, 10)

Preživetje bolnikov z rakom danke in debelega črevesa je povezano s stadijem tumorja, ki je določen s stopnjo vraščanja v črevesno steno, stopnjo zajetosti bezgavk

in morebitno prisotnostjo oddaljenih metastaz. Potrjeno razširjeno bolezen oz. metastaze smo beležili v 6,7 % pacientov, za razliko od 26 % leta 2003, v populaciji brez presejanja. (4) Pozitivne bezgavke smo zaznali le pri 12-ih pacientih (26,7 %), v analizi iz leta 2003 so bili zasevki v občrevesnih bezgavkah opisani v 60 %, lokalno omejeni rak pa v 14 %. Oba podatka o razširjeni bolezni lahko interpretiramo v sklopu TNM stadijev, kamor so ti pacienti razporejeni. V lokalno omejeni obliki (TNM I in II) smo našli 73,3 % bolnikov, od tega v stadiju I skoraj polovico 48,9 %. V primerjavi s podatki iz tuje literature ter dosedanjimi slovenskimi izkušnjami sta tako lokalna kot oddaljena razširjenost bolezni pri karcinomih ugotovljenih v presejalnem programu nižja od ostalih. (7–10) Za leta od 1985–1992 imamo v naši ustanovi znane statistične podatke le po Dukesovi klasifikaciji (A: 5,6 %, B: 34,6 %, C: 59,7 %), v letih 1998–2003 je v Sloveniji prevladoval stadij II s 47 %, sledila pa mu je stadija III z 29 % in I z 22 %, leta 2007 pa so v lokalno omejeni obliki odkrili raka le v 12,4 %. (3–5) Sklepamo lahko, da se delež bolnikov z nižjimi stadiji povečuje, kar kljub ne popolnoma primerljivim skupinam govori o dejstvu, da se pacienti prej odločajo o odhodu k zdravniku oz. sodelujejo v presejalnem programu in se zdravljenje prične prej. Z doslednim presejanjem rizične skupine prebivalcev lahko pričakujemo, da se bo ta trend nadaljeval. V naši analizi v 86,7 % oz. 88,9 % vaskularna oz. perinevralna invazija nista bili prisotni, prav nasprotno pa je bila zelo pogosta limfocitna infiltracija. Perforacije tumorja ni bilo v nobenem primeru, kar je tudi zelo dober prognostični znak in prispeva k R0 resekciji. (4)

Glede zgodnjih pooperativnih zapletov klasificiranih po Clavienu pričakujemo, da je le-teh pri analizirani presejani skupini manj. Največ zapletov je I.stopnje (vsak odklon od normalnega pooperativnega poteka, vključno z vnetjem rane, ki je oskrbljena ob postelji, brez potrebe po farmakoloških, rentgenskih ali kirurških ukrepih), in sicer gre za vnetje pooperativne rane. Eno od vnetij rane se je pojavilo skupaj z dehiscenco anastomoze. Rana z

znaki vnetja je bila vedno razprta brez anestezije in se je tudi sanirala brez medikamentozne terapije. V dveh primerih je prišlo do dehiscence anastomoze (stopnja III: zaplet, ki zahteva kirurško, endoskopsko ali radiološko ukrepanje, z oz. brez anestezije), v primeru peritonitisa ter povišanih vnetnih parametrov pa je bilo pri operativni reviziji ugotovljeno, da gre za deserozacijo črevesne stene na mestu adhezioze. Pri vseh treh zapletih (6,7 % pacientov) je bilo potrebno dodatno operativno zdravljenje v splošni anesteziji (prešitje in pri dehiscencah tudi razbremenilna stoma). Obe dehiscenci sta nastali po resekciji sigme ter termino-terminalnih anastomoz. Paralični ileus ter uroinfekt (zaplet II. stopnje: potrebno je dodatno farmakološko zdravljenje, vključno s transfuzijo krvi in popolno parenteralno prehrano) sta bila brez težav obvladana z zdravili ter sta čas hospitalizacije le minimalno podaljšala. Najtežji zaplet (IV. stopnje: odpoved enega ali več organov) je bil akutna ledvična odpoved s paroksizmom atrijske fibrilacije ter okužbo subklavijskega katetra, saj se je pacient 10 dni zdravil v enoti za intenzivno terapijo, vendar dializnega zdravljenja ni potreboval. Ležalna doba je bila tukaj najdaljša, in sicer 30 dni. Povezave zapletov s stadijem ali lokacijo iz naše analize ni mogoče razbrati. Gre tudi za statistično premajhno število analiziranih pacientov. Poudariti pa velja, da v 30 dneh po operaciji nismo beležili smrti. V preteklih podatkih je v Sloveniji pooperativna smrtnost znašala od 3–5 % ( leta 1995 je bila 3,3 %, v letu 2000 4,1 %, v letu 2005 pa 4,7 %), kar gre verjetno na račun komplikacij ter kompleksno bolnih pacientov predvsem pri nujnih posegih, ki so vključeni v analize. V naši ustanovi smo v letih 1985–1992 beležili 20 % gnojenja v rani ter dehiscenco anastomoze v 6,9 % (4, 5) in analiza te skupine kaže zmanjšanje. Verjetno je del zmanjšanja posledica pristopa v zdravljenju s principi kirurgije pospešenega okrevanja, del pa tudi izbor pacientov, ki ni popolnoma primerljiv.

Povprečna pooperativna ležalna doba, kar pomeni čas od operacije do odpusta, je znašala 6,8 dneva, leta 2004 pa je bila na slovenskem območju 12,8 dneva. (6) Hospitalizacija se je podaljšala le pri pacientih s pooperativnimi zapleti. Ležalna doba je

lahko grobi kazalnik kakovosti dela, obenem pa je tudi odraz dela po klinični poti pospešenega okrevanja ter ekonomskega pritiska same ustanove.

Vsi operirani pacienti so bili obravnavani po principih pospešenega okrevanja, s čimer se skuša čim bolj zmanjšati operativni stres ter skrajšati okrevanje in hospitalizacijo. Pacienti večinoma začnejo z uživanjem tekočine na dan operacije ali prvi pooperativni dan, ko večina uživa že tudi tekočo hrano. Odvajanje blata ali vetrov se je pri večini analiziranih pacientov pojavilo prvi ali drugi pooperativni dan. Glede na podatke iz leta 2004, je opazen velik napredek, saj so takrat z uživanjem hrane bolniki pričeli povprečno 6. pooperativni dan, prvi dan jih je tekočino zaužilo 5 %, četrti dan pa 74 % bolnikov, do četrtega pooperativnega dne je odvajalo 51 % bolnikov. (6, 11, 13)

## SKLEP

Pri pacientih, katerih rak debelega črevesa ali danke je bil ugotovljen v programu Svit s preiskavo prikrite krvavitve na blato, smo operirali večji delež tumorjev v nižjem stadiju. Pooperativnih zapletov ni bilo veliko, vendar ni jasno ali so k temu prispevali principi zdravljenja pospešenega okrevanja ali dejstvo, da so imeli pacienti nižje stadije bolezni. Pripravljamo primerjavo rezultatov s kontrolno skupino, pri kateri je bil rak ugotovljen bodisi zaradi simptomov ali naključno, in so bili operirani v istem časovnem obdobju ter tudi v isti ustanovi z enakimi principi, vendar je raziskava še v teku.

## Literatura

1. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2010.
2. Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki. Dosegljivo na: <http://www.program-svit.si/> (18. 10. 2011)
3. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije: Izvajanje prvega cikla Programa Svit v obdobju 17. 5. 2009 do 31.3.2011. Poročilo. Ljubljana, 26. 09. 2011. Dosegljivo na: [http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=85&pi=3&\\_3\\_id=1759&\\_3\\_PageIndex=0&\\_3\\_groupId=240&\\_3\\_newsCategory=&\\_3\\_action>ShowNewsFull&pl=85-3.0](http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=85&pi=3&_3_id=1759&_3_PageIndex=0&_3_groupId=240&_3_newsCategory=&_3_action>ShowNewsFull&pl=85-3.0) (21.10.2011)

4. Repše S, Štor Z. Kirurgija raka debelega črevesa in danke-standardi in novosti. Zbornik simpozija. Ljubljana: Kirurška šola, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Klinični center, 2006: 3–13; 95–102; 110–118; 125–133.
5. Repše S. Kirurgija širokega črevesa in danke. Zbornik simpozija. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola, 1996; 279–283.
6. Rems M, Kern A. Standardna kirurška oskrba raka debelega črevesa v Sloveniji 2004. *Zdrav Vestn* 2005; 74:701–5.
7. Gajzer B, Koželj M, Krebs B. Kirurško zdravljenje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke na oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo Splošne bolnišnice Maribor v letih 1998–2001. *Zdravniški vestnik*, 2004; 73: 589–92.
8. Park D, Shin R, Kim J. Clinical Features of colorectal Cancer Detected by the National Cancer Screening Program. *Journal of Korean Society of Coloproctology*. 2010; 26/6; 420–423.
9. Paimela H, Malila N, Palva T. Early detection of colorectal cancer with faecal occult blood test screening. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 1567–1571.
10. Prente F, Marino B, DeVecchi N, Moretti R. Faecal occult blood test-based screening programme with high compliance for colonoscopy has a strong clinical impact on colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2009;96:533–540.
11. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications. A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg*. 2004 August; 240(2): 205–213.
12. Clavien P, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111:518–526.
13. Schwenk W, Spies C, Müller J. Fast Track in der operativen Medizin. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009: 3–101; 325–341.
14. Velenik V, Oblak I, Reberšek M, Potrč S, Omeje M, Jelenc F in Edhemović I. Smernice za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. *Onkologija, priporočila*. Leto XV / št. 1 / junij 2011. Dostopno na: [http://www.onkoi.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Onkologija\\_letnik\\_XV\\_st1/Onkologija\\_junij\\_2011\\_web\\_2\\_7.pdf](http://www.onkoi.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Onkologija_letnik_XV_st1/Onkologija_junij_2011_web_2_7.pdf) 21. 10. 2011
15. UICC international union against cancer. TNM klasifikacija. 6. izdaja. Dostopno na: <http://www.uicc.org/node/7735> 22. 10. 2011

# Kancerogeneza raka debelega črevesa in danke

## Carcinogenesis of colorectal cancer

Matej Horvat Šprah<sup>1\*</sup>, Borut Štabuc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetni klinični center Maribor; Ljubljanska 5, 2000 Maribor;

<sup>2</sup>KO za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Gastroenterolog 2012; 1: 11–16

*Ključne besede: kancerogeneza, rak debelega črevesa in danke, mikrosatelitna nestabilnost, kromosomska nestabilnost*

*Key words: carcinogenesis, colorectal cancer, microsatellite instability, chromosomal instability*

### POVZETEK

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je tretja najpogostejša rakava bolezen. RDČD nastane v 75 % sporadično, v 25 % dedno ali v sklopu kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB). Kancerogeneza poteka več let. RDČD v 85 % nastane zaradi kromosomske nestabilnosti (CIN) in v 15 % zaradi mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H), ki je v 10–20 % posledica prirojenih mutacij in v 80–90 % MSI-H posledica mutacij pridobljenih v teku življenja.

CIN je stanje razširjenih nepravilnosti v številu kromosomov (aneuploidija) in izgube heterozigotnosti, ki omogočata ugodno celično okolje za nastanek in nabiranje zadostnega števila mutacij za začetek in nadaljevanje kancerogeneze. Najpogostejši geni, katerih mutacija ali izguba sta prisotna pri CIN, so: APC, K-ras, SMAD2, SMAD4, DCC in p53.

Mikrosatelitna zaporedja (MZ) so ponavljajoči se deli DNA, ki ležijo po celotnem genomu in so pri vsakem posamezniku enaka v vseh celicah, kar imenujemo mikrosatelitna stabilnost (MSS). MSI-H je pojav, ko se MZ pri posamezniku razlikujejo v

### ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world. In 75% CRC develops sporadically, in 25% hereditary or as a consequence of inflammatory bowel disease. CRC carcinogenesis develops over many years. The cause of CRC in 85% is chromosomal instability (CIN) and in 15% microsatellite instability (MSI-H), where hereditary mutations represent 10–20 % and sporadic colorectal cancer 80–90%.

Chromosomal instability means the presence of numerical and structural chromosomal abnormalities and loss of heterozygosity. These genetical alterations predispose a cell to accumulation of mutations causing initiation and progression of carcinogenesis. The CIN pathway is associated with mutations in typical genes: APC, K-ras, SMAD2, SMAD4, DCC and p53.

Microsatellite sequences (MS) are repeated sequences of short stretches of DNA all over the genome. Microsatellite stability (MSS) means MS are the same in each cell of an individual, whereas microsatellite instability (MSI-H) means MS differ in

\*Matej Horvat Šprah, dr. med.  
Univerzitetni klinični center Maribor  
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

zdravi in tumorski celici. Pri MSI-H je okvarjen popravljalni mehanizem, ki preverja natančnost podvajanja (mismatch repair - MMR), kamor sodijo proteini MSH2, MLH1 in MSH6.

Poznavanje kancerogeneze RDČD ima lahko pomembno vlogo pri zdravljenju RDČD, služi nam kot prognostični in prediktivni dejavnik. Prihodnost zdravljenja bolnikov z RDČD je v individualizirani terapiji, ki bo odvisna tako od patomorfoloških kot od molekularnih lastnosti tumorja.

normal and cancer cells of an individual. The cause of MSI-H is a damaged mismatch repair mechanism (MMR), with the most important MMR proteins being MSH2, MLH1 and MSH6.

Understanding CRC carcinogenesis pathway seems to be important in the treatment of CRC being a prognostic and a predictive factor. The future of cancer treatment is in individualized therapy based on patomorphological and molecular characteristics of the tumor.

---

## UVOD

RDČD je tretja najpogostejša rakava bolezen in četrti najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni (1). Incidenca RDČD v zadnjih desetletjih narašča (2). V Sloveniji je bilo v letu 2008 1450 novih primerov. Med rakavimi boleznimi pri moških v Sloveniji je bil v letu 2008 na tretjem mestu, med ženskami pa v istem letu na drugem mestu po pojavnosti (3). RDČD je pomemben javno zdravstveni problem (4). RDČD v 75 % primerov nastane sporadično, zaradi mutacij pridobljenih v teku življenja, v 25 % primerov gre za kombinacijo dednih oblik RDČD, povečanega tveganja za nastanek RDČD zaradi pozitivne družinske anamneze brez izpolnjevanja kriterijev dednih oblik RDČD ali za posledico kronične vnetne črevesne bolezni (1).

## KANCEROGENEZA RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Fearon in Vogelstein sta pred dvajsetimi leti s teorijo nastanka RDČD na genetskem nivoju, ki sta jo imenovala stopenjska kancerogeneza, pojasnila prehod normalne sluznice debelega črevesa in danke preko vmesne stopnje adenomov do razvoja rakaste rašče (5). Normalno ravnovesje celic v sluznici debelega črevesa in danke sestavlja razmerje med nastankom celic v bazi kript, prehodom celic v površinski epitelij in apoptozo v površinskem epiteliju. V adenomatoznih polipih in v rakavi rašči se ta proces obrne, zmanjša se apoptoza v površin-

skem epiteliju in poveča apoptoza v bazah kript. Sluznica postane občutljivejša za poškodbe in metilacijo DNK (6). Za nastanek raka so potrebne mutacije genov, ki sodelujejo v celični diferenciaciji, razmnoževanju, rasti ali celični smrti (7). Proces kancerogeneze traja v povprečju 5–10 let. Ob prisotnosti rakave rašče se nabiranje genetskih napak nadaljuje in stopnjuje (8, 9). Proces napredovanja RDČD iz začetne oblike do razširjene ali razsejane oblike traja nadaljnjih 3–5 let (10).

## KROMOSOMSKA NESTABILNOST

Vzrok nastanka RDČD je genomska nestabilnost zaradi mutacij v genih vratarjih ("gatekeeper") in genih skrbnikov ("caretaker") (11). Poznamo dve obliki genomske nestabilnosti: kromosomsko nestabilnost (CIN) in mikrosatelitno nestabilnost (MSI-H) (7, 12). CIN predstavlja 85 % primerov genomske nestabilnosti. CIN je stanje razširjenih nepravilnosti v številu kromosomov (aneuploidija) in izgube heterozigotnosti, kar pomeni izgubo normalne funkcije alela gena, kjer je bil prvi alel že inaktiviran (13). Pri CIN so prisotne spremembe, ki prizadenejo celotne kromosome: translokacije, prerazporeditve večjih delov kromosomov in pomnožitve genov (14, 15). CIN nastane zaradi napak v genih, ki sodelujejo pri kondenzaciji kromosomov, formaciji centrosomov in mikrotubulov ter kontrolnih točkah celičnega cikla (16). Zaradi CIN so najpogosteje prizadeti protoonkogen Kirsten rat sarcoma (K-ras), tumor zaviralni geni Adenoma-

tous polyposis coli (APC), p53, SMAD2, SMAD4 in deleted in colorectal carcinoma (DCC), geni iz družine budding uninhibited by benzimidazoles (BUB), ki uravnavajo celični cikel ter gen ciklooksigenaza 2 (COX-2) (17, 18).

APC gen sestavlja 15 eksonov na dolgem kraku kromosoma 5 in je mutiran v 60 % raka debelega črevesa in v 82 % raka danke (19). Mutacija APC gena je zelo zgodnji dogodek pri nastanku RDČD (20). Vloga produkta APC gena pri nastanku RDČD je pomembna zaradi njegovega delovanja v Wnt signalni poti. APC protein se poveže z beta kateninom in povzroči njegovo razgradnjo. Ob mutaciji gena APC ne pride do razgradnje beta katenina in signalna pot deluje naprej, signali se prevajajo in povzročijo prepisovanje številnih genov (21). Za nastanek raka so pomembni tisti, ki delujejo v regulaciji celičnega cikla (cyclin D, c-Myc) in geni, ki omogočijo progresijo raka (MMP7, MMP26) (22). Poleg vloge v Wnt signalni poti sodeluje APC protein pri mitozii: ob podvojitvi centrosomov in pravilni poravnavi kromosomov v srednji ravnini celice. APC protein sodeluje tudi pri regulaciji citoskeletnih elementov in posledični migraciji celic (23).

K-ras je protoonkogen, ki se nahaja na kratkem kraku kromosoma 12. Mutacije gena K-ras je prisotna v 35–42 % RDČD. Mutacija gena K-ras je zgodnji dogodek v nastanku RDČD (24). Produkt gena K-ras je GTP-vezavni protein, ki sodeluje pri prevajanju signalov. Ob vezavi GTP-ja na K-ras protein pride do prevajanja po več signalnih poteh. Med njimi je za nastanek RDČD, ob mutaciji K-ras gena, najpomembnejša RAS-RAF-MEK-ERK signalna pot, po kateri pride zaradi mutacije do stalnega prevajanja (25). Drugi vlogi mutiranega K-ras gena pri nastanku RDČD sta zmanjšanje diferenciacije celic RDČD in zmanjšanje adhezije na sosednje celice (26, 27).

DCC je tumor zaviralni gen, ki se nahaja na dolgem kraku kromosoma 18. RDČD imajo v 70 % izgubo enega od alelov (28). Produkt gena DCC je transmembranski receptor, ki ima najpomembnejšo nalogo pri razvoju živčnega sistema. Vlogo pri nastanku RDČD pa ima

pri prevajanju intracelularnih signalov, indukciji apoptoze, aktivaciji kaspaz in zaustavitvi celičnega cikla v točki G2/M (29). Na dolgem kraku kromosoma 18 se tudi nahajata tumor zaviralna gena SMAD2 in SMAD4. Pri RDČD je izguba genov SMAD2 in SMAD4 prisotna v 10–20 %. Produkta teh genov sta znotrajcelična mediatorja transformirajočega ravnega dejavnika beta (TGF- $\beta$ ), ki sodelujeta pri regulaciji celične rasti, diferenciacije in apoptoze (30). Ob izgubi dolgega kraka kromosoma 18 pride do zmanjšane delovanja vseh navedenih tumor zaviralnih genov.

TP53 gen se nahaja na kratkem kraku kromosoma 17. TP53 je tumor zaviralni gen, ki je mutiran v 50 % vseh človeških rakov in ga zaradi njegove vloge v kancerogenezi imenujemo »varuh genoma«, saj sodeluje pri regulaciji več sto genov, ki sodelujejo pri metabolizmu DNA, apoptozii, regulaciji celičnega cikla, angiogenezi, imunskem odgovoru, diferenciaciji in migraciji celic (31). Pri nastanku RDČD pride do mutacije ali izgube funkcije gena TP53 pri 4–26 % adenomov in 50–75 % karcinomov, kar povzroči sintezo neaktivnega proteina p53 z mnogo daljšo življenjsko dobo kot pri nemutiranem proteinu (32). Funkcija proteina p53 je ustavitev celičnega cikla v fazi G1 zaradi poškodbe genetskega materiala v celici. Ustavitev celičnega cikla omogoči popravilo genetskih napak, v kolikor poprava ni mogoča pa inducira apoptozo celice (33).

Vlogo pri nastanku CIN ima tudi disfunkcija telomer, tako njihovo skrajševanje kot podaljševanje. Zgodnji dogodek v kancerogenezi RDČD je skrajševanje telomer, kar ustvari okolje ugodno za nastanek mutacij in poveča nastanek aberantnih kriptnih fokusov in mikroadenomov (34). Pozni dogodek v kancerogenezi RDČD je aktivacija encima telomeraze, kar omogoči nesmrtnost rakavih celic. Ob primerjavi dolžine telomer rakavih celic RDČD stadijev Dukes A in B v primerjavi z rakavimi celicami stadijev Dukes C in D so pokazale daljše telomere pri slednjih (35).

Vlogo pri nastanku CIN ima tudi mutacija gena COX-2. Proteinski produkt tega gena je odgovoren

za nastanek prostaglandina E2, ki uravnava proliferacijo, preživetje, migracijo, invazijo ter poveča produkcijo proangiogenih dejavnikov (36). Povečano izražanje obeh je bilo ugotovljeno pri adenomih in rakastih celicah; COX-2 pri 43 % adenomov in 86 % RDČD (37).

## MIKROSATELITNA NESTABILNOST

Raki, ki nastanejo zaradi MSI-H, imajo manjše spremembe v genomu; raki so diploidni, brez velikih kromosomskih nepravilnosti (38). Prisotne so točkovne mutacije, zamenjave, insercije ali delecije enega ali manjšega števila nukleotidov (39). Mikrosatelitna zaporedja (MZ) so ponavljajoči se deli DNA, ki ležijo po celotnem genomu, tako v intronskih predelih, nekodirajočih delih DNA, kot v promotorjih genov, neprevedenih terminalnih regijah ali v eksonskih predelih (40). Njihova dolžina je do šest nukleotidov, imajo pa do nekaj desetstisoč ponovitev (12). MZ se razlikujejo od človeka do človeka, vendar so pri vsakem posamezniku ohranjena v vseh celicah, tako zdravih kot rakastih, kar imenujemo mikrosatelitna stabilnost (MSS). MZ so dovzetna za nastanek insercijskih ali delecijских zank ob podvajanju. MSI-H je pojav, ko se pri posamezniku razlikuje število mikrosatelitnih ponovitev v normalni in rakasti celici (41). MSI-H se določa s petimi Bethesda označevalci, med katere spadajo trije dinukleotidni označevalci (D2S123, D5S346 in D17S250) in dva mononukleotidna označevalca (BAT25 in BAT26). MSI je pojav, ko je prisotna razlika v vsaj enem od navedenih označevalcev; MSI-H je po arbitrarnem dogovoru prisotna, ko se vsaj dva od naštetih označevalcev razlikujeta v zdravi in rakasti celici, MSI-L je po arbitrarnem dogovoru stanje, ko se zdrava in rakasta celica razlikujeta v samo enem od petih označevalcev (42). Podvojevanje celic je proces, ki zahteva veliko natančnost, saj bi se napake, ki bi nastale ob podvojevanju, prenesle na vse hčerinske celice. Natančnost podvojevanja zagotavljata kompleksnost baznih parov in encim DNA polimeraza, ki ima "proofreading" aktivnost. Verjetnost napačno povezanih baznih parov znižata na  $1/10^6$ . Ob velikosti našega genoma  $3 \times 10^9$  baznih parov bi to

pomenilo več tisoč napak ob vsakem podvajanju genetskega materiala (43). Celica zato potrebuje dodatne mehanizme preverjanja natančnosti podvojevanja, ki se imenujejo "mismatch repair mehanizmi" (MMR). Intaktni MMR zniža nevarnost mutacij še za sto do šestokrat (44).

V celicah, kjer pride do mutacij v MMR genih, se pojavijo napake pri podvajanju in MZ se pri istem posamezniku lahko podaljšajo ali skrajšajo, kar vodi do MSI-H (45). Ob okvarjenem MMR je MSI-H vzrok sporadičnemu ali dednemu pojavu RDČD. Posledica okvarjenega MMR sistema je inaktivacija tumor zaviralnih genov. Dedni RDČD nastane na tak način v sklopu sindroma dedni nepolipozni kolorektalni rak (HNPCC; Lynchov sindrom) v 1–3 % primerov (46). Drugi način nastanka MSI-H ob okvarjenem MMR sistemu je sporadično, brez prirojenih mutacij. V tem primeru so vzrok okvare MMR sistema epigenetske spremembe v genomu, hipermetilacija CpG mest promotorjev MMR genov, ki zniža njihovo izražanje (47,48). Sporadični RDČD nastane na tak način v 15 % primerov. Poleg nastanka 15 % RDČD je MSI-H vzrok nastanka okoli 5 % endometrijskega, ovarijskega in želodčnega raka (49). Okvara MMR genov povzroči insercije ali delecije baznih parov ter mutacije zaradi premika bralnega okvirja ("frameshift mutacije") (40). MSI-H vpliva na nastanek mutacij v genu TGF $\beta$ RII, ki sodeluje pri celični signalizaciji in genu BAX, ki sodeluje pri uravnavanju apoptoze (50). MSI-H nastane zgodaj v procesu kancerogeneze in je prisotna v 57 % adenomov pri HNPCC ter 3 % sporadičnih adenomov (51).

MMR proteini imajo tri funkcije: zaznavanje napačno sparjenih baznih parov, določitev maternelske in hčerinske verige DNA ter popravljanje napačno sparjenih baznih parov z ekscizijo. Pri bakterijah obstajajo trije kompleksi MMR proteinov: MutS, MutL in MutH (52).

MutS protein tvori dimer in prepozna napačno sparjene bazne pare ali nesparjene nukleotide. MutL se nato veže na kompleks DNA verige in MutS proteina

ter aktivira vezavo MutH proteina. MutH protein prepozna hčerinsko DNA verigo po tem, da še ni metilirana. Hčerinsko verigo cepi na najbližjih restrikcijjskih mestih GATC v 5" in 3" smeri. MutH ima tudi endonuklezno aktivnost, ki izreže hčerinsko DNA med obema restrikcijjskima mestoma. DNA polimeraza in ligaza nato dokončata hčerinsko verigo, encim metilaza pa jo metilira (53). Človeški in bakterijski sistem MMR sta si podobna, le da je človeški kompleksnejši. Vsak bakterijski Mut protein ima več človeških homologov. Bakterijski MutS protein ima tri človeške homologe: hMSH2, hMSH3 in hMSH6. Bakterijski MutL protein ima tudi tri človeške homologe: hMLH1, hPMS1 in hPMS2. Človeških homologov bakterijskega proteina MutH ne poznamo, funkcijo opravljajo homologi proteina MutL (54,55). Pri RDČD ob HNPCC so najpogosteje mutirani proteini hMSH2, hMSH6 in hMLH1, pri sporadičnem RDČD je najpogosteje prisotna epigenetska sprememba, hipermetilacija promotorja hMLH1 in posledično njegovo manjše izražanje (47).

## ZAKLJUČEK

Poznavanje kancerogeneze RDČD ima lahko pomembno vlogo pri zdravljenju RDČD. Način nastanka RDČD nam služi kot prognostični dejavnik in kot prediktivni dejavnik učinkovitosti kemoterapevtskega zdravljenja in zdravljenja z biološkimi zdravili. Primerjava preživetja RDČD nastalega bodisi preko MSI-H bodisi preko CIN pokaže boljše preživetje MSI-H rakov. MSI-H je najverjetneje negativni prediktivni dejavnik dopolnilnega kemoterapevtskega zdravljenja RDČD s 5-flourouracilom. Mutacija gena K-ras nam služi kot negativni prediktivni dejavnik zdravljenja z inhibitorji receptorja epidermalnega rastnega faktorja. Natančno poznavanje načina nastanka RDČD nam lahko služi pri razvoju novih vrst specifičnega onkološkega zdravljenja.

Prihodnost zdravljenja bolnikov z RDČD je v individualizirani terapiji, ki bo odvisna tako od patomorfoloških kot od molekularnih lastnosti tumorja.

## Reference:

- Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365: 153–65.
- Primic-žakelj M, Zadnik V, žagar T, Zakotnik B. Survival of cancer patients, diagnosed in 1991–2005 in Slovenia. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana, Cancer Registry of Republic of Slovenia; 2009.
- Cancer incidence in Slovenia 2008. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana, Cancer Registry of Republic of Slovenia; 2011.
- Velenik V. Post-treatment surveillance in colorectal cancer. *Radiol Oncol* 2010; 44: 135–41.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759–67.
- West NJ, Courtney EDY, Poullis AP, Leicester RJ. Apoptosis in the colonic crypt, colorectal adenomata, and manipulation by chemoprevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1680–7.
- Duval A, Hamelin R. Mutations at coding repeat sequences in mismatch repair-deficient human cancers: toward a new concept of target genes for instability. *Cancer Res* 2002; 62: 2447–54.
- Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hemat Oncol Clin N Am* 2002; 16: 775–810.
- Kondo Y, Issa JPJ. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Met Rev* 2004; 23: 29–39.
- Kozuka S, Nogaki M, Ozeki T, Masumori S. Premalignancy of the mucosal polyp in the large intestine. Estimation of the periods required for malignant transformation of mucosal polyps. *Dis Colon Rectum* 1975; 18: 494–500.
- Kinzler K, Vogelstein B. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997; 386: 761–3.
- Grady WM. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastat Rev* 2004; 23: 11–27.
- Sen S. Aneuploidy and cancer. *Current opinion in oncology* 2000; 12: 82–8.
- Stoler DL, Chen N, Basik M, Kahlenberg MS, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli NJ et al. The onset and extent of genomic instability in sporadic colorectal tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 15121–6.
- Law DJ, Olschwang S, Monpezat JP. Concerted nonsystemic allelic loss in human colorectal carcinoma. *Science* 1988; 241: 961–5.
- Paulovich AG, Toczyski DP, Hartwell LH. When checkpoints fail. *Cell* 1997; 88: 315–21.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525–32.
- Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y. APC mutations occur early during colorectal oncogenesis. *Nature* 1992; 359: 235–7.
- Jass JR. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 891–904.
- Miyaki M, Konishi M, Kikuchi Y, Yanoshita R, Enomoto M, Igari T, Tanaka K et al. Characteristics of somatic mutations of the adenomatous polyposis gene in colorectal tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 3011–20.
- Moran A, Ortega P, de Juan C, Fernandez-Marcelo T, Frias C, Sanchez-Pernuate A et al. Differential colorectal carcinogenesis: Molecular basis and clinical relevance. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 2010; 2(3): 151–8.



22. Rusan NM, Peifer M. Original CIN: Reviewing roles for APC in chromosome instability. *J Cell Biol* 2008; 181: 719–26.
23. Carothers AM, Melstrom KA Jr, Mueller JD, Weyant MJ, Bertagnoli MM. Progressive changes in adherens junction structure during intestinal adenoma formation in Apc mutant mice. *J Biol Chem* 2001; 276: 39094–102.
24. Worthley DL, Leggett BA. Colorectal cancer: Molecular features and clinical opportunities. *Clin Biochem Rev* 2010; 31: 31–8.
25. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002; 89: 845–60.
26. Haigis KM, Kendall KR, Wang Y, Cheung A, Haigis MC, Glickman JN et al. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nat Genet* 2008; 40: 600–8.
27. Smakman N, Borel Rinkes IH, Voest EE, Kranenburg O. Control of colorectal metastasis formation by K-ras. *Biochem Biophys Acta* 2005; 1756: 103–14.
28. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol* 2006; 2006; 41: 185–92.
29. Chen YQ, Hsieh JT, Yao F, Fang B, Pong RC, Cipriano SC et al. Induction of apoptosis and G2/M cell cycle arrest by DCC. *Oncogene* 1999; 18: 2747–54.
30. Takagi Y, Koumora H, Futamura M, Aoki S, Yamaguchi K, Kida H et al. Somatic alterations of the SMAD-2 gene in human colorectal cancers. *Br J Cancer* 1998; 78: 1152–5.
31. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10: 789–99.
32. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2059–72.
33. Pietsch EC, Sykes SM, McMahon SB, Murphy ME. The p53 family and programmed cell death. *Oncogene* 2008; 27: 6507–21.
34. Rudolph KL, Milliard M, Bosenberg MW, DePinho RA. Telomere dysfunction and evolution of intestinal carcinoma in mice and humans. *Nat Genet* 2001; 28: 155–9.
35. Engelhardt M, Drullinsky P, Guillem J, Moore MA. Telomerase and telomere length in the development and progression of premalignant lesions to colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1931–41. (N3/38)
36. Greenhough A, Smartt HJ, Moore AE, Roberts HR, Williams AC, Paraskeva C et al. The COX-2/PGE2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. *Carcinogenesis* 2009; 30: 377–86.
37. Eberhardt C, Coffey R, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase-2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183–8.
38. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* 1997; 386: 623–7.
39. Jass JR, Whitehall VLJ, Young J, Leggett BA. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002; 123: 862–76.
40. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260: 816–9.
41. De la Chapelle A, Hampel H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3380–7.
42. Radman M, Wagner R. Carcinogenesis. Missing mismatch repair. *Nature* 1993; 366: 722.
43. McLulloch SD, Kunkel TA. The fidelity of DNA synthesis by eukaryotic replicative and translesion synthesis polymerases. *Cell Res* 2008; 18: 148–61.
44. Eshleman JR, Markowitz SD. Mismatch repair defects in human carcinogenesis. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1489–94.
45. Umar A, Boland CR, Terdiman JP. Revised Bethesda guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261–8.
46. Jover R, Zapater P, Castells A, Llor X, Andreu M, Cubiella J et al. Mismatch repair status in the prediction of benefit from adjuvant Fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer. *Gut* 2006; 55: 848–55.
47. Niv Y. Microsatellite instability and MLH1 promoter hypermethylation in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1767–9.
48. Liang JT, Huang KC, Lai HS, Lee PH, Cheng YM, Hsu HC et al. High frequency microsatellite instability predicts better chemosensitivity to high dose 5-fluorouracil plus Leucovorin chemotherapy for stage IV sporadic colorectal cancer after palliative bowel resection. *Int J Cancer* 2002; 101: 519–25.
49. Lawes DA, SenGupta S, Boulos PB. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29: 201–12.
50. Markowitz S, Wang J, Myeroff L, Parsons R, Sun L, Lutterbaugh J et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* 1995; 268: 1336–8.
51. Shibata D, Peinado MA, Ionov Y, Malkhosyan S, Perucho M. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nat Genet* 1994; 6: 273–81.
52. Modrich P. Mechanisms and biological effects of mismatch repair. *Annu Rev Genet* 1991; 25: 229–53.
53. Joseph N, Duppatla V, Rao DN. Prokaryotic DNA mismatch repair. *Prog Nucleic Acid Res* 2006; 81: 1–49.
54. Iyer R, Pluciennik A, Modrich P, Modrich PL. DNA mismatch repair: functions and mechanisms. *Chem Rev* 2006; 106: 302–23.
55. Hsieh P, Yamane K. DNA mismatch repair: Molecular mechanisms, cancer and ageing. *Mech Ageing Dev* 2008; 129: 391–407.

# Non surgical treatment of liver hydatid cysts

Nenad Joksimović<sup>1</sup>

University Clinic of Gastroenterohepatology Skopje, Republic of Macedonia

Gastroenterolog 2012; 1: 17–21

## ABSTRACT:

**Background:** Hydatid cyst disease is a rare disease caused by the parasite *Echinococcus granulosus* primarily affecting the population of developing countries. Some patients have spontaneous resolution with calcification of the cysts or spontaneous drainage of the cyst in the main biliary duct. Surgery constitutes the primary treatment, while minimally invasive techniques like percutaneous drainage of the cysts are now feasible because of progress in the field.

**Methods:** The PAIR procedure consists of: percutaneous puncture of cysts is performed under ultrasound guidance followed by aspiration of cyst fluid and injection of a protoscolicidal agent into the cyst cavity. The cyst is then reaspirated after a period of at least 15 minutes. In a prospective study of 104 patients with liver cysts, 59 had confirmed hydatid cysts and received pre-treatment with albendazole. The patients who were not eligible for conservative invasive procedures underwent surgery, while the others underwent the PAIR procedure, ERCP with intraductal perforation and drainage of the cyst or both.

**Results:** 26 patients (44%) were not eligible for conservative intervention and underwent surgery. Of the other 33 patients (56%): 9 (27%) underwent ERCP with intraductal perforation of the cyst, 21 (64%) underwent percutaneous drainage (PAIR) and 3 (7%) underwent both methods of treatment. Early control examinations revealed no residual liver cysts in any of the patients who underwent conservative invasive procedures. There were no serious early complications, 3 of the patients had a late local cyst recurrence.

**Conclusions:** The combination treatment with medicamentous therapy with albendazole and conservative interventional therapy (ERCP and ultrasound guided puncture - PAIR) in patients with liver echinococcosis are efficient in clinically and sonography selected patients. Patients who do not fulfill criteria should be treated surgically.

---

<sup>1</sup>prof. dr. Nenad Joksimović, dr. med.

University Clinic of Gastroenterohepatology Skopje, Republic of Macedonia

email: nenadjoksimovic@yahoo.com

## BACKGROUND:

*Echinococcus granulosus* is endemic parasite in the Middle East but has a low prevalence also in south-eastern Europe. Hepatic hydatid cyst is an important public health problem in parts of the world where dogs are used for cattle breeding. The parasite usually infects the liver and lungs but almost any organ can be invaded, forming cysts. The diagnosis in a patient with a liver cyst is confirmed by an antibody titre in the patient's serum and typical appearance with septation and calcification of the cysts, although more sophisticated tests have been applied recently. Some patients have spontaneous resolution with calcification of the cyst or penetration and drainage into the main biliary duct, however most of the patients need treatment. Surgery constitutes the usual primary treatment, with a variety of techniques. Recurrence is avoided by avoiding the spillage of cyst contents. Percutaneous drainage of the cysts, with the puncture, aspiration, injection, and re-aspiration (PAIR) method with or without benzimidazole coverage has appeared as an alternative to surgery over the past decade. This minimally invasive technique is now feasible because of progress in the field.

The aim of this study and review is to present our experience and provide practical guidelines for diagnosis and therapy.

Percutaneous puncture of cysts is performed under ultrasound guidance followed by aspiration of substantial amounts of cyst fluid and injection of a protoscolicidal agent into the cyst cavity (usually hypertonic saline or ethanol). The cyst is then reaspirated after a period of at least 15 minutes.

The whole procedure is called PAIR and involves the following steps:

- Percutaneous puncture of cysts is performed under ultrasound guidance
- Aspiration of substantial amounts of cyst fluid and
- Injection of a protoscolicidal agent into the cyst cavity (usually hypertonic saline or ethanol).
- Reaspiration of the cyst is after a period of at least 15 minutes.

The development of fine needles and catheters, the advances in imaging techniques, and the introduction of the intercostals intrahepatic approach, minimises the risk of anaphylactic shock or spillage associated with PAIR. Nowadays these complications are extremely rare and PAIR has increasingly become the treatment of choice in many situations. Unfortunately there are few randomized clinical trials which validate this approach.

## MATERIALS AND METHODS:

All patients with suspected liver echinococcosis underwent a liver ultrasound examination, a lung scan and complete laboratory and serological tests. Patients with positive serologic test were treated with albendazole. After that the patients with confirmed liver echinococcosis and no contraindications had conservative interventional procedures performed. They underwent ultrasound guided percutaneous drainage (PAIR), a ERCP with papilotomy/fistulotomy for intraductal perforation of the cyst or both of the procedures.

This study is a prospective clinical investigation that included 104 patients (pts) with suspected liver echinococcosis, 59 of which had the condition confirmed. There were 58 men and 46 women, aged from 25 to 69 years, on average 55.3 years.

Ultrasonic examination was performed with a General Electric Logiq 7 with 3,5 MHz probe.

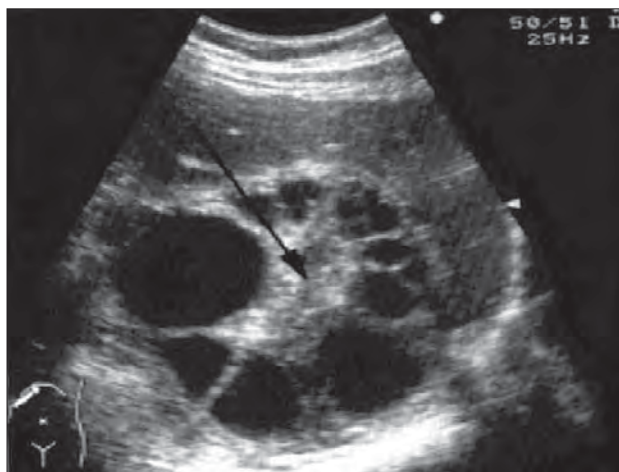


Figure 2 – sonographic structure of liver cyst

The patients suitable for conservative interventional therapy were selected using the following criteria: localization, size, and local receives after surgery and penetrations in main biliary duct.

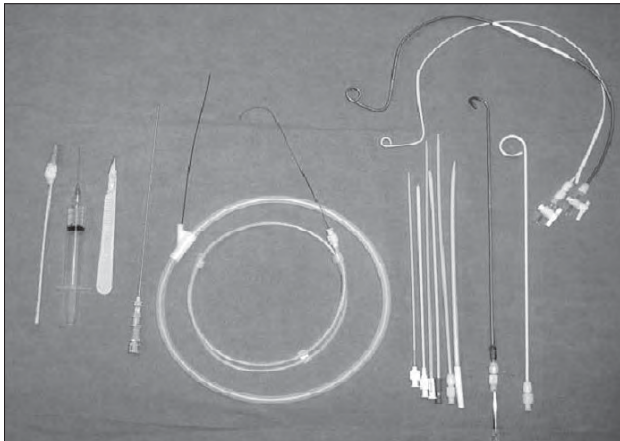


Figure 3 – drainage set

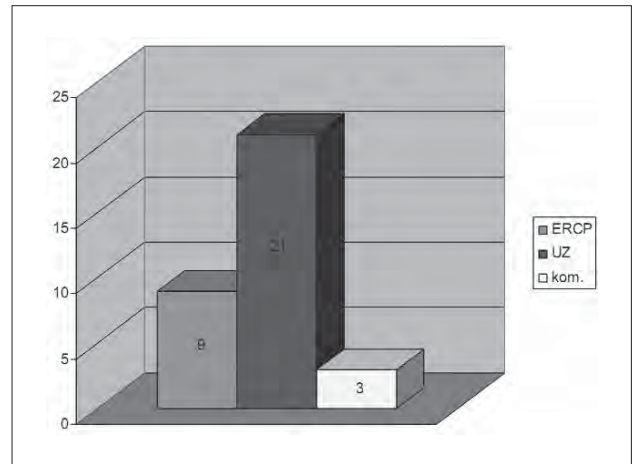


Figure 4 – intercostals percutaneous drainage

## RESULTS:

According to the sonographical results all of the 104 patients were divided into two groups: The first group consisted of 59 pts (61,5%) with echinococcus cysts of the liver and second group of 45 pts (46,5%) with other cystic/solid cystic lesions in the liver. 33/59 (56%) pts. fulfilled the criteria for conservative interventional treatment and 26/59 (44%) didn't and were selected for surgery. (Fig. 5)

The PAIR procedure was performed in 21/33 (64%) pts. with abscentent echinococcal cysts. ERCP with papilotomy was performed in 9/33 (27%) pts. with cyst perforation into the main biliary duct. In 3/33 (9%) pts. both interventional methods were performed for definitive treatment.



9/33 (27%) ERCP (intraductal perforation)  
 21/33 (64%) Percutaneous drainage (PAIR)  
 3/33 (7%) both methods of treatment

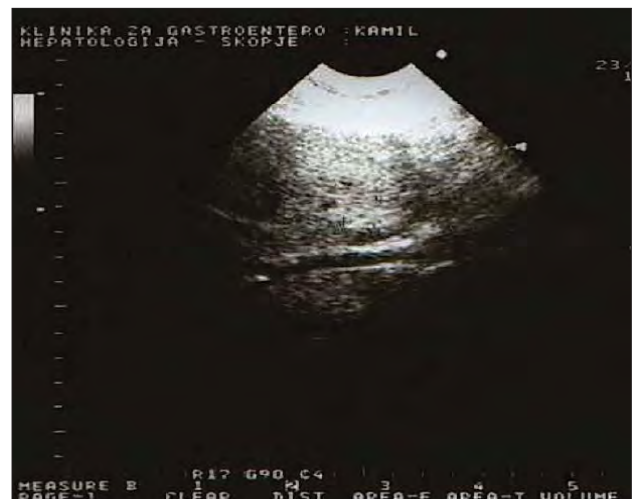


Figure 6 – US finding after intervention

Control examinations (laboratory, serologic test and ultrasound examinations) revealed no persistent liver cysts.

The potential risks of this procedure include anaphylaxis, secondary spillage of hydatid fluid into the peritoneum, haemorrhage, infection, chemical sclerosing cholangitis, and biliary fistulas. Early complications in the pre-intervention period occurred in 7 (7,5%) of the 104 patients, including biliary fistula in two, infection of the cyst in four. In the post-intervention period urticaria in one and minimal abdominal pain during the intervention in 7 patients occurred. Late complications occurred in four (3,8%) of the all patients who underwent follow-up examinations, including local recurrence in three patients and intrabiliary rupture of a cyst in one patient.

Table 2: Early complications

anaphylaxis	0
urticaria	1
intraperitoneal leakage	0
infection	9
fever without evidence of infection	7

Table 3: Late complications

local recurrence	3
biliary fistula	2
persistent serous drainage	0
intra-biliary rupture of a cyst	1

## DISCUSSION:

Hydatid disease is a rare disease primarily affecting the population of developing countries. Surgery constitutes the primary treatment, with a variety of techniques based on the principles of eradication and elimination of recurrence by means of spillage avoidance. Minimally invasive techniques percutaneous drainage of the cysts are now feasible because of progress in the field. The aim of this review is to collect the experience and to provide practical guidelines for diagnostic and therapeutic strategies.

Percutaneous treatment of hydatid cysts is relatively new, and the related data are limited. The purpose of this study was to provide additional data to strengthen the proof of its effectiveness. Patients were treated using a percutaneous approach under sonographic guidance. Cysts smaller than 5 cm in diameter were treated with an one-stage procedure that consisted of puncture of the cyst, aspiration of fluid, and injection and reaspiration of hypertonic saline solution. Larger cysts were treated with a two-stage procedure that consisted of the one-stage procedure followed by catheterization and sclerotherapy with alcohol. The mean observation time was 24 months. Follow-up examinations showed progressive shrinkage and solidification of the cysts.

The potential risks of this procedure include anaphylaxis, secondary spillage of hydatid fluid into the peritoneum, haemorrhage, infection, chemical sclerosing cholangitis, and biliary fistulas. The overall complication rates in percutaneous drainage vary from 15 to 40 percent. Major complications such as anaphylactic shock range from 0.1 to 0.2 percent, and minor complications (urticaria, itching, hypotension, fever, infections, fistula, rupture in biliary system) vary from 10 to 30 percent [2, 3]. Chemotherapy with a benzimidazole for a variable period before and after the PAIR procedure commonly is used to decrease the risk of these complications. WHO recommends that medical therapy should be initiated at least four days prior to a PAIR procedure and should be continued for at least one month (albendazole) or three months (mebendazole) [3]. It is also advisable to do an ERCP pre-PAIR and to perform postaspiration imaging of the cyst using contrast to rule out possible communication with the biliary tree [2, 4].

Several series with long-term follow up have shown excellent outcomes, and a meta-analysis of percutaneous drainage of liver hydatid cysts showed no significant complications and immediate relief of the symptoms and no recurrence was observed during 33 months of follow up [4, 5, 6]. One of the advantages of this technique is that the diagnosis of echinococcosis can be confirmed by identification of protoscolices in the cyst fluid. If viable protoscolices are detected following reaspiration of the protoscolicidal agent, repeated injection can be performed. The required inpatient hospitalization time for PAIR is markedly decreased compared to surgical therapy (mean of 2 versus 14 days). Recurrence rates range between zero and four percent among several series with a low morbidity and mortality rates (0.9 to 2.5 percent) [1]. Thus, in experienced hands, PAIR has become first line therapy for some types of uncomplicated liver cysts [2, 7, 10]. However, although the safety, efficiency and cost of this procedure seem favourable, large controlled studies comparing PAIR with surgery are lacking. One study of liver cysts treated with PAIR and 95 percent ethanol as a scolicidal agent showed relapse in only

one cyst after four years, and this was retreated using PAIR [11]. All patients had an ERCP performed prior to the PAIR procedure, and all patients were given albendazole four hours before the procedure with continuation for two to four weeks. No cases of anaphylactic shock or peritoneal dissemination occurred, but complications included: fistula between the cyst and the gall bladder (one), abscess (one), and urticarial/anaphylactoid reactions responsive to corticosteroids (three). Another series of 111 patients followed for 19 months following PAIR documented early and late complications in 29 and 4 percent, respectively. Complications included: urticaria and/or fever (13 percent) with fatal anaphylaxis in one patient, biliary fistula (six percent), cyst infection (four percent), and persistent serous drainage, intraperitoneal leak and pleural effusion (two percent each). Late local recurrence occurred in three percent and intrabiliary rupture in one percent. Complications included: fever and urticaria (11 percent), biliary fistulae (six percent), and cyst infections (three percent).

Benzimidazoles (mebendazole and albendazole) are commonly used for the medical therapy of echinococcosis, often as supplementary therapy with either surgery or the PAIR procedure. Benzimidazoles inhibit the assembly of tubulin into microtubules, thus impairing glucose absorption through the wall of the hydatid parasite. This causes glycogen depletion and degeneration of the endoplasmic reticulum and mitochondria of the germinal layer of the metacestode, and results in an increase in lysosomes and subsequent cellular death [3].

Multiple reports now suggest that albendazole is more effective than mebendazole, probably because of its more favorable pharmacokinetic profile, which leads to higher serum and cyst fluid concentrations. The hepatic metabolite of albendazole, albendazole sulfoxide, is also active against the parasite [3]. Albendazole generally is given at a dosage of 10 to 15 mg/kg per day in two divided doses. It comes in 500 mg tablets, and the usual dose is 800 mg daily. Therapy most often is indicated for a minimum

of three to six months. Most studies administered albendazole intermittently in four week courses, followed by an interval of two drug-free weeks because of safety concerns. However, current evidence suggest that continuous therapy does not increase the risk of side effects, and efficacy may be improved [3, 9, 10].

## CONCLUSIONS:

The combination treatment with medicamentous therapy with albendazole and conservative interventional therapy (ERCP and US) in patients with liver echinococcosis are efficient in clinically and sonography selected patients. Patients who didn't fulfill criteria should be treated surgically.

## References:

1. Derveniz C. et al. Changing concepts in the management of liver hydatid disease. (231 pts.) *J Gastrointest Surg* 2005; 9:869.
2. Safioleas MC. et al. Hydatid disease of the liver: a continuing surgical problem. (163 pts.) *Arch Surg* 2006; 141:1101.
3. Paksoy Y. et al. Percutaneous treatment of liver hydatid cysts: comparison of direct injection of albendazole and hypertonic saline solution. (95 pts.) *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:727.
4. Baskaran V. Feasibility and safety of laparoscopic management of hydatid disease of the liver. *Jsls* 2004; 8:359.
5. Men S. et al. Percutaneous treatment of hepatic hydatid cysts: an alternative to surgery. (198 pts.) *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172:83.
6. Nasserli M. Percutaneous needle aspiration, injection, and reaspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. (80 pts.) *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD003623.
7. Salama H. Diagnosis and treatment of hepatic hydatid cysts with the aid of echo-guided percutaneous cyst puncture. *Clin Infect Dis* 2005; 21:1372.
8. Kohlhaufl M. [Percutaneous ultrasound-guided fine needle puncture of parasitic liver cysts: risks and benefits]. *Ultraschall Med* 1995; 16:218.
9. Manterola C. Preoperative albendazole and scolices viability in patients with hepatic echinococcosis. *World J Surg* 2005; 29:750.
10. Smego RA. Treatment options for hepatic cystic echinococcosis. *Int J Infect Dis* 2005; 9:69.
11. Khuroo MS. et al. Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. *N Engl J Med* 1997; 337:881.

# Pomen izračuna fibroznega indeksa pri različnih jetrnih obolenjih

## Importance of calculation of fibrosis index in different liver diseases

Joško Osredkar<sup>1</sup>· Monika Nikolić

Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2012; 1: 22–33

*Ključne besede: fibroza jeter, ciroza jeter, biopsija jeter, serumski markerji fibroze, slikovne preiskave*

*Key words: liver fibrosis, liver cirrhosis, liver biopsy, serum markers of fibrosis, imaging methods*

### IZVLEČEK

**Izhodišča:** Jetrna fibroza se lahko določa z različnimi metodami. Najpogosteje se uporablja biopsija jeter, ki pa ima nekaj slabosti. Danes se študije usmerjajo v razvoj novih, za pacienta neinvazivnih pristopov (slikovne preiskave, indeksi) ocenjevanja stopnje jetrne fibroze. Za izračun fibroznega indeksa smo uporabili podatke 136 pacientov z jetrnimi boleznimi kot so neopredeljena ciroza, alkoholna ciroza, primarna biliarna ciroza, kronični hepatitis B, kronični hepatitis C, alkoholni hepatitis in holangitis. 133 pacientov smo nato vključili v nadaljnjo analizo, kjer smo statistično primerjali povprečne vrednosti fibroznega indeksa štirih skupin-neopredeljena ciroza, alkoholna ciroza, alkoholni hepatitis in holangitis. S statistično primerjavo povprečnih indeksov smo želeli ugotoviti ali obstaja statistična razlika med njimi. Z dodatnim testom pa smo ugotavljali, pri katerih skupinah prihaja do značilnih razlik.

**Metode:** Uporabili smo fibrozni indeks nealkoholne zamaščenosti jeter (angleško imenovan NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease) fibrosis score), ki temelji na šestih parametrih, to so starost, indeks telesne mase, hiperglikemija, razmerje aspartat aminotransferaza/alanin aminotransferaza, število trombocitov in albumin.

### ABSTRACT:

**Background:** Different methods can be used to evaluate liver fibrosis. Liver biopsy is the most frequently used, but it has some drawbacks. Nowadays, researches are directed into development of noninvasive approaches (imaging methods, indices) in assessing stage of liver fibrosis in patients. The data of 136 patients with undefined cirrhosis, alcoholic cirrhosis, primary biliary cirrhosis, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, alcoholic hepatitis and cholangitis were used to calculate the fibrosis index. 133 patients were then included in the analysis where we statistically compared average fibrosis indices of four groups-undefined cirrhosis, alcoholic cirrhosis, alcoholic hepatitis and cholangitis. The aim of the statistical comparison of the average indices of these four groups was to determine whether there is a statistical difference among the groups. We used an additional test to determine where the statistical difference occurs.

**Methods:** We used the NAFLD fibrosis score, which is based on six parameters: age, body mass index, hyperglycemia, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio, platelet count and albumin.

<sup>1</sup>prof. dr. Joško Osredkar, mag. farm.

Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, UKC Ljubljana  
Njegoševa 4, 1525 Ljubljana

**Rezultati:** Vrednosti povprečnih indeksov so bile 0,81 za neopredeljeno cirozo; 1,94 za alkoholno cirozo; 2,73 za alkoholni hepatitis in -1,46 za holangitis. Analiza je pokazala, da obstaja značilna razlika med povprečnimi indeksi. Izmed skupin najbolj odstopa skupina s holangitisom, saj test potrjuje, da obstaja značilna razlika z neopredeljeno cirozo, z alkoholno cirozo in z alkoholnim hepatitisom. Značilnih razlik med ostalimi tremi skupinami ni bilo.

**Zaključek:** Do značilnih razlik med skupino s holangitisom in ostalimi tremi skupinami je prišlo zaradi odstopanj v vrednostih parametrov za izračun indeksa. V skupinah s holangitisom in alkoholnim hepatitisom je bila povprečna starost pacientov nižja kot v ostalih dveh skupinah. Prav tako je bil povprečni indeks telesne mase najnižji v skupini s holangitisom. V tej skupini je bila tudi najvišja povprečna koncentracija albumina, najvišje povprečno število trombocitov in najvišji povprečni koncentraciji aspartat aminotransferaze in alanin aminotransferaze v primerjavi z ostalimi tremi skupinami.

**Results:** The average fibrosis index for undefined cirrhosis was 0,81; 1,94 for alcoholic cirrhosis; 2,73 for alcoholic hepatitis and -1,46 for cholangitis. The results show that there was a statistical difference in the average fibrosis indices among the groups. The most withdrawal of all four groups was the group with cholangitis. This group was statistically different compared to the undefined cirrhosis, alcoholic cirrhosis and alcoholic hepatitis. The test showed no differences among other three groups.

**Conclusion:** The statistical difference between cholangitis and other three groups occurred as there were variations in the values of parameters for calculating the index. The average age of patients in the groups of cholangitis and alcoholic hepatitis was lower than in the other two groups. The lowest average body mass index was in the group of cholangitis. This group of patients had the highest average concentration of albumin, the highest average platelet count and the highest average concentrations of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase.

---

## UVOD

Fibroza je vodilni vzrok obolevnosti in smrtnosti zaradi jetrne bolezni. Proces je nespecifičen, saj so celični in molekularni dogodki, ki so odgovorni za proces fibroze, podobni pri večini jetrnih bolezni. Proces predstavlja kopičenje presežnega zunajceličnega matriksa in lahko poteka z ali brez spremljajočega vnetja ter je lahko lokaliziran ali razpršen. Fibrozni zunajcelični matriks ima pomembne biološke učinke na jetrne celice, kot tudi učinke na krvni pretok (1). Hepatične zvezdaste celice so glavni vir zunajceličnega matriksa v normalnih in fibrotičnih jetrih.

Jetрна fibroza se pojavi kot odgovor na kronično jetrno poškodbo, ne glede na vzrok. Najprej se pojavi v predelih, kjer je poškodba najmočnejša, še posebej pri kroničnih vnetnih jetrnih boleznih, ki so povzročene z alkoholom ali virusno infekcijo (2).

Proces se začne z aktivacijo zvezdastih celic. Verjetno so udeležene tudi Kupfferjeve celice, poškodovani hepatociti in aktivirani trombociti. Zvezdaste celice aktivirajo številni citokini in njihovi receptorji, reaktivni kisikovi intermedijati ter ostali parakrini in avtokrini signali.

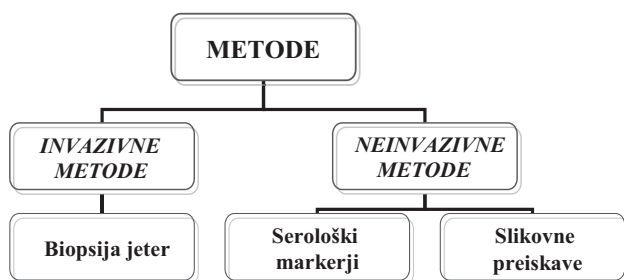
V zgodnji fazi aktivacije zvezdaste celice izgubljajo retinoide. V Dissejevem prostoru normalno tkivo nadomestita kolagen (prevladujeta tip I in III) in fibronektin. Kolagenaze (tkivne metaloproteinaze) lahko razgradijo ta kolagen, a so inhibirane s tkivnimi inhibitorji metaloproteinaz, ki so pri fibrozi jeter povišani. Obstajajo dokazi, da je v zgodnjih fazah jetrna fibroza reverzibilna. To velja še posebej, kadar je vnetje zmanjšano (3). Ko jetra postanejo fibrotična, celotna vsebnost kolagena v zunajceličnem matriksu naraste do vrednosti, ki so prisotne pri celjenju ran. Fibrotična jetra označuje stanje, ko prevladuje fibrilarni kolagen nad nefibrilarnimi komponentami zunajceličnega



matriksa. Posledice, ki sledijo, so vidne v funkciji hepatocitov, zvezdastih celic in endotelijskih celic. To delno pojasnjuje sintetične in presnovne motnje pri bolnikih z napredovalo fibrozo. Gosto tkivo z aktivacijo zvezdastih celic vodi v izgubo hepatocitnih mikrovilijev in izginotja endotelijskih fenestracij, kar slabi prenos topljencev iz sinusoidov v hepatocite, kar še dodatno prispeva k motnjam (2). Z napredovanjem bolezni nastajajo povezovalni tkivni mostički med portalnimi in centralnimi področji. Razširjenje tega procesa s tvorbo gostih pasov, ki obdajajo nodule hepatocitov, vodi v cirozo, ki pa je nepovratna (1).

## Metode določevanja jetrne fibroze

Spodnji diagram (Slika 1) prikazuje metode za določevanje fibroze v jetrih. Razdeljene so na invazivne in neinvazivne metode.



Slika 1: Diagram metod, s katerimi se določa prisotnost fibroze v jetrih

### Biopsija

Biopsija omogoča opredelitev in klasifikacijo vrste in stopnje jetrne okvare ter klinično spremljanje bolnika, saj omogoča napoved nadaljnjega poteka bolezni. Usmerja tudi izbiro ustreznega zdravljenja. Zanesljivo diagnozo omogoča vzorec jetrnega tkiva, ki je velik 10 do 20 mm in tako zajema le 1/50.000 jetrnega parenhima. Glede na potek bolezni opredelimo spremembe v akutne oziroma kronične okvare jeter, glede na neposredni morfološki izvor pa na hepatocelične in biliarne lezije. Podrobno se preiskujejo jetrni režnjiči in portalna polja (4).

Jetрна biopsija je trenutno prva izbira za določevanje stopnje jetrne bolezni. Proces biopsije ima veliko omejitev kot so cena, obolevnost in umrljivost pacientov, različna histopatološka orodja za določevanje stopenj. Zaradi invazivnosti proces ni dobro sprejet s strani pacientov. Vzorec predstavlja le majhen del jeter in zato obstaja večja dovzetnost za vzorčne spremembe ter napake ocenjevalca, še posebej pri kroničnih jetrnih boleznih, kjer so patološke lezije neenakomerno razporejene v parenhimu (2). Na diagnostično natančnost lahko vpliva tudi vrsta igle, ki se uporablja v biopsiji. Obstaja visoka stopnja subjektivnosti v patološkem ocenjevanju vzorcev biopsije. Razviti so bili številni ocenjevalni sistemi določanja stopnje z namenom zmanjšati variabilnost med ocenjevalci (5).

Zaradi razvoja antifibrotičnih zdravil se zahteva natančnejše, ponovljivo in neagresivno ocenjevanje jetrne fibroze za spremljanje razvoja bolezni, odgovora na zdravljenje in kliničnih rezultatov (2). Proces biopsije zagotavlja le statične informacije, medtem ko je jetrna fibroza dinamičen proces (6). Zaradi omejitev biopsije je veliko zanimanje za razvoj manj invazivnih metod ocenjevanja jetrne fibroze na začetku procesa in pri spremljanju pacientov, ki se ne zdravijo oziroma se ne odzivajo na terapijo (7).

Neagresivni testi so vedno bolj natančni v identificiranju vzroka različnih jetrnih bolezni in razvitosti fibroze. Ti testi veliko obetajo in lahko zmanjšajo potrebo po biopsiji. Biopsija je še vedno potrebna, če laboratorijski testi in slikanje ne zadostujejo (8).

### Fibrozni indeksi in slikovne preiskave

Idealni označevalci fibroze jeter bi morali biti jetrno specifični; neagresivni; enostavni za izvajanje; merljivi z občutljivimi, ponovljivimi in hitrimi metodami; serumski nivoji bi morali biti neodvisni od sprememb v jetrnih, renalnih in retikuloendotelnih funkcijah; sposobni odsevati proces fibroze, tkivnega nalaganja in odstranjevanja ter sposobni spremljanja napredovanja ali nazadovanja fibroze v naravnem poteku ali med zdravljenjem (9).

Serumske pokazatelje jetrne fibroze razdelimo v dve skupini: *indirektne*, ki odsevajo spremembe v jetrni funkciji, a ne odsevajo jetrnega metabolizma in *direktne*, ki merijo metabolizem zunajceličnega matriksa ter prispevajo k razumevanju molekularnega mehanizma, ki je udeležen v jetrni fibrogenezi. Direktni markerji niso komercialno dostopni in komponente niso takoj na voljo v vseh kliničnih laboratorijih (5, 8).

### Indirektni markerji

Razviti so številni indeksi, ki imajo vključene kombinacije serumskih označevalcev. Ti indeksi so sestavljeni iz različnih markerjev, ki so vključeni v matematično formulo in za pacienta predstavljajo številčno oceno stopnje fibroze.

Nekateri indeksi so: **APRI** (AST, število trombocitov in zgornja meja normalnega območja AST) (10); **Forns index** (starost, število trombocitov, holesterol in gama-glutamiltransferaza) (5); **FibroIndex** (število trombocitov, AST in gama globulin) (11); **FIB-4** (starost, število trombocitov, AST in ALT) (12); **NAFLD fibrosis score** (starost, hiperglikemija, indeks telesne mase, število trombocitov, albumin in razmerje AST/ALT) (13). **FibroTest** in **FibroSure** predstavljata isto skupino biokemičnih označevalcev, le z različnimi imeni v Evropi in ZDA. Sem spadajo meritve  $\gamma_2$ -makroglobulina, haptoglobina, apolipoproteina A<sub>1</sub>, gama-glutamiltransferaze in celokupnega bilirubina. Te parametre kombinira s starostjo in s spolom pacienta. **ActiTest** je modifikacija FibroTest-a in vključuje še ALT, odseva pa hepatično fibrozo in nekroinflamatorno aktivnost. **FibroMAX** je kombinacija 5 testov: FibroTest, ActiTest, SteatoTest-določa jetrno steatozo, NashTest-določa nealkoholni steatohepatitis pri ljudeh, ki so predebeli, imajo inzulinsko rezistenco, diabetes ali hiperlipidemijo, AshTest-določa alkoholni steatohepatitis (5, 14).

### Direktni markerji

Ti zajemajo številne serumske in urinske označevalce, ki naj bi bili vključeni v kopičenje zunajceličnega matriksa. Nekateri markerji odsevajo napredovanje

fibroze in nekateri nazadovanje fibroze, zato bi lahko bila možna dinamična ocena aktivnosti tkiva. Noben ne ustreza popolnim kriterijem za idealni biomarker. Med te označevalce spadajo hialuronska kislina, PIIINP (angleško procollagen type III amino-terminal peptide), kolagen tipa I in IV, laminin, metaloproteinaze in tkivni inhibitorji metaloproteinaz, YKL-40 glikoprotein, citokini (5).

Obstajajo tudi testi, ki kombinirajo direktne in indirektno markerje. Med njimi so tudi testi kot so FibroSpect (hialuronska kislina, tkivni inhibitor metaloproteinaz I in  $\gamma_2$ -makroglobulin), Hepascore (starost, spol, bilirubin, gama-glutamiltransferaza, hialuronska kislina in  $\gamma_2$ -makroglobulin) in drugi (15).

### Slikovne preiskave

Radiološko določevanje jetrne fibroze z ultrazvokom, računalniško tomografijo (CT) ali magnetno resonanco je omejeno na paciente s cirozo in z njo povezanimi zapletmi. Glavna naloga radiološkega slikanja je potrditev ciroze pri pacientih, kjer obstaja zanjo velik sum in se lahko dopolnjujejo v primerih, kjer so rezultati biopsije nedoločeni oziroma v nasprotju s kliničnim sumom (5).

Jetra, ki postajajo bolj fibrotična, so trša in manj elastična (5). Med novejšimi metodami merjenja togosti jetrnega tkiva se omenjajo metode elastografije, kot sta prehodna elastografija (angl. Transient elastography) in magnetno resonančna elastografija (angl. Magnetic resonance elastography). Prehodna elastografija (metoda imenovana Fibroscan) je neagresivna metoda ocenjevanja jetrne fibroze. Z merjenjem zvočnega vala, ki potuje vzdolž jeter, ta test meri hitrost, s katero se zvočni valovi pomikajo in to je povezano s stopnjo jetrne fibroze. Test je hiter in neboleč. Problem uporabe metode je, da se ne more izvajati pri pacientih, ki imajo ascites, prav tako tudi ne pri nosečnicah in pri pacientih pod osemnajstim letom starosti (16). Magnetno resonančna elastografija je prikazovalna metoda za merjenje togosti tkiva. Kombinira slikanje z magnetno resonanco z nizkofrekvenčnimi zvo-

čnimi valovi, pri čemer se ustvarja vizualna slika ali elastogram elastičnosti organa. Metoda naj bi imela večjo občutljivost in natančnost pri diagnosticiranju jetrne fibroze na pacientih s kronično jetrno boleznijo v primerjavi s klasičnimi prikazovalnimi metodami (17).

## PACIENTI IN METODE

### Pacienti

V izračun fibroznega indeksa smo vključili večje število pacientov, ki so bili leta 2009 hospitalizirani na Gastroenterološki kliniki v Ljubljani. Vključeni so bili pacienti s sedmimi različnimi jetrnimi obolenji, in sicer z neopredeljeno cirozo, z alkoholno cirozo, s primarno biliarno cirozo, s kroničnim hepatitisom B, s kroničnim hepatitisom C, z alkoholnim hepatitisom in s holangitisom. Za pridobitev ustreznih podatkov za izračun fibroznega indeksa je bil potreben pregled kartotek pacientov. Po pregledu kartotek je bilo število pacientov, ki smo jim lahko izračunali fibrozni indeks, 136 (Preglednica I).

Preglednica I: Število pacientov v skupinah

Skupine pacientov	Število pacientov
Neopredeljena ciroza	21
Alkoholna ciroza	89
Primarna biliarna ciroza	1
Kronični hepatitis C	1
Kronični hepatitis B	1
Alkoholni hepatitis	6
Holangitis	17
Skupaj	136

Izključitvenih kriterijev za paciente nismo imeli, zato so bili lahko vključeni tudi pacienti z zapleti kot so encefalopatija, edemi, krvavitve, tudi hemokromatoza ali steatoza. Prav tako ni bil kriterij izključitve morebitno zdravljenje zaradi jetrne bolezni ali katere druge bolezni. Nekaj pacientov je bilo tudi že obravnavanih za transplantacijo jeter.

Zaradi premajhnega števila pacientov pri primarni biliarni cirozi, kroničnem hepatitisu C in kroničnem hepatitisu B teh skupin po izračunu fibroznega indeksa nismo vključili v nadaljnjo analizo in zato je le-ta bila izvedena na 133 pacientih.

### Metoda

#### Fibrozni indeks nealkoholne zamaščenosti jeter (angl. NAFLD fibrosis score)

Raziskovalci pod vodstvom *Paula Angulo* so izdelali neinvaziven sistem (angl. NAFLD fibrosis score), ki določa že razvito jetrno fibrozo pri pacientih z nealkoholno zamaščenostjo jeter. Sestavljajo ga klinični in laboratorijski podatki, ki so pridobljeni rutinsko in so takoj na voljo. Omogoča razlikovanje med pacienti z že razvito oziroma napredovalo fibrozo in brez razvite fibroze, ki imajo nealkoholno zamaščenost jeter.

Študija je bila izvedena na 733 pacientih z diagnosticirano nealkoholno zamaščenostjo jeter, na katerih je bila opravljena biopsija. Za vsakega pacienta so bili pridobljeni demografski, klinični in laboratorijski podatki. Za tvorbo modela, ki določa razvito jetrno fibrozo so uporabili podatke 480 pacientov. Model je bil testiran na podatkih preostalih 253 pacientov. Ugotovljeno je bilo, da so starost, hiperglikemija, indeks telesne mase, število trombocitov, albumin in AST/ALT razmerje neodvisni pokazatelji razvite fibroze jeter. Ti faktorji so vključeni v model, ki predstavlja fibrozni indeks nealkoholne zamaščenosti jeter.

Uvedeni sta bili mejni vrednosti za določitev prisotnosti in odsotnosti signifikantne fibroze:

- spodnja mejna vrednost  $-1,455$ , ki izključuje prisotnost že razvite fibroze in
- zgornja mejna vrednost  $0,676$ , ki napove prisotnost že razvite fibroze.

Avtorji poročajo, da bi se biopsiji jeter lahko izognili pri 75 % vseh pacientov te raziskave. Samo 25 % pacientov, pri katerih z indeksom ni mogoče določiti

resnosti fibroze, bi potrebovalo biopsijo jeter. V zaključku navajajo, da lahko ta fibrozni indeks natančno napove prisotnost ali odsotnost že razvite fibroze pri nealkoholni zamaščenosti jeter, pri čemer bi se pri veliki večini pacientov izognili biopsiji (13).

<sup>1</sup>Formula za fibrozni indeks, ki temelji na šestih parametrih je:

---

Fibrozni indeks nealkoholne zamaščenosti jeter =  $-1,675 + 0,037 \times \text{starost (leta)} + 0,094 \times \text{ITM (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times \text{MBG/Diabetes (ja=1, ne=0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{trombociti (x10}^9\text{/l)} - 0,66 \times \text{albumin (g/dl)}$

---

### Starost

Starost pacientov je podana v letih. Glede na letnico rojstva smo določili starost pacienta v letu 2009.

### Indeks telesne mase

Indeks telesne mase je izračunan po enačbi:

**ITM = telesna teža (kg) / (telesna višina (m))<sup>2</sup>**

### Hiperglikemija

Hiperglikemija je podana kot mejna bazalna glikemija (MBG) ali diabetes.

Avtorji indeksa določajo hiperglikemijo kot koncentracijo glukoze na tešče  $\geq 110$  mg/dl ali predhodno diagnosticiran diabetes tipa 2. Prisotnost diabetesa je definirana kot koncentracija glukoze na tešče  $\geq 126$  mg/dl ali zdravljenje z antidiabetiki (13).

Iz kartotek pacientov smo pridobili vrednosti koncentracij glukoze v krvi v enotah mmol/l za določene datume v letu 2009. V enačbi za izračun indeksa se ne uporablja koncentracija glukoze. V kolikor je

pacient imel koncentracijo glukoze enako ali več kot 6,1 mmol/l, smo MBG/Diabetes definirali kot vrednost 1, v kolikor pa je bila pacientova koncentracija glukoze pod 6,1 mmol/l, pa je bila vrednost MBG/Diabetes 0.

### AST/ALT

Razmerje AST/ALT se izračuna tako, da se vrednost koncentracije AST deli z vrednostjo koncentracije ALT. Originalna enačba fibroznega indeksa uporablja enote U/L za koncentracije aminotransferaz, mi pa smo imeli enote  $\mu\text{kat/l}$ . Pretvarjanje enot ni bilo potrebno, saj je vrednost razmerja ne glede na enote enaka, zato smo računali kar z enotami  $\mu\text{kat/l}$ .

### Trombociti in albumin

V enačbi se uporabljajo vrednosti trombocitov, ki se podajajo kot število trombocitov  $\times 10^9$  v litru krvi.

Začetne koncentracije albumina smo imeli podane v enotah g/l. Enačba uporablja enote g/dl, zato smo za pretvorbo koncentracij iz g/l v g/dl vrednosti koncentracij delili z 10.

Analizirali smo vrednosti spremenljivk v posameznih skupinah, tako da smo v programu Excel izračunali maksimalno, minimalno in povprečno vrednost spremenljivke. Slednjo smo prikazali tudi grafično.

Statistična analiza je temeljila na primerjavi povprečnih vrednosti fibroznih indeksov med skupinami. Uporabili smo test enostranska ANOVA, da smo lahko primerjali povprečne vrednosti indeksov. Izvedli smo še post hoc test Bonferroni, da bi ugotovili, pri katerih skupinah prihaja do značilnih razlik. Uporabili smo stopnjo značilnosti 0,05. Statistična analiza je bila narejena s programom SPSS 17.0.

---

<sup>1</sup> Originalna enačba je: NAFLD fibrosis score =  $-1,675 + 0,037 \times \text{age (years)} + 0,094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times \text{IFG/Diabetes (yes=1, no=0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0,013 \times \text{platelet (x10}^9\text{/l)} - 0,66 \times \text{albumin (g/dl)}$  (28); age=starost, BMI=ITM=indeks telesne mase, IFG=Impaired fasting glucose/glycemia=Mejna bazalna glikemija (MBG), platelet=trombociti.

## REZULTATI

### Parametri v skupinah

#### Hiperglikemija

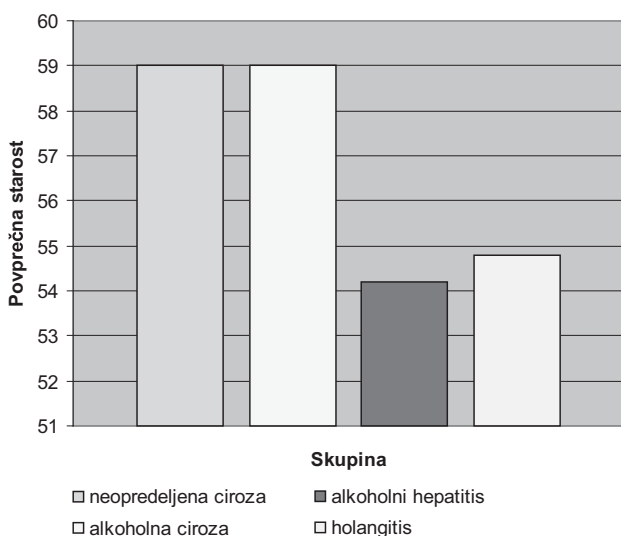
Število pacientov, ki so imeli koncentracijo glukoze večjo ali enako 6,1 mmol/l, je bilo najvišje v skupini alkoholne ciroze, in sicer 48. Pri neopredeljeni cirozi je bilo teh pacientov le 6 od 21. Podobno je bilo pri holangitisu, saj je bilo število pacientov s povišano koncentracijo glukoze 6 od 17. Najmanj je bilo pacientov s povišano koncentracijo glukoze v najmanjši skupini, in sicer pri alkoholnem hepatitisu, bili so samo 3 od 6.

#### Starost

Starost pacientov vseh skupin se je gibala med 25 in 90 let (Preglednica II).

Preglednica II: Minimalna in maksimalna starost v skupinah

Skupina	Minimum	Maksimum
Neopredeljena ciroza	31 let	80 let
Alkoholna ciroza	38 let	78 let
Alkoholni hepatitis	48 let	63 let
Holangitis	25 let	90 let



Slika 2: Prikaz povprečnih starosti pacientov v posameznih skupinah

Najvišjo povprečno starost smo izračunali v skupinah z neopredeljeno cirozo in z alkoholno cirozo, bila pa je 59,0 let. Skupini z alkoholnim hepatitisom in holangitisom sta imeli manjšo povprečno starost, za alkoholni hepatitis 54,2 leti in za holangitis 54,8 let. Slika 2 prikazuje povprečno starost pacientov v vsaki skupini.

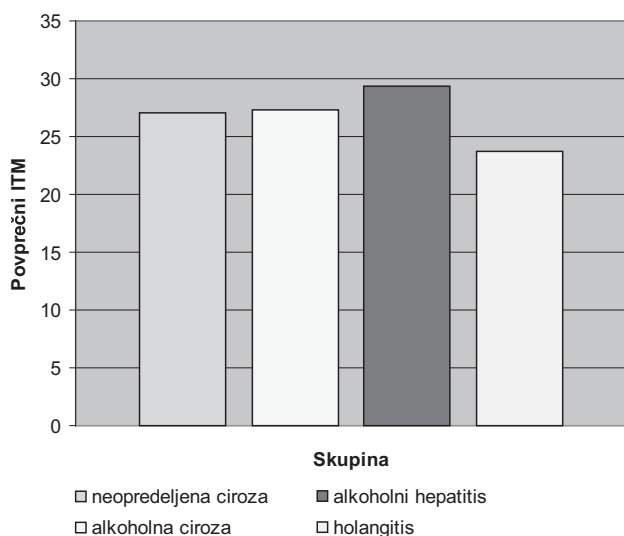
#### ITM

ITM pacientov je obsegal vrednosti od 15,47 kg/m<sup>2</sup>, kar je bila najnižja vrednost ITM med vsemi skupinami in smo jo izračunali za skupino s holangitisom, do 49,99 kg/m<sup>2</sup>, ki je bila najvišja vrednost za ITM, in sicer v skupini alkoholne ciroze (Preglednica III).

Preglednica III: Minimalni in maksimalni ITM v skupinah

Skupina	Minimum	Maksimum
Neopredeljena ciroza	18,71 kg/m <sup>2</sup>	45,01 kg/m <sup>2</sup>
Alkoholna ciroza	17,02 kg/m <sup>2</sup>	49,99 kg/m <sup>2</sup>
Alkoholni hepatitis	21,09 kg/m <sup>2</sup>	46,77 kg/m <sup>2</sup>
Holangitis	15,47 kg/m <sup>2</sup>	33,39 kg/m <sup>2</sup>

Največji povprečni ITM je bil v skupini pacientov z alkoholnim hepatitisom (29,32 kg/m<sup>2</sup>), medtem ko je najmanjšo povprečno vrednost dosegel ITM



Slika 3: Prikaz povprečnih ITM v posameznih skupinah

v skupini pacientov s holangitisom (23,71 kg/m<sup>2</sup>). Med skupinama z neopredeljeno cirozo in alkoholno cirozo v povprečni vrednosti indeksa telesne mase ni velikega odstopanja-povprečna ITM sta bila 27,06 kg/m<sup>2</sup> in 27,35 kg/m<sup>2</sup>. Slika 3 prikazuje povprečne vrednosti ITM v posameznih skupinah.

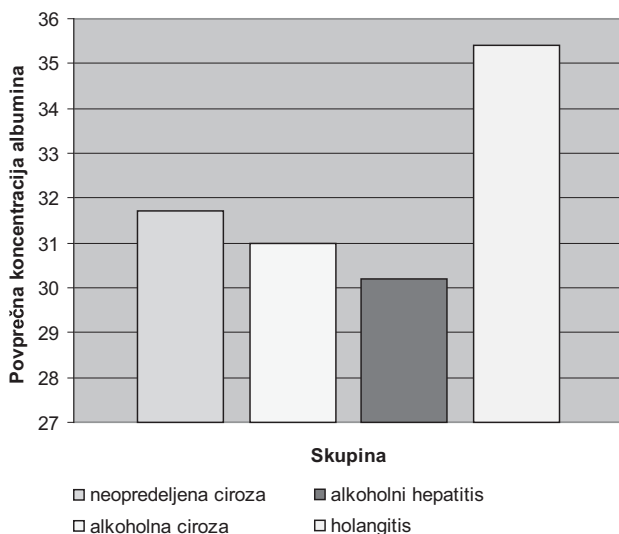
## Albumin

Koncentracije albumina v serumu med štirimi skupinami so se gibale med 18 g/l, kar je bila najnižja koncentracija določena pri alkoholni cirozi, in 51 g/l, kar je predstavljalo najvišjo koncentracijo v skupini neopredeljene ciroze in holangitisa (Preglednica IV).

Preglednica IV: Minimalna in maksimalna konc. albumina v skupinah

Skupina	Minimum	Maksimum
Neopredeljena ciroza	22 g/l	51 g/l
Alkoholna ciroza	18 g/l	49 g/l
Alkoholni hepatitis	25 g/l	38 g/l
Holangitis	25 g/l	51 g/l

Najvišjo povprečno koncentracijo albumina v serumu, 35,4 g/l, smo izračunali v skupini holangitisa. Za neopredeljeno cirozo je bila ta koncentracija 31,7 g/l, kar



Slika 4: Prikaz povprečnih koncentracij albumina v posameznih skupinah

je nekoliko višje od alkoholne ciroze, kjer je merila 31,0 g/l. Med skupinami je alkoholni hepatitis imel najnižjo povprečno koncentracijo albumina, 30,2 g/l. Slika 4 prikazuje povprečne koncentracije albumina vseh štirih skupin.

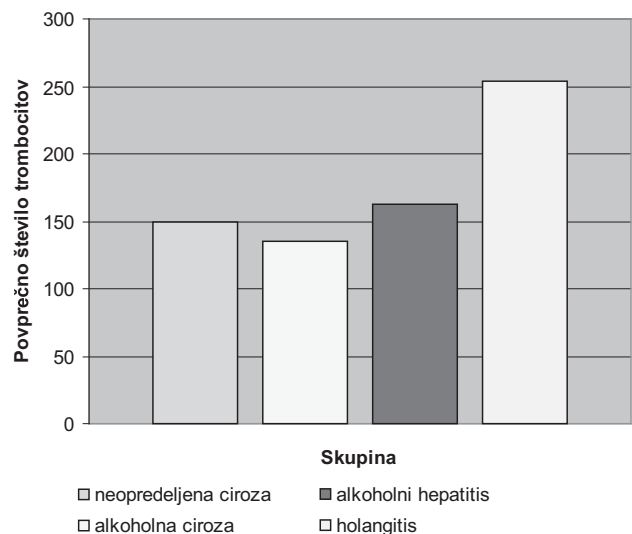
## Število trombocitov

Najnižje število trombocitov med skupinami je bilo 4x10<sup>9</sup>/l pri alkoholni cirozi, medtem ko je bilo najvišje število trombocitov 427x10<sup>9</sup>/l pri holangitisu (Preglednica V).

Preglednica V: Minimalno in maksimalno število trombocitov v skupinah

Skupina	Minimum	Maksimum
Neopredeljena ciroza	55 (x10 <sup>9</sup> /l)	307 (x10 <sup>9</sup> /l)
Alkoholna ciroza	4 (x10 <sup>9</sup> /l)	397 (x10 <sup>9</sup> /l)
Alkoholni hepatitis	80 (x10 <sup>9</sup> /l)	225 (x10 <sup>9</sup> /l)
Holangitis	94 (x10 <sup>9</sup> /l)	427 (x10 <sup>9</sup> /l)

Najnižje povprečje-134,8x10<sup>9</sup>/l je bilo izračunano pri alkoholni cirozi. Najvišje povprečje je predstavljal holangitis, 254,2x10<sup>9</sup>/l. Vmes sta bila alkoholni hepatitis s 163,0x10<sup>9</sup>/l in neopredeljena ciroza s 149,8x10<sup>9</sup>/l. Slika 5 prikazuje povprečno število trombocitov v posameznih skupinah.



Slika 5: Prikaz povprečnega števila trombocitov v posameznih skupinah

## AST

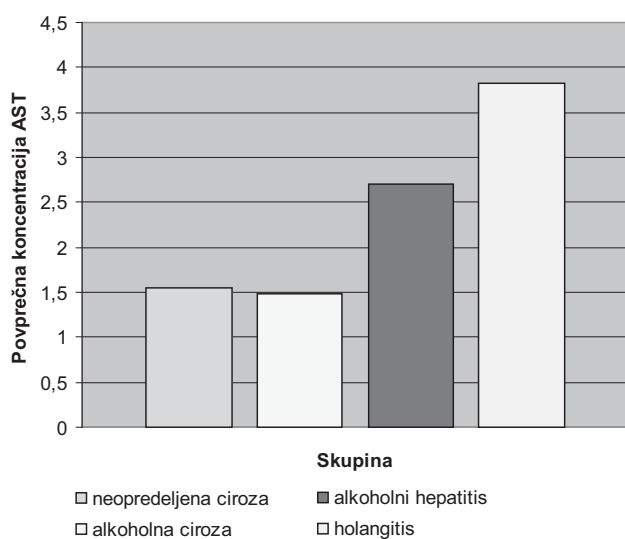
Med pacienti štirih skupin je bila najnižja koncentracija AST 0,25  $\mu$ kat/l, maksimalna koncentracija AST med vsemi pacienti pa je merila 38,60  $\mu$ kat/l (Preglednica VI).

Preglednica VI: Minimalna in maksimalna koncentracija AST

Skupina	Minimum	Maksimum
Neopredeljena ciroza	0,38 $\mu$ kat/l	4,55 $\mu$ kat/l
Alkoholna ciroza	0,25 $\mu$ kat/l	6,66 $\mu$ kat/l
Alkoholni hepatitis	1,47 $\mu$ kat/l	4,87 $\mu$ kat/l
Holangitis	0,32 $\mu$ kat/l	38,60 $\mu$ kat/l

Med vsemi skupinami je bila najvišja povprečna koncentracija AST pacientov v skupini s holangitisom, bila je 3,83  $\mu$ kat/l. Najnižje povprečje koncentracije je bilo pri pacientih z alkoholno cirozo, 1,49  $\mu$ kat/l. Pri neopredeljeni cirozi je bilo to povprečje nekoliko višje, in sicer 1,55  $\mu$ kat/l. Za alkoholni hepatitis je bila ta koncentracija 2,71  $\mu$ kat/l.

Slika 6 prikazuje povprečne koncentracije AST v posameznih skupinah.



Slika 6: Prikaz povprečnih koncentracij AST v posameznih skupinah

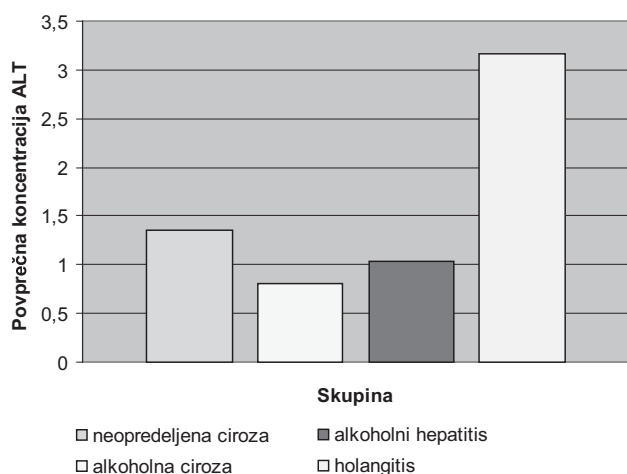
## ALT

Minimalna koncentracija ALT je merila 0,13  $\mu$ kat/l, maksimalna koncentracija ALT med vsemi skupinami je bila 26,55  $\mu$ kat/l (Preglednica VII).

Preglednica VII: Minimalna in maksimalna koncentracija ALT

Skupina	Minimum	Maksimum
Neopredeljena ciroza	0,26 $\mu$ kat/l	4,79 $\mu$ kat/l
Alkoholna ciroza	0,16 $\mu$ kat/l	4,52 $\mu$ kat/l
Alkoholni hepatitis	0,43 $\mu$ kat/l	2,46 $\mu$ kat/l
Holangitis	0,13 $\mu$ kat/l	26,55 $\mu$ kat/l

Maksimalna povprečna koncentracija ALT je bila določena za skupino s holangitisom in je merila 3,16  $\mu$ kat/l, sledila je skupina z neopredeljeno cirozo 1,35  $\mu$ kat/l, alkoholni hepatitis z 1,03  $\mu$ kat/l in alkoholna ciroza z najnižjo povprečno koncentracijo ALT 0,80  $\mu$ kat/l. Slika 7 prikazuje povprečne koncentracije ALT v posameznih skupinah.



Slika 7: Prikaz povprečnih koncentracij ALT v posameznih skupinah

## Povprečne vrednosti fibroznih indeksov znotraj posameznih skupin in rezultati statistične analize

Med povprečnimi fibroznimi indeksi (Preglednica VIII) najbolj izstopa povprečni indeks skupine s holangitisom, saj ima negativno vrednost  $-1,46$ . Najvišji povprečni fibrozni indeks je imela skupina alkoholnega hepatitisa in vrednost je bila  $2,73$ . Pozitivni sta bili tudi vrednosti povprečnega indeksa skupin z alkoholno cirozo in neopredeljeno cirozo, in sicer  $1,94$  in  $0,81$ . Fibrozni indeksi pacientov v skupinah z neopredeljeno cirozo, z alkoholno cirozo in s holangitisom so bili tako v območju negativnih kot v območju pozitivnih vrednosti. Pri teh treh skupinah so bile najnižje vrednosti indeksov negativne, to pomeni, da so imele negativen predznak. Vsi indeksi pacientov alkoholnega hepatitisa so bili v območju pozitivnih vrednosti.

Preglednica VIII: Prikaz povprečnih fibroznih indeksov v posameznih skupinah

Skupina	Povprečni fibrozni indeks	Standardna deviacija
Neopredeljena ciroza	0,81	1,836
Alkoholna ciroza	1,94	1,672
Alkoholni hepatitis	2,73	1,107
Holangitis	-1,46	2,202

Narejen je bil Levene statistični test homogenosti varianc, ki je potreben za nadaljnjo analizo varianc in s katerim smo potrdili enakost varianc ( $p=0,091 > 0,05$ ). Metoda enostranska Anova je potrdila statistično razliko med povprečnimi fibroznimi indeksi skupin ( $p=1,23 \times 10^{-10} < 0,05$ ). Medsebojna primerjava skupin s post hoc testom Bonferroni je pokazala, da obstaja statistična razlika med neopredeljeno cirozo in holangitisom ( $p=0,001$ ; 95 % CI=0,75, 3,81), med alkoholno cirozo in holangitisom ( $p=0,000$ ; 95 % CI=2,16, 4,65) ter med alkoholnim hepatitisom in holangitisom ( $p=0,000$ ; 95 % CI=1,96, 6,42). Test ni

potrdil značilnih razlik med neopredeljeno cirozo in alkoholno cirozo ( $p=0,055$ ), med neopredeljeno cirozo in alkoholnim hepatitisom ( $p=0,121$ ) ter med alkoholno cirozo in alkoholnim hepatitisom ( $p=1,000$ ).

## RAZPRAVA

Veliko fibroznih indeksov je bilo že razvitih, mi pa smo se osredotočili na fibrozni indeks (angl. NAFLD fibrosis score), ki je bil razvit z namenom prepoznati napredovalo fibrozo pri pacientih, ki imajo nealkoholno zamaščenost jeter.

V skupini z neopredeljeno cirozo, ki jo je predstavljalo 21 pacientov, je bil povprečni fibrozni indeks  $0,81$ . Skupino alkoholne ciroze je sestavljalo 89 pacientov, povprečni fibrozni indeks znotraj te skupine je bil  $1,94$ . Povprečni fibrozni indeks skupine alkoholnega hepatitisa s 6 pacienti je bil  $2,73$ . Četrta skupina s holangitisom, kjer je bilo 17 pacientov, je imela povprečni fibrozni indeks  $-1,46$ . Dokazali smo, da obstaja statistična razlika med povprečnimi indeksi teh skupin. Potrdili smo, da so značilne razlike med holangitisom in neopredeljeno cirozo, med holangitisom in alkoholno cirozo ter med holangitisom in alkoholnim hepatitisom. Značilnih razlik po primerjavi neopredeljene ciroze z alkoholno cirozo in z alkoholnim hepatitisom test ni potrdil, prav tako ni potrdil značilne razlike med alkoholno cirozo in alkoholnim hepatitisom.

Razloge za takšne rezultate smo poiskali v lastnostih skupin in parametrov, ki smo jih uporabili za izračun indeksa. Povprečna starost pacientov skupin s holangitisom in alkoholnim hepatitisom je bila nižja od povprečne starosti skupin neopredeljene in alkoholne ciroze, kjer razlik v povprečni starosti ni bilo. Pri holangitisu smo izračunali najnižji povprečni indeks telesne mase v primerjavi z ostalimi tremi boleznimi, pri čemer bi lahko sklepali, da so ti pacienti imeli nekoliko nižjo telesno težo. V tej skupini je bil namreč med vsemi indeksi telesne mase določen najnižji indeks telesne mase, maksimalni indeks telesne mase te



skupine pa je bil tudi nižji od najvišjih indeksov telesne mase v ostalih skupinah. Dalje, holangitis se je razlikoval od ostalih skupin tudi v koncentraciji albumina, saj je imela ta skupina najvišjo povprečno koncentracijo albumina med vsemi skupinami. Pri cirozah in alkoholnih jetrnih boleznih, kjer bolezen že zelo napreduje, se ob zmanjšani funkciji jeter pojavlja zmanjšana koncentracija albumina. Najvišje povprečje albumina pri holangitisu bi lahko nakazovalo na to, da pri večjem številu pacientov te skupine bolezen še ni bila tako razvita, da bi bila sintezna funkcija jeter zelo zmanjšana. Pacienti s holangitisom so imeli v povprečju tudi najvišje število trombocitov glede na povprečne vrednosti ostalih skupin. Razlog bi lahko bil v tem, da se z napredovanjem bolezni število trombocitov zmanjšuje. V dveh skupinah so bili prisotni pacienti s cirozo, kar je že zelo napredovala bolezen. Torej lahko sklepamo, da je nižje povprečno število trombocitov teh skupin v primerjavi s holangitisom posledica razvite ciroze. Tudi v povprečnih koncentracijah aspartat aminotransferaze in alanin aminotransferaze je izstopal holangitis. V tej skupini sta namreč bili določeni najvišji povprečni koncentraciji teh dveh encimov. Na takšno povprečje je močno vplivala zelo visoka koncentracija teh encimov pri enem pacientu, kar prikazujeta maksimalni koncentraciji encimov v tej skupini. Razloga za takšno povišanje encimov enega pacienta ne poznamo.

Smiselno je poudariti, da število pacientov znotraj analiziranih skupin ni bilo enako. Skupina alkoholne ciroze je bila najštevilčnejša, medtem ko je bila skupina alkoholnega hepatitisa zelo majhna. Prav tako je potrebno omeniti, da je bilo število pacientov s povišano koncentracijo glukoze v skupinah različno. Pri neopredeljeni cirozi je bilo le-teh 6, kar je 28,6 % vseh pacientov te skupine; pri alkoholni cirozi 48 (53,9 %), pri alkoholnem hepatitisu 3 (50 %) in pri holangitisu 6 (35,3 %).

V skupinah s primarno biliarno cirozo, s kroničnim hepatitisom B in s kroničnim hepatitisom C zaključkov ne moremo postavljati, saj nismo imeli

zadostnega števila pacientov znotraj teh skupin, da bi lahko izvedli ustrezno analizo.

Model tega indeksa je zasnovan za paciente z nealkoholno zamaščenostjo jeter, medtem ko smo imeli v analizirani populaciji paciente z neopredeljeno cirozo, z alkoholno cirozo, z alkoholnim hepatitisom in s holangitisom. Pri pacientih z neopredeljeno cirozo pravi vzrok bolezni ni bil opredeljen.

Vrednosti indeksa se lahko gibljejo od pozitivnih do negativnih. Avtorji tega sistema so postavili dve mejni vrednosti, zgornjo 0,676, ki naj bi potrdila prisotnost že razvite fibroze in spodnjo -1,455, ki naj bi zavrgla prisotnost razvite jetrne fibroze. Indeksi pacientov, katerih podatke smo uporabili, so prav tako imeli negativne in pozitivne vrednosti, med katerimi so nekatere bile višje od zgornje meje, nekatere nižje od spodnje meje in nekatere med njima. V kolikor bi želeli s povprečnimi indeksi, ki smo jih izračunali, ugotoviti, kaj nam te vrednosti povedo glede razvitosti fibroze v skupinah, bi lahko sklepali, da je bilo pri holangitisu največ pacientov, kjer je bila vrednost indeksa pod spodnjo mejno vrednostjo. To povprečje torej nakazuje, da je bilo v tej skupini izmed vseh pacientov največ tistih, ki še niso imeli zelo napredovale fibroze. Povprečni indeksi neopredeljene ciroze, alkoholne ciroze in alkoholnega hepatitisa so višji od zgornje mejne vrednosti. Z upoštevanjem tega bi lahko sklepali, da je pri teh skupinah bilo izmed vseh pacientov največ tistih, ki so imeli že razvito fibrozo. To bi bilo smiselno potrditi predvsem za neopredeljeno in alkoholno cirozo, saj gre pri teh dveh boleznih že za končni stadij propadanja jetrnega tkiva, torej je fibroza že napredovala v nepovratno cirozo.

Vsekakor s tega stališča ne moremo podajati zaključkov, saj se naša populacija razlikuje od populacije, na kateri je bil indeks razvit, in kjer so bili izključeni pacienti z jetrnimi boleznimi kot so z alkoholom ali z zdravili povzročena jetrna bolezen, avtoimuni ali virusni hepatitis in holestatične ali metabolične jetrne bolezni.

## Literatura:

1. Zakim D, Boyer Thomas D. Hepatology: a textbook of liver disease 3rd Edition. Philadelphia: Saunders; 1996: 506–507.
2. Zois CD, Baltayiannis GH, Karayiannis P, Tsianos EV. Systematic review: hepatic fibrosis-regression with therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1175–87.
3. Kumar P J, Clark Michael L. Kumar&Clark's Clinical medicine 7<sup>th</sup> Edition. Edinburgh: Saunders Elsevier; 2009: 345.
4. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005: 571–572.
5. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1670–81.
6. Shin WG, Park SH, Jun SY, Jung JO, Moon JH, Kim JP, et al. Simple tests to predict hepatic fibrosis in nonalcoholic chronic liver diseases. *Gut Liver* 2007; 1: 145–50.
7. Dufour DR. Assessment of liver fibrosis-can serum become the sample of choice? *Clin Chem*. 2005; 51: 1763–64.
8. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis and cirrhosis: is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010; 77: 519–27.
9. Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 15: 149–59.
10. Wai CT, Greenson J, Fontana R, Kalbfleisch J, Marrero J, Conjeevaram H, Lok A. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518–26.
11. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45: 297–306.
12. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317–25.
13. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–54.
14. FibroTest-ActiTest, FibroMAX. New non-invasive liver disease biomarkers. Dosegljivo na: [www.biopredictive.com](http://www.biopredictive.com)
15. Leroy V. Other non-invasive markers of liver fibrosis. *Gastroentérol Clin Biol*. 2008; 32: 52–57.
16. Fibroscan. Dosegljivo na: <http://www.fibroscan.co.uk/>
17. Magnetic resonance elastography. Dosegljivo na: <http://www.mayoclinic.org/magnetic-resonance-elastography/>

# Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST)-kirurško zdravljenje

Primož Sever<sup>1</sup>, Mirko Omejc

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Gastroenterolog 2012; 1: 34–37

Ključne besede: GIST, tarčna zdravila

Key words: GIST, targeted therapy

## IZVLEČEK

Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) so redki tumorji prebavnega trakta, ki so v zadnjih desetih letih doživeli revolucijo na področju diagnosticiranja in zdravljenja. Z odkritjem mutacij genov, ki so odgovorni za nastanek GIST, so se razvila nova tarčna zdravila, ki so ob kirurškem zdravljenju močno izboljšala preživetje obolelih. Obravnava bolnika z GIST zahteva multidisciplinaren pristop pri diagnosticiranju, zdravljenju in sledenju bolnika.

## ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are rare tumors of alimentary tract. Both, diagnosis and treatment of GIST advanced markedly in the last decade. The discoveries of gene mutations responsible for GIST occurrence led to development of new targeted therapy, which together with surgery prolonged survival in patients with GIST. Multidisciplinary approach is needed in treatment of patients with GIST.

## UVOD

Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) so najpogostejši mezenhimski tumorji prebavnega trakta. Kljub redki pojavnosti predstavljajo veliko zanimanje in izziv za zdravljenje. Za nastanek GIST je odgovorna protoonkogenska mutacija genov proteinov iz družine tirozinskih kinaz (KIT, PDGFRA). Kirurško zdravljenje še vedno predstavlja edini način zdravljenja, ki lahko prinese ozdravitev in je še bolj uspešno v kombinaciji s tarčnimi zdravili iz družine inhibitorjev tirozinskih kinaz.

## EPIDEMIOLOGIJA

Gastrointestinalni stromalni tumorji predstavljajo 5 % vseh sarkomov in so najpogostejša mezenhimska novotvorba prebavnega trakta (80 %). Med samimi novotvorbami prebavnega trakta predstavljajo 1–2 % vseh novotvorb z incidenco 1,5–2/100.000 pribivalcev. Povprečna starost obolelih je 60 let z enako razporeditvijo med spoloma. (1)

## PATOGENEZA

GIST naj bi vzniknili iz intersticijskih Cajalovih celic oziroma manj diferenciranih matičnih celicah. Cajalove celice ležijo v mišični plasti prebavil in so

<sup>1</sup>Primož Sever, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška 7, 1525 Ljubljana

znane kot njihov »pace maker« (2). Lahko so benigni ali maligni z različnimi histološkimi podtipi.

Za nastanek GIST so v 95 % odgovorne mutacije genov za proteina KIT in PDGFRA iz družine receptorjev tirozinskih kinaz. V normalnih okoliščinah se transmembranska receptorja aktivirata z vezavo liganda, ko se pojavi potreba po proliferaciji celic. Sprožijo se celične poti, ki pospešijo delitev celic, zmanjšajo apoptozo, kontrolo diferenciacije in adhezivnost celic. V primeru mutacij genov za KIT in PDGFRA sta receptorja neodvisno aktivirana v odsotnosti liganda. Rezultat je nekontrolirana rast tumorja. Glede na vrsto mutacij se razlikuje tudi agresivnost tumorja in uspešnost zdravljenja s tarčnimi zdravili.

Agresivnost GIST se ocenjuje tudi na podlagi velikosti tumorja in števila mitoz na 50 poljih pri visoki povečavi (HPF).

## KLINIČNA SLIKA

Večina bolnikov z GIST ima nespecifične simptome. Približno tretjina bolnikov je odkritih naključno, ob operativnem zdravljenju druge patologije trebuha (20 %) in obdukciji (10 %) (1). Vzniknejo lahko v katerem koli delu prebavil z najpogostejšo prizadetostjo želodca (50–60 %), tankega črevesa (20–30 %), debelega črevesa (10 %), požiralnika (5 %), v 5 % pa se pojavijo drugje v trebušni votlini (omentum, mezenterij) (3). Ob odkritju bolezni ima 15–47 % bolnikov zasevke, najpogosteje v jetrih, omentumu in peritoneju (4). Prizadetost bezgavk je izredno redka. Pri simptomatskih bolnikih povzročajo nelagodje v trebuhu, zgodnjo sitost, utrujenost ob anemiji kot posledici krvavitve, obstruktivne motnje ter pri velikih tumorjih tipno rezistenco.

## TNM KLASIFIKACIJA GIST

Mednarodno združenje proti raku UICC je objavilo prvo TNM klasifikacijo GIST leta 2010 (5). Želja je bila po razvrstitvi GIST po kategorijah kot veljajo za druge tumorje. T kategorija je opredeljena z velikostjo tumorja namesto globino vraščanja. Ob dejstvu, da

GIST redko zasevajo v bezgavke, so bolniki brez pregledanih bezgavk uvrščeni v kategorijo pN0.

T kategorija: Tx primarnega tumorja ni moč oceniti, T0 ni znakov za primarni tumor, T1 tumor je manjši ali enak 2 cm, T2 tumor je večji od 2 cm, T3 tumor je večji od 5 cm, T4 tumor je večji od 10 cm.

N kategorija: Nx razsoja v bezgavkah ni moč oceniti, N0 ni razsoja v bezgavkah, N1 razsoj v bezgavkah.

M kategorija: M0 ni zasevkov, M1 prisotni zasevki.

Ker je še posebno pri GIST pomembna določitev stadija tumorja, saj ima ta ključno vlogo pri nadaljnjem zdravljenju, se za oceno verjetnosti zasevanja uporablja tabela avtorjev Miettinen in Lasota iz leta 2006, ki temelji na podatkih preko 1900 bolnikov z GIST (6) (Slika 1.). Slednja upošteva lokacijo, velikost in število mitoz tumorja in s tem več prognostičnih faktorjev kot TNM klasifikacija.

## ODKRIVANJE GIST

GIST so pogosto odkriti naključno ob diagnosticiranju nespecifičnih težav bolnikov. Primarni tumor je tako lahko ugotovljen na ultrazvoku ali ezofagogastroduodenoskopiji. Zaradi submukozne rasti je za oceno GIST zgornjih prebavil idealen endoskopski ultrazvok. Poleg velikosti, lahko izkušen endoskopist predvidi tudi maligni potencial tumorja glede na prisotnost nepravilnih robov in cističnih vključkov (7). Za oceno tumorja je primerna tudi računalniška tomografija (CT), ki pokaže tudi eventualne zasevke. Sama magnetno resonančna preiskava (MRI) ni najbolj primerna za oceno primarnega tumorja, saj se stena želodca nekontrolirano giblje, kar povzroča artefakte. Predstavlja pa MRI metodo izbora za oceno zasevkov v jetrih, saj so nekateri povsem enake gostote po CT-ju kot parenhim jeter, kar jih naredi nevidne na CT. Pri diagnosticiranju in sledenju se uporablja tudi pozitronska emisijska tomografija (PET) z F-fluorodeoksiglukoza, ki zlasti pokaže majhne zasevke po omentumu, ki so nevidni na CT-ju.

Vloga biopsije tumorja ni povsem opredeljena. Pogosto so GIST dobro vaskularizirani, kar predstavlja preveliko tveganje za krvavitve. Tanko-igelná aspiracijska biopsija lahko povzroči rupturo tumorja in implantacijo tumorskih celic po poti biopsije. V primeru postavitve suma na GIST po slikovnih kriterijih in da je le-ta kirurško odstranljiv, biopsija ni potrebna. Biopsija je potrebna za potrditev diagnoze pri bolnikih z neresktabilnim GIST in z njo povezanim začetkom zdravljenja s tarčnimi zdravili.

## ZDRAVLJENJE GIST

Izbor načina zdravljenja je rezultat multidisciplinarne obravnave vsakega bolnika, v kateri sodelujejo gastroenterolog, kirurg, onkolog, patolog in radiolog. Zdravljenje se prilagodi glede na stadij tumorja. Za tumorje manjše od 2 cm, ki imajo manj kot 50 mitoz na 50 HPF je dovolj kirurška odstranitev. Vsi bolniki s tumorji večjimi od 5 cm, ki imajo več kot 50 mitoz na 50 HPF prejmejo po kirurški odstranitvi še adjuvantno terapijo z inhibitorji tirozinskih kinaz. Pri metastatskih GIST bolniki prejmejo neoadjuvantno terapijo z inhibitorji tirozinskih kinaz in so nato ponovno predstavljeni kirurškemu zdravljenju, predvsem v smislu citoredukcije.

Adjuvantno terapijo z inhibitorji tirozinskih kinaz prejmejo vsi bolniki z visokim tveganjem za metastaziranje, tisti z nizkim tveganjem ga ne prejmejo, bolniki s srednjim tveganjem pa se o adjuvantnem zdravljenju dogovorijo z lečečim onkologom.

## KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Trenutno je kirurška terapija še vedno edini potencialno kurativni način zdravljenja GIST. Operativni poseg je lahko laparoskopski ali po odprti metodi ob upoštevanju onkoloških načel. Tumor mora biti makroskopsko v celoti odstranjen z varnostnim robom enega centimetra ter negativnimi histološkimi robovi (R0 resekcija) (8). Tumorji so lahko zelo krhki z obilo nekrotičnega tkiva, zato je potrebna previdna manipulacija v izogib raztrganja pseudokapsule tumorja in s tem razsoja po trebušni votlini. Pseudokapsula tumorja mora biti ohranjena (9). Za razliko od žleznege raka GIST ne vrašča v priležne strukture, jih le odriava. Glede na prizadet organ in lokacijo se izbere vrsto operativnega posega. Večino posegov predstavljajo ekscizije in segmentne resekcije, v poštev pa pridejo tudi netipične in obširne resekcije. Tako je potrebno ob prizadetosti dvanajstnika v predelu papile Vateri narediti pankreatoduodenektomijo ter v pri-

Število mitoz	Velikost tumorja v cm	Želodec (%)	Jejunum/Ileum (%)	Dvanajstnik (%)	Rektum (%)
<5 na 50 HPF	<2	0	0	0	0
	>2-<5	1,9	4,3	8,3	8,5
	>5-<10	3,6	24	34	57
	>10	12	52		
<5 na 50 HPF	<2	0	50	ni podatka	54
	>2-<5	16	73	50	52
	>5-<10	55	85	86	71
	>10	86	90		

-zelo nizko tveganje
  -nizko tveganje
  -srednje tveganje
  -visoko tveganje

Slika 1. Verjetnost metastaziranja GIST glede na velikost tumorja, število mitozter lokalizacijo po Miletinen in Lasota (2006) (6).

meru distalnega rektuma abdominoperinealno ekscizijo. »Klasičnim« resekcijam se je ob dejstvu, da GIST silno redko zaseva v bezgavke, potrebno izogniti. Pri vsakem posegu je potrebno narediti skrbno eksploracijo trebušne votline za izključitev peritonealnih in jetrnih zasevkov. Ob sumu na zasevke v jetrih se opravi intraoperativni UZ. Odstranitev bezgavk je nepotrebna, saj GIST redko zaseva v področne bezgavke.

Laparoskopska kirurgija je varna kirurgija GIST-a ob upoštevanju onkoloških načel (10). Pomembno vlogo pri odločitvi za laparoskopsko odstranitev imata lokacija ter velikost tumorja. Veliki tumorji v predelu kardije in pilorusa niso primerni za laparoskopsko obravnavo. Pomembno je nežna manipulacija s tumorjem z ustreznimi inštrumenti v izogib rupturi pseudokapsule tumorja. Po eksciziji tumorja z varnostnim robom je potrebno preparat pred odstranitvijo iz trebušne votline vstaviti v vrečko. Pogosto pseudokapsula tumorja pri izvleku vrečke skozi rano v trebušni steni počí, kar je nujno potrebno zabeležiti v patohistološki protokol. V primeru manjkajočega tega podatka, se lahko bolnika vodi kot diseminiran GIST. Prednosti laparoskopske metode so boljši estetski rezultat, manj je bolečin, krajša je hospitalizacija in hitrejša vrnitev k vsakodnevni aktivnosti.

## **BOLNIKI ZDRAVLJENI NA KLINIČNEM ODDELKU ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO**

V letih 2007 do 2009 je bilo na našem oddelku operiranih 29 bolnikov z GIST želodca, od tega 17 (58 %) moških in 12 (42 %) žensk. Povprečna starost bolnikov je bila 65 let (42–84). Laparoskopsko je bilo operiranih 17 bolnikov s povprečno velikostjo tumorja 2,8 cm in hospitalizacijo 6,5 dni. Zaradi pasajnih motenj je bil en bolnik reoperiran, narejena je bila subtotalna gastrektomija. Po odprti metodi je bilo operiranih 12 bolnikov s povprečno velikostjo tumorja 6,3 cm in hospitalizacijo 9 dni. Zaradi ponavljajoče hematemeze je bil reoperiran en bolnik, revidirana je bila gastroentero anastomoza.

Operirana je bila tudi bolnica z 12 cm velikim GIST dvanajstnika. Narejena je bila resekcija po Whippleu.

## **ZAKLJUČEK**

GIST so redki tumorji prebavil, ki pa so v zadnjih letih deležni največjega raziskovanja med solidnimi tumorji. Z odkritjem mutacij genov, ki so odgovorne za nastanek tumorjev, ter posledičnim odkritjem tarčnih zdravil se je preživetje bolnikov z GIST močno povečalo. Kirurško zdravljenje primarnega, ponovitvenega ali metastatskega tumorja v kombinaciji s tarčnimi zdravili je standard zdravljenja bolnikov z GIST. Za dober uspeh zdravljenja bolnikov z GIST je potrebna multidisciplinarna obravnavo tako pri diagnosticiranju, zdravljenju in nato vodenju bolnikov z GIST.

## **Literatura:**

1. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course and prognostication in the preimatinib mesylate era- a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103 (4): 821–829.
2. Perez-Atayde AR, Shamberger RC, Kozakewich HW. Neuroectodermal differentiation of the gastrointestinal tumors in Carney triad. An ultrastructural and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1993, 17:706–14.
3. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33 (5): 459–465.
4. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal tumors: recurrence patterns and prognostic factor for survival. *Ann Surg* 2000; 231 (1): 51–58.
5. International union against cancer (UICC) Sobin LH, Wittekind Ch, editors. 7th ed. New York, 2010.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2006; 23: 70–83.
7. Chak A, Canto MI, Rusch T, et al. Endoscopic differentiation of benign stromal cell tumours. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:468–73.
8. Kingham TP, DeMatteo RP. Multidisciplinary Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Clin North Am* 2009; 89 (1): 217–33.
9. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, et al. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. 1992; 215: 68–77.
10. Langer C. Gastrointestinal stromal tumors from surgical point of view. *Laparoscopic therapy*. *Chirurg* 2008; 79 (7):644–9.

# Akalkulozni holecistitis

## Acalculous cholecystitis

Andreja Voler<sup>1</sup>, Miroslav Vujasinović, Martin Tretjak

Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec  
Gastroenterolog 2012; 1: 38–40

*Ključne besede:* žolčnik, akalkulozni holecistitis

*Keywords:* gallbladder, acalculous cholecystitis

### IZVLEČEK

Akalkulozni holecistitis je akutna nekroinflamatorna bolezen žolčnika z večfaktorsko patogenezo, brez dokazanih prisotnosti žolčnih kamnov v žolčniku. Predstavlja 10 % vseh akutnih holecistitsov. Najpogosteje se pojavlja pri starejših bolnikih ob sepsah, večjih operacijah, hudih opeklinah in ob pararentalni prehrani. Akalkulozni holecistitis ima večjo smrtnost kot kalkulozni holecistitis. Glavna diagnostična preiskava je ultrazvočni pregled trebuha, terapija izbora je laparaskopska holecistektomija. V prispevku prikazujemo primer bolnice z akalkuloznim holecistitisom in podajamo pregled literature.

### ABSTRACT

Acalculous cholecystitis is an acute necroinflammatory disease of the gallbladder with a multifactorial pathogenesis, without evidence of calculi in gallbladder. It represents 10% of all cases of acute cholecystitis. A higher frequency of acalculous cholecystitis is reported in elderly persons with sepsis, after major surgeries, severe burn injuries and with parenteral nutrition. It is usually associated with higher mortality rates than calculous cholecystitis. Ultrasonography is the investigation of first choice. The main treatment is laparoscopic cholecystectomy. We present a patient with acalculous cholecystitis and review of the literature.

### UVOD

Akalkulozni holecistitis (AH) je akutna nekroinflamatorna bolezen žolčnika z večfaktorsko patogenezo. Predstavlja 10 % vseh akutnih holecistitsov in je povezan z večjo morbiditeto in mortaliteto (1). Najpogosteje zbolijo kritično bolni in imunokompromitirani bolniki (2, 3). Klinična slika je podobna kalkulozni obliki bolezni. V laboratorijskih izvidih izstopajo levkocitoza s pomikom v levo in patološki jetrni testi, ki so bolj pogosti kot pri kalkulozni obliki vnetja (1). Ultrazvočni izvid

značilen za AH predstavlja odsotnost konkrementov ali zgoščenega žolča, zadebeljeno steno žolčnika (>5 mm) in prosto tekočino ob žolčniku (1). Patogeneza bolezni ni popolnoma pojasnjena. Zdi se da sta najverjetnejša dejavnika staza žolčnih izvodil in ishemija žolčnika (4,5).

### PRIKAZ PRIMERA

75-letna bolnica je bila marca 2010 sprejeta na Oddelek za interno medicino Splošne bolnišnice Slovenj Gradec zaradi diagnostike in zdravljenja

<sup>1</sup>Andreja Voler, dr. med.

Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec,  
Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

dva dni trajajočih stalnih bolečin v trebuhu ob povišanih vnetnih parametrih, respiratorni insuficienci in z znanimi soobolenji (aterijska hipertenzija, insulinško neodvisna sladkorna bolezen tipa 2, kronična ledvična insuficienca, ishemična bolezen srca, kronična anemija). Bolečina je bila lokalizirana predvsem pod desnim rebrnim lokom in v zgornjem delu trebuha. Pred prihodom v urgentno ambulanto je enkrat bruhal. Ob pregledu je bila afebrilna, trebuh je bil nad nivojem prsnega koša, palpatorno mehak, občutljiv pod desnim rebrnim lokom in v epigastriju. Ob sprejemu je imela naslednje laboratorijske izvide: levkociti 10,6, C-reaktivni protein 304,8mg/L, prokalcitonin 0,99 ng/ml, hemoglobin 73 g/L. Vrednosti amilaze, lipaze in jetrnih testov so bile v mejah normale. Hematest svetlorjavega blata je bil negativen. Ultrazvočna preiskava (UZ) trebuha je pokazala distendiran žolčnik (vzdolžna velikost 11 centimetrov), z zadebljeno steno ter obilnejše in ehogenejšje maščevje ob fundusu žolčnika. V sprednjem subhepatičnem prostoru je bila vidna majhna količina proste tekočine. V lumnu žolčnika ni bilo patološke vsebine; žolčna izvodila niso bila razširjena. Začeli smo s parenteralno antibiotično terapijo z amoksicilinom in klavulansko kislino in bolnico premestili na kirurški oddelek zaradi operativnega posega. Opravljena je bila klasična laparotomija, ugotovljen je bil gangrenozni holecistitis. Po operaciji je bila zaradi številnih spremljajočih boleznih sprejeta v Enoto za intenzivno terapijo. Postala je hemodinamsko nestabilna, diureze so se slabšale, prav tako se je poglobila respiratorna insuficienca. Razvila se je multiorganska odpoved, bila je kontrolirano ventilirana. Kljub vsem podpornim ukrepom je 27. dne zdravljenja umrla.

## RAZPRAVA

Jasnega vzroka za nastanek AH pri naši bolnici nismo ugotovili. Čeprav je bila starejša in je imela več kroničnih boleznih, ki so dejavniki tveganja za AH, nismo ugotovili znakov eventuelne akutne okužbe ali imunokompromitirajočih boleznih, ki bi lahko povzročile AH (tabeli 1 in 2). Čeprav patologija boleznih ni popolnoma jasna, je vrsto let v strokovni literaturi prevladovalo prepričanje da je razvoj AH povezan le s

Tabela 1: Dejavniki tveganja za nastanek akutnega akalkuloznega holecistitisa

Table 1: Risk factors for acute acalculous cholecystitis

opekline
porod
ishemična bolezen srca
sladkorna bolezen
imunosupresija
poškodbe
mehanska ventilacija
večkratne transfuzije
večji operativni posegi
sepsa
popolna parenteralna prehrana
vaskulitis

Tabela 2: Okužbe s povečanim tveganjem za akalkulozni holecistitis

Table 2: Infections predisposing to acalculous cholecystitis

Campylobacter jejuni
Candida
Clostridium perfringens
Cryptosporidium
Cytomegalovirus
Epstein – Barr virus
Hepatitis A in B
Isospora
Leptospirosis
Vročica Q
Salmonella enteritidis
Vibrio cholerae
Tifus

kritično bolnimi, imunokompromitiranimi bolniki in pri bolnikih z okužbami. Izsledki novejših študij potrjujejo, da se lahko AH razvije tudi pri osebah brez zgoraj omenjenih stanj in da je največje število bolnikov sprejetih preko urgentne ambulante iz domačega okolja (6). Klinična slika pri naši bolnici je bila značilna za AH in je popolnoma enaka kot pri kalkulozni obliki boleznih (6). V laboratorijskih izvidih je bila



pričakovano prisotna blaga levkocitoza in povišan C reaktivni protein, vendar ob normalnih vrednostih prokalcitonina in jetrnih testov. Bolezen smo potrdili zahvaljujoč klinični sliki in izvidu izkušenega radiologa, ki je kljub zelo slabi ultrazvočni preglednosti zaradi zaplinitvenosti črevesja, ugotovil distendiran žolčnik brez patološke vsebine v notranjosti z obilnejšim in ehogenejšim maščevjem ob fundusu in prisotnost proste tekočine subhepatično. Zaradi klinično in ultrazvočno potrjene bolezn se za dodatno diagnostiko (računalniška tomografija) nismo odločili. Kljub kirurškem zdravljenju, katerem je sledila mehanska ventilacija in zdravljenje v Enoti za intenzivno terapijo je bolnica umrla. Smrtnost pri akalkuloznem holecistitisu je odvisna od hitrosti postavitve diagnoze, spremljajočih bolezn in kirurškega stanja bolnika, pri kritično bolnih pa dosega do 90 %. Nekroza, perforacija ali gangrena žolčnika so pogosto prisotne že v času postavljanja diagnoze (7). Zapleti so bolj verjetni pri starejših pacientih z visokimi vrednostmi levkocitov (8). UZ trebuha ima visoko senzitivnost in specifičnost za postavljanje diagnoze AH (9), v nejasnih primerih si lahko pomagamo z računalniško tomografijo. Zdravljenje bolezn je kirurško.

## Literatura

1. Afdahal NH author, Angulo P section editor, Travis AC deputy editor. Acalculous cholecystitis. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), dostop maj 2010
2. Shapiro MJ, Luchtefeld WB, Kurzweil S, Kaminski DL, Durham RM, Mazuski JE. Acute acalculous cholecystitis in the critically ill. *Am Surg* 1994; 60: 335–339.
3. Nash JA, Cohen SA. Gallbladder and biliary tract disease in AIDS. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 323–35
4. Glenn F, Becker CG. Acute acalculous cholecystitis: An increasing entity. *Ann Surg* 1982; 195: 131–136.
5. Venkataramani A, Strong RM, Anderson DS, Gilmore IT, Stokes K, Hofmann AF . Abnormal duodenal bile composition in patients with acalculous chronic cholecystitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 434 - 41
6. Ganpathi IS, Diddapur RK, Eugene H, Karim M. Acute acalculous cholecystitis: challenging the myths. *HPB (Oxford)* 2007; 9:131–4.
7. Kallias S, Ziegler DW, Flancaum L, Choban PS. Acute acalculous cholecystitis: incidence, risk factors, diagnosis and outcome. *Am Surg* 1998; 64:471–5
8. Wang AJ, Wang TE, Lin CC, Lin SC, Shih SC Clinical predictors of severe gallbladder complications in acute acalculous cholecystitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2821–3
9. Mirvis SE, Vainright JR, Nelson AW, Johnston GS, Shorr R, Rodriguez A, et al. The diagnosis of acute acalculous cholecystitis: a comparison of sonography, scintigraphy, and CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;147:1171–5

# Jetрна pelioza

## Peliosis hepatitis

Miroslav Vujasinović<sup>1</sup>, Zdenko Kikec

Specialist internist, Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

Gastroenterolog 2012; 1: 41–43

*Ključne besede: jetrna pelioza, jetrne bolezni, žilne spremembe, krvavitve, jetrni testi*

*Key words: peliosis hepatitis, liver diseases, vascular malformations, hemorrhage, liver function tests*

### IZVLEČEK

Jetрна pelioza je redka bolezen, ki jo označuje prisotnost številnih cistično razširjenih in s krvjo napoljenih votlin v jetrnem parenhimu. Klinično se bolezen manifestira na razne načine in varira od asimptomatske bolezni do jetrne odpovedi in masivne krvavitve. Opisujemo primer bolnice z jetrno peliozo.

### ABSTRACT

Peliosis hepatitis is a rare condition characterised by multiple cystic blood-filled cavities in the liver parenchyma. The clinical presentation of the disease is variable and may vary from an asymptomatic patients to liver failure and massive hemorrhage. We present a case of peliosis hepatitis.

### PRIKAZ PRIMERA

Bolnica, stara 54 let, z znano arterijsko hipertenzijo, hipertenzivno boleznijo srca in ledvic, hipotireozo na hormonski nadomestni terapiji in hiperlipidemijo, je bila hospitalizirana zaradi okužbe sečil in novo ugotovljene sladkorne bolezni. V laboratorijskih izvidih so izstopale povišane vrednosti gamaglutamil transferaze (6,02  $\mu$ kat/L) in alkalne fosfataze (9,70  $\mu$ kat/L), vrednosti aspartat in alanin aminotransferaze, bilirubina, protrombinskega časa in albuminov pa so bile normalne. Ultrazvočna preiskava trebuha je pokazala povišano odbojnost jetrnega parenhima v smislu zamaščenosti in majhne polipe žolčnika. Premer lumna in pretočnost vseh velikih krvnih žil v trebuhu so bile v mejah normale. Opravljene so bile dodatne laboratorijske preiskave, s katerimi smo izključili avtoimune bolezni jeter, virusne

hepatitise in hemokromatozo. V splošnem internističnem kliničnem statusu ni bilo odstopanj, ki bi govorila v prid bolezni jeter. Zaradi sočasnega poslabšanja srčnega popuščanja, ki je bilo objektivizirano z ultrazvočno preiskavo srca, pojava manjših plevralnih izlivov in razvoja sladkorne bolezni tipa 2, ki je zahtevala uvedbo insulina, se za dodatno diagnostiko patoloških jetrnih testov nismo odločili. Bolnica je bila po izboljšanju srčne bolezni odpuščena iz bolnišnice in je nadaljevala ambulantno zdravljenje pri kardiologih in diabetologih. Ker so tudi v kontrolnih laboratorijskih izvidih po treh in šestih mesecih vztrajale povišane vrednosti holestatskih encimov, je bila bolnica predstavljena na gastroenterološkem kolegiju, kjer je bilo sklenjeno, da je pri bolnici indicirana biopsija jeter. Poseg je potekal brez zapletov. Histološki izvid je pokazal peliozo sinusoidov. Zaradi stabilnega kliničnega

<sup>1</sup>asist. mag. Miroslav Vujasinović, dr. med.

Specialist internist, Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec  
Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

stanja bolnice in upada vrednosti gama glutamil transferaze in alkalne fosfataze se za dodatno zdravljenje jetrne bolezn ni smo odločili. Eno leto po postavitvi diagnoze je stanje bolnice stabilno, vrednosti jetrnih testov so blago povišane.

## RAZPRAVA

Jetrna pelioza je redka bolezen, ki jo označuje prisotnost cistično razširjenih in s krvjo napolnjenih votlin v jetrnem parenhimu, katerih velikost lahko varira od 1 mm do nekaj centimetrov (1). Čeprav je najpogosteje prisotna v jetrih, so lahko zajeti tudi drugi organi, kot so vranica, pljuča, abdominalne bezgavke in kostni mozeg (2). Obstrukcija sinusoidov, nekroza hepatocitov ali poškodba endotela sinusoidov so možni vzroki nastanka jetrne pelioze. Čeprav etiologija in patogeneza bolezn ni sta popolnoma pojasnjeni, so v zadnjih tridesetih letih opisana številna klinična stanja in zdravila kot možni povzročitelji pelioze (tabela 1). Bolezen so včasih opisovali pri tuberkulozi, lepri in stanju podhranjenosti, v zadnjem desetletju pa v zvezi z zdravili in oportunističnimi infekcijami pri imunokompromitiranih bolnikih (3) Najpogostejša povzročitelja okužbe pri bolnikih s sindromom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS) sta *Bartonella hensleae* in *Bartonella quintana* (4, 5). Jetrna pelioza se klinično manifestira na več načinov, vključno z abdominalno bolečino, zlatenico, hepatomegalijo, portalno hipertenzijo, rupturo jeter, intraabdominalno krvavitvijo in celo z jetrno odpovedjo, ki zahteva transplantacijo organa (2, 6, 7). Zelo redko se, kot v našem primeru, kaže brez simptomov jetrne bolezn i in samo s patološkim jetrnimi testi v laboratorijskih izvidih (2). Zanesljivost radioloških preiskav je odvisna od velikosti jetrnih sprememb in uporabljene metode (2, 8) Metoda izbire za dokončno diagnozo jetrne pelioze je biopsija jeter (1, 2, 3) Bolezen je potrebno čim prej diagnosticirati, saj je vzročno zdravljenje možno le pri bakterijskih okužbah. Okužbo zdravimo z eritromicinom 500 mg vsakih 6 ur ali doksiciklinom 100 mg na 12 ur in sicer 4 mesece. V ostalih primerih lahko pomagamo samo z uki-

njanjem zdravil, ki lahko povzročijo bolezen ali usmerjeno zdravimo druge klinične entitete, ki so povezani s peliozo.

Potek bolezn i pri naši bolnici je bil blag in asimptomatski. Od potencialnih dejavnikov tveganja smo s klinično obdelavo ugotovili le prisotnost sladkorne bolezn i tipa 2.

## ZAKLJUČEK

Pelioza jeter je povezana s številnimi kliničnimi stanji in uživanjem zdravil. Klinična slika je nespecifična in varira od asimptomatske bolezn i do hudih zapletov kot so ruptura jeter, krvavitev v jetra ali trebušno votlino in akutna jetrna odpoved. Zdravljenje je vzročno le pri bakterijskih okužbah. Pravočasno prepoznavanje bolezn i je pomembno zaradi izogibanja dejavnikom tveganja in potencialnimi povzročitelji. Diagnostična metoda izbire je biopsija jeter. V primeru težjih komplikacij je indicirano kirurško zdravljenje.

## Literatura:

1. Deleve LD. Vascular diseases of the liver. In: Yamada T ed. Textbook of gastroenterology 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2003. p 2523.
2. Bleibel W, Curry MP. Peliosis hepatitis. In: UpToDate, Waltham, MA, 2010. Dosegljivo na: . Dostop december 2010.
3. Markovič S. Motnje v jetrnem vtoku. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D ur. Interna medicina 3. izdaja. Ljubljana: Littera picta, 2005. str. 627
4. Relman DA, Falkow S, LeBoit PE, Perkocha LA, Min KW, Welch DF e tal. The organism causing bacillary angiomatosis, peliosis hepatitis, and fever and bacteriemia in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1991; 324: 1514.
5. Leong SS, Cazen RA, Yu GS, LeFevre L, Carson JW. Abdominal visceral peliosis associated with bacillary angiomatosis. Ultrastructural evidence of endothelial destruction by bacilli. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 866.
6. O'Riordan K, Blei A, Vogelzang R, Nemecek AQ, Abecassis M. Peliosis hepatitis with intrahepatic hemorrhage: successful embolization of the hepatic artery. *HPB Surgery*, 2000, 11(5): 353–8.
7. Kim EA, Yoon KH, Jeon SJ, Cai QY, Lee YW, Yoon SE et al. Peliosis hepatitis with hemorrhagic necrosis and rupture: a case report with emphasis on the multi-detector CT findings. *Korean J Radiol* 2007; 8: 64–9.
8. Iannaccone R, Federle MP, Brancatelli G, Matsui O, Fishman EK, Narra VR e tal. Peliosis hepatitis: spectrum of imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(1): W43–52

Tabela 1 Klinična stanja in zdravila povezana z jetrno peliozo.

Table 1: Clinical conditions and drugs associated with peliosis hepatis

ZDRAVILA	OKUŽBE	HEMATOLOŠKE BOLEZNI	RAKAVE BOLEZNI	OSTALA STANJA
DRUGS	INFECTIONS	HEMATOLOGIC DISEASE	MALIGNANCIES	OTHER CONDITIONS
Merkaptopurin Mercaptopurine	Bakterijski endokarditis Bacterial endocarditis	Anaplastična anemija Anaplastic anemia	Kolorektalni adenokarcinom Colorectal adenocarcinoma	Transplantacija srca Cardiac transplantation
Tiogvanin Thioguanine	Bartonella Bartonella	Castelmanova bolezen Castelman's disease	Adenokarcinom želodca Gastric adenocarcinoma	Zdravljenje s hemodializo Chronic hemodialysis
Anabolni steroidi Anabolic steroids	AIDS AIDS	Fanconijeva bolezen Fanconim disease	Jetrnocelični rak Hepatocellular carcinoma	Crohnova bolezen Crohn's disease
Azatioprin Azathioprine	Lepra Leprosy	Hodgkinova bolezen Hodgkin disease	Rak trebušne slinovke Pancreatic cancer Rak prostate Prostate cancer	Sladkorna bolezen Diabetes mellitus
Oralni kontraceptivi Oral contraceptive	Pielonefritis Pyelonephritis	Limfom Lymphoma	Rak ledvic Renal cell carcinoma	Idiopatska restriktivna kardiomiopatija Idiopathic restrictive cardiomyopathy
Danazol Danazol	Sifilis Syphilis	Maligna histiocitoza Malignant histiocytosis	Seminom seminoma	Transplantacija jeter Liver transplantation
Gluikokortikoidi Glucocorticoids	Tuberkuloza Tuberculosis	Multipli mielom Multiple myeloma		Revmatoidni artritis in sistemski lupus eritematozus Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus
Tamoksifen Tamoxifen		Waldenströmova makroglobulinemija Waldenström macroglobulinemia		Nosečnost Pregnancy
Toksični učinek vitamina A Vitamin A toxicity				Transplantacija ledvic Renal transplantation

# Hamartomi žolčevodov (von Mayenburgov sklop)

## Bile duct hamartoma (von Meyenburg complex)

Vujasinović Miroslav<sup>1\*</sup>, Krstanoska Frosina<sup>1</sup>, Rainer Saša<sup>2</sup>, Štabuc Borut<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of internal medicine, General Hospital Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, Slovenj Gradec 2380, Slovenia

<sup>2</sup>Department of radiology, General Hospital Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

<sup>3</sup>Department of gastroenterology, University Clinical Center Ljubljana, Japljeva 2, Ljubljana 1000, Slovenia  
Gastroenterolog 2012; 1: 44–46

*Key words: bile duct, hamartoma, liver tumors, von Meyenburg complex*

### POVZETEK:

Hamartomi žolčevodov, poznani tudi pod imenom von Mayenburgov sklop, so zamejene jetrne spremembe, ki ne povzročajo simptomov in jih navadno odkrijemo naključno. Osrednjo vlogo pri njihovi prepoznavi imata magnetno resonančna holangiopankreatografija in jetrna biopsija. Prispevek predstavlja 79-letnega bolnika s številnimi hamartomi žolčevodov, ki so posnemali metastaze v jetrih.

### ABSTRACT:

Bile duct hamartomas also known as von Meyenburg complex (VMC) are asymptomatic benign focal lesions usually diagnosed as an incidental finding. Magnetic resonance cholangiopancreatography and liver biopsy are the gold standards of diagnosis. We report a case of a 79-years old man with multiple hamartomas of the bile duct mimicking liver metastasis.

### INTRODUCTION:

Bile duct hamartomas also known as von Meyenburg complex (VMC) are benign focal lesions characterized by disorganized proliferation of bile ductules in a matrix of fibrocollagenous stroma and are almost always asymptomatic (1). This condition is usually diagnosed as an incidental finding on abdominal ultrasound (US) or computed tomography (CT) mimicking liver metastases or microabscesses (2, 3, 4). A correct diagnosis might be obtained when typical imaging findings are present on magnetic resonance cholangiopancreatography (MCP) even without a histological confirmation(2).

**Case report:** A 79-year old man was admitted at department of internal medicine with history of 10 month lasting spontaneous subcutaneous bleeding in a clinical form of ecchymotic lesions on hands and thorax. His regular therapy for ischemic and hypertonic heart disease included acetylsalicylic acid, bisoprolol, ramipril, lacidipine and hydrochlorothiazide. Physical examination revealed no other pathologic findings; palpation of the abdomen was normal. An extensive hematologic work-up was performed. Laboratory analysis revealed a normal full blood count, liver function tests, international normalized ratio, prothrombin time, fibrinogen, activated partial thromboplastin time and coagula-

\*Miroslav Vujasinović MD, MSc

Department of internal medicine, General Hospital Slovenj Gradec  
Gosposvetska 1, Slovenj Gradec 2380, Slovenia

tion factors. Collagen/adenosine diphosphate cartridge (CADP) and collagen/epinephrine cartridge (CEPI) platelet activation were 123 s (62–100) and > 300 s (82–150) respectively. Acetylsalicylic acid was discontinued and the ecchymotic lesions resolved. Abdominal ultrasound demonstrated multiple focal lesions in the liver parenchyma; some were anechoic and represented cysts, but three focal lesions were hyperechoic, round, sharply defined, 15mm to 36 mm in diameter, showing no hypervascularity on Doppler examination. Some cysts were demonstrated also in the right kidney (fig. 1). Additional laboratory test revealed normal alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), prostate specific antigen (PSA) and carbohydrate antigen (CA) 19–9. Gastroscopy and

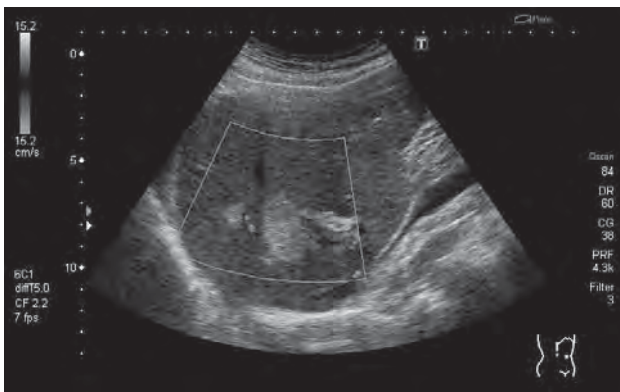


Figure 1: US image. Two hyperechoic lesions showing no hypervascularity on Color Doppler.

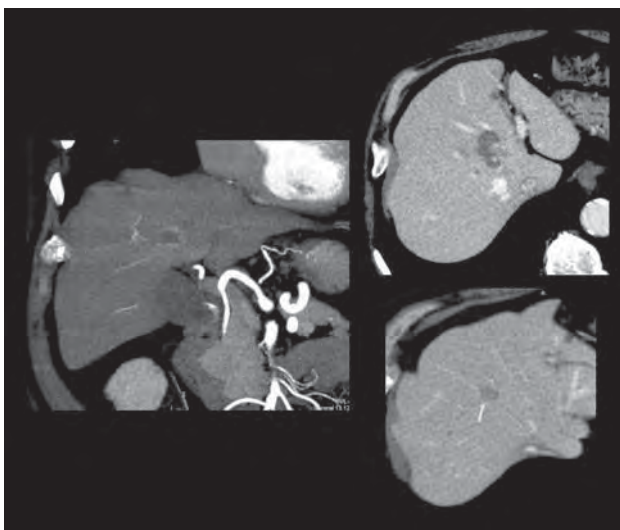


Figure 2: CT. Three focal lesions demonstrating different patterns of contrast enhancement.

colonoscopy were normal. Computed tomography (CT) of the abdomen showed the three lesions as hypodense and ill-defined on nonenhanced images. During arterial contrast phase some peripheral hypervascularity was seen surrounding the lesions, and in portal-venous contrast phase some non-uniform enhancement of the lesions was demonstrated, all three remaining hypodense relative to normal liver parenchyma in all phases; the lesions became sharply defined on postcontrast scan (fig. 2).

Endoscopic ultrasound of the pancreas and common bile duct was also normal. At the end of the diagnostic procedure magnetic resonance of the liver was performed, showing focal lesions with strong hyper-intensity on heavily T2 weighted images in addition to some cysts. MR cholangiopancreatography (MRCP) showed typical imaging findings for von Mayenburg complex (VMC). The patient declined further diagnostic work up. Six months later our patient shows no symptoms or signs of hepatobiliary disease.

## DISCUSSION:

Bile duct hamartomas (von Mayenburg complex) are considered to be of a benign nature with no treatment warranted (1). Nevertheless, in the last ten years, cases of malignant transformation have been published (2, 5, 6, 7) making this type of liver lesion more challenging to differentiate. The spectrum of differential diagnosis of VMC is wide, imaging features on US and CT are non-specific, and liver biopsy may also have limitations such as sample errors in small size hamartomas (2) making diagnostic process even more complicated. MR is currently the gold standard for diagnosis, but occasionally a percutaneous biopsy may be required (7, 8). In our patient, US and CT findings were non-specific: majority of focal lesions in liver parenchyma were cystic and could not be distinguished from simple cysts. Three solid lesions resembled hemangioma on US (round, well-defined, hyperechoic, showing no hypervascularity) (fig. 1); on CT scans they demonstrated several different patterns of

enhancement – rim enhancement, moderate non-uniform nodular enhancement or moderate uniform homogenous enhancement. All lesions were hypoechoic in portal venous contrast phase. (fig. 2). Characteristic MR findings include multiple markedly hyperintense nodules on T2-weighted imaging, typically measuring <1.5 cm, no communication with the biliary tree and irregular delineation of the lesions with no or slight rim enhancement following gadolinium administration (9). On T2-weighted MR images and MRCP images the lesions seem to be much more apparent and more numerous than on T1-weighted images (10). In our patient, MR demonstrated numerous focal lesions with strong hyper-intensity on heavily T2 weighted images in addition to some cysts and MRCP images showed no obvious communication with the biliary tree (fig. 3). VMC are mostly asymptomatic and therefore often an incidental finding (11). The clinical importance of VMC is its ability to mimic metastatic disease of the liver (12) and should be included in the differential diagnosis of multiple focal liver hepatic lesions at ultrasonography or computed tomography (3).

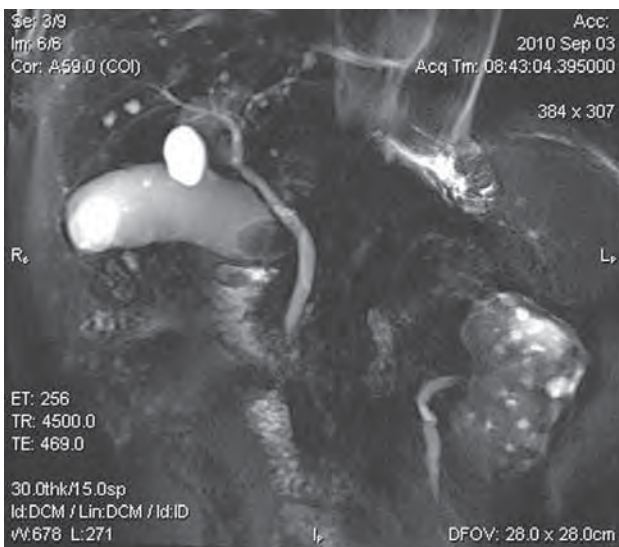


Figure 3: MRCP. Multiple markedly hyperintense nodules, no communication with the biliary tree.

## References:

1. Karnam US, Reddy KR. Approach to the patient with a liver mass. In: Yamada T. Textbook of gastroenterology 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2003. pp 978–9.
2. Zheng RQ, Zhang B, Kudo M, Onda H, Inoue T. Imaging findings of biliary hamartomas. *World J Gastroenterol* 2005; 11(40): 6354–9.
3. Salo J, Bru C, Vilelle A, Gines P, Gilabert R, Castells A et al.. Bile-duct hamartomas presenting as multiple focal lesions on hepatic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(2): 221–3
4. Guiu B, Guiu S, Loffroy R, Cercueil JP, Krause D. Multiple biliary hamartomas mimicking diffuse liver metastases. *Dig Surg* 2009; 26:209
5. Jain D, Sarode VR, Abdul-Karim FW, Homer R, Robert ME. Evidence for the neoplastic transformation of Von-Meyenburg complexes. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(8): 1131–9.
6. Blanc JF, Bernard PH, Carles J, Bail BL, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Cholangiocarcinoma arising in von Meyenburg complex associated with hepatocellular carcinoma in genetic haemochromatosis *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 233–7.
7. Del Poggio P, Buonocore M. cystic tumors of the liver: a practical approach. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3616–3620.
8. Salles VJA, Marotta A, Netto JMK, Speranzini MB, Martins MR. Bile duct hamartomas-the von Mayenburg complex. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 108–9.
9. Mortelé B; Mortelé K; Seynaeve P; Vandeveld D; Kunnen M; Ros PR. Hepatic Bile Duct Hamartomas (von Meyenburg Complexes): MR and MR Cholangiography Findings. *Journal of Computer Assisted Tomography: May/June 2002 - Volume 26 - Issue 3 - pp 438–443*
10. Luo, Tian-You; Itai, Yuji; Eguchi, Nobuko; Kurosaki, Yoshihisa; Onaya, Hiroaki; Ahmadi, Tayeb; Niitsu, Mamoru; Tsunoda, Hiroko S. Von Meyenburg Complexes of the Liver: Imaging Findings. *Journal of Computer Assisted Tomography: May/June 1998 - Volume 22 - Issue 3 - pp 372-378*
11. van Baardewijk LJ, Idenburg FJ, Clahsen PC, Möllers MJ. Von Mayenburg complexes in the liver: not metastasis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010; 154:A1674 (abstract)
12. Nagano Y, Matsuo K, Gorai K, Sugimori K, Kunisaki C, Ike H et al. Bile duct hamartomas (von Mayenburg complexes) mimicking liver metastasis from bile duct cancer: MRC findings. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1321–1323.

# Eozinofilni kolitis

## Eosinophilic Colitis

Matjaž Homan<sup>1</sup>

*Klinični oddelek za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

*Gastroenterolog 2012; 1: 47–49*

*Ključne besede: eozinofilni granulocit, široko črevo, dojenček, kortikosteroidi*

*Key words: eosinophilic granulocyte, large bowel, infant, corticosteroids*

### IZVLEČEK

Eozinofilni kolitis se pojavlja večinoma pri dojenčkih, pri odraslih pa se pojavi po dvajsetem letu starosti. Med eozinofilnimi boleznimi prebavil je najmanj raziskan. Klinična slika je odvisna od globine v steni, kjer so nakopičeni eozinofilni granulociti, ki povzročijo vnetje. Vodilni znak je krvava driska, v primeru mišične oblike eozinofilnega kolitisa pa lahko pride celo do zapore črevesja. Endoskopska preiskava širokega črevesja z odvzemom biptov in histopatološka analiza je zlati standard pri potrditvi eozinofilne bolezni prebavil. Zdravljenje je odvisno od vrste eozinofilne bolezni prebavil. Zdraviti jo začnemo z hipoalergičnimi dietami. Če zdravljenje z dieto ni uspešno, uvedemo kortikosteroide. Prognoza alergičnega proktokolitisa je odlična, saj večina otrok po tretjem letu starosti nima več prebavnih težav. Eozinofilni kolitis pri mlajših odraslih ima slabšo prognozo.

### ABSTRACT

Eosinophilic colitis has a bimodal distribution that affects infants with a relatively high prevalence and a separate group of young adults. It remains a little understood condition in contrast to other eosinophilic gastrointestinal diseases especially eosinophilic esophagitis. Clinical presentation of eosinophilic colitis depends on mucosal, transmural, or serosal predominance of inflammation. Clinical presentation is highly variable from most frequent presentation with bloody diarrhea to symptoms of intestinal obstruction. The diagnosis of eosinophilic colitis is made from endoscopic and histological findings. Current therapy for infants with eosinophilic colitis is the elimination of suspected triggering antigens such as cow's milk proteins, soya proteins and egg proteins. The prognosis is very good and the vast majority of patients are able to tolerate foods by 3 years of age. When eosinophilic colitis presents later in life, the prognosis is more guarded than the infantile subtype. The adult form of the disease requires steroid therapy.

<sup>1</sup>As. dr. Matjaž Homan, dr. med.

Klinični oddelek za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana



Za eozinofilne bolezni prebavil (EBP) je značilno kronično vnetje s prekomernim kopičenjem eozinofilnih granulocitov v steni prebavnega sistema. O EBP lahko govorimo le, če izključimo druge bolezni, pri katerih so tudi prisotni eozinofilni granulociti v steni prebavil. Mednje sodijo: kronična vnetna črevesna bolezen, refluksna bolezen požiralnika, okužba s paraziti, vnetje črevesja, povzročeno z zdravili, hipe-reozinofilni sindrom, sistemske vezivno-tkivne bolezni in vaskulitisi. Kajiser s sodelavci je leta 1937 opisal prvi primer bolnika z EBP<sup>1</sup>. Bezgavke, priželje, vranica, mlečna žleza in prebavila so deli telesa, kjer najdemo tudi pri zdravih ljudeh manjše število eozinofilnih granulocitov. Eozinofilni granulociti so lahko v vseh delih prebavil razen v sluznici požiralnika<sup>2</sup>. Ščitijo nas pred okužbo s paraziti. Če se jih nakopiči preveč in povzročijo vnetje, govorimo o EBP. EBP lahko odkrijemo v katerikoli starosti, najpogosteje pa se pojavljajo pri otrocih<sup>3</sup>. EBP delimo glede na mesto prekomernega kopičenja eozinofilnih granulocitov na: eozinofilni ezofagitis, eozinofilni gastroenteritis in eozinofilni kolitis (EK). Z razliko od ostalih oblik EBP je EK bolezen, ki večinoma ni povezana z alergijskimi reakcijami, v katerih sodelujejo protitelesa IgE. Krvni in kožni alergološki testi so zato praviloma negativni. EK se pojavlja v dveh starostnih obdobjih. V obdobju dojenčka se pojavlja pogosto in ga imenujemo eozinofilni ali alergični proktokolitis (AP). Lahko pa se pojavi šele med dvajsetim in štiridesetim letom starosti in takrat govorimo o eozinofilnem kolitisu<sup>4</sup>. AP in EK se ne razlikujeta samo glede na starost obolelih in na pogostnost pojavljanja v populaciji, temveč tudi glede na klinično sliko in prognozo bolezni.

## ALERGIČNI PROKTOKOLITIS

Dojenčke z AP večinoma zdravimo, ne da bi opravili endoskopske preiskave. Prevalenca AP ni točno znana, ker je le kolonoskopija z odvzemom histoloških vzorcev dovolj občutljiv in specifičen test za potrditev AP. AP je najpogostejši vzrok za krvavitev iz črevesja v prvem letu življenja. Najverjetneje oboli za AP med 0,3 % in 7,5 % dojenčkov<sup>5</sup>. V raziskavi Xanthakosa s sodelavci je

bil AP diagnosticiran pri 64 % dojenčkov, ki so odvajali krvavo in tekoče blato<sup>6</sup>. AP je pogostejši pri dojenih otrocih. Razlog ni jasen. Krvava driska se pojavi največkrat med drugim in četrtem mesecem starosti. Beta-lactoglobulin, ki se prenaša z materinim mlekom, je najpogostejši alergen, ki povzroča alergično vnetje zadnjega dela črevesja. Dojenčki z AP so lahko preobčutljivi še na beljakovine soje, beljaka in rumenjaka, lahko pa so preobčutljivi tudi na več alergenov hkrati.

Dojenčki odvajajo krvavo-sluzasto blato tekoče konsistence. Pred odvajanjem blata imajo krče v trebuhu. Kljub prebavnim težavam njihova teža lepo napreduje. V primeru intenzivnejšega vnetja črevesja so lahko slabokrvni in jim zaradi z blatom izgubljenih beljakovin primanjkuje albuminov v krvi. Ob endoskopiji je sluznica pordela, ranljiva, žilna risba je zabrisana, pogosto vidimo zadebelitve v obliki nodusov. Najintenzivnejše spremembe so v zadnjem delu širokega črevesja, lahko pa je vnetno spremenjeno široko črevo v celoti<sup>7</sup>. Za diagnozo je odločilna značilna histo-patološka analiza sluznice črevesja. Skupke eozinofilnih granulocitov vidimo v lamini propriji, v epiteliju kript ali celo v mišičnem sloju sluznice zadnjega dela širokega črevesja<sup>8</sup>.

Kožni in krvni alergološki testi so večinoma negativni, saj gre za alergijske reakcije, v katerih ne sodelujejo protitelesa IgE. Četrty tip alergijske reakcije najlažje dokažemo z epikutanimi atopijskimi krpičnimi testi. Na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko otroške klinike jih uporabljamo v prepoznavanju eozinofilnih bolezni prebavil od leta 2008. Preiskavo opravimo s pomočjo posebnih testnih komor-Haye's test chambers. Vanje vstavimo sveže pripravljeno hrano gostote paste, za katero sumimo, da povzroča prebavne težave pri otroku. Na predhodno očiščeno kožo hrbta pritrdimo za 48 ur kvadratna okenca z obližem. Dan po odstranitvi testnih okenc odčitamo reakcijo na koži. V primeru zatrdline, bunčice ali mehurja na koži odčitamo test kot pozitiven in uvedemo v zdravljenje specifično hipoalergično dieto. Če vzročnega

alergena ne poznamo, odstranimo iz prehrane otroka oziroma doječe matere najpogostejše alergene, ki povzročajo AP. Mednje štejemo beljakovine kravjega mleka, soje in jajc<sup>6</sup>. Večinoma postane otrokovo blato že v nekaj dneh normalno gosto in ne vsebuje več krvi. V redkih primerih je potrebno zdravljenje s kortikosteroidi. Prognoza je odlična in večina otrok lahko po tretjem letu starosti uživa vsa živila<sup>9</sup>.

## EOZINOFILNI KOLITIS

EK je v nasprotju z AK zelo redka bolezen<sup>10</sup>. Klinična slika je zelo različna in je odvisna od globine infiltracije stene črevesja z eozinofilnimi granulociti. Glede na mesto prizadetosti stene širokega črevesja delimo EK na: sluznično, mišično in serozno obliko. Če so eozinofilni granulociti pretežno samo na površini sluznice črevesja, govorimo o sluznični obliki EK. V ospredju je intenzivna krvava driska, bolnik je slabokrven in ima znižane beljakovine v serumu. Pri mišični obliki lahko pride zaradi zadebelitve mišičnega sloja širokega črevesja do zapore črevesja, največkrat v predelu slepega črevesa. Za serozno obliko, ki je najredkejša izmed vseh oblik, je značilna prekomerna prisotnost eozinofilnih granulocitov v periferni krvni sliki. S pomočjo UZ-preiskave najdemo tekočino v trebušni votlini. Tekočina lahko vsebuje do 88 % eozinofilnih granulocitov<sup>11</sup>.

Vzročnega alergena pri EK večinoma ne odkrijemo. Zdravljenje je simptomatsko s kortikosteroidi. Pri 90 % bolnikov z EK je zdravljenje s kortikosteroidi uspešno<sup>12</sup>. Ob postopnem ukinjanju zdravljenja s kortikosteroidi se bolezen pogosto ponovi, zato je potrebno zdravljenje ponavljati, kar vodi v odvisnost od kortikosteroidov. Opisani so posamezni primeri uspešnega zdravljenja z budesonidom<sup>13</sup>. Zaradi številnih stranskih učinkov, ki so opisani ob dolgotrajnem prejetanju kortikosteroidov, se iščejo nove možnosti zdravljenja EK. Tarčna zdravila, ki delujejo na IL 5 (mepolizumab) ali IgE (omalizumab), so opisana kot najnovejša vrsta zdravil, ki uspešno zavrejo vnetje sluznice črevesja kot posledico kopičenja eozinofilnih granulocitov v sluznici širokega črevesja.

## ZAKLJUČEK

EK se med eozinofilnimi boleznimi prebavil pojavlja najredkeje in o njem tudi najmanj vemo. Pri dojenčkih povzroča krvave driske, ki pri večini izzvenijo ne glede na to, ali otroka zdravimo. Če obolijo mlajši odrasli, je prognoza slabša. Bolnike zdravimo s kortikosteroidi, bolezen se največkrat ponovi, če zdravilo ukinemo. Bolezen je redka, vendar moramo nanjo pomisliti, kadar je v ospredju črevesna simptomatika in smo izključili druge bolezni, pri katerih najdemo povečano število eozinofilnih granulocitov v steni prebavil.

## Literatura

1. Kaijser R. Zur Kenntnis der allergischen affektionen des verdauungskanaals vom standpunkt des chirurgen aus. Arch Chir 1937;188:36–64.
2. Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, Foster PS, Rothenberg ME. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. J Clin Invest 1999;103:1719–27.
3. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. J Pediatr 2002;141:576–81.
4. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. N Engl J Med 2004;351:940–1.
5. Odze RD, Wershil BK, Leichtner AM, Antonioli DA. Allergic colitis in infants. J Pediatr 1995;126:163–70.
6. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:16–22.
7. Matsukura S, Stellato C, Georas SN, et al. Interleukin-13 upregulates eotaxin expression in airway epithelial cells by a STAT6-dependent mechanism. Am J Respir Cell Mol Biol 2001;24:755–61.
8. Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;19:22–6.
9. Orel R, Homan M. Eozinofilne bolezni prebavil pri otrocih in mladostnikih. Izbrana poglavja iz pediatrije 2009;21:169–79.
10. Lee CK, Kim HJ. Primary eosinophilic colitis as an unusual cause of chronic diarrhea. Endoscopy 2010;42 Suppl 2:E279–80.
11. Okpara N, Aswad B, Baffy G. Eosinophilic colitis. World J Gastroenterol 2009;15:2975–9.
12. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, Shih SC, Wang TE. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. World J Gastroenterol 2003;9:2813–6.
13. Tan AC, Kruimel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:425–7.

# Histološke značilnosti polipov širokega črevesa in danke

## Histology of colorectal polyps

Jera Jeruc<sup>1</sup>

*Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija*  
Gastroenterolog 2012; 1: 50–58

*Ključne besede: polip, hamartom, adenom, karcinom, histološka slika*

*Key words: polyp, hamartoma, adenoma, carcinoma, histology*

### IZVLEČEK

Pri preventivnih kolonoskopskih preiskavah odkrijemo in odstranimo številne polipe z raznoliko histološko sliko, od katere je marsikdaj odvisno nadaljnje zdravljenje in drugi ukrepi. Polipi se najpogosteje pojavljajo v sigmoidnem kolonu in danki, proti cekumu pa njihovo število pada. Histološko polipe delimo na neoplastične in neneoplastične. Med nenoplastične sodijo hiperplastični, vnetni in hamartomski (juvenilni, Peutz-Jeghers-ovi, Cronkhite-Canada sindrom) polipi, hiperplastični limfatični folikli in mukozni prolaps. Polipoiden videz imajo tudi heterotopije (npr. želodčne sluznice ali tkiva trebušne slinavke v steni črevesa). Neoplastične polipe glede na biološki potencial delimo na benigne in maligne, glede na izvor celice pa na epiteljske (adenomi, karcinomi), mezenhimske (GIST, leiomiom, lipom, ...) in limfoidne (limfoidna polipoza). Redko se polipoidno v črevo bočijo tudi zasevki.

V prispevku so opisane histološke značilnosti nekaterih pogostejših polipov širokega črevesa in danke.

### ABSTRACT

Colonoscopic screening programs detect a number of different polyps. The histologic diagnosis affects the decision to undergo further resection as well as surveillance after screening. Polyps are most frequent in the sigmoid colon and rectum, their number decreases towards coecum. Histologically, polyps are divided into neoplastic and non-neoplastic. Hyperplastic, inflammatory, hamartomatous (juvenile, Peutz-Jeghers, Cronkhite-Canada) polyps, hyperplastic lymphatic follicles and mucosal prolapse are categorized as non-neoplastic. Heterotopia (eg. stomach or pancreatic tissue in the bowel wall) can also have a polypoid appearance.

According to their biological potential neoplastic polyps can be divided into benign and malignant. On the other hand, according to the cell of origin they are classified as epithelial (adenomas, carcinomas), mesenchymal (GIST, leiomyoma, lipoma, ...) and lymphoid (lymphoid polyposis). Infrequently metastases can have a polypoid appearance.

This paper describes histologic features of some of the most common polyps occurring in the colon and rectum.

<sup>1</sup>doc. dr. Jera Jeruc, dr. med.

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani  
Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

## UVOD

Polip je vsaka rašča, ki se iz stene črevesa boči v svetlino. Pri preventivnih kolonoskopskih preiskavah odkrijemo in odstranimo številne polipe, njihova histološka slika pa je zelo raznolika. Od histološke diagnoze polipa je marsikdaj odvisno nadaljnje zdravljenje in drugi ukrepi. Polipi se najpogosteje pojavljajo v sigmoidnem kolonu in danki, proti cekumu pa njihovo število pada.

V nadaljevanju bomo opisali histološke značilnosti nekaterih pogostejših polipov širokega črevesa in danke. Histološko polipe delimo na neoplastične in neneoplastične.

## NENEOPLASTIČNI POLIPI

Med nenoplastične sodijo hiperplastični, vnetni in hamartomski (juvenilni, Peutz-Jeghers-ovi, Cronkhite-Canada sindrom) polipi, hiperplastični limfatični folikli in mukozni prolaps. Polipoiden videz imajo tudi heterotopije (npr. želodčne sluznice ali tkiva trebušne slinavke v steni črevesa).

**Hiperplastični polipi** so najpogostejši polipi kolona. Redko merijo več kot 1 cm v premeru, najemo jih predvsem v sigmi in rektumu. Histološko so grajeni iz dolgih kript žagastih obrisov, ki se ožijo proti bazi. Jedra celic ležijo bazalno, so okrogla, lahko z nukleoli. Hiperplastični polipi skupaj z sesilnimi nazobčanimi polipi, nazobčanimi adenomi in mešanimi nazobčanimi polipi sodijo v skupino nazobčanih polipov in so opisani v posebnem prispevku. (1, 2)

**Vnetni polipi** se pojavljajo pri kronični vnetni črevesnih boleznih (pogosteje pri ulceroznem kolitisu), pri infekcijskem kolitisu, v robu ulceracij in anastomoz. Sluznica na površini vnetnih polipov je običajno na več mestih erodirana, pod njo pa granulacijsko tkivo z vnetnim infiltratom. V ohranjeni sluznici so kripte razširjene, cepljene, lahko je prisoten kriptitis, kriptni abscesi, ciste. V sluznici so lahko prisotne tudi regeneratorne spremembe

(deplecija mucina, hiperkromazija, stratifikacija jeder, poudarjena mitotska aktivnost), ki jih je potrebno ločiti od displazije značilne za adenome. Redko so v vnetnih polipih prisotne bizarne stromalne celice. (3)

Filiformni polipi so dolgi (do nekaj cm) prstasti povnetni polipi, ki se največkrat pojavljajo v sklopu kronične vnetne črevesne bolezni. Običajno so multipli in so posledica celjenja ulceracij. Nastanejo tako, da se po poškodbi muskularis mukoze dve plasti sluznice zlepita in tako v polipu histološko vidimo le eno plast muskularis mukoze ali niti te. Filiformni polipi so opeti bodisi z normalno sluznico ali pa le-ta kaže znake kronične vnetne črevesne bolezni (arhitekturne spremembe, kriptitis, kriptne abscese). (4)

Pri **limfoidnih polipih**, običajno v povezavi z virusnim infektom, histološko vidimo reaktivno hiperplazijo limfatičnih foliklov s poudarjenimi germinativnimi centri. (4)

**Hamartom** je tumorju podobna sprememba sestavljena iz ortotopnih tkiv v nepravilnem razmerju. Med hamartomske polipe širokega črevesa štejemo Peutz-Jeghers-ove polipe, juvenilne polipe in polipe pri sklopu sindroma Cronkhite-Canada.

**Peutz-Jeghers-ovi polipi** se običajno pojavljajo v sklopu Peutz-Jeghersovega sindroma z avtosomno dominantnim načinom dedovanja, redkeje pa so sporadični. Poleg polipov imajo bolniki s sindromom značilne mukokutane pigmentacije ter povečano tveganje za razvoj malignih gastrointestinalnih in drugih tumorjev.

Polipi zrastejo v jejunumu, ileumu, kolonu, želodcu, dvanajstniku in slepiču in so kot hamartomski polipi opeti z ortotopno sluznico. Makroskopsko gre za lobulirane polipe gladke površine, ki so lahko sesilni ali pecljati. Histološko so za Peutz-Jeghers-ove polipe značilna drevesasto razvejana povesma gladke muskulature, ki se postopno tanjšajo od centralnega dela polipa proti površini, a so lahko odsotna v Peutz-Jeghers-ovih

polipih kolona in želodca. V lamini propriji običajno ni vnetja, le površina je lahko erodirana z regenerativnimi spremembami epitelijske. Peutz-Jeghers-ovi polipi zelo redko maligno alterirajo (4, 5).

**Juvenilni polipi** najpogostejši polipi otrok (90 %), večinoma so solitarni, redko se pojavijo v sklopu sindroma juvenilne polipoze. Vzniknejo večinoma v rektumu, veliki so 1–5 cm, običajno pecljati, ovalni, lobulirani, gladke površine. Na prerezu so pogosto vidne ciste izpolnjene s sluzjo. Histološko v polipu vidimo različno velike in nepravilno oblikovane cistično dilatirane ortotopne žleze, ki so lahko prazne, izpolnjene z mucinom ali vnetnicami ali pa rupturirane. Epitel je visokoprizmatični, kubičen, sploščen, lahko tudi izgine, pri sindromu juvenilne polipoze so lahko prisotna področja displazije. Površina polipa je običajno erodirana, s kapico iz granulacijskega tkiva. Za juvenilne polipe je značilna obilna stroma z edemom, vnetjem, limfatičnimi folikli, dilatiranimi žilami in krvavitvami, a brez mišičnih vlaken. (5, 6)

### **Polipoidne spremembe v sklopu mukoznega prolapsa**

Prolaps sluznice je pogost v rektumu, pojavlja pa se tudi v področju ileocekalne valvule in lahko endoskopsko daje vtis polipa. Pri **sindromu solitarnega ulkusa rektuma** histološko vidimo fibrozo in hipertrofijo muskularis mukoze, mišična vlakna se raztezajo tudi v sluznico. Površina je ulcerirana, kripte pa postanejo razoblikovane in segajo lahko med mišičnimi vlakni globoko v submukozo. Epitel ne kaže znakov displazije, kar je ključno pri ločevanju od invazivne karcinomske rasti. **Inflamatorni kloakogeni polip** nastane pri prolapsu sluznice v predelu epitela tranzicijske cone, zato histološko vidimo tako večskladen ploščat (skvamozni) kot kolumnarni epitel. Prisotne so kompleksne tubulovilozne strukture in cistične formacije, ki se kot pri sindromu solitarnega rektalnega ulkusa širijo v submukozo med hiperplastičnimi gladkomišičnimi vlakni orientiranimi pravokotno na muskularis mukoze. Lamina propria je vnetno infiltrirana, epitel je brez displazije. (4, 7, 8)

## **NEOPLASTIČNI POLIPI**

Neoplastične polipe glede na biološki potencial delimo na benigne in maligne, glede na izvor celice pa na epitelijske, mezenhimske in limfoidne.

### **Epitelijski**

**Adenomi** so benigni tumorji, ki vzniknejo iz žleznega epitelijske prebavne cevi. Zanje je v primerjavi z drugimi adenomi drugih organov značilna epitelijska displazija (intraepitelijska neoplazija). Taki predstavljajo prekancerozo oziroma lahko maligno alterirajo (iz njih se razvije črevesni adenokarcinom). So pogosti tumorji, saj predstavljajo okoli 60–66 % endoskopsko odstranjenih polipov večjih od 5 mm. Tveganje za malignizacijo je odvisno od histološke zgradbe, velikosti in stopnje displazije v adenomu.

Adenomi so najpogosteje polipoidni, lahko pa so tudi ploski ali ugreznjeni. Polipoidni tumorji so lahko pecljati ali širokobazni, histološko pa so grajeni iz različnega deleža resičastih (viloznih) in cevastih (tubulnih) formacij (tubulni, vilozni, tubulovilozni adenomi). Pecljati adenomi so pretežno tubulni, širokobazni pa navadno vilozni. Da adenom opredelimo kot tubulni, mora biti več kot 80 % njegove površine grajene iz tubulnih formacij, enako velja za vilozne adenome. Ostale opredelimo kot tubulovilozne. Tubulni adenomi predstavljajo 80–85 %, vilozni pa okoli 5 % adenomov. Na podlagi citoloških in arhitekturnih sprememb adenome razvrščamo v tiste z nizko in tiste z visoko stopnjo displazije (angl. low grade in high grade dysplasia). Adenomi z visoko stopnjo displazije, ki predstavljajo okoli 5 % vseh adenomov kažejo eno ali več naštetih značilnosti: grajeni so iz kompleksnih tesno drug ob drugem razporejenih žleznih struktur, prisotno je brstenje žlez, kribriformni vzorec ali papilarni poganjki v svetline žlez. Epitel kaže izgubo polarnosti, stratifikacijo jeder v celotni debelini epitela, povečana jedra z razpršenim kromatinom in poudarjenimi jedrci, atipične mitoze, številne apoptoze. Pecelj adenomov je opet z normalno sluznico brez znakov displazije. (5, 9–11)

**Maligniziran adenom (adenom s karcinomom)** je adenom v katerem je prisotna invazija izrazito displastičnih tumorskih žlez preko muskularis mukoze. Karcinomske žleze so običajno nepravilno oblikovane, angulirane, ob njih je prisotna fibroplastična reakcija strome. Zelo pomembno in za patologa včasih zelo zahtevno je invazijo ločiti od herniacije normalnega ali adenomskega epitela preko muskularis mukoze zaradi torzije polipa, krvavitve, vnetja, ulceracije - psevdoinvazije. Tu žleze v submukozi kažejo podobno stopnjo displazije kot adenomske, so včasih obdane s tanko plastjo lamine proprije, ne najdemo fibroplastične reakcije strome, v okolici žlez pa običajno opazimo znake travme (krvavitve, hemosiderinski pigment). (5, 9, 12–14)

### **Polipoidni adenokarcinom**

Redki adenokarcinomi širokega črevesa rastejo polipoidno. Histološko vidimo oster prehod sluznice širokega črevesa v karcinomsko rast brez ostankov adenoma v robu. Nekateri polipi so grajeni izključno iz karcinomskih žlez, brez ostankov adenoma. (5)

### **Nevroendokrini tumorji**

Nenapredovali nevroendokrini tumorji so makroskopsko polipoidni. Histološko so grajeni iz otočkov, trabekul ali tračkov unimorfnih celic z okroglimi jedri ter zmerno obilno eozinofilno citoplazmo. Imunohistokemično so pozitivni na označevalce nevroendokrinih celic kromogranin in sinaptofizin. Biološki potencial tek tumorjev je odvisen od njihove lokalizacije, velikosti in proliferacijske aktivnosti. (5, 15, 16)

### **Limfoidni**

**Limfom plašnih celic**, ki sicer redko prizadene prebavni trakt se makroskopsko pogosto kaže kot številnimi polipi premera 0,5 – 2 cm, zato bolezen imenujemo tudi **limfomatoidna polipoza**. Limfoidni infiltrat je sestavljen in relativno unimorfnih drobnih do srednje velikih limfocitov z nepravilno oblikovanimi

jedri, ki so pozitivni na označevalec limfocitov B CD20 in ciklinD1 ter negativni na CD10 in CD23.

Tudi drugi limfomi kot npr. limfom tipa MALT, folikularni limfom in limfocitni limfom (kronična limfocitna levkemija) se lahko kažejo kot številni polipi v sluznici prebavnega trakta. Pri njihovem ločevanju so ključnega pomena imunohistokemične preiskave. (5, 17)

### **Mezenhimski**

**Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST)** so skupina tumorjev, ki izvirajo iz intersticijskih Cajalovih celic. Te se nahajajo v mišični plasti stene prebavil in delujejo kot posrednik med avtonomno inervacijo črevesne stene in gladkomišičnimi celicami. GIST so najpogostejši neepitelijski tumorji v prebavnem traktu, vendar jih manj kot 10 % vznikne v kolorektumu. Približno polovica se obnaša maligno (18), kar je več kot pri GIST-ih na drugih lokalizacijah. Običajno vzniknejo v submukozi in muskularis propriji, so dobo omejeni, redkeje se bočijo v svetlino kot polipi, večji povzročajo ulceriranost sluznice nad tumorjem. Na prerezu so rožnati, granulirani, s področji krvavitve, nekroze in cistične degeneracije. Histološko GIST-e lahko razdelimo v vretenastocelične in epitelioidne, redki so pleomorfni. Okoli 70 % je pretežno vretenastoceličnih, kolorektalni pa skoraj vsi. Jedra imajo običajno zaobljene, cigaraste robove, citoplazma je obilna, tumor je lahko hialiniziran ali pa v njem najdemo skenoidna vlakna. Redki kolorektalni GIST-i vsebujejo prominentne perinuklearne citoplazmatske vakuole. Večina GIST (75 do 80 odstotkov) ima aktivirajočo mutacijo gena KIT, nekateri receptorja alfa za trombocitni rastni faktor, pri ostalih pa teh mutacij ne dokažemo. Mutacija povzroči nenehno aktivnost receptorja za tirozinsko kinazo. Ugotavljanje mutacije KIT v tumorju ima diagnostičen in terapevtski pomen. Lahko jih dokazujemo z imunohistokemično reakcijo, ki je pozitivna v 95 % GIST ali pa z molekularno genetskimi preiskavami. Skoraj vsi GIST-i izražajo dog1 (discovered in GISTs) gen, ki kodira membranski protein zelo specifičen za GIST (19). Razlikovanje med GIST in ostalimi

tumorji mehkih tkiv je nujno, saj ga je mogoče učinkovito zdraviti z biološkimi zdravili, ki se specifično vežejo na receptor za tirozinsko kinazo. Pomembni napovedni dejavniki GIST so velikost tumorja, število mitoz in lokalizacija.

## Gladkomišični

Ti tumorji so v gastrointestinalnem traktu mnogo redkejši od GIST-ov, pogostejši so v rektumu kot v kolonu. **Leiomiomi** vzniknejo v muskularis mucosae ali muscularis propriae, so dobro omejeni intramuralni, lahko pa se bočijo v svetlino kot polipi. Na prerezu so čvrsti, rožnatobeli, vlaknati, redko večji od 2 cm. Sestavljeni so iz vretenastih celic podobnih gladkomišičnim celicam črevesne stene, ki se urejajo v fascikle, so redkocelični, mitoze so redke. Jedra so podolgovata, na koncih zaobljena, unimorfna. Pogosto je viden perinuklearni halo, lahko tudi eozinofilne globule, ki jih ne smemo zamenjati s skenoidnimi vlakni pri GIST-u.

**Leiomiosarkomi** so mnogo redkejši od leiomiomov, pojavljajo se pri mlajši populaciji kot GIST in imajo tipično visok mitotični indeks, močno izražen jedrni polimorfizem in pogosto tudi nekroze (20).

Gladkomišični tumorji so pozitivni na aktin in dezmin ter negativni na CD117, CD34 in nevralske markerje (20, 21).

## Nevralni

**Švanomi** so izjemno redki benigni tumorji in predstavljajo 2–6 % mezenhimskega tumorjev gastrointestinalnega trakta, pogostejši so pri bolnikih z neurofibromatozo (22). Vzniknejo v submukozi ali muskularis propriae, lahko se bočijo v lumen ali pa so intramuralni ali subserozni. Makroskopsko so dobro omejeni, na prerezu svetleči, čvrsti, sivorumeni. Histološko so sestavljeni iz prepletajočih se snopov nežnih, zvijuganih celic z zašiljenimi jedri v miksoidni stromi. Med tumorskimi celicami so pogosto kolagena vlakna. Švanomi gastrointestinalnega trakta imajo na preiferiji značilne limfatične

agregate, medtem ko redko najdemo palisadenje jeder, Verocayeva telesca in hialinizirane žile, ki so značilni za švanome na drugih lokalizacijah. Redki kolorektalni švanomi so epiteloidni ali pleksiformni. Mitotska aktivnost nikoli ne presega 5 mitoz na 50 HPF. Švanomi so difuzno S100 pozitivni, nekateri fokalno CD34 pozitivni ter CD117, gladkomišični aktin in dezmin negativni (21, 23).

**Ganglioneuromi** vzniknejo v mukozi ali submukozi kolorektuma običajno pri ljudeh mlajših od 20 let. Sestavljajo jih S100 pozitivne vretenaste celice v fibrilarnem matriksu ter sinaptofizin in NSE pozitivne ganglijske celice, ki ležijo posamično ali v skupinah. Število ganglijskih celic zelo variira. Najpogostejše so solitarni, pri bolnikih z nekaterimi dednimi boleznimi (npr. MEN-2b, neurofibromatoza tip 1) pa se pojavljajo v obliki ganglionevromatozne polipoze ali difuzne ganglionevromatoze (24).

**Granularnocelični tumor** je podobno kot granularnocelični tumorji na drugih lokacijah sestavljen iz gnezd in tračkov zaobljenih, poligonalnih, fokalno podolgovatih, unimorfnih celic z drobnimi temnimi jedri in obilno eozinofilno granularno citoplazmo v kateri fokalno najdemo različno velike PAS pozitivne granule (25). Večinoma so benigni, histološki kriteriji za malignost niso zanesljivi, vključujejo pa velikost, celularnost, nekroze, prisotnost vretenastih celic, velika jedra s poudarjenimi nukleoli, mitotsko aktivnost in jedrni pleomorfizem (26). Tumorske celice so difuzno močno S100 pozitivne, lahko so blede pozitivni na CD117 (25).

## Lipomatozni

**Lipomi** širokega črevesa predstavljajo 0,035 % do 4,4 % vseh intestinalnih tumorjev. Večinoma so solitarni, na prerezu rumeni, dobro omejeni. Običajno ležijo v submukozi in delujejo kot zadebeljena sluznična guba ali polip. Zgrajeni so iz zrelega maščevja in obdani s fibrozno kapsulo. Sekundarnih sprememb kot so hiperkromazija jeder, maščobna nekroza, penasti makrofagi in fibroza ne smemo

zamenjati z liposarkomom. Lipom moramo razlikovati tudi od mukozne psevdolipomatoze, iatrogene spremembe, ki nastane ob endoskopski preiskavi, histološko pa v mukozni in submukozni vidimo nepravilno oblikovane optično prazne vakuole podobne adipocitom. Tudi lipomatozna hipertrofija ileocekalne valvule lahko deluje kot lipom. Angiolipomi so redki, sestavljeni iz maščobnega tkiva in žilja – kompleksnih, razvejanih kapilar, pogosto je prisotna tudi proliferacija pericitov. **Liposarkomi** največkrat vraščajo v steno črevesa iz retroperitoneja ali mezenterija, redko vzniknejo primarno v steni črevesa. (5, 27)

## Žilni

**Kapilarni hemangiom** v širokem črevesu je redek. Nastane iz submukoznih žil in se kot modrikasti polip boči v lumen. Histološko vidimo gost preplet drobnih kapilar obdanih z diferenciranimi endotelnimi celicami. **Kavernozni hemangiom** nastane iz večjih submukoznih arterij in ven, sestavljen je iz večjih žilnih prostorov obdanih z eno ali več plastmi endotelnih celic med njimi pa je vezivna stroma s gladkomišičnimi celicami. Med degenerativne spremembe sodijo tromboze, fibroza, hialinizacija, edem in kalcifikacije. **Limfangiom** je redkejši od hemangiomov, rožnatorumenkast, gladke površine, na prerezu multicističen, izpolnjen z mlečnato tekočino. Gre za dilatirane, različno velike limfangije opete benignimi endotelnimi celicami, v svetlinah ni krvi. Med žilnimi prostori je vezivna ali mikroidna stroma. Pri celularni varianti prominentne endotelne in stromalne celice skoraj obliterirajo lumen. **Hemangiolimfangiom** ima lastnosti tako limfangioma kot hemangioma. (27)

**Angiosarkom** kolona je izjemno redek maligni tumor, pogosto sekundaren ob limfedemu, po obsevanju ali v povezavi z dolgotrajnimi tujki. Histološko vidimo iregularen preplet anastomozirajočih drobnih žilnih kanalov z ali brez eritrocitov opetih z okroglastimi endotelnimi celicami s polimorfnimi hiperkromnimi jedri. Skupki tumorskih celic molijo v žilne prostore, mestoma je tumor sestav-

ljen iz solidnih plaž. Angiosarkom je pozitiven na žilne markerje in lahko tudi na različne citokeratine, zato je pomembno da ga ne zamenjamo z karcinomom. (27, 28)

**Glomus tumor** vznikne v submukozni kot belkast omejen polipoiden tumor sestavljen iz gostoceličnih otočkov ločenih s snopi gladkomišičnih celic. Ob in v tumorju so pogosto dilatirane vene. Tumorske celice so jasno razmejene in imajo centralno ležeča okrogla uniformna jedra z nežnim kromatinom. Vaskularna invazija in fokalne blage atipije so pogosta najdba, mitoze so redke (1 na 50 HPF). Tumor je pozitiven na gladkomišični aktin, HHHF-35, in kalponin ter negativen na S100, CD34, CD117 in keratin (27, 29).

## Sekundarni tumorji

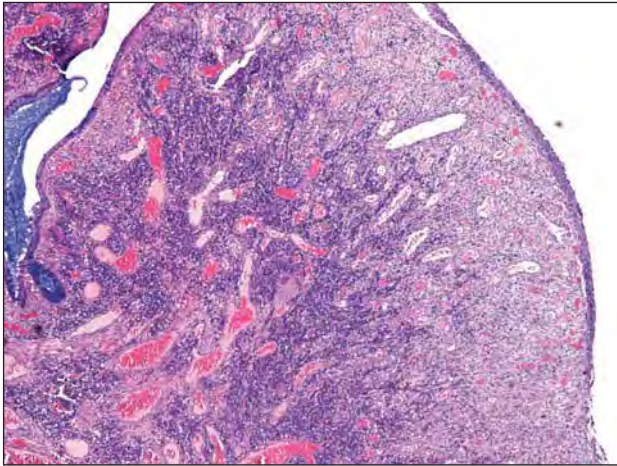
Zasevki v steno širokega črevesa so redki, lahko rastejo polipoidno. V steno širokega črevesa hematogeno zasevajo ali pa direktno infiltrirajo karcinomi ovarijska, dojke, pljuč, maligni melanom, karcinom ledvice, idr.

## Literatura

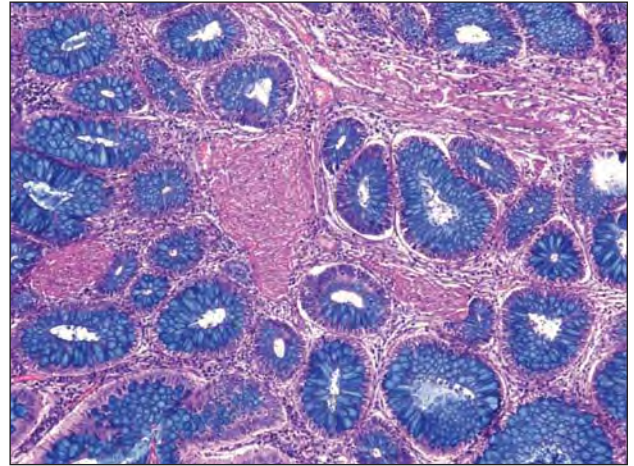
1. O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 947–68.
2. Khalid O, Radaideh S, Cummings OW, O'Brien MJ, Goldblum JR, Rex DK. Reinterpretation of histology of proximal colon polyps called hyperplastic in 2001. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3767–70.
3. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. 3th ed. Wolters Kluwer, 2007: 735–898.
4. Daniels J, Montgomery E. Non-neoplastic colorectal polyps. *Curr Diag Pathol*; 2007; 13: 467–78.
5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC, 2010: 131–182.
6. Coffin CM, Dehner LP. What is a juvenile polyp? An analysis based on 21 patients with solitary and multiple polyps. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120:1032–8.
7. Warren BF, Davies JD. Prolapse-induced inflammatory polyps of the colorectum and anal transition zone. *Histopathology* 1994;24:201–2.
8. Tendler DA, Aboudola S, Zacks JF, O'Brien MJ, Kelly CP. Prolapsing mucosal polyps: an underrecognized form of colonic polyp—a clinicopathological study of 15 cases. *Am J Gastroenterol* 2002;97:370–6.
9. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. 3th ed. Wolters Kluwer, 2007: 899–1035.



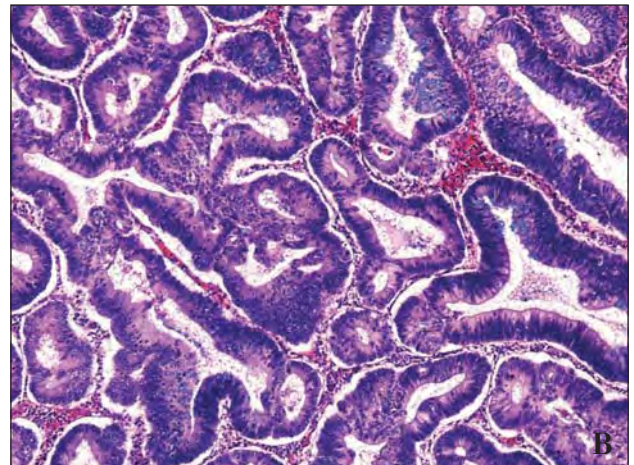
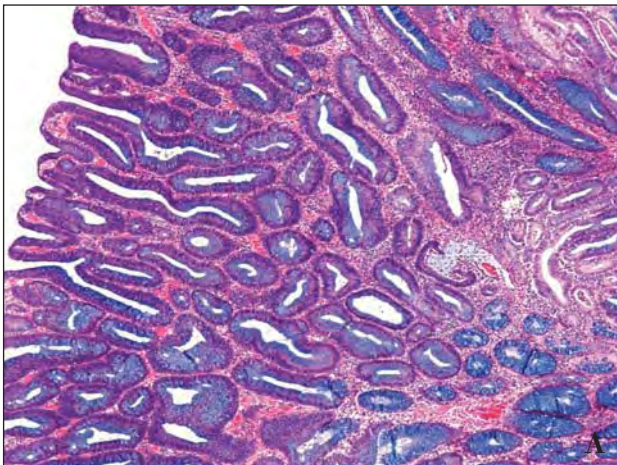
10. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251–5.
11. Tominaga K, Fujinuma S, Endo T, Saida Y, Takahashi K, Maetani I. Efficacy of the revised Vienna Classification for diagnosing colorectal epithelial neoplasias. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2351–6.
12. Cooper HS, Deppisch LM, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR et al. Pathology of the malignant colorectal polyp. *Hum Pathol* 1998;29:15–26.
13. Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, Macrae FA, Williams CB. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984;25:437–44.
14. Qizilbash AH, Meghji M, Castelli M. Pseudocarcinomatous invasion in adenomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1980;23:529–35.
15. Northrop JA, Lee JH. Large bowel carcinoid tumors. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:74–8.
16. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. 3th ed. Wolters Kluwer, 2007: 1099–1160.
17. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. 3th ed. Wolters Kluwer, 2007: 1161–1201.
18. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, Greenson JK, Appelman HD. Stromal tumors of the abdominal colon: a clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(8): 937–45.
19. Espinosa I, Lee CH, Kim MK, Rouse BT, Subramanian S, Montgomery K et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(2): 210–8.
20. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(9): 1121–33.
21. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH. Mesenchymal tumors of muscularis mucosae of colon and rectum are benign leiomyomas that should be separated from gastrointestinal stromal tumors—a clinicopathologic and immunohistochemical study of eighty-eight cases. *Mod Pathol* 2001; 14(10): 950–6.
22. Hou YY, Tan YS, Xu JF, Wang XN, Lu SH, Ji Y et al. Schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 33 cases. *Histopathology* 2006; 48(5): 536–45.
23. Miettinen M, Shekitka KM, Sobin LH. Schwannomas in the colon and rectum. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(7): 846–55.
24. Shekitka KM, Sobin LH. Ganglioneuromas of the gastrointestinal tract. Relation to Von Recklinghausen disease and other multiple tumor syndromes. *Am J Surg Pathol*; 1994: 18(3): 250–7.
25. Parfitt JR, McLean CA, Joseph MG, Streutker CJ, Al-Haddad S, Driman DK. Granular cell tumours of the gastrointestinal tract: expression of nestin and clinicopathological evaluation of 11 patients. *Histopathology* 2006; 48(4): 424–30.
26. O'Donovan DG, Kell P. Malignant granular cell tumour with intraperitoneal dissemination. *Histopathology* 1989; 14(4): 417–9.
27. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. 3th ed. Wolters Kluwer, 2007: 1203–1265.
28. Allison KH, Yoder BJ, Bronner MP, Goldblum JR, Rubin BP. Angiosarcoma involving the gastrointestinal tract: a series of primary and metastatic cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(3): 298–307.
29. Miettinen M, Paal E, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal glomus tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 32 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(3): 301–11.



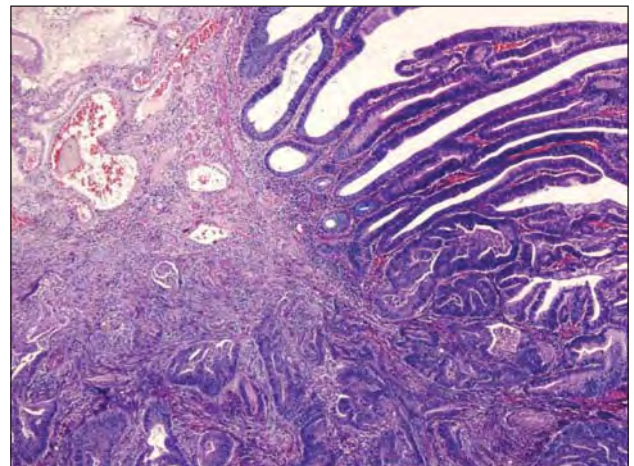
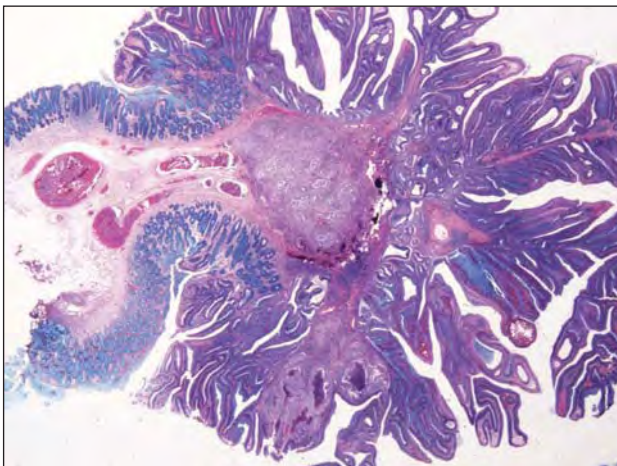
Slika 1. Vnetni polip z erozijo na površini, pod njo granulacijsko tkivo in vnetni infiltrat.



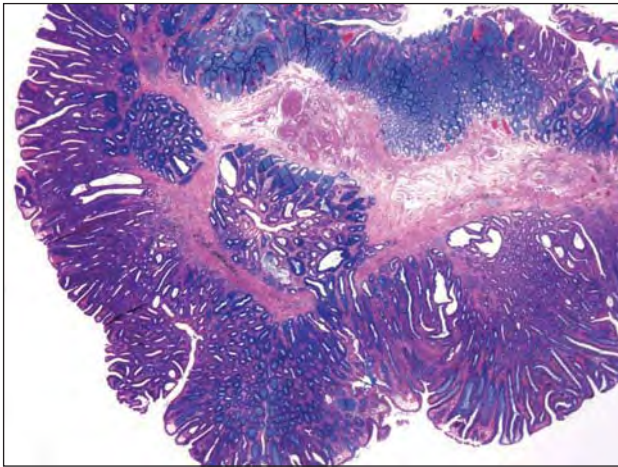
Slika 2. Peutz-Jeghers-ov polip – povesma gladke muskulature ter ortotopna sluznica brez znakov displazije.



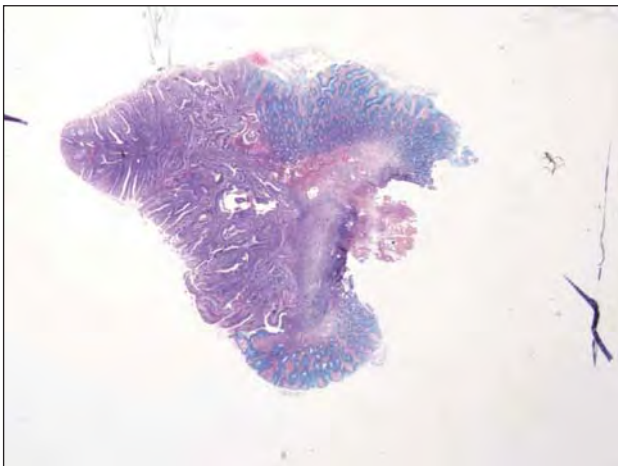
Slika 4. Tubulni adenom z displazijo nizke (A) in visoke (B) stopnje.



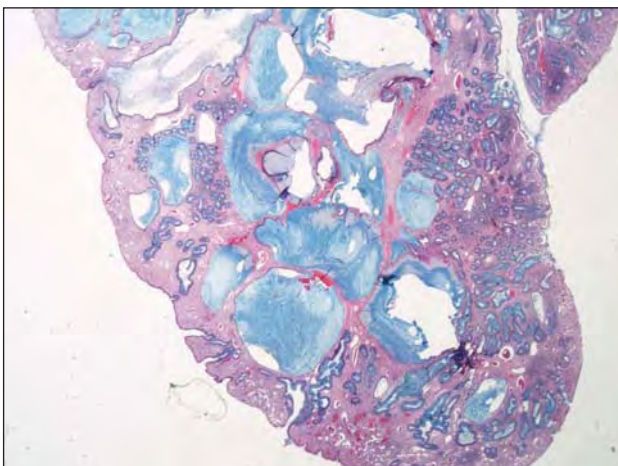
Slika 5A in B. Maligniziran adenom (adenom s karcinomom) z invazija izrazito displastičnih tumorskih žlez preko muskularis mukoze. Karcinomske žleze so nepravilno oblikovane, angulirane, ob njih je prisotna fibroplastična reakcija strome.



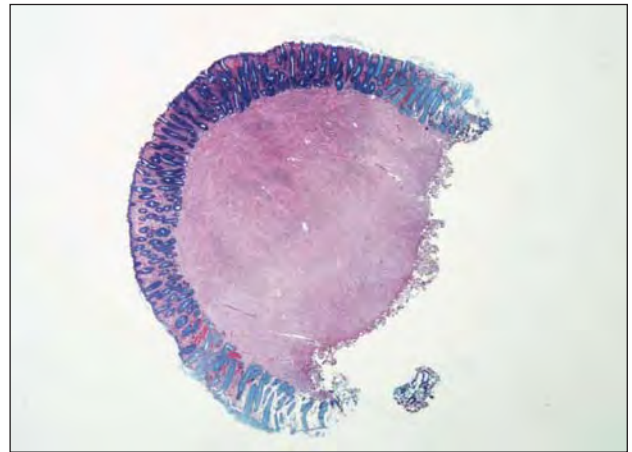
Slika 6. Adenom z psevdoinvazijo - žleze v submukozi kažejo podobno stopnjo displazije kot adenomske, v okolici je prisoten hemosiderinski pigment.



Slika 7. Polipoidni adenokarcinom - oster prehod sluznice širokega črevesa v karcinomsko rast brez ostankov adenoma v robu.



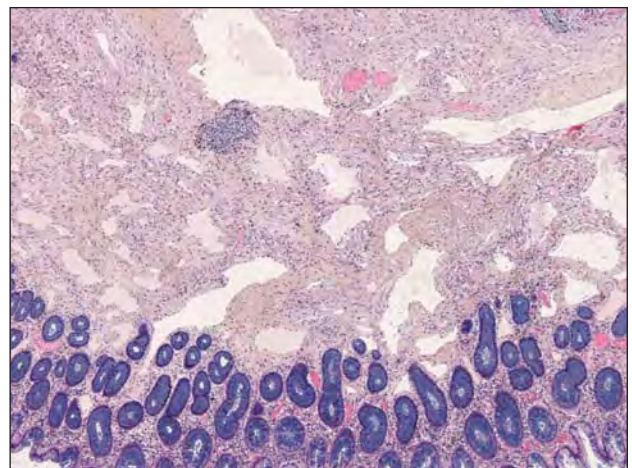
Slika 3. Juvenilni polip z različno velikimi in nepravilno oblikovanimi cistično dilatiranimi ortotopnimi žlezami, ki so lahko prazne, izpolnjene z mucinom ali vnetnicami ali pa rupturirane.



Slika 8. Leiomiom.



Slika 9A. Lipom in B. Lipom na prečnem prerezu.



Slika 10. Limfangiom - dilatirani, različno veliki limfangiji opeti z benignimi endotelnimi celicami, v svetlinah ni krvi.

# Navodila avtorjem

## Splošna načela

Uredništvo revije *Gastroenterolog* objavlja še neobjavljene članke. Avtor je odgovoren za vse trditve, ki jih v prispevku navaja. Če je prispevek napisalo več avtorjev, je treba navesti natančen naslov in naslov elektronske pošte tistega, s katerim bo uredništvo sodelovalo pri urejanju besedila za objavo ter mu poslalo prošnjo za pregled odtisa. Za dele članka, ki so povzeti iz drugih člankov (predvsem slike in tabele), mora avtor predložiti dovoljenje za ponatis od imetnika pravice *copyright*.

Če prispevek obravnava slovensko raziskavo na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da je raziskavo odobrila državna Komisija za medicinsko etiko ali kaka druga ustrezna etična komisija.

Prispevki morajo biti napisani v slovenščini ali v angleščini, strokovno in slogovno pravilno. Pri raziskovalnih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, ključne besede, tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

## Spremni dopis

Prispevku, namenjenemu za objavo, mora biti priloženo spremno pismo, ki ga morajo podpisati vsi avtorji. Vsebuje naj izjavo, da članek še ni bil objavljen ali poslan v objavo kakšni drugi reviji (to ne velja za izvlečke in poročila s strokovnih srečanj), da so vsi besedilo prebrali in se strinjajo z njegovo vsebino in navedbami ter kdaj je raziskavo odobrila etična komisija. Naveden naj bo natančen naslov tistega avtorja, s katerim bo uredništvo sodelovalo (polni naslov, telefonska številka in e- naslov).

## Tipkopis

Prispevke pošljite na naslov uredništva: *Gastroenterolog*, Japljeva 2, 1525 Ljubljana. Pošljite 3 kopije članka in originalne slike ter članek na disketi ali po elektronski pošti na naslov [borut.stabuc@kclj.si](mailto:borut.stabuc@kclj.si). Besedilo na disketi napišite z urejevalnikom Word for Windows. Članek naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju ISO A4 (212 x 297 mm). Besedilo napišite z dvojnimi razmikom, strani označite z zaporednimi številkami v zgornjem ali spodnjem desnem kotu. Robovi naj bodo široki najmanj 25 mm.

Raziskovalni članki naj imajo naslednja poglavja: uvod, metode, rezultati, razpravljanje in zaključek. Ostale oblike člankov, pregledni članki in primeri iz klinične prakse in uvodni članki so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna iz velikosti črk naslovov.

**Naslovna stran** članka naj vsebuje slovenski naslov dela, angleški naslov dela, ime in priimek avtorja z natančnim strokovnim in akademskim naslovom, popoln naslov ustanove, kjer je bilo delo opravljeno (če je delo skupinsko, naj bodo navedeni ustrezni podatki za vse soavtorje). Naslov dela naj jedrnato zajame bistvo vsebine članka.

Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za soavtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi, oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov. Samo zbiranje podatkov ne zadoštuje za soavtorstvo. Soavtorji lahko v spremnem pismu določijo vrstni red avtorjev prispevka.

## Druga stran

Izvleček in ključne besede (Abstract, key words): druga stran naj obsega izvleček v slovenščini. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran in naj ne bo daljši od 250 besed, izvlečki ostalih člankov naj bodo nestrukturirani in naj ne presegajo 150 besed. Izvleček naj vsebinsko povzema bistveno vsebino dela. Izogibajte se kraticam in okrajšavam. Izvleček raziskovalnega članka naj povzema:

**Izhodišča (Background):** Navedite glavni problem in namen raziskave ter hipotezo.

**Metode (Methods):** Opišite značilnosti izvedbe raziskave, vzorec, ki se preučuje (npr. randomizacija, dvojno slepi poskus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

**Rezultati (Results):** Opišite rezultate študije in navedite interval zaupanja in natančno raven statistične značilnosti. Pri primerjalnih študijah se mora interval zaupanja nanašati na razlike med skupinami.

**Zaključki (Conclusions):** Navesti je treba le tiste zaključke, ki izhajajo iz podatkov, dobljenih pri raziskavi; treba

je navesti morebitno klinično uporabnost rezultatov. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot negativne ugotovitve in katere raziskave so še potrebne pred klinično uporabo.

Izvečke prispevkov, ki nimajo običajne strukture članka (npr. primeri iz klinične prakse, pregledni članki), ustrezno prilagodite. Vsebujejo naj od 50 do 200 besed.

Pod izveček navedite 3 do 10 *ključnih besed*, ki naj bodo v pomoč pri indeksiranju. Uporabljajte deskriptorje iz *MeSH – Medical Subject Headings*, ki jih navaja *Index Medicus*.

Na **tretjo stran** napišite angleški naslov članka, ključne besede v angleščini in angleški prevod izvečka.

Na **naslednjih straneh** naj sledi besedilo članka, ki naj bo smiselno razdeljeno v poglavja in podpoglavja, kar naj bo razvidno iz načina krepkega tiska naslovov ali podnaslovov. Naslovi poglavij in podpoglavij morajo biti napisani z malimi črkami. Odstavki morajo biti označeni s prazno vmesno vrstico. Tabele s svojimi naslovi in legendami ter besedila k slikam morajo biti napisani na posebnem listu na koncu članka, za literaturo.

## Literatura

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco, na katero se v besedilu sklicujete z zaporedno arabsko številko v oklepaju. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene s številko, kot jim pripada glede na vrstni red citatov v besedilu. Seznam citirane literature dodajte na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medicine* v *Index Medicus*. Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index Medicus*.

Navedite imena vseh avtorjev če jih je šest ali manj; če jih je več, navedite prvih šest in dodajte *et al.*

Primeri:

- članek v reviji:  
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980–3.
- volumen s suplementom:  
Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.
- številka s suplementom:  
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.
- poglavje v knjigi:  
Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press, 1995: 465–78.

- internetni vir:  
<http://www.stat.si/demografsko.asp> (3. 9. 2006)  
Pojasnilo: navedite spletni naslov, v oklepaju dodajte datum dostopa; ohranite iztis.

**Tabele** naj sestavljajo vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Tabele oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom v slovenščini in angleščini. Pojasnjene naj bodo vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

**Slike** morajo biti profesionalno izdelane. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Priložite originalne slik oz. fotografije. Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime pisca in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj na sliki je zgoraj oz. spodaj. Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Če ste slike in tabele vgradili tudi v besedilo, ki ste ga poslali v e-obliki, nujno posebej pošljite tudi originalne datoteke slik in/ali tabel. Besedilo k sliki mora biti napisano v slovenščini in angleščini. Pojasnite vse okrajšave s slike. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

**Merske enote** naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

**Kraticam in okrajšavam** se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovih in izvečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, zapišite njen pomen (razvezavo), v nadaljnjem besedilu (razen v podnaslovih) uporabljajte le kratico.

**Uredniško delo.** Prispele rokopise da uredništvo v pregled lektorju za slovenski jezik in strokovnemu recenzentu. Po končanem uredniškem delu dobi avtor svoje delo v pregled, da popravke odobri in upošteva. Avtor dobi v pogled tudi prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskovnih napak. Krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinjate.

# Instructions to the authors

*Gastroenterolog* is the official journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology. Its primary language is, hence, the Slovenian, however, scientific articles, invited papers, and abstracts of professional meetings can also be published in English.

Texts with eventual tables and figures should be submitted in electronic version by e-mail to borut.stabuc@kclj.si. The text should be prepared with Word for Windows (any version), while figures should be attached in the ".tif" format files, and not incorporated in the text, so as to ensure better quality of the printed article. In the paper, location of figures should be clearly indicated, and texts to figures typed at the end of the paper. Tables (with their "titles" and eventual legends) should be written either in plain text, with columns uniformly separated by tabulators, or by the "insert table" (not "draw table") tool on the toolbar menu, without special (auto)formatting. In addition to the above mentioned formats of files, a low resolution ".pdf" file or an out-print of your complete contribution would be welcome, especially if special characters and/or more elaborated formatting (e.g. math formulas) are used in your paper. Names of files should indicate the author and contents, e.g. *Author.doc*, *Author\_Fig1.tif* etc.

For the articles, short, concise titles are preferred. Full names of all authors, their academic titles, and affiliations should be stated. Phone, fax, postal and e-mail address of the corresponding author should be provided.

A structured abstract (with Background, Patients and Methods, Results, Conclusions or similarly subtitled paragraphs) of about 250 words, as well as 3–10 key-words (in alphabetical order) should be provided.

The text should give background, methods and results of the research work, a discussion of the latter, and the derived conclusions. The background should explain the main problem, the end-points, and the hypotheses of the research. In presentations of clinical cases the background of the clinical problem should be explained, followed by relevant information on the patients' case. The Patients and Methods should include information on the main characteristics of the carrying out of the research, the studied groups, time relation of the research. In the Results and Discussion sections, only the main results of the research should be presented and discussed, respectively. In Conclusions only those drawn from the

stated results should be stated. In presentations of clinical cases discuss the diagnostic and therapeutic steps taken.

Internationally acknowledged abbreviations are permitted; any other abbreviations should be explained when first used in the text (they should not appear in the title or subtitles).

In the text, every reference to published results, ideas or statements should be clearly marked with ascending numbers in parentheses following the citations. The cited publications should be stated in a list of consecutively numbered references at the end of text. Medline abbreviations of journal titles should be used. If the number of authors exceeds 6, state the first three and add et al., according to the following examples:

- **Article from a Journal:**

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980–3.

- **Article from a Supplement:**

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 2): 275–82.

- **Chapter from a Book:**

Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 465–78.

- **Internet Source:**

<http://www.stat.si/demografsko.asp> (3. 9. 2006)

State the URL and the date of access (in the brackets); keep the outprint.

The papers are peer reviewed and you may be asked for eventual amendments as to the contents or/and technical quality.

Address for correspondence:

Prof. Borut Štabuc, MD, PhD, *Editor*

Department of Gastroenterology

University Medical Centre Ljubljana

SI-1525 Ljubljana, Slovenia

E-mail address: borut.stabuc@kclj.si