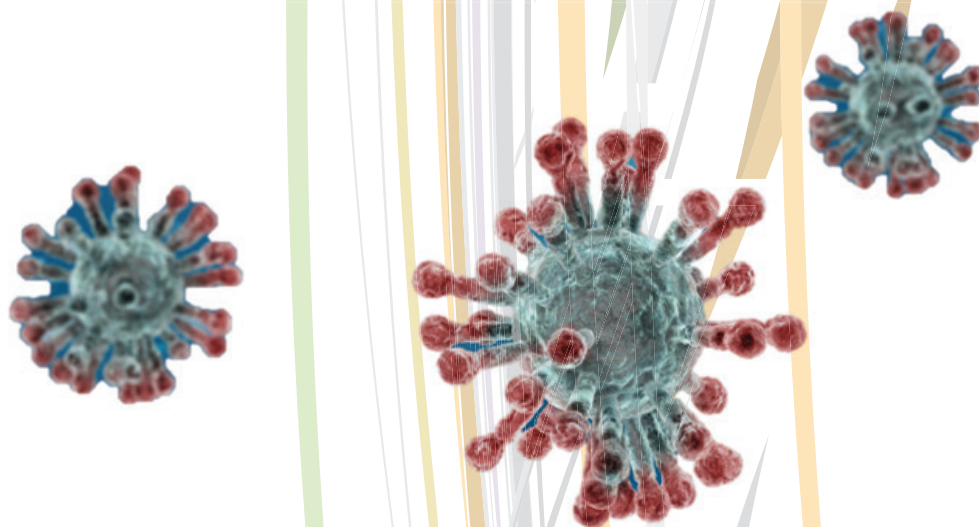


2020. vol. 36, broj 2

ISSN 0352-7786 COBISS.SR-ID 5465346

Materia Medica



KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR ZEMUN

Materia Medica

MATERIA MEDICA
Volumen 36, Issue 2, 2020.

Indexed in Biomedicina Serbica
Indexed in SCIndeks beta

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
Prof. dr Sanja M. Milenković

Pomoćni urednici / Associate Editors
Prof. dr Milan B. Jovanović
Dr Vuk Aleksić

Ombudsman časopisa / Ombudsman of the Journal
Prof. dr Dejan Stevanović

Sekretar časopisa / Secretary of the Journal
Aleksandra Lukić

Izdavački savet / Publishers Advisory Board
Dr Aleksandar Stanojević
Mr sc dr Saša Drinjaković
Ivana Škundrić, dipl. pravnik
Anđelka Mihajlović, dipl. ecc
Aleksandra Stojić, VMS
Snežana Pejović, VSTS
Olga Sneškov

Osnivač, vlasnik i izdavač / Founder, Owner and Publisher
KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR ZEMUN-BEOGRAD
(Osnovan 1784 / Founded 1784)

Predsednik Izdavačkog saveta / President of the Publishers Board
Dr Aleksandar Stanojević

Adresa uredništva / Editorial Address
Vukova 9, 11080 Zemun-Beograd, 011/377-2692,
e-mail: KBCZemunMateriaMedica@gmail.com

Priprema za štampu i grafička obrada / Prepress and layout:
Radojica Đurić

Štampa / Printed by:
Vili trade d.o.o., Zemun

Nacionalni uređivački odbor National Editorial Board

Atanasijević Tatjana, ISM, Beograd
Cvetković Zorica, KBC Zemun, Beograd
Dejan Stevanovic, KBC Zemun Beograd
Dragoš Stojanovic, KBC Zemun Beograd
Gluvić Zoran, KBC Zemun, Beograd
Isenović Esma, INN Vinca Beograd
Jović Nebojša, VMA Beograd
Libek Vesna, KBC Zemun
Marinković Tatjana, VSZS Visan, Beograd
Miodrag Vukčević, KBC Zemun Beograd
Mitrović Nebojša, KBC Zemun, Beograd
Nešković Aleksandar, KBC Zemun, Beograd
Panjković Milana, KC Vojvodine, Novi Sad
Perović Milan, GAK Narodni front, Beograd
Puškaš Laslo, MF Beograd
Ratko Tomašević, KBC Zemun, Beograd
Štrbac Mile, KBC Zemun
Tamara Jemcov, KBC Zemun Beograd
Vidaković Radoslav, KBC Zemun Beograd

Međunarodni uređivački odbor International Editorial Board

Priebe Stefan, London, UK
Tot Tibor, Falun, Sweden
Andrejević Predrag, Pieta, Malta
Podvinec Mihael, Aarau, Switzerland
Begum Najma, Bethesda, USA
Nina Gale, Ljubljana, Slovenia
Galizia Caruana Gordon, Pieta, Malta
Stojanović-Susulić Vedrana, Randor, USA
Attard Alex, Pieta, Malta
Vujanić Gordan, Cardiff, UK



KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR
ZEMUN - BEOGRAD

UVODNIK

Aktivnosti Covid bolnice KBC Zemun tokom vanrednog stanja u vreme pandemije

Covid tim KBC Zemun

1866

ORIGINALNI RADOVI

Uloga pelvične limfadenektomije u tretmanu karcinoma endometrija

Mirko Mačkić, Stefan Ivanović, Milan Pero-
vić, Ninoslav Dejanović

1869

ORIGINAL ARTICLES

The role of pelvic lymphadenectomy in the treatment of endometrial cancer

Mirko Mackic, Stefan Ivanovic, Milan Pero-
vic, Ninoslav Dejanovic

Intrahospitalni mortalitet kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda u prvoj godini sprovođenja programa primarne PCI u KBC Zemun

Srđan Kafedžić, Bojan Ilisić, Milivoje Ce-
rović, Aleksandar Aleksić, Ivica Nikolajević,
Zoran Stajić, Dušan Miličević, Ivan Ilić, Goj-
ko Obradović, Alja Vlahović-Stipac, Miloš Pa-
nić, Predrag Miličević, Dragan Petrović, Bilja-
na Vasić, Nikolina Nedić, Biljana Putniković,
Aleksandar N. Nešković

1874

Intrahospital mortality in patients with acute myocardial infarction in the first year of implementation of the primary PCI program in KBC Zemun

Srdjan Kafedzic, Bojan Ilisic, Milivoje Ce-
rovic, Aleksandar Aleksic, Ivica Nikolajevic,
Zoran Stajic, Dusan Milicevic, Ivan Ilic, Goj-
ko Obradovic, Alja Vlahovic-Stipac, Milos Pa-
nic, Predrag Milicevic, Dragan Petrovic, Bilja-
na Vasic, Nikolina Nedic, Biljana Putnikovic,
Aleksandar N. Neskovic

AKTUELNO

Prognostički značaj fosfolipida, slobodnih masnih kiselina i azot-monoksida u dijagnostikovanju malignih nodusa štitaste žlezde

Katarina Banjac, Vladimir Samardžić, Milan
Obradović, Zoran Gluvić, Esma Isenović

1884

ACTUAL

The prognostic impact of the phospholipids, free fatty acids, and nitric oxide on malignant thyroid nodule diagnostics

Katarina Banjac, Vladimir Samardzic, Milan
Obradovic, Zoran Gluvic, Esma R. Isenovic

Hirurški pristup u laparskopskoj hirurgiji kolorektalnog karcinoma

Aleksandar Lazić, Dejan Stevanović, Nebojša
Mitrović, Damir Jašarović, Srdjan Milina, Di-
mitrije Surla, Aleksandar Ivković, Darko Bajec,
David Martinović, Dragoš Stojanović

1891

Surgical approach in laparoscopic colorectal cancer surgery

Aleksandar Lazic, Dejan Stevanovic, Nebojsa
Mitrovic, Damir Jasarovic, Srdjan Milina, Di-
mitrije Surla, Aleksandar Ivkovic, Darko Bajec,
David Martinovic, Dragos Stojanovi

PRIKAZ SLUČAJA

Endoskopsko lečenje gigantske jednostavne hepatične ciste

Vuk Aleksić, Vladimir Špica, Zorana Bokun
Vukašinović, Srđan Milina, Dimitrije Surla

1901

CASE REPORT

Endoscopic management of giant simple hepatic cyst

Vuk Aleksic, Vladimir Spica, Zorana Bokun
Vukašinović, Srdjan Milina, Dimitrije Surla

UPUTSTVO ZA AUTORE

1906

Aktivnosti Covid bolnice KBC Zemun tokom vanrednog stanja u vreme pandemije

Covid tim KBC Zemun

15. mart 2020 godine je proglašeno vanredno stanje na teritoriji čitave Srbije zbog situacije sa koronavirusom. KBC Zemun je postala jedna od vitalnih ustanova za sprovođenje i pružanje zdravstvenih usluga tokom proglašene pandemije. U Tabeli 1. su, hronološki prikazane najvažnije aktivnosti u KBC Zemun.

Februar 2020	U toku februara vršene su planske i infrastrukturne pripreme (građevinske adaptacije prostora, obezbeđivanje dovoljnog broja respiratornih mesta, nabavka respiratora, trasiranja puta sprečavanja zaraze, ...)
Mart 2020	<u>Obuke:</u> Od početka marta kreće obuka zaposlenih za korišćenje zaštitne opreme prema usvojenom planu i programu. <u>Otpust ne COVID pacijenata:</u> Tokom prve polovine marta privodili smo kraju započeta lečenja, praznili bolnicu i oslobađali bolničke kapacitete, tako da je poslednji bolesnik završio lečenje 21.03.2020 godine. <u>Infrastrukturne pripreme:</u> U narednom periodu su vršene građevinske pripreme (podizanje zidova, obezbeđivanje puteva za infektivno i neinfektivno, organizacija crvene i zelene zone, obezbeđivanje tehničkih uslova za rad u infektivnim uslovima). <u>Unutrašnja organizacija rada:</u> Formiran je koordinacioni tim za borbu protiv COVID 19 koji sastojao od lekara, medicinskih sestara, farmaceuta i zaposlenih u tehničkoj službi. Istovremeno su pripremljeni rasporedi u skladu sa preporukama, za rad zaposlenih u infektivnim zonama. Formiran je administrativni centar u zelenoj zoni kako bi se bezbedno sprovodio kompletan administrativni deo u zelenoj zoni, a novoformiran je i kol centar koji je kroz uvid u ZIS davao informacije o trenutnom stanju hospitalizovanih pacijenata. Poseban tim je sprovodio redovno ažuriranje podataka o testiranju RT PCR na prisustvo virusa SARS-CoV-2 kao i o testiranju brzim testovima na prisustvo IgM i IgG antitela. Potom su svi podaci prebacivani u tzv. COVID bazu. <u>Početak rada:</u> 23.03.2020. godine u potpunosti postajemo COVID centar. Prvi COVID pacijenti se primaju 26.03.2020. i od tada u punom kapacitetu funkcionišemo kao COVID centar .
April 2020	Nastavak rada u COVID režimu. Dana 01.04.2020 godine KBC Zemun u radu u COVID režimu postaje prijemno trijažni centar, a istog dana nastavlja i da radi kao centar za prijem najtežih bolesnika iz regiona

Tabela 1. Hronološki prikaz najvažnijih aktivnosti u KBC Zemun u toku vandrednog stanja zbog pandemije Covid 19.

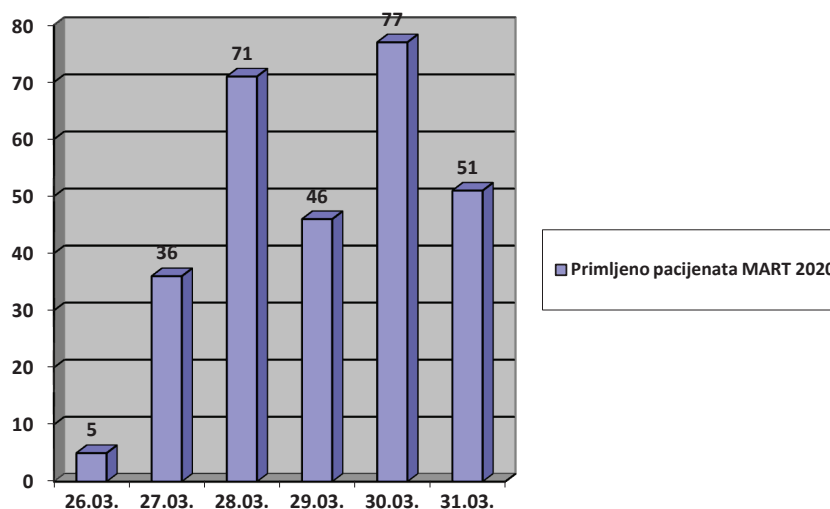
U periodu između 26.03.2020. do 15.05.2020 godine ukupno je zbrinuto, kroz 10 Covid odeljenja, 1026 Covid pacijent (Tabela 2.).

Covid Odeljenje	Broj pacijenata
Gerijatrija	69
Baro medicina	68
Hirurgija	188
Interno	282
Neurohirurgija	75
Neurologija	79
Onkologija	42
ORL	84
Respiratorni centar	46
Urologija	93
UKUPNO	1026

Tabela 2. Broj pacijeneta zbrinutih kroz Covid-odeljenja

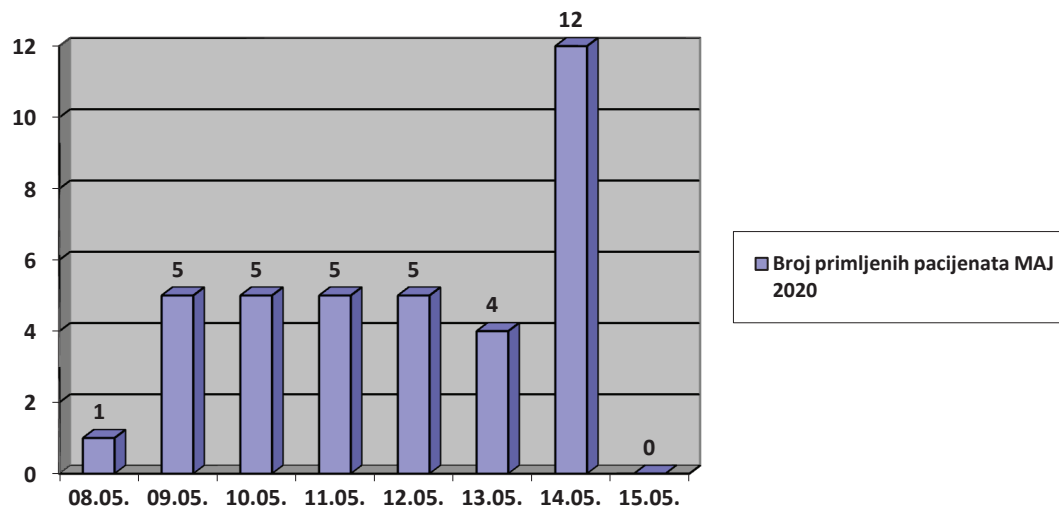
Kroz prijemno trijažni centar je u ovom periodu pregledano ukupno 1164 bolesnika. Najveći broj hospitalizovanih pacijenata (378 pacijenata) u jednom danu je bilo 15.04.2020 godine.

Distribucija primljenih pacijenata po danima od momenta početka rada u COVID režimu, do kraja marta je Prikazana na Dijagramu 1. Najveći broj primljenih pacijenata u martu je bio na dan 31.03.2020 godine (77 pacijenata). Ukupni broj primljenih pacijenata u martu je bio 286.



Dijagram 1. Distribucija broja pacijenata tokom marta

Broj primljenih pacijenata u aprilu i prva nedelja meseca maja bio je 703. Distribucija primljenih pacijenata u tokom maja je prikazana na Dijagramu 2.



Dijagram 2. Distribucija broja pacijenata tokom maja

Najveći broj pacijenata primljenih u poslednjoj nedelji je bio dana 14.05.2020. i to 12 pacijenata.

Broj primljenih pacijenata u poslednjoj nedelji je bio 37. Najveći broj pacijenata je bio iz,euđu 41-65 godine, a distribucija u odnosu na starost je prikazana u Tabeli 3.

Starost (godine)	< 40	41-65	>66
Broj pacijenata	189	462	368

Tabela 3. Starosna distribucija pacijenata

Broj umrlih pacijenata sa RT PCR Covid 19 pozitivnim testom do 15.05.2020. je bio 79, a od toga ja na dan 15.05.2020. broj umrlih kod kojih je inicijalni i potvrđeni uzrok bio infekcija SARS-CoV-2 bio je 30.

Sva Covid odeljenja su radila u skladu sa preporukama Svetske zdravstvene organizacije. Broj zdravstvenih radnika koji su došli na ispomoć iz drugih zdravstvenih ustanova je bio 26 lekara i 20 medicinskih sestara/tehničara. Apoteka KBC Zemun je 11.04.2020 godine primila 2500 brzih testova za detekciju COVID 19 (apid Test Covid-19, Lungene). Broj sprovedenih PCR testova je 1896.

U ovom periodu je i 31 zdravstven radnika KBC Zemun bilo zaraženo virusom SARS-CoV-2 (11 lekara, 19 medicinskih sestara/tehničara, 1 higijeničarka) koji su svi uspešno izlečeni i danas se ponovo nalaze na svojim radnim mestima. Takodje je u ovom periodu i 1 medicinska sestra pridružena iz druge ustanove bila zaražena virusom SARS-CoV-2.

KBC Zemun se u zadatom roku prilagodio radu kao COVID centar u smislu da su zaposleni uspešno odgovorili na izazive prijemno trijažnog centra, ali i radu na odeljenjima gde su primani najteži bolesnici iz regiona. Svi pacijenti su bili zbrinuti po svim standardima Dobre kliničke prakse i preporukama SZO, kao za lečenje pacijenata sa SARS-CoV- 2 infekcijom, tako i za terapiju svih prisutnih komorbiditeta.

Svi zaposleni u KBC Zemun su pokazali izuzetan timski rad kao i dobru saradnju sa svim zdravstvenim radnicima drugih ustanova, a od neprocenjive pomoći su bili konsultanti-infektolozi, Prof.dr Jovan Ranin i Doc.dr Ksenija Bojović sa Infektivne klinike KCS, kao i kolege sa VMA.

Uloga pelvične limfadenektomije u tretmanu karcinoma endometrijuma

Mirko Mačkić, Stefan Ivanović, Milan Perović, Ninoslav Dejanović

Ginekološko-akušerska klinika Narodni front, Beograd, Srbija

The role of pelvic lymphadenectomy in the treatment of endometrial cancer

Mirko Mackic, Stefan Ivanovic, Milan Perovic, Ninoslav Dejanovic

Gynecology and Obstetrics Clinic Narodni Front, Belgrade, Serbia

Apstrakt

Ova studija imala je za cilj evaluaciju stepena zahvaćenosti i infiltracije pelvičnih limfnih žlezda kod karcinoma endometrijuma. U retrospektivnu studiju uključene su pacijentkinje kod kojih je nakon eksplorativne kiretaže dijagnostikovao karcinomom endometrijuma, a koje su potom upućene na operativno lečenje sa delimičnom ili totalnom pelvičnom limfadenektomijom. Analizirane su 99 pacijentkinje koje su ispunjavale inkluzione kriterijume. Pelvična limfadenektomija je tretman izbora kod pacijenata sa endometrijalnim karcinomom srednjeg i visokog rizika za recidiv bolesti. S obzirom na važnost evaluirane problematike, neophodno je da se izvedu randomizirane studije koje bi ispitivale terapijski efekat pelvične i paraaortalne limfadenektomije, naročito kod pacijenata sa srednje i visokom rizikom za recidiv karcinoma endometrijuma.

Ključne reči: Endometrijalni karcinom, pelvična limfadenektomija, stadiranje, stope preživljavanja.

Abstract

This study aimed to evaluate the degree of involvement and infiltration of the pelvic lymph glands in endometrial cancer. The retrospective study included patients who were diagnosed with endometrial cancer after exploratory curettage, and who were then referred for surgical treatment with partial or total pelvic lymphadenectomy. We analyzed 99 patients who met the inclusion criteria. Pelvic lymphadenectomy is the treatment of choice in patients with medium and high risk endometrial cancer for disease recurrence. Given the importance of the evaluated issue, it is necessary to perform randomized studies to examine the therapeutic effect of pelvic and paraaortic lymphadenectomy, especially in patients at medium and high risk for recurrence of endometrial cancer.

Key words: Endometrial carcinoma, pelvic lymphadenectomy, staging, survival rates.

Uvod

Godine 1988. FIGO je predložio hirurško stadiranje za karcinom endometrijuma. Ipak i dalje postoje kontroverze o ulozi limfadenektomije¹. Do sada su publikovane dve nezavisne randomizovane studije čiji su rezultati ukazali da pelvična limfadenektomija samo doprinosi dodatnom morbiditetu, a bez uticaja na stope preživljavanja^{2,3}. Ipak brojni metodološki nedostaci i ograničenja ovih studija ukazuju da se na njihove rezultate ne možemo u potpunosti osloniti ni adekvatno interpretirati. U teoretskom razmatranju se može reći da limfadenektomija pomaže u identifikaciji pacijenata sa metastatskom diseminacijom. Ovi pacijenti u tom smislu mogu imati koristi od adjuvantne terapije. Sa druge strane, kod pacijenata kojima limfadenektomija nije pokazala metastatsku diseminaciju može se izbeći nepotrebna zračna terapija i izbeći radijacioni morbiditet. S obzirom da je limfatično širenje bolesti relativno retko, važno je pronaći pacijente koji mogu imati potencijalnu korist od disekcije limfnih čvorova, a sa druge strane identifikovati i one kojima ova procedura nije potrebna. Regionalni limfni čvorovi kod pacijenata sa endometrijalnim karcinomom se obično svrstavaju u dve kategorije, pelvični limfni nodusi (PLN) i paraaortalni limfni nodusi (PAN)⁴. To je razlog što disekcija limfnih čvorova kod pacijenata sa endometrijalnim karcinomom uključuje različite hirurške procedure. Iako je konsenzus da pelvična limfadenektomija nije potrebna za pacijente sa nisko rizičnim endometrijalnim karcinomom, izgleda

da je kombinovana pelvična i paraaortalna limfadenektomija korisna kod pacijentkinja sa srednje i visoko rizičnim karcinomom endometrija⁵. Drugi važan aspekt limfadenektomije je rizik limfedema donjih ekstremiteta, što je najčešća komplikacija limfadenektomije⁶. Zato limfadenektomija mora biti izvedena na taj način da ima maksimalni terapijski efekat i minimalni morbiditet. U tom smislu se mogu primeniti dve strategije, odstranjivanje limfnih čvorova koji su najverovatnije zahvaćeni bolešću, kao i izvodjenje totalne limfadenektomije samo kod pacijenata sa potencijalnim benefitom ove procedure uz prezervaciju limfnih čvorova koji su najčešći uzročnici limfedema.

Cilj ovog rada je evaluacija stepena zahvaćenosti i infiltracije pelvičnih limfnih žlezda kod karcinoma endometrija i određivanje uloge pelvične limfadenektomije kod karcinoma endometrija.

Materijal i metode

U retrospektivnu kohortnu studiju uključeno je 99 pacijentkinja koje su zbog karcinoma endometrija upućene na Onkološki konzilijum Ginekološko-akušerska klinike „Narodni front“ u periodu od 2016. do 2020. godine i nakon toga upućene na operativno lečenje koje je podrazumevalo delimičnu ili totalnu limfadenektomiju. Studija je analizirala stadijume bolesti, histopatološku dijagnozu i zahvaćenost limfnih nodusa.

Rezultati

U analiziranom periodu identifikovano je 99 pacijentkinja kojim je eksplorativnom kiretažom uterusa dijagnostikovano karcinomom endometrija i koje su potom operativno lečene na našoj klinici. Pacijentkinje su podvrgnute totalnoj histerektomiji sa adnektomijama tip A i B, po Querleu-Morrow klasifikaciji, sa sentinel ili totalnim pelvičnim limfonodektomijama, a kod svega dve pacijentkinje je urađena i sentinel paraaortalna limfonodektomija. Broj odstranjenih limfnih žlezda se kretao od jedne do 41 limfne žlezde. U 86,9% pacijentkinja nisu izolovane metastatski izmenjene limfne žlezde, a pozitivne limfne žlezde nađene su u 13,1% slučajeva. Ispitivna učestalost patohistoloških tipova karcinoma endometrija kod pacijenata sa pelvičnom limfadenektomijom ukazala je da je najzastupljeniji endometroidni tip karcinoma u 66,7% pacijenata, clear cell u 14,1%, seropapilarni u 9,1%, mucinozni tip u 3% pacijenata, dok su ostali tipovi bili sa manje od 3% zastupljenosti. Što se tiče postoperativnog histološkog gradusa karcinom najzastupljeniji je HG-3 sa 37,4%, HG-2 sa 35,4%, HG-1 23,2%. Rezultati dubine miometrijalne invazije su utvrdili da je u 54,5% bila veća od 50%, a u 33,3% je bila manja od 50%, dok u 9,1% nije bila prisutna infiltracija miometrija. Što se tiče limfo-vaskularne invazije ona je nađena u 40,4% slučajeva, dok u 55,6% nije pronađena. Važno je istaći da je u 86,9% dijametar tumora bio veći od 2 cm, a samo u 13,1% pacijenata tumorsko tkivo je bilo u promeru manje od 2 cm. Od ukupnog broja pacijentkinja kod kojih je urađena pelvična limfadenektomija, kod 13 pacijentkinja ili 13,1% nađene su pozitivne limfne žlezde. Kada je reč o preoperativnom patohistološkom nalazu, koji je dobijen frakcioniranim eksplorativnom kiretažom uterusa, u 69,2% je bio u pitanju endometroidni tip karcinoma endometrija, potom seropapilarni sa 15,4%, a clear cell i sarkom endometrija sa 7,7% (Tabela1).

Histološki tip karcinoma (preoperativno - kiretaža)	N	%	Validni %	Kumulativni %
Carcinoma endometrii endometroid type	9	69,2	69,2	69,2
Carcinoma endometrii, clear cell type	1	7,7	7,7	76,9
Adenocarcinoma papilare serosum endometrii	2	15,4	15,4	92,3
Sarcoma stome endometrii	1	7,7	7,7	100,0
Ukupno	13	100,0	100,0	

Tabela1. Histopatološki tipovi tumora na osnovu preoperativne eksplorativne kiretaže endometrija

Od histološkog gradusa karcinoma najzastupljeniji je HG-2 sa 46,%, HG-3 sa 30,8% i na kraju HG-1 sa 23,1%. Rezultati post operativnog patohistološkog tipa karcinoma ukazuju da je najzastupljeniji

endometroidni tip sa 61,5%, potom seropapilarani sa 15,7%, dok su mucinozni, clear cell i karcinosarkoma endometrijuma bili zastupljeni sa 7,7% (Tabela2).

Histološki tip karcinoma (postoperativno)	N	%	Validni %	Kumulativni %
Carcinoma endometrii endometroid type	8	61,5	61,5	61,5
Carcinoma endometrii mucinosum type	1	7,7	7,7	69,2
Carcinoma endometrii, clear cell type	1	7,7	7,7	76,9
Adenocarcinoma papilare serosum endometrii	2	15,4	15,4	92,3
Adenocarcinoma endometrii, mixtus endometroid et mucinosum	1	7,7	7,7	100,0
Total	13	100,0	100,0	

Tabela 2. Histopatološki tipovi tumora na osnovu postoperativne analize

Što se tiče post operativnog histološkog gradusa karcinoma, HG-2 i HG-3 su bili zastupljeni u 46,2 %, a HG-1 sa 7,7 %. U svih 13,1% pacijentkinja sa pozitivnim limfnim žlezdama veličina tumora je bila veća od 2 cm, dok je dubina infiltracije miometrijuma veća od 50% bila prisutna čak u 84,6% pacijentkinja. Limfno-vaskularna invazija je identifikovana u 76,9% pacijentkinja (Tabela 3).

	N	%	Validni %	Kumulativni %
Dijametar tumora ≥ 2 cm	13	100,0	100,0	100,0
Dubina infiltracije miometrijuma $<50\%$	2	15,4	15,4	15,4
Dubina infiltracije miometrijuma $>50\%$	11	84,6	84,6	100,0
Bez limfo-vaskularne infiltracije	2	15,4	15,4	15,4
Limfo-vaskularna infiltracija	10	76,9	76,9	92,3
Bez podatka o limfo-vaskularnoj infiltraciji	1	7,7	7,7	100,0

Tabela 3. Histopatološki parametri agresivnosti tumora na osnovu analize operativnog materijala

Diskusija

Endometrijalni karcinom predstavlja najčešći ginekološki malignitet u razvijenim zemljama. Uprkos velikom broju dijagnostikovanih slučajeva svake godine, mnoge dileme u njegovom lečenju i dalje postoje^{9,10}. Najveća dilema je terapijska uloga limfadenektomije u lečenju endometrijalnog karcinoma. Američka asocijacija akušera i ginekologa je 2005. godine zaključila da adjuvantni tretman karcinoma endometrijuma, nakon kompletnog hirurškog stadiranja treba da bude ograničen na pacijentkinje sa pozitivnim limfnim čvorovima⁷. Pre 2008 godine, sve studije koje su ispitivale ulogu limfadenektomije kod pacijenata sa endometrijalnim karcinomom su bile retrospektivne studije. Neke studije su podržavale stav da je limfadenektomija povezana sa boljim preživljavanjem, dok drugi nisu došli do tog zaključka^{8,11}. Većina kritika protiv limfadenektomije se bazira na dve nezavisne randomizovane kliničke studije koje su istraživale ulogu pelvične i paraoartalne limfadenektomije u ranom stadijumu endometrijalnog karcinoma^{12,13}. Benedetti – Pacini i saradnici su 2008 godine, su sprovedi prvu randomizovanu studiju da ispituju terapijsku ulogu limfadenektomije¹³. Sledeće godine su stigli rezultati ASTEC studije, druge randomizovane studije o terapijskoj ulozi limfadenektomije¹². Obe studije su pokazale da ne postoji korist u smislu produženog preživljavanja nakon limfadenektomije, te su mnogi ginekolozi u daljem radu primenili standardni hirurški tretman endometrijalnog karcinoma, bez limfadenektomije. Od tada je operativni pristup sa limfadenektomijom bio kritkovan jer pomenute studije nisu potvrdile produžavanje perioda bez bolesti niti stopu preživljavanja. Međutim, ove studije su imale ozbiljne nedostake u dizajnu. S obzirom na činjenicu da postoji nizak rizik od limfogene diseminacije u ranom stadijumu karcinoma endometrijuma (9 – 13 %), nije iznenađujuće da ove studije nisu našle terapijski benefit od limfadenektomije. Drugo, nisu date implikacije o mogućoj postopera-

tivnoj adjuvantnoj terapiji. Jedan od glavnih ciljeva limfadenektomije je da se definiše grupa pacijenata koja će dobiti adjuvantnu terapiju, a da bi se smanjio morbiditet izazvan zračnom terapijom kod onih pacijenata kod kojih adjuvantna terapija nije neophodna. Kako je u obe studije adjuvantni tretman primenjen kod obe grupe pacijenata (sa i bez limfadenektomije), on je sigurno uticao na krajnje rezultate navedenih studija. U ASTEC studiji je bio prisutan relativno mali broj uklonjenih limfnih čvorova u velikom broju pacijenata. U grupi pacijenata sa limfadenektomijom prosečan broj odstranjenih čvorova je bio 12, a čak 241 pacijentkinje (35 %) su manje od 10 uklonjenih nodusa, a 72 pacijentkinje (12 %) manje od 5 uklonjenih čvorova.

Tokom 2010. godine značaj limfadenektomije je bio ispitivan u Japanu retrospektivnom kohortnom studijom (SEPAL studija) koja je imala za cilj da ispita ulogu paraaortalne limfadenektomije. Ispitivana je stopa preživljavanja pacijenata kojima je urađena sistemska pelvična i paraaortalna limfadenektomija sa grupom pacijenata intermedijalnog (gradus tumora 1 i 2, stadijum IA sa LVSI, gradus 3 ili ne-endometrioidni tip stadijum IA i IB, stadijum II) i visokog rizika sa podtipom endometrijalnog karcinoma (stadijum III i IV) kojima je urađena samo pelvična limfadenektomija kod pacijentkinja. SEPAL studija je pokazala da podgrupa pacijenata sa vizokim rizikom kojoj je urađena pelvična i paraaortalna limfadenektomija ima značajno veću stopu preživljavanja od pacijenata kojima je urađena samo pelvična limfadenektomija. Za razliku od njih, kod grupe pacijenata sa niskim rizikom (gradus tumora 1 i 2, stadijum IA, bez LVSI) stope preživljavanja su bile slične. Rezultati su ukazali izostanak pozitivnog efekta kombinovane paraaortalne i pelvične limfadenektomije na preživljavanje u poređenju sa pelvičnom limfadenektomijom kod pacijentkinja sa niskorizičnim tipom endometrijalnog karcinoma. Međutim, ovo preživljavanje je značajno veće u pacijenata sa srednje i visoko rizičnim karcinomom endometrijuma podvrgnutih kombinovanoj paraaortalnoj i pelvičnoj limfadenektomiji¹⁴. Grupa sa kombinovanom pelvičnom i paraaortalnom limfadenektomijom imala je 10,6 % veću stopu petogodišnjeg preživljavanja u poređenju sa grupom pacijenata sa srednje i visokorizičnim karcinomom endometrijuma koja je podvrgnuta samo pelvičnoj limfadenektomiji. Rezultati su pokazali i da je paraaortalna limfadenektomija poboljšala preživljavanje nezavisno od efikasnosti adjuvantnog tretmana.

Zaključak

Pelvična limfadenektomija se preporučuje kao tretman za pacijente sa endometrijalnim karcinomom srednjeg i visokog rizika za recidiv. Ako se planira prospektivna randomizovana studija da potvrdi terapeutske efekat za limfadenektomiju, treba da uključi i pelvičnu i paraaortalnu limfadenektomiju kod pacijenata sa srednje i visoko rizičnim karcinomom endometrijuma.

Literatura

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. & the ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27:16–41.
2. Gupta D. Clinical Behavior and Treatment of Endometrial Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 943:47-74.
3. Sorosky JL. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;120(2 Pt 1):383-97.
4. Suri V, Arora A. Management of Endometrial Cancer: A Review. *Rev Recent Clin Trials*. 2015;10(4):309-16.
5. Paley PJ, Veljovich DS, Press JZ, Isacson C, Pizer E, Shah C. A prospective investigation of fluorescence imaging to detect sentinel lymph nodes at robotic-assisted endometrial cancer staging. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):117.e1-7.
6. Holloway RW, Gupta S, Stavitzski NM, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol*. 2016;141(2):206-210.

7. Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Jr. Gynecol Oncol.* 2016;140(3):394-9.
8. Buda A, Di Martino G, Restaino S, et al. The impact on survival of two different staging strategies in apparent early stage endometrial cancer comparing sentinel lymph nodes mapping algorithm and selective lymphadenectomy: An Italian retrospective analysis of two reference centers. *Gynecol Oncol.* 2017;147(3):528-534.
9. Boruta DM, Growdon WB, McCann CK, Garrett LA, del Carmen MG, Goodman A, Schorge JO. Evolution of surgical management of early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(6):565.e1-6.
10. Levine DA, Hoskins WJ. Update in the management of endometrial cancer. *Cancer J.* 2002;8(Suppl 1):S31-40.
11. Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. *Lancet Oncol* 2007;8:831-41.
12. The writing committee of behalf of the ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-36.
13. Benedetti- Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
14. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis *Lancet* 2010;375:1165-72.

Autor za korespondenciju:

dr Mirko Mačkić

e-mail: mirko.mackic7@gmail.com

Intrahospitalni mortalitet u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda u prvoj godini sprovođenja programa primarne PCI u Kliničko-bolničkom centru Zemun

Srđan Kafedžić¹, Bojan Ilisić¹, Milivoje Cero-
vić¹, Aleksandar Aleksić¹, Ivica Nikolajević¹, Zo-
ran Stajić¹, Dušan Miličević¹, Ivan Ilić^{1,2}, Gojko
Obradović¹, Alja Vlahović-Stipac^{1,2}, Miloš Panić¹,
Predrag Miličević¹, Dragan Petrović¹, Biljana Va-
sić¹, Nikolina Nedić¹, Biljana Putniković^{1,2}, Alek-
sandar N. Nešković^{1,2}

¹Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Apstrakt

Akutni koronarni sindrom, sa svojim mani-
festacijama u obliku nestabilne angine pectoris
(NAP), infarkta miokarda bez elevacije ST se-
gmenta (NSTEMI) i infarkta miokarda sa eleva-
cijom ST segmenta (STEMI), predstavlja jedan
od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u
svetu. Najozbiljnija manifestacija ovog sindroma
je STEMI. Osnovni cilj lečenja ovog stanja je brzo
uspostavljanje protoka kroz infarktenu arteriju,
što se postiže farmakološkom ili mehaničkom re-
perfuzijom (tzv. primarnom perkutanom kronar-
nom intervencijom - pPCI). U početku se sma-
tralo da se pPCI u STEMI može izvoditi samo
u centrima koji imaju kardiohiruršku podršku.
Na osnovu podataka iz različitih registara došlo
se do zaključka da je procenat komplikacija ove
vrste intervencije zanemarljivo mali i da se mogu
izvoditi i u centrima bez kardiohirurgije. Cilj
rada je da prikaže intrahospitalni mortalitet, kao
i demografske, kliničke i angiografske karakteri-
stike pacijenata sa STEMI koji su lečeni u katete-
rizacionoj sali Kliničko-bolničkog centra Zemun
u prvoj godini implementacije programa pPCI. U
istraživanje je uključeno 284 konsektivna paci-
jenta sa STEMI. Ukupan intrahospitalni morta-
litet je bio 4,9%, a u zavisnosti od stepena srčane
insuficijencije na prijemu (Killip/Kimball klasa),
najveći mortalitet je bio u kardiogenom šoku
(54,5%). Najčešće intrahospitalne komplikacije
su bile komplikovane infekcije nevezane za samu
proceduru pPCI (3,5%), vaskularne komplikaci-
je (2,8%) i rana tromboza stenta (2,1%). Nijedan

Hospital mortality of patients with acute myocardial infarction in the first year of the implementation of the primary PCI program in the Clinical-Hospital Center Zemun

Srdjan Kafedzic¹, Bojan Ilisic¹, Milivoje Cero-
vic¹, Aleksandar Aleksic¹, Ivica Nikolajevic¹, Zo-
ran Stajic¹, Dusan Milicevic¹, Ivan Ilic^{1,2}, Gojko
Obradovic¹, Alja Vlahovic-Stipac^{1,2}, Milos Panic¹,
Predrag Milicevic¹, Dragan Petrovic¹, Biljana Va-
sic¹, Nikolina Nedic¹, Biljana Putnikovic^{1,2}, Alek-
sandar N. Neskovic^{1,2}

¹Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

²Faculty of Medicine, University of Belgrade

Abstract

Acute coronary syndrome is common term
for various clinical conditions such as unstable
angina (UA), myocardial infarction without ST
segment elevation (NSTEMI) and myocardial
infarction with ST segment elevation (STEMI).
ACS is one of the leading cause of morbidity and
mortality worldwide. The most serious manife-
station of this syndrome is STEMI. The main goal
of treatment is rapid restoration of blood flow in
the infarct related artery. This can be achieved ei-
ther with conservative (thrombolysis) or invasive
(primary or rescue percutaneous coronary inter-
vention - pPCI or rPCI) approach. Based on the
data from various registries, the rate of complica-
tions of these type of interventions is low and they
can be safely performed in centers without on site
cardiac surgery. The main goal of this paper is
to assess in-hospital mortality as well as demo-
graphic, clinical and angiographic characteristics
of patients with STEMI treated in cardiac cathe-
terisation lab in the Clinical Hospital Center
Zemun during the first year of implementation
of pPCI program. The study included 284 conse-
cutive STEMI patients. Total in-hospital morta-
lity was 4.9% and, depending of the severity of
heart failure at admission (Killip/Kimball class),
the highest mortality was in cardiogenic shock
(54,5%). The most common intrahospital com-
plications were complicated infections unrelated
to the pPCI procedure (3.5%), vascular compli-
cations (2.8%) and early stent thrombosis (2.1%).
No patient was referred to emergency cardiac

pacijent nije bio upućen na hitnu kardiohiruršku intervenciju zbog neuspeha pPCI ili komplikacija same procedure. Naše istraživanje je pokazalo da je izvođenje pPCI u prvoj godini sprovođenja programa u centru bez kardiohirurške podrške efikasno i bezbedno i da je intrahospitalni mortalitet nizak.

Ključne reči: akutni infarkt miokarda, STEMI, primarna perkutana koronarna intervencija, intrahospitalni mortalitet, odsustvo kardiohirurške podrške

surgery due to unsuccessful or complicated pPCI procedure. Our study showed that performing pPCI during the first year of the implementation of pPCI program in the center without on-site cardiac surgery support was safe and effective and resulted in low in-hospital mortality.

Key words: acute myocardial infarction, STEMI, primary percutaneous coronary intervention, in-hospital mortality, absence of cardiac surgery support

Uvod

Akutni infarkt miokarda (AIM) uz nestabilnu anginu pectoris i naprasnu srčanu smrt predstavlja jedan od entiteta akutnog koronarnog sindroma. Klinički ga karakteriše bol u grudima duži od 20 minuta, a laboratorijski, porast i/ili pad vrednosti markera nekroze miokarda (troponin)¹. Na osnovu promena na ST segmentu u elektrokardiogramu (EKG), AIM se deli na infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI) i akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI).

Incidencija i prevalencija AIM je značajna. Tako, u Sjedinjenim Američkim Državama je 2005. godine, AIM je dijagnostikovao u preko 800.000 bolesnika, od kojih je do 47% imalo STEMI². U evropskim zemljama incidencija AIM je u rasponu od 43-144 novih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje³. Intrahospitalni mortalitet kod STEMI pacijenata je u rasponu od 4-12%, a jednogodišnji je oko 10%⁴.

Osnovni cilj lečenja STEMI je brzo uspostavljanje protoka kroz infarktnu arteriju. To se postiže farmakološkom ili mehaničkom reperfuzijom. Farmakološka reperfuzija predstavlja primenu lekova (trombolitici), dok mehanička reperfuzija podrazumeva izvođenje perkutane koronarne intervencije (PCI) sa ili bez ugradnje koronarnog stenta. PCI u bolesnika sa STEMI se naziva primarna perkutana koronarna intervencija (pPCI) i podrazumeva mehaničku reperfuziju bez konkomitantne ili prethodne farmakološke reperfuzije. Sa druge strane, ako se PCI izvodi posle fibrinolitičke terapije koja je bila neuspešna, onda se ova vrsta PCI naziva spašavajuća („rescue“) perkutana koronarna intervencija (rPCI).

Kateterizaciona sala u sastavu Kardiološkog odeljenja Kliničko-bolničkog centra Zemun, zvanično je počela sa radom krajem 2007. godine. Od 2008. godine, u našem centru su počele da se izvode i pPCI, a od avgusta 2009. godine KBC Zemun se pridružio međunarodnoj inicijativi „Stent for Life“⁵. Ovom akcijom je promovisana brza i efikasna primena interventnog lečenja pacijenata sa STEMI. Iz tog razloga su od 1. januara 2010. formirane interventne ekipe, dežurne za zbrinjavanje bolesnika sa STEMI tokom celog dana, cele nedelje i u toku čitave godine (princip 24/7/365) i započet program pPCI.

Cilj istraživanja je da se analiziraju karakteristike (demografske, kliničke, angiografske), komplikacije i intrahospitalni mortalitet u bolesnika sa STEMI, koji su lečeni u toku prve godine sprovođenja programa primarne PCI u Kliničko-bolničkom centru Zemun, koji u svom sastavu nema službu kardiohirurgije.

Materijal i metode

Studija je retrospektivna i prikazuje analizu rezultata lečenja bolesnika sa STEMI tokom prve godine implementacije programa pPCI u Kliničko-bolničkom centru Zemun (2010.). Uradjena je analiza demografskih, kliničkih i angiografskih karakteristika, kao i komplikacija i intrahospitalnog mortaliteta.

Ispitivana grupa je obuhvatila 284 uzastopnog bolesnika sa STEMI, koji su lečeni sa pPCI ili rPCI u periodu od 01. januara 2010. do 31. decembra 2010. u Kliničko-bolničkom centru Zemun. Podaci

su dobijeni iz registra perkutanih koronarnih intervencija Kardiološkog odeljenja Kliničko-bolničkog centra Zemun (TRACE, Taurunum Registry of Percutaneous Coronary Interventions), a analizirani su pomoću programskog paketa SPSS (verzija 17.0) za statističku obradu podataka. Za analizu su, korišćene metode deskriptivne statistike. Analizirani demografski podaci obuhvataju: pol, godine starosti i klasične faktore rizika za koronarnu bolest (hereditet, dijabetes, arterijska hipertenzija i pušenje). Klinički podaci obuhvataju: lokalizaciju infarkta, Killip-Kimball klasu i ehokardiografski određivanu ejekcionu frakciju (EF) leve komore.

Mereno je «vreme od vrata do balona» (*Door to balloon time, D2BT*), koje podrazumeva vreme koje protekne od trenutka ulaska pacijenta u ustanovu do vremena inflacije balona u koronarnom krvnom sudu, tj. otvaranja zapušene infarktne arterije. Ovo vreme je jedan od najvažnijih parametara koje ukazuje na kvalitet lečenja bolesnika sa STEMI, reflektuje organizovanost ustanove i osoblja za interventno lečenje ovog profila pacijenata i u posmatranom periodu bilo je preporučeno da ne bude duže od 60 minuta^{6,7}.

Analizirane su sledeće angiografske karakteristike: proširenost koronarne bolesti (jednosudovna, dvosudovna i trosudovna), infarktna arterija (IRA), TIMI protok pre i posle intervencije (kojim je procenjivana uspešnost procedure), ukupan broj tretiranih krvnih sudova, ukupan broj lezija, ukupan broj i vrsta implantiranih stentova (bare metal stent-BMS, metalni stent; drug eluting stent-DES, stent obložen lekom) kao i broj ugrađenih stentova po bolesniku (odnos stent/pacijent).

Praćena je učestalost sledećih komplikacija: perforacija koronarne arterije, vaskularne komplikacije, cerebrovaskularni insult (CVI), rana tromboza stenta (akutna i subakutna), kontrastom indukovana nefropatija (CIN), infekcija (pneumonija i sepsa), mehaničke komplikacije AIM i upućivanje na hitnu kardiohiruršku intervenciju (CABG) zbog neuspešne PCI. Intrahospitalni mortalitet je prikazan kao ukupni (svi bolesnici) i kao mortalitet u zavisnosti od Killip-Kimball klase⁸. Urađena je i analiza mortaliteta u odnosu na kardijalne i nekardijalne uzroke.

Rezultati

Analizirane su demografske karakteristike 284 pacijenta (Tabela 1.). Prosečna starost bolesnika je bila oko 60 godina i najveći broj su činili muškarci. Od klasičnih faktora rizika za koronarnu bolest najčešće su bili prisutni arterijska hipertenzija, dislipidemija i pušenje.

	n=284
Prosečna starost (god.)±SD	60.4±11.3
Muški pol (%)	198 (69.7)
Hereditet (%)	106 (37.3)
Dijabetes (%)	109 (38.4)
Pušenje (%)	129 (45.4)
HTA (%)	237 (83.5)
HLP (%)	227 (79.9)
Prethodni AIM (%)	30 (10.6)
Prethodna PCI (%)	13 (4.6)
Prethodni CABG (%)	5 (1.8)

Tabela 1. Demografske karakteristike pacijenata

Pacijenti su tokom ispitivanog perioda imali češće infarkte inferiorne lokalizacije i najveći broj je bio bez ili sa znacima blage srčane insuficijencije na prijemu (Killip-Kimball klasa I i II) (Tabela 2.). Procenat pacijenata sa kardiogenim šokom (Killip-Kimball klasa IV) je bio 7.7%. EF leve komore je bila umereno snižena.

Kliničke karakteristike	n = 284
Lokalizacija AIM	
Anteriorni (%)	127 (44.7)
Inferiorni (%)	157 (55.3)
Killip/Kimball klasa	
Klasa I (%)	232 (81.7)
Klasa II (%)	17 (6.0)
Klasa III (%)	13 (4.6)
Klasa IV (%)	22 (7.7)
EF (%)±SD	40.2±11.1

Tabela 2. Kliničke karakteristike pacijenata

Proceduralne, vremenske i angiografske karakteristike su prikazane u Tabeli 3. . U periodu praćenja najveći broj urađenih procedura su činile pPCI , srednje „vreme od vrata do balona“ (izraženo u minutima) je bilo oko 60, minuta. Infarktna arterija je u najvećem broju slučajeva bila desna koronarna arterija (RCA). Ukupno je tretirano 297 krvna suda i 407 lezija. Tromboaspiracija je urađena u jednoj petini intervencija. Najveći broj stentova su činili metalni stentovi a odnos stent/pacijent je bio 1,4. Postignut je visok procenat uspešnosti procedura (preko 95%).

Proceduralne i angiografske karakteristike	n = 284
Broj pPCI (%)	244 (85.9)
Broj rPCI (%)	40 (14.1)
Vreme od vrata do balona (min)	62.6±34.1
Ekstenzivnost koronarne bolesti	
Jednosudovna (%)	90 (31.7)
Dvosudovna (%)	91 (32.0)
Trosudovna (%)	103 (36.3)
Infarktna arterija	
LMCA (%)	3 (1.1)
LAD (%)	115 (40.5)
Dg (%)	5 (1.8)
LCx (%)	27 (9.5)
OM (%)	8 (2.8)
RCA (%)	123 (43.3)
SVG (%)	3 (1.1)
LIMA	0 (0)
Ukupan broj tretiranih krvnih sudova	297
Ukupan broj lezija	407
Aspiracija (%)	64 (22.5)
Angiografski uspešne procedure (%)	272 (95.8)
Ukupan broj stentova	393
Ukupan broj BMS (%)	360 (91.6)
Ukupan broj DES (%)	33 (8.4)
Odnos stent/pacijent	1.4

Tabela 3. Proceduralne, vremenske i angiografske karakteristike

U Tabeli 4, prikazan je ukupni intrahospitalni mortalitet i intrahospitalni mortalitet u zavisnosti od Killip/Kimball klase srčane insuficijencije. Ukupni intrahospitalni mortalitet u posmatranom periodu iznosio je 4.9% (14/284 pacijenata). Kada se uradi analiza mortaliteta u zavisnosti od Killip/Kimball klase srčane insuficijencije, najveća smrtnost je bila u klasi IV 54.5% (12/22 pacijenata). Ukupni mortalitet za pacijente koji nisu bili u kardiogenom šoku (Killip I-III) je bio izrazito nizak (0.7%).

	n=284
Ukupni intrahospitalni mortalitet (%)	14 (4.9)
Ukupni mortalitet – Killip/Kimball klasa	
Klasa I (%)	1/232 (0.4)
Klasa II (%)	0/17 (0)
Klasa III (%)	1/13 (7.6)
Klasa IV (%)	12/22 (54.5)

Tabela 4. Ukupni intrahospitalni mortalitet i intrahospitalni mortalitet u zavisnosti od Killip/Kimball klase srčane insuficijencije

Uzroci intrahospitalnog mortaliteta su bili kardijalne i nekardijalne prirode (Tabela 5.). Najčešći uzrok smrti je bio kardijalni i to srčana insuficijencija, a od nekardijalnih uzroka najčešći je bio cerebrovaskularni insult.

Uzrok smrti	n=14
Kardijalni	
Srčana insuficijencija (%)	9 (64.2)
Reinfarkt (%)	1 (7.1)
Mehanička komplikacija (%)	3 (21.4)
Nekardijalni	
Cerebrovaskularni insult (%)	1 (7.1)
Krvarenje (%)	0 (0)
Infekcija (pneumonija ili sepsa) (%)	0 (0)

Tabela 5. Uzroci intrahospitalnog mortaliteta

U Tabeli 6, prikazane su demografske, kliničke i angiografske karakteristike umrlih pacijenata. Češće su umirali pacijenti muškog pola, a prosečna starost je bila oko 70 godina. Najveći broj umrlih pacijenata imao je trosudovnu koronarnu bolest. Veću smrtnost su imali pacijenti sa infarktom anteriorne lokalizacije. I pored smrtnog ishoda, više od 85% PCI procedura je bilo uspešno.

	n = 14
Prosečna starost (god.) $\pm$ SD	70.710.8 $\pm$
Muški pol (%)	8 (57.1)
Hereditet (%)	3 (21.4)
Dijabetes (%)	4 (28.6)
Pušenje (%)	6 (42.9)
HTA (%)	10 (71.4)
HLP (%)	6 (42.9)
Prethodni AIM (%)	1 (7.1)
Prethodna PCI (%)	2 (14.3)
Prethodni CABG (%)	1 (7.1)
Lokalizacija AIM	
Anteriorni (%)	12 (85.7)
Inferiorni (%)	2 (14.3)
EF LK $\pm$ SD (%)	27.711.0 $\pm$
Ekstenzivnost koronarne bolesti	
Jednosudovna (%)	2 (14.3)
Dvosudovna (%)	5 (35.7)
Trosudovna (%)	7 (50.0)
Infarktna arterija	
LMCA (%)	0 (0)
LAD (%)	11 (78.6)
Dg (%)	0 (0)
LCx (%)	1 (7.1)
OM (%)	0 (0)
RCA (%)	1 (0)
SVG (%)	1 (7.1)
LIMA	0 (0)
Aspiracija (%)	6 (42.9)
Angiografski uspešne procedure (%)	12 (85.7)

Tabela 6. Demografske, kliničke i angiografske karakteristike umrlih pacijenata

Ukupno je bilo 9 tipova intrahospitalnih komplikacija (Tabela 7.) Najčešće komplikacije su bile komplikovane infekcije (3.5%), vaskularne komplikacije (2.8%), kao i tromboza stenta (2.1%). Nijedan pacijent nije bio upućen na hitnu kardiohiruršku intervenciju zbog neuspešne PCI procedure.

Komplikacije	n = 33
Perforacija koronarne arterije (%)	0 (0)
Vaskularna komplikacija (%)	8 (2.8)
CVI (%)	3 (1.1)
PCI related CVI	0 (0)
Rana tromboza stenta (%)	6 (2.1)
CIN (%)	2 (0.7)
Mehaničke komplikacije (%)	4 (1.4)
Infekcija (pneumonia /sepsa) (%)	10 (3.5)
Hitna kardiohirurgija zbog neuspješne PCI (%)	0 (0)

Tabela 7. Intrahospitalne komplikacije

Diskusija

Dugo vremena se smatralo da se pPCI može izvoditi samo u centrima koji u svom sastavu imaju kardiohiruršku podršku. Prema podacima iz američkog registra za infarkte miokarda-NRMI (National Registry of Myocardial Infarction), u periodu od 2000-2006. godine 35.1% bolnica sa kateterizacijom salom u svom sastavu nisu imale kardiohiruršku podršku, a 53.6% tih ustanova je bilo u ruralnim sredinama⁹. Podaci iz ACC NCDR (American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry) su pokazali da je više pacijenata lečeno u centrima koji nemaju, nego u onima koji imaju kardiohirurgiju. Interesantno, centri bez kardiohirurške podrške su imali približno istu stopu proceduralnog uspeha, komplikacija i potrebe za hitnom kardiohirurškom intervencijom, uz kraće reperfuziono vreme ($2.15.1 \pm$ vs $2.68.4 \pm$ sata)¹⁰. Imajući u vidu gore navedene činjenice o bezbednosti i svrsishodnosti izvođenja perkutanih koronarnih intervencija u akutnom infarktu miokarda u centrima bez kardiohirurške podrške, 2009. godine je od strane Radne grupe Američkog koledža kardiologa i Društva za kardiovaskularnu angiografiju i intervencije (ACC i SCAI) doneta preporuka kojom se centri bez kardiohirurške podrške, ukoliko se ispune odgovarajući uslovi, kvalifikuju za bezbedno izvođenje pPCI u STEMI¹¹.

Naša studija je retrospektivna i ima sve nedostatke koji se vezuju za ovakav tip istraživanja. Uprkos tome, mišljenja smo da se, na osnovu prikupljenih podataka, mogu sagledati pojedini aspekti zbrinjavanja bolesnika sa STEMI u ustanovi u kojoj je započet program primarne PCI, a koja nema sopstvenu kardiohiruršku podršku. Poznato je da prosečno "vreme od vrata do balona" predstavlja važan indikator kvaliteta zbrinjavanja STEMI bolesnika u centrima u kojima se radi pPCI. Dužina ovog vremena najviše zavisi od uspostavljene logistike unutar svakog pojedinačnog centra i njegovim skraćanjem povećavaju se šanse za pravovremenu reperfuziju miokarda i povoljniji klinički ishod^{6,7,12,13,14}. Vremenski okvir optimalnog zbrinjavanja STEMI pacijenata od momenta kada "uđu" u ustanovu koja ima mogućnost za izvođenje pPCI, a vezano za period na koji se odnosi naši podaci (2010. godina) bio je definisan upravo "vremenom od vrata do balona", za koje je preporučeno da ne bude duže od 60 minuta^{6,7}. Iz naših rezultata se vidi da smo dobrom unutrašnjom organizacijom, već u prvoj godini sprovođenja programa pPCI, ostvarili tadašnji preporučeni cilj da uradimo intervenciju u približno zadatom vremenskom okviru od 60 minuta od trenutka ulaska pacijenta u bolnicu.

Napretkom u dijagnostici i lečenju STEMI, mortalitet se u poslednjih nekoliko decenija smanjio sa 30% na manje od 5% ali samo kod onih pacijenata koji nisu bili u kardiogenom šoku¹⁵. Incidencija kardiogenog šoka u AIM se kreće 5-8%, a intrahospitalni mortalitet se procenjuje na oko 50%^{15,16,17,18}. Ako se pogledaju naši rezultati, vidi se da intrahospitalni mortalitet upadljivo raste sa prisustvom i težinom srčane insuficijencije na prijemu (Killip-Kimball klasa): u rasponu od vrlo niske, često i ispod 1% u bolesnika bez ili sa blagom srčanom insuficijencijom, do preko 50% u onih sa kardiogenim šokom. Rezultati lečenja naših bolesnika pokazuju da je u posmatranom periodu, ukupni intrahospitalni mortalitet (4.9%) i mortalitet bolesnika u kardiogenom šoku (54.5%) bio u okviru rezultata koje saopštavaju evropski centri.

Što se tiče upućivanja na hitnu kardiohiruršku intervenciju posle neuspešne pPCI, Singh i saradnici su analizom 6 randomizovanih studija sa pPCI došli do podatka da se učestalost hitne hirurške revaskularizacije miokarda (CABG) posle neuspešne PCI kretala od 0-1% (prosečno 0.31%)¹⁹. U PAMI 2 studiji učestalost hitnog CABG je bila 0.4%²⁰. U ispitivanom periodu nijedan pacijent iz naše ustanove nije bio upućen na hitnu kardiohiruršku proceduru, što je u skladu sa velikim procentom uspešnosti urađenih procedura. Na kraju, analiza intrahospitalnih komplikacija je pokazala da njihova učestalost ne prelazi učestalost koja je opisana u stručnoj literaturi.

Zaključak

Ukupni intrahospitalni mortalitet kod bolesnika sa STEMI koji su lečeni primarnom PCI u prvoj godini sprovođenja programa primarne PCI u Kliničko-bolničkom centru Zemun je bio 4,9%, dok je mortalitet u bolesnika sa kardiogenim šokom bio 54,5%. Ovi rezultati su na nivou rezultata evropskih i američkih centara i ukazuju na visok kvalitet zbrinjavanja bolesnika sa STEMI. Primarne PCI u bolesnika sa STEMI mogu se bezbedno i uspešno izvoditi u centrima koji nemaju sopstvenu kardiohiruršku podršku, na šta ukazuje visok procenat uspešnih intervencija, niska učestalost komplikacija i izostanak potrebe za hitnom hirurškom revaskularizacijom.

Literatura

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72(18):2231-2264.
2. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics -2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-171.
3. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31(8):943-957.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177.

5. Widimsky O, Kristensen SD. Stent for Life Initiative: where are we standing and where are we going? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(1):48–49.
6. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions(EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31(20):2501-2555.
7. ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-segment Elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC); Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-2619.
8. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20(4):457-464.
9. Fazel R, Krumholz HM, Bates ER, et al. Choice of reperfusion strategy at hospitals with primary percutaneous coronary intervention:a National Registry of Myocardial Infarction analysis. *Circulation*. 2009;120:2455-61.
10. Kutcher MA, Klein LW, Ou FS, et al. Percutaneous coronary interventions in facilities without cardiac surgery on site: a report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:16-24
11. Frederick G. Kushner, Mary Hand, Sidney C. Smith Jr, Spencer B. King III, Jeffrey L. Anderson et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: 2205-2241
12. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
13. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127(4):e362-425
14. Nallamothu BK, Normand SL, Wang Y, Hofer TP, Brush JE, Jr, Messenger JC, Bradley EH, Rumsfeld JS, Krumholz HM. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study. *Lancet* 2015;385(9973):1114–1122
15. Thiele H, Allam B, Chatellier G, Schuler G, Lafont A. Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? *Eur Heart J*. 2010;Aug;31(15):1828-35.
16. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction:a population-based perspective. *Circulation* 2009;119:1211-1219
17. Thom T, Haase N, Rosamund W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O’Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DCJ, Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85–151.
18. The TRIUMPH Investigators. Effect of Tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. The TRIUMPH Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2007;297:1657-1666.

19. Singh M, Ting HH, Berger PB, GarrattKN, Holmes DR Jr, Gersh BJ. Rationale for on-site cardiac surgery for primary angioplasty: a time for reappraisal. J Am Coll Cardiol 2002;39:1881-9
20. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Role of cardiac surgery in the hospital phase management of patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2000;85:1292-6.

Autor za korespodenciju:

Prof. dr Aleksandar N. Nešković

Kliničko-bolnički centar Zemun

Vukova 9.

Tel: 064-1216359

Email: neskovic@hotmail.com

Prognostički značaj fosfolipida, slobodnih masnih kiselina i azot-monoksida u dijagnostikovanju malignih nodusa štitaste žlezde

Katarina Banjac¹, Vladimir Samardžić², Milan Obradović¹, Zoran Gluvić², Esma Isenović¹

¹Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku, Institut za nuklearne nauke „Vinča“ - Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

²Kliničko bolnički centar Zemun, Služba endokrinologije, dijabetesa i internističke intenzivne nege, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

Apstrakt

Tiroidni nodusi su najčešća obolenja štitaste žlezde, koja se sa većom učestalošću javljaju kod osoba ženskog pola. Benigni nodusi su daleko učestaliji od malignih, dok među malignim nodusima predominira papilarni tiroidni karcinom. Upravo razlikovanje benignog od malignog tiroidnog nodusa predstavlja značajnu dijagnostičku dilemu za kliničara. Još uvek ne postoji idealan test, metoda ili biomarker koji bi sa velikom sigurnošću ukazao na malignu prirodu tiroidnih nodusa. Utvrđeno je da se tumori štitaste žlezde najčešće razvijaju usled promena u genima čiji su proteinski produkti uključeni u regulaciju mitogenom aktiviranih protein kinaza/ ekstracelularnim signalom aktiviranih protein kinaza i fosfatidilinozitol 3-kinaza/ protein kinaza B signalnih puteva, koji podstiču proliferaciju, a sprečavaju apoptozu. Danas je poznat određen broj tačkastih mutacija i hromozomskih rearanžmana koji su prisutni kod malignih nodusa štitaste žlezde, ali njihova primena u dijagnostici još uvek nije značajna. Fosfolipidi (FL), slobodne masne kiseline (SMK) i azot monoksid (NO) su molekuli značajni za normalno funkcionisanje štitaste žlezde, te se stoga može pretpostaviti da bi promene nivoa prethodno navedenih parametara, kako u serumu tako i u ispirku bioptata nodusa štitaste žlezde, mogle imati prognostički značaj u dijagnostikovanju prirode tiroidnih nodusa.

Ključne reči: tiroidni nodusi, fosfolipidi, slobodne masne kiseline, azot monoksid

The prognostic impact of the phospholipids, free fatty acids, and nitric oxide on malignant thyroid nodule diagnostics

Katarina Banjac¹, Vladimir Samardžić², Milan Obradović¹, Zoran Gluvić², Esma R. Isenović¹

¹Department of Radiobiology and Molecular Genetics, VINČA Institute of Nuclear Sciences - National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

²Zemun Clinical Hospital, Department of Endocrinology, Diabetes and mICU, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

Abstract

Thyroid nodules are among the most common thyroid diseases, with higher female gender prevalence. The crucial clinician's diagnostic dilemma is to distinguish benign and malignant thyroid nodules. Benign nodules are far more common than malignant, while papillary thyroid carcinoma predominates among malignant nodules. There is no unique and completely accurate diagnostic test, method, or even biomarker that would indicate with great certainty the malignant nature of thyroid nodules. Most thyroid tumors developed due to changes in genes, where protein products regulate mitogen activated protein kinase/ extracellular signal-regulated kinases and protein kinase B/ phosphoinositide 3-kinase signaling pathways that stimulate proliferation and inhibit apoptosis of cells. Today, we know a certain number of point mutations and chromosome rearrangements present in malignant tumors, but their diagnostic usage is not significant yet. Phospholipids, free fatty acids, and nitric oxide are essential for the thyroid gland function. Thus, deranged levels of such parameters in serum and thyroid aspiration biopsy washout could have a prognostic impact on malignant thyroid diagnostics.

Keywords: thyroid nodules, phospholipids, free fatty acids, nitric oxide.

Uvod

Nodusi štitaste žlezde se prema Američkoj asocijaciji za štitastu žlezdu (engl. *American Thyroid Association*) definišu kao diskretne lezije u okviru štitaste žlezde, koje se radiološki jasno razlikuju od okolnog parenhima štitaste žlezde¹. Nodusi se morfološki ispoljavaju u različitim veličinama i klasifikuju na: mikronoduse (<10mm) i makronoduse (>10mm). U kliničkom pogledu, nodusi ispoljavaju divergenciju od asimptomatskih, koji se detektuju incidentalno, do nodusa koji se manifestuju sindromom hipo- ili hiperfunkcije štitaste žlezde, kao i sindromom kompresije okolnih struktura (dušnika, jednjaka, velikih krvnih sudova i nerava), kada se i neodložno operativno leče². Etiološki gledano, najčešći oblici nodusa koji se dijagnostikuju su koloidni nodusi, ciste ili tiroiditis (80% slučajeva)³. Potom slede benigne folikulske neoplazme (10-15%), dok se tiroidni karcinomi registruju u 5% slučajeva³. Iako fizičke karakteristike uvek ne ukazuju na prirodu nodusa, tvrdi nodusi često se dovode u vezu sa hroničnim tiroiditisom, kalcifikovanim adenomom ili karcinomom, dok meki nodusi često predstavljaju cistični papilarni tiroidni tumor (PTC)^{4,5}.

Najveća dijagnostička dilema za kliničara je razlika između benignog i malignog tiroidnog nodusa. Benigni tumori su daleko učestaliji od malignih, dok je među malignim najučestaliji papilarni tiroidni karcinom. Za sada ne postoji idealan test, metoda ili biomarker koji bi sa velikom sigurnošću ukazao na malignu prirodu tiroidnih nodusa.

Benigni nodusi štitaste žlezde

Većina hirurški odstranjenih nodusa su u najvećem broju slučajeva koloidni nodusi, bilo da su hipo- ili hipercelularni^{6,7}, a koje karakteriše različita količina koloida i folikulskih ćelija. Benigni tumori-adenomi su epitelnog porekla, jer nastaju od ćelija folikulskog epitela⁸. Folikulski adenomi se javljaju sa manjom učestalošću i predstavljaju lezije folikulskog epitela i karakterišu se dobro razvijenom kapsulom, kao i uniformnom histološkom strukturom koja se jasno može razlikovati od zdravog okolnog tkiva^{6,7}. Adenomi su 10 puta učestaliji od malignih tumora, a među njima je najčešći folikulski adenom⁹. Tiroidne ciste čine oko 25% svih tiroidnih nodusa, a mogu da budu i benigne i maligne³. Makrofolikulski adenomi su veoma slični normalnom tkivu štitaste žlezde i nemaju maligni potencijal¹⁰. Funkcionalni i hiperfunkcionalni nodusi su skoro najčešće po histološkoj prirodi benigne lezije³.

Maligni nodusi štitaste žlezde

Mali procenat mikrofolikulskih adenoma i Hürtle-cell adenoma predstavljaju folikulske karcinome¹¹. PTC je najčešći maligni tumor štitaste žlezde, čije ćelije često imaju velika jedra i prepoznatljivog su izgleda¹². Drugi tipovi malignih tumora štitaste žlezde su medularni i anaplastični tiroidni karcinomi i tiroidni limfomi¹³. Nefunkcionalan ili hipofunkcionalan nodus (koji se javlja sa mnogo većom učestalošću) u 5% slučajeva je malignan³. Hipofunkcionalni nodusi kod pacijenata sa Grejvsovom bolešću su veoma često maligni¹⁴. Verovatnoća da je nodus malignan se povećava sa postojanjem pozitivne porodične anamneze za PTC ili naslednog Gardnerovog sindroma¹⁰. Maligni tumori mogu da budu epitelnog porekla (karcinomi), dok se sa manjom incidencom javljaju maligni tumori poput limfoma i sarkoma, koji su neepitelnog porekla⁸. Maligni epitelni tumori mogu da potiču od folikulskih ili parafolikulskih C-ćelija. Pored najčešćih, papilarnog i folikulskog karcinoma, postoje i anaplastični i medularni, koji imaju agresivniji tok bolesti i lošiju prognozu⁹. Anaplastični karcinom se sastoji uglavnom od nediferentovanih ćelija, koje imaju veoma malu ili nikakvu sličnost sa okolnim tkivom štitaste žlezde, dok medularni karcinom nastaje neoplastičnom transformacijom neuroendokrinih C-ćelija^{5,8}.

Epidemiologija nodusa štitaste žlezde

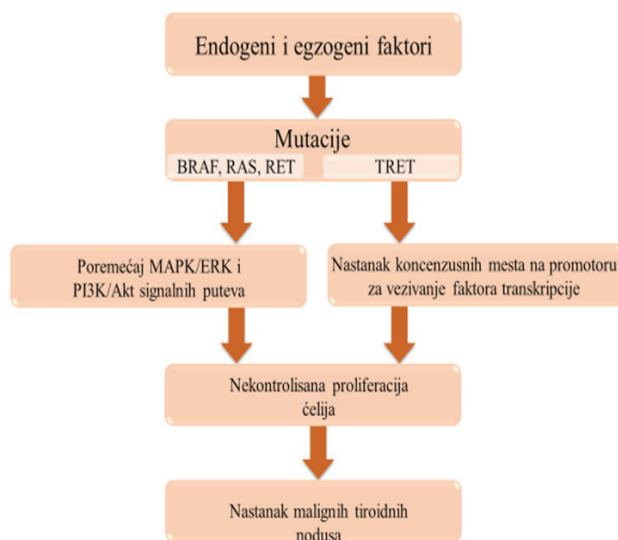
Nodusi štitaste žlezde se češće javljaju kod osoba ženskog pola sa povećanjem učestalosti sa godinama života¹⁵. Rezultati meta-analize pokazuju da se kod oko polovine osoba starijih od 60 godina detektuje tiroidni nodus³. Najčešći maligni tumor štitaste žlezde je PTC i on je tri puta češći kod osoba ženskog nego osoba muškog pola. Nodusi koji se javljaju u kasnijem životnom dobu, posebno kod osoba muškog pola, su u najvećem broju slučajeva maligni. Solidni nodusi, kao i kombinacija solidnih

i cističnih nodusa, su u 5% slučajeva maligni³. Folikularni karcinom, zajedno sa PTC, dijagnostikuje se u 90-95% slučajeva, i predstavljaju dva najčešća tipa malignih tumora štitaste žlezde⁹. Mortalitet od anaplastičnog karcinoma i metastatske medularne neoplazije, posebno one u sklopu naslednih kancer-skih sindroma, koji su relativno male učestalosti, je veoma visok^{5, 10}. Pokazano je da izlaganje zračenju doprinosi nastanku i razvoju malignih tiroidnih nodusa. Pretpostavlja se da je delovanje zračenja na tiroidnu žlezdu potentnijeg učinka u odnosu na ostale organe, što je uzrokovano položajem same žlezde u organizmu i njenom sposobnosti da apsorbira jod¹, što je čini radiosenzitivnom, posebno u ranijoj životnoj dobi¹⁶. Utvrđeno je da se učestalost tiroidnog karcinoma povećala u zadnje četiri decenije, naročito PTC, dok se učestalosti folikularnog, anaplastičnog i medularnog tiroidnog karcinoma nisu značajno promenile¹⁷. Drugi faktori koji mogu uticati na povećanje učestalosti tiroidnog tumora su: povećan indeks telesne mase, pušenje, različiti hemijski agensi i ostali faktori rizika¹⁶. Takođe, veliki uticaj na postojeće epidemiološke podatke ima i činjenica da se kriterijumi za klasifikaciju i dijagnozu tiroidnog karcinoma stalno menjaju^{5, 7, 13}.

Patogeneza/patohistologija nodusa štitaste žlezde

Tumori štitaste žlezde se najčešće razvijaju usled promena u genima čiji su proteinski produkti uključeni u regulaciju mitogen aktiviranih protein kinaza/ ekstracelularnim signalom aktivirana protein kinaza (MAPK/ERK) i fosfatidilinozitol 3-kinaza/ protein kinaza B (PI3K/Akt) signalnih puteva, koji podstiču proliferaciju i sprečavaju apoptozu¹⁸ (Slika 1.). MAPK signalni put dovodi do aktivacije nekoliko proteina, koji kao krajnji rezultat podstiču proliferaciju ćelija¹⁹. Takođe, aktivacija PI3K/Akt signalnog puta inaktivira pro-apoptotske faktore, sprečava apoptozu i podstiče proliferaciju ćelija kroz aktivaciju mTOR signalnog puta¹⁸. Mutacije mogu da se jave u receptorima za faktore rasta, ali s obzirom da su oni eksprimirani samo u neuroendokrinih C-ćelijama, mogu da uzrokuju nastanak medularnog tiroidnog karcinoma^{5, 19}.

Patogeneza PTC najčešće podrazumeva tačkaste mutacije BRAF gena ili hromozomske rearanžmane gena za receptor faktora rasta (RET)²⁰. Navedeni geni su uključeni u regulaciju MAPK/ERK signalnog puta i, usled nekontrolisane aktivacije ove signalne kaskade, mogu da dovedu do prekomerne proliferacije ćelija²⁰. Dodatno, BRAF mutacije su vezane za invazivne i klinički agresivnije PTC¹³. Najčešća tačkasta mutacija BRAF gena uzrokuje zamenu amino kiseline valina glutaminom na poziciji 600, što uzrokuje konstitutivnu dimerizaciju BRAF proteina i hroničnu aktivaciju MAPK/ERK signalnog puta. Takođe, BRAF mutacije su vezane za visoku stopu recidiva tumora štitaste žlezde^{5, 19}.



Slika 1. Patogeneza nodusa štitaste žlezde.

Drugi najčešći događaj vezan za nastanak PTC jeste hromozomski rearanžman u koji je uključen gen RET²⁰, koji rezultuje nastankom himernog gena, izgrađenog od gena koji se konstitutivno eksprimira u folikulskim ćelijama i gena za kinazni domen RET receptora⁷. Proteinski produkt himernog gena se eksprimira u izmenjenim folikulskim ćelijama i podstiče prekomernu aktivaciju MAPK/ERK signalnog puta, odnosno proliferaciju ćelija⁷. Pokazano je da se kod 80% pacijenata sa PTC, koji su prethodno bili izloženi zračenju, javljaju RET rearanžmani²¹. Veoma retko su primećene mutacije TERT gena, koji kodira katalitičku subjedinicu enzima telomeraze. Najčešća mutacija u okviru gena za protein RAS se javlja kod folikulskih tumora štitaste žlezde²². Funkcija RAS proteina je u prenosu informacija sa membranskih receptora na proteine MAPK/ERK i PI3K/Akt signalnog puta. Mutacije TERT gena su češće kod folikulskih tumora štitaste žlezde¹⁹. Kod pacijenata sa anaplastičnim tiroidnim karcinomom su takođe pronađene mutacije u genu za RAD, RAT i TERT^{5, 19}.

Dijagnostikovanje nodusa štitaste žlezde

I pored toga što je neke noduse moguće ustanoviti palpacijom (>1cm), ultrazvučnim pregledom se kod 50% pacijenata sa urednim fizikalnim pregledom vrata ustanovi postojanje tiroidnog nodusa. U svim slučajevima se rade i laboratorijski testovi, odnosno merenje nivoa tirostimulišućeg hormona (TSH), tiroglobulina (TG), antitiroidnih antitela, kao i tumorskih markera (karcinom-embriionalnog antigena (CEA) i kalcitonina). Određivanjem nivoa TSH se može ustanoviti funkcionalni status štitaste žlezde, a indirektno i nodusa – hiper/hipo/eutiroza. Pokazano je da se prisustvo antitela na TG (TGAb) može koristiti kao jedan od indikatora prirode nodusa kod pacijenata. Serumski pacijenata koji su bili pozitivni na TGAb su u značajno većoj meri bili serumski pacijenata sa malignim nodusima. Dodatno, kod ovih pacijenata nivo TSH u serumu je relativno često bio povišen^{5, 23}. Prisustvo antitiroidnih antitela ukazuje na autoimunska etiologiju nodozne tiroidne bolesti. Povišen nivo CEA i kalcitonina ukazuje na mogućnost neuroendokrinog tumora (medularni karcinom štitaste žlezde)³. Većina nodusa se slučajno detektuju primenom ultrazvuka imajući u vidu da je većina pacijenata, sa promenama na štitastoj žlezdi, eutiroidna. Postoje različite karakteristike tiroidnih nodusa, koje su vidljive na ultrazvuku i koje mogu da ukažu na prirodu tih nodusa. Nažalost, ni jedna od tih karakteristika sama po sebi ne ukazuje na potencijalnu malignost ili benignost nodusa, te je stoga za određivanje prirode nodusa potrebno kombinovati različite karakteristike. Ultrasonografsko detektovanje izduženog oblika nodusa, mikrokalcifikacija, nepravilnih ivica i značajne hipoechogenosti ukazuju sa velikom verovatnoćom na malignu prirodu nodusa, dok sunderasta struktura, cističan izgled, pravilne ivice i hiperechogenost najčešće ukazuju na benignu prirodu nodusa. Okruženje nodusa, kao i prokrvljenost mogu da budu dodatne karakteristike pri određivanju njihove prirode⁴. Igljena aspiracija predstavlja metodu koja sa najvećom sigurnošću može da potvrdi prirodu nodusa i njenom upotrebom smanjio se broj tiroidektomija za 50%³. S obzirom da je veoma mali procenat detektovanih nodusa malignan, kako bi se izbegla upotreba invazivnih metoda, potrebno je prepoznati odgovarajuće karakteristike malignih nodusa upotrebom ultrasonografije. U proceni malignosti nodusa, pored prisustva karakteristika koje odgovaraju malignim promenama, neophodno je uključiti i podatke koji se odnose na izlaganje radijaciji, potom podatke iz porodične anamneze o tiroidnim karcinomima i naslednim kancerskim sindromima (tzv. multipla endokrina neoplazija – MEN)⁷. I pored toga što se na osnovu same veličine nodusa ne može predvideti tip tumora, postoji pravilo da nodusi veličine manje od 1cm najverovatnije nisu povezani sa malignim promenama²⁴.

Zasigurno da će izučavanje i primena bioloških markera omogućiti korišćenje, razvijanje i primenu neinvazivnih dijagnostičkih testova za otkrivanje malignih nodusa štitaste žlezde. Danas je poznat određen broj tačkastih mutacija i hromozomskih rearanžmana koji su prisutni kod malignih promena štitaste žlezde, ali njihova upotreba u dijagnostici nije značajna.^{25, 5, 23}

Hormoni štitaste žlezde imaju važnu ulogu u regulaciji metabolizma masti, što je evidentno u različitim patološkim stanjima štitaste žlezde, kada usled poremećenog nivoa hormona dolazi do nastanka dislipidemije²⁶. Određivanje koncentracije fosfolipida (FL) i slobodnih masnih kiselina (SMK) u serumu i ispirku biopata kod pacijenata sa nodoznom bolesti štitaste žlezde moglo bi doprineti dijagnostikovanju prirode nodoznih tiroidopatija.

Masne kiseline. U literaturi je poznato da tumorske ćelije štitaste žlezde pokazuju veću ekspresiju sintaze masnih kiselina (FAS) u odnosu na okolne neizmenjene ćelije, a takođe je pokazano da su visoki nivoi ekspresije FAS povezani sa klinički agresivnijim tipovima tumora štitaste žlezde²⁷. Pretpostavlja se da tumorske ćelije imaju sposobnost da samostalno podstiču ekspresiju FAS, jer bi visoke koncentracije MK inhibirale ekspresiju FAS u normalnom tkivu²⁸. Prekomerna i nekontrolisana ekspresija FAS u tumorskim ćelijama može da ima vitalan značaj za preživljavanje i rast tumora²⁸. S druge strane, u jednoj studiji je pokazano smanjenje koncentracije MK u serumu kod osoba sa tumorom štitaste žlezde u odnosu na eutiroidne pacijente²⁹. U studiji koja je obuhvatila 2000 ispitanika pokazano je da je nivo SMK u serumu pacijenata sa tumorom štitaste žlezde povećan u odnosu na nivo SMK kod zdravih ispitanika³⁰. Rezultati te studije ukazuju na moguću primenu nivoa SMK u serumu kao indikatora prisustva tumora štitaste žlezde^{5, 30}.

Fosfolipidi. FL su sastavni deo ćelijske membrane i uključeni su u procese interakcija ćelije sa spoljašnjom sredinom i drugim ćelijama. S obzirom da su svi ovi procesi veoma važni i kod transformisanih, tumorskih ćelija, pretpostavlja se da bi određeni tipovi FL mogli biti karakteristični za određen tip tumorskih ćelija^{5, 31}. U prilog tome ukazuju rezultati studija u kojima je pokazano da se nivo određenih tipova FL smanjuje u membrani tumorskih ćelija, u odnosu na neizmenjene ćelije štitaste žlezde^{29, 32}.

Azot-monoksid (NO) je regulatorni molekul uključen u brojne biološke procese, uključujući vazodilataciju, neurotransmisiju i imunski odgovor posredovan makrofagima³³. Pokazano je da je ekspresija iNOS povećana u slučaju tiroiditisa, a još značajnije je njegova ekspresija povećana u slučaju tumora štitaste žlezde, što je u direktnoj vezi sa povećavanjem nivoa NO u oba patološka stanja³⁴. Pored toga što učestvuje u normalnim, fiziološkim uslovima, NO utiče na ćelijsku proliferaciju, preživljavanje, apoptozu, migraciju, angiogenezu i druge važne procese u razvoju tumora. Takođe, NO utiče na ekspresiju vaskularnog endotelnog faktora rasta-D (VEGF-D) i CXC hemokinskog receptora 4 (CXCR4). NO povećava ekspresiju VEGF-D, a njegova povećana ekspresija je u korelaciji sa metastaziranjem tumora³⁵. Pokazano je da je ekspresija CXCR4 i VEGF-D u limfnim čvorovima bila u korelaciji sa nivoom nitrotirozina u tkivu štitaste žlezde, koji nastaje tokom NO-posredovane nitracije tirozina, kod pacijenata sa PTC^{5, 35, 36}.

Zaključak

Imajući u vidu da danas nije moguće sa velikom preciznošću odrediti prirodu tiroidnog nodusa, pri čemu je procenat malignih nodusa u okviru veoma učestale nodozne bolesti u populaciji nizak, postoji potreba za pronalaženjem parametra ili grupe parametara koji bi sa velikom sigurnošću mogli potvrditi prirodu nodusa, čime bi se nepotrebnih tiroidektomija znatno smanjio i rad kliničara u značajnoj meri olakšao. Određivanje bazalnih vrednosti FL, SMK, NO, a potom njihovo poređenje po grupama malignih i benignih nodusa bi moglo doprineti odluci kliničara koji su nodusi suspektno ili verovatno maligni. Kombinovanjem serumskih markera i markera iz ispirka bioptata tiroidnih nodusa uz ultrasonografske kriterijume, obezbedio bi najadekvatnije moguće regrutovanje ispitanika za tretman endokrinog hirurga.

Za sada nije potvrđena povezanost između izmenjenog profila FL, SMK, i NO u serumu i ispirku bioptata štitaste žlezde kod pacijenata i prirode nodusa, ali s obzirom da su to molekuli bitni za normalno funkcionisanje štitaste žlezde, vrlo verovatno imaju veliki prognostički značaj u dijagnostikovanju prirode nodusa.

Zahvalnica

Rad je nastao u kolaboraciji Klinike za internu medicinu KBC Zemun i Laboratorije za radiobiologiju i molekularnu genetiku Instituta za nuklearne nauke „Vinča” - Instituta od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, kao deo istraživanja finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
2. Hegedüs L, Bonnema SJ, and Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24(1):102-32.
3. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764-71.
4. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, and Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European Thyroid Journal* 2017;6(5):225-237.
5. Banjac K. Prognostički značaj koncentracije fosfolipida, slobodnih masnih kiselina i nitrita/nitrata iz seruma i ispirka bioptata tiroidnog nodusa u dijagnostikovanju malignih nodusa štitaste žlezde. Master teza. Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu. 2020.
6. Eng CY, Quraishi MS, and Bradley PJ. Management of Thyroid nodules in adult patients. *Head & neck oncology* 2010;2:11-11.
7. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, and Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA* 2018;319(9):914-924.
8. Grimm D. Current Knowledge in Thyroid Cancer-From Bench to Bedside. *International journal of molecular sciences* 2017;18(7):1529.
9. Vuković M, Zorić J, Maletin M, and Lakić T. Papilarni karcinom štitaste žlezde - karakteristike i pridružena patologija. *Medicinski podmladak* 2017;68:7-13.
10. Mazzaferri EL. Management of a Solitary Thyroid Nodule. *New England Journal of Medicine* 1993;328(8):553-559.
11. Braunstein G, Thyroid cancer ed. S. Melmed. 2011.: Springer, Boston, MA. 322.
12. Haymart MR and Esfandiari NH, Incidence and Epidemiology, in Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: A Practical Guide, S.A. Roman, J.A. Sosa, and C.C. Solórzano, Editors. 2017, Springer International Publishing: Cham. p. 1-10.
13. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA, Sigurdson AJ, et al. The Increase in Thyroid Cancer Incidence During the Last Four Decades Is Accompanied by a High Frequency of BRAF Mutations and a Sharp Increase in RAS Mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;99(2):E276-E285.
14. Shi HH and McHenry CR. Coexistent thyroid nodules in patients with graves' disease: What is the frequency and the risk of malignancy? *Am J Surg* 2018;216(5):980-984.
15. Davies L and Welch HG. Current Thyroid Cancer Trends in the United States. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2014;140(4):317-322.
16. Liu Y, Su L, and Xiao H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *International Journal of Endocrinology* 2017;2017:5308635.
17. Kitahara CM and Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology* 2016;12(11):646-653.
18. Riesco-Eizaguirre G and Santisteban P. Molecular biology of thyroid cancer initiation. *Clinical and Translational Oncology* 2007;9(11):686-693.
19. Pozdeyev N, Lund G, and McDermott M, Molecular Pathogenesis of Thyroid Cancer and Oncogenes in Thyroid Cancer. 2016.
20. Nikiforov YE and Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(10):569-80.

21. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, Lacroix L, Vathaire Fd, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 2017;61:180-187.
22. Liu LP, Hao JY, Pan H, Wang C, and Yue P. [Mutation of RAS gene in follicular-differentiated thyroid tumors and its significance]. *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology* 2020;49(3):256-261.
23. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, et al. Thyroglobulin Antibody Is Associated with Increased Cancer Risk in Thyroid Nodules. *Thyroid* 2010;20(8):885-891.
24. Nabhan F and Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocrine-related cancer* 2017;24(2):R13-R26.
25. Cvijić G and Jasnić N, *Osnovi endokrinologije* ed. J. Đorđević, V. Popović-Brkić, and E. Isenović. 2017, Beograd Alta Nova
26. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, and Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14(1):39-55.
27. Flavin R, Peluso S, Nguyen PL, and Loda M. Fatty acid synthase as a potential therapeutic target in cancer. *Future Oncology* 2010;6(4):551-562.
28. Kuhajda FP. Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology. *Nutrition* 2000;16(3):202-8.
29. Das SC and Isichei UP. Serum and thyroid tissue lipids in patients with thyroid tumors in euthyroidism. *Indian J Exp Biol* 1989;27(6):538-44.
30. Zhang L, Han L, He J, Lv J, Pan R, and Lv T. A high serum-free fatty acid level is associated with cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146(3):705-710.
31. Bandu R, Mok HJ, and Kim KP. Phospholipids as cancer biomarkers: Mass spectrometry-based analysis. *Mass Spectrometry Reviews* 2018;37(2):107-138.
32. Moka D, Dietlein M, Schicha H, Raffelt K, and Hahn J. Differentiation between healthy thyroid remnants and tumor tissue after radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma using in-vitro phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. in *Radioactive isotopes in clinical medicine and research Final Programme and Abstracts Book*. 2002. Austria.
33. Lala PK and Chakraborty C. Role of nitric oxide in carcinogenesis and tumour progression. *The Lancet Oncology* 2001;2(3):149-156.
34. Mardente S, Zicari A, Consorti F, Mari ED, Vito M, Leopizzi M, et al. Cross-talk between NO and HMGB1 in lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer *Oncology Reports* 2010;24:1455-1461.
35. Nakamura Y, Yasuoka H, Zuo H, Takamura Y, Miyauchi A, Nakamura M, et al. Nitric oxide in papillary thyroid carcinoma: induction of vascular endothelial growth factor D and correlation with lymph node metastasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1582-5.
36. Yasuoka H, Kodama R, Hirokawa M, Takamura Y, Miyauchi A, Sanke T, et al. CXCR4 expression in papillary thyroid carcinoma: induction by nitric oxide and correlation with lymph node metastasis. *BMC cancer* 2008;8:274-274.

Autor za korespondenciju:

Doc. dr Zoran Gluvić, naučni saradnik,

KBC Zemun, Klinika za internu medicinu, Služba endokrinologije, dijabetesa i internističke intenzivne nege, Vukova 9, 11080 Zemun

Telefon: +381 11 3772 759, +381 11 3772 715

Email: zoranglusic@yahoo.com

Hirurški pristup u laparskopskoj hirurgiji kolorektalnog karcinoma

Aleksandar Lazic¹, Dejan Stevanovic^{1,2}, Nebojsa Mitrovic^{1,2}, Damir Jasarovic^{1,2}, Srdjan Milina¹, Dimitrije Surla¹, Aleksandar Ivkovic¹, Darko Bajec¹, David Martinovic¹, Dragoš Stojanovic^{1,2}

¹Clinical Hospital Centar Zemun, Surgery Clinic, Belgrade, Serbia

²Medical Faculty of Belgrade, University of Belgrade

Apstrakt

Klasična hirurgija kolorektalnog karcinoma je više decenija unazad smatrana za zlatni standard u hirurškom lečenju ove bolesti. Napretkom tehnologije i savremene medicine dolazi do nastanka i progresije minimalno invazivne hirurgije u lečenju ovog maligniteta. Hirurški postupci se razlikuju u odnosu na lokalizaciju tumora, kao i u odnosu na puteve hematogenog i limfogenog širenja bolesti. Ove hirurške procedure se primenjuju u istom obimu prilikom i klasične i laparskopske hirurgije. U pogledu indikacija za laparskopski pristup u elektivnom lečenju kolorektalnog karcinoma, nema razlika u odnosu na klasičnu kolorektalnu hirurgiju. Specifičnost metode rada i vizuelizacije u laparskopskoj hirurgiji kolorektuma razvio je postojanje dva karakteristična pristupa: a) lateralni pristup je preuzet iz klasične-otvorene kolorektalne hirurgije („*lateral-to medial approach*“). On odražava da sama operacija počinje odvajanjem i preparacijom pripadajućeg lateralnog peritoneuma od kolona (rektuma), a tek potom se pristupa vaskularnim strukturama sa medijalne strane; b) medijalni pristup (*medial-to-lateral approach*), je pristup gde nakon kreiranja pneumoperitoneuma i pristupa abdomenu, operacija započinje preparacijom vaskularnih elemenata (a.mesentericae inferior i v.mesenterice inferior, na primer), a tek potom se pristupa lateralnom pripadajućem peritoneumu. Većina laparskopskih hirurga primenjuje više medijalni pristup imajući u vidu brojne prednosti ovog pristupa u odnosu na medijalni koje su dokazane u komparativnim analizama ova dva pristupa na velikom uzorku pacijenata. Istovremeno, ove studije nisu pokazale statistički značajne razlike u odnosu na

Surgical approach in laparoscopic colorectal cancer surgery

Aleksandar Lazic¹, Dejan Stevanovic^{1,2}, Nebojsa Mitrovic^{1,2}, Damir Jasarovic^{1,2}, Srdjan Milina¹, Dimitrije Surla¹, Aleksandar Ivkovic¹, Darko Bajec¹, David Martinovic, Dragoš Stojanovic^{1,2}

¹Clinical Hospital Center Zemun, Surgery Clinic, Belgrade, Serbia

²Medical Faculty of Belgrade, University of Belgrade

Abstract

Classical colorectal cancer surgery has been considered the gold standard in the surgical treatment of this disease for decades. Advances in technology and modern medicine have led to the emergence and progression of minimally invasive surgery in the treatment of this malignancy. Surgical procedures differ in relation to the localization of the tumor, as well as in relation to the pathways of hematogenous and lymphogenic spread of the disease. These surgical procedures are applied to the same extent during both classical and laparoscopic surgery. Regarding the indications for the laparoscopic approach in the elective treatment of colorectal cancer, there are no differences compared to classical colorectal surgery. The specificity of the method of work and visualization in laparoscopic colorectal surgery has developed the existence of two characteristic approaches: a) the lateral approach is taken from the classical-open colorectal surgery (“*lateral-to medial approach*”). It implies that the operation itself begins with the separation and preparation of the adjacent lateral peritoneum from the colon (rectum), and only then is the vascular structures approached from the medial side; b) medial-to-lateral approach, is an approach where after the creation of the pneumoperitoneum and access to the abdomen, the operation begins with the preparation of vascular elements (a.mesentericae inferior and v.mesenterice inferior, for example), and only then access to the lateral associated peritoneum. Most laparoscopic surgeons apply a more medial approach given the numerous advantages of this approach over the medial one that have been proven in comparative analyzes of these two approaches on a large sample of patients. At the same time, these studies

postoperativne komplikacije, mortalitet i stopu recidiva maligne bolesti između ova dva pristupa.

Ključne reči: kolorektalni karcinom, laparoskopija, medijalni pristup, lateralni pristup

did not show statistically significant differences in terms of postoperative complications, mortality, and malignant recurrence rate between the two approaches.

Key words: colorectal cancer, laparoscopy, medial approach, lateral approach

Uvod

Kolorektalni karcinom je treći karcinom po učestalosti kod muškaraca (746.000 obolelih godišnje, 10% od ukupnog broja obolelih od karcinoma) i drugi po učestalosti kod žena (614.000 obolelih godišnje, 9,2% od ukupnog broja obolelih). Zastupljen je u 8,5% svih obolelih od malignih tumora u svetu¹. Karcinom kolorektuma je prema standardizovanim stopama incidencije (17,3/100.000) treći uzrok obolevanja u svetu, iza karcinoma pluća (23/100.000) i karcinoma dojke (20,1/100.000)². Procenjuje se da oko 1,2 miliona ljudi godišnje oboli od kolorektalnog karcinoma (što čini oko 9,8% svih oboljelih od malignih bolesti)³. Godišnje u svetu, od kolorektalnog karcinoma umre oko 609 000 osoba, što je oko 8% svih umrlih od malignih neoplazmi. Standardizovane stope incidencije za kolorektalni karcinom u Centralnoj i Istočnoj Evropi (25,5/100.000) su manje od stopa zabeleženih u Severnoj (30,5/100.000), Zapadnoj (33,1/100.000) i Južnoj Evropi (31,1/100.000)^{1,2,3}. Maligni tumori u Srbiji predstavljaju drugi vodeći uzrok obolevanja, iza kardiovaskularnih oboljenja⁴.

Klasična hirurgija kolorektalnog karcinoma je više decenija unazad smatrana za zlatni standard u hirurškom lečenju ove bolesti. Napretkom tehnologije i savremene medicine dolazi do nastanka i progresije minimalno invazivne hirurgije u lečenju ovog oboljenja. Tako je 1991 godine M.Jacobs uradio prvu nisku resekciju rektuma sa totalnom mezorektalnom ekscizijom laparoskopskim pristupom. 1985. godine nemački hirurg Gerhard Bues (Gerhard Buess) uvodi transanalnu endoskopsku mikrohirurgiju (TEM) u kolorektalnu hirurgiju⁵.

Pojavom novih minimalno invazivnih procedura u lečenju kolorektalnog karcinoma, publikovani su brojni radovi na ovu temu koji su pokazali unapređenje kvaliteta operativne tehnike, a pogotovo prednost u ranom postoperativnom oporavku nakon ovog tipa operativnog lečenja^{6,7,8,9,10,11}. Sam početak laparoskopski asistirane kolorektalne hirurgije je bio obećavajući, rađene su studije koje su potvrdile da je ovakav tip hirurgije manje traumatičan u odnosu na otvorenu hirurgiju. Leung i saradnici su u svojoj studiji ispitivali sistemski odgovor citokina nakon laparoskopski asistirane i klasične resekcije rektosigmoidnog karcinoma kod 34 pacijenta. Dobili su rezultate da je trauma tkiva, koja se ogleda u odgovoru citokina, manja nakon laparoskopski asistirane operacije¹².

Teoretska prednost kod laparoskopskih operacija kolorektalnog karcinoma u odnosu na klasične operacije su manja bolnost operativnih rana, samim tim i manja upotreba analgetika, brže uspostavljanje crevne peristaltike i započinjanje peroralnog unosa, manji procenat infekcija operativnih rana, brža mobilizacija i kraća hospitalizacija pacijenata. Ove navedene prednosti se odnose na rani postoperativni oporavak, uradjene su brojne studije i u toku su studije koje ispituju da li je laparoskopska hirurgija došla otvorenoj hirurgiju u mogućnosti adekvatne onkološke radikalnosti, što je u suštini od najveće važnosti^{13,14,15,16}.

Vrste hirurških procedura kod kolorektalnog karcinoma

Hirurški postupci se razlikuju u odnosu na lokalizaciju tumora, kao i u odnosu na puteve hematogenog i limfogenog širenja bolesti¹⁷. Ove hirurške procedure se primenjuju u istom obimu prilikom i klasične -otvorene i laparoskopske hirurgije. Tipovi resekcije kolorektuma su ilustrativno prikazani na Slici 1.

Desna hemikolektomija – podrazumeva resekciju delova debelog creva koji opskrbljuje gornja mezenterična arterija (resekcija cekuma, ascendentnog kolona i segmenta poprečnog kolona sa tumorom). Ligiranje pripadajućih grana gornje mezenterične arterije (ileokolične, desne količne arterije i desne grane srednje količne arterije) uz pratećene vene, kao i odgovarajuća limfadenektomija.

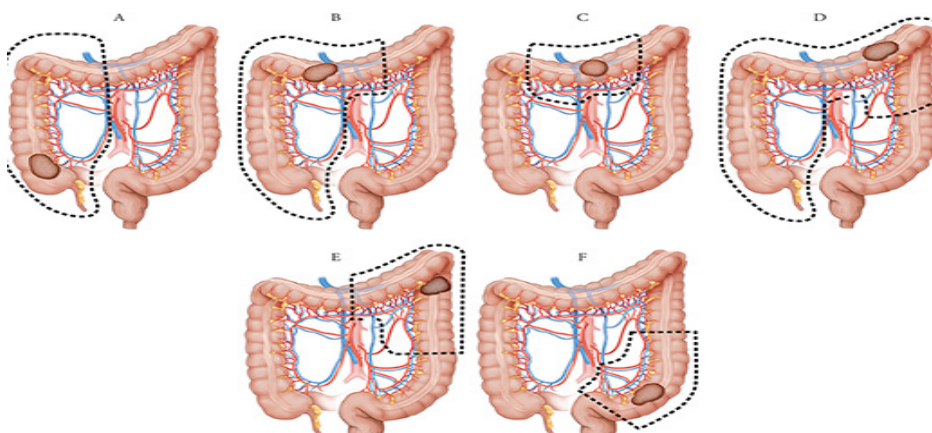
Proširena desna hemikolektomija – resekcija cekuma, ascendentnog kolona i poprečnog kolona sa tumorom i descedensa uz ligiranje srednje količne arterije u celosti sa pratećim venama.

Leva hemikolektomija – podrazumeva resekciju delova debelog creva koji opskrbljuje gornja i donja mezenterična arterija (dela poprečnog, descendentnog i sigmoidnog kolona sa tumorom); ligiranje donje mezenterične arterije na ishodištu iz aorte, podvezivanje donje mezenterične vene ispod donje ivice pankreasa, uz pripadajuću limfadenektomiju.

Proširena leva hemikolektomija – resekcija poprečnog kolona, descendentnog kolona i sigmoidnog kolona sa tumorom; Uz ligiranje srednje količne arterije i vene na ishodištu iz gornje mezenterične arterije i vene, uz pripadajuću limfadenektomiju.

Totalna kolektomija – resekcija cekuma, ascendentnog, poprečnog, descendentnog i sigmoidnog kolona sa tumorom; podvezivanje ileokolične, desne i srednje količne arterije sa pratećim venama; podvezivanje donje mezenterične arterije na ishodištu iz aorte, podvezivanje donje mezenterične vene ispod donje ivice pankreasa, kao i pripadajuća limfadenektomija.

Resekcija rektuma po Hartmanu podrazumeva resekciju rektuma i mezorektuma, distalni kraj rektuma se slepo zatvara šavovima, a proksimalno se kreira terminalna kolostomija koja po svom karakteru ne mora biti trajna (moguća je kasnija rekonstrukcija).



Slika 1. Tipovi resekcije kolorektuma a. desna hemikolektomija, b. proširena desna hemikolektomija, c. resekcija transversalnog kolona, d. proširena desna hemikolektomija sa resekcijom slezinske flekture kolona e. leva hemikolektomija f. resekcija sigmoidnog kolona

Sfinkter prezervirajuće operacije bez potrebe za kreiranjem trajne stome su visoka i niska prednja resekcija rektuma.

-**Prednja gornja resekcija rektuma** je indicirana kod karcinoma proksimalne trećine rektuma i podrazumeva resekciju dela rektuma, transekciju mezorektuma i uspostavljanje anastomoze između preostalog dela rektuma i kolona.

-**Niska prednja resekcija** je indicirana kod karcinoma donje trećine rektuma i podrazumeva resekciju rektuma, totalnu eksciziju mezorektuma (TME) i kreiranje anastomoze između analnog kanala i kolona.

Abdomino-perinealna amputacija rektuma po Milesu se primenjuje prilikom veoma niskih karcinoma rektuma na 3 cm od anokutane linije (Slika 2.). Tom prilikom se učini totalna amutacija rektuma

uz totalnu mezorektalnu eksziju rektuma i izvođenje terminalne sigmoidostome. Tokom ove operacije iamo dva akta: 1. abdominalni- laparoskopski i 2. perinealni.



Slika 2. Prednja niska resekcija rektumasa primarnom anastomozom i abdominoperinealna resekcija rektuma po Milesu

Hirurgija kolorektalnog karcinoma klasičnim putem

Najčešće se primenjuju tri standardne incizije: medijalna, transrektalna i paramedijalna incizija. Medijalna laparotomija je najčešće korišćen pristup u kolorektalnoj hirurgiji. Njena ekstenzivnost zavisi od lokalizacije malignog procesa. Prednosti medijalne laparotomije su što se izvodi jednostavno, bez oštećenja inervacije trbušnog zida, dobra preglednost operativnog polja i sigurno zatvaranje operativne rane.

U zavisnosti od lokalizacije malignog procesa možemo koristiti:

- a. Levi kolon, sigmoidni kolon i rektum: donju medijalnu laparotomiju uz eventualno proširenje reza levo uz pupak prema gore nekoliko centimetara
- b. Desni i levi kolon: gornja medijalna laparotomija uz eventualno proširenje reza nekoliko centimetara uz pupak prema dole.

Komplikacije klasične kolorektalne hirurgije:

- rane komplikacije : Poremećaji operativne rane
Insuficijencija anastomozne linije
Poremećaj uspostavljanja peristaltike
Krvarenje
- kasne komplikacije :Stenoze anastomozne linije
Recidiv maligne bolesti
Poremećaj mikcije i seksualne funkcije

Hirurgija kolorektalnog karcinoma laparoskopskim putem

Stalnim unapređenjem savremene medicine, kao i tehnologije teži se što bržem oporavku pacijenata, kao i smanjenju postoperativnog morbiditeta i mortaliteta. Sve gore navedeno je dovelo do ekspanzije laparoskopske hirurgije kolorektalnog karcinoma¹⁸. Obučavanjem hirurških timova i ovladavanje laparoskopskim tehnikama, dovelo je povećanja indikacija za laparoskopsku hirurgiju kolorektalnog karcinoma. Laparoskopski asistirana hirurgija kolorektalnog karcinoma se nametnula kao glavni izbor u minimalno invazivnoj hirurgiji kolorektuma. U pogledu indikacija za laparoskopski pristup u elektivnom lečenju kolorektalnog karcinoma, nema razlika u odnosu na klasičnu kolorektalnu hirurgiju.

Specifičnost preoperativne pripreme:

Uvođenjem laparoskopske hirurgije u operacije kolorektalnog karcinoma uslovalo je razvoj ERAS (*Enhanced recovery after surgery*) protokola, koji se primenjuju preoperativno, intraoperativno i postoperativno. Ovi protokoli imaju za cilj brzu preoperativnu pripremu, kraću i sigurniju operaciju i brzi oporavak i kraće vreme hospitalizacije i rekovalescencije pacijenata operisanih laparoskopskim putem zbog kolorektalnog karcinoma [19]. Jedna od veoma značajnih stavki u preoperativnoj pripremi kolona za laparoskopsku operaciju kolona je oboležavanje ili takozvano mapiranje patoloških promena na kolorektumu. Obzirom na izostanak mogućnosti manuelne palpacije tumora kolona, pogotovo ukoliko tumor nije vidljiv na serozi, postoji potencijalna opasnost od resekcije pogrešnog segmenta kolorektuma. Sa obzirom na tu činjenicu, neophodno je preoperativno uraditi fleksibilnu kolonoskopiju i jasno obeležiti promene – to je moguće uraditi takozvanom tetovazom upotrebom npr. Indigo mastila ili neke druge boje, mogu se koristiti titanijumski klipsevi, ako postoji primena rendgenskog aparata u toku operacije. Za neke lokalizacije tumora ne treba koristiti mapiranje, npr. lokalizacija tumora u blizini ileocekalne valvule.

Specifičnost anesteziološkog pristupa:

Jedna od bitnih razlika između klasične i laparoskopske kolorektalne hirurgije, jeste duže trajanje operacije kod laparoskopskog pristupa. Samim tim povećava se količina anestetika koji se koriste u toku operacije. Činjenicom da se usavršavanjem hirurga i članova operativnog tima, kao i napredovanjem tehnologije, znatno smanjuje dužina operativnog lečenja, ide u prilog rešavanja ovog problema. Uticaj kreiranja pneumoperitoneuma može pogoršati kardiovaskularnu i respiratornu funkciju. Smatra se da primena ugljendioksida za kreiranje pneumoperitoneuma dovodi do njegove apsorpcije i samim tim dovodi do sistemske acidoze, hiperkapnije i sledstvenih posledica, pogotovo kod pacijenta koji već imaju prateća kardiopulmonalna oboljenja i samim tim smanjenu mogućnost kompenzovanja hiperkapnije. Pneumoperitoneum sam po sebi povećava intraabdominalni pritisak (dovodi do abdominalne tamponade) i dovodi do smanjenja venskog dotoka. Kod pacijenata koji su ASA I-II skor, hemodinamski i cirkulatorni efekti pri pneumoperitoneumu od 12-14 mm Hg su klinički irelevantni. Međutim, kod pacijenata ASA III-IV su izraženi, tako da je potrebno preoperativno, intraoperativno i postoperativno sprovoditi dodatne mere u cilju zaštite pacijenata od dejstva pneumoperitoneuma¹⁹.

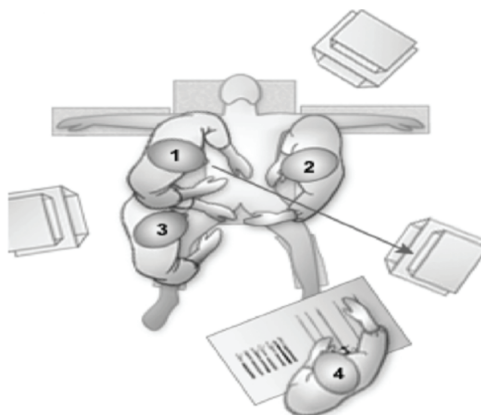
Specifičnost laparoskopske opreme:

Laparoskopska oprema podrazumeva:

- a. 10mm (0 i 30 stepeni) laparoskop i u zavisnosti od preference hirurga.
- b. Laparoskopske ultrazvučne makaze
- c. Vaskularni i crevni stapleri
- d. laparoskopski stub

Laparoskopske procedure na levom kolonu i rektumu:

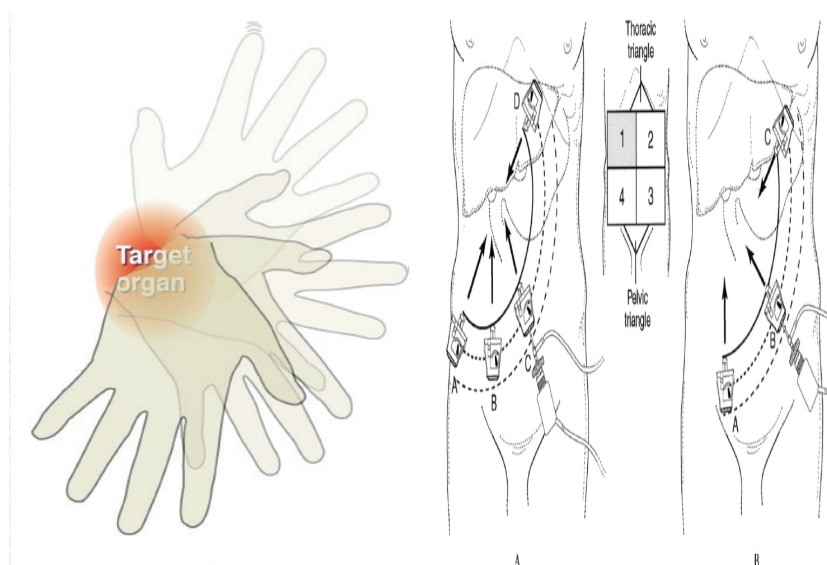
Pacijentove noge su razmaknute i fiksirane kaiševima. Po potrebi se postavljaju držači za ramena. Desna ruka je položena i fiksirana uz telo, a leva je odmaknuta. Monitor je postavljen pored pacijentove leve noge. Operator i asistent koji vodi optiku sa kamerom se nalazi na desnoj strani, dok se prvi asistent i instrumentarka nalaze na levoj strani pacijenta. Većina iskusnih stručnjaka u laparoskopskoj kolorektalnoj hirurgiji koristi 5 troakara. Postavljanje troakara: Iznad ili ispod pupka kreira se pneumoperitoneum i plasira troakar za optiku. Desno za tri poprečna prsta paraumbilikalno plasira se radni troakar od 12 mm. Levo na polovini linije koja spaja spinu ilijaku i pupak – troakar od 10 mm. Levo za tri poprečna prsta paraumbilikalno-troakar od 10 mm.



Slika 3. Raspored operativnog tima i opreme prilikom laparoskopskih operacija na levom kolonu i rektumu

Laparoskopske procedure na desnom kolonu:

Pacijentove noge su primaknute i fiksirane kaiševima. Po potrebi se postavljaju držači za ramena. Desna ruka je položena i fiksirana uz telo, a leva je odmaknuta. Monitor je postavljen sa pacijentove desne strane u nivou ispod ramena. Operator i asistent koji vodi optiku sa kamerom se nalazi na levoj strani, dok se prvi asistent i instrumentarka nalaze na desnoj strani pacijenta. Većina iskusnih stručnjaka u laparoskopskoj kolorektalnoj hirurgiji koristi 4 troakara. Postavljanje troakara: Iznad ili ispod pupka kreira se pneumoperitoneum i plasira 10-12mm troakar za kroz koji se potom uvodi optika. Levo za tri poprečna prsta paraumbilikalno plasira se radni troakar od 12 mm. Desno na polovini linije koja spaja spinu ilijaku i pupak – troakar od 10 mm. Desno za tri poprečna prsta paraumbilikalno-troakar od 10 mm. Naravno, u zavisnosti od preferenci hirurga, moguće su i modifikacije postavljanja troakara. Treba imati na umu da se i u laparoskopskoj kolorektalnoj hirurgiji prilikom plasiranja troakara potuže pravilo šake raširenih prstiju (Slika 4.), gde vrhovi prstiju su mesta paliranja torakara a target organ je na mestu korena šake²⁰.



Slika 4. Pravilo raširene šake i target organa i njegova primena na tumor hepatične fleksure

Kreiranje pneumoperitoneuma je moguće na dva načina: uz pomoć Verešove igle- takozvano kreiranje „na slepo“- zatvoren metod, kao i kreiranje pod kontrolnom oka uz preparaciju i otvoren pristup u abdominalnu duplju. Ekstrakcija preparata se može vršiti na više načina, obično se vrši minilaparotomijom na mestu ranije postavljenih troakara. Za desni kolon preparat se vadi u poziciji umbilikalnog porta, dok za levi kolon i rektum u poziciji suprapubično ili umbilikalno.

Komplikacije laparoskopske kolorektalne hirurgije

Uz gore navedene komplikacije u klasičnoj kolorektalnoj hirurgiji, možemo dodati komplikacije koje su inače prisutne u laparoskopskim operacijama^{21,22}. Ove komplikacije možemo podeliti na tri grupe:

Specifične komplikacije koje su vezane za samu operativnu tehniku i mogućnost operativne traume okolnih struktura- najčešće komplikacije su vezane za plasiranje primarnog toakara (povrede krvnog suda, creva ili parenhimatoznog organa)

Lokalne komplikacije: u smislu komplikacije operativnih rana- infekcija operativne rane.

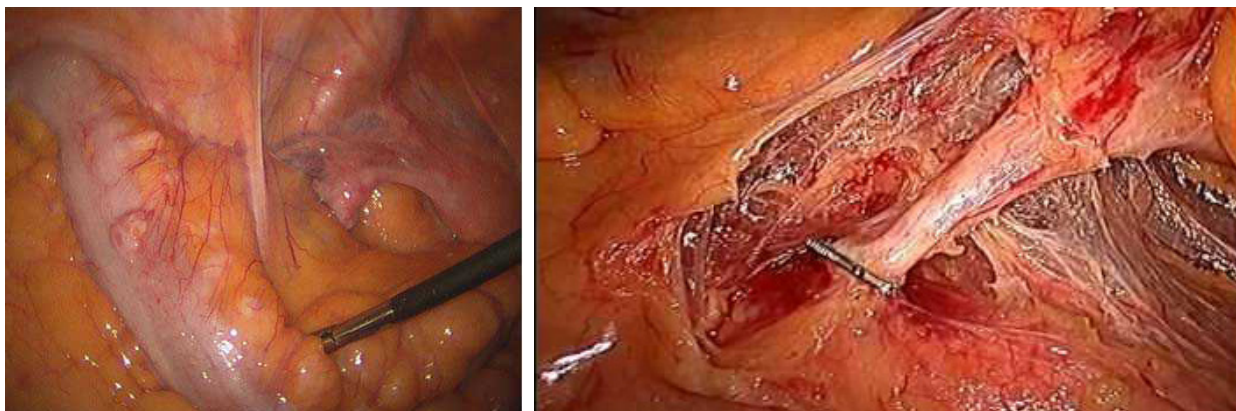
Opšte komplikacije: respiratorne i kardiovaskularne komplikacije, koje su naročito izražene kod postavljanja pacijenta u Trendelenburgov položaj.

Specifičnost metode rada i vizuelizacije u laparoskopskoj hirurgiji kolorektuma je postojanje dva karakteristična pristupa:

Lateralni pristup: preuzet iz klasične-otvorene kolorektalne hirurgije „lateral-to medial approach“. On odrazumeva da sama operacija nakon kreiranja pneumoperitoneuma i pristupa abdomenu započinje odvajanjem i preparacijom pripadajućeg lateralnog peritoneuma od kolona (rektuma), a tek potom se pristupa vaskularnim strukturama sa medijalne strane²³.

Medijalni pristup: odnosno medial-to-lateral approach, koji je razvijen od strane Milsoma i njegovih kolega 1994 godine. U ovom pristupu, nakon kreiranja pneumoperitoneuma i pristupa abdomenu, operacija započinje preparacijom vaskularnih elemenata na primer a. mesentericae inferior i v. mesenterice inferior, a tek potom se pristupa lateralnom pripadajućem peritoneumu. Milsom i kolege su u svojoj studiji hteli da ispituju da li ovaj laparoskopski pristup zadovoljava onkološku radikalnost[24] Studija je rađena na devet kadavera i izvedena je proktosigmoidektomija uz pomoć ovog pristupa. Princip pristupa je bio da se prvo identifikuju i ligiraju pripadajuće vaskularne strukture donjeg mezenteričnog sliva uz aortu, a tek nakon ovog koraka je urađena kompletna mobilizacija sidmoidnog i descendnog kolona. Dobijeni su rezultati da je prosečna dužina preparata bila 53 cm (opseg 45-80cm) i da je prosečan broj uklonjenih limfnih čvorova bio 15 (opseg 11-20). Nakon toga je urađena autopsija, verifikovana je dužina preostalnog dela a. mesenterice inferior uz aortu manja od 1,5cm. Zaključak studije je bio da upotreba ove laparoskopske tehnike zadovoljava onkološke hirurške principe.

Nakon ove studije urađeno je studija koje su ispitivale medijalni i lateralni laparoskopski pristup u kolorektalnoj hirurgiji (Slika5.). Konsenzusom iz 2004 godine, od strane The European Association of Endoscopic Surgeons (EAES) je doneta preporuka da se koristi medijalni pristup za disekciju mezokolona, međutim moramo napomenuti da su se eksperti ovim konsenzusom izjasili da je to njihova preporuka i da nije zasnovana na kliničkim dokazima, kao i da se savetuje da hirurzi treba da vladaju sa oba pristupa²⁵. Komparacijom ova dva pristupa, ako se osvrnemo na brojne studije dobili smo različite rezultate.



Slika 5. Lateralni i medijalni pristup u laparoskopskoj hirurgiji prilikom resekcije sigmoidnog kolona.

U studiji Rotholza i kolega, koja je urađena na 202 laparoskopske kolektomije, dobijene su razlike u ispitivanim pristupima u smislu signifikantno kraćoj dužini operacije i bržem uspostavljanju peristaltike kod medijalnog pristupa, kao i većem procentu konverzije kod pacijenta sa levom hemikolektomijom operisanih lateralnim pristupom. U odnosu na ostale analizirane podatke, nije verifikovana razlika u broju uklonjenih limfnih nodusa i dužini uklonjenog preparata²⁶.

U retrospektivnoj kohortnoj studiji od strane Hussaina i saradnika²⁷ je ispitivan uticaj medijalnog i lateralnog pristupa na kratkoročni i onkološki ishod u laparoskopskoj kolorektalnoj hirurgiji. Ova studija je obuhvatila 126 pacijenta, od čega je 58 pacijenata operisano medijalnim pristupom, dok je 68 pacijenta operisano lateralnim pristupom. Dobijene su razlike u dužini trajanja operacije za desnu hemikolektomiju, gde je prosečno trajanje operacije bilo 186 minuta za medijalni pristup, dok je za lateralni 176 minuta. Za prednju resekciju rektuma prosečna dužina trajanja operacije za medijalni pristup je 288 minuta, dok za lateralni pristup 242 minuta. Vreme trajanja operacije leve hemikolektomije za medijalni pristup je 244minuta, dok za lateralni pristup je 186 minuta. Što se tiče broja uklonjenih limfnih nodusa, nije bilo statistički značajne razlike, međutim medijalnim pristupom je uklonjeno prosečno 17, dok lateralnim 14 limfnih nodusa. Takođe što se tiče postoperativnih komplikacija, postojala je statistički značajna razlika, gde je manji broj komplikacija verifikovan kod medijalnog pristupa. Ispitivanjem vremena preživljavanja i njegovim praćenjem u periodu i do 1334 dana, nije verifikovana statistički značajna razlika.

U randomizovanoj kontrolisanoj studiji koja je obuhvatila 67 pacijenta, Lianga i kolega, dobijeni su rezultati u korist medijalnog pristupa u smislu kraćeg operativnog vremena, kao i manjeg inflamatornog odgovora u odnosu na lateralni pristup. Verifikovan je veći porast vrednosti CRP i sedimentacije u lateralnom pristupu, dok su vrednosti odnosa CD4/CD8 limfocita bile slične. Nije verifikovana statistički značajna razlika u broju uklonjenih limfnih nodusa. Takođe je ovom studijom ispitivan onkološki rezultat oba pristupa, nije nađena razlika u eventualnom recidivu tumora u toku prosečnog 32 mesecnog praćenja pacijenata (od 24-54meseca opseg praćenja)²⁸. Studijom Poona i saradnika, koja je obuhvatila 196 pacijenata, su dobijeni rezultati da je medijalni pristup povezan sa signifikantno manjim gubitkom krvi, kraćim vremenom hospitalizacije, kao i većim brojem uklonjenih limfnih nodusa (12, naspram 10 lateralnim pristupom), takođe je verifikovano i ranije uspostavljanje peristaltike²⁹. Sistematskim pregledom i meta analizom Dinga i saradnika, koja je obuhvatila i prethodno navedenu studiju Poona i saradnika, kao i još 4 kohortne studije sa ukupno obuhvaćenih 881 pacijenata, su dobijeni rezultati da je značajno manja stopa konverzije, gubitaka krvi i dužine trajanja operacije kod medijalnog pristupa. Dobijen je i podatak da je manji broj prosečno uklonjenih limfnih nodusa medijalnim pristupom, tako da su postavili pitanje onkološke sigurnosti medijalnog pristupa. U odnosu na postoperativne komplikacije, mortalitet i stopu recidiva nije nađena statistički značajna razlika³⁰. U još

jednoj meta-analizi od strane Hajibandeha i saradnika, koja je ispitivala pristupe u lapararoskopskoj kolorektalnoj hirurgiji i obuhvatila je 1477 pacijenta dobijeni su rezultati da je medijalni pristup povezan sa značajno manjom stopom konverzije, kraćim vremenom operacije, kao i kraćim vremenom hospitalizacije. Analizom nije dobijena razlika u broju prosečno uklonjenih limfnih nodusa posmatrajući oba pristupa uopšteno, međutim analizom urađenom izdvojeno za levu hemikolektomiju, dobijaju se rezultati u korist lateralnog pristupa. Takođe je verifikovano postojanje manjeg broja komplikacija medijalnim operativnim pristupom³¹.

Literatura

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* 2015; 136(5):E359-86.
2. Benson AB. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectum cancer. *JMCP* 2007; 13: 5-18.
3. Institut za javno zdravlje Srbije „Jovan Jovanović Batut“ Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji, 2009. Beograd:Institut za javno zdravlje, 2011.
4. Krivokapić Z. Karcinom rektuma. Beograd: Zavod za udžbenike, 2012.
5. Buess GF, Misra MC, Bhattacharjee HK, Becerra Garcia FC, Bansal VK, Bermudez JR. Single-port surgery and NOTES: from transanal endoscopic microsurgery and transvaginal laparoscopic cholecystectomy to transanal rectosigmoid resection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2011;21(3):e110-9.
6. Zucker KA, Pitcher DE, Martin DT, Ford RS. Laparoscopic-assisted colon resection. *Surg Endosc* 1994; 8:12-18.
7. Dean PA, Beart RW Jr, Nelson H, Elftmann TD, Schlinkert RT. Laparoscopic-assisted segmental colectomy: early Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:834-840.
8. Monson JRT, Darzi A, Carey PD, Guillou PJ. Prospective evaluation of laparoscopic-assisted colectomy in an unselected group of patients. *Lancet* 1992; 340:831-833.
9. Phillips EH, Franklin M, Carroll BJ, Fallas MJ, Ramos R, Rosenthal D. Laparoscopic colectomy. *AnnSurg*1992;216:703-707.
10. Ballantyne GH. Laparoscopic-assisted colorectal surgery: review of results in 752 patients. *Gastroenterologist* 1995; 3:75-89.
11. Kwok SPY, Lau WY, Carey PD, Kelly SB, Leung KL, Li AKC. Prospective evaluation of laparoscopic-assisted large bowel excision for cancer. *Ann Surg* 1996; 223:170-176.
12. Leung KL, Lai PBS, Ho RLK, Meng WCS, Yiu RYC, FRCS, Lee JFY et al. Systemic Cytokine Response After Laparoscopic-Assisted Resection of rectosigmoid Carcinoma A Prospective Randomized Trial *Ann Surg*. 2000 Apr; 231(4): 506-511.
13. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:1346-55.
14. Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim D, et al. Open vs. laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:637-45.
15. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:1356-63.

16. Kellokumpu IH, Kairaluoma MI, Nuorva KP, Kautiainen HJ, Jantunen IT. Short- and long-term outcome following laparoscopic versus open resection for carcinoma of the rectum in the multi-modal setting. *Dis Colon Rectum*. 2012 Aug;55(8):854-63.
17. Stulhofer M. i suradnici. *Kirurgija probavnog sustava*. Medicinska naklada, 1999.
18. Josef E. Fischer. *Masters of surgery*. Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
19. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg*. 2019;43(3):659-695.
20. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(1):1-34.
21. Chang KH, Bourke MG, Kavanagh DO, Neary PC, O'Riordan JM. A systematic review of the role of re-laparoscopy in the management of complications following laparoscopic colorectal surgery. *Surgeon*. 2016;14(5):287-293.
22. Chang KH, Bourke MG, Kavanagh DO, Neary PC, O'Riordan JM. A systematic review of the role of re-laparoscopy in the management of complications following laparoscopic colorectal surgery. *Surgeon*. 2016;14(5):287-293.
23. Impact of medial-to-lateral vs lateral-to-medial approach on short-term and cancer-related outcomes in laparoscopic colorectal surgery: A retrospective cohort study.
24. Hussain A, Mahmood F, Torrance AW, Tsiamis A. Laparoscopic Oncologic Proctosigmoidectomy With Low Colorectal Anastomosis in a Cadaver Model J W Milsom¹, B Böhm, C Decanini, V W Fazio. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017 Dec 28;26:19-23.
25. Veldkamp R. Laparoscopic resection of colon cancer: consensus of the European association of endoscopic surgery (EAES) *Surg. Endosc*. 2004;18(8):1163-1185
26. Rotholz N, et al. Laparoscopic colectomy medial versus lateral approach. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques* March 2009;19(1):43-7.
27. Hussain A, Mahmood F, Torrance WA, Tsiamis A. Impact of medial-to-lateral vs lateral-to-medial approach on short-term and cancer-related outcomes in laparoscopic colorectal surgery: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018 Feb; 26: 19-23.
28. Liang J, Lai H, Huang K, Chang K, Shieh M, Jeng Y, Wanget S. Comparison of medial-to-lateral versus traditional lateral-to-medial laparoscopic dissection sequences for resection of rectosigmoid cancers: randomized controlled trial. *World J Surg*. 2003;27:190-196
29. Poon J.T. Impact of the standardized medial-to-lateral approach on outcome of laparoscopic colorectal resection. *World J. Surg*. 2009;33(10):2177-2182.
30. Ding J. Medial versus lateral approach in laparoscopic colorectal resection: a systematic review and meta-analysis. *World J. Surg*. 2013;37(4):863-872.
31. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Navid A, Sarma DR, Eltair M, Mankotia R, et al. Meta-analysis of Medial-To-Lateral Versus Lateral-To-Medial Colorectal Mobilisation During Laparoscopic Colorectal Surgery *Int J Colorectal Dis*. 2019 May;34(5):787-799.

Autor za korespondenciju:

Dejan Stevanović

Clinical Hospital Centar Zemun, Surgery Clinic,

Medical Faculty of Belgrade,

Tel. 00381 64 1677 397

e-mail: drdejanstevanovic@gmail.com

Endoscopic management of giant simple hepatic cyst

Vuk Aleksić¹, Vladimir Spica², Zorana Bokun Vukasinović³, Srdjan Milina¹, Dimitrije Surla¹,

¹ Department of Neurosurgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade Serbia

² Department of Surgery Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade Serbia

³ Department of Pathology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade Serbia

Abstract

Congenital simple hepatic cysts are extremely rare, and are usually asymptomatic. The therapeutic approach for simple liver cysts is still subject of debate. We present a case of a giant liver cyst removed with minimally invasive laparoscopic approach in a 68 years old women presented with rapid weight loss.

Key words: hepatic cyst; congenital cyst; laparoscopy.

Introduction

The hepatic cyst is typically a solitary non-parasitic lesion of the liver, also known as simple hepatic cyst. The origin of simple hepatic cysts is still unknown, but it is believed to be congenital in origin. These cysts are extremely rare^{1, 2}. Also, they are usually asymptomatic. Extremely large cysts can become symptomatic due to rupture, mass effect, hemorrhage, and infection. They can also produce liver tissue atrophy, sometimes with compensatory hypertrophy of the unaffected site³. The therapeutic approach for simple liver cysts is still subject of debate⁴. Therapy includes: percutaneous fine needle aspiration, sclerosing agents injection, laparoscopic or open surgery fenestration, surgical cystectomy or marsupialization¹.

We present a case of a giant liver cyst removed with minimally invasive laparoscopic approach in a 68 years old women presented with rapid weight loss.

Case report

A 68-years-old female patient presented to our emergency department due to abdominal discomfort. Patient reported significant weight loss of 17 kg in 3 months. On physical examination, the abdomen was slightly distended and anterior abdominal wall was above level of chest. In the projection of liver indirect finger percussion produced dull sound. There was minimal abdominal palpation tenderness, but no muscular defense. Also, there were no signs of jaundice, ascites, or edema of legs. Accept minimally elevated aspartate aminotransferase (AST) levels, laboratory findings were in physiological range. Tumor marker levels were also within normal ranges. Detection of antibodies to Echinococcus species showed negative finding. Abdominal ultrasound was performed and showed giant anechoic, oval, sharply edged cyst which occupied the entire right liver lobe. The dimension of the cyst could not

Endoskopsko lečenje gigantske proste ciste jetre

Vuk Aleksić¹, Vladimir Špica², Zorana Bokun Vukasinović³, Srđan Milina¹, Dimitrije Surla¹

¹ Služba neurohirurgije, Klinički bolnički centar Zemun, Beograd Srbija

² Služba hirurgije Kliničko-bolničkog centra Zemun, Beograd Srbija

³ Služba patologije, Klinički bolnički centar Zemun, Beograd Srbija

Abstract

Congenital simple hepatic cysts are extremely rare, and are usually asymptomatic. The therapeutic approach for simple liver cysts is still a subject of debate. We present a case of a giant liver cyst removed with minimally invasive laparoscopic approach in a 68 year old women presented with rapid weight loss.

Key words: hepatic cyst; congenital cyst; laparoscopy.

be determined. Abdominal magnetic resonance imaging (MRI) was performed and revealed a 200 x 260 x 260 mm cystic mass of right liver lobe, which was extending distally into abdomen and compresses inferior vena cava, without signs of thrombosis and infiltration. The cyst also compresses both the duodenum and the pancreas head, and suppresses the right kidney caudally (Figure 1).

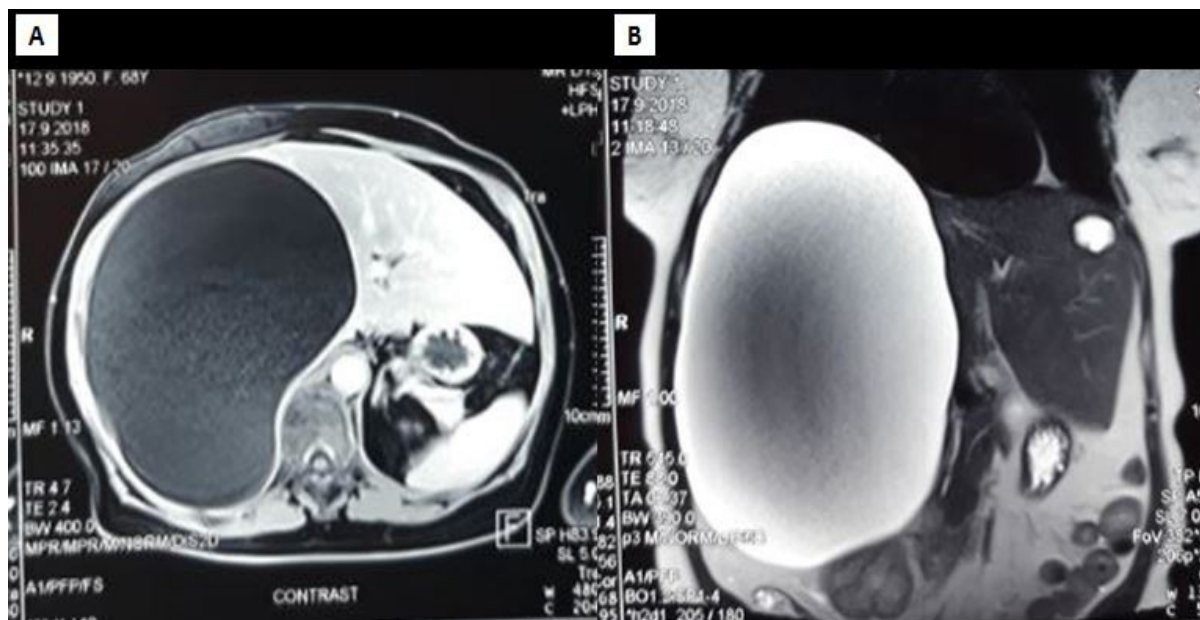


Figure 1. Abdominal MRI showing large liver cyst. (A) Transverse plane. (B) Coronal plane.

After standard presurgical preparation, the patient was operated electively. The endoscopic (laparoscopic) approach was used with 3 trocars. After creation of pneumoperitoneum via the umbilical port, visualization of cyst was performed. Further on, percutaneous aspiration of cyst was performed and we collected approximately 6 liters of serous fluid. Then cystectomy was performed with harmonic ACE[®] surgical scissors, and entire cyst wall was extracted through the umbilical port. Figure 2 is showing entire cyst after extraction.



Figure 2. Cyst after extraction next to the 20mL syringe (cyst was previously aspirated).

All port sites were closed manually. The postoperative period was uneventful, and the patient was discharged on the 3th postoperative day. Pathohistological finding showed simple congenital cyst formed from bile ductus (Figure 3).

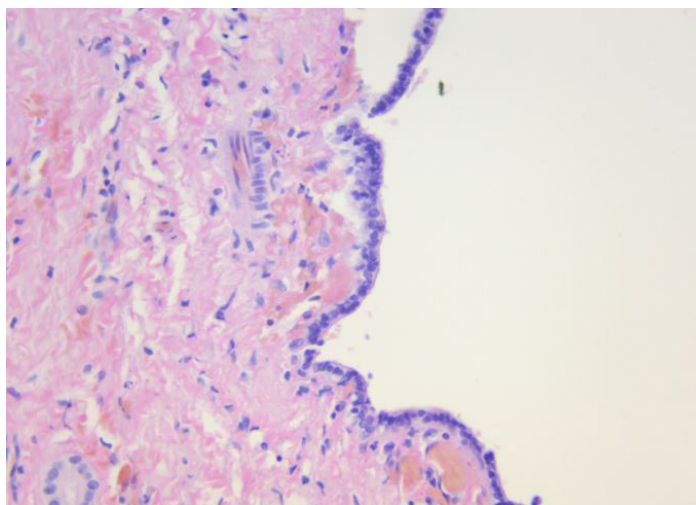


Figure 3. Pathohistological finding showing simple congenital cyst formed from bile ductus.

Discussion

The prevalence of liver cysts is about 2.5% based on ultrasound examinations. However, the precise frequency of hepatic cysts is not known since most of them are asymptomatic. Hepatic cysts are classified in four main groups based on the origin of formation: congenital, neoplastic, inflammatory, and traumatic. Simple congenital cysts are mainly solitary, and it is believed to arise from the abnormal development of intrahepatic bile ductus^{5,6}. In our case, cyst was solitary and unilocular, and congenital in origin based on pathohistological findings. Simple cysts vary in diameter from few millimeters to more than 20 centimeters. The largest cyst reported in literature contained 17 liters of serous fluid⁷. In our case, cyst was massive, and contained approximately 6 liters of serous fluid.

Majority of simple congenital cysts are asymptomatic, but they can become symptomatic and complicated due to rupture, intracystic bleeding or secondary bacterial infection. Sometimes compression of adjacent structures can cause specific symptoms, such as edema of lower extremity due to inferior vena cava compression, portal hypertension and its complications due to compression of the portal veins, or cholestasis due to biliary tree compression^{5,8,9}. Sometimes, massive cysts can cause abdominal pain, mainly in the right upper abdominal quadrant due to stretching of liver capsule. Also palpable mass or abdominal lump can be rarely seen. In our case, patient had abdominal discomfort and reported significant weight loss in 3 months before admission. Abdomen was slightly distended and there was minimal abdominal palpation tenderness.

Radiologic imaging is useful for detection and determination of characteristics of hepatic cysts. On computed tomography liver cysts show water attenuation. Typical findings on magnetic resonance imaging include the same signal intensity as water, and do not enhance after intravenous contrast administration. Although these findings are generally accurate, a surgeon should always keep in mind suspicion for the presence of a neoplastic cyst before surgery^{5,11}. In our case magnetic resonance imaging showed typical finding.

Liver cysts can be treated with nonsurgical method or with surgery. Percutaneous aspiration is considered inadequate, since recurrence rate is high, and there is a risk of infection¹². Saini et al. conducted

study with 13 patients with liver cyst treated with percutaneous needle aspiration. All patients had cyst recurrence within 2 years¹³. Several other methods were described in literature with different outcome success: percutaneous aspiration with sclerosis, transdermal transhepatic ethanol injection therapy, aspiration with injection of alcohol, formalin, minocycline, monoethanolamine, doxycycline or oleate. However, these procedures may cause irreversible sclerosing cholangitis, because of possible communication with the biliary system^{5,14}. In last 20 years open surgical procedures are mainly replaced with minimally invasive surgery. There are many studies and case report series in which large and massive hepatic cysts are operated by laparoscopic approach with recurrence rate varying from 10 to 25%^{5, 15, 16}. Risk of conversion to open surgery is about 8%⁵. Majority of simple liver cysts can be managed with laparoscopic approach, but there are patients who require open surgical approach. Study of Gall et al conducted on 102 patients with giant liver cysts operated with different techniques showed that there is no difference in quality of life regarding type of surgery (minimally invasive and open surgery)⁶. Our patient was operated with laparoscopic approach with no signs of recurrence. Many authors conclude that open surgery is the treatment of choice, especially if there is a suspicion of malignancy, or if cyst is located posteriorly or in proximity to large hepatic blood vessels. However, since there are no randomized clinical trials, or trials with large number of patients comparing minimally invasive and open surgery approaches, we recommend personalized medical approach after analyzing the characteristics of both the cyst and the patient.

Literature

1. Asuquo M, Nwagbara V, Agbor C, Ootobo F, Omotoso A. Giant simple hepatic cyst: a case report and review of relevant literature. 2015. *African Health Sciences* 15(1):293-298.
2. Ismaili KA, Mousa GI, El Khadrawy OH, Mohamed HA. Symptomatic non- parasitic benign hepatic cyst: Evaluation of management by deroofing in ten consecutive cases. 2010. *Ann Paed Surg* 6(2):83-89.
3. Yawai H, Tada N. A simple hepatic cyst with elevated serum and cyst fluid CA19-9 levels: a case report. 2008. *J Med Case Report* 2:329
4. Mazza OM, Fernandez DL, Pekoli J, Pfaffen G, Sanchez CR, Molmenti EP, de Santibanes E. Management of non-parasitic hepatic cysts. 2009. *J Am Coll Surg* 209(6):733-739
5. Ozbilci GS, Tanrikulu Y, Erel S, Kismet K, Akkus MA. Giant Simple Hepatic Cyst (A Case Report) and Review of the Literature. 2010. *Eur J Surg Sci* 1(2):53-57.
6. Gall TM, Oniscu GC, Madhavan K, Parks RW, Garden OJ. Surgical management and longterm follow-up of nonparasitic hepatic cysts. 2009. *HPB (Oxford)* 11: 235-41.
7. Burch JC, Jones HE. Large nonparasitic cyst of the liver simulating an ovarian cyst. 1952. *Am J Obstet Gynecol* 63: 441.
8. Nanivadekar SA, Bichile LS, Pai RR. Giant solitary nonparasitic hepatic cyst. 1986. *J Assoc Physicians India* 34:442-3.
9. Haap M, Seeger A, Haas CS. Giant solitary hepatic cyst. 2008. *Liver Int* 28: 840.
10. Gall TM, Oniscu GC, Madhavan K, Parks RW, Garden OJ. Surgical management and longterm follow-up of nonparasitic hepatic cysts. 2009. *HPB (Oxford)* 11: 235-4.
11. Horton KM, Bluemke DA, Hruban RH, Soyer P, Fishman EK. CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. 1999. *Radiographics*. 19: 431-51.
12. Tucker ON, Smith J, Fenlon HM, McEntee GP. Giant solitary non-parasitic cyst of the liver. 2005. *Ir J Med Sci* 174: 60-2.

13. Saini S, Mueller PR, Ferrucci JT Jr, Simeone JF, Wittenberg J, Butch RJ. Percutaneous aspiration of hepatic cysts does not provide definitive therapy. 1983. *AJR Am J Roentgenol* 141: 559-60.
14. Tocchi A, Mazzoni G, Costa G, Cassini D, Bettelli E, Agostini N, et al. Symptomatic nonparasitic hepatic cysts: options for and results of surgical management. 2002. *Arch Surg* 137: 154-8.
15. Descottes B, Lachachi F, Durand-Fontanier S, Sodji M, Pech de Laclause B, Valleix D. Laparoscopic treatment of solid and cystic tumors of the liver. Study of 33 cases. 2000. *Ann Chir* 125: 941-7.
16. Katkhouda N, Hurwitz M, Gugenheim J, Mavor E, Mason RJ, Waldrep DJ, et al. Laparoscopic management of benign solid and cystic lesions of the liver. 1999. *Ann Surg* 229: 460-6.

Corresponding author:

Vuk Aleksić

Department of Neurosurgery,
Clinical Hospital Center Zemun
Vukova 9, Belgrade Serbia

E mail: aleksicvuk@hotmail.com

Phone: +381 (0)65 220 7845

Časopis „Materia Medica” izlazi tri puta godišnje i objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine. Za publikovanje se primaju sledeće vrste radova: uvodnici (do 5 strana), originalni radovi (do 10 strana), revijalni radovi (do 12 strana), seminarski radovi (do 10 strana) prikazi slučaja (do 5 strana), pisma uredniku (do 2 strane), prikazi knjiga (do 2 strane), dopisi za rubriku u spomen - „In memoriam” (do 5 strana), istorija medicine (do 5 strana) i konferencijska saopštenja (do 5 strana). Uredivački odbor se striktno pridržava principa Dobre naučne prakse. Kada pripremaju rad za publikovanje autori moraju da se pridržavaju uputstva koje je predložio Internacionalni komitet za urednike medicinskih časopisa, a koje je objavljeno na web sajtu Internacionalnog komiteta urednika medicinskih časopisa <http://www.icmje.org/>

UPUTSTVO ZA PRIPREMU RUKOPISA

Koristite Time New Roman, font 12, justify orijentaciju (Ctrl + J) i prored 1,5

1. strana

Naslov rada (do 12 reči ili 100 slovnih mesta sa proredima, pisati malim slovima poštujući pravopis o velikim slovima, ne stavljati tačku na kraju)

Prvi A. Autor¹, Drugi B. Autor², Treći C. Autor³... (puno ime i prezime sa srednjim slovom)

¹ Ustanova iz koje su autori (pun naziv)

² Ustanova iz koje su autori (pun naziv)

³ Ustanova iz koje su autori (pun naziv)

Autor za korespondenciju

Ime Prezime, institucija, adresa, telefon, e-mail

2. strana

Apstrakt (do 250 reči, strukturiran)

Pišite ga u: originalnom naučnom članku, preglednom članku, prikazu slučajeva, rubrici aktuelno i u rubrici seminarski radovi, a ne pišite ga u uvodnicima i pismima uredništvu

Apstrakt treba da sadrži sledeće delove

Cilj (Objective, Aims),

Metod (Methods),

Rezultate (Results)

Zaključak (Conclusion).

Ključne reči: ili kratke fraze do 10 (obavezno sa MeSH liste koja se može naći na web sajtu www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)

I SADA PONOVI SVE NA ENGLISKOM

3. strana

Uvod (idealno uvod je uvod do 25 rečenica na jednoj strani A4 formata)

1. Paragraf - 1-2 uvodne rečenice za centralnu rečenicu **Centralna rečenica, ključna rečenica prvog paragrafa je odgovor na pitanje „Šta mi znamo” (polje istraživanja)**. Posle centralne rečenice slede 1-2 završne rečenice za 1. paragraf ili 1-2 prelazne na sledeći paragraf. Poželjno je ovaj deo potkrepiti sa 1-2 reference, ne više od 5, a najbolje je da to budu poglavlja iz udžbenika ili revijalni radovi.

2. Paragraf – 1-2 uvodne rečenice ka centralnoj rečenici drugog paragrafa. **Centralna rečenica, ključna rečenica prvog paragrafa je odgovor na pitanje „Šta mi ne znamo” (problem istraživanja)**. Čitaoca upoznajete sa postojećim podacima (tuđim i sopstvenim) o problemu koji istražujete, o ograničenjima da se taj problem reši i o pitanjima na koja odgovori još nisu dati. Citirati samo one reference koje se neposredno odnose na istraživanje istog predmeta i koja su prethodila vašem istraživanju.

3. Paragraf - Cilj vašeg istraživanja.

Sugestije:

Ako preterate sa referencama u Uvodu izgubićete „blago” za diskusiju i opteret ćete spisak literature (većina časopisa dozvoljava, pa i mi najviše 25-30 referenci. Prilikom prikupljanja reference neophodno je citirati reference novijeg datuma, naravno da neka stara (“kapitalna”) može naći svoje mesto. Redosled referenci koje citirate treba da sledi logičan raspored paragrafa uvoda. Prve reference su one koje se odnose na uopšteno znanje o problem i reference o istraživačkom problem. Zatim slede reference vezane za nova istraživanja - prethodna, aktuelna istraživanja i njihove limitacije

Nikada u Uvodu ne iznositi svoje rezultate

Konkretni cilj se obično navodi u jednoj rečenici (poslednjoj rečenici Uvoda) koja postavlja očekivanja zbog kojih je istraživanje započeto i zbog kojeg se rad piše. Vodite računa cilj je prva rečenica strukturiranog apstrakta i poslednja rečenica Uvoda .

4. strana

Materijal i metode

Opišite kako ste došli do rezultata (precizan dizajn studije, metoda koju ste koristili i kako ste analizirali podatke). Tačni podaci gde je studija sprovedena. Budite koncizni (ne pišete turistički vodič). Ukoliko koristite standardni metod citirajte referentnu literaturu. Sve mere koje saopštavate u poglavlju rezultati, u poglavlju metode moraju imati opisan način kao se do njih došlo. Prilikom čitanja ovog metoda, treba omogućiti čitaocima da imaju kritički uvid u vaš radi i da ponove vašu studiju baš na onaj način kako ste je vi uradili. Podnaslovi koji se koriste u poglavlju metoda kao što su: učesnici, dizajn studije, specifične metode, analiza podataka... klasično određuju njen sadržaj. Neophodno je da date detalje o odobrenju vaše studije, koje je dao etički komitet vaše institucije u kojoj je istraživanje sprovedeno. Zbog toga što su etički principi fundamentalni za dobru istraživačku praksu, mnogi časopisi ne žele da publikuju članke koji ne uključuju detalje o etičkim odobrenjima (Materia Medica je prihvatila Principe dobre naučne prakse). Čitaoci žele da znaju na koji ste način uključili ljude u vašu studiju. Stoga, izbor učesnika mora biti jasno opisan i uključujući i isključujući detalji moraju biti opisani u sitnice. Prilikom opisivanja učesnika studije, njihova privatnost mora biti poštovana. Ne smete uključiti bilo kakve identifikacione informacije o njima, u tekstu, tabelama ili fotografijama. Ako se koristi fotografija, pismeni pristanak mora biti uzet od pacijenta ili ako su deca, od njihovih roditelja. Veličinu i karakteristike uzorka, ne stavljajte u poglavlje materijal i metode nego stavite na početak poglavlja rezultati. Mnoge istraživačke studije koriste upitnike pa u poglavlju metode morate dati precizne detalje o upitniku, koje ste koristili, kako ste ga razvili, i testirali za ponovljivost. U eksperimentalnim studijama, detalji intervencija i kako su primenjeni moraju biti u potpunosti opisane.

5. Strana

Rezultati

Posle metoda, predstavlja najlakše poglavlje za pisanje. Možete koristiti interesantne kombinacije teksta, tabli i figura da odgovorite na pitanje studije u vidu jasne priče. Ovo poglavlje iz praktičnih razloga je poželjno pisati posle poglavlja metode, a pre pisanja uvoda i diskusije. Osnovno je da sopstvene rezultate učinite jasnim za čitaoca kako bi razumeli šta ste radili i dokle ste stigli. Ovo poglavlje mora voditi čitaoca kroz proces istraživanja. Dužina ovog poglavlja je određena isključivo brojem rezultata koje želite da prikazete, a ne onim što vi želite da kažete o tome. Rezultate treba prikazivati postepeno.

Prvo se prikazuju elementi deskriptivne statistike koja opisuje karakteristike uzorka studije. To je prvi paragraf poglavlja rezultati i njegov cilj je da precizno i jasno prikaže detalje vašeg uzorka. To je veoma važno, jer epidemiolozi žele da znaju kako ste definisali karakteristike vašeg uzorka, a kliničari žele da znaju koliko su učesnici u vašoj studiji slični sa njihovim pacijentima. Po završetku statističke analize podaci i rezultati se mogu prikazati na tri načina: tekstualno, tabelama i figurama.

Tekst – pojedine rezultate je bolje prikazati jednostavnim rečenicama sa podacima stavljenim u zagradu. *Primer: srednja vrednost proliferativnog potencijala za PCNA (2.20%) je veća nego srednja vrednost za Ki-67 P (1.64%) i Cyclin D1 (1.36%).*

Tabele – predstavljaju popis brojeva ili teksta u rubrikama pri čemu je svaka rubrika obeležena. Tabele pored prikazivanja podataka na pregledan način omogućavaju i ekonomično raspologanje prostorom u članku. Ne treba ih koristiti da bi se pokazao način kretanja nekih rezultata (trend) ili veza između pojedinih rezultata i to je bolje prikazati figurama (dijagramima). Na primer ukoliko želite da prikazete veličinu uzorka i odnos polova vaših ispitanika bolje je da koristite tabelu. Međutim, ukoliko želite da prikazete način na koji je pol povezan sa uzorkom populacije onda je bolje koristiti dijagrame. Legenda tabele se stavlja ispod tabele, levo orjentisana. U mnogim eksperimentalnim i opservacionim studijama je neophodno da prikazete osnovu upoređivanje studijskih grupa koje takođe definišu sposobnost generalizacije vaših rezultata. Nikada ne nazovite osnovnu karakteristiku vašeg uzorka „demografskim“ jer shodno Oksfordskom rečniku, demografija je grana antropologije u kojoj se proučava statistika, rođenja, smrti i bolesti i stoga, to nije prikladno za ovaj kontekst. U bilo kojoj studiji, procenat, srednja vrednost i njena standardna devijacija ili medijana i njen rang su najprikladnije metode deskriptivne karakteristike i zavise od informacija koje opisuju.

Figure – prikazivanje rezultata figurama podrazumeva korišćenje dijagrama, fotografija, šema, mapa i crteža kako bi se na jasan i pregledan način prikazali rezultati dobijeni u istraživanju. Postoji više vrsta dijagrama (štapišasti dijagram (*engl. bar chart*), histogrami učestalosti (*engl. histogram*), pogačasti dijagrami (*engl. pie chart*), linijski dijagrami (*engl. line graph*), i grafikoni sa slikama (*engl. pictograph*) prilagođenih za opisivanje i prikazivanje različitih vrsta obeležja i rezultata.

Sledeći paragraf poglavlja rezultati se odnosi na opisivanje bivarijantnih analiza.

U trećem paragrafu se opisuju multivarijantne analize i to je mesto gde se završava cilj ili testiranje hipoteze, navedeno na kraju poglavlja uvod. Prilikom pisanja ovog paragrafa jedino je bitno da kažete čitaocu ono što on želi da zna. Nemojte dodavati ili uključivati bilo kakve podatke koji se udaljavaju od glavnog cilja. Podsećamo vas da rezultati i podaci nisu ista stvar, nije potrebno da ponavljate brojeve u tekstu koje ste prikazali u tabelama ili figurama. Čitaoci žele da prime poruku iz tabela ili figura i ne treba im dozvoliti da sami interpretiraju.

6. Strana

Diskusija (1/3 vašeg teksta)

Diskusija je vrlo često najslabiji deo članka. Pojedine stvari u poglavlju diskusija praktično NE SMETE uraditi:

1. ne ponavljajte činjenice iz uvoda
2. izbegavajte ponavljanje rezultata
3. ne prikazujte rezultate koje niste prikazali u poglavlju rezultati
4. ne postoji ni jedan razlog da podvlačite koliko je „sjajan“ vaš rezultat, dozvolite da čitaoci sami o tome prosude

Diskusija ne predstavlja jednostavno ponavljanje rezultata ili potvrde njihove tačnosti. Svaka diskusija iznosi ono izvan očiglednosti (*engl. beyond the evidence*). Svaki članak sadrži zaključak koji se ne nalazi u poglavlju rezultati. Takođe svaki statistički značajan nalaz nema klinički značaj.

Diskusiju bi trebalo započeti, po mogućstvu jednom rečenicom - ponavljanjem glavnog nalaza. **1. paragraf** poglavlja diskusija se jednostavno može početi: „Naša studija pokazuje...” i izneti sažeto nalaz naše studije, po mogućstvu u jednoj rečenici.

2. paragraf - treba izneti jasno i precizno (praktično opširno) prednosti i nedostatke studije sa podjednakim naglaskom na oba elementa. Posebno treba imati na umu da će i urednici i čitaoci biti najzainteresovaniji baš za taj paragraf diskusije. Ukoliko urednik ili čitalac otkriju nedostatke u vašoj studiji, a vi ih niste opisali izgubiće poverenje u vašu studiju, jer praktično se postavlja pitanje: „Koliko je snaga vaše studije ako vi niste uočili nedostatak?”

3. paragraf se odnosi na studiju koja je izvedena. Neophodno je izneti doprinos studije. Ne treba iznositi da li je i u kojoj meri bolja od prethodnih studija na osnovu kvaliteta ili nedostataka koje ste izneli u prethodnom paragrafu, nego treba prednosti i nedostatke sopstvene studije uporediti sa prednostima i nedostacima drugih studija. Vrlo je važno da naglasite zašto ste vi dobili drugačije rezultate od ostalih ukoliko ste ih dobili. Pažnja! U ovom trenutku postoji opasnost da uđete u sferu špekulacija. Ukoliko ne znate zašto se vaši rezultati razlikuju od drugih iznesite to i ne pretendujte da su vaši ispravni, a tuđi pogrešni.