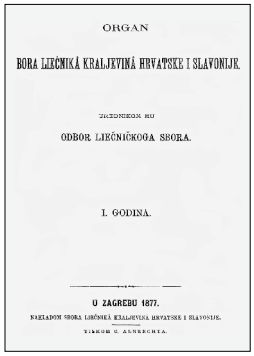
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik


ORGAN
BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.
I. GODINA.
U ZAGREBU 1877.

UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik citiraju: EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik on line izdanje ISSN 1894-2177

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić

Tajnica redakcije
Draženka Kontek

Lektor za hrvatski jezik
Branko Erdeljac

Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić

Deskriptori
Anamarija Laboš

Naslovnica
KONTRAST

Tehnički urednik
Josip Vlahović

Slog
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

Tisak
PRINTERA grupa – ulica Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska

Web stranica
Alen Babacanli

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

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

UREDNIČKI ODBOR

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

Naklada
8030 primjeraka

Zagreb 2019.

Opis

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U Liječničkom vjesniku objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna + PDV.

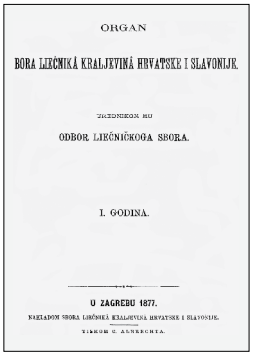
Tiskano u Hrvatskoj

Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju radove i podijele ih s drugima sve dok vam priznaju, ali ih ne mogu ni na koji način promijeniti ili komercijalno koristiti. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
Founded 1877

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik


ORGAN
BORA LIJEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
TIZEDNIKON RU
ODBOR LIJEČNIČKOGA SBORA.
I. GODINA.
U ZAGREBU 1877.
NAKLADOM SBORA LIJEČNÍKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
TISKOM U. ASSENCHA.

UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik on line edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ
Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ
Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić
Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek
Croatian Language Revision
Branko Erdeljac
English Language Revision
Mirjana Marečić
Descriptors
Anamarija Laboš
Front Page
KONTRAST
Technical Board
Josip Vlahović
Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia
Printed by
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia
Web page
Alen Babacanli

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Secretary
Miroslav Hromadko

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

EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

Edition
8030 copies

Zagreb 2019

Description

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal Liječnički Vjesnik in 1877. Liječnički Vjesnik is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal Liječnički Vjesnik. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, Liječnički Vjesnik has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.

All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of Liječnički Vjesnik, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for Liječnički vjesnik is 315,00 HRK (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of Liječnički Vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal Liječnički vjesnik for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 187,50 HRK + VAT.

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.
All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

SADRŽAJ / CONTENT

SMJERNICE / *GUIDELINES*

Davor Jančuljak, Damir Petravić, Darija Mahović Lakušić, Koraljka Bačić Baronica, Vanja Bašić Kes
Smjernice za profilaktičko liječenje botulinskim toksinom tipa A u bolesnika s kroničnom migrenom
Guidelines on prophylactic treatment with botulinum toxin type A in patients with chronic migraine . . . 255

Izvorni rad / *Original article*

Ana Tečić Vuger, Iva Nikles, Nikolina Lonjak, Marija Miletić, Josip Kuharić, Zdravka Rakuljić, Ana Koši Kunac, Irena Tomljanović, Sara Šošić Horvat, Dina Muratović, Ana Marčić, Ljubica Radmilović Varga, Sanja Maloševac, Josipa Ivezić, Mirjana Pavlović, Žarko Bajić, Robert Šeparović, Damir Vrbanec
Trenutačna prevalencija važnoga nutritivnog rizika među onkološkim bolesnicima u Republici Hrvatskoj – istraživanje Sekcije mladih onkologa Hrvatskog društva za internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora
Point prevalence of significant nutritional risk among cancer patients in Croatia – research study of the Section of young oncologists, Croatian society for medical oncology of Croatian medical association 262

SIMPOZIJ: Kliničko-dijagnostički multidisciplinarni pristup u području mijelodisplazija, poremećaja i bolesti endometrija i štitnjače / *SYMPOSIUM: Clinical-diagnostic multidisciplinary approach in the field of myelodysplasia, endometrial and thyroid disorders and diseases*

Ika Kardum-Skelin, Ines Krivak Bolanča, Karmela Šentija, Mia Šunjić Stakor, Suzana Katalenić Simon, Biljana Jelić Puškarić, Marina Pažur, Gordana Kaić
Priča o kliničkoj citologiji u Kliničkoj bolnici Merkur
Story about Clinical Cytology in Merkur University Hospital 273

Suzana Katalenić Simon, Ines Krivak Bolanča, Karmela Šentija, Mia Šunjić Stakor
Citološka dijagnostika endometrijskih poremećaja – prikazi bolesnica
Cytological diagnosis of endometrial disorders – cases reviews 284

Suzana Katalenić Simon, Josip Valetić, Ines Krivak Bolanča, Anita Škrtić, Josip Valetić
Metastaziranje endometrijskog karcinoma u jajnik ili istodobni primarni karcinomi endometrija i jajnika – prikaz bolesnice
Metastasis of endometrial cancer in ovary or synchronous primary cancers of endometrium and ovary – case report 289

Ines Krivak Bolanča, Suzana Katalenić Simon, Tanja Bota, Danijela Vincetić
Učinkovitost uporabe maternične četkice pri dobivanju uzoraka i dijagnostici endometrijskih lezija
Efficacy of uterobrush in endometrial sample collection for the cytology and diagnosis of endometrial lesions 294

Ana Planinc-Peraica, Ana Reschner, Morana Kosanović-Bajić, Inga Mandac Rogulj, Gordana Kaić, Marin Kursar, Marko Martinović, Slobodanka Ostojić Kolonić, Delfa Radić-Krišto
Mijelodisplastični sindrom u bolesnice s neliječenom kroničnom limfoproliferativnom neoplazmom
Myelodysplastic syndrome in a patient with untreated chronic lymphoproliferative neoplasm 300

Delfa Radić-Krišto, Inga Mandac Rogulj, Biljana Jelić-Puškarić, Helena Jerkić, Gordana Kaić, Anita Škrtić, Viktor Zatezalo
Mitralna i trikuspidalna valvuloplastika u bolesnice s mijelodisplastičnim sindromom
Mitral and tricuspid valvuloplasty in a patient with myelodysplastic syndrome 304

VIJESTI / *NEWS* 270, 288, 307

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. Časopis izlazi šest (6) puta godišnje.
Sadržaj iz časopisa Liječnički vjesnik smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Svi prilozi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (telefon +385 1 46 93 310)
LV se pridržava i upućuje autore na preporuke za pripremu rukopisa objavljene u tekstu Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors* – WAME; http://www.wame.org). Etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).
Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku te na mail: (lijecnicki-vjesnik@hlz.hr). Mora se rabiti dvostruki prored, veličine slova 11 točaka, na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumete koje možete naći na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr
1. podsjetnik autorima;
2. izjave o sukobu interesa;
3. izjave o autorstvu i prijenosa autorskih prava.

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće biti razmatrani.
Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispijeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju se kvalificirati za autorstvo. Sukladno preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE) uz rukopis autori trebaju priložiti pisanu izjavu da su znatno sudjelovali u koncepciji ili nacrtu rada ili u prikupljanju, analizi i interpretaciji podataka i napisali prvu verziju rada ili su ga kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja i odobrili završnu verziju rada te su se složili da su odgovorni za sve značajke rada i jamče da će se pitanja koja se odnose na točnost i integritet bilo kojeg dijela rada prikladno istražiti i riješiti. (engl. *Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND Final approval of the version to be published; AND Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved*). Osobe koje nisu zadovoljile kriterije za autorstvo poput osoba koje su pružile intelektualnu pomoć (engl. *intellectual assistance*), tehničku pomoć (engl. *technical help*) ili osigurale specijalnu opremu i materijale (engl. *provided special equipment or materials*) treba navesti u dijelu Zahvale.
Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

Svi se radovi provjeravaju na originalnost i plagiranje, umnažanje, dupliciranje i prekomjernu prijavu/publikacije i teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (s pomoću, na primjer, programa Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagirani ili na bilo koji drugi neetički način objavljeni radovi bit će povučeni u skladu s COPE-ovim Uputama o povlačenju radova (COPE – *Retraction Guidelines;* https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
Uredništvo preporučuje autorima da se registriraju kod ORCID-a (https://orcid.org) i prilikom prijave rada dostave ORCID-ov identifikacijski broj (ID), koji će radi bolje vidljivosti autorstva i publiciranja biti naveden prije Literature.
Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori trebaju biti spomenuti u Zahvali.

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

Liječnički vjesnik objavljuje ove vrste radova kod kojih je potrebna recenzija (engl. *peer-reviewed articles*): uvodnike, originalne znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, preliminarna izvješća, pregledne radove i dobro dokumentirane prikaze bolesnika.

Uvodnik *(Editorial):* maksimalno 1200 riječi; do 1 slike ili tablice; do 20 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi (ako je primjenjivo).
Originalni rad *(Original Research Article):* maksimalno 6000 riječi; do 6 slika i 6 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).
Stručni rad *(Professional Article):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika i 5 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).
Kratko priopćenje *(Short Communication, Brief Report):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.
Prethodno priopćenje *(Preliminary Communication):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.
Prikaz bolesnika (s pregledom literature) *(Case Report (with Review of the Literature)):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.
Pismo uredniku *(Letter to the Editor):* maksimalno 1000 riječi; do 7 referencija.
Ispravak *(Erratum):* omogućuje korekciju pogrješaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članaka. Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

ABOUT THE JOURNAL

Liječnički vjesnik (LV), the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association, publishes editorials, professional and research articles, review articles, case reports, drugs and methods reviews, preliminary scientific and professional communications, commentaries, letters to the editor, book reviews, and other contributions, provided they have not been published in the same format in another journal or book. The journal is published six times a year.
The contents of *Liječnički vjesnik* may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited without express permission by the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

All contributions should be mailed to: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia. (telephone +385 1 46 93 310)
LV follows the instructions for the manuscript preparation published by the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE (http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) and the *World Association of Medical Editors* – WAME (http://www.wame.org), and recommends the same to authors. Ethical standards comply with those of the *Committee on Publication Ethics* – COPE (https://publicationethics.org/resources) and the *Council of Science Editors* – CSE (https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).
The complete manuscript, including all the supplements, should be sent in one printed copy, and submitted electronically to: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. The text should be double-spaced, typed in 11-point font, printed on one side. Each section of the manuscript should begin on a new page. It is required to include with the manuscript the following documents (to be found at: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr):
1. Checklist for Authors;
2. Conflict of Interest Statement;
3. Statement of Authorship and Copyright Transfer.

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.
Manuscripts are not published in the order in which they are received by the editorial board. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

AUTHORSHIP

Individuals designated as authors must meet the criteria for authorship. Following the recommendations of the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE, authors are required to include with the manuscript a written statement indicating that they have made substantial contributions to the conception or design of the work, or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; that they have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; that they give final approval of the version to be published; and that they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Individuals who do not meet the criteria for authorship, e.g. persons who have provided intellectual assistance, technical help, or special equipment or materials, should be listed under Acknowledgements.
It is required to include with the manuscript a written statement indicating that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication in another journal, that all the authors have read it and approved, and the statement that there is no financial or any other conflict of interest. Also, it is required to include with the manuscript a statement that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal.

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, the duplicate and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarized papers or papers unethically published in any other way will be retracted following COPE's Retraction Guidelines (https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
The editorial board recommends authors to register with ORCID (https://orcid.org) and, when submitting a paper, to provide their ORCID ID number that will be shown at the end of the paper and before the References to provide access to information on authorship and publications and to ensure better visibility.
All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under Acknowledgements.

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

Liječnički vjesnik publishes the following peer-reviewed articles: editorials, original research articles, professional articles, short communications/brief reports, preliminary communications, review articles and well-documented case reports.

Editorial: 1200 words maximum; up to 1 figure or table; up to 20 references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words (if applicable).
Original Research Article: 6,000 words maximum; up to 6 figures and 6 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).
Professional Article: 5,000 words maximum; up to 5 figures and 5 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).
Short Communication, Brief Report: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.
Preliminary Communication: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.
Case Report (with Review of the Literature): 5,000 words maximum; up to 5 figures or tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words.
Letter to the Editor: 1,000 words maximum; up to 7 references.
Erratum: enables correction of errors made in writing, printing or in the process of publication of an article. To be sent to: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia, or via email: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

1. ***Naslovnu stranicu*** s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima i prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i nazive ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi. Potrebno je posebno navesti adresu autora s kojime se Uredнички odbor može dopisivati. Na dnu stranice potrebno je predložiti skraćeni naslov članka koji će se tiskati kao tekući naslov.

2. ***Sažetak i ključne riječi***

Druga stranica treba sadržavati strukturirani sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije/istraživanja, materijal (ispitanici) i metode, rezultati i zaključci.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) Indexa Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

3. ***Uvod***

U uvodu se navodi svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada

4. ***Postupci (metode)***

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez.

Postupci poznati iz literature opisuju se okvirno uz navođenje literaturnog podatka. Uređaje je potrebno imenovati, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Statističke postupke potrebno je objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj iz izvornih rezultata mogao sam izračunati navedene vjerojatnosti. Ako je korištena računalna obrada podataka mora se navesti statistički program koji je korišten. Za istraživanje na ljudima potrebno je navesti sukladnost s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Isto tako treba navesti je li i koje etičko povjerenstvo dalo pristanak za provođenje istraživanja. Ne smiju se navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika.

5. ***Rezultati***

Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Treba se služiti SI jedinicama. Treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja.

Rezultati se izlažu logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podatci iz tablica ili ilustracija već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

6. ***Rasprava***

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji proistječu iz nje. Ne preporučuje se detaljno ponavljati podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom dijelu ili u dijelu s rezultatima. U dijelu za raspravu treba objasniti važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podatcima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

7. ***Zaključci***

Zaključci se izvode na osnovi vlastitih rezultata, odvojeno nakon rasprave.

8. ***Statistička obrada***

U poglavlju „Metode" treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti korišteni računalni program.

9. ***Etika i etički standardi***

U radovima koji se bave istraživanjima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

U slučaju sumnje na plagijat Uredнички odbor će nakon vlasite procjene problema, materijal uputiti nadležnom etičkom povjerenstvu ili povjerenstvu za akademski integritet.

10. ***Kratice***

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri prvom korištenju kratice u tekstu, osim ako je riječ o standardnim kraticama mjernih jedinica. Kratice treba izbjegavati u naslovu rada.

11. ***Simboli***

U tekstu se simboli moraju objasniti. U dodatku se može navesti iscrpan popis simbola.

12. ***Tablice***

Naslovi tablica, tekstualni dio tablica moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Tablice se pišu na posebnoj stranici. Ne smiju se slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Legende tablica trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr., u slici). Tablice preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihovih izdavača/autora.

- Poželjno je da se tablice ne dostavljaju kao slike, nego se integriraju u tekst. Preporuča se oblikovati tablice što je jednostavnije moguće

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

1. ***Title page*** with the title in Croatian and in English, and the names and surnames of the author(s). Below should follow the name of the author's/authors' affiliation(s), and the name of the institution(s) where the work was performed. The name and surname of each author should be repeated, with his/her academic degree, and the name of the institution where he/she works. It is required to include the address of the corresponding author whom the editorial board can contact. A short title of the article, that will be printed as current title, should be suggested at the bottom of the page.

2. ***Abstract and Keywords***

The second page should include a structured summary in Croatian and in English (up to 300 words), with the aim of the study/research, the material (participants) and methods, results and conclusions.

New and important aspects of the study or observation should be emphasized in the abstract. Below should be given four to six keywords or short terms in Croatian and in English, to assist in indexing the article and to be published with the abstract. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of Index Medicus should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided. The abstract should not include references.

3. ***Introduction***

The introduction provides the purpose and rationale for conducting the study or the research. It is recommended to cite only relevant references, without any data or conclusions.

4. ***Procedures (methods)***

The selection and all the important characteristics of the participants or laboratory animals studied or observed should be listed. Generic names should be used for drugs and chemicals. All measurements should be given in SI units. In Croatian language texts, a decimal comma should be used.

Procedures familiar from the literature should be described in general outline, providing full reference details. Devices should be identified, including the manufacturer's name and address in parentheses. Statistical procedures should be described in detail to enable the reader to calculate the stated probabilities from the original results. In the case of computer data processing, the statistical software used should be specified. Papers dealing with research involving human subjects should state that the research was conducted following the ethical standards as given in the Declaration of Helsinki of 2000, as amended in 2002 and 2004. The name of any ethical committee that has approved the conduct of the research should also be stated. Participants' names, initials or ID numbers should not be included.

5. ***Results***

Relevance of data should be statistically corroborated. SI units should be used. Statistical methods should be described in detail, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty.

Results should be presented in a logical sequence in the text, tables, and illustrations. All the data in the tables or illustrations should not be repeated in the text, but rather only the most important observations should be emphasized or summarized.

6. ***Discussion***

New and important aspects of the study, and its results, should be emphasized.. It is not recommended to repeat in detail data or any other material given in the Introduction or in the Results section. It is important to explain the significance of the results obtained, their limitations, and implications for future research, avoiding, however, making statements and drawing conclusions not completely confirmed by the obtained data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be given, but clearly labelled as such.

7. ***Conclusions***

The main conclusions are drawn based on the author's or authors' own results, separately after the discussion.

8. ***Statistics***

Statistical methods should be described in detail in the Methods section, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty. The statistical software used should be specified.

9. ***Ethics and ethical standards***

Papers dealing with experiments involving human subjects should clearly state that the procedures were conducted following the ethical standards of an institutional or national committee responsible for experiments involving human subjects, and in accordance with the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 1983. Participants' names and/or surnames should not be published, particularly in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that an institutional or national standard for the care and use of laboratory animals was followed.

If in doubt about plagiarism, and having assessed the problem, the editorial board will refer the material to a responsible ethics committee or to an academic integrity committee.

10. ***Abbreviations***

Only standard abbreviations should be used. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parentheses should be used at the first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement. Abbreviations should be avoided in the manuscript title.

11. ***Symbols***

Symbols used in the text should be explained. A detailed list of symbols may be given in an appendix.

12. ***Tables***

Table titles and text in tables should be bilingual, in Croatian and in English.

Tables should be presented on a separate page. They should not be submitted as photographs. Each table should have a title and be numbered consecutively in the order it appears in the text. Tables should be self-explanatory and simple. Table legends should be given below the table, and may include a reference to data in the table indicated by a superscript figure or letter. Results presented elsewhere in the article (e.g. in an illustration), should not be repeated in the table. If a table originating from other sources is used, permission for such publication should be obtained from the respective publisher/author.

- It is desirable that tables are not submitted as images, but integrated in the text. It is recommended to design tables as simply as possible.

13. ***Figures***

Figure descriptions and text in figures should be bilingual, in Croatian and in English.

All figures should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols on figures should be clear enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Each figure should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, have the author's name and

13. ***Slike***

Opisi slika i tekstualni dio slike moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Sve slike trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka slika mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti dovoljno kvalitetno izrađeni za objavu u tisku. Fotokopije slika ili fotografija nisu pogodne za reprodukciju. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji (ili skrbnika) ili osoba mora biti neprepoznatljiva (prekrivanje očiju, lica i sl.). Slike preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihova izdavača/autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Slike/ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene samo uz prethodni dogovor s uredništvom. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti slike/ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

- Slike (fotografije, grafove, figure…) autori moraju dostavljati zasebno u što boljoj kvaliteti i što višoj rezoluciji (.tif, .png). Svaka slika u tekstu mora imati svoj generički naziv (slika 1.) uz svoj vlastiti naziv. Generički naziv treba sadržavati redni broj zapisan arapskim znamenkama po redu pojavljivanja u tekstu. Naziv slike i opis se smatraju sastavnim dijelom teksta, a ne slike, stoga se navode u tekstu, a ne na slici.
  (preporuke za oblikovanje rada prilikom pisanja kako bi se kasnije iz postojećeg teksta što lakše kreirao XML)

14. ***Popis literature***

LV u potpunosti prihvaća upute za citiranje literature prema *Vancouverskom načinu (International committee of medical journal editors Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical jornals: Sample references* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu (prva referencija nosi broj 1). Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prva tri i dodati: i sur. Časopise treba prikazivati kraticom koju rabi *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov)

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breintenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn 1985;107:11-4.

Suplement časopisa:

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85(Suppl 2):53-60.

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12-8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457-72.

Članak na internetu

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [pristupljeno 2002 Aug 12];102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Popratno pismo***, mora sadržavati ime, adresu i telefonski broj (fiksni/mobilni) autora koji će komunicirati sa Uredničkim odborom LV-a te preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene. U pismu je potrebno navesti mišljenje o kojoj se vrsti članka radi. Uz pismo potrebno je priložiti ispunjeni podsjetnik, izjavu o autorstvu te izjavu o sukobu interesa (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Bez ovih priloga rukopisi se neće niti razmatrati.

16. ***Zahvala***

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku pomoć pri pisanju ili opću podršku. Financijska i materijalna potpora također treba biti navedena.

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procijenjuje uredнички odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o prijmu rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.

Nakon što uredнички odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskog liječničkog zbora. Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika".

Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI *(Digital Object Identifier)* koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničkog vjesnika*.

a clear mark showing which is the upper side of the figure. Each illustration should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, and a clear mark showing which is the upper side of the illustration. Illustrations should be made in a quality appropriate for print publication. Photocopied images or photographs are not suitable for reproduction. Photographs of individuals will be published only with the written consent of the person photographed (or his/her guardian), or the individual should be rendered unrecognizable (concealing the eyes, face, etc.). If a figure is taken from other sources, permission for such reproduction obtained from the respective editor/author should be submitted.

If submitted in electronic format, figures/illustrations should be in a high resolution TIFF or JPEG file format, a minimum of 1,500 pixels wide. Figures/illustrations submitted in other formats may be accepted only with the prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish any figures/illustrations that fail to meet the above requirements.

- Figures (photographs, graphs, images…) should be submitted separately, in as high a quality and resolution as possible (.tif, .png). Each figure in the text, in addition to its own title, should have a generic title (Figure 1). The generic title should include an ordinal number expressed as an Arabic numeral, numbered consecutively according to the order in which it appears in the text. Figure titles and descriptions are considered to be a part of the text, and not part of the figure/illustration. Therefore they should be included in the text, and not in the figure.
  (recommendations for formatting a manuscript to enable easier XML creation from the text)

14. ***References***

LV strictly follows the Vancouver citation style *(International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals: Sample references at:* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). References are cited in ordinal numbers, according to the order in which it appears in the text (the first reference cited is number 1). In manuscripts with six or less authors, all the authors should be listed; if there are seven authors, or more, the first three should be listed, followed by "et al.". Journals should be cited with abbreviations as used by *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Citing references – examples:

Journal article

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi [Some clinical, diagnostic and therapeutic observations on human trichinellosis]. Liječ Vjesn 1985;107:11–4. Croatian.

Journal supplement

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85(Suppl 2):53–60.

Books and monographs

Individual author(s)

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974, p. 406.

Editor

Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, pp. 12–8.

Chapter in a book

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jr, Sodeman WA, editor. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, pp. 457–72.

Article on the Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about p. 3]. Available from: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Letter of submission***

The letter of submission should include the name, address and telephone number (landline and mobile) of the corresponding author who will communicate with the LV editorial board, and will be responsible for arranging the necessary amendments with other authors. The type of article should be stated in the letter. The filled-in Checklist for Authors, the Statement of Authorship, and the Conflict of Interest Statement must be enclosed with the letter (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Manuscripts submitted without these enclosures will not be considered.

16. ***Acknowledgements***

All contributors who do not meet the criteria for authorship, such as persons who have provided technical help, or support in general, should be listed under Acknowledgements. Financial and material support should also be listed.

REVIEW PROCESS

Each manuscript is treated as highly confidential material, and the review process is performed anonymously. The submitted manuscripts are firstly assessed by the editorial board, and then sent to a minimum of two reviewers for a double-blind peer review. Each submitted manuscript is assigned a number and an ID. The authors are informed that the manuscript has been received and a number assigned. The authors are obliged to use such an ID number in all correspondence. A corresponding author acts on behalf of the others in the process related to the manuscript's publication. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

After all the submitted reviews have been considered by the editorial board, they are returned to the author(s) for checking and amendment. The amended manuscript may be resent for another revision to the same reviewers, depending on the nature of the reviewers' comments. Accepted manuscripts are not necessarily published in the order in which they are received. The views expressed are those of the author. Manuscripts are not returned, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of *Liječnički vjesnik* may be reproduced providing the source is acknowledged in the form: "taken from Liječnički vjesnik".

Each published article is assigned a DOI (Digital Object Identifier), a unique identifier for every article published in *Liječnički vjesnik*. The editorial board provides one copy of *Liječnički vjesnik* for each author (or for a corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

Liječ Vjesn 2019;141:255–261
https://doi.org/10.26800/LV-141-9-10-33

Smjernice | Guidelines

Smjernice za profilaktičko liječenje botulinskim toksinom tipa A u bolesnika s kroničnom migrenom

Guidelines on prophylactic treatment with botulinum toxin type A in patients with chronic migraine

Davor Jančuljak[1,2]✉, Damir Petravić[1,3], Darija Mahović Lakušić[1,3], Koraljka Bačić Baronica[1,4], Vanja Bašić Kes[1,5]

[1] Zajednička stručna skupina Sekcije za glavobolje Hrvatskoga neurološkog društva i Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora
[2] Klinika za neurologiju Kliničkoga bolničkog centra Osijek i Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku
[3] Klinika za neurologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Klinika za neurologiju Kliničke bolnice Sv. Duh, Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku
[5] Klinika za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice, Zagreb, Referentni centar za glavobolje Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

Deskriptori
MIGRENA – dijagnoza, farmakoterapija, prevencija; KRONIČNA BOLEST; BOTULINUM TOKSIN TIPA A – primjena i doziranje, terapijska uporaba; INHIBITORI OTPUŠTANJA ACETILKOLINA – primjena i doziranje, terapijska uporaba; BETA ADRENERGIČKI BLOKATORI – terapijska uporaba; ANTIKONVULZIVI – terapijska uporaba; OCJENA TEŽINE BOLESTI; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. U profilaksi kronične migrene donedavno su se rabili lijekovi koji, prema međunarodnim smjernicama, imaju dokazanu učinkovitost pri epizodnoj migreni. Nakon što su dvjema velikim kontroliranim studijama PREEMPT 1 i 2 dokazane učinkovitost i dobra podnošljivost botulinskog toksina tipa A u profilaksi kronične migrene, stručna povjerenstva u Europi (prvo u Ujedinjenom Kraljevstvu) i Sjedinjenim Američkim Državama odobrila su njegovu uporabu kao druge linije profilaktičkog liječenja pri indikaciji kronične migrene u nacionalnim sustavima zdravstvenih osiguranja. U Hrvatskoj su dostupni profilaktički lijekovi za migrenu iz skupina blokatora beta-adrenergičkih receptora (registrirani za indikaciju migrene) i antikonvulziva (nisu registrirani za migrenu). U ovim preporukama smatramo da u Hrvatskoj, s obzirom na omjer troškova i prednosti liječenja, botulinski toksin tipa A treba rabiti u drugoj liniji profilaktičkog liječenja kronične migrene tek nakon iscrpljivanja učinka ili nepodnošljivosti dvaju oralnih profilaktika u prethodnim ciklusima liječenja. Botulinski toksin tipa A valja aplicirati prema protokolu studijâ PREEMPT 1 i 2, s razmakom aplikacija od tri mjeseca. Lijek treba primjenjivati u bolničkim centrima pod nadzorom stručno osposobljenog neurologa iz Ambulante/Odjela/Zavoda za glavobolje ili neurologa koji se bavi užim područjem glavobolja. Odluku o produljenju/prestanku liječenja donosi neurolog na temelju postojanja/nepostojanja povoljnog učinka lijeka na redukciju dana glavobolje za 30% na mjesec u razdoblju od 3 mjeseca nakon druge primjene lijeka.

Descriptors
MIGRAINE DISORDERS – diagnosis, drug therapy, prevention and control; CHRONIC DISEASE; BOTULINUM TOXINS, TYPE A – administration and dosage, therapeutic use; ACETYLCHOLINE RELEASE INHIBITORS – administration and dosage, therapeutic use; ADRENERGIC BETA-ANTAGONISTS – therapeutic use; ANTICONVULSANTS – therapeutic use; SEVERITY OF ILLNESS INDEX; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. In chronic migraine prophylaxis, drugs that had been proven effective in episodic migraine have been used according to the international guidelines. After the two major controlled studies PREEMPT 1 and 2 demonstrated the efficacy and good tolerability of botulinum toxin A in chronic migraine prophylaxis, in Europe (first in the United Kingdom) and in the United States, expert committees approved the use of botulinum toxin type A for the indication of chronic migraine in respective national health insurance systems as the second line of prophylactic treatment. In Croatia, migraine prophylactic drugs are available in the group of beta-adrenergic receptor blockers (registered for migraine indication) and anticonvulsants (not registered for migraine). In these recommendations we consider that in Croatia, given the cost-benefit ratio and the usefulness of treatment, botulinum toxin type A should be used in the second line as a medication for the prophylaxis of chronic migraine only after exhaustion of the effect or intolerance of two oral prophylactic drugs given in previous treatment cycles. Botulinum toxin type A should be applied according to the protocol of studies PREEMPT 1 and 2 with a three month application interval. The drug should be administered in hospital centers under the supervision of a fully trained neurologist from the Headache Outpatient Clinic/Center/Department or by a neurologist who is competent in the field of headache treatment. The decision on the extension /discontinuation of treatment is made by the neurologist on the basis of the existence /absence of a favorable drug effect on the reduction of headache by 30% per month for a period of three months after the second drug administration.

Sekcija za glavobolje Hrvatskoga neurološkog društva i Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora donijeli su stručne preporuke – smjernice za primjenu botulinskog toksina tipa A u profilaktičkom liječenju bolesnika s kroničnom migrenom.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Davor Jančuljak, Klinika za neurologiju KBC-a Osijek i Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek;
e-mail: davjanc@gmail.com

Primljeno 19. prosinca 2018., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

Smjernice su namijenjene liječnicima koji su odgovarajuće educirani za primjenu botulinskog toksina tipa A, registriranog u Republici Hrvatskoj,[1] pri indikaciji kronične migrene.

Smjernice su donesene na temelju analize znanstvenih dokaza o učinkovitosti lijeka u profilaksi kronične migrene, objavljenih stručnih mišljenja o učinkovitosti lijeka u kliničkoj praksi i odnosa financijskog troška i korisnosti učinka liječenja (engl. *cost-benefit ratio*).

Kvaliteta znanstvenih dokaza određena je stupnjevima prema sustavu GRADE (engl. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).[2] Sustav GRADE, osim što daje razine dokaza od A do D (visoka, srednja, niska i vrlo niska), kvalificira jakost preporuke u dvije kategorije. Jaka preporuka (1. stupanj) označava da je većina kliničara prihvatila preporučeni postupak na temelju dokaza njegove kvalitete te se može predložiti u većini situacija. Slaba je ona preporuka (2. stupanj) koja nema takvu razinu dokaza da bi odabrani postupak imao siguran pozitivni učinak na svakog individualnog bolesnika, ali se unatoč tomu preporučuje na temelju kliničkog iskustva stručnjaka. Ove su smjernice izrađene bez financijske potpore bilo koje institucije, tvrtke ili udruge te svi autori odriču sukob interesa.

Indikacija za lijek botulinski toksin tipa A: kronična migrena

Toksin bakterije *Clostridium botulinum* blokira oslobađanje neuromuskularnih transmitora. Pretpostavljeni mehanizam u profilaksi glavobolje jest blokiranje perifernih podražaja prema središnjemu živčanom sustavu, što inhibira centralnu senzitizaciju i nastanak boli.[3]

Prema sažetom opisu svojstava lijeka proizvođača Allergana koji je registrirao lijek u Hrvatskoj, botulinski toksin tipa A indiciran je za „olakšavanje simptoma kod odraslih koji ispunjavaju kriterije za kroničnu migrenu (glavobolje ≥ 15 dana u mjesecu, od kojih je najmanje 8 dana s migrenom) u bolesnika kod kojih nema prikladnog odgovora na lijekove za profilaksu migrene ili ne podnose takve lijekove“.[1]

Prema 3. izdanju Međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolje iz 2018. godine, dijagnoza kronične migrene postavlja se na temelju kliničkih kriterija:[4]

A. Glavobolja (slična migreni ili slična glavobolji tenzijskog tipa) 15 i više dana na mjesec tijekom više od 3 mjeseca koja zadovoljava kriterije B. i C.

B. Pojavljuje se barem 5 napadaja koji zadovoljavaju jedan od kriterija od B. do D. za migrenu bez aure i/ili kriterije B. i C. za migrenu s aurom.

C. Barem 8 dana na mjesec tijekom više od 3 mjeseca glavobolja zadovoljava nešto od navedenoga:

1. kriterije C. i D. za migrenu bez aure,
2. kriterije B. i C. za migrenu s aurom,
3. bolesnik u početku vjeruje da je glavobolja migrenska i uspješno ju tretira triptanima i alkaloidima žiška.

D. Glavobolja koja se ne može pripisati drugom poremećaju u klasifikaciji glavobolja.

Profilaksa migrene

Pri liječenju epizodne migrene, osim terapije akutnog napadaja, rabe se u određenim slučajevima i lijekovi za sprječavanje napadaja migrene (peroralni profilaktički lijekovi). U Republici Hrvatskoj kao prvi izbor za indikaciju profilakse migrene registrirani su beta-blokatori propranolol i metoprolol. Također, registrirani su antiepileptici topiramat i valproat, ali ne za indikaciju profilakse migrene. Flunarizin, kao pripadnik skupine blokatora kalcijevih kanala, nije registriran u Republici Hrvatskoj. Osim lijekova koji su prvi izbor (beta-blokatori, antiepileptici i blokatori kalcijevih kanala), u drugoj i trećoj liniji profilakse migrene mogu se rabiti i ostale skupine lijekova i komplementarnih pripravaka. Prema smjernicama Europske federacije neuroloških društava[5] iz 2006., profilaksu migrene treba predložiti bolesniku:

- ako su mu jako poremećeni kvaliteta života, poslovne obveze ili školovanje,
- ako ima dva ili više napadaja migrene na mjesec,
- ako pri napadaju migrene ne reagira na akutnu abortivnu terapiju,
- ako ima česte, vrlo dugačke ili neugodne aure.

Prema Hrvatskim smjernicama za liječenje primarnih glavobolja,[6] indikacija za profilaktičku terapiju migrene postavlja se kada:

- bolesnik ima česte glavobolje > 2 – 3 napadaja migrene na mjesec,
- napadaji traju > 48 sati,
- bolesnici opisuju napadaje kao nepodnošljive ili ih znatno ometaju pri dnevnim aktivnostima unatoč akutnoj terapiji,
- akutna je terapija kontraindicirana, neučinkovita ili se u bolesnika razvila ovisnost o analgetiku,
- pojavljuju se nuspojave akutne terapije,
- bolesnik želi imati što manje glavobolja,
- prisutni su neuobičajeni oblici migrena (hemiplegična migrena, migrena moždanog stabla, prolongirana aura u migreni ili migrenski infarkt).

Nijedan od peroralnih profilaktika nije primarno registriran za profilaksu kronične migrene, ali postoji konsenzus da se ti lijekovi mogu rabiti i pri liječenju kronične migrene da bi se prorjeđivanjem napadaja ona pretvorila u epizodnu migrenu.[7]

Pod uspješnim terapijskim liječenjem oralnim profilaktikom smatra se smanjenje frekvencije glavobolje za najmanje 50% u periodu od najmanje 3 mjeseca. Da

bi se procijenio povoljan učinak oralnog profilaktika, potrebno ga je nakon početne doze i njezine titracije davati u punoj terapijskoj dozi (katkad i u maksimalnoj dozi ako nema znatnih nuspojava). Ako postoji ovisnost o analgeticima, preporučuje se prestanak uzimanja dotadašnjeg analgetika, jer će učinak profilaktika biti slabiji.[7]

Profilaksu treba prekinuti ako bolesnik ima nepodnošljive nuspojave ili tešku reakciju na lijek, kao i ako 2 mjeseca nakon početka uzimanja nema djelomični učinak na migrenu. Djeluje li profilaktik povoljno na bolesnika s migrenom tijekom 6 mjeseci, treba ga postupno izostaviti.[7]

Sažeti prikaz znanstvenih dokaza o učinkovitosti botulinskog toksina tipa A u profilaktičkom liječenju kronične migrene

Ključni dokazi o učinkovitosti lijeka dolaze iz dvije slično dizajnirane, multicentrične, dvostruko slijepe studije kontrolirane placebom (PREEMPT 1 i 2) u odraslih osoba s anamnezom kronične migrene koja je definirana prema kriterijima iz drugog izdanja Međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolja iz 2004. godine.[8,9,10] U periodu probira od 28 dana bolesnici su morali imati ≥ 15 dana glavobolje koja je trajala ≥ 4 sati s ≥ 50% dana migrene ili vjerojatne migrene i ≥ 4 jasno razdvojene epizode glavobolje, od kojih je svaka trajala ≥ 4 sata. Studije su imale dvije faze: 24 tjedna dvostruko slijepe faze kontrolirane placebom s dva ciklusa primjene injekcija, a zatim je slijedila otvorena faza tijekom 32 tjedna s tri ciklusa primjene injekcija. Bolesnici su podijeljeni na skupinu koja je primala aktivni lijek botulinski toksin tipa A ili placebo (fiziološku otopinu) na temelju frekvencije uzimanja količine analgetika u fazi probiranja od 28 dana prije studija (u studije su uključeni i bolesnici koji su imali kriterije za prekomjernu uporabu analgetika u migreni). Aktivan lijek ili placebo davao se na 31 mjesto uboda na glavi i vratu po ciklusu. Botulinski toksin tipa A davao se u dozi od 5 jedinica po mjestu aplikacije, dakle, 155 jedinica ukupno po ciklusu, s time da je istraživač mogao dati lijek na još do 8 ubodnih mjesta za koja je smatrao da mogu biti dodatni okidači (engl. *triggers*) za migrenu (maksimalna ukupna doza od 195 jedinica po ciklusu).

Osnovna razlika između dviju studija PREEMPT 1 i 2 jest u definiranju primarnog cilja istraživanja. U studiji PREEMPT 1 primarni je cilj bio utvrditi postoji li razlika između lijeka i placeba u broju epizoda migrene (definirane kao kontinuirana bol koja je trajala najmanje 4 sata) tijekom razdoblja od 28 dana na kraju 24. tjedna od početka studije. Budući da je rezultat studije PREEMPT 1 u primarnom cilju bio negativan, u studiji PREEMPT 2 primarni je cilj promijenjen: valjalo je utvrditi postoji li razlika između lijeka i placeba u broju kalendarskih dana glavobolje (dan glavobolje definiran je kao najmanje 4 sata kontinuirane glavobolje od 00.00 do 23.59 h) tijekom razdoblja od 28 dana na kraju 24. tjedna od početka studije.

Znatne su razlike nađene u smanjenju broja dana glavobolja u obje studije. Bolesnici koji su primali aktivan lijek botulinski toksin tipa A imali su znatno manji broj dana glavobolje od onih na placebu posljednjih 28 dana prve faze studije (u PREEMPT 1 – 7,8 naspram 6,4; u PREEMPT 2 – 9 naspram 6,7).

Sekundarni ciljevi u obje studije bili su promjena frekvencije migrenskih dana, frekvencije dana s teškom i umjerenom glavoboljom i kumulativnih sati glavobolje pri njezinu napadaju u odnosu prema početku studije gdje je botulinski toksin tipa A bio nadmoćan u odnosu prema placebu u posljednjih 28 dana otvorenog dijela obiju studija. Također, bolesnici na botulinskom toksinu tipa A procijenili su da imaju znatno bolju kvalitetu života mjerenu upitnikom HIT-6 (*Headache Impact Test*) od onih na placebu. Što se tiče uzimanja akutne terapije za migrenu, ona se u obje skupine smanjila (nije bilo statističke razlike za sve analgetike između skupina ispitanika), a znatnije se smanjila potreba za uzimanjem triptana u bolesnika koji su primali botulinski toksin tipa A.

U otvorenom dijelu studije, kada su ispitanici s placebom dobili aktivan lijek, obje su skupine imale daljnje smanjenje broja dana glavobolja nakon 3 aplikacije lijeka u razmaku od 12 tjedana. Međutim, oni bolesnici koji su od početka studije primali botulinski toksin tipa A imali su statistički veću redukciju dana glavobolje od onih koji su u početku bili na placebu.

Profil neželjenih događaja u obje studije očekivan je za primjenu botulinskog toksina kao i pri drugim indikacijama u području glave i vrata (najčešće bol u vratu i paralize mišića). Broj teških neželjenih događaja malen je, bez smrtnih posljedica.

Sažeti prikaz mišljenja stručnih povjerenstava o kliničkoj učinkovitosti botulinskog toksina tipa A u profilaktičkom liječenju bolesnika s kroničnom migrenom

Smjernice Nacionalnog instituta za izvrsnost zdravstvene skrbi (NICE) – Engleska i Wales[11]

Nacionalni institut za izvrsnost zdravstvene skrbi (engl. *National Institute for Health and Care Excellence* – NICE) donio je 2012. godine preporuke za primjenu botulinskog toksina u prevenciji glavobolje kod odraslih bolesnika s kroničnom migrenom za Nacionalnu zdravstvenu službu u Engleskoj i Walesu, a koje je prihvatila i Sjeverna Irska.

Odbor za ocjenjivanje razmotrio je kliničku učinkovitost i financijsku isplativost liječenja botulinskim

toksinom tipa A za indikaciju profilakse kronične migrene. Odbor je prihvatio rezultate istraživanja studijâ PREEMPT 1 i PREEMPT 2 koji daju komparativnu prednost botulinskom toksinu u odnosu prema placebu pri redukciji broja dana glavobolje odnosno dana migrene, ali smatra da je učinak botulinskog toksina u apsolutnim numeričkim vrijednostima skroman. Uočen je velik placebni učinak na ispitanike, a duljina ispitivanja bila je kratka (1 godina) za procjenu dugoročnog učinka.

Na temelju iskaza stručnjaka i bolesnika Odbor za ocjenjivanje zaključio je da učinak botulinskog toksina ima kliničko značenje u bolesnika s kroničnom migrenom koji nisu imali uspješan terapijski odgovor na tri prethodna oralna profilaktika, a uspješno reagiraju na botulinski toksin smanjenjem broja dana glavobolje od najmanje 30% tijekom posljednjih 28 dana terapijskog ciklusa u odnosu prema početku terapije. Prije toga treba na odgovarajući način tretirati ovisnost o prekomjernoj uporabi analgetika. Eksperti preporučuju da se provedu najmanje dva terapijska ciklusa po tri mjeseca da bi se procijenio klinički učinak botulinskog toksina na broj dana glavobolje u mjesecu. Ako se željeni učinak ne postigne nakon 2. ciklusa, terapija botulinskim toksinom prekida se i bolesnik se vraća na standardnu profilaktičku terapiju. Ako je učinak povoljan, terapija botulinskim toksinom nastavlja se sve dok se kronična migrena ne pretvori u epizodnu, odnosno dok broj dana glavobolje u mjesecu ne padne ispod 15 tijekom tri uzastopna mjeseca.

Na temelju mišljenja stručnjaka i pacijenata Odbor je zaključio da se lijek dobro podnosi.

Prije donošenja smjernica nije utvrđeno postoji li relevantna literatura za analizu troška i učinkovitosti liječenja botulinskim toksinom u profilaksi kronične migrene. Procjena je Odbora da su trošak od 18.900 GBP po pacijentu za 1 godinu kvalitetnog življenja (QALY) i stopa redukcije frekvencije glavobolja niža od 30% kriteriji za prestanak terapije.

Smjernice Kliničke skupine za pokretanje postupaka u zdravstvenoj skrbi grofovije Oxfordshire (OCCG)[12]

U smjernicama Kliničke skupine za pokretanje postupaka u zdravstvenoj skrbi grofovije Oxfordshire (engl. *Oxfordshire Clinical Commissioning Group* – OCCG), koja djeluje u okviru Nacionalne zdravstvene službe (engl. *National Health Service* – NHS), objašnjavaju se kriteriji za uvođenje botulinskog toksina tipa A za profilaktičku terapiju odraslih bolesnika s migrenom: bolesnik mora imati kroničnu migrenu prema definiciji broja dana glavobolje i migrene, mora se barem razmotriti postojanje glavobolje povezane s prekomjernom uporabom lijekova, preporučuju se tri profilaktička tretmana lijekovima u učinkovitoj ili maksimalnoj dozi u trajanju od 6 do 8 tjedana, bolesnik mora voditi dnevnik glavobolje najmanje 3 mjeseca prije neurološkog pregleda na kojem se odlučuje o tretmanu botulinskim toksinom (broj dana glavobolje, broj dana migrene i uzimanje analgetika).

Škotski medicinski konzorcij (SMC) – Mišljenje o stavljanju lijeka botulinskog toksina tipa A na listu lijekova Nacionalne zdravstvene službe u Škotskoj pri indikaciji profilakse kronične migrene u odraslih[13]

Godine 2017., tj. pet godina nakon NICE-a (Engleska i Wales), Škotski medicinski konzorcij (engl. *Scottish Medicines Consortium* – SMC) preporučio je da se botulinski toksin tipa A uvede na listu lijekova Nacionalne zdravstvene službe Škotske pri indikaciji profilakse kronične migrene u odraslih.

Kriteriji za uvođenje terapije i njezin prestanak jednaki su onima iz smjernica NICE-a. Navedeno je da lijek treba aplicirati u bolničkim centrima, i to liječnik koji je odgovarajuće educiran. Procjena troška liječenja za pet tretmana iznosi 1350 engleskih funti.

Škotske nacionalne kliničke smjernice za farmakološko liječenje migrene (SIGN) iz 2018.[14]

U smjernicama SIGN-a (engl. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) navode se već prije spomenuti kriteriji NICE-a i SMC-a za uvođenje botulinskog toksina tipa A u profilaksu kronične migrene. Posebno se preporučuje da lijek daje odgovarajuće educirana osoba pod nadzorom Ambulante za glavobolje (u bolničkim specijaliziranim centrima) ili lokalne neurološke službe. Navode se strategije liječenja glavobolje ovisne o prekomjernoj uporabi lijekova: naglo prekidanje dosadašnjeg analgetika i uvođenje profilakse s odgodom; naglo prekidanje dosadašnjeg analgetika i trenutačno počinjanje profilakse; počinjanje profilakse bez povlačenja dosadašnjeg analgetika. Doze opioida treba snižavati postupno.

Američka akademija za neurologiju (engl. American Academy of Neurology – AAN) – Dopuna praktičnih smjernica za kliničare pri liječenju botulinskim neurotoksinom blefarospazma, cervikalne distonije, spasticiteta u odraslih i glavobolje (2016.)[15]

Botulinski toksin tipa A prihvaćen je kao siguran i učinkovit lijek za smanjenje broja dana glavobolje u kroničnoj migreni (razina preporuke A – dokaz dviju studija klase I) i vjerojatno učinkovit za poboljšanje kvaliteta života vezane uza zdravlje (razina preporuke B – dokaz jedne studije klase I).

Nema dovoljno dokaza da bi se usporedila učinkovitost botulinskog toksina tipa A s oralnom profilaksom topiramatom pri kroničnoj migreni.

Europska federacija za glavobolje (engl. European Headache Federation – EHF) – Smjernica za uporabu onabotulintoksinA u kroničnoj migreni: usuglašeno priopćenje Europske federacije za glavobolje (2018.)[16]

Stručna skupina preporučila je uporabu botulinskog toksina tipa A kao učinkovit i dobro podnošljiv način liječenja kronične migrene (razina dokaza: visoka (A); jakost preporuke: jaka (1.stupanj)) Primjena botulinskog toksina tipa A indicirana je u bolesnika s kroničnom migrenom koji nisu prethodno uspješno reagirali na dva ili tri oralna profilaktika i ako nemaju komorbiditet koji bi ih spriječio da uzimaju profilaktike: npr., srčane bolesti, pretilost i depresiju (preporuka se temelji na mišljenju stručnjaka). U bolesnika s kroničnom migrenom i prekomjernom uporabom lijekova preporučuje se provesti detoksikaciju prije početka aplikacije botulinskog toksina. Ako se to ne može učiniti, primjena botulinskog toksina može započeti i prije povlačenja lijeka koji se prekomjerno rabi u liječenju migrene (preporuka se temelji na mišljenju stručnjaka). Botulinski toksin tipa A valja primjenjivati prema protokolu za davanje injekcija u studijama PREEMPT (preporuka prema dokazima iz navedenih studija).[7,8] Liječenje botulinskim toksinom tipa A u profilaksi kronične migrene treba prestati ako bolesnik nema dobar terapijski odgovor nakon prva 2 ili 3 ciklusa aplikacije. Lošim terapijskim odgovorom smatra se smanjenje broja dana glavobolje manje od 30% u prvome mjesecu nakon primjene botulinskog toksina tipa A (preporuka se temelji na mišljenju stručnjaka). Liječenje botulinskim toksinom treba trajati dok se ne postigne frekvencija manja od 10 dana glavobolje na mjesec tijekom 3 mjeseca. Nakon 4 – 5 mjeseci treba ponovo evaluirati je li se bolesnik vratio u stanje kronične migrene (preporuka se temelji na mišljenju stručnjaka).

Cochraneova baza podataka – sustavni pregled: botulinski toksini u prevenciji migrene u odraslih (2018.)[17]

Na temelju dviju velikih randomiziranih, dvostruko slijepih, kontroliranih studija postoji dokaz umjerene razine da botulinski toksin tipa A smanjuje za 2 dana broj migrenskih dana u bolesnika s kroničnom migrenom u odnosu prema placebu.[8,9] Veoma je niska razina dokaza da se tretmanom botulinskim toksinom tipa A jačina migrenske boli reducira za 30% u bolesnika s epizodnom i kroničnom migrenom, jer se temelji na istraživanjima s malim brojem bolesnika. Nema dokaza za učinkovitost primjene botulinskog toksina tipa A u profilaksi epizodne migrene. Svi rezultati ovog pregleda primjenjivi su za prvih 9 mjeseci tretmana, ali nema dokaza o dugoročnoj učinkovitosti i sigurnosti lijeka.

Ne postoji komparativna analiza učinkovitosti i sigurnosti oralnih profilaktika i botulinskog toksina tipa A u profilaksi migrene (*head to head*), stoga se ne mogu donijeti zaključci kojim redoslijedom treba davati botulinski toksin i oralne profilaktike u profilaksi kronične migrene. Nema podataka o svrhovitosti produžetka uzimanja terapije botulinskim toksinom tipa A ispod praga od 15 dana kronične migrene na mjesec. Nejasan je odnos troškova i učinkovitosti ovog tipa liječenja u odnosu prema oralnim profilakticima pri kroničnoj migreni.

Smjernice

Na temelju navedenih znanstvenih dokaza i stručnih mišljenja te mogućnosti profilaktičke terapije kronične migrene u Hrvatskoj zajednička stručna skupina Sekcije za glavobolje Hrvatskoga neurološkog društva i Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora donijela je ove smjernice za primjenu botulinskog toksina tipa A u profilaktičkom liječenju bolesnika s kroničnom migrenom u Republici Hrvatskoj.

1. Uključni kriteriji za bolesnike kojima se aplicira botulinski toksin tipa A u profilaktičkoj terapiji kronične migrene:

a) Bolesnici u dobi od najmanje 18 godina kojima je postavljena dijagnoza kronične migrene prema 3. izdanju Međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolja Međunarodnog društva za glavobolje:[3]

- ako imaju najmanje 15 dana glavobolje u mjesec dana tijekom 3 mjeseca,
- ako najmanje 8 dana u mjesecu glavobolja ima značajke migrene bez aure i/ili migrene s aurom i/ili se uspješno tretira triptanima na početku glavobolje za koju se vjeruje da je migrena.* **(Razina dokaza A, 1. stupanj preporuke)**;

b) Neuspješno je provedena** prethodna profilaktička terapija s najmanje dva peroralna lijeka koji su prihvaćeni prema Međunarodnim smjernicama za profilaktičko liječenje migrene, a dostupni su u Republici Hrvatskoj.*** **(Razina dokaza C, 2. stupanj preporuke)**;

c) U bolesnika je prikladno riješeno pitanje ovisnosti o prekomjernom uzimanju analgetika.**** **(Razina dokaza C, 2. stupanj preporuke)**.

2. Kriteriji za prestanak primjene botulinskog toksina tipa A u profilaktičkoj terapiji bolesnika s kroničnom migrenom **(Razina dokaza C, 2. stupanj preporuke)**:

a) Ako nakon dva ciklusa aplikacije lijeka (6 mjeseci) nema povoljnoga terapijskog učinka, odnosno ako ne dolazi do smanjenja frekvencije glavobolje od najmanje 30% u mjesecu nakon davanja botulinskog tok-

sina tipa A u odnosu prema učestalosti glavobolje u bolesnika prije njegove primjene.

b) Kada kronična migrena prijeđe u epizodnu migrenu, odnosno kada tijekom tri uzastopna mjeseca frekvencija glavobolje u bolesnika bude manja od 10 dana glavobolje na mjesec.*****

c) U bolesnika treba provjeriti je li se u 4 do 6 mjeseci nakon posljednjeg ciklusa uspješne primjene botulinskog toksina tipa A (prema kriteriju 2. b.) frekvencija glavobolje povećala na razinu kronične migrene. Ako bolesnik ima kroničnu migrenu (prema kriteriju 1. a.), liječnik treba razmotriti je li bolesnik ponovni kandidat za liječenje botulinskim toksinom tipa A ili je kandidat za liječenje drugim specifičnim lijekovima za profilaksu migrene.******

3. Način primjene botulinskog toksina tipa A u bolesnika s kroničnom migrenom **(Razina dokaza A, 1. stupanj preporuke)**:

a) Od 155 do 195 jedinica botulinskog toksina tipa A aplicira se intramuskularno kao 0,1 mL (5 jedinica) u injekciji na 31 mjesto, a prema procjeni liječnika, individualno se mogu dodati još 8 mjesta aplikacije (do 39 mjesta). Mjesta aplikacije detaljno su opisana u Sažetku opisa svojstava lijeka.[1]

b) Jedinice botulinskog toksina tipa A ne mogu se primijeniti na druge pripravke botulinskog toksina.

c) Preporučeni vremenski razmak za primjenu sljedeće doze botulinskog toksina tipa A jesu 3 mjeseca.

4. Ovlaštene osobe i ustanove za primjenu lijeka **(Razina dokaza A, 1. stupanj preporuke)**:

a) Aplikaciju botulinskog toksina tipa A u bolesnika s kroničnom migrenom obavlja liječnik koji je odgovarajuće educiran u ustanovi gdje se botulinski toksin tipa A primjenjuje za profilaktičko liječenje kronične migrene.

b) Botulinski toksin tipa A za indikaciju kronične migrene primjenjuje se u bolničkim ustanovama pod nadzorom neurologa koji radi u Ambulanti/Odjelu/Zavodu za liječenje glavobolja, a ako takva mogućnost ne postoji – pod nadzorom neurologa koji se bavi užim područjem glavobolja.*******

Zaključak

Botulinski toksin tipa A nije prvi lijek izbora za profilaktičku terapiju kronične migrene. S obzirom na omjer učinkovitosti i troškova liječenja, botulinski toksin tipa A treba primjenjivati u drugoj liniji profilaktičkog liječenja kronične migrene tek nakon iscrpljivanja učinka ili nepodnošljivosti dvaju oralnih profilaktika u prethodnim ciklusima liječenja.

Botulinski toksin tipa A treba primjenjivati prema protokolu studijâ PREEMPT 1 i 2, s razmakom aplikacija od tri mjeseca.

Lijek treba aplicirati u bolničkim centrima pod nadzorom stručno osposobljenog neurologa iz Ambulante/Odjela/Zavoda za glavobolje ili neurologa koji se bavi užim područjem glavobolja. Odluku o produljenju/prestanku liječenja donosi neurolog na temelju postojanja/nepostojanja povoljnog učinka lijeka na redukciju dana glavobolje na mjesec za 30% u razdoblju od 3 mjeseca nakon druge aplikacije lijeka.

Napomene:

*Uspješnim tretiranjem triptanom smatraju se: prestanak ili znatno smanjenje glavobolje dva sata nakon uzimanja učinkovite doze triptana, prestanak i neponavljanje glavobolje tijekom 24 sata od njezina početka (a nakon uzimanja triptana), neuzimanje dodatnoga (netriptanskog) analgetika tijekom 24 sata nakon početka glavobolje.

**Neuspješnim terapijskim odgovorom u profilaksi migrene smatra se neznatna promjena u frekvenciji glavobolje (smanjenje manje od 50%) nakon uzimanja oralnog profilaktika u učinkovitoj ili maksimalnoj dozi tijekom najmanje 3 mjeseca ili prekidanje terapije zbog nepodnošljivosti lijeka.

***Prema smjernicama Europske federacije neuroloških društava[17,18] iz 2009., ovi se lijekovi mogu rabiti u profilaksi migrene: prvi izbor – beta-blokatori propranolol i metoprolol (registrirani u Hrvatskoj za profilaksu migrene), antiepileptici valproat i topiramat (registrirani u Hrvatskoj, ali ne za profilaksu migrene) i blokator kalcijevih kanala flunarizin (nije registriran u Hrvatskoj); drugi izbor – amitriptilin, venflaksin, naproksen, bisoprolol (registrirani u Hrvatskoj, ali ne za profilaksu migrene); treći izbor – acetilsalicilna kiselina, gabapentin, magnezij, kandesartan, lizinopril (registrirani u Hrvatskoj, ali ne za profilaksu migrene). Budući da je u Republici Hrvatskoj ograničen izbor lijekova koji su dostupni za profilaksu migrene (prvi su izbor samo dvije skupine lijekova), smatra se da je u prevenciji kronične migrene dovoljan pokušaj s dva oralna profilaktika.

****Pri rješavanju ovisnosti o prekomjernom uzimanju analgetika svakom bolesniku treba pristupiti individualno. Mogući su pristupi: 1. naglo prekidanje dosadašnjeg analgetika i uvođenje profilakse botulinskim toksinom tipa A s odgodom nakon uvođenja novog analgetika; 2. naglo prekidanje dosadašnjeg analgetika i trenutačno počinjanje profilakse botulinskim toksinom tipa A; 3. počinjanje profilakse botulinskim toksinom tipa A bez povlačenja dosadašnjeg analgetika (samo u slučaju triptana na koji bolesnik ima terapijski odgovor – prema kliničkom istraživanju lijeka, profilaktička primjena botulinskog toksina tipa A dovodi do znatnog smanjenja uzimanja triptana pri napadajima migrenske glavobolje u bolesnika s kroničnom migrenom).

Treba razmotriti postupno isključivanje opioida te primijeniti metode liječenja apstinencijske krize od-

nosno detoksikacije u hospitalnim uvjetima radi odvikavanja od opioida, benzodiazepina i barbiturata.

*****Cilj je profilaktičkog liječenja smanjiti frekvenciju glavobolja u kroničnoj migreni za više od 30%. Ovisno o frekvenciji glavobolje u mjesecu neposredno prije početka terapije, granica za izostavljanje terapije varira od 10 do 14 glavobolja na mjesec tijekom tri mjeseca nakon primjene botulinskog toksina tipa A.

******U vrijeme pisanja ovih preporuka u Europskoj uniji i Hrvatskoj registrirani su ili su u postupku registracije selektivni lijekovi (monoklonska antitijela na receptor CGRP-a i CGRP) za profilaksu česte epizodne i kronične migrene. Budući da ovi lijekovi još nisu dostupni bolesnicima u Hrvatskoj, ova stručna skupina do daljnjega ne može dati preporuku za njihovu primjenu.

*******Liječenje bolesnika s kroničnom migrenom kompleksno je, ne obuhvaća samo aplikaciju botulinskog toksina tipa A nego i kontinuirano praćenje učinaka i mogućih neželjenih posljedica lijeka, uz korekciju ostalih lijekova (analgetika i lijekova za terapiju komorbiditeta). Zato u profilaktičko liječenje botulinskim toksinom tipa A bolesnika s kroničnom migrenom od početka (postavljanja indikacije za uključivanje bolesnika) do kraja (odluke o prestanku aplikacije lijeka bolesniku) treba biti uključen neurolog koji u bolničkim ustanovama radi u specijaliziranoj Ambulanti/Odjelu/Zavodu za liječenje glavobolja, odnosno liječnik koji se bavi užim područjem glavobolja što se može dokazati radom u stručnoj Sekciji za glavobolje Hrvatskoga neurološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora.

Zahvala

Članovi zajedničke stručne skupine zahvaljuju na stručnoj potpori upravnim odborima Hrvatskoga neurološkog društva i Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora.

LITERATURA

1. *Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).* Sažetak opisa svojstava lijeka BOTOX. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet br. HR-H-144437659. Prvo odobrenje: 2015 posljednja revizija 2019. Dostupno na: http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-01-69.pdf. Datum pristupa: 23. 10. 2019.
2. *Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE i sur.*; *GRADE Working Group*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Br Med J 2008; 336(7650):924–6.
3. *Dodick DW.* Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders: from bench to bedside. Headache 2003;43(Suppl. 1):S25–33.
4. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).* The International Classification of Headache Disorders. 3. izd. Cephalalgia 2018;38:1–211.
5. *Members of the task force; Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS.* EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2006;13:560–72.
6. *Vuković Cvetković V, Kes Bašić V, Šerić V i sur.; Croatian Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association*. Report of the Croatian Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association. Evidence based guidelines for treatment of primary headaches – 2012 update. Acta Clin Croat 2012;51:323–78.
7. *Silberstein SD.* Preventive Migraine Treatment. Continuum 2015;21(4):973–89.
8. *Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC i sur.; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group*. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia 2010;30:793–803.
9. *Diener HC, Dodick DW, Aurora SK i sur.; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group*. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia 2010;30:804–14.
10. *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society.* The International Classification of Headache Disorders. 2. izd. Cephalalgia 2004;24(Suppl. 1):9–160.
11. *NICE.* Technology appraisal guidance [TA260]. Botulinum Toxin Type A for the Prevention of Headaches in Adults with Chronic Migraine. NICE guidance; 2012. Dostupno na: https://www.nice.org.uk/Guidance/ta260. Datum pristupa: 19. 12. 2018.
12. *NHS Oxfordshire Clinical Commissioning Group.* Migraine: Adult Prophylactic Therapy Guidelines. OCCG; 2015. Dopunjeno 2017. Dostupno na: http://www.oxfordshireccg.nhs.uk/professional-resources/documents/clinical-guidelines/neurology/headache/migraine-adult-prophylactic-therapy-guidelines.pdf. Datum pristupa: 1. 8. 2018.
13. *Scottish Medicines Consortium.* Advice following a resubmission: botulinum toxin A (Botox®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. SMC; 2017. Dostupno na: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1356/botulinum_toxin_a_botox_2nd_resub_final_jan_2017_for_website.pdf. Datum pristupa: 10. 12. 2018.
14. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).* Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2018. Dostupno na: http://www.sign.ac.uk/assets/sign155.pdf. Datum pristupa: 10. 12. 2018.
15. *Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ i sur.* Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2016;86: 1818–26.
16. *Bendtsen L, Sacco S, Ashina M i sur.* Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. J Headache Pain 2018;19:91.
17. *Herd CP, Tomlinson CL, Rick C i sur.* Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018;6:CD011616.
18. *Evers S, Afra J, Frese A i sur; European Federation of Neurological Societies.* EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009;16:968–81.

Liječ Vjesn 2019;141:262–270
https://doi.org/10.26800/LV-141-9-10-34

Izvorni rad | Original article

Trenutačna prevalencija važnoga nutritivnog rizika među onkološkim bolesnicima u Republici Hrvatskoj – istraživanje Sekcije mladih onkologa Hrvatskog društva za internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora

Point prevalence of significant nutritional risk among cancer patients in Croatia – research study of the Section of young oncologists, Croatian society for medical oncology of Croatian medical association

Ana Tečić Vuger[1], Iva Nikles[1], Nikolina Lonjak[1], Marija Miletić[2], Josip Kuharić[3], Zdravka Rakuljić[4], Ana Koši Kunac[5], Irena Tomljanović[6], Sara Šošić Horvat[7], Dina Muratović[8], Ana Marčić[9], Ljubica Radmilović Varga[10], Sanja Maloševac[11], Josipa Ivezić[12], Mirjana Pavlović[1], Žarko Bajić[13], Robert Šeparović[1], Damir Vrbanec[14]

[1] Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[3] Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[4] Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split
[5] Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[6] Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka
[7] Služba internističkih djelatnosti, ŽB Čakovec
[8] Služba za interne bolesti, OB Varaždin
[9] Služba za internu medicinu, OB Karlovac
[10] Služba za plućne bolesti i TBC Klenovnik, OB Varaždin
[11] Služba za interne bolesti, OB „Dr. Ivo Pedišić", Sisak
[12] Služba internističkih djelatnosti, OB Bjelovar
[13] Psihijatrijska bolnica „Sveti Ivan", Zagreb
[14] Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Deskriptori
TUMORI – komplikacije; MALNUTRICIJA – dijagnoza, epidemiologija, etiologija; NUTRITIVNI STATUS; NUTRITIVNA PROCJENA; PROCJENA RIZIKA – metode, statistički podatci; PRESJEČNA ISTRAŽIVANJA; HRVATSKA – epidemiologija

Descriptors
NEOPLASMS – complications; MALNUTRITION – diagnosis, epidemiology, etiology; NUTRITIONAL STATUS; NUTRITION ASSESSMENT; RISK ASSESSMENT – methods, statistics and numerical data; CROSS-SECTIONAL STUDIES; CROATIA – epidemiology

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. Ana Tečić Vuger,
https://orcid.org/0000-0003-2203-161X
Zavod za internističku onkologiju i radioterapiju,
Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice,
Ilica 197, 10000 Zagreb;
e-mail: ana.tecic@yahoo.com

Primljeno 8. kolovoza 2018.,
prihvaćeno 23. rujna 2019.

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Utvrditi trenutačnu prevalenciju znatnoga nutritivnog rizika među onkološkim bolesnicima u Republici Hrvatskoj. *Ispitanici i metode:* Ova presječna studija ugniježđena je u prospektivnu kohortnu studiju Sekcije mladih onkologa HDIO-a HLZ-a, koja je provedena u Hrvatskoj tijekom 2017. godine na susljednom uzorku onkoloških bolesnika biranome prema redoslijedu dolaska na liječenje. Nutritivni probir proveli smo uporabom upitnika za procjenu nutritivnog rizika NRS-2002. Prema njemu, bolesnik se smatra nutritivno ugroženim ako je rezultat ≥ 3. *Rezultati:* U istraživanje je uključeno 275 bolesnika, medijana (interkvartilnog raspona) dobi od 61 godine (51 – 68), među kojima je bila 161 žena (58,5%). Bolesnici su liječeni u jedanaest onkoloških centara u Hrvatskoj. U 60 bolesnika (21,8%; 95%-tni CI 17,1 – 27,2%) utvrđen je znatan nutritivni rizik (NRS-2002 ≥ 3) koji indicira potrebu za nutritivnom intervencijom. Bilo kakvu nepovoljnu promjenu tijekom 30 dana prije uključivanja, dakle, gubitak tjelesne mase ili smanjen unos hrane, primijetilo je 127 (46,2%) sudionika. *Zaključak:* Naše istraživanje potvrdilo je da znatan broj onkoloških bolesnika u Hrvatskoj ima neki stupanj nutritivnog rizika te da je u više od četvrtine potrebna nutritivna intervencija. Nutritivni probir prvi je korak u dugoročnoj kontroli komplikacija vezanih uz promijenjen unos hrane i nutritivni rizik, kao i pri poboljšanju kvalitete života onkoloških bolesnika te prognoze ishoda bolesti pa bi ga, s obzirom na prikazane rezultate, trebalo rutinski provoditi.

SUMMARY. *Objective of the Study:* To determine the point prevalence of significant nutritional risk among cancer patients in Croatia. *Subjects and Methods:* This cross-sectional study was nested in the prospective cohort study of the Section of Young Oncologists of the Croatian Society for Medical Oncology, Croatian Medical Association, conducted in Croatia during 2017 on the consecutive sample of cancer patients selected by the order of their arrival to the exam.Nutritional screening was performed using the NRS-2002, According to NRS-2002, the patient is considered to be at significant nutritional risk if the result is ≥3. *Results:* We included 275 patients treated at eleven cancer centers in Croatia. In 60 patients (21.8%, 95% CI 17.1% -27.2%) we identified the significant nutritional risk (NRS-2002 ≥3) what indicates the need for the nutritional intervention. Any change during 30 days prior to screening, such as loss of body weight or reduced intake of food, was expressed by 127 (46.2%) participants. *Conclusion:* Our study has confirmed that a significant number of cancer patients in Croatia are in some degree at nutritional risk, and that more than one quarter need nutritional intervention. Nutritional screen-

ing is the first step in the long-term control of complications associated with altered food intake and nutritional risk, as well as in improving the overall quality of life of cancer patients and the prognosis of disease outcomes, so regarding the presented results, it should be routinely implemented.

Zahvaljujući brojnim terapijskim postignućima, u posljednjih 50 godina postignut je znatan napredak u produljenju preživljenja onkoloških bolesnika. Time i kvaliteta života tih bolesnika dobiva dodatnu važnost pa aktivno djelovanje radi njezina poboljšanja postaje sastavan dio sveobuhvatne onkološke skrbi.[1] Danas je vidljiv izniman napredak u procesu održavanja kvalitete života onkoloških bolesnika. Nove terapijske metode, a ponajprije razvoj ciljane terapije, omogućile su smanjenje nuspojava liječenja u odnosu prema klasičnoj kemoterapiji. Kvaliteta života očuvana je tijekom duljeg razdoblja i obično bude znatnije narušena tek na kraju, kad se iscrpe sve terapijske mogućnosti.[2,3] Međutim, usprkos uloženim sredstvima, idejama i vremenu taj napredak ne zadovoljava posve i jasna je potreba za poboljšanjem i na tom području. Postavlja se pitanje može li se jednostavnijim i financijski manje zahtjevnim postupcima utjecati na poboljšanje postojećih rezultata. Jedan od takvih postupaka jest briga za nutritivno zdravlje onkoloških bolesnika. Riječ je o dvosmjernom procesu, u kojem aktivno mogu sudjelovati i sami bolesnici, koji jednostavnim promjenama mogu postići znatna poboljšanja.[4,5] Zbog podloge i načina nastanka nutritivni rizik i pothranjenost sveprisutni su problem u populaciji onkoloških bolesnika. Ovisno o sijelu i stadiju primarne zloćudne bolesti te vrsti onkološkog liječenja, starije publikacije izvješćuju o čak 80% onkoloških bolesnika u nekom stupnju pothranjenosti.[6] Novije studije govore o 20 do 40% pothranjenih onkoloških bolesnika, što upućuje na postignut napredak u ranijem otkrivanju i liječenju zloćudne bolesti, kao i na pravodobno prepoznavanje nutritivno ugroženih bolesnika.[7]

Pothranjenost uzrokuje niz negativnih posljedica na bolesnika i proces liječenja. Povisuje rizik od komplikacija, smanjuje podnošenje onkološke terapije i pogoršava njezine nuspojave, negativno djeluje na ukupno preživljenje te na druge kratkotrajne i dugotrajne ishode liječenja. Izravno smanjuje mišićnu snagu i funkcionalni kapacitet. Na kraju, narušava kvalitetu života bolesnika i povisuje zdravstvene troškove.[8–15] Pothranjenost može biti dio kliničke slike zloćudne bolesti, ali katkad nastaje i kao posljedica onkološkog liječenja pa tako utječe na cjelokupni tijek bolesti i njezinu prognozu.[16–18] Poznato je da oko 20% onkoloških bolesnika umire zbog izravnih posljedica pothranjenosti, a ne zbog same zloćudne bolesti.[19]

Nutritivni rizik i pothranjenost među onkološkim bolesnicima, odnosno razvoj sindroma tumorske kaheksije veoma je važno na vrijeme uočiti, jer tada možemo intervenirati i tako pozitivno utjecati na ishode liječenja.[20] Liječnici se često pri procjeni nutritivnog rizika i pothranjenosti oslanjaju na anamnestičke podatke o gubitku tjelesne mase te indeksu tjelesne mase (ITM). To nije dovoljno, jer sindrom tumorske kaheksije razumijeva prisutnost sustavne upale i kontinuirani gubitak mišićne mase, koji ne mora pratiti gubitak potpornog tkiva pa se navedenom kliničkom procjenom znatan dio bolesnika u kaheksiji ne prepozna.[21] Konsenzus Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN) ističe potrebu procjene nutritivnog rizika uporabom validiranog alata za probir. Također, njihove smjernice preporučuju redovitu procjenu nutritivnog unosa i bilježenje promjene ITM-a.[22,23] Dobar alat nutritivnog probira mora zadovoljiti dva glavna kriterija: točnost (mora biti valjan, pouzdan, osjetljiv i specifičan) i izvedivost (brz i jednostavan za uporabu, jeftin i neinvazivan).[24,25] Teškoće pri ispunjenju tih zahtjeva vjerojatno su jedan od razloga zašto u većini bolnica nutritivni probir nije sastavni dio rutinske onkološke skrbi, zašto samo 50% pothranjenih bolesnika bude prepoznato i zašto samo 58% bolesnika kojima je indicirana nutritivna potpora, tu potporu doista i dobije.[26,27] Postoje brojni instrumenti za procjenu stanja uhranjenosti, međutim, njihovi rezultati često se međusobno ne podudaraju.[28–34] Upitnik za procjenu nutritivnog rizika NRS-2002 (engl. *Nutritional Risk Screening*) alat je koji se najčešće upotrebljava u onkologiji iako nije dizajniran specifično za nutritivni probir onkoloških bolesnika. Njegove su prednosti brojne i lako se primjenjuje, stoga se učestalo rabi pri nutritivnom probiru u kliničkoj praksi.[32] Preporuke iz vrijedećih međunarodnih smjernica poput ESPEN-ovih (engl. *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism*) i ASPEN-ovih (engl. *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) često se temelje na dokazima iz kliničke prakse koji nisu dobre kvalitete, s obzirom na to da nemaju uporište u velikim randomiziranim kliničkim studijama. To jasno nameće potrebu za provođenjem daljnjih istraživanja.[23,32,35] O potrebi za prikladnim nutritivnim probirom govori i nova ESPEN-ova definicija pothranjenosti, koja nalaže pozitivan rezultat testa mjeren instrumentom nutritivnog probira.[23]

S obzirom na sve navedeno, i dalje prisutnu pothranjenost među onkološkim bolesnicima unatoč trendu smanjenja njezine učestalosti, neadekvatnu praksu procjene stanja uhranjenosti tih bolesnika koja se temelji samo na kliničkim parametrima, potrebu za prikladnim nutritivnim probirom kojim će se nutritivni rizik i pothranjenost pouzdano detektirati te nedostatak novijih podataka o nutritivnom zdravlju naše po-

pulacije onkoloških bolesnika, liječnici iz Sekcije mladih onkologa Hrvatskog društva za internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora proveli su istraživanje radi procjene trenutačne prevalencije znatnoga nutritivnog rizika među onkološkim bolesnicima u Republici Hrvatskoj.

Postupci i metode

Od lipnja do listopada 2017. godine proveli smo multicentrično prospektivno kohortno istraživanje stanja uhranjenosti i nutritivnog rizika u populaciji onkoloških bolesnika liječenih u jedanaest ustanova u Republici Hrvatskoj. Ustanove smo odabrali prema uvjetima uključenja u istraživanje. Ti su uvjeti bili: da centar ima liječnika koji je barem na specijalizaciji iz internističke onkologije, da se u tom centru liječe onkološki bolesnici te da je u trenutku provođenja istraživanja liječnik prisutan u centru i može uključivati bolesnike. Od ukupno 18 centara u Hrvatskoj koji imaju internističkog onkologa i onkološke bolesnike, uvjetima je udovoljavalo i u istraživanju sudjelovalo njih 11. Na početku istraživanja proveli smo presječnu studiju procjene trenutačne prevalencije znatnoga nutritivnog rizika. U istraživanje smo uključili onkološke bolesnike obaju spolova, u dobi od 25 do 85 godina, s dijagnosticiranim zloćudnim tumorom solidnih organa, liječene sustavnim antineoplastičnim liječenjem, ECOG-ova statusa od 0 do 2. Bolesnici mlađi od 25 ili stariji od 85 godina, oni ECOG-ova statusa lošijeg od 2, morbidno pretili bolesnici, oni s ITM-om > 35kg/m^2, s dijagnosticiranom upalnom bolešću crijeva i šećernom bolešću te bolesnici koji nisu mogli samostalno odgovarati na pitanja u upitnicima i voditi dnevnik zapažanja nisu uključeni u istraživanje.

Biran je mješoviti, dvoetapni uzorak. U prvom koraku odabrali smo jedanaest centara u Republici Hrvatskoj koji su udovoljavali zadanim uvjetima za uključenje u istraživanje. To su bili: Klinika za tumore KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu, Klinika za onkologiju KBC-a Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, Klinika za radioterapiju i onkologiju KBC-a Rijeka, ŽB Čakovec, OB Varaždin, OB Karlovac, OB Sisak, OB Bjelovar i SB Klenovnik. U drugom smo krugu u svakom centru odabrali susljedan uzorak svih bolesnika koji su zadovoljavali kriterije uključivanja. Bolesnike smo uključivali prema redoslijedu dolaska na pregled. Veličinu uzoraka iz pojedinih centara odredili smo razmjerno ukupnom broju onkoloških bolesnika liječenih u pojedinim centrima, što je procijenjeno na temelju broja kreveta, odnosno kapaciteta onkološke jedinice u svakome pojedinom centru.

Statističku snagu istraživanja analizirali smo prije uključivanja bolesnika, ali ne za potrebe ove analize, nego radi oblikovanja prognostičkog modela visokoga nutritivnog rizika u glavnome, prospektivnom kohortnom istraživanju, koji će biti analiziran multivarijabilnom binarnom logističkom regresijom. Uz ciljanu statističku snagu od 90%, razinu statističke značajnosti od $p < 0,05$, 15 neovisnih prediktora (sociodemografskih, vitalnih i kliničkih parametara), čija je razina minimalnog doprinosa koeficijentu determinacije cijelog modela za predikciju povišenoga nutritivnog rizika pretpostavljena Nagelkerkeovim pseudokoeficijentom determinacije $R^2 = 0,10$, izračunana je veličina potrebnog uzorka od 226 bolesnika. Uz očekivani gubitak bolesnika u tijeku praćenja od 15% (uključujući i pogreške pri prikupljanju podataka), konačan potrebni uzorak iznosio je 267 bolesnika.

Protokol istraživanja odobrila su etička povjerenstva svih ustanova u kojima je istraživanje provedeno. Svi su bolesnici upoznati s načinom provođenja istraživanja, njegovim ciljem i oblikom svojeg sudjelovanja te su potpisali pristanak informiranog bolesnika za sudjelovanje u istraživanju. Ono je provedeno u skladu s dopunama Helsinške deklaracije Svjetske zdravstvene organizacije iz 2013. godine.[36] Identitet bolesnika bio je zaštićen i poznat samo liječnicima koji su ih uključivali i pratili tijekom istraživanja.

Nutritivni probir u inicijalnoj presječnoj studiji proveli smo s pomoću upitnika za procjenu nutritivnog rizika NRS-2002. Inicijalni se probir temeljio na četiri pitanja o temi unosa hrane, gubitka u ITM-u, prisutnosti teške bolesti i trenutačnom ITM-u, nakon čega smo bilježili finalne nutritivne parametre i stupnjevali razinu nutritivnog rizika od 0 do 3. Rezultat „0“ indicirao je normalan nutritivni status. Rezultat „1“ pridružili smo bolesnicima s gubitkom tjelesne mase većim od 5% tijekom posljednja tri mjeseca prije probira ili s unosom hrane od 50 do 75% od normalnih dnevnih potreba u posljednjih tjedan dana. Rezultat „2“ imali su bolesnici s gubitkom većim od 5% tjelesne mase u posljednja dva mjeseca, ITM-om od 18,5 do 20,5 kg/m^2 i narušenim općim stanjem ili unosom hrane od 25 do 50% od normalnih dnevnih potreba u posljednjih tjedan dana. Rezultat „3“ dodijeljen je bolesnicima s gubitkom većim od 5% tjelesne mase u posljednjih mjesec dana ili većim od 15% u posljednja tri mjeseca, ITM-om < 18,5 kg/m^2 i narušenim općim stanjem ili unosom hrane od 25% ili manje od normalnih dnevnih potreba u posljednjih tjedan dana. Prema NRS-2002, bolesnik se smatra nutritivno ugroženim ako je rezultat ≥ 3.

Statistička analiza podataka

Uz procjene trenutačne prevalencije znatnoga nutritivnog rizika izračunali smo 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) te 95%-tne intervale pouzdanosti nakon prilagodbe učinku ustroja studije, odnosno poveza-

nost sudionika u svakome klasteru (ustanovi) robusnim procjenama varijancija pogreške (rCI). Dodatno smo izračunali trenutačnu prevalenciju dobno standardiziranu prema europskoj standardnoj populaciji.[37] Pritom smo prvo izračunali proporcije specifične za dob u našem uzorku bolesnika sa znatnim nutritivnim rizikom (NRS-2002 ≥ 3) u pet dobnih razreda širine deset godina: 25 – 44, 45 – 54, 55 – 64, 65 – 74 i 75 – 85 godina. Zatim smo svaku od prevalencija specifičnih za dob pomnožili s proporcijom svakoga dobnog razreda u europskoj standardnoj populaciji. Na kraju smo zbrojili tako otežane prevalencije specifične za dob u svim dobnim razredima. U *post-hoc* analizama testirali smo statističke značajnosti razlika u prevalencijama znatnoga nutritivnog rizika među bolesnicima s dijagnosticiranim rakom dvaju sijela dovoljne veličine uzorka (dojka i kolorektum), među muškarcima i ženama, dobnim skupinama, s obzirom na trajanje bolesti te rani ili metastatski rak u trenutku uključivanja, računajući sirove omjere prevalencija (OP) te omjere prevalencija prilagođene ostalim varijablama s pomoću Poissonove regresije s robusnim procjenama varijancija pogreške. Učinak inflacije lažno pozitivnih nalaza zbog višestrukih testiranja kontrolirali smo Benjamini-Hochbergovom metodom uz stopu lažnih otkrića (engl. *False discovery rate* – FDR) određenu na 5%. Statistička analiza podataka provedena je s pomoću statističkoga programskog okruženja R Core Team (2018.) (*R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing*, Beč, Austrija; URL: https://www.R-project.org).

Rezultati

Nutritivni probir s pomoću NRS-2002 proveli smo na 275 bolesnika u 11 ustanova. Raspon dobi sudionika bio je od 26 do 85 godina, a među njima je bila 161 žena (58,5%). Najčešća primarna sijela zloćudne bolesti bili su dojka, kolon i rektum, jajnik, pluća, prostata, želudac te glava i vrat. U otprilike polovice bolesnika dijagnoza raka postavljena je u posljednjih 12 mjeseci. U 124 (45,1%) bolesnika u trenutku uključivanja u istraživanje radilo se o ranom raku, a u 151 (54,9%) bila je prisutna metastatska bolest (tablica 1.). Prema rezultatima provedenog probira, inicijalno je 112 (40,7%) bolesnika imalo normalan ITM (18,5 – 25,0 kg/m^2) ili je bilo pothranjeno (< 18,5 kg/m^2), dok su čak 163 (59,3%) imala prekomjernu tjelesnu masu ili su bila pretila. Jedan od četiri bolesnika smatrao je promjenu u tjelesnoj masi od dijagnoze bolesti do trenutka probira „znatnim gubitkom", a ukupno su 143 bolesnika (52%) primijetila gubitak tjelesne mase od dijagnoze bolesti do trenutka uključivanja u istraživanje. Ukupno je 109 (39,7%) bolesnika primijetilo barem mali gubitak tjelesne mase tijekom posljednjih mjesec dana prije uključivanja u studiju. Bilo kakvu

Tablica 1. Karakteristike sudionika (n = 275)
Table 1. Participants characteristics (n=275)

	n	(%)
Ustanova/*Institution*		
Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb/*University Hospital for Tumors, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb*	49	(17,8)
Klinika za onkologiju, KBC Zagreb, Zagreb /*Oncology Clinic, Zagreb University Hospital Center*	48	(17,5)
Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb/*Clinic for Oncology and Nuclear Medicine, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb*	44	(16,0)
Klinika za onkologiju, KBC Rijeka, Rijeka /*Clinic for Oncology, Rijeka University Hospital Center*	43	(15,6)
Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb, Zagreb/*Department of Gynecology and Obstetrics, Zagreb University Hospital Center, Zagreb*	22	(8,0)
ŽB Čakovec/*County Hospital Čakovec*	22	(8,0)
OB Varaždin/*General Hospital Varaždin*	22	(8,0)
OB Karlovac/*General Hospital Karlovac*	11	(4,0)
SB Klenovnik/*Special Hospital Klenovnik*	5	(1,8)
OB Bjelovar/*General Hospital Bjelovar*	5	(1,8)
OB Sisak/*General Hospital Sisak*	4	(1,5)
Spol/*Gender*		
muškarci/*men*	114	(41,5)
žene/*women*	161	(58,5)
Dob (godine), medijan (IQR) /*Age (years), median IQR*)	61	(51 – 68)
Dijagnoza/*Diagnosis*		
dojka/*breast*	94	(34,2)
kolorektum/*colorectum*	71	(25,8)
jajnik/*ovary*	13	(4,7)
pluća/*lung*	11	(4,0)
prostata/*prostate*	11	(4,0)
želudac/*stomach*	11	(4,0)
glava i vrat/*head and neck*	6	(2,2)
testis/*testicle*	8	(2,9)
gušterača/*pancreas*	7	(2,5)
bubreg/*kidney*	5	(1,8)
mokraćni mjehur/*bladder*	5	(1,8)
jetra/*liver*	3	1,1)
melanom/*melanoma*	2	(0,7)
ostalo/*other*	28	(10,0)
Vrijeme od dijagnoze (godine) /*Time from diagnosis (years)*		
< 1	153	(55,6)
1 – 2	75	(27,3)
3 – 4	25	(9,1)
≥ 5	22	(8,0)
Bolest pri uključivanju/*Illness at enrolment*		
rani rak/*early cancer*	124	(45,1)
metastatska bolest/*metastatic disease*	151	(54,9)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije označeno./*Data are presented as number (percentage) of participants if not stated otherwise.*
Pokrate/*Abbreviations:* IQR = interkvartilni raspon/*interquartile range*

Tablica 2. Nutritivne karakteristike sudionika (N = 275)
Table 2. Nutritional characteristics of patients (N=275)

	n	(%)	(95%-tni CI)
Indeks tjelesne mase, medijan (IQR)/*Body mass index, median (IQR)*	26	(23 – 29)	(26,6 – 26,7)
Indeks tjelesne mase (kg/m^2) /*Body mass index* (kg/m^2)			
pothranjeni/*undernourished* (< 18,5)	12	(4,4)	(2,3 – 7,5)
normalna tjelesna masa /*normal body mass* (18,5 – 25,0)	100	(36,3)	(30,7 – 42,4)
prekomjerna tjelesna masa /*overweight* (25,0 – 29,9)	113	(41,1)	(35,2 – 47,2)
pretili/*obese* (≥ 30,0)	50	(18,2)	13,8 – 23,3)
Promjena tjelesne mase od dijagnoze/*Change of body mass since the diagnosis*			
znatan gubitak/*significant loss*	71	(25,8)	(20,7 – 31,4)
malen gubitak/*small loss*	72	(26,2)	(21,1 – 31,8)
bez promjene/*no change*	59	(21,5)	(16,8 – 26,8)
povećanje/*increase*	73	(26,5)	(21,4 – 32,1)
Promjena tjelesne mase tijekom prethodnih mjesec dana/*Change of body mass during the last month*			
znatan gubitak/*significant loss*	23	(8,4)	(5,4 – 12,3)
malen gubitak/*small loss*	86	(31,3)	(25,9 – 37,1)
bez promjene/*no change*	106	(38,5)	(32,7 – 44,5)
povećanje/*increase*	60	(21,8)	(17,1 – 27,2)
Smanjen unos hrane u tjednu prije probira/*Reduced food intake a week before screening*	72	(26,2)	(21,1 – 31,8)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije označeno./*Data are presented as number (percentage) of participants if not stated otherwise.*
Pokrate/*Abbreviations*: IQR = interkvartilni raspon/*interquartile range*; CI = interval pouzdanosti/*confidence interval*

promjenu tijekom 30 dana prije probira, dakle, ili gubitak tjelesne mase ili smanjen unos hrane, primijetilo je 127 (46,2%) sudionika (tablica 2.).

Uporabom NRS-2002 u 60/275 bolesnika (21,8%; 95%-tni CI 17,1 – 27,2%; nakon prilagodbe za učinak ustroja studije, odnosno povezanost sudionika u svakome klasteru (ustanovi) 95%-tni rCI 9,6 – 42,4%) zabilježeno je postojanje znatnoga nutritivnog rizika koji bi nalagao primjenu nutritivne potpore (tablica 3., slika 1.). Trenutačna prevalencija, dobno standardizirana prema europskoj standardnoj populaciji, iznosila je 19,0% (95%-tni CI 14,5 – 24,12%) (tablica 3.). Iako je sirovi omjer trenutačnih prevalencija bio znatno veći u bolesnika s rakom kolorektuma nego kod onih s rakom dojke (OP = 3,97; 95%-tni rCI 1,79 – 8,83%; p = 0,001), nakon prilagodbe dobi, spolu, trajanju i stanju bolesti pri uključivanju trenutačna prevalencija znatnoga nutritivnog rizika nije bila statistički značajno različita među bolesnicima s te dvije dijagnoze, uz stopu lažnih otkrića od 5% (tablica 3.). Poslije prilagodbe ostalim varijablama bolesnici s metastatskim rakom u trenutku uključivanja imali su statistički značajno višu stopu trenutačne prevalencije znatnoga nutritivnog rizika, ali ne uz FDR od 5%. Spolne razlike među bolesnicima i razlike u trajanju bolesti nisu bile statistički značajne, a jedino su bolesnici u najstarijoj dobnoj skupini (≥ 75 godina) imali znatno povišenu stopu trenutačne prevalencije uz FDR od 5%.

Rasprava

U modernoj onkologiji temeljenoj na vrijednostima jedan od najvažnijih ciljeva jest osigurati kvalitetan život onkološkom bolesniku. Unatoč činjenici da unatrag nekoliko godina raste razina svijesti naših liječnika o važnosti stanja uhranjenosti, osobito kroničnih i starijih bolesnika, te njegovu utjecaju na sve aspekte liječenja i ukupnu kvalitetu života ovo je istraživanje trenutačno jedino sustavno istraživanje i praćenje stanja uhranjenosti među onkološkim bolesnicima u Republici Hrvatskoj. Uzimajući u obzir podatke iz studija koje su pokazale da 80% mladih liječnika na specijalističkom usavršavanju iz onkologije nije sigurno u svoju sposobnost procjene i prepoznavanja neuhranjenog bolesnika i bolesnika koji ima nutritivni rizik te da samo 9% onkologa rabi neki alat za procjenu uhranjenosti, liječnici iz Sekcije mladih onkologa Hrvatskog društva za internističku onkologiju osmislili su i proveli ovo multicentrično istraživanje, radi procjene uhranjenosti onkoloških bolesnika i podizanja razine svijesti o potrebi provođenja nutritivnog probira te o njegovoj važnosti u ovoj skupini bolesnika.[38,39] Iako se onkolozi često ne osjećaju prikladno educiranima za provođenje nutritivnog savjetovanja, znatna prevalencija visokoga nutritivnog rizika trebala bi biti poticaj za aktivno suočavanje s tim problemom, s obzirom na to da pothranjenost štetno utječe na životnu prognozu onkoloških bolesnika smanjujući njihovu sposobnost da podnesu zahtjevno onkološko liječenje, istodobno smanjuje odgovor na liječenje, a pravodobno prepoznavanje problema i rana intervencija mogu donijeti kliničku dobrobit.[40–43] Navedeno je više puta potvrđeno u različitim kliničkim istraživanjima. Jedan od primjera jest istraživanje Cathy Odelli i suradnika koji su među bolesnicima s karcinomom jednjaka, u kojih je planirano kemoradioterapijsko liječenje, periodično provodili nutritivnu procjenu te su tako identificirali one s nutritivnim rizikom i rano započeli s provođenjem nutritivne potpore. Time su na kraju postigli kliničku dobrobit (manji gubitak tjelesne mase, višu stopu dovršavanja ukupnoga planiranog zračenja,

Tablica 3. Trenutačna prevalencija visokoga nutritivnog rizika (n = 275)
Table 3. Point prevalence of high nutritional risk (n=275)

	Ukupno */Total*	Trenutačna prevalencija znatnoga nutritivnog rizika */Point prevalence of the significant nutritional risk*			Prilagođena analiza† */Adjusted analysis*			
	n	n	(%)	(95%-tni CI)	OP/*PR*	(95%-tni rCI)	p	FDR
Cijeli uzorak/*Whole sample*	275	60	(21,8)	(17,1 – 27,2)				
Dijagnoza/*Diagnosis*								
dojka/*breast*	94	7	(7,4)	(3,0 – 14,7)	1			
kolorektum/*colorectum*	71	21	(29,6)	(19,3 – 41,6)	2,18	(0,78 – 6,09)	0,138	
jajnik/*ovary**	13	2	(15,4)	(1,9 – 45,5)				
pluća/*lung*	11	4	(36,4)	(10,9 – 69,2)				
prostata/*prostate*	11	3	(27,3)	(6,0 – 61,0)				
želudac/*stomach*	11	7	(63,6)	(30,8 – 89,1)				
glava i vrat/*head and neck*	6	4	(66,7)	(22,3 – 95,7)				
ostalo/*other*	58	12	(20,7)	(11,2 – 33,4)				
Bolest pri uključivanju/*Illness at enrolment*								
rani rak/*early cancer*	124	13	(10,5)	(5,7 – 17,3)	1			
metastatska bolest/*metastatic disease*	151	47	(31,1)	(23,8 – 39,1)	2,15	(1,14 – 4,07)	0,018	
Spol/*Gender*								
muškarci/*men*	114	36	(31,6)	(23,2 – 41,0)	1			
žene/*women*	161	24	(14,9)	(9,8 – 21,4)	0,68	(0,42 – 1,12)	0,135	
Dob (godine)/*Age (years)*								
< 45 godina/*years*	30	13	(43,3)	(25,4 – 62,5)	1			
45 – 54	58	18	(31,0)	(19,5 – 44,5)	2,70	(0,64 – 11,42)	0,176	
55 – 64	85	56	(65,9)	(54,8 – 75,8)	2,77	(0,71 – 10,84)	0,144	
65 – 74	83	50	(60,2)	(48,9 – 70,8)	2,90	(0,72 – 11,70)	0,134	
≥ 75	19	14	(73,7)	(48,8 – 90,9)	6,75	(1,72 – 26,54)	0,006	5%
Trajanje bolesti/*Duration of illness*								
< 1	153	24	(15,7)	(10,3 – 22,5)	1			
1 – 2	75	21	(28,0)	(18,2 – 39,6)	1,11	(0,64 – 1,92)	0,714	
3 – 4	25	9	(36,0)	(18,0 – 57,5)	1,33	(0,65 – 2,71)	0,431	
≥ 5	22	6	(27,3)	(10,7 – 50,3)	1,15	(0,54 – 2,48)	0,717	

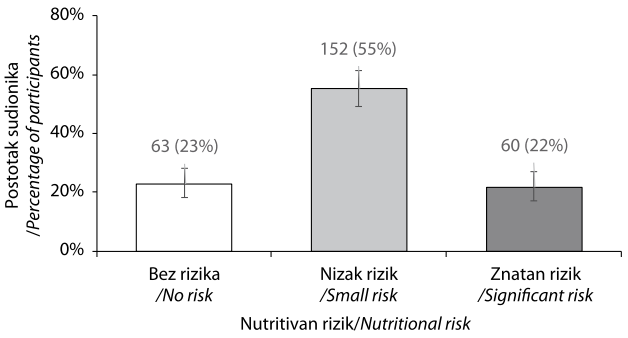
Kratice/*Abbreviations:* n = broj sudionika/*number of participants*; CI = interval pouzdanosti/*confidence interval*; OP/*PR* = omjer prevalencija/*prevalence ratio*; rCI = robusni intervali pouzdanosti/*robust confidence intervals*; p = statistička značajnost omjera prevalencija izračunana Poissonovom regresijom s robusnom procjenom varijancija pogreške/*statistical significance of prevalence ratio calculated using a Poisson regression with robust error variance estimation*; FDR/*FDF* = statistički značajni rezultati uz stopu lažnih otkrića od 5%/*results statistically significant with false discovery rate of 5%*

*Uzorci bolesnika obaju spolova s dijagnosticiranim rakom jajnika, pluća, prostate, želuca te glave i vrata nisu dovoljne veličine i ovdje su prikazani samo ilustrativno./*Samples of patients diagnosed with ovarian, lung, prostate, stomach, and head and neck cancer are of insufficient size and are presented here only as the illustration.*

†Prilagođeno za dob, spol, trajanje bolesti i postojanje metastatske bolesti u trenutku uključivanja./*Adjusted for age, gender, duration of illness and metastatic illness at the time of enrollment.*

manji broj neplaniranih hospitalizacija i njihovo kraće trajanje) u usporedbi s povijesnom kontrolnom skupinom sličnih bolesnika.[44] Zbog prepoznavanja znatnoga pozitivnog učinka nutritivnog zbrinjavanja kao samostalne i jednostavno provedive intervencije, kojom se može postići bitna klinička dobrobit, provođenje nutritivne potpore počelo se uvoditi sve prije u onkološko liječenje. Danas su u tijeku brojne prehabilitacijske studije u kojima se s pomoću posebne prehrane bolesnici pokušavaju pripremiti za predviđeno liječenje.[45,46]

Nenamjerni gubitak tjelesne mase u onkoloških bolesnika viđa se često i smatra se korisnijom varijablom za procjenu pothranjenosti od ITM-a koji se pokazao



Slika 1. Trenutačna prevalencija nutritivnog rizika; crte pogreške 95%-tni su interval pouzdanosti

Figure 1. Point prevalence of nutritional risk; error lines represent 95% confidence interval

dobrim parametrom za detekciju neuhranjenosti, međutim, samostalno nedovoljno specifičnim zbog čega može uzrokovati pogrešnu procjenu težine nutritivnog rizika.[47–49] Prema mišljenju stručnjaka, ali i samih onkoloških bolesnika, nutricija je podcijenjena kao problem, a većina bolesnika koji su sudjelovali u istraživanjima s nutritivnim probirom smatrala je da im je potrebno nutritivno savjetovanje, što bi na kraju ipak bilo omogućeno samo manjem broju bolesnika.[7,50–52]

Iako je dostupno više validiranih alata, ne postoji konsenzus stručnjaka o tome koji bi bio najbolji način nutritivnog probira onkoloških bolesnika.[53–59] NRS-2002 do danas je najpotvrđeniji alat s obzirom na svoju prediktivnu vrijednost, za razliku od drugih poznatih alata (klinički se ishod popravlja kada se tretiraju bolesnici koji su tim alatom prepoznati kao rizični), zbog čega i jest u najširoj kliničkoj uporabi, iako nije napravljen specifično za onkološke bolesnike. Njegova prediktivna vrijednost potvrđena je retrospektivnom analizom 128 randomiziranih kliničkih studija s nutritivnom potporom, koje su pokazale da je vjerojatnost pozitivnoga kliničkog ishoda veća dodatkom nutritivne potpore bolesnicima koji su tim alatom prepoznati kao nutritivno rizični, za razliku od onih koji nisu ispunili kriterije za povišen nutritivni rizik.[33] S obzirom na navedeno, NRS-2002 preporučeni je alat za probir i procjenu nutritivnog statusa u odraslih hospitaliziranih bolesnika.[34]

Prema studijama, raspon nutritivno ugroženih u mješovitoj populaciji hospitaliziranih onkoloških bolesnika varirao je od 20 do 43%.[60–63] U našem istraživanju stopa nutritivno ugroženih bolesnika iznosila je 22%, što je u skladu s tim podacima. I dalje nezanemariv, ali manji broj nutritivno ugroženih koji smo zabilježili svojim istraživanjem među našom onkološkom populacijom, možemo objasniti i trendom što je jasno artikuliran u onkologiji posljednjih godina: dijagnoza zloćudne bolesti postavlja se sve prije, kada su još i nutritivni rizik i sve druge opasnosti za onkološkog bolesnika nerazvijene ili u dovoljno ranoj fazi. Rizik od neprepoznavanja nutritivno ugroženih bolesnika povisuju i činjenice poput one da je u našem istraživanju gotovo 60% bolesnika bilo prekomjerne tjelesne mase ili pretilo (18%). Taj podatak nedvojbeno upućuje na nužnost što ranije i ponavljane uporabe alata za nutritivni probir, ali i na neadekvatnost osobne, anamnestičke ili kliničke, iskustvene procjene liječnika pri odluci o primjeni nutritivne potpore. Viši nutritivni rizik među bolesnicima s rakom želuca te glave i vrata u skladu je s poznatim podacima da su ta sijela najrizičnija među solidnim tumorima od razvoja pothranjenosti. Spomenut ćemo još jedan podatak koji zabrinjava. Medijan dobi naših bolesnika govori o mlađoj populaciji oboljelih od solidnih zloćudnih tumora u odnosu prema svjetskim podacima, što neizravno upućuje na potrebu boljeg probira i preventivnih mjera u onkologiji u Hrvatskoj općenito, a tako onda i u sferi nutritivnog zdravlja. Važan je također podatak da je velik postotak naših bolesnika (52%) podvrgnutih ovom probiru istaknuo gubitak tjelesne mase od trenutka dijagnoze, odnosno njih 46% primijetilo je barem neku promjenu tijekom 30 dana prije probira, bilo u unosu hrane ili neželjenom gubitku tjelesne mase. Znamo da su upravo ti parametri istaknuti kao pouzdaniji za detekciju nutritivnog rizika i pothranjenosti od samog ITM-a. To može uvelike pomoći liječniku da već pri prvom razgovoru s bolesnikom okvirno procijeni vjerojatnost njegova nutritivnog rizika. S obzirom na to da to nikako nije i ne bi smjelo biti dovoljno, proces brige za nutritivno zdravlje svakako treba nastaviti odgovarajućim probirom i detaljnijom procjenom, čemu u prilog svjedoče i pouzdani rezultati dobiveni našim istraživanjem s pomoću jednostavnog alata.

Zaključak

Naše je istraživanje potvrdilo da znatan broj onkoloških bolesnika u Hrvatskoj ima neki stupanj nutritivnog rizika te da je kod više od četvrtine potrebna nutritivna intervencija. Nutritivni probir i procjena prvi su korak u dugoročnoj kontroli komplikacija vezanih uz promijenjen unos hrane i nutritivni rizik, kao i pri poboljšanju ukupne kvalitete života onkoloških bolesnika te prognoze njihove bolesti. Stoga bi ih, s obzirom na prikazane rezultate i postojanje prihvatljivog instrumenta probira, trebalo rutinski provoditi.

LITERATURA

1. *American Society of Clinical Oncology.* The State of Cancer Care in America, 2014: a report by the American Society of Clinical Oncology. J Oncol Pract 2014;10(2):119–42.
2. *Heydarnejad M, Hassanpour DA, Solati DK.* Factors affecting quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. Afr Health Sci 2011;11(2):266–70.

3. *Talepasand S, Pooragha F, Kazemi M.* Resiliency and Quality of Life in Patients with Cancer: Moderating Role of Duration of Awareness of Cancer. Iran J Cancer Prev 2013;6(4):222–6.
4. *Lenoir-Wijnkoop I, Dapoigny M, Dubois D i sur.* Nutrition economics – characterising the economic and health impact of nutrition. Br J Nutr 2011;105(1):157–66.
5. *Kapucu S.* Nutritional Issues and Self-care Measures Adopted by Cancer Patients Attending a University Hospital in Turkey. Asia Pac J Oncol Nurs 2016;3(4):390–5.
6. *Dewys WD, Begg C, Lavin PT i sur.* Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med 1980;69:491–7.
7. *Nitenberg G, Raynard B.* Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. Crit Rev Oncol Hematol 2000; 34:137–68.
8. *Maasberg S, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D i sur.* Malnutrition Predicts Clinical Outcome in Patients with Neuroendocrine Neoplasia. Neuroendocrinology 2017;104(1):11–25.
9. *Borre M, Dam G, Knudsen A, Grønbaek H.* Nutritional status and nutritional risk in patients with neuroendocrine tumors. Scand J Gastroenterol 2018;53(3):284–92.
10. *Hofbauer SL, Pantuck AJ, de Martino M i sur.* The preoperative prognostic nutritional index is an independent predictor of survival in patients with renal cell carcinoma. Urol Oncol 2015;33(2):68.e1–7.
11. *Qiu C, Qu X, Shen H, Zheng C i sur.* Evaluation of Prognostic Nutritional Index in Patients Undergoing Radical Surgery with Nonsmall Cell Lung Cancer. Nutr Cancer 2015;67(5): 741–7.
12. *Ikeya T, Shibutani M, Maeda K i sur.* Maintenance of the nutritional prognostic index predicts survival in patients with unresectable metastatic colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2015;141(2):307–13.
13. *Geng Y, Qi Q, Sun M, Chen H, Wang P, Chen Z.* Prognostic nutritional index predicts survival and correlates with systemic inflammatory response in advanced pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol 2015;41(11):1508–14.
14. *Okada S, Yamazaki S, Kaiga T, Funada T, Kochi M, Takayama T.* Impact of nutritional status in the era of FOLFFOX/FIRI-based chemotherapy. World J Surg Oncol 2017;24(15):162.
15. *Zhou X, Qiu G, Bao W, Zhang D.* The prognostic role of nutrition risk score (NRS) in patients with metastatic or recurrent oesophageal squamous cell carcinoma (ESCC). Oncotarget 2017;8(44):77465–73.
16. *Crowder SL, Douglas KG, Yanina Pepino M, Sarma KP, Arthur AE.* Nutrition impact symptoms and associated outcomes in post-chemoradiotherapy head and neck cancer survivors: a systematic review. J Cancer Surviv 2018;12(4):479–94.
17. *Gangadharan A, Choi S, Hassan A i sur.* Protein calorie malnutrition, nutritional intervention and personalized cancer care. Oncotarget 2017;8(14):24009–30.
18. *Kim KH, Park DJ, Park YS, Ahn SH, Park DJ, Kim HH.* Actual 5-Year Nutritional Outcomes of Patients with Gastric Cancer. J Gastric Cancer 2017;17(2):99–109.
19. *Chen Y, Liu B-L, Shang B i sur.* Nutrition support in surgical patients with colorectal cancer. World J Gastroenterol 2011; 17(13):1779–86.
20. *Bozzetti F.* Nutritional support of the oncology patient. Crit Rev Oncol Hematol 2013;87(2):172–200.
21. *Fearon K, Strasser F, Anker SD i sur.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 2011;12(5):489–95.
22. *Cederholm T, Barazzoni R, Austin P i sur.* ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr 2017;36(1):49–64.
23. *Arends J, Bachmann P, Baracos V i sur.* ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr 2017;36(1):11–48.
24. *Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F.* Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2011;2(1):27–35.
25. *Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F.* Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014;38(2):196–204.
26. *Caccialanza R, Cereda E, Pinto C i sur.* Awareness and consideration of malnutrition among oncologists: Insights from an exploratory survey. Nutrition 2016;32(9):1028–32.
27. *Jager-Wittenaar H, Ottery FD.* Assessing nutritional status in cancer: role of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2017;20(5): 322–9.
28. *de Vries MC, Koekkoek WK, Opdam MH, van Blokland D, van Zanten AR.* Nutritional assessment of critically ill patients: validation of the modified NUTRIC score. Eur J Clin Nutr 2018;72(3):428–35.
29. *Isenring E, Elia M.* Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition. Nutrition 2015;31(4):594–7.
30. *Fruchtenicht AV, Poziomyck AK, Kabke GB i sur.* Nutritional risk assessment in critically ill cancer patients: systematic review. Rev Bras Ter Intens 2015;27(3):274–83.
31. *van Bokhorst-de van der Schueren MA, Guaitoli PR, Jansma EP, de Vet HC.* Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. Clin Nutr 2014;33(1):39–58.
32. *Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN).* ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr 2003;22(4):415–21.
33. *Bauer J, Capra S, Ferguson M.* Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. Eur J Clin Nutr 2002; 56:779–85.
34. *Whitby LG.* Screening for disease: Definitions and criteria. Lancet 1974;2(7884):819–22.
35. *White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M; Academy of Nutrition and Dietetics Malnutrition Work Group; A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force; A.S.P.E.N. Board of Directors.* Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). J Acad Nutr Diet 2012;112(5):730–8.
36. *World Medical Association.* World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2013;310(20):2191–4.
37. *Pace M, Lanzieri G, Glickman M i sur.* Revision of the European Standard Population: report of Eurostat's task force. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2013.
38. *Spiro A, Baldwin C, Patterson A i sur.* The views and practice of oncologists towards nutritional support in patients receiving chemotherapy. Br J Cancer 2006;95:431–4.
39. *DeCicco PV, Wunderlich SM, Emmolo JS.* Determination of malnourishment in the head and neck cancer patient: assess-

ment tools and nutrition education of radiation oncologists. Support Care Cancer 2011;19:123–30.
40. *Fearon KCH, Baracos VE.* Cachexia in pancreatic cancer: new treatment options and measures of success. HPB (Oxford) 2010;12:323–4.
41. *Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA.* Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2013;4:95–109.
42. *Isenring EA, Capra S, Bauer JD.* Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. Br J Cancer 2004;91: 447–52.
43. *Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME.* Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. J Clin Oncol 2005;23:1431–8.
44. *Odelli C, Burgess D, Bateman L i sur.* Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005;17:639–45.
45. *Gillis C, Loiselle SE, Fiore JF Jr i sur.* Prehabilitation with Whey Protein Supplementation on Perioperative Functional Exercise Capacity in Patients Undergoing Colorectal Resection for Cancer: A Pilot Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial. J Acad Nutr Diet 2016;116(5):802–12.
46. *Mayo NE, Feldman L, Scott S i sur.* Impact of preoperative change in physical function on postoperative recovery: argument supporting prehabilitation for colorectal surgery. Surgery 2011;150(3):505–14.
47. *Lipkin EW, Bell S.* Assessment of nutritional status. The clinician's perspective. Clin Lab Med 1993;13:329–52.
48. *Orr JW Jr, Shingleton HM.* Importance of nutritional assessment and support in surgical and cancer patients. J Reprod Med 1984;29:635–50.
49. *Geirsdottir OG, Thorsdottir I.* Nutritional status of cancer patients in chemotherapy; dietary intake, nitrogen balance and screening. Food Nutr Res 2008;52:10.
50. *Delmore G.* Assessment of nutritional status in cancer patients: widely neglected? Support Care Cancer 1997;5:376–80.
51. *Laviano A, Meguid MM.* Nutritional issues in cancer management. Nutrition 1996;12:358–71.
52. *Ravasco P, Monteiro Grillo I, Camilo M.* Cancer wasting and quality of life react to early individualized nutritional counselling! Clin Nutr 2007;26:7–15.
53. *Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M.* Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. Nutrition 1999;15:458–64.
54. *Ferguson ML, Bauer J, Gallagher B i sur.* Validation of a malnutrition screening tool for patients receiving radiotherapy. Australas Radiol 1999;43:325–7.
55. *Amaral TF, Antunes A, Cabral S i sur.* An evaluation of three nutritional screening tools in a Portuguese oncology centre. J Hum Nutr Diet 2008;21:575–83.
56. *Bauer J, Capra S.* Comparison of a malnutrition screening tool with subjective global assessment in hospitalised patients with cancer – sensitivity and specificity. Asia Pac J Clin Nutr 2003;12:257–60.
57. *Ottery FD.* Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. Nutrition 1996;12 (Suppl 1):S15–9.
58. *Read JA, Crockett N, Volker DH i sur.* Nutritional assessment in cancer: comparing the Mini-Nutritional Assessment (MNA) with the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PGSGA). Nutr Cancer 2005;53:51–6.
59. *Rasmussen HH, Holst M, Kondrup J.* Measuring nutritional risk in hospitals. Clin Epidemiol 2010;2:209–16.
60. *Gur AS, Atahan K, Aladag I i sur.* The efficacy of Nutrition Risk Screening-2002 (NRS-2002) to decide on the nutritional support in general surgery patients. Bratisl Lek Listy 2009; 110:290–2.
61. *Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P i sur.* Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. Clin Nutr 2008;27:565–70.
62. *Korfali G, Gündoğdu H, Aydintuğ S i sur.* Nutritional risk of hospitalized patients in Turkey. Clin Nutr 2009;28:533–7.
63. *Fox KM, Brooks JM, Gandra SR, Markus R, Chiou CF.* Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. J Oncol 2009;693458.

Vijest | News

Hrvatsko društvo za ginekološku endoskopiju HLZ-a

MIPS EDUCATIONAL COURSE – Contemporary Approaches to Urogynecology, Pelveoperineology and Female Urogenital Reconstructive Surgery

3rd Mediterranean Meeting on Pelvic Surgery and Pelveoperineology

Hotel Dubrovnik, Zagreb & KBC Zagreb – Petrova (2. 12.)
30. 11. – 2. 12. 2019.

Kotizacija: 1.500,00 HRK specijalisti / 750,00 HRK specijalizanti

Kontakt osoba: Maja Kopić mob. 099 2655011, mail: maja.kopic@otours.hr

Hrvatsko društvo za kliničku citologiju
Hrvatski liječnički zbor

klinička bolnica MERKUR

Priča o kliničkoj citologiji u Kliničkoj bolnici Merkur

Story about Clinical Cytology in University Hospital Merkur

SIMPOZIJ

Kliničko-dijagnostički multidisciplinarni pristup u području mijelodisplazija, poremećaja i bolesti endometrija i štitnjače

SYMPOSIUM

Clinical-diagnostic multidisciplinary approach in the field of myelodysplasia, endometrial and thyroid disorders and diseases


SONI MED

Liječ Vjesn 2019;141:273–283
https://doi.org/10.26800/LV-141-9-10-35

Uvodnik | Leading article

Priča o kliničkoj citologiji u Kliničkoj bolnici Merkur

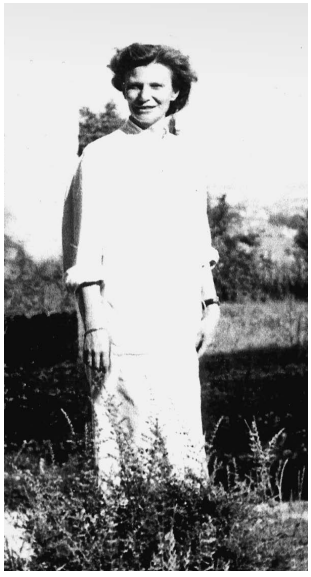
Story about Clinical Cytology in University Hospital Merkur

Ika Kardum-Skelin[1,2], Ines Krivak Bolanča[1], Karmela Šentija[1], Mia Šunjić Stakor[1], Suzana Katalenić Simon[1], Biljana Jelić Puškarić[1], Marina Pažur[1], Gordana Kaić[1]✉

[1] Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku, KB Merkur, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Počeci kliničke citologije u Kliničkoj bolnici Merkur

S dolaskom prof. dr. sc. Inge Črepinko 1955. godine u Kliničku bolnicu Merkur entuzijasti zaslužni za početke kliničke citologije u toj bolnici bili su kliničari prof. dr. sc. Erik Hauptmann (Laboratorij za citologiju i hematologiju Klinike za unutarnje bolesti), prof. dr. sc. Zvonimir Singer (Odsjek za ginekološku citologiju i citogenetiku Klinike za ženske bolesti i porode), akademik Zdenko Škrabalo i dr. sc. Zvonimir Papić (Citološki laboratorij za endokrinološku citologiju Sveučilišne klinike „Vuk Vrhovac").



Prof. dr. sc. Inga Črepinko iza bolnice na Florijanskom putu (današnja Zajčeva ulica) u Zagrebu 1955. godine

Nakon osnivanja Laboratorija za hematologiju i citologiju u Internoj klinici KB-a Merkur prof. dr. sc. Črepinko postaje njegova prva voditeljica. Zajedno s predstojnikom Klinike za unutarnje bolesti prof. Hauptmannom uvela je aspiracijsku citologiju hematopoetskih organa, štitnjače i raznih tumora, brojne citokemijske analize te citologiju jetre uz prof. dr. sc. Svebora Čerleka i prof. dr. sc. Maru Dominis. Prof. dr. sc. Črepinko usavršavala se u hematološkim laboratorijima u Giessenu i Innsbrucku te u Boltzmannovu



Prof. dr. sc. Inga Črepinko i prof. dr. sc. Erik Hauptmann. „Početak je uvijek uzbudljiv, prožet mladenačkim entuzijazmom, a uspomene gotovo nostalgične." (I. Črepinko)

institutu u Beču gdje je suorganizirala internacionalne projekte u svezi s enzimocitokemijskom dijagnostikom leukemija i limfoma, a njezin i naš laboratorij bio je edukacijski centar za europske stručnjake u tom području. Godine 1970. postaje prva predsjednica Sekcije za citologiju i citodijagnostiku ZLH, godine 1973. učlanjena je u *International Academy of Cytology* (IAC), a 1993. g. postaje član Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). Godine 1974. jedan je od suosnivača samostalne specijalizacije iz medicinske citologije, a 1979. g. postaje prva predsjednica Udruženja kliničkih citologa Jugoslavije i 1. kongresa Udruženja kliničkih citologa Jugoslavije. Naš laboratorij bio je stjecište europskih citologa i hematologa koji su učili od prof. dr. sc. Črepinko. Godine 1973. odlikovana je Ordenom rada sa zlatnim vijencem, a od stručno-znanstvenih društava primila je 11 diploma i priznanja.[1] Uz prof. dr. sc. Črepinko svoje prve citološke početke bilježi i dr. Dunja Šušterčić koja je cijeli radni

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Gordana Kaić, Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku, Klinička bolnica Merkur, I. Zajca 19, 10000 Zagreb;
e-mail: gordana.kaic@kb-merkur.hr; gordana.kaic@zg.t-com.hr

Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.



Prof. dr. sc. Zvonimir Singer koji je godine 1964. osnovao Laboratorij za ginekološku citologiju i citogenetiku

vijek provela kao čvrst oslonac svim svojim suradnicima i u ljudskom i stručnom pogledu.

Prof. dr. sc. Erik Hauptmann kao Rockefellerov stipendist boravio je na Dukeovu sveučilištu (*Duke University*) u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), gdje nadograđuje svoje znanje iz hematologije, napose hematološke citologije, a otkriva i važnu ulogu tumorske citodijagnostike u kliničkoj medicini. Godine 1948. objavljuje rad *The Cytologic Features of Carcinomas as Studied by Direct Smears* u časopisu *American Journal of Pathology*. Upravo taj rad, kao i tekst „Citološka dijagnostika karcinoma", objavljen nakon povratka u Liječničkom vjesniku 1952. godine, postaju pisanom osnovom naše kliničke citologije. Godine 1948. praktično je izveo prvu punkciju tumora tankom iglom (citološku punkciju) na Internom odjelu Klinike Rebro, gdje radi nakon povratka iz Amerike. Uz veliku potporu patologa prof. dr. sc. Ante Zimola, 1968. godine osniva na Medicinskom fakultetu u Zagrebu prvi Poslijediplomski studij iz Kliničke citodijagnostike kao oblik organizirane nastave iz citologije. Nakon povratka iz SAD-a aktivno surađuje pri reorganizaciji i podjeli dotad integralne interne medicine, kad i sam postaje docentom i šefom Hematološkog odjela. Godine 1958. docent Hauptmann prešao je s Klinike Rebro i postao osnivač i predstojnik Klinike za unutarnje bolesti tadašnje Opće bolnice „Dr. Ozren Novosel", današnjeg KB-a Merkur. Imenovan je ekspertom i konzultantom Svjetske zdravstvene organizacije u Indiji.[2]

Nakon završetka specijalizacije iz ginekologije prof. dr. sc. Zvonimir Singer osniva 1964. godine Laboratorij za eksfolijativnu ginekološku citologiju pri Ginekološko-porođajnom odjelu bolnice. Educirao se u klinikama diljem Europe, a 1978. g., nakon položena ispita iz citopatologije pred Internacionalnim odborom za citopatologiju u Beču, postaje redoviti član IAC-a. Godinu dana poslije toga i Odsjek za citologiju i kliničku genetiku, čiji je voditelj prof. Singer, dobiva status pridruženog laboratorija IAC-a (*IAC Board for Laboratory Certification*). Od 1968. g., kada je prof. Črepinko organizirala prvi tečaj za citotehničare – citoskrinere, ginekološki laboratorij sudjeluje u provedbi edukacije s malim prekidima sve do danas. Dolaskom dr. Đurđice Šips, uz rano otkrivanje ginekoloških premalignih i malignih promjena, uvodi se i hormonalna citologija. Godine 1972. prof. dr. sc. Singer uvodi temeljnu prenatalnu citogenetičku pretragu – ranu amniocentezu. Poslije se za potrebe Interne klinike radi i kariotipizacija koštane srži, a krajem 1986. g.



Proslava 55. rođendana prof. dr. sc. Inge Črepinko 1978. godine. Prisutni djelatnici svih citoloških djelatnosti. Sjede: dr. Đurđica Šips; prof. dr. sc. Inga Črepinko; dr. sc. Zvonimir Papić. Stoje: prof. dr. sc. Ika Kardum-Skelin; prof. dr. sc. Feti Selmani (Dubrovnik); Biserka Križaj, bacc. med. lab. diagn.; Branka Bressler, zdravstvena tehničarka; Mira Mravak, bacc. med. lab. diagn.; mr. sc. Sonja Džebro; prof. dr. sc. Zvonimir Singer; Ksenija, učenica na praksi; mr. sc. Maja Mazzi-Maržić (Zadar). Iza Mire Mravak zaklonjena je prof. dr. sc. Mara Dominis



Proslava 55. rođendana prof. dr. sc. Inge Črepinko 1978. godine. Prisutni djelatnici svih citoloških djelatnosti. Sjede: dr. Đurđica Šips; prof. dr. sc. Inga Črepinko; mr. sc. Maja Mazzi-Maržić (Zadar). Stoje: Mira Mravak, bacc. med. lab. diagn.; prof. dr. sc. Ika Kardum-Skelin; prof. dr. sc. Feti Selmani (Dubrovnik); Branka Bressler, zdravstvena tehničarka; mr. sc. Sonja Džebro; Biserka Križaj, bacc. med. lab. diagn.; prof. dr. sc. Mara Dominis; Ksenija, učenica na praksi; prof. dr. sc. Zvonimir Singer



Djelatnice Laboratorija za citologiju i hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KB-a Merkur 2004. godine



Djelatnice Odsjeka za ginekološku citologiju i citogenetiku Klinike za ženske bolesti i porode KB-a Merkur 2004. godine

uvodi se dijagnostika kromosomskih abnormalnosti iz tkiva korionskih resica.[3]

Akademik Zdenko Škrabalo kao stipendist Humboldtove zaklade usavršavao se iz endokrinologije i dijabetologije godina 1962. i 1963. u Hamburgu, gdje radi u Klinici prof. dr. Joresa uz prof. dr. Nowakowskog, koji osniva prvi laboratorij za citologiju endokrinih organa (štitnjače i muških spolnih žlijezda) u Njemačkoj. Ponovo boravi kao stipendist Humboldtove zaklade u Njemačkoj (u Hamburgu, Frankfurtu i Düsseldorfu) godina 1967., 1973., 1985. i 1986. Neko se vrijeme usavršavao u Londonu (*Guy's Hospital*), Louvainu (*Université Catholique de Louvain*), Bostonu (*Harvard University – Joslin Diabetes Center*) te u Torontu (*Banting and Best Diabetes Centre*). Akademik Škrabalo zajedno je s prof. dr. sc. Črepinko razvijao citologiju štitnjače radi utvrđivanja njezine dijagnostičke vrijednosti. Habilitirao se radom „Citokemijska ispitivanja funkcionalnih stanja štitnjače (eutireotične strume, hipertireoze i hipotireoze)" 1967. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Zajedno s prof. dr. sc. Črepinko od 1967. godine radi na osnivanju Laboratorija za citologiju u klinici „Vuk Vrhovac", gdje se uvode citološke metode pretraga štitnjače i muških gonada, a nakon toga s dr. Katonom i dr. sc. Papićem potiče istraživanje muških gonada (citologiju i histologiju) pri muškoj neplodnosti.

Dr. sc. Zvonimir Papić 1974. godine postaje prvi voditelj Laboratorija za endokrinološku citologiju, koji od 1975. djeluje u sklopu Morfološkog odsjeka (citologija – histologija – hematologija). Osim citologije štitnjače i muških gonada, rade se biopsije testisa i uška te rutinska hematološka dijagnostika. Njegove ideje i istraživanja i danas se citiraju u domaćoj i stranoj literaturi.

Osnivači kliničko-citoloških laboratorija i njihovi suradnici, i vanjski (prim. dr. sc. Hrvoje Harambašić iz tadašnjeg KB-a Jordanovac koji je dolazio u KB Merkur obavljati intratorakalne punkcije) i neposredni suradnici u to vrijeme (prof. dr. sc. Mara Dominis, dr. Đurđica Šips i prim. dr. sc. Zvonimir Papić), uz brigu oko svakodnevne rutinske citodijagnostike uvode i nove tehnologije. Također, od samog početka sudjeluju u osnivanju i djelovanju Europskog društva kliničkih citologa (prof. dr. sc. Črepinko i prof. dr. sc. Hauptmann), osnivanju Sekcije za citologiju i citodijagnostiku Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ) čija je prva predsjednica bila prof. dr. sc. Črepinko, osnivanju Poslijediplomskog studija iz Kliničke citologije na MEF-u u Zagrebu 1967. godine (prvi voditelj bio je prof. dr. sc. Erik Hauptmann, a suorganizator prof. dr. sc. Ante Zimolo, patolog) te organizirane edukacije citotehnologa (prof. dr. sc. Črepinko) 1968. godine pri današnjemu Zdravstvenom učilištu u Medvedgradskoj 55 u Zagrebu. Ujedno su i osnivači samostalne specijalizacije iz Medicinske/Kliničke citologije 1974. godine.

Prema dostupnim podacima, prof. dr. sc. Inga Črepinko, prof. dr. sc. Zvonimir Singer, dr. sc. Zvonimir Papić i dr. Đurđica Šips objavili su ukupno 256 radova u časopisima koji su indeksirani u domaćim i međunarodnim bazama podataka, kao i velik broj kongresnih sažetaka s domaćih i međunarodnih skupova. Bili su mentori specijalizantima, a pod njihovim vodstvom obranjeni su brojni diplomski radovi te magisteriji i doktorati znanosti.

Područje rada

Nakon kliničara entuzijasta pri uvođenju citologije i otkrivanju čari „nove" dijagnostike u kliničkoj praksi njihovi nasljednici – specijalisti citolozi uz svakodnevnu rutinsku citodijagnostiku među prvima u Hrvatskoj uvode nove tehnologije: ciljane punkcije površinskih i duboko smještenih organa pod kontrolom ultrazvuka (1982. godine), telecitologiju i kompjutorsku



3. Hrvatski kongres patologije i sudske medicine, 3. Hrvatski kongres kliničke citologije i 1. Hrvatski simpozij citotehnologije, Opatija, 2005. godine. Prvi red: Vesna Mahovlić, Silvana Smojver-Ježek, Irena Seili-Bekafigo (dopredsjednica citološkog kongresa), Ika Kardum-Skelin (predsjednica citološkog Kongresa), Wlodzimierz Olszewski (Poljska). Drugi red: Philippe Viehl (Francuska – bivši generalni tajnik EFCS-a i predsjednik Internacionalne akademije za citologiju – IAC), Karmen Trutin Ostović i Volker Schneider (Njemačka – bivši generalni tajnik IAC-a)

analizu slike (1994.), suvremenu obradu povećanoga limfnog čvora iz citološkog uzorka u suradnji s kliničarima i drugim dijagnostičkim specijalnostima: imunocitokemiju (1985.), imunofenotipizaciju (1991.), citogenetičku analizu (1995.) i molekularnu analizu (2003.), stereotaktičke punkcije dojke (1995.), transplantacijsku citologiju (2007.), imunocitokemiju u ginekološkoj citologiji (2007.) i nastavljaju s citogenetikom gdje je stao prof. dr. sc. Singer (pionir prenatalne citogenetike, osobito placentocenteze).

Područje rada jesu ginekološka, hematološka, gastroenterološka, nefro/urološka citologija te citologija štitnjače i muških gonada, dojke, lokomotornog sustava, izljeva i citologije dječje dobi za druge ustanove. Konzultatnti su drugim citolozima pri kompliciranim slučajevima.

Većinu uzoraka klinički citolozi KB-a Merkur uzimaju sami (punkcije i biopsije kosti, punkcije površinskih i dubokih organa vođene ultrazvukom (UZ) ili kompjutoriziranom tomografijom (CT). Na 60. godišnjicu citologije u KB-u Merkur, tijekom 2015. g., samostalno su izveli 13.388 zahvata, analizirali ukupno 43.550 raznih punktata, izljeva, urina, diferencijalnih krvnih slika i dr. s pomoću standardno obojenih metoda (May-Grünwald-Giemsinom metodom (MGG-om) ili metodom prema Papanicolaouu), kao i kvalitativnih i kvantitativnih citokemijskih i imunocitokemijskih metoda (na osnovi broja dijagnostičko-terapijskih postupaka (DTP-a), a ne broja stakalaca) te 19.149 VCE razmaza (papa-testova), što čini ukupno 77.037 postupaka i analiza. Otad broj pretraga stalno raste pa se, npr., 2018. g. broj obavljenih papa-testova povećao na 29.000.

Djelatnici svakodnevno aktivno timski surađuju s drugim dijagnostičkim strukama i kliničarima, objavljuju zajedničke radove i sustavno vode brigu o stručnom i znanstvenom radu.

Nastavne aktivnosti

Citolozi KB-a Merkur od samog su početka sukreatori sustavne edukacije svih profila uključenih u kliničku citologiju. **Prof. dr. sc. Ika Kardum-Skelin** sudjelovala je na dodiplomskoj i poslijediplomskoj nastavi na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu:





Simpozij prigodom 30. godišnjice samostalne specijalizacije iz Kliničke citologije, Zagreb, 2004. Organizatorice Simpozija: Inga Črepinko i Ika Kardum-Skelin (tadašnja predsjednica HDKC-a HLZ-a), akademik Željko Reiner (tadašnji predsjednik Akademije medicinskih znanosti Hrvatske – pokroviteljа Simpozija) i prof. dr. sc. Erik Hauptmann (prima Povelju HDKC-a HLZ-a uz još 19 zaslužnih umirovljenih članova HDKC-a HLZ-a koji su dali znatan doprinos razvoju citologije)

bila je glavna mentorica specijalizantima iz Medicinske/Kliničke citologije i Patologije s akreditacijom iz Citopatologije (39 specijalizanata), mentorica doktorantima i diplomantima, voditeljica tečajeva za citotehnologe pri Ministarstvu zdravlja RH i HDKC-u HLZ-a (2008.), voditeljica Poslijediplomskoga specijalističkog studija (PDS) iz Kliničke citologije (2009. – 2014.) i suvoditeljica Poslijediplomskoga specijalističkog studija iz Patologije i citologije te voditeljica ili suvoditeljica pojedinih kolegija (2016. – 2018.), predavačica i/ili suvoditeljica kolegija na više PDS-a (Infektologija, Pedijatrija, Hematologija) na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Bila je voditeljica izbornog predmeta (IP) Klinička citologija i predavačica IP-a „Gdje je granica između embriogeneze i kancerogeneze?“ na doktorskom studiju. **Prim. dr. sc. Gordana Kaić** sudjeluje na više sveučilišnih poslijediplomskih specijalističkih studija kao voditeljica ili suvoditeljica nekoliko kolegija i/ili predavačica: Hematologija od 2017. g., Patologija i citologija od 2016. g., Klinička citologija šk. god. 2010./2011. i 2012./2013. pa od 2017. g. te kao predavačica IP-a „Gdje je granica između embriogeneze i kancerogeneze?“. Sudjelovala je i u kolegiju „Citološke i histološke tehnike“ na Zdravstvenom učilištu u Zagrebu šk. god. 2013./2014., 2014./2015. i 2015./2016. te pri tečajevima edukacije citotehnologa u organizaciji Ministarstva zdravstva RH i HDKC-a. **Prim. dr. sc. Ines Krivak Bolanča** također sudjeluje na više sveučilišnih poslijediplomskih specijalističkih studija kao suvoditeljica kolegija i/ili predavačica: Opća medicina, Patologija i citologija od 2016. g., Klinička citologija te kao predavačica IP-a „HPV, najnovije spoznaje“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu te pri tečajevima edukacije citotehnologa u organizaciji Ministarstva zdravstva RH i HDKC-a. **Prim. dr. sc. Karmela Šentija** u nastavnim aktivnostima sudjeluje od 2008. g.: pri tečajevima edukacije citotehnologa u organizaciji Ministarstva zdravstva te od 2014. g. kao koordinatorica za ginekološku citologiju. Od 2010. g. sudjeluje na Poslijediplomsko-



Simpozij prigodom 40. obljetnice Poslijediplomskog studija (PDS) iz Kliničke citologije. Organizatori Simpozija: Inga Črepinko (počasna predsjednica HDKC-a HLZ-a), Ika Kardum-Skelin (tadašnja predsjednica HDKC-a HLZ-a), Tatjana Jeren (tadašnja voditeljica Poslijediplomskog studija iz Kliničke citologije) i Vesna Mahovlić (zamjenica voditeljice). Na slici: Žarko Danilović (voditelj PDS-a), Ika Kardum-Skelin (posljednja voditeljica PDS-a iz Kliničke citologije), Tatjana Jeren (tadašnja voditeljica PDS-a), Melita Nakić (predavačica na PDS-u), Inga Črepinko (dugogodišnja zamjenica voditelja na PDS-u), Adriana Vince (predavačica na PDS-u), Ante Zimolo (uz Erika Hauptmanna suosnivač PDS-a iz Kliničke citologije), Silvana Audy-Jurković (voditeljica PDS-a), Vesna Mahovlić (zamjenica voditeljice PDS-a), Marija Pajtler (predavačica na PDS-u)



Prvi Europski citološki tečaj Europskog udruženja citologa, Cavtat, 2008. Vodstvo EFCS-a, lokalni organizatori i sudionici iz 11 europskih zemalja i Irana s predavačima. Lokalne organizatorice: Ika Kardum-Skelin (tadašnja predsjednica HDKC-a HLZ-a) i dr. Ana Ivanišin Barać (voditeljica Odjela za citologiju ŽB-a Dubrovnik)





Prvi Europski citološki tečaj Europskog udruženja citologa, Cavtat, 2008. Radionica iz citološke dijagnostike limfnog čvora: Ika Kardum-Skelin (Hrvatska) i Gabrijela Kocjan (Velika Britanija) sa sudionicima Tečaja

me specijalističkom studiju iz Kliničke citologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, a od 2014. godine na Poslijediplomskome specijalističkom studiju Patologija i citologija. **Prim. dr. Biljana Jelić Puškarić** od 2008. godine sudjelovala je kao predavačica u nastavi Poslijediplomskoga specijalističkog studija iz Kliničke citologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, od 2016. g. u nastavi Poslijediplomskoga specijalističkog studija Patologija i citologija, a od 2008. godine pri tečajevima za edukaciju citotehnologa u organizaciji Ministarstva zdravstva RH i HDKC-a HLZ-a. **Dr. Mia Šunjić Stakor** sudjelovala je u nastavi Poslijediplomskoga stručnog studija iz Kliničke citologije (2004.) i Poslijediplomskoga specijalističkog studija iz Patologije i citologije od 2014. g. te u tečajevima edukacije citotehnologa (2004.). **Prim. dr. Suzana Katalenić Simon** sudjeluje u tečajevima za edukaciju citotehnologa od 2004. godine. Citolozi KB-a Merkur članovi su ukupno 25 različitih povjerenstava pri sveučilišnim i visokoškolskim ustanovama u zemlji i inozemstvu, Ministarstvu znanosti i obrazovanja RH te Ministarstvu zdravstva RH (obrane diplomskih radova, magisterija, doktorata, znanstvenih i znanstveno-nastavnih napredovanja, stručnih povjerenstava, predsjednici/članovi ispitnih komisija).

Domaća i međunarodna udruženja

Citolozi KB-a Merkur članovi su i/ili predsjednici te tajnici mnogih domaćih i međunarodnih znanstvenih i stručnih udruženja: Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, Internacionalne akademije za citologiju, Europskog udruženja citologa, Europskog udruženja citotehnologa, Hrvatskog društva za kliničku citolo-





Lijevo: Polaznici Tečaja trajne edukacije citotehnologa s voditeljicom Tečaja prof. dr. sc. Ikom Kardum-Skelin, organiziran na Šalati, u Zavodu za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, 2008. godine. Nositelj Tečaja Ministarstvo zdravstva RH, a provoditelj Hrvatsko društvo za kliničku citologiju Hrvatskoga liječničkog zbora.

Desno: 4. Hrvatski kongres kliničke citologije, 1. Simpozij analitičke citologije i 2. Simpozij citotehnologije s međunarodnim sudjelovanjem, Split, 2009. Predsjednici: Ika Kardum-Skelin, Drago Batinić i Veronika Anić. Domjenak dobrodošlice u Dioklecijanovim podrumima



Simpozij prigodom 55. godišnjice Kliničke citologije u KB-u Merkur: „55 razloga za obljetnicu", Zagreb, 2010. Organizatorice: Inga Črepinko, Ika Kardum-Skelin, Ines Krivak Bolanča (slika desno) i Mia Šunjić Stakor (slika lijevo)

giju HLZ-a i Hrvatske udruga citotehnologa. Birani su u razna povjerenstva pri Ministarstvu zdravstva RH, Hrvatskoj liječničkoj komori, Hrvatskomu liječničkom zboru, Europskom udruženju citologa i Europskoj udruzi citotehnologa. Prof. dr. sc. Ika Kardum-Skelin obnašala je dužnost predsjednice Povjerenstva za edukaciju citopatologa Europskog udruženja citologa (2011. – 2014.) te je bila predsjednica Europskog udruženja citologa 2013. i 2014. Citotehnologinja Veronika Anić bila je generalna tajnica Europskog udruženja citotehnologa (EACC) u razdoblju od 2012. do 2016. godine, a sada je njegova predsjednica.

Organizacija domaćih i međunarodnih skupova

Citolozi KB-a Merkur do danas su bili predsjednici, dopredsjednici i tajnici domaćih i svjetskih kongresa (među najvažnijima su 1. Europski citološki tečaj 2008. g. i 37. Europski citološki kongres 2012. g. održani u Hrvatskoj), nacionalnih citoloških kongresa (npr., u Opatiji 2005. g. i u Splitu 2009. g.), brojnih simpozija i tečajeva trajne edukacije. Članovi su organizacijskih i znanstvenih odbora (32-ju domaćih i 17 međunarodnih), pozvani predavači (65 domaćih i međunarodnih kongresa, simpozija, sastanaka), moderatori rasprava, članovi ili predsjedatelji sekcija te aktivni sudionici.

Znanstvena i publicistička aktivnost

Svoj stručni i znanstveni rad Ika Kardum-Skelin, Dunja Šušterčić, Gordana Kaić, Ines Krivak Bolanča, Mia Šunjić Stakor, Suzana Katalenić Simon, Biljana Jelić Puškarić i Marina Pažur potvrdile su i objavljivanjem impozantnog broja bibliografskih jedinica uključujući domaće i međunarodne knjige, poglavlja u knjigama, radove u međunarodno indeksiranim časopisima te brojne sažetke s domaćih i međunarodnih kongresa. Ukupno su objavile 312 radova indeksiranih u domaćim i međunarodnim časopisima, od kojih su 93 u bazi podataka CC, jednu međunarodnu autorsku knjigu u koautorstvu s eminentnim svjetskim stručnjacima, tri poglavlja u međunarodnim knjigama, 22 poglavlja u domaćim udžbenicima ili skriptama te 497



37. Europski citološki kongres, Cavtat, 2012. Članovi Organizacijskog odbora: Silvio Cuvaj, Veronika Anić, Silvana Smojver-Ježek (dopredsjednica Kongresa uz Gordanu Kaić koja nedostaje na slici), Vesna Mahovlić i Ika Kardum-Skelin (predsjednice Kongresa), Lada Škopljanac-Mačina (tajnica Kongresa), Karmen Trutin Ostović, Gordana Knežević, Vesna Ramljak, Ana Barišić, Biljana Jelić Puškarić (tajnica Kongresa), Ružica Lasan Trčić, Sandra Kojić-Katović, Neven Mateša

sažetaka (u časopisima koji se citiraju u CC-u ili drugim indeksiranim domaćim i međunarodnim časopisima ili zbornicima skupova), a održale su ukupno 72 pozvana predavanja na domaćim i međunarodnim skupovima. Nacionalni su predstavnici i recenzenti u međunarodnim časopisima, gosti urednici u domaćim i međunarodnim časopisima. Ukupno su sudjelovale u 15 znanstvenih projekata.



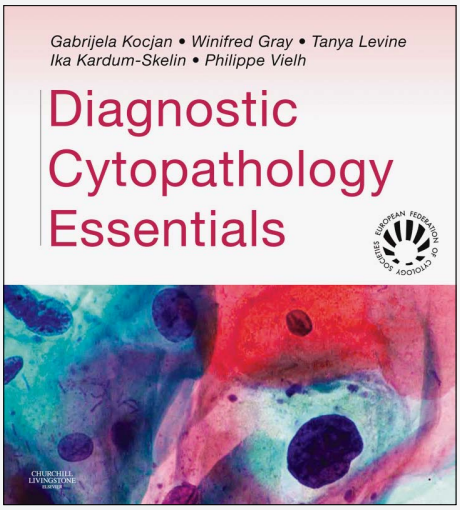
Predstavnici svih nacionalnih europskih društava u EFCS-u kao delegati na Izbornoj skupštini izabrali su univ. doz. dr. Martina Tötscha (Austrija) za generalnog tajnika, a prof. dr. sc. Ambrogia Fassinu (Italija) za blagajnika EFCS-a. Prof. dr. sc. Ika Kardum-Skelin, organizatorica i predsjednica (zajedno s prim. dr. sc. Vesnom Mahovlić) Europskoga citološkog kongresa u Cavtatu, postala je nova predsjednica EFCS-a (http://www.efcs.eu/).

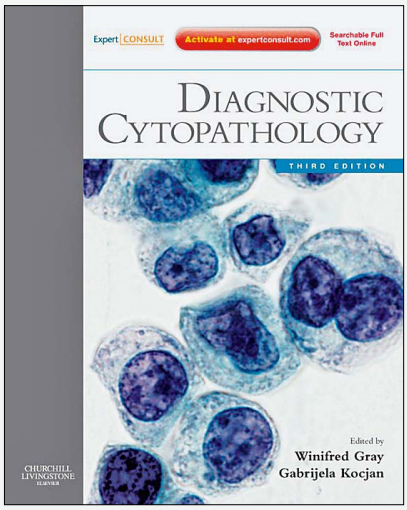


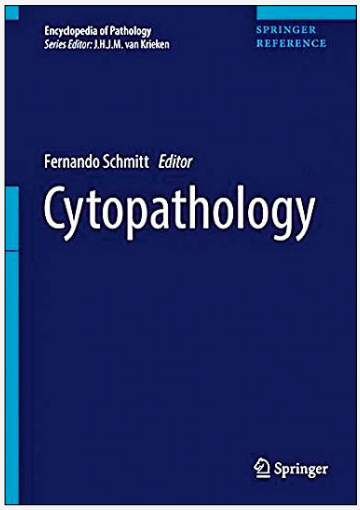
Izborna skupština Europskog udruženja citologa (European Federation of Cytology Societies) na 37. Europskom citološkom kongresu (37TH European Congress of Cytology) održanom u Cavtatu 2012. godine. **Veronika Anić**, generalna tajnica EACC-a (European Advisory Committee of Cytotechnology) podnosi konsenzusno izvješće o edukaciji citotehnologa u Europi.



Odbor Europske federacije citoloških udruženja (*European Federation of Cytology Societies* – EFCS) na 37. Europskom citološkom kongresu (*37TH European Congress of Cytology* – ECC) u Cavtatu 2012. godine. Slijeva nadesno: Ben Davidson (suvoditelj Radne grupe za znanost EFCS-a – Norveška), Binnur Önal (bivša predsjednica EFCS-a – Turska), Louis Thienpont (predsjednik Radne grupe za Statut EFCS-a – Belgija), Martin Tötsch (bivši generalni tajnik EFCS-a – Austrija), Arrigo Bondi (administrator webmastera EFCS-a – Italija), Amanda Herbert (urednica časopisa Cytopathology i dotadašnja suvoditeljica Radne grupe za edukaciju pri EFCS-u – Velika Britanija), Torill Sauer (dotadašnja voditeljica Radne grupe za edukaciju pri EFCS-u – Norveška), Vesna Mahovlić (supredsjednica 37. ECC-a – Hrvatska), Philippe Viehl (dotadašnji generalni tajnik EFCS-a i predsjednik Internacionalne akademije za citologiju (IAC) – Francuska), Ika Kardum-Skelin (supredsjednica 37. ECC-a i novoizabrana predsjednica EFCS-a na Kongresu – Hrvatska), Beatrix Cochand-Priollet (aktualna generalna tajnica EFCS-a i suvoditeljica Radne grupe za znanost EFCS-a – Francuska) i Fernando Schmitt (voditelj Radne grupe za znanost EFCS-a i dotadašnji generalni tajnik IAC-a – Portugal).







(Lijevo) Međunarodna koautorska knjiga. Kocjan G, Gray W, Levine T, **Kardum-Skelin I**, Vielh P. Diagnostic Cytopathology Essentials. 1. izd. London: Churchill Livingstone; 2013, str. 900.

(Sredina) Poglavlje u međunarodnoj knjizi: **Kardum-Skelin I**, Turek PJ. Testis and scrotum: cytology of testicular and scrotal masses and male infertility. U: Gray W, Kocjan G (ur.). Diagnostic Cytopathology, 3. izd. London: Churchill Livingstone; 2010, str. 537–51.

(Desno) Dva poglavlja u međunarodnoj knjizi:

1. **Kardum-Skelin I, Krivak Bolanca I, Kaic G, Jelic Puskaric B.** Viral Infections, Cytological Findings. U: Schmitt F (ur.). Cytopathology (Encyclopedia of Pathology). Springer International Publishing; 2017, str. 1–24. DOI: 10.1007/978-3-319-28845-1_4482-1.
2. **Kardum-Skelin I**, Vasilj A, Kojic Katović S, **Pazur M**. Penile Neoplasias, Cytological Findings. U: Schmitt F (ur.). Cytopathology (Encyclopedia of Pathology). Springer International Publishing; 2017, str. 1–14. DOI: 10.1007/978-3-319-28845-1_4673-1.



Djelatnici Zavoda za kliničku citologiju i citogenetiku 2011. godine uoči proslave 55. obljetnice ZKCC-a



Polaznici Tečaja trajne edukacije citotehnologa s prof. dr. sc. Ikom Kardum-Skelin, voditeljicom Tečaja i koordinatoricom aspiracijske citologije, prim. dr. sc. Karmelom Šentija, koordinatoricom ginekološke citologije i doc. dr. sc. Silvanom Smojver-Ježek, zamjenicom voditeljice Tečaja i koordinatoricom pulmološke citologije, u prostorijama Zdravstvenog učilišta u Zagrebu, Medvedgradska 55, 2014. godine. Nositelj Tečaja Ministarstvo zdravstva RH, organizator Hrvatski zavod za javno zdravstvo, a provoditelj Hrvatsko društvo za kliničku citologiju Hrvatskoga liječničkog zbora.

Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku

Nakon 55 godina, 2010. g., klinički citolozi Laboratorija za citologiju i hematologiju Klinike za unutarnje bolesti, Odsjeka za ginekološku citologiju i citogenetiku Klinike za ženske bolesti i porode te Laboratorija za endokrinološku citologiju Sveučilišne klinike „Vuk Vrhovac" počinju djelovati zajedno u sklopu Zavoda za kliničku citologiju i citogenetiku (ZKCC) KB-a Merkur.

Godine 2015. ZKCC organizira se u dva odjela: Odjel za aspiracijsku i neginekološku eksfolijacijsku citologiju te Odjel za ginekološku citologiju. Tada je od ukupno 19 djelatnika ZKCC-a osam liječnica: prof. dr. sc. prim. Ika Kardum-Skelin, prim. dr. sc. Gordana Kaić, prim. dr. sc. Ines Krivak Bolanča, prim. dr. sc. Karmela Šentija, dr. Mia Šunjić Stakor, prim. dr. Suzana Simon Katalenić, prim. dr. Biljana Jelić Puškarić, a od 2016. g., nakon završene specijalizacije, nova klinička citologinja ZKCC-a jest i dr. Marina Pažur. Četiri djelatnice imaju znanstveno zvanje, a dvije pohađaju doktorski studij na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Osim liječnica, u ZKCC-u četiri su prvostupnice medicinsko-laboratorijske dijagnostike (Viktorija Švencbir Popovski, Nada Tuđek, Ana-Mari Papec i Mariela Stipetić), od kojih tri imaju edukaciju iz citotehnologije, šest je zdravstveno-laboratorijskih tehničarka, također s edukacijom iz citotehnologije i golemim iskustvom (Katarina Parigros, Veronika Anić, Ljiljana Gavranović, Sanja Rahek Novak, Gordana Knežević i Marijana Baburić), tajnica je Ana Goleš Babić, a pridružena administrativna djelatnica Ksenija Bagarić.

Tijekom godina iz ZKCC-a su u zasluženu mirovinu otišli: Emilija Đorđijevski, bac. med. lab. diagn. (2010.), dr. Dunja Šušterčić (2011.), Biserka Križaj, ing. lab. diagn. (2013.), Siniša Vlahović, bacc. med. lab. diagn. (2016.) te pročelnica ZKCC-a prof. dr. sc. Ika Kardum-Skelin (2019.). Sadašnja v. d. pročelnice ZKCC-a prim. dr. sc. Gordana Kaić ujedno je i voditeljica Odjela za aspiracijsku i neginekološku eksfolijacijsku citologiju, dok je voditeljica Odjela za ginekološku citologiju prim. dr. sc. Ines Krivak Bolanča. Glavna citotehnologinja ZKCC-a jest Viktorija Švencbir Popovski, bacc. med. lab. diagn., ujedno i glavna citotehnologinja Odjela za ginekološku citologiju. Glavna citotehnologinja Odjela za aspiracijsku i neginekološku eksfolijacijsku citologiju jest Nada Tuđek, bacc. med. lab. diagn.

ZKCC je funkcionalno povezan, lociran u ustanovama gdje je su nastali pojedini odjeli. Uz mikroskope svaki citolog i citotehnolog ima osobno računalo s digitaliziranim pisanjem nalaza u programu ISSA (VAMSTEC, Zagreb), koji se automatski prebacuju u bolnički informatički sustav. Dio radnih procesa automatiziran je nabavom uređaja za bojenje i uklapanje stakalaca te uređaja za imunocitokemijsku obradu uzoraka. Zahvaljujući sredstvima europskih fondova, uvedena je tekućinska citologija (*Liquid based cytology* – LBC), a nabavljena je i oprema za molekularnu cito-



Obilježavanje odlaska u mirovinu dr. Dunje Šušterčić



Obilježavanje odlaska u mirovinu Emilije Đorđijevski, bacc. med. lab. diagn., glavne citotehnologinje Odjela za ginekološku citologiju



Obilježavanje odlaska u mirovinu Biserke Križaj, bacc. med. lab. diagn.



Obilježavanje odlaska u mirovinu Siniše Vlahovića, bacc. med. lab. diagn., glavnog citotehnologa Zavoda za kliničku citologiju i citodijagnostiku



Obilježavanje odlaska u mirovinu prof. dr. sc. Ike Kardum-Skelin, pročelnice Zavoda za citologiju i citogenetiku KB-a Merkur 2019. godine



Djelatnici Zavoda za kliničku citologiju i citogenetiku 2015. godine, uoči proslave 55. obljetnice kliničke citologije u KB-u Merkur



Radni sastanak prigodom organizacije Simpozija 2015. godine



Završetak radnog sastanka prigodom organizacije Simpozija

genetičku analizu čime će se našim bolesnicima omogućiti najsuvremenija dijagnostika.

LITERATURA

1. *Črepinko I.* Sjećanja na razvoj citologije u KB Merkur. Acta Med Croat 2011;65(Suppl 1):89–100.
2. *Harambašić H.* Profesor Erik Hauptmann – lik i djelo prvog voditelja poslijediplomskog studija iz kliničke citologije. Acta Med Croat 2008;62(4):435–6.
3. *Đorđijevski E.* 50 godina Laboratorija za ginekološku citologiju i kliničku genetiku. Acta Med Croat 2011;65(Suppl 1): 15–6.

Liječ Vjesn 2019;141:284–288
https://doi.org/10.26800/LV-141-9-10-36

Pregled | Review

Citološka dijagnostika endometrijskih poremećaja – prikazi bolesnica

Cytological diagnosis of endometrial disorders – cases reviews

Suzana Katalenić Simon[1]✉, Ines Krivak Bolanča[1], Karmela Šentija[1], Mia Šunjić Stakor[1]

[1] Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

Descriptors
ENDOMETRIJ – patologija;
TUMORI ENDOMETRIJA – patologija;
HIPERPLAZIJA ENDOMETRIJA – patologija;
UPALA – patologija;
CITODIJAGNOSTIKA – metode;
UZIMANJE UZORKA – metode

SAŽETAK. Kada se govori o citološkoj dijagnostici endometrijskih poremećaja, tada razmatramo mogućnosti vizualizacije stanja i promjena u tijelu maternice direktnom metodom uzorkovanja materništa četkicom (*uterobrush*). Uzorkovanje se izvodi ambulantno, bez anestezijskih postupaka, s manjom nelagodom za pacijentice, a citološki nalazi s reprezentativnim uzorcima omogućuju usmjeravanje na daljnju dijagnostiku, praćenje bolesnica s endometrijskim promjenama te izdvajanje onih kod kojih su potrebne daljnja obrada i dijagnostika. Cilj je ovog rada pokazati vrijednost metode materničnog četkanja i citološke dijagnostike prikazima triju bolesnica: jedne s atipičnom hiperplazijom endometrija pod suprimirajućom terapijom gestagenom, druge u koje je dijagnosticiran pločasti karcinom i treće s granulomatoznom upalom u aspiratu materništa. Želimo pokazati da se metodom materničnog četkanja dobivaju zadovoljavajući uzorci na kojima se mogu detektirati patološke promjene materništa, da je ta metoda pogodna za neinvazivno praćenje pacijentica te da bi trebala zauzeti odgovarajuće mjesto u postupniku obrade bolesnica s endometrijskim poremećajima.

Descriptors
ENDOMETRIUM – patologija;
ENDOMETRIAL NEOPLASMS – pathology;
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA – pathology;
INFLAMMATION – pathology;
CYTODIAGNOSIS – methods;
SPECIMEN HANDLING – methods

SUMMARY. When we talk about cytological diagnosis of endometrial disorders then we also consider the possibility of visualization conditions and pathological changes in the corpus of uterus by direct sampling with uterobrush. It can be performed without hospitalization and anaesthetic procedures with less discomfort for the patients. The representative samples provide cytological reports with the guidance for further diagnostic procedure. Cytological findings of uterobrush samples may indicate which patients have endometrial changes and require further treatment. The aim of this report is to show the benefit of using the uterobrush and cytological analysis through the reviews of different cases, for example: finding atypia in patient with the endometrial hyperplasia under the gestagen therapy or diagnosis of squamous carcinoma or granulomatous inflammation in the endometrial samples. We want to demonstrate that satisfactory direct endometrial sampling can detect endometrial pathological changes and are suitable for noninvasive monitoring of the symptomatic patients, so it should take place in the algorithm for patients with endometrial disorders.

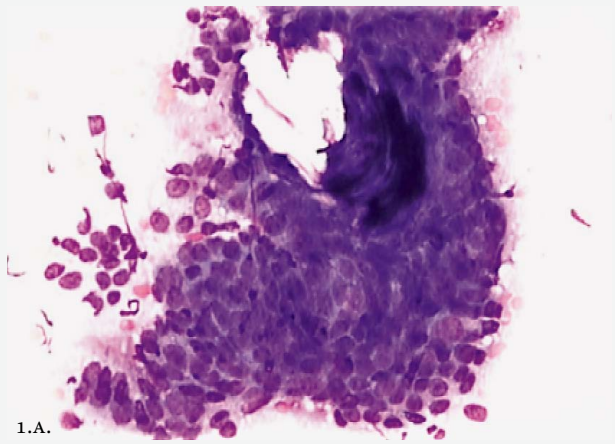
Metode dijagnostike endometrijskih promjena vrlo su ograničene pa su dilatacija i kiretaža godinama bile zlatni standard za patohistološku verifikaciju endometrijskih poremećaja.[1] Danas ipak možemo govoriti o manje invazivnoj metodi – direktnom četkanju endometrija, tj. uzorkovanju materništa s pomoću četkica (engl. *uterobrush*, *Tao brush*).[2] Postupak uzimanja materijala izvodi se u ginekološkoj ambulanti, bez popratne anestezije i invazivnih postupaka dilatacije ušća vrata maternice; jednostavno i brzo, s tek manjom nelagodom za pacijentice. Metoda materničnog četkanja primjenjuje se pri kontroli terapija benignih promjena endometrija, ali se zbog velike točnosti u prepoznavanju malignih promjena može rabiti i u probiru pacijentica koje imaju visok rizik od nastanka karcinoma endometrija. Upravo zahvaljujući jednostavnom uzorkovanju i mogućnosti dobivanja citoloških nalaza u jednom danu, metoda se može rabiti za izdvajanje pacijentica koje trebaju daljnju dijagnostiku i/ili obradu. Metoda direktnog uzimanja materijala četkicom iz materništa i citološka analiza svakako spadaju u pouzdanije metode za dijagnozu hiperplazije i karcinoma, gdje su senzitivnost i specifičnost, prema nekim autorima, čak od 92 do 98%.[3] U ovom radu prikazujemo tri bolesnice kod kojih je citološka dijagnoza postavljena na temelju direktnog uzorkovanja endometrija ispravila radnu dijagnozu i/ili usmjerila ih na daljnji postupak i liječenje. Prikazujemo bolesnicu pod gestagenskom terapijom kojoj je dijagnosticirana atipija, a u daljnjoj obradi dokazan karcinom endometrija, zatim onu s dijagnosticiranim karcinomom pločastih stanica u materništu čime se promijenila daljnja obrada te bolesnicu kod koje je radna dijagnoza mukometre promijenjena u dijagnozu granulomatoznog procesa.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Suzana Katalenić Simon, Odjel za ginekološku citologiju, Zavod za citologiju i citogenetiku, Klinička bolnica Merkur, I. Zajca 19, 10000 Zagreb, Hrvatska;
e-mail: katalenicsimon.suzana@gmail.com

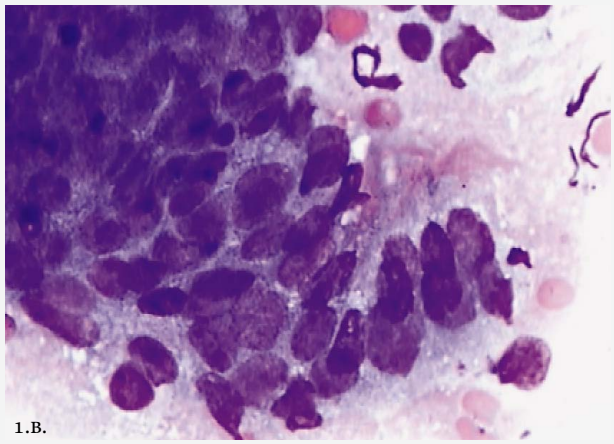
Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

Prikazi bolesnica

Prvi je prikaz 46-godišnje bolesnice s neredovitim menstruacijskim ciklusima i vaginalnim krvarenjem koje je trajalo unatrag mjesec dana, uz terapiju progestagenom. Uz uredan klinički nalaz porcije te neosjetljiv i gibljiv uterus ultrazvučni nalaz upućivao je na zadebljali endometrij od 19,3 mm. U VCE (vagina, cerviks, endocerviks) razmazu nađene su endometrijske stanice hiperplastičnog izgleda, a hormonalna analiza upućivala je na vrlo dobar estrogeni učinak s visokim piknotskim indeksom: > 90%. U istom se aktu četkicom uzeo materijal iz materništa. Dobio se obilan materijal s brojnim nakupinama endometrijskih stanica, hiperplastičnog izgleda i s jasno vidljivim morfološkim atipijama: anizonukleozom i preklapanjem jezgara, ponegdje vidljivim nukleolima (slike 1. a. i b.). Kiretažom se dobio obilan materijal, a patohistološka analiza potvrdila je kompleksnu hiperplaziju endometrija, ali su se njome našla i područja adenokarcinoma. Drugi je prikaz 76-godišnje bolesnice s vaginalnim krvarenjem u postmenopauzi tijekom liječenja uroinfekta. Kliničkim pregledom nađeni su uredno epitelizirana, aplanirana porcija s vodenasto jantarskom sekrecijom te malen, gibljiv i neosjetljiv uterus. Ultrazvučno je endometrij bio nehomogen, zadebljan do 9 mm. Zbog nemogućnosti sondiranja i strikture cervikalnog kanala uzorkovanje je provedeno s pomoću četkice. Na razmazima su, uz obilje hemolizirane krvi,



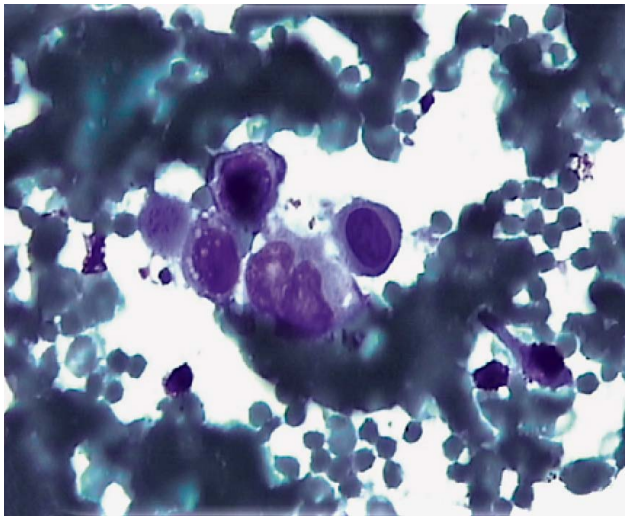
1.A.



1.B.

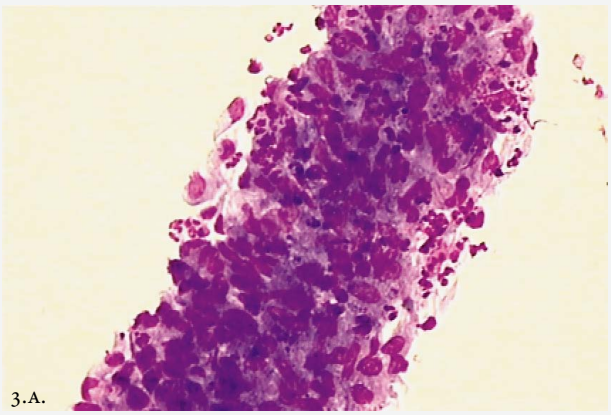
Slika 1.a. Hiperplastične endometrijske stanice s blažim morfološkim atipijama (MGG × 400)
Figure 1.a. Hyperplastic endometrial cells with milder morphological atypia (MGG ×400)

Slika 1.b. Blaže morfološke atipije endometrijskih stanica – detalj (MGG × 1000)
Figure 1.b. Morphological atypia of endometrial cells – detail (MGG ×1000)

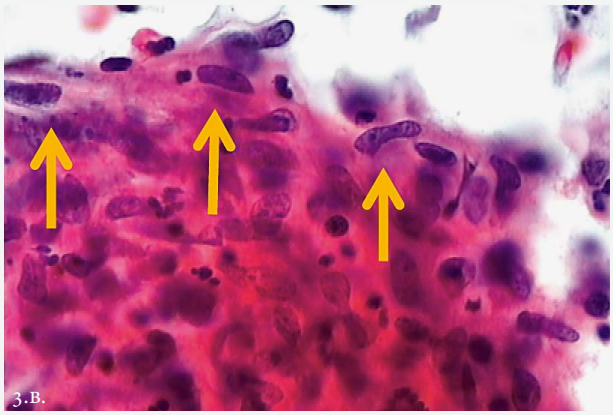


Slika 2. Atipične pločaste stanice u aspiratu materništa (MGG × 400)
Figure 2. Atypical squamous cells in the uterine aspirate (MGG ×400)

nađene nakupine endometrijskih stanica inaktivnog izgleda te pojedinačne atipične, velike stanice grubog kromatina i srednje obilnih, bazofilnih citoplazma (slika 2.) pa se posumnjalo da se radi o diskariotičnim i malignim pločastim stanicama. Poteznom kiretažom s pomoću Novakove sonde dobio se materijal u kojem su prevladavali krvni ugrušci sa sitnim komadićima tumorskog tkiva. Tumorsko tkivo građeno je od dobro diferenciranih i umjereno diferenciranih atipičnih epitelnih stanica pločastog podrijetla s vidljivom invazijom strome i širenjem u endocervikalne žlijezde. Imunohistokemijsko bojenje na CK (citokeratin) 5/6 i EMA (epitelni membranski antigen) pokazalo je pozitivnu reakciju, čime se potvrdila dijagnoza pločastog karcinoma. Zbog visoke dobi i kardiološke insuficijencije bolesnice odustalo se od kirurškog zahvata i pristupilo radioterapiji. Treći je prikaz 60-godišnje bolesnice u postmenopauzi, bez simptoma, uredna kliničkog nalaza, ali s ultrazvučnom slikom koja opisuje tanke listove endometrija razmaknute gustim sadrža-



3.A.



3.B.

Slika 3.a. Reaktivne endometrijske stanice s kroničnim upalnim infiltratom (MGG × 400)
Figure 3.a. Reactive endometrial cells of chronic inflammatory infiltrate (MGG ×400)

Slika 3.b. Epiteloidne stanice (strjelice) i reaktivno promijenjene endometrijske stanice (MGG × 1000)
Figure 3.b. Epitheloid cells (arrows) and reactive changes in endometrial cells (MGG ×1000)

jem širine do 22 mm. Postavljena je radna dijagnoza mukometre. Uzorak materništa uzet je s pomoću četkice te su nađene reaktivno promijenjene endometrijske i stromalne stanice s obilnim kroničnim upalnim infiltratom i mnoštvom epiteloidnih stanica (slike 3. a. i b.) pa je postavljena citološka sumnja na granulomatozni proces. Patohistološka analiza verificirala je granulomatoznu upalu, a bolesnica je upućena na obradu prema postupniku za granulomatozne upale.

Rasprava

Abnormalna krvarenja iz uterusa mogu biti uzrokovana hormonalnim promjenama, polipima, dobroćudnim novotvorinama, hiperplazijom endometrija, ali i atrofijom endometrija te karcinomom. Karcinom endometrija zauzima četvrto mjesto najčešćih sijela malignih bolesti u žena[4] i čini 30% svih ginekoloških karcinoma. Dosad nije nađen test probira za ranu detekciju endometrijskog karcinoma i njegovih navještivača (prekursora), premda najveće iskustvo s probirom endometrijskog karcinoma imaju japanski autori. Sato i suradnici tijekom petnaestogodišnjeg razdoblja (od 1975. do 1990. godine) uočili su porast endometrijskog karcinoma za 50% te istaknuli potrebu uspostave novih kriterija za visokorizičnu skupinu žena.[5] Johnsson i Stormby prvi su primijenili metodu maternišnog četkanja i citološku analizu za detekciju endometrijske patologije 1968. godine.[6] O endometrijskoj citologiji i njezinoj svrhovitosti postoje mnogi radovi,[1,3,7–10] a metoda maternišnog četkanja (*uterobrush*) pripada u sigurne i manje invazivne postupke. Izvodi se ambulantno, bez anestezije i bez dodatnih komplikacija anestezijskih postupaka koje iznose oko 0,6%.[11] Omogućuje dobivanje direktnog i nadasve reprezentativnog uzorka s minimalnom kontaminacijom endocervikalnim stanicama. Metode uzorkovanja materništa s pomoću četkice i citološke analize mogu se rabiti u praćenju perimenopauzalnih bolesnica sa zadebljalim endometrijem kao metoda probira za pacijentice koje imaju povišen rizik od endometrijskog karcinoma i evaluaciju onih s postmenopauzalnim krvarenjem.[12] Detekcija endometrijske patologije ovisi i o veličini i tipu lezije te o lokalizaciji procesa. Tako su Kawana i suradnici izvijestili da je i malen endometrijski karcinom, lokaliziran u fundusu uterusa, zamka za biopsiju endometrija te da je pritom korisnija metoda maternišnog četkanja.[10,13] Dijagnostička točnost citološke analize za otkrivanje hiperplazije endometrija povećava se na više od 90% ako su u razmazima prisutni i fragmenti tkiva,[14] a za karcinom endometrija povećava se od 90 do 95%.[15–17] Budući da karcinomu endometrija prethode patološke promjene hiperplazije zbog produljenog ili perzistirajućeg djelovanja estrogena, a bez suprimirajućeg djelovanja progesterona, upravo je u prikazu prve bolesnice vidljiv nalaz izrazite daljnje proliferativne aktivnosti. Zaštitni učinak gestagenske terapije nije urodio očekivanim slijedom: smanjenjem broja mitoza i sinteze DNK (deoksiribonukleinska kiselina), aktivacijom enzima estradiol dehidrogenaze čime se potiče razgradnja estrogena i smanjenjem broja estrogenskih receptora. U VCE obrisku vidljiv je estrogeni učinak na stanicama pločastog epitela, s indeksom piknoze višim od 90% i nalazom hiperplastičnih nakupina endometrijskih stanica. U citološkom razmazu dobivenom metodom maternišnog četkanja, među brojnim nakupinama endometrijskih stanica u proliferaciji primjerene morfologije, nalazile su se i nakupine s gubitkom polariteta i preklapanjem jezgara, s izraženom anizonukleozom i atipijom. Patohistološka analiza verificirala je uz elemente kompleksne hiperplazije i elemente karcinoma, od-

nosno atipičnih viloglandularnih formacija obloženih atipičnim epitelnim stanicama. Trimble i suradnici u svojem su istraživanju pokazali da hiperplazija endometrija s nuklearnom atipijom progredira u karcinom u 40% bolesnica, dok hiperplazija bez atipije progredira u njih 2%.[18] Stoga bi se metoda maternicnog četkanja mogla rabiti kao test probira za prekancerozne lezije i ranu detekciju endometrijskog karcinoma. Potreban je oprez pri analizi dobro diferenciranog adenokarcinoma gdje vladaju dobra celularna kohezija i blaža stanična atipija. Drugi prikaz bolesnice opisuje mogućnost detektiranja patološkog procesa kod hipoaktivnog endometrija u postmenopauzi. Na citološkom razmazu aspirata materništa nađene su oskudne nakupine endometrijskih stanica inaktivnog tipa uz diskariotične i diferencirane maligne pločaste stanice. Budući da bolesnica nije podvrgnuta kirurškom zahvatu, ne znamo je li se radilo o primarnome pločastom karcinomu endometrija ili širenju procesa s ušća maternice. Zaino i suradnici pokazali su da 25% endometrijskih karcinoma može sadržavati i pločastu diferencijaciju.[19] Metoda maternicnog četkanja omogućila je dobivanje prikladnog materijala, skraćenje dijagnostičkog postupka i postavljanje točne dijagnoze, i to bez provođenja anestezijskog postupka u visokorizične bolesnice. Iavazzo i suradnici upozorili su na veliku prednost primjene maternicnog četkanja kod postmenopauzalnih pacijentica.[20] U aspiratu materništa treće prikazane, asimptomatske bolesnice s ultrazvučnim nalazom mukometre nađene su reaktivno promijenjene endometrijske i stromalne stanice, kronična upala s epiteloidnim stanicama bez elemenata za mukometru. Diferencijalnodijagnostički u obzir su dolazile endometrijska sarkoidoza i genitalna tuberkuloza. U Republici Hrvatskoj postoji trend regresije obolijevanja od tuberkuloze. U Zagrebu je 2014. godine incidencija tuberkuloze bila 7,9 novooboljelih na 100.000 stanovnika, među kojima je 14% bolesnika bilo s izvanplućnom manifestacijom tuberkuloze.[21] U literaturi je zabilježeno tek nekoliko radova o granulomatoznoj upali endometrija kao uzroku postmenopauzalnog krvarenja.[22,23] Iznošenjem navedenih prikaza pokazalo se da uporaba maternične četkice i citološka analiza svakako pridonose postavljanju točne dijagnoze i usmjeravanju daljnjih terapijskih postupaka. Upravo rad Morane Dinter i suradnika govori o visokonegativnoj prediktivnoj vrijednosti metode maternicnog četkanja (98,3%), što upućuje na velik broj bolesnica kod kojih nisu potrebni invazivni zahvati[24] dilatacije i kiretaže.

Zaključak

Mogućnost jednostavnog dobivanja materijala iz materništa s pomoću četkice i citološka analiza pružaju brz i prikladan uvid u stanje endometrija, praćenje endometrijskih promjena, detektiranje abnormalnosti i katkad definitivnu dijagnozu pa time omogućuju izdvajanje bolesnica kojima je potreban daljnji invazivan dijagnostički postupak. U prilog tomu govori činjenica da je dovoljan nalaz samo nekoliko tumorskih stanica na citološkim razmazima da bi se postavila dijagnoza malignog procesa. Stoga bi se metoda uzimanja uzorka materništa četkicom, uz nezaobilazan klinički i ultrazvučni pregled, mogla iskoristiti i kao metoda probira pri ranoj detekciji karcinoma endometrija te svakako zauzima mjesto u postupniku obrade bolesnica s endometrijskim promjenama.

LITERATURA

1. *Kondo E, Tabata T, Koduka Y i sur.* What is the best method of detecting endometrial cancer in outpatients? – endometrial sampling, suction curettage, endometrial cytology. Cytopathology 2008;19(1):28–33.
2. *Kipp BR, Medeiros F, Campion MB i sur.* Direct uterine sampling with the Tao brush sampler using a liquid-based preparation method for the detection of endometrial cancer and atypical hyperplasia: a feasibility study. Cancer 2008;114(4): 228–35.
3. *Klemi PJ, Alanen KA, Salmi T.* Detection of malignancy in endometrium by brush sampling in 1042 symptomatic patients. Int J Gynecol Cancer 1995;5:222–5.
4. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Bilten 39. Zagreb; 2016.
5. *Sato S, Matsunaga G, Konno R, Yajima A.* Mass screening for cancer of the endometrium in Miyagi Prefecture, Japan. Acta Cytol 1998;42(2):295–8.
6. *Johnsson JE, Stormby NG.* Cytological brush technique in malignant disease of the endometrium. Acta Obstetr Gynecol Scand 1968;47:38–51.
7. *Meisels A, Jolicoeur C.* Criteria for the cytologic assessment of hyperplasias in endometrial samples obtained by the Endopap endometrial sampler. Acta Cytol 1985;29:297–302.
8. *LaPolla JP, Nicosia S, McCurdy C i sur.* Experience with the Endopap device for the cytologic detection of uterine cancer and its precursors: a comparison of the EndoPap with fractional curettage or hysterectomy. Am J Obstetr Gynecol 1990; 163:1055–9.
9. *Yang GC, Wan LS, Del Priore G.* Factors influencing the detection of uterine cancer by suction curettage and endometrial brushing. J Reprod Med 2002;47:1005–10.
10. *Kawana K, Yamada M, Jimbo H i sur.* Diagnostic usefulness of endometrial aspiration cytology for endometrial cancer cases with normal curettage findings. Acta Cytol 2005;49:507–12.
11. *Tabata T, Yamawaki T, Ida M, Nishimura K, Nose Y, Yabana T.* Clinical value of dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. Arch Gynecol Obstetr 2001;264:174–6.
12. *Krivak Bolanca I, Katalenic Simon S, Sentija K.* Detecting endometrial disorders by uterobrush device. Acta Cytol 2010;54 (Supl 3):492–3.
13. *Katalenić Simon S, Krivak Bolanča I, Šentija K i sur.* Endometralni karcinom svijetlih stanica u atrofičnom endometralnom polipu – prikaz bolesnice. Acta Med Croat 2011;65 (Supp 1):143–8.

14. *Ng ABP.* Endometrial hyperplasia and carcinoma and extrauterine cancer. U: Bibbo M, Wilbur D (ur.). Comprehensive cytopathology. Philadelphia: WB Saunders; 1991, str. 257–84.
15. *Schachter A, Beckerman A, Bahary C, Joel-Cohen SJ.* The value of cytology in the diagnosis of endometrial pathology. Acta Cytol 1980;24:149–52.
16. *Bibbo M, Reale FR, Reale JC i sur.* Assessment of three sampling techniques to detect endometrial cancer and its precursors. Acta Cytol 1979;23:353–9.
17. *Bibbo M, Kluskens L, Azizi F i sur.* Accuracy of three sampling techniques for the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasias. J Reprod Med 1982;27:622–6.
18. *Trimble CL, Kauderer J, Zaino R i sur.* Concurrent endometrial carcinoma in woman with a biopsy diagnosis af atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 2006;106:812–9.
19. *Zaino RJ, Kurman R, Herbold D i sur.* The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1991; 68:2293–302.
20. *Iavazzo C, Vorgias G, Mastorakos G i sur.* Uterobrush method in the detection of endometrial pathology. Anticancer Res 2011;31(10):3469–74.
21. *Ban B.* Svjetski dan borbe protiv tuberkuloze, 24. ožujka. Novosti. Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar"; 2016. Dostupno na: http://www.stampar.hr/hr/svjetski-dan-borbe-protiv-tuberkuloze-24-ozujka. Datum pristupa: 21. 3. 2016.
22. *Pearce KF, Nolan TE.* Endometrial sarcoidosis as a cause of postmenopausal bleeding. A case report. J Reprod Med 1996; 41:878–80.
23. *Júlio C, Amaral N, Biscaia I, Torrezão I, Fatela A.* Genital tuberculosis: a rare cause of postmenopausal bleeding. Acta Med Port 2010;23:723–6.
24. *Dinter M, Štemberger-Papić S, Verša-Ostojić D i sur.* Direktna citologija endometrija u jednodnevnoj ginekološkoj klinici. Kongresno priopćenje. 5. Hrvatski kongres kliničke citologije, 2. Hrvatski simpozij analitičke citologije, 3. Hrvatski simpozij citotehnologije s međunarodnim sudjelovanjem. Opatija; 2016.

Vijest | News

Hrvatsko društvo za ginekološku endoskopiju HLZ-a

XXI. HRVATSKI POSLIJEDIPLOMSKI TEČAJ GINEKOLOŠKE KIRURGIJE I ENDPOSKOPIJE S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM (tečaj 1. kategorije)

Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb, Petrova 13
25. 11. – 29. 11. 2019.

Kotizacija: 7.900,00 HRK

Hrvatsko društvo za ginekološku endoskopiju HLZ-a

XX. SIMPOZIJ HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOŠKU ENDOSKOPIJU HLZ-a: KONTROVERZE U MINIMALNO INVAZIVNOJ GINEKOLOŠKOJ KIRURGIJI: ROBOTIKA U GINEKOLOGIJI

Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb, Petrova 13
29. 11. 2019.

Kotizacija: polaznici tečaja ne plaćaju, uključeno u cijenu tečaja
specijalisti 700,00 HRK
specijalizanti 500,00 HRK

Kontakt osoba: Zoran Pitner, mob. 099 2845555, e-mail: zoran.pitner@vz.t-com.hr

Liječ Vjesn 2019;141:289–293
https://doi.org/10.26800/LV-141-9-10-37

Pregled | Review

Metastaziranje endometrijskog karcinoma u jajnik ili istodobni primarni karcinomi endometrija i jajnika – prikaz bolesnice

Metastasis of endometrial cancer in ovary or synchronous primary cancers of endometrium and ovary – case report

Suzana Katalenić Simon[1]✉, Josip Valetić[2], Ines Krivak Bolanča[1], Anita Škrtić[3,4], Josip Valetić[5]

[1] Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku, Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[2] Klinika za ženske bolesti i porode, Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[3] Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[4] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[5] Hrvatski zavod za hitnu medicinu, Zagreb

Descriptors
TUMORI ENDOMETRIJA – patologija;
TUMORI JAJNIKA – patologija, sekundarni;
ENDOMETRIOIDNI KARCINOM – patologija, sekundarni;
ISTOVREMENI TUMORI – patologija;
CITODIJAGNOSTIKA; PROGNOZA

SAŽETAK. Primarni karcinom endometrija najčešća je maligna neoplazma ženskoga spolnog sustava. Prvotni simptomi, kada se i dijagnosticira u početnom stadiju bolesti, jesu nepravilna i/ili produljena krvarenja u premenopauzi ili krvarenja u postmenopauzi. Ostali su simptomi boli u zdjelici ili abdomenu ili abnormalni Papanicolaouov test. Bolesnice su najčešće u postmenopauzalnom razdoblju, ali ni žene generativne dobi nisu isključene. Radovi su pokazali da žene generativne dobi s dijagnosticiranim karcinomom endometrija imaju povišen rizik i od istodobne bolesti karcinoma jajnika i nasljednoga nepolipoznog karcinoma kolona. Upravo je entitet istodobnoga primarnog karcinoma endometrija i jajnika velika dijagnostička zamka jer ne postoje jedinstveni histološki algoritam ni kirurški postupnik, a potrebno ga je odvojiti od primarnog karcinoma jajnika i metastatskog širenja karcinoma endometrija u jajnik radi povoljnije prognoze i mogućnosti poštednijega kirurškog zahvata u mlađih bolesnica te očuvanja fertiliteta. U radu prikazujemo bolesnicu u dobi od 49 godina, s anamnestičkim podacima o obilnijim krvarenjima i postojanju ciste na jajniku, kod koje se nakon intenzivnih i naglih boli te zbog sumnje na rupturu ciste pristupilo hitnom laparoskopskom zahvatu. Zbog intraoperativnoga citološkog nalaza sa sumnjom na maligni proces i pozitivnoga patohistološkog nalaza operacija je konvertirana u laparotomiju. Detaljnom patohistološkom analizom uz imunohistokemijsku dopunu dijagnosticirana je rasadnica (metastaza) endometrioidnog adenokarcinoma endometrija.

Descriptors
ENDOMETRIAL NEOPLASMS – pathology;
OVARIAN NEOPLASMS – pathology, secondary;
CARCINOMA, ENDOMETRIOID – pathology, secondary;
NEOPLASMS, MULTIPLE PRIMARY – pathology;
CYTODIAGNOSIS; PROGNOSIS

SUMMARY. Primary endometrial cancer is the most common malignant neoplasm of the female reproductive system. It is most commonly detected in the first stage of the disease. The most frequent initial symptoms are irregular or prolonged bleeding in premenopausal or bleeding in postmenopausal women. Other symptoms are pain in the pelvis or abdomen, or abnormal Pap smear. Patients are most often in postmenopausal period of life but women in generative age are not excluded. Different researches have shown that women of generative age with endometrial cancer have an increased risk of the synchronous disease of ovarian cancer and hereditary non-polypoid colon cancer. This is exactly corroborated by the fact that primary cancer in the reproductive system of women may occur at the same time, especially in endometrial cancer and in ovarian cancer. The entity of the synchronous primary cancer of endometrium and ovary is a large diagnostic trap because there is no unique histological algorithm or unique attitude for surgical procedure. However,, it is necessary to separate this entity from primary ovarian cancer and metastatic endometrial cancer in the ovary because of its better prognosis and possibility for less aggressive surgery in younger patients with preservation of fertility. We present a 49-year-old patient with history data on abundant bleeding and the existence of ovarian cyst. After intense and severe pain, and because of the suspicion of the rupture of the cyst, the emergency laparoscopic surgery was done. Intraoperative cytological analysis raised doubt about malignant process. Intraoperative histological finding was positive for endometrioid malignant process. Operation was converted to laparotomy. Detailed histopathological analysis, complemented with immunohistochemical procedure, diagnosed metastasis of endometrioid adenocarcinoma of endometrium.

Primarni karcinom endometrija najčešća je maligna neoplazma ženskoga spolnog sustava. Nakon karcinoma jajnika i vrata maternice treći je uzrok smrti od karcinoma ženskoga reproduktivnog sustava. Vodeći su simptomi recidivirajuća, nepravilna i obilna krvarenja u premenopauzalnom razdoblju ili pojava krvare-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Suzana Katalenić Simon, Odjel za ginekološku citologiju, Zavod za citologiju i citogenetiku, Klinička bolnica Merkur, I. Zajca 19, 10000 Zagreb, Hrvatska;
e-mail: katalenicsimon.suzana@gmail.com

Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

nja u postmenopauzalnom razdoblju. Također, na karcinom endometrija posumnja se u postmenopauzalnih žena kod kojih se u Papanicolaouovu testu nađu endometrijske stanice i/ili mnoštvo histiocita endometrijskog podrijetla te kod svih onih čiji papa-test sadržava atipične endometrijske stanice. Prema histološkoj klasifikaciji, u oko 80% karcinoma endometrija dijagnosticira se endometrioidni tip adenokarcinoma. Iako se karcinom endometrija najčešće javlja u postmenopauzalnih žena, navodi iz literature upućuju na to da se više od 14% endometrijskih karcinoma pojavljuje u razdoblju premenopauze.[1–4] U dobi do 40 godina karcinom endometrija javlja se u 4% žena.[1,2] Također, mlađe žene s endometrijskim karcinomom imaju povišen rizik od istodobnoga primarnog karcinoma jajnika.[5] U bolesnica s metastatskim procesom endometrijskog karcinoma u jajniku može se postaviti sumnja i na postojanje istodobnoga primarnog karcinoma endometrija i jajnika, osobito u mlađih žena. Kako bi se postavila točna dijagnoza i omogućio pošteđni zahvat radi očuvanja fertiliteta u mlađih bolesnica, nužne su detaljna patohistološka analiza materijala i evaluacija prema histološkim kriterijima, zadanima za entitet istodobnoga primarnog karcinoma endometrija i jajnika uz imunohistokemijsku dopunu. Istraživanja i radovi Dogana, Besea i Dizona sa suradnicima uspoređuju kliničkopatološke karakteristike bolesti i preživljenje bolesnica kojima je dijagnosticirana rasadnica (metastaza) karcinoma endometrija u jajniku u odnosu prema istodobnom primarnom karcinomu endometrija i jajnika (PCEO) istoga histološkog tipa. Rezultati su pokazali da entitet istodobnog PCEO-a ima mnogo povoljniju prognozu.[5–7] U radu prikazujemo 49-godišnju bolesnicu s rupturom ciste jajnika. Intraoperativna citološka analiza postavila je sumnju na maligni proces, a intraoperativnom patohistološkom analizom dijagnosticirana je endometrioidna maligna neoplazma. Stoga je predviđeni laparoskopski zahvat konvertiran u laparotomiju. Diferencijalnodijagnostički u obzir su dolazila tri entiteta: istodobni primarni karcinom endometrija i jajnika, primarni karcinom endometrija s rasadnicom (metastazom) u jajniku i primarni karcinom jajnika s rasadnicom (metastazom) u endometriju.

Prikaz bolesnice

Četrdesetdevetogodišnja bolesnica hospitalizirana je u Klinici za ženske bolesti i porode nakon hitnog prijma zbog intenzivne boli u donjem dijelu trbuha uz jaku mučninu. Bolesnici je četiri godine prije izvedena ablacija cervikalnog polipa uredna patohistološkog nalaza. Unatrag 14 mjeseci praćena joj je cista na desnom jajniku, čiji je porast dimenzija evidentiran ultrazvučnim pokazateljima. Također, unatrag šest mjeseci bolesnica navodi obilnija menstruacijska krvarenja. Prve simptome primijetila je tri tjedna prije u obliku povremenih tupih boli u donjem dijelu trbuha. Tjedan dana prije ultrazvučni nalaz prikazivao je hipoehogeni odjek na području desnih adneksa veličine 90 × 60 mm, a serumska vrijednost tumorskog biljega ugljikohidratnog antigena 125 (CA 125) iznosila je 46 kIU/L (referentna vrijednost < 35 kIU/L). Bolesnica je tada odbila hospitalizaciju. Na dan prijma bol se intenzivirala. Ginekološkim kliničkim pregledom nađen je neosjetljiv, malen, tvrd i gibljiv uterus uz urednu epiteliziranu porciju. Palpacijskim pregledom trbušne stijenke utvrdio se izrazito bolno osjetljiv abdomen na duboku palpaciju desno. Ultrazvučnim pregledom vizualiziralo se cistično područje na desnom jajniku veličine 23 mm uz koje se nalazilo kolabirano područje veličine 58 × 28 mm. Uterus je bio uredne morfologije s debljinom endometrija od 11 mm, a u Douglasovu prostoru vidio se stupac slobodne tekućine od 26 mm. Od laboratorijskih vrijednosti uočeni su leukocitoza veličine 18,3 × 10^9/L (referentna vrijednost 3,4 – 9,7 × 10^9/L) s predominacijom neutrofilnih granulocita od 15,87 × 10^9/L (ref. vrijednost 2,06 – 6,49 × 10^9/L) te porast CA 125 na 299,0 kIU/L. Zbog perzistentne boli uz analgetsku terapiju pristupilo se hitnoj laparoskopiji. Iz Douglasova prostora aspiriralo se 150 mL tekućeg sadržaja i poslalo na intraoperativnu citološku analizu. Uklonili su se desni adneksi i poslali na intraoperativnu patohistološku analizu. Nakon obrade uzoraka aspirata Douglasova prostora centrifugiranjem učinili su se citološki razmazi sedimenta i obojili May-Grünwald-Giemsinom metodom. Intraoperativnom citološkom analizom u razmazima sedimenta nađene su epitelne cilindrične stanice suspektne morfologije s jakom upalnom reakcijom, uz obilje granulocita i histiocitnih stanica. Citološki nalaz bio je suspektan na maligni proces. Istodobno su na intraoperativnu patohistološku analizu primljeni desni adneksi, stijenka šuplje tvorbe jajnika promjera 9 cm, neravne i trabekulirane unutarnje površine, prekrivena smećkastim naslagama i, odvojeno, solidan, bjelkasti komadić tkiva promjera 1 cm. Intraoperativnom patohistološkom analizom dijagnosticiran je maligni proces endometrioidnog tipa. Stoga je laparoskopski zahvat konvertiran u laparotomiju te su obavljene histerektomija, ljevostrana adneksektomija, omentektomija, limfadenektomija ilijakalno obostrano i uzeti bioptati peritoneuma parakolično obostrano. Na trajnim citološkim razmazima, obojenima standardnim bojenjem prema Papanicolaouu, u sedimentu aspirata Douglasova prostora uočene su manje papilarne nakupine epitelnih stanica, najvjerojatnije endometrijskog podrijetla, izrazito suspektne morfologije s jasno izraženom anizocitozom, vidljivim nukleolima i gruba kromatina. Prisutna je bila jaka infiltracija neutrofila, mononukleara, pigmentofaga uz reaktivno promijenjene mezotelne stanice. Pozitivnom reakcijom imunocitokemijskog

bojenja protutijelima na epitelni antigen (EA) (DakoCytomation, Danska) dokazalo se epitelno podrijetlo suspektnih stanica i postavila dijagnoza adenokarcinoma. Na trajnim patohistološkim preparatima učinjeno je imunohistokemijsko bojenje protutijelima danskog proizvođača (DakoCytomation, Danska) na estrogen, progesteron i vimentin (klon V9; 1100 Dako). U 70% tumorskih stanica nađena je ekspresija estrogena (intenziteta bojenja ++/+++), a u njih oko 40% nađena je i ekspresija progesterona (intenziteta +++). Također, tumorske su stanice bile pozitivne na vimentin, dok su stromalne stanice uz tumor bile pozitivne na CD10 (CALLA). Limfangioinvazija nije bila prisutna. Konačna dijagnoza odgovarala je metastazi endometrioidnog adenokarcinoma endometrija. Postoperativno su izrezani i analizirani naknadni trajni rezovi maternice veličine 9 × 5 × 4 cm. Na prerezu je endometrij bio zadebljan do 1 cm na površini promjera 4 cm, a histološki se našlo tumorsko tkivo građeno od pseudožlijezdnih formacija i solidnih nakupina obloženih atipičnim cilindričnim epitelnim stanicama endometrioidnog tipa. Prisutne su bile i limfangioinvazija te početna infiltracija miometrija tumorom. Debljina miometrija iznosila je 1,9 cm, a dubina infiltracije tumorom do 0,3 cm. Endometrij izvan tumora pokazivao je znakove jednostavne hiperplazije. Seroza maternice bila je bez tumorskog tkiva. Postoperativno su analizirani i trajni rezovi lijevog jajnika, obostrano jajovoda, omentuma, ilijakalnih limfnih čvorova i bioptata peritoneuma parakolično u kojima nisu nađene tumorske stanice. Bolesnica je liječena kemoterapijom prema TC protokolu. Danas, dvije godine nakon liječenja bolesnica se redovito kontrolira. Nalazi serumskih tumorskih biljega CA 125 i ugljikohidratnog antigena CA 19,9 u granicama su referentnih vrijednosti. Ultrazvučni pregled abdomena pokazuje da nema fokalnih promjena ni povećanih limfnih čvorova.

Rasprava

Na temelju etiopatogeneze i molekularne analize karcinom endometrija dijeli se u dvije skupine. Tip I kojemu pripada tipičan endometrioidni adenokarcinom nastaje iz atipične endometrijske hiperplazije, ovisan je o estrogenu i povezan s ekspresijom estrogenskih i progesteronskih receptora. Na molekularnoj razini događaju se gubitak ekspresije receptora i akumulacija mutacije TP53 te promjena genâ K-Ras, PTEN i β-katenin. Karcinomi endometrija tipa I većinom su nižeg stupnja, s dobrom prognozom. Nasuprot tomu, najčešći karcinom endometrija tipa II jest serozni karcinom, neovisan o estrogenu, koji se obično javlja u atrofičnom endometriju. Povezan je s lezijom kojoj prethode mutacija TP53 i molekularne promjene što uključuju cikline: ciklin E i p16.[8] Primarni karcinom jajnika pokazuje mutaciju gena K-Ras i ekspresiju gena PAX-8.[5] Karcinom endometrija najčešće se dijagnosticira u I. stadiju proširenosti bolesti, određenom prema klasifikaciji FIGO-a (franc. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*), kada je promjena još ograničena na maternicu. Razni autori ističu incidenciju metastaziranja karcinoma endometrija u jajnik u prvome kliničkom stadiju od 1,7 do 11%.[9–12] Mannel i suradnici navode incidenciju od 8% rasadnica (metastaza) u adnekse u drugome kliničkom stadiju bolesti (FIGO II).[13] Razni autori pokazuju različite rizične faktore koji su odgovorni za metastaziranje karcinoma endometrija u jajnik. Zhao i suradnici u svojem radu upozoravaju na nezavisne rizične faktore, a to su: parametralne metastaze, prisutnost tumorskih stanica u ispirku peritoneuma te dubina invazije tumora u miometrij. U istraživanju koje je provedeno na 764 bolesnice s endometrijskim karcinomom, u njih 23 metastatski je proces zahvatio jajnik (3,01%). Raspon dobi bolesnica s metastatskim procesom u jajniku bio je 32 – 78 godina (medijan 52 godine). Također, 256 bolesnica bilo je u premenopauzalnom razdoblju, a od toga u njih 7 karcinom je metastazirao u jajnik.[14] Dva su predložena mehanizma širenja karcinoma endometrija u jajnik: direktno putem Fallopijeve tube ili mišićnim slojem miometrija. Tumorske stanice nasađuju se na površinu jajnika te je tada citološka dijagnostika ispirka peritoneuma pozitivna na maligni proces, ali analiza limfnih čvorova zdjelice nije. Nasuprot tomu, pri drugom mehanizmu širenja, koji uključuje limfogeno širenje, tumorske stanice nasele unutarnji dio jajnika pa je posljedično citologija ispirka peritoneuma negativna, a analiza limfnih čvorova pozitivna. Modaress i suradnici u istraživanju na uzorku od 210 bolesnica s endometrioidnim tipom endometrijskog karcinoma ističu pojavnost metastaziranja u jajnik u njih 8,1% (17 žena). Od toga su u 1,2 % bolesnica metastaze bile prisutne u jajniku iako je veličina invazije miometrija bila manja od ½ njegove dubine. Pri invaziji većoj od ½ debljine miometrija metastaze su bile prisutne u 13,3% bolesnica. Kod dobro diferenciranog karcinoma endometrija incidencija je bila 0,0%, dok je u srednjem i slabom stupnju diferenciranosti tumorskih stanica iznosila 12,6 i 16%. Iz tog istraživanja proizlazi zaključak da su histološki gradus i debljina invazije miometrija rizični faktori za metastaziranje.[15] Bolesnice s endometrijskim karcinomom i metastazom u jajniku imaju mnogo lošiju prognozu. U naše bolesnice radilo se o dobro diferenciranom endometrioidnom karcinomu, s pozitivnim peritonealnim ispirkom, negativnim limfnim čvorovima i dubinom invazije u miometrij ≤ ½ njegove dubine. U radu smo upozorili na mogućnost postojanja još jednog entiteta: istodobnoga primarnog karcinoma endometrija i jajnika (PCEO). Prema literaturnim podacima, istodobni PCEO češći je u mlađih žena. Radovi Patricije Jamison, Ane Rodriguez i Tarineeje Manchana pokazuju

da je 10% žena s dijagnozom endometrijskog karcinoma bilo mlađe od 50 godina te da je u takvih bolesnica rizik od istodobnog javljanja PCEO-a viši od 11 do 29%.[16–18] S obzirom na histološki tip, u više od 70% bolesnica dijagnosticiran je endometrioidni adenokarcinom, i to u oba sijela, i u endometriju i u jajniku,[19] s monoklonskim podrijetlom.[20] Ulbright i Roth prvi su predložili skup histoloških kriterija za razlikovanje istodobnog PCEO-a od metastatskog procesa. Ti kriteriji obuhvaćaju: stanični tip tumora, histološki gradus, prisutnost vaskularne invazije u jajniku ili u maternici. Kod jajnika u histološke kriterije ulaze: veličina tumora, njegov oblik (difuzni/solitarni, multinodularni), prisutnost endometrioze, bilateralnost tumora, zahvaćenost hilusa ili površine jajnika. Kod maternice oni uključuju i prisutnost hiperplazije endometrija te dubinu invazije miometrija. Histološki kriteriji obuhvaćaju i prisutnost zdjeličnih ili abdominalnih rasadnica (metastaza) i njihovu lokalizaciju u jajovodu.[21] Zaino i suradnici upotrijebili su taj skup histoloških kriterija u svojoj prospektivnoj kliničkopatološkoj studiji na 74 bolesnice s istodobnim PCEO-om. Upozorili su na nekoliko neočekivanih rezultata: 90% tumora u jajniku i u endometriju bilo je endometrioidnoga staničnog tipa (što valja očekivati s obzirom na to da je to najučestaliji karcinom endometrija, ali ne i jajnika gdje je serozni karcinom vodeći). Tumori su bili dobre diferenciranosti, histološkoga gradusa I (u 51% bolesnica). Trećina bolesnica imala je metastatsku proširenost u zdjelicu ili abdomen, ali incidencija vraćanja bolesti u 5 godina iznosila je samo 15%. Rizik od vraćanja bolesti povisuje se s histološkim gradusom tumora. Nadalje, u 8% bolesnica jajnici su imali multinodularnu konfiguraciju, ali je bilateralno zahvaćanje jajnika, tj. i vaskularna i tubarna invazija, bilo prisutno u njih 1 – 19%. U 70% bolesnica nađene su endometrijska hiperplazija s površnom invazijom miometrija ili bez nje te s rijetkom vaskularnom invazijom. Endometrioza jajnika nađena je u 31% bolesnica. Ova zapažanja upućivala su na istodobno razvijanje karcinoma u oba sijela.[22] Premda su Scully i suradnici proširili skup histoloških kriterija, upozoravaju da nema apsolutnih kirurških ili histoloških parametara za istodobni primarni karcinom endometrija i jajnika. Proširenim patološkim kriterijima obuhvatili su: histološku različitost tumora, odsutnost invazije miometrija, odsutnost invazije vaskularnih prostora endometrija, prisutnost atipične hiperplazije i odsutnost drugih evidentnih dokaza širenja endometrijskog tumora. Nadalje, uključili su: prisutnost unilateralnog tumora jajnika (u 80 – 90% bolesnica), lokalizaciju u parenhimu jajnika, odsutnost vaskularne invazije, površinske rasadnice, odsutnost evidentnih dokaza širenja tumora jajnika i prisutnost endometrioze jajnika.[23,24] Prognoza i preživljenje bolesnica s istodobnim karcinomom endometrija i jajnika povoljniji su nego pri metastatskom obliku karcinoma endometrija.[6] U naše bolesnice promjena na jajniku bila je unilateralna, nodularna, endometrioidnog tipa. Ali tumorske su stanice infiltrirale kapsulu jajnika te su se nalazile i na njezinoj površini. Zbog toga pozitivan nalaz citologije ispirka peritoneuma ne iznenađuje. Limfangioinvazija u tkivu jajnika nije bila prisutna. Tumorske stanice pokazivale su izrazitu pozitivnost na imunohistokemijsku ekspresiju estrogena i progesterona. U tkivu maternice endometrij je bio zadebljan, s tumorskim tkivom endometrioidnog tipa, dubinom invazije miometrija upravo na granici ½ njegove debljine, uz limfangioinvaziju i znakove jednostavne hiperplazije endometrija izvan tumorskog tkiva. Limfni čvorovi bili su negativni. Naša bolesnica nije zadovoljavala skup histoloških kriterija prema Ulbrightu, Rothu i Scullyju, pa smo odbacili mogućnost postojanja istodobnog karcinoma endometrija i jajnika. Uz nedavne malobrojne studije najveće značenje pri budućem razvoju dokazivanja ovog entiteta i njegovu razlikovanju od metastatskog procesa imat će molekularne analize. Dogan i suradnici pokazali su važnost genskog dokazivanja na temelju činjenice da su endometrijske i ovarijske tumorske stanice neobično slične u promjeni broja kopija promijenjenih gena uz jednak repertoar somatskih supsekventnih mutacija. Također, dokazali su usku povezanost istodobnoga primarnog karcinoma endometrija i jajnika s pojavom nasljednoga nepolipoznog karcinoma kolona.[5] Dosadašnje molekularne analize provedene su na manjem broju bolesnica rabeći multiple polimorfne markere DNK,[25,26] obrasce inaktivacije x-kromosoma, mutacije genâ PTEN, p53 ili K-Ras, detekciju humanog papiloma virusa[27,28] ili gubitak alela 17q.[29] Susan Ramus i suradnici također upućuju na gensku analizu koja bi bila snažno oruđe u kliničkoj praksi za razlikovanje istodobnoga primarnog tumora endometrija i jajnika od primarnog tumora s rasadnicama.[30]

Zaključak

Brojni autori i brojne studije ističu entitet istodobnoga primarnog karcinoma endometrija i jajnika pri kojem su prognoza i preživljenje bolesnica povoljniji nego u metastatskom procesu endometrijskog karcinoma. Usprkos nastojanjima da se odrede histološki parametri koji bi se jedinstveno pratili ni histološki, a ni kirurški kriteriji još nisu izjednačeni. Stoga je radi postavljanja točne dijagnoze i određivanja kliničkog stadija proširenosti bolesti važna detaljna patohistološka analiza, upotpunjena citološkim nalazom i imunocitokemijskom analizom. Velik je oprez nadasve potreban kod mlađih bolesnica u kojih se fertilitet može sačuvati ako se postavi dijagnoza istodobnog PCEO-a. U budućnosti će genska ispitivanja i određivanje molekularnih karakteristika primarnog tumora endometrija i jajnika uvelike unaprijediti dokazivanje i

tog entiteta i ostalih malignoma te tako pomoći pri postavljanju tih nejednostavnih dijagnoza.

LITERATURA

1. *Zivanovic O, Carter J, Kauff ND, Barakat RR.* A review of the challenges faced in the conservative treatment of young women with endometrial carcinoma and risk of ovarian cancer. Gynecol Oncol 2009;115(3):504–9.
2. *Lee NK, Cheung MK, Shin JY i sur.* Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. Obstetr Gynecol 2007;109(3):655–62.
3. *Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF.* Endometrial cancer in women 40 years old or younger. Gynecol Oncol 2001;83(2):388–93.
4. *Tran BN, Connell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ.* Characteristics and outcome of endometrial carcinoma patients age 45 years and younger. Am J Clin Oncol 2000;23 (5):476–80.
5. *Dogan A, Schultheis B, Rezniczek G i sur.* Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer in Young Women: Case report and review of the literaure. Anticancer Res 2017;37(3):969–78.
6. *Bese T, Sal V, Kahramanoglu I i sur.* Synchronous Primary Cancer of the Endometrium and Ovary with the same Histopathologic Type versus Endometrial Cancer with Ovarian Metastasis: a Single Institution Review of 72 Cases. Int J Gynecol Cancer 2016;26(2):394–406.
7. *Dizon DS, Birrer MJ.* Making a Difference: Distinguishing Two Primaries From Metastasis in Synchronous Tumors of the Ovary and Uterus. J Natl Cancer Inst 2016;108(6):djv442.
8. *Lax SF.* Pathology of Endometrial Carcinoma. U: Hedrick Ellenson L (ur.). Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. New York: Springer International Publishing; 2017, str. 75–96.
9. *Sakuragi N, Tanaka T, Satoh C i sur.* Extracorporeal spread and its prognostic impact in stage I and II (FIGO) endometrial carcinoma. Asia-Oceania J Obstetr Gynaecol 1991;17: 193–201.
10. *Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT i sur.* Surgical staging in endometrial cancer: clinical pathological findings of a prospective study. Obstetr Gynecol 1984;63(6):825–32.
11. *Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB.* Surgical pathologic spread paterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 1987;60(Supl. 8):2035–41.
12. *Gemer O, Bergman M, Segal S.* Ovarian metastasis in women with clinical stage I endometrial carcinoma. Acta Obstetr Gynecol Scand 2004;83(2):208–10.
13. *Mannel RS, Berman ML, Walker JL, Manetta A, DiSaia PJ.* Management of endometrial cancer with suspected cervical involvement. Obstetr Gynecol 1990;75:1016–22.
14. *Zhao Q, Wu Y.* Analysis of Risk Factors and Prognosis for Ovarian Metastasis in Patients with Endometrial carcinoma. Gynecol Obstetr 2013;3:152. DOI:10.4172/2161-0932.1000152.
15. *Modaress MG, Cheraghi F, Zamani N.* Ovarian Metastasis in Endometriod Type Endometrial Cancer. Int J Fertil Steril 2011;5(3):148–51.
16. *Jamison PM, Altekruse SF, Chang JT i sur.* Site-specific factors for cancer of the corpus uteri from SEER registries: collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. Cancer 2014;120(23)3836–45.
17. *Rodriguez AM, Schmeler KK, Kuo YF.* Disparities in endometrial cancer outcome between non-Hispanic women. Gynecol Oncol 2014;135(3):525–33.
18. *Manchana T, Sirisabya N.* Clinicophatologic variables and survival comparison of patients with synchronous endometrial and ovarian cancer versus primary endometrial cancer with ovarian metastasis. Asian Pac J Cancer Prev 2008:9(3): 403–7.
19. *Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I.* Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. Obstetr Gynecol 2005;106(4):693–9.
20. *Anglesio MS, Wang YK, Maassen M i sur.* Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: evidence of clonality. J Natl Cancer Inst 2016;108(6):djv428.
21. *Ulbright TM, Roth LM.* Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. Hum Pathol 1985;16:28–34.
22. *Zaino R, Whitney C, Brady MF i sur.* Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas – a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2001;83:355–62.
23. *Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR i sur.* Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. Gynecol Oncol 2004;(94):456–62.
24. *Chen L, Zhao Q, LV X.* Characterictics and prognosis of coexisting adnexa malignancy with endometrial cancer: a single institution review of 51 cases. Arch Gynecol Obstetr 2011; 283:1133–7.
25. *Shenson DL, Gallion HH, Powell DE, Pieretti M.* Loss of heterozygosity and genomic instability in synchronous endometrioid tumors of the ovary and endometrium. Cancer 1995; 76:650–7.
26. *Emmert-Buck MR, Chuaqui R, Zhuang Z, Nogales F, Liotta L, Merino M.* Molecular analysis of synchronous uterine and ovarian endometrioid tumors. Int J Gynecol Pathol 1997; 16:143–8.
27. *Fujita M, Enomoto T, Wada H, Inoue M, Okudaira Y, Shroyer K.* Application of clonal analysis. Differential diagnosis for synchronous primary ovarian and endometrial cancers and metastatic cancer. Am J Clin Pathol 1996;105:350–9.
28. *Lin WM, Forgacs E, Warshal DP i sur.* Loss of heterozygosity and mutational analysis of the PTEN/MMAC1 gene in synchronous endometrial and ovarian carcinomas. Clin Cancer Res 1998;4(11):2577–83.
29. *Caduff RF, Svoboda-Newman SM, Bartos RE, Ferguson AW, Frank TS.* Comparative analysis of histologic homologues of endometrial and ovarian carcinoma. Am J Surg Pathol 1998; 22(3):319–26.
30. *Ramus SJ, Elmasry K, Luo Z i sur.* Predicting clinical outcome in patients diagnosed with synchronous ovarian and endometrial cancer. Clin Cancer Res 2008;14:5840–8.

Liječ Vjesn 2019;141:294–299
https://doi.org/10.26800/LV-141-9-10-38

Pregled | Review

Učinkovitost uporabe maternične četkice pri dobivanju uzoraka i dijagnostici endometrijskih lezija

Efficacy of uterobrush in endometrial sample collection for the cytology and diagnosis of endometrial lesions

Ines Krivak Bolanča[1]✉, Suzana Katalenić Simon[1], Tanja Bota[2], Danijela Vincetić[3]

[1] Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku, Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[2] Odjel za patologiju i kliničku citologiju Opće bolnice Virovitica, Virovitica
[3] Odjel za patologiju i citologiju Opće bolnice Bjelovar, Bjelovar

Deskriptori
ENDOMETRIJ – patologija;
TUMORI ENDOMETRIJA – dijagnoza, patologija;
HIPERPLAZIJA ENDOMETRIJA – dijagnoza, patologija;
CITODIJAGNOSTIKA – instrumenti, metode;
UZIMANJE UZORKA – instrumenti

SAŽETAK. Endometrijski karcinom najčešća je invazivna neoplazma ženskoga genitalnog trakta s rastućom incidencijom u posljednjim desetljećima. Cilj je ovog rada upozoriti na učinkovitost metode maternicnog četkanja (*uterobrush*) pri dobivanju uzoraka materništa i postavljanju citološke dijagnoze endometrijskih lezija. *Materijal i metode:* Tijekom godine dana četkicom su uzeti uzorci materništa od 162 simptomatske bolesnice u perimenopauzi i postmenopauzi koje su došle u Kliniku za ženske bolesti i porode KB-a Merkur. Patohistološke dijagnoze, dobivene nakon frakcionirane kiretaže (n = 36) ili nakon kirurškog zahvata (n = 16), usporedilo se s postavljenim citološkim dijagnozama, a 97 bolesnica pratilo se godišnjim ultrazvučnim pregledima. Iz istraživanja su isključeni uzorci neadekvatni za analizu. *Rezultati:* Citološka dijagnoza postavljena s pomoću metode maternicnog četkanja bila je u skladu s patohistološkom dijagnozom u 69,2% (36/52) bolesnica. Citološki i histološki potvrđeni su: sedam karcinoma, ukupno 13 hiperplazija endometrija, jedan polip te 14 nalaza s benignim promjenama. Pacijentice praćene ultrazvukom nisu više imale ginekoloških simptoma. *Zaključak:* Uporaba maternične četkice omogućuje dobivanje prikladnog i reprezentativnog uzorka materništa za prepoznavanje lezija endometrija i sudjeluje u postupniku obrade simptomatskih bolesnica.

Descriptors
ENDOMETRIUM – pathology;
ENDOMETRIAL NEOPLASMS – diagnosis, pathology;
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA – diagnosis, pathology;
CYTODIAGNOSIS – instrumentation, methods;
SPECIMEN HANDLING – instrumentation

SUMMARY. *Objective:* Endometrial carcinoma is the most common invasive neoplasm of the female genital tract, with a rising incidence over the past few decades. The aim of the study was to evaluate the efficacy of endometrial cytology using uterobrush in the collection of samples and diagnosis of endometrial lesions. *Methods and examinees:* During the 12-month period direct endometrial samples by uterobrush were collected from 162 perimenopausal or postmenopausal symptomatic patients at Gynaecology Department at Merkur University Hospital. Results were compared with histology of the endometrium obtained by dilatation and curettage (n= 36), or hysterectomy (n=16), or the patients follow –up mainly by ultrasonography (n=97). Inadequate samples were excluded from the study. *Results:* Cytological findings were confirmed by histology in 69.2% (36/52) of cases. Seven cancers, 13 hyperplasias, one polyp and 14 benign disorders were diagnosed and confirmed by histology. After using uterobrush device, patients who were followed-up by ultrasonography showed no gynaecological symptoms. *Conclusion:* Endometrial cytology by using uterobrush method can provide direct, adequate and representative endometrial sample. Cytology can recognise endometrial lesions and provide data for an algorithm for further evaluation of symptomatic patients.

Karcinom endometrija jedna je od najčešćih neoplazma ženskoga genitalnog trakta čija je incidencija u stalnom porastu.[1] Za razliku od raka vrata maternice i testa za njegovo rano otkrivanje, nema pouzdanog i točnog testa za ranu detekciju endometrijskog karcinoma i njegovih predstadija. Iako se rak endometrija katkad može otkriti vaginalnom citologijom, to se ne događa često. Naime, endometrijski karcinom češći je u starijoj dobi. Tada je često suženje i/ili potpuno zatvaranje unutarnjeg ušća cerviksa, koje onemogućuje prolazak endometrijskih stanica cervikalnim kanalom pa se čak i pri uznapredovaloj bolesti ne nalaze endometrijske stanice u vaginalnim razmazima. Ako se i nađu, često su izrazito degenerativno promijenjene zbog prolaska kroz maternište i kanal cerviksa pa je njihova citološka evaluacija otežana.[2,3]

Da bi uzorak iz materništa zadovoljio analizu, potrebno je izbjeći kontaminaciju stanicama endocervikalnog kanala, jer se time izbjegavaju dijagnostičke pogreške. Valja dobiti uzorak cijele površine mater-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Ines Krivak Bolanča, Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku,
KB Merkur, I. Zajca 19, 10000 Zagreb;
e-mail: ines.krivak@gmail.com; ines.krivak@kb-merkur.hr

Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

ništa da bi se mogle otkriti i fokalne lezije, načinom koji je pouzdan i jednostavan, minimalno invazivan ili neinvazivan, dovoljno siguran te da ga istodobno pacijentice dobro podnose.

U literaturi su opisane tri metode prikupljanja stanica endometrija radi otkrivanja prekanceroznih lezija i karcinoma endometrija. To su: aspiracija (najčešće pod negativnim tlakom),[4] ispiranje šupljine maternice[5] i maternično četkanje.[6] Danas je u praksi najraširenija metoda materničnog četkanja. Johnsson i Stormby, sada već davne 1968. g., prvi su upotrijebili metodu materničnog četkanja za dobivanje materijala iz materništa.[6] Metoda citoloških četkica u citologiji ima široku primjenu pri dobivanju uzoraka i iz drugih organa, npr., bronha, bilijarnog trakta i gastrointestinalnog trakta.[7,8]

Cilj je ovog istraživanja procijeniti uspješnost dobivanja uzorka materništa u dijagnozi endometrijskih lezija uporabom maternične četkice (*uterobrush*).

Materijal i metode

Tijekom godine dana u ambulantama Klinike za ginekološke bolesti i porode metodom materničnog četkanja uzeta su 162 uzorka endometrija od simptomatskih postmenopauzalnih i perimenopauzalnih žena. Indikacije za uzorkovanje materništa postavljao je ginekolog na temelju pregleda, anamnestičkih podataka i/ili UZ nalaza zadebljalog endometrija od >/= 5 mm.

Za dobivanje uzorka upotrijebljena je sterilna četkica (Medsand Medical, Cooper Surgical, SAD) za jednokratnu uporabu. Četkica se nalazi u plastičnoj ovojnici, a na vrhu završava glatkim zaobljenim vrhom koji štiti od perforacije maternične stijenke. Pri uvođenju četkice u cervikalni kanal pazilo se da se ona potpuno uvuče u plastičnu ovojnicu (vodilicu) da bi se spriječila kontaminacija stanicama za vrijeme prolaska cervikalnim kanalom. Četkica se uvodila u šupljinu materništa do fundusa maternice. Povlačenjem zaštitne ovojnice prema natrag oslobodile su se niti četkice i njezinom se rotacijom uzimao uzorak s površine materništa. Ponovnim uvlačenjem u zaštitnu ovojnicu četkica se izvlačila iz materništa.

Uobičajena metoda prijenosa materijala jest razmazivanje po predmetnom stakalcu, a nakon toga slijedi fiksacija razmaza u 96%-tnom alkoholu i nadalje bojenje prema Papanicolaouovoj metodi. Kod svake pacijentice napravljen je dodatni razmaz tzv. *flicked* metodom,[9] gdje se stanice prenose na staklo uz nekoliko pokreta četkicom poput napinjanja praćke. Ti su se razmazi osušili na zraku i tako pripremili za bojenje prema May-Grünwald-Giemsinoj metodi. Analizom razmaza postavljena je citološka dijagnoza prije patohistološke dijagnoze i bez znanja o njoj te je istodobno ocijenjena i primjerenost uzorka.

Uzorak je ocijenjen kao primjeren ako je bio prisutan dovoljan broj dobro sačuvanih, fiksiranih i obojenih stanica endometrija koje se moglo analizirati radi postavljanja dijagnoze ili isključenja prisutnosti patološkog procesa u materništu.

Rezultati citološke analize bili su grupirani u ove kategorije: uredan nalaz (uključivao je nalaz inaktivnoga, proliferativnog ili disfunkcionalnog endometrija te polipa endometrija), nalaz hiperplazije endometrija (uključujući jednostavnu i atipičnu hiperplaziju) te pozitivan (maligni) nalaz.

Dijagnostička analiza uključivala je konvencionalne kriterije (analizu pozadine preparata, način grupacije stanica i postojanje atipija jezgara), ali i citoarhitektonsku analizu nakupina prema opisu japanskih autora.[10] Stanične nakupine smatrane su urednima ako su bile u obliku cijevi ravnih rubova ili u obliku plosnatih nakupina s mirnim jezgrama, zrnatog kromatina. Ako su nađene nepravilne nakupine s nepravilnim protruzijama ili papilarnim nakupljanjem stanica s proširenim granatim dijelovima, uz prisutno preklapanje jezgara grubljeg kromatina s izraženom anizocitozom i nukleolima, smatrale su se abnormalnima.

Od 162 citološka uzorka ukupno su 4 bila neadekvatna, a kod 13 pacijentica nije mogla biti postavljena patohistološka dijagnoza, što se usporedilo statistički χ^2-testom. Citološki i histološki nalazi mogli su se usporediti kod ukupno 52 bolesnice. Patohistološki nalazi dobiveni su nakon provedene kiretaže (n = 36) ili nakon kirurških zahvata (n = 16). Ukupno 97 bolesnica pratilo se godišnjim ultrazvučnim pregledima, dok se iz praćenja izgubilo 25 pacijentica. Iz istraživanja su isključeni uzorci neadekvatni za analizu.

Rezultati

Ukupno su pregledana 162 uzorka materništa tijekom jedne godine. Citološki i histološki potvrđeni su: sedam karcinoma, 13 hiperplazija endometrija, jedan polip endometrija i 15 benignih (urednih) nalaza. Citološka dijagnoza bila je točno postavljena u 69,2% (36/52) bolesnica. Na tablici 1. prikazani su rezultati usporedbe citološke i histološke metode.

Kod 8% (13/162) pacijentica histološka se dijagnoza nije mogla odrediti zbog oskudnosti materijala. Postavljanje citološke dijagnoze bilo je moguće u njih 97,5% (158/162), jer su samo 4 uzorka bila neadekvatna za analizu (2,46%), i to zbog oskudnosti materijala (kod tri pacijentice) ili zbog obilne kontaminacije endocervikalnim stanicama i sluzi (kod jedne pacijentice).

Usporedbom se pokazalo da postoji statistička razlika između metode materničnog četkanja i dobivanja uzoraka za analizu kiretažom ($\chi^2 = 3,97$) na razini $p < 0,05$, međutim, na razini $p < 0,01$ ne postoji statistički značajna razlika (tablica 2.).

Tablica 1. Usporedba citologije i histologije pri dijagnozi endometrijskih poremećaja i lezija
Table 1. Comparison between cytological and histological diagnosis of the endometrial disorders and lesions

	Citologija Cytology	Histologija Histology	Podudarnost (%) Concordance
inaktivan endometrij inactive endometrium	4	5	80
proliferacija epitela epithelial proliferation	4	6	66,6
disfunkcionalan endometrij dysfunctional endometrium	7	8	87,5
polip polyp	1	9	11,1
jednostavna hiperplazija simple hyperplasia	11	13	84,6
atipična hiperplazija atypical hyperplasia	2	4	50
maligni nalaz malignant finding	7	7	100
Ukupno / Total	36	52	69,2

Tablica 2. Usporedba prikladnosti između citoloških i histoloških uzoraka
Table 2. An adequacy analysis between the cytological and histological sampels

	Citologija (%) Cytology	Histologija (%) Histology
prikladan uzorak adequate sample	158 (97,5%)	149 (91,98%)
neprikladan uzorak inadequate sample	4 (2,46%)	13 (8,02%)
Ukupno / Total	162	162

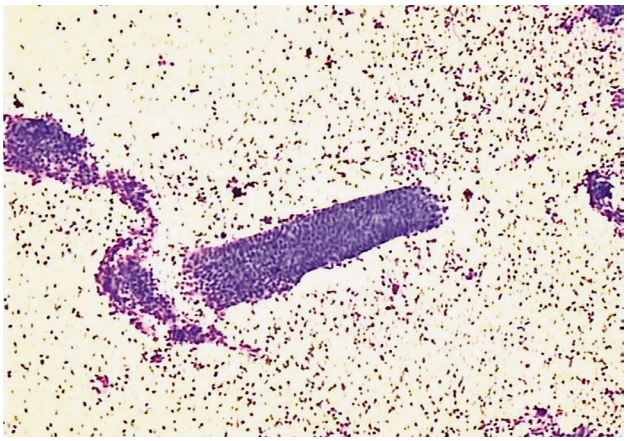
$\chi^2 = 3,97$; $p < 0,05$

Rasprava

Kvaliteta i kvantiteta endometrijskih uzoraka uvelike ovisi o različitim metodama i uređajima za uzorkovanje. Johnsson i Stormby[6] prvi su upotrijebili metodu četkanja endometrija pri detekciji njegovih patoloških stanja. Otad se rabe brojni uređaji kao što su Endopap, Isaacsov pribor za uzorkovanje endometrijskih stanica (engl. *Isaacs endometrial cell sampler*), Taova četkica (engl. *Tao brush*),[11–13] a od kraja 80-ih godina prošlog stoljeća i maternična četkica (engl. *uterobrush*) u prvo vrijeme zvana *Endobrush*.[14] Različite metode dobivanja citološkog uzorka pokazale su se pouzdanima u dobivanju prikladnog uzorka. Yang i suradnici pokazali su da je uzorkovanje endometrija s pomoću endometrijske četkice rezultiralo znatno većim udjelom prikladnih uzoraka u usporedbi s uređajima za aspiraciju kod postmenopauzalnih žena, dok se u premenopauzalnih žena nije uočila razlika između dviju tehnika uzimanja s obzirom na prikladnost uzorkovanja.[15] Slično su pokazali Buccoliero i suradnici. Oni su, naime, utvrdili da je materijal uzet endometrijskom četkicom kod postmenopauzalnih pacijentica prikladniji od onoga uzetog biopsijom.[16] Nedostatak endometrijskog uzorkovanja odnosi se na malen broj odgovarajućih stanica za citološku analizu endometrija ili na izražene degenerativne promjene uz obilje krvi, što razmaze čini neprikladnima.[17,18] Mahovlić i suradnici[17] navode 7,7% neadekvatnih uzoraka u svojem istraživanju, dok se u literaturi spominju radovi s još nižom stopom prikladnih uzoraka.[18–20] U tijeku ovog istraživanja samo 2,46% uzoraka dobivenih maternicnim četkanjem nije bilo prikladno za analizu, dok je 8% uzoraka bilo nedovoljno za histološku dijagnozu. Točnost histološke analize ovisi i o količini dobivenog materijala. U literaturi jako varira postotak nezadovoljavajućih uzoraka: od 6 pa do 44,5% za histološku dijagnozu asimptomatskih žena.[21] Ovdje izloženi rezultati za citološke i histološke uzorke spadaju u skupinu istraživanja s manjim postotkom nezadovoljavajućih uzoraka, vjerojatno zato što su istraživanje proveli iskusni patolozi i citolozi iz iste institucije i prema standardiziranim kriterijima za procjenu prikladnosti uzoraka.

Manipulacija maternicnom četkicom jednostavna je i bezbolna pa pacijentice uglavnom dobro podnose proceduru uzimanja uzorka. Ako je uzorak uzet pravilno, može se razmazati i na više stakalaca te tako povećati točnost analize, ali i osigurati uzorke za dodatne metode (npr., citokemijske i imunocitokemijske reakcije bojenja, priprema staničnih blokova za histološku analizu i sl.). Primjena metode maternicnog četkanja omogućuje dobivanje prikladnih i reprezentativnih uzoraka s dovoljno staničnih elemenata za analizu endometrijske patologije, bez pretjerane kontaminacije stanicama vagine i/ili endocervikalnog kanala.

U ovom radu u skupinu urednih nalaza svrstani su uzorci na kojima se endometrijske stanice uglavnom pojavljuju u plošnom sloju stanica s dobro očuvanim polaritetom jezgara i mirnom arhitektonikom nakupina. Katkad su nakupine stanica nađene u obliku tubula (jednostavnih cjevčica) (slike 1. i 2.). Proliferativnu fazu ciklusa karakteriziraju i mjestimično vidljive mitoze, a u sekretornoj fazi nakupine su stanica veće, bilo zbog povećanja samih stanica ili zbog izražene vakuolizacije citoplazma. Često se nađu i stromalne stanice kao pojedinačne gole jezgre ili kao nakupine stanica koje morfološki nalikuju na histiocite. Citološku dijagnozu hiper-



Slika 1. Tubularna formacija i plošne nakupine uniformnih endometrijskih stanica pri proliferaciji endometrija (metoda maternič nog četkanja, MGG × 100)

Figure 1. Tubular formation and flat sheets of uniform endometrial cells in the proliferation of the endometrium (uterobrush, MGG × 100)

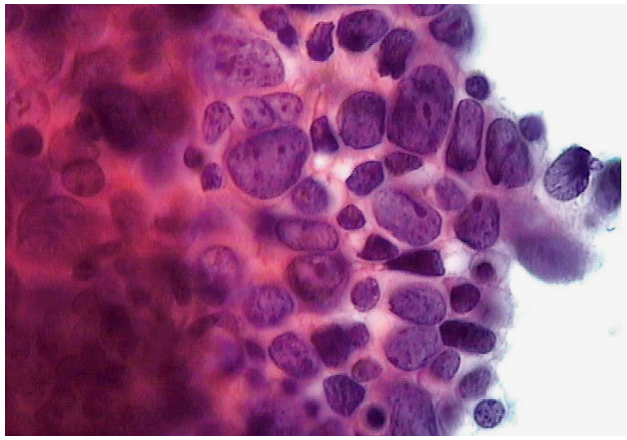


Slika 2. Jednostavna hiperplazija endometrija, tubularna formacija endometrijskih stanica uz stromalne stanice (metoda maternič nog četkanja, PAPA × 400)

Figure 2. Hyperplasia simplex endometrii, tubular formation of endometrial cells accompanied by stromal cells (uterobrush, PAP staining × 400)

plazije katkad je teško točno postaviti jer se citološka slika podudara s onom kod proliferacije, polipa ili pri upalnim promjenama materništa[22–25] pa Meisels sa suradnicima predlaže prihvaćanje određenih kriterija radi pravilne citodijagnostike hiperplazije,[11] dok se japanski autori zalažu za uključivanje specifičnih citoarhitektonskih obilježja,[9,10] što je i učinjeno u ovom radu. Prema Norimatsuu, umnožene žlijezde endometrija mogu pokazivati jednu od tri karakteristične citološke slike: a) sliku nepravilno proširenih i razgrananih žlijezda sa stromalnim stanicama uz rubove nakupina; b) sliku nakupina s nepravilnim protruzijama stanica oštro ograničenih citoplazma te c) kombinaciju obiju slika, ali bez uočljivih stromalnih stanica.[26–27]

U ovom je istraživanju najviše problema bilo pri dijagnosticiranju polipa endometrija, gdje je točna dijagnoza postavljena samo kod jedne bolesnice (11,1%). Slične probleme navode i drugi autori.[21,24,28,29] Jednostavna hiperplazija endometrija točno je dijagnosticirana kod 11 od 13 bolesnica (84,6%), a kompleksna hiperplazija samo u njih 50% (2/4) (slika 3.). Katkad se degenerativne promjene endometrijskih stanica poput, npr., povećanja jezgara mogu interpretirati kao atipija. Preklapanja jezgara i vidljive mitotske aktivnosti mogu biti prisutni kod kroničnih upala, a zbog fokalnog javljanja abnormalnosti u materništu te uzimanja uzorka naslijepo može izostati uzorkovanje s pravog mjesta, a time i točna dijagnoza.[11–12,15]

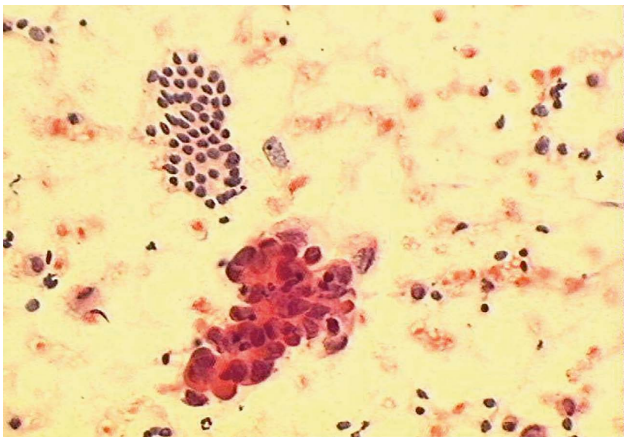


Slika 3. Atipija na jezgrama i vidljivi nukleoli pri atipičnoj hiperplaziji endometrija (metoda maternič nog četkanja, PAPA × 1000)

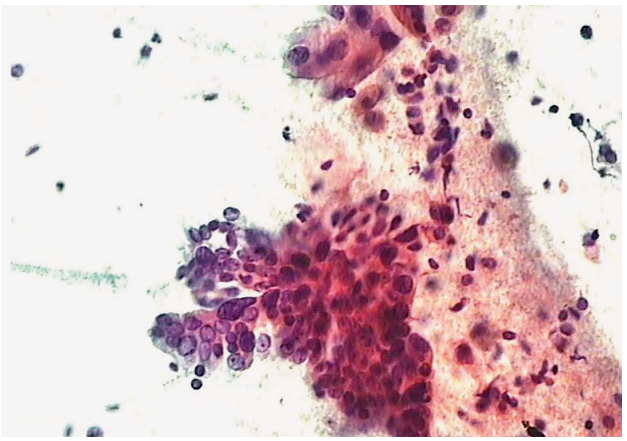
Figure 3. Cell atypia and visible nucleoli at hyperplasia endometrii complex atypical (uterobrush, PAP staining × 1000)

Maligne stanice endometrija relativno su se lagano uočile, jer su bili prisutni znakovi malignitet a kao i kod bilo kojega drugog adenokarcinoma. Dijagnoza malignog procesa endometrijskog ili ekstrauterinog podrijetla bila je točna kod svih sedam bolesnica (100%) (slika 4.). Literaturni podaci o rezultatima osjetljivosti i specifičnosti citološkog otkrivanja hiperplazije i karcinoma endometrija vrlo su visoki: u rasponu od 87 do 100%.[10,12,17,19,27] Dakle, citologija endometrija vrlo je učinkovita, ima visoku specifičnost i osjetljivost, povezana je s minimalnom nelagodom pacijentice i nije skupa.[27]

Citološko uzimanje uzoraka endometrija metodom maternič nog četkanja pruža minimalno invazivnu mogućnost za dijagnozu raka endometrija, hiperplaziju endometrija ili njegovu drugu patologiju. Rabi se pri dijagnostičkoj evaluaciji abnormalnog krvarenja iz maternice u žena za koje se sumnja da imaju karcinom endometrija ili prekancerozne lezije (hiperplazija, polip). Koss i suradnici predložili su da sve žene sta-



Slika 4. Nakupina malignih žlijezdnih stanica uz nakupinu inaktivnog endometrija (metoda maternič nog četkanja, PAPA × 400)
Figure 4. Cluster of malignant glandular cells along with cluster of hypoactive endometrial cells (uterobrush, PAP staining × 400)



Slika 5. Polip endometrija (metoda maternič nog četkanja, PAPA × 400)
Figure 5. Endometrial polypus (uterobrush, PAP staining × 400)

rije od 50 godina trebaju tijekom života barem jedanput učiniti citološki „test probira" endometrija radi ranog otkrivanja malignih bolesti.[3] U svojim su studijama Maksem i suradnici zaključili: a) endometrijska četkica pouzdano je sredstvo za ambulantno prikupljanje materijala pri procjeni endometrija kod simptomatskih žena; b) endometrijska citologija točno prepoznaje atrofični endometrij; c) pouzdana je pri postavljanju sumnje na endometrijsku intraepitelnu neoplaziju i endometrijski karcinom.[23–25] Analizom citoarhitektonskih karakteristika razmaza maternič nog četkanja dobiju se podaci važniji i podrobniji od konvencionalnih kriterija kojima se opisuju, npr., atipije, ako su nakupine dobro sačuvane i u dovoljnom broju.[10,26–27]

Yanoh i suradnici predložili su novu klasifikaciju citoloških nalaza za endometrij koja kombinira konvencionalne kriterije s novima kao što su brojnost i oblik staničnih nakupina s citoarhitektonskim izgledom nakupina. Tako predlažu da ako u uzorku ima do 20% nakupina s lakšim abnormalnostima, nalaz upućuje na hiperplaziju, no ako taj broj prelazi 70% nakupina, izgledno je da se radi o malignoj promjeni ili atipičnoj hiperplaziji.[10] Sumnja na patološku leziju endometrija može se postaviti neovisno o citoarhitektonskim karakteristikama ako postoje standardni kriteriji poput prisutnosti atipija na jezgrama stanica, tumorske dijateze, prisutnosti pojedinačnih i manjih atipičnih (malignih) nakupina stanica i sl. (slika 5.). Kada je citološki postavljena sumnja na atipičnu hiperplaziju ili na maligni proces, uobičajeni postupnik obrade jest postavljanje histološke dijagnoze, jer je patohistološka dijagnoza zlatni standard. Međutim, ako citološki nalaz upućuje na normalan ili atrofičan endometrij, tada histološka verifikacija nije potrebna.[10] I u ovom istraživanju i kod ostalih autora točnost je citologije u dijagnozi malignih procesa velika,[14,23,30–32] a najniža stopa podudarnosti citologije i histologije bila je pri dijagnostici polipa endometrija, svega 11,1%. Slične rezultate navode i drugi autori.[15,21,24–25,28–29]

S obzirom na sve širu i opsežniju uporabu histeroskopskih zahvata u dijagnostici endometrijskih poremećaja, na trenutak se čini da citologija endometrija nema kliničku svrhu. Ipak, to nije točno. Indikacije za citološku analizu endometrija i primjenu metode maternič nog četkanja također uključuju: praćenje bolesnica pod nadomjesnom estrogenskom terapijom, evaluaciju endometrija kod postmenopauzalnih žena s izraženom estrogenom stimulacijom na VCE (vagina, cerviks, endocerviks) razmazima i nađenim atipičnim endometrijskim stanicama, obradu krvarenja u postmenopauzi te obradu bolesnica s ultrazvučnim nalazom debljine endometrija > 5 mm, kao i analizu endometrijskog statusa u onih s infertilitetom. Apsolutna kontraindikacija za uzimanje uzoraka jest trudnoća, a relativne su infekcije uterusa ili poremećaji krvarenja.

Postoje mnogi instrumenti za dobivanje uzoraka iz materništa. Kvaliteta tih uzoraka ovisi o vrsti instrumenta i količini stanica koje se njime mogu prikupiti.[33] U ovom se istraživanju dokazalo da uporaba maternič ne četkice omogućuje dobivanje prikladnog materijala češće nego što se dobiva histološkom pretragom. Bitno je naglasiti da nijedan instrument za uzimanje uzoraka materništa vizualno ne prikazuje kavum te da se maternična četkica dosad pokazala kao najučinkovitija slijepa metoda uzorkovanja endometrija.[33]

Zaključak

Primjena metode četkanja endometrija omogućuje dobivanje prikladnih i reprezentativnih uzoraka s dovoljno staničnih elemenata za analizu endometrijske

patologije, bez pretjerane kontaminacije stanicama vagine i/ili endocervikalnog kanala.

Loši i neadekvatni uzorci te posljedično slabiji rezultati dovode do nedostatka reproducibilnih dijagnostičkih kriterija. Uvođenjem novih citoarhitektonskih kriterija, uz postojeće konvencionalne (citomorfološke), omogućeno je dobivanje relevantnih podataka o tome je li potrebna daljnja patohistološka verifikacija. Stoga u citologiji endometrijskih poremećaja nije uvijek potrebna korelacija citologije i histologije. Važnije je pitanje je li biopsija, tj. patohistološka verifikacija potrebna za uspostavljanje krajnje dijagnoze. U tom pogledu primjena metode maternicnog četkanja može znatno pridonijeti prepoznavanju lezija endometrija i sudjelovati u postupniku obrade simptomatskih pacijentica.

LITERATURA

1. *Colombo N, Creutzberg C, Amant F i sur.*; ESMO-ESGO--ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Int J Gynecol Cancer 2016;1(26):2–30.
2. *Boschann HW.* Cytology of the aspirate from the cavity in benign and malignant diseases. Arch Gynecol 1957;189:376–82.
3. *Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG.* Moussouris HF, Lesser M. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. Obstetr Gynecol 1984:64:1–11.
4. *Lukeman JM.* An evaluation of the negative pressure „jet washing" of the endometrium in menopausal and postmenopausal women. Acta Cytol 1974;18:462–71.
5. *Coleman SA, Rube IF, Kashgarian M, Erickson CC.* An appraisal of the irrigation cytology method for uterine cancer detection. Acta Cytol 1970;14:502–6.
6. *Johnsson JE, Stormby NG.* Cytological brush technique in malignant disease of the endometrium. Acta Obstetr Gynecol Scand 1968;47:38–51.
7. *Tao LC.* Direct intrauterine sampling. The IUMC endometrial sampler. Diagn Cytopathol 1997;17:153–9.
8. *Kobayashi TK.* Cytology of the body of the uterus. U: Gray W, Kocjan G (ur.). Diagnostic cytopathology essentials. 3. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010, str. 689–97.
9. *Fujihara A, Norimatsu Y, Kobayashi TK, Iwanari O, Nagaoka S.* Direct Intrauterine Sampling with Uterobrush: cell preparation by the „flicked method". Diagn Cytopathol 2006;34:486–90.
10. *Yanoh K, Norimatsu Y, Hirai Y i sur.* New diagnostic reporting format for endometrial cytology based on cytoarchitectural criteria. Cytopathology 2009;20:388–94.
11. *Meisels A, Jolicoeur C.* Criteria for the cytologic assessment of hyperplasia in endometrial samples obtained by the Endopap endometrial sampler. Acta Cytol 1985;29:297–302.
12. *Inoue Y, Ikeda M, Kimura K, Noda K, Yajima A.* Accuracy of endometrial aspiration in the diagnosis of endometrial cancer. Acta Cytol 1983;27:477–81.
13. *Bamford DS, Hall EW, Newman MR.* The Isaacs endometrial cell sampler. Acta Cytol 1984;28:101–4.
14. *Vuopala S, Klemi PJ, Maenpaa J, Salmi T, Makarainen L.* Endobrush sampling for endometrial cancer. Acta Obstetr Gynecol Scand 1989;68:345–50.
15. *Yang GC, Wan LS, Del Priore G.* Factors influencing the detection of uterine cancer by suction curettage and endometrial brushing. J Reprod Med 2002;47(12):1005–10.
16. *Buccoliero AM, Castiglione F, Gheri CF i sur.* Liquid-based endometrial cytology: Its possible value in postmenopausal asymptomatic women. Int J Gynecol Cancer 2007;17(1):182–7.
17. *Mahovlić V, Vrčić H, Babić D, Ilić-Forko J, Šimunić V, Ljubojević N.* „Uterobrush" u citodijagnostici endometrija. U: Eljuga D, Dražančić A i sur, (ur.). Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1988, str. 203–9.
18. *Williams A, Brechin S, Porter A, Warner P, Critchley H.* Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling. Br J Obstetr Gynaecol 2008;115:1028–36.
19. *Vuopala S, Kauppila A, Mikkonen M, Stenback F.* Screening of asymptomatic postmenopausal women for gynecological malignancies, with special reference to endometrial sampling methods. Arch Gynecol 1982;231:119–27.
20. *Sato S, Yaegashi N, Shikano K, Hayakawa S, Yajima A.* Endometrial cytodiagnosis with uterobrush and endocyte. Acta Cytol 1996;40:907–10.
21. *Aue-aungkul A, Kleebkaow P, Kietpeerakool C.* Incidence and risk factors for insufficient endometrial tissue from endometrial sampling. Int J Wom Health 2018;10:453–57.
22. *Kashimura M, Baba S, Shinohara M, Kashimura Y, Saito T, Hachisuga T.* Cytologic findings in endometrial hyperplasia. Acta Cytol 1988;32:335–40.
23. *Maksem JA.* Ciliated cell adenocarcinoma of the endometrium diagnosed by endometrial brush cytology and confirmed by hysterectomy: a case report detailing a highly efficient cytology collection and processing technique. Diagn Cytopathol 1997;16(1):78–82.
24. *Maksem J, Sager F, Bender R.* Endometrial collection and interpretation using the Tao brush and the CytoRich fixative system: a feasibility study. Diagn Cytopathol 1997;17(5):339–46.
25. *Maksem JA, Lee SS, Roose EB, Carlson JA, Dornbier DP, Belsheim BL.* Rare epithelial sheets with "cancer-like" nuclei presenting against a background of cytologically normal-appearing endometrial epithelium in endometrial brush samplings: establishing a differential diagnosis. Diagn Cytopathol 1999;21(6):378–86.
26. *Norimatsu Y, Shimizu K, Kobayashi TK i sur.* Cellular features of endometrial hyperplasia and well differentiated adenocarcinoma using endocyte sampler. Cancer 2006;108:77–85.
27. *Iavazzo C, Vorgias G, Mastorakos G, Stefanatou G, Panoussi A, Alexiadou A i sur.* Uterobrush Method in the detection of endometrial pathology. Anticancer Res 2011(10);31:3469–74.
28. *Izadi-Mood, Sarmadi S, Sanii S, Sadidi H.* Normal-appearing endometrial cells in Pap tests of women aged forty years or older and cytohistological correlates. Acta Cytol 2015;59:175–9.
29. *Colletti SM, Tranesh GA, Nassar A.* Significance of finding benign endometrial cells in women 40-45 vs 46 years or older on Papanicolaou tests and histologic follow-up. CytoJournal 2017;14:22–8.
30. *Indraccolo U, Bracalenti C, Di Iorio R, Indraccolo SR.* Could endometrial cytology be helpful in detecting endometrial malignancies? Eur J Gynaecol Oncol 2012;33(1):60–1.
31. *Maksem JA.* Performance characteristics of the Indiana University Medical Center endometrial sampler (Tao brush) in an outpatient office setting, first year outcomes: recognizing histological patterns in cytology preparations of endometrial brushings. Diagn Cytopathol 2000;22(3):186–95.
32. *Maksem JA, Meiers I, Robboy SJ.* A primer of endometrial cytology with histological correlation. Diagn Cytopathol 2007; 35(12):817–44.
33. *Kondo E, Tabata T, Koduka Y, Nishiura K, Okugawa T, Sagawa N.* What is the best method of detecting endometrial cancer in outpatients? – endometrial sampling, suction curretage, endometrial cytology. Cytopathology 2008;19(1):28–33.

Liječ Vjesn 2019;141:300–303
https://doi.org/10.26800/LV-141-9-10-39

Pregled | Review

Mijelodisplastični sindrom u bolesnice s neliječenom kroničnom limfoproliferativnom neoplazmom

Myelodysplastic syndrome in a patient with untreated chronic lymphoproliferative neoplasm

Ana Planinc-Peraica[1,2]✉, Ana Reschner[3], Morana Kosanović-Bajić[4], Inga Mandac Rogulj[1], Gordana Kaić[1], Marin Kursar[1], Marko Martinović[1], Slobodanka Ostojić Kolonić[1,2], Delfa Radić-Krišto[1,5]

[1] Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[3] Dom zdravlja Zagreb – Centar, Zagreb
[4] Specijalna bolnica za plućne bolesti; Zagreb
[5] Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

Deskriptori
MIJELODISPLASTIČNI SINDROMI – dijagnoza, farmakoterapija; LIMFOPROLIFERATIVNI POREMEĆAJI – dijagnoza, farmakoterapija; PROTUTUMORSKI LIJEKOVI – terapijska uporaba; ISTODOBNI TUMORI – dijagnoza, farmakoterapija; NEUTROPENIJA; AKUTNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA

SAŽETAK. U bolesnika s kroničnom limfoproliferativnom bolesti (LPB) veća je učestalost nastanka sekundarnih neoplazma. Istodobna pojava limfoproliferativne neoplazme (LPN) i mijelodisplastičnog sindroma (MDS) vrlo je rijetka. Druga hematološka neoplazma dijagnosticira se slučajno tijekom kontrola ili pri dodatnim analizama zbog nesukladnih kliničkih ili laboratorijskih nalaza. Prikazujemo dijagnostički postupak, tijek bolesti i liječenje 65-godišnje bolesnice s kroničnom limfoproliferativnom neoplazmom i MDS-om sa suviškom blasta tipa 2 (MDS-EB2). Vodeći nalaz bila je neutropenija, a tek su citološkim analizama koštane srži i periferne krvi dijagnosticirane navedene neoplazme. Liječenje jedne i druge hematološke neoplazme nije dalo zadovoljavajuće rezultate i MDS je progredirao u akutnu mijeloičnu leukemiju. U bolesnika s limfoproliferativnom neoplazmom i citopenijom valja tragati za mogućim drugim uzrocima takvih aberantnih nalaza. Pri liječenju tih bolesnika razumno je liječiti dominantnu bolest.

Descriptors
MYELODYSPLASTIC SYNDROMES – diagnosis, drug therapy; LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS – diagnosis,drug therapy; ANTINEOPLASTIC AGENTS – therapeutic use; NEOPLASMS, MULTIPLE PRIMARY – diagnosis, drug therapy; NEUTROPENIA; DISEASE PROGRESSION; LEUKEMIA, MYELOID, ACUTE

SUMMARY. High frequency of second malignancies is observed in chronic lymphoproliferative disease (LPD) patients. The simultaneous occurrence of myelodysplastic syndrome (MDS) with untreated LPD is extremely rare. Second haematological neoplasms are usually diagnosed incidentally during a routine clinical check-up, or due to discordant clinical or laboratory findings. We are reporting diagnostic procedures, clinical course, and treatment of a 65-year-old woman with chronic lymphoproliferative neoplasm and MDS with excess of blasts type 2 (MDS-EB2). Neutropenia was the most aberrant finding. A diagnosis of two malignant haematological neoplasms was done by cytological analysis and immunophenotyping of bone marrow and peripheral blood cells. In spite of treating both neoplasms no satisfactory results were achieved and MDS progressed to acute myeloid leukaemia. In patients with lymphoproliferative neoplasms and cytopenias it is important to find out other causes of these laboratory findings. In such patients the dominant disease should be treated. A concomitant MDS should be suspected and examined.

Istodobno postojanje dviju hematoloških neoplazma rijetka je pojava. One se mogu pojaviti istodobno ili jedna nakon druge, a da prethodna nije bila liječena kemoterapijom ili drugim oblikom antitumorskog liječenja. Prve nazivamo konkomitantnima, a ove druge sukcesivnima. One, pak, hematološke neoplazme koje nastanu više od godinu dana nakon liječenja kemoterapijom nazivaju se sekundarnima.

Druga hematološka neoplazma obično se dijagnosticira slučajno tijekom kontrole bolesnika s prvo dijagnosticiranom hematološkom neoplazmom ili kad se poduzmu pretrage zbog nesukladnih kliničkih ili laboratorijskih nalaza. Obično kliničkom slikom prevladavaju nalazi prvo dijagnosticirane hematološke neoplazme. Smatra se da je broj bolesnika s dvije konkomitantne hematološke neoplazme veći nego što se izvještava u literaturi.[1]

Sekundarni MDS ili AL nastaje u bolesnika liječenih kemoterapijom zbog neke druge primarne neoplazme u prosjeku 48 do 71 mjesec nakon liječenja kemoterapijom. Opaženo je da sekundarni MDS ili AL nastaje u bolesnika liječenih alkilirajućim lijekovima. Na leukemogenezu alkilirajućih lijekova utječu duljina liječenja navedenim lijekovima ili ukupna količina primljenog lijeka. Viši je rizik od nastanka sekundarnog MDS-a ili

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Ana Planinc-Peraica, Klinička bolnica Merkur, I. Zajca 19, 10000 Zagreb;
e-mail: ananas2907@gmail.com

Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

AL-a u osoba starije dobi liječenih leukemogenim lijekovima.[2–6] Znatno rjeđe dvije hematološke bolesti mogu nastati istodobno ili sukcesivno, jedna nakon druge, a bez prethodnog liječenja kemoterapijom. Opisuju se sporadični slučajevi pojave MDS-a u bolesnika s KLL-om ili NHL-om.[7,8]

Konkomitantne hematološke neoplazme rijetko se dijagnosticiraju. Zbog dijagnostičkih i terapijskih dilema prikazujemo klinički tijek i liječenje bolesnice s LPN-om u koje su dijagnosticirani i MDS-EB2 i transformacije u akutnu mijeloičnu leukemiju.

Prikaz bolesnice

65-godišnja bolesnica uredna fizikalnog nalaza došla je na hematološki pregled zbog slučajno otkrivene neutropenije. Prije je bila podvrgnuta histerektomiji zbog mioma i kolecistektomiji. Unatrag 15 godina liječila se i kontrolirala zbog hipotireoze. Hormoni štitnjače bili su u granicama referentnih vrijednosti. 10 godina prije liječena je zbog perikardijalnog izljeva nepoznata uzroka. Prije četiri godine dijagnosticiran joj je tuberkulozni limfadenitis supraklavikularnoga limfnog čvora. Nakon tromjesečne antituberkulozne terapije izliječena je.

U siječnju 2014. hematološkom je obradom potvrđena neutropenija (L 3,2 × 10^9/L, nutrofilni granulociti 22%, limfociti 73%, Hb 127 g/L, Tr 152 × 10^9/L), a citološkom analizom koštane srži nađeni su distrombopoeza blažeg stupnja i brojni limfociti u razmazu periferne krvi. Imunofenotipizacija stanica periferne krvi upućivala je na infiltraciju B-NHL-om ($CD19^+$, $CD20^+$, $CD22^+$, $CD38^-$, $CD11c^-$, $CD79b^-$, $CD138^-$, $CD5^-$, $CD23^-$, $CD10^-$ s klonskim izražajem lakih lanaca imunoglobulina kapa). Nakon četiri mjeseca ponovljena je citološka analiza koštane srži. Nađeno je 25% malih limfocita i 8% atipičnih limfocita uz manje nakupine atipičnih limfocita u partiklima. U perifernoj krvi imala je relativnu limfocitozu uz nešto atipičnih oblika. Distrombopoeza nije nađena. ANA i RF bili su negativni, a antigranulocitna antitijela pozitivna u direktnom testu (autoantitijela razreda IgG). U granicama referentnih vrijednosti bili su nalazi IgG, beta-2-mikroglobulin, LDH i ukupne bjelančevine. Zbog krvarenja iz probavnog trakta učinjena je kolonoskopija kojom su dijagnosticirani hemoroidi. U listopadu 2014. bolesnica je zbog kašlja obrađivana u infektološkoj klinici. Liječena je azitromicinom i tegobe su nestale. U siječnju 2015. na PET CT-u nisu nađeni znakovi metabolički aktivne ili proširene bolesti. Nakon mjesec dana hospitalizirana je na dermatološkom odjelu zbog urtikarije nejasna uzroka. Liječena je antihistaminicima i glukokortikoidima. Dva tjedna poslije ponovo je hospitalizirana u Infektološkoj klinici zbog suhog kašlja i noćnog znojenja. Iz sputuma je izoliran *Mycobacterium chelonae* zbog čega je liječena klaritromicinom i levofloksacinom tijekom dva mjeseca. Za vrijeme hospitalizacije ponovo je učinjena citološka analiza koštane srži kojom je nađena bujna srž u kojoj su 65% svih stanica činile limfatične stanice, stanice ostalih krvnih loza bile su prisutne, ali potisnute, a strane stanice i paraziti nisu nađeni. U svibnju 2015. zbog perzistentnog kašlja učinjena joj je fiberbronhoskopija kojom nisu nađene patološke promjene.

U kolovozu 2015. bolesnica je ponovo hospitalizirana zbog pogoršanja općeg stanja, febriliteta i noćnog znojenja. I dalje nije imala limfadenopatiju ni splenomegaliju, a neutropenija je bila izraženija nego prije s relativnom limfocitozom. Broj leukocita u krvi smanjio se na 1,3 × 10^9/L, neutrofilni su granulociti bili 24,4% (0,32 × 10^9/L), limfociti 69,5% (0,91 × 10^9/L), broj trombocita bio je neznatno smanjen, a koncentracija hemoglobina zanemarivo niža. Ponovljena citološka analiza koštane srži potvrdila je limfoproliferativni sindrom, ali istodobno su nađene displastične promjene na svim hematopoetskim lozama i umnožene nezrele stanice – 19% mijeloblasta (MDS-EB2). Liječena je ciklosporinom, a poslije toga sa 6 ciklusa 5-azacitidina. Na navedenu terapiju opažena je progresija bolesti. Nastavila je primati citarabin u niskim dozama. Nakon reevaluacije stanja bolesti primila je još dva ciklusa istovrsne terapije. Kontrolnom citološkom punkcijom koštane srži nađeno je 35% mijeloblasta, a u partiklima do 51%. Zbog progresije bolesti nastavila je primati daunoblastin i citarabin prema shemi AML-a 3 + 7. Poslije provedena liječenja oporavak hematopoeze bio je vrlo spor pa je učinjena citološka punkcija koštane srži. Nalaz je pokazao da je bolest i dalje prisutna u koštanoj srži u kojoj je sada bilo 56% mijeloblasta.

U travnju 2017. bolesnica je hospitalizirana u Zavodu za hematologiju zbog desnostrane pneumonije i febrilne neutropenije. Nalazi mikrobiološke obrade krvi bili su negativni. Liječena je piperacilinom i tazobaktamom, azitromicinom i cefepimom. U lipnju 2017. premještena je u Zavod za hematologiju iz Klinike za traumatologiju gdje je konzervativno liječena zbog frakture vrata bedrene kosti. Tijekom hospitalizacije bila je visokofebrilna. Liječena je amoksicilinom i klavulonskom kiselinom bez poboljšanja, a zatim cefepimom i vorikonazolom. Mikrobiološkom analizom urina izoliran je *E. faecium* VRE te je, prema antibiogramu, ordiniran linezolid. Zbog kolitisa uzrokovanog *Clostridium difficile* liječena je vankomicinom peroralno. Unatoč svoj primijenjenoj terapiji dolazi do smrtnog ishoda.

Rasprava

Prikazali smo tijek bolesti i liječenja bolesnice s dvije prethodno neliječene hematološke neoplazme. Bolesnici je prvo dijagnosticiran LPN, a zatim joj je nakon

godinu i pol, prema nalazu koštane srži, potvrđena dijagnoza LPN-a, ali ovaj put i MDS-EB2. Budući da su već pri prvoj analizi koštane srži bili prisutni elementi distrombopoeze, smatramo da se radi o konkomitantnim hematološkim neoplazmama. Istodobna pojava LPN-a i MDS-a iznimno je rijetka. U literaturi postoje malobrojni prikazi sporadičnih slučajeva ovih dviju bolesti.[1] Međutim, opisuju se bolesnici s istodobnom pojavom MDS-a i drugih limfatičnih neoplazmi kao što su KLL, NHL i multipli mijelom pa ćemo neke od njih opisati.[1,8–10]

Retrospektivna analiza tijeka bolesti, liječenja i ishoda 95 bolesnika s KLL-om i AL-om ili MDS-om pokazala je da je u gotovo dvije trećine analiziranog broja bolesnika uz KLL dijagnosticiran MDS, a samo u trećine njih AL. Dvije su bolesti istodobno dijagnosticirane u samo pet bolesnika, a u većine njih je za vrijeme liječenja jedne hematološke neoplazme dijagnosticirana druga. Budući da se MDS povezuje s prethodnim liječenjem kemoterapijom, u radu je analizirano liječenje prije njegove pojave. Tako je relativno malo linija liječenja provedeno u bolesnika s KLL-om prije pojave MDS-a. Medijan linija liječenja tih bolesnika, kojima je poslije dijagnosticiran i MDS, iznosio je jedan, a za AL dvije linije liječenja. Samo 12 bolesnika s KLL-om i poslije dijagnosticiranim MDS-om ili AL-om nije liječeno prije pojave druge hematološke bolesti. Procjenom prognostičkog rizika bolesnika s MDS-om, prema Međunarodnome prognostičkom sustavu (IPSS), nađeno je da je najviše bolesnika imalo intermedijarni rizik – njih 70% (intermedijarni 1 – 44%, intermedijarni 2 – 26%), dok je podjednak broj bolesnika imao visoki (12%) i niski rizik (11%). Nepovoljan kariotip imalo je 63% bolesnika, povoljan 21%, a intermedijaran njih 11%. U 10 bolesnika došlo je do transformacije u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML). Kraće preživljenje imali su bolesnici s visokorizičnim IPSS-om, prognostički nepovoljnim kariotipom i povećanim brojem linija liječenja KLL-a. Koliko je konkomitantna ili sukcesivna pojava KLL-a i MDS-a ili AL-a rijetka, vidi se iz činjenice da je tijekom 30-godišnjeg perioda dijagnosticirana kod samo 95 bolesnika u Centru za rak M. D. Andersona (*M. D. Anderson Cancer Center*) u Hustonu.[11]

U retrospektivnoj analizi 3036 bolesnika s hematološkim neoplazmama tijekom 5-godišnjeg razdoblja u bolnici *Royal Victoria Regional Health Centre* (Kanada) identificirano je 46 bolesnika (1,5%) koji su istodobno imali dvije hematološke neoplazme. Najčešće dijagnoze bile su konkomitantni MDS i limfatična neoplazma (limfoproliferativna bolest i limfom marginalne zone) (10 bolesnika, 43%) te mijeloproliferativna neoplazma i monoklonska gamapatija (MGUS) (također 10 bolesnika, 43%). Najčešća pojedinačna konkomitantna limfatična neoplazma bila je kronična limfocitna leukemija/limfom malih limfocita (KLL/SLL) (5 bolesnika, 22%). Prevalencija pojave konkomitantnih hematoloških neoplazma u ovoj seriji bolesnika veća je od prije objavljenih rezultata.[1]

U znanstvenim publikacijama nalaze se i prikazi sporadičnih slučajeva MDS-a u bolesnika s drugim limfoproliferativnim neoplazmama. Dok je pojava MDS-a u bolesnika s prethodno liječenim NHL-om kemoterapijom ili radioterapijom relativno česta, istodobna pojava NHL-a i MDS-a iznimno je rijetka.[7,8,12] Opisuju se i rijetki slučajevi pojave AML-a u bolesnika s KLL-om.[13–16]

Nekoliko je hipoteza o istodobnoj pojavi KLL-a i AML-a ili MDS-a. Neki smatraju da je moguća slučajna pojava dviju bolesti koje se relativno često javljaju u starijoj dobi. S druge strane, bolesnici s MDS-om predisponirani su za nastanak limfatičnih neoplazma zbog mogućega smanjenog imunosnog nadzora. U bolesnika s MDS-om smanjen je broj limfocita, poremećena je njihova funkcija, smanjen je broj NK-stanica i time je smanjen imunosni nadzor.[8,17] Bolesnici s imunodeficijentnim stanjima imaju veću incidenciju neoplazma nego opća populacija.[18,19] Postoje i hipoteze da ove bolesti nastaju istodobno iz istog klona matične stanice ili je, pak, riječ o dva odvojena procesa.[7,15,19–24]

Istodobno prisutni KLL i MDS dijagnostički su izazov. U bolesnika s KLL-om i citopenijom treba pomišljati i na istodobno prisutan MDS. Svakako valja provesti citogenetičke i molekularne analize stanica koštane srži da bi se potvrdila dijagnoza MDS-a u bolesnika s KLL-om. I liječenje bolesnika s ovim dvjema istodobno prisutnim hematološkim neoplazmama izazov je za hematologa. Terapijski pristup ovisi o dobi bolesnika, njegovu općem stanju, komorbiditetu, tipu MDS-a, tumorskoj masi KLL-a i, naposljetku, o očekivanjima bolesnika. Bolesnika možemo samo opservirati i provoditi potporno liječenje, liječiti ga lijekovima s umjerenim citoreduktivnim učinkom ili, pak, intenzivnim kemoterapijskim protokolima koji uključuju i transplantaciju matičnih stanica. Obično se liječi agresivnija hematološka bolest prema principima liječenja te bolesti. Budući da naša bolesnica nije imala znatan komorbiditet, provodili smo liječenje KLL-a, a zatim i MDS-a. Dominantna je bila imunodeficijencija. Nažalost, unatoč svim poduzetim mjerama terapija nije postigla očekivani rezultat.

Zaključak

Istodobna pojava dviju hematoloških neoplazma ili druge hematološke neoplazme u bolesnika s prije dijagnosticiranom hematološkom neoplazmom iznimno je rijetka. Odstupaju li klinički nalaz ili laboratorijski parametri od onoga što se očekuje za prije dijagnosticiranu hematološku neoplazmu, treba učiniti dodatne pretrage zbog sumnje na istodobno postojanje još

jedne hematološke neoplazme. Rijetki su prikazi bolesnika s limfoproliferativnom neoplazmom i MDS-om. Kemoterapijski pristup ovisi o općem stanju i životnoj dobi bolesnika, komorbiditetu te tipu limfoma i MDS-a. Važno je u razumnim razmacima citološki analizirati koštanu srž radi pravodobnoga prikladnog liječenja moguće progresije jedne od dviju neoplazma i spriječiti infektivne komplikacije preventivnom antibiotskom i antivirusnom terapijom.

Rad je prikazan kao poster na 5. Hrvatskom kongresu kliničke citologije i sažetak je objavljen u Knjizi sažetaka.

LITERATURA

1. *Kotchetkov R, Ellison E, McLean J, Pressnail B, Nay D.* Synchronous dual hematological malignancies: new or underreported entity? Hematology 2018;23:596–9.
2. *Robak T.* Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia. Hematology 2004; 9:387–400.
3. *Morrison VA, Rai KR, Peterson BL i sur.* Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011. J Clin Oncol 2002;20:3878–84.
4. *Brown HR, Yeckes H, Friedberg JW i sur.* Increasing incidence of late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:2208–14.
5. *McLaughlin P, Estey E, Glassman A i sur.* Myelodysplasia and acute myeloid leukemia following therapy for indolent lymphoma with fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone (FND) plus rituximab and interferon alpha. Blood 2005;105: 4573–5.
6. *Giri S, Bhatt VR, Khanal S, Ganti AK.* Treatment-related acute myeloid leukemia in a chronic lymphocytic leukemia patient: role of fludarabine? Ther Adv Hematol 2015;6:88–92.
7. *Huang HH, Zhu JY, Han JY i sur.* Co-existent de novo myelodysplastic syndrome and T-cell non-Hodgkin lymphoma: a common origin or not? J Int Med Res 2009;37:270–6.
8. *Dozzo M, Zaja F, Volpetti S i sur.* Two cases of concomitant diffuse large B-cell lymphoma and myelodysplastic syndrome. Am J Hematol 2014;89:1011–13.
9. *Ianotto JC, Tempescul A, Eveillard JR, Marion V, Quintin-Roué I, Berthou C.* Tri-lineage disease involving sideroblastic anaemia, multiple myeloma and B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the same patient. Ann Hematol 2009;88:273–4.
10. *Mandac Rogulj I, Radić-Krišto D, Milunović V, Ostojić Kolonić S, Jelić-Puškarić B, Planinc-Peraica A.* Multiple myeloma in a patient with chronic lymphocytic leukemia – case report and literature review. Acta Med Croat 2011;65:173–7.
11. *Tambaro FP, Garcia-Manero G, O'Brien SM i sur.* Outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia and acute leukemia or myelodysplastic syndrome. Leukemia 2016;30: 325–30.
12. *Breccia M, Petti MC, D'Elia GM, D'Andrea M, Carmosino I, Alimena G.* Cutaneous pleomorphic T-cell lymphoma coexisting with myelodysplastic syndrome transforming into acute myeloid leukemia: successful treatment with a fludarabine-containing regimen. Eur J Haematol 2002;68:1–3.
13. *Ito S, Fujiwara SI, Mashima K i sur.* Development of acute myeloid leukemia in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia. Ann Hematol 2017;96:719–24.
14. *Carulli G, Marini A, Baccelli E, Lambelet P, Lari T, Azzara A.* Association of B-chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia. J Exp Clin Cancer Res 2007;26:421–4.
15. *Kajtar B, Rajnics P, Egyed M, Alizadeh H.* Case report: concomitant chronic lymphocytic leukaemia and cytogenetically normal de novo acute leukaemia in a patient. Ann Clin Lab Sci 2015;45:602–6.
16. *Al Mussaed E, Osman H, Elyamany G.* Simultaneous existence of acute myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia: a case report. BMC Cancer 2016;16:739.
17. *Naresh KN.* Lymphoproliferative disorders in the immunosuppressed. Diagn Histopathol 2010;16:206–15.
18. *Mortaz E, Tabarsi P, Mansouri D i sur.* Cancers related to immunodeficiencies: update and perspectives. Front Immunol 2016;7:365.
19. *Elshiekh M, Naresh KN.* Lymphoproliferative disorders and lymphoreticular malignancies in the setting of immunodeficiency. Diagn Histopathol 2018;24:246–56.
20. *Mitterbauer G, Schwarzmeier J, Mitterbauer M, Jaeger U, Fritsch G, Schwarzinger I.* Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia supervening previously untreated chronic B-lymphocytic leukemia: demonstration of the concomitant presence of two different malignant clones by immunologic and molecular analysis. Ann Hematol 1997:74:193–7.
21. *Lai R, Arber DA, Brynes RK, Chan O, Chang KL.* Untreated chronic lymphocytic leukemia concurrent with or followed by acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. A report of five cases and review of the literature. Am J Clin Pathol 1999;111:373–8.
22. *Mossafa H, Fourcade C, Pulic M i sur.* Chronic lymphocytic leukemia associated with myelodysplastic syndrome and/or chronic myeloid leukemia: evidence for independent clonal chromosomal evolution. Leuk Lymphoma 2001;41: 337–41.
23. *Gottardi M, Gattei V, Degan M i sur.* Concomitant chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia: evidence of simultaneous expansion of two independent clones. Leuk Lymphoma 2006;47:885–9.
24. *Lu CM, Murata-Collins JL, Wang E, Siddiqi I, Lawrence HJ.* Concurrent acute myeloid leukemia with inv(16)(p13.1q22) and chronic lymphocytic leukemia: molecular evidence of two separate diseases. Am J Hematol 2006;81:963–8.

Liječ Vjesn 2019;141:304–307
https://doi.org/10.26800/LV-141-9-10-40

Pregled | Review

Mitralna i trikuspidalna valvuloplastika u bolesnice s mijelodisplastičnim sindromom

Mitral and tricuspid valvuloplasty in a patient with myelodysplastic syndrome

Delfa Radić-Krišto[1,4]✉, Inga Mandac Rogulj[1], Biljana Jelić-Puškarić[2], Helena Jerkić[3], Gordana Kaić[2], Anita Škrtić[5], Viktor Zatezalo[1]

[1] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur
[2] Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur
[3] Zavod za kardiologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur
[4] Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku
[5] Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur

Deskriptori
MIJELODISPLASTIČNI SINDROM – komplikacije; INSUFICIJENCIJA MITRALNOG ZALISTKA – kirurgija, komplikacije; INSUFICIJENCIJA TRIKUSPIDALNOG ZALISTKA – kirurgija, komplikacije; VALVULOPLASTIKA; POSLIJEOPERACIJSKE KOMPLIKACIJE – etiologija; KOMORBIDITET; ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. Mijelodisplastični sindrom (MDS) klonska je bolest matične hematopoetske stanice, koja se očituje poremećenom proliferacijom, diferencijacijom i sazrijevanjem hematopoeze te displastičnim promjenama u koštanoj srži. U kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima bolesnika s MDS-om dominira anemija, nešto rjeđe neutropenija ili trombocitopenija različitih stupnjeva težine. Kardiokirurški zahvat u bolesnika s MDS-om velik je izazov jer su neutropenija i trombocitopenija vodeći uzroci infekcija i krvarenja tijekom operacije. Malen je broj izvješća u literaturi koja opisuju kardiokirurški zahvat u bolesnika s MDS-om. Prikazujemo 66-godišnju bolesnicu s MDS-om kod koje je uspješno izvedena rekonstrukcija mitralnog i trikuspidalnoga srčanog zalistka. Bolesnica se javila u hitnu službu zbog otežanog disanja, opće slabosti i znakova srčanog popuštanja. Radiološkom obradom verificirani su obostrani pleuralni izljev, izraženije lijevo, i povećana sjena srca s naglašenim vaskularnim hilusima. Daljnjom obradom dokazane su mitralna i trikuspidalna insuficijencija teškog stupnja pa je bolesnica operirana, a pet godina nakon zahvata ima dobru kvalitetu života. Multidisciplinarnom suradnjom kardiologa, hematologa, anesteziologa i kardiokirurga u bolesnice je uspješno izveden kirurški zahvat rekonstrukcije mitralne i trikuspidalne valvule. Ovaj prikaz bolesnice upućuje na važnost multidisciplinarnog pristupa specifičnoj i ranjivoj grupi bolesnika s MDS-om i kardiovaskularnim komorbiditetima.

Descriptors
MYELODYSPLASTIC SYNDROMES – complications; MITRAL VALVE INSUFFICIENCY – complications, surgery; TRICUSPIDAL VALVE INSUFFICIENCY – complications, surgery; HEART VALVE PROSTHESIS IMPLANTATION; POSTOPERATIVE COMPLICATIONS – etiology; COMORBIDITY; TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. Myelodysplastic syndrome (MDS) is a clonal disease of mutated hematopoietic stem cells characterized by abnormal hematopoietic differentiation and dysplastic bone marrow changes. MDS usually tends to present with anemia, less often with neutropenia and thrombocytopenia of varying degrees. Cardiac surgery in MDS patients is a major challenge because neutropenia and thrombocytopenia are the leading causes of infection and bleeding during the procedure. There are only a few reports of cardiovascular surgery in patients with MDS. We are presenting a 66-year-old MDS patient with a successful reconstruction of the mitral and tricuspid heart valve. The patient presented in the Emergency department with weakness and dyspnea. Radiological workup verified 3rd stage heart failure. Severe mitral and tricuspid insufficiency was verified, after which the patient underwent cardiac surgery, and five years after the procedure has good quality of life. Through the multidisciplinary collaboration of cardiologists, hematologists and cardiac surgeons an operative reconstruction of mitral and tricuspid valve was successfully performed. This case indicates the need for multidisciplinary care for the specific and vulnerable group of MDS patients with cardiovascular comorbidities.

Mijelodisplastični sindrom (MDS) heterogena je grupa klonskih bolesti matične hematopoetske stanice karakteriziranih neučinkovitom hematopoezom koja se morfološki očituje displazijom, citopenijom u perifernoj krvi te povišenim rizikom od transformacije bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML). Približno 20 – 30% bolesnika s MDS-om progredira u akutnu mijeloičnu leukemiju koja je udružena s lošijim preživljenjem.[1] Incidencija MDS-a iznosi 3 – 4 oboljela na 100.000 stanovnika na godinu, učestalost bolesti raste s dobi, a medijan dobi jest 68 – 70 godina. Uzrok nastanka MDS-a nepoznat je, a u oko 10% bolesnika može se povezati s prijašnjom izloženosti citostatskom liječenju, radioterapiji ili transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica ili solidnih organa.[2] Dijagnoza se postavlja na temelju citološke analize aspirata koštane srži, biopsije kosti i citogenetičke analize. Za određivanje stupnja rizika od bolesti, uz poznavanje kliničkih i laboratorijskih parametara, potrebna je citogenetička analiza.[3]

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Delfa Radić-Krišto, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur, I. Zajca 19, 10000 Zagreb;
e-mail: delfa.radic.kristo@gmail.com

Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

Prema klasifikaciji SZO-a, razlikujemo nekoliko podtipova MDS-a: MDS s jednolinijskom displazijom (MDS-SLD), MDS s višelinijskom displazijom (MDS--MLD), MDS s jednolinijskom displazijom i prstenastim sideroblastima (MDS-RS-SLD), MDS s višelinijskom displazijom i prstenastim sideroblastima (MDS-RS-MLD), MDS sa suviškom blasta tipa 1 i tipa 2 (MDS-EB1 i MDS-EB2), MDS s izoliranim del(5q), neklasificirani mijelodisplastični sindrom (MDS-U) te MDS dječje dobi. Najčešći je MDS s jednolinijskom displazijom i različitim stupnjevima citopenije jedne ili dviju hematopoetskih loza.[4] Sveukupno preživljenje bolesnika s MDS-om ovisi o podtipu bolesti, a može se procijeniti međunarodnim prognostičkim indeksima.[5] Zbog iznimno heterogenoga prirodnog tijeka bolesti odluka o načinu liječenja, kao i o vremenu njegova početka često je izazov. Budući da se bolest javlja u kasnijoj dobi, raste i incidencija brojnih komorbiditeta, pa tako i srčanožilnih. Malen je broj studija koje pokazuju rezultate kardiokirurških zahvata u bolesnika s MDS-om. U većine je zbog bolesti koronarnih arterija potrebno aortokoronarno premoštenje.[6–8] Samo je nekoliko pojedinačnih prikaza bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom kod kojih je učinjen kirurški zahvat rekonstrukcije aortalne ili mitralne valvule, jer opsežan zahvat često dovodi do krvarenja te infektivnih komplikacija.[9–19] Dosad je u literaturi opisan samo jedan prikaz istodobnog izvođenja mitralne i trikuspidalne valvuloplastike.

Prikaz bolesnice

U Zavod za kardiologiju primljena je 66-godišnja žena s kliničkom slikom srčanog popuštanja te obostranim pleuralnim izljevom.

U bolesnice je šest godina prije verificiran MDS, podtipa MDS-SLD (MDS s jednolinijskom displazijom). Liječena je povremenim transfuzijama koncentrata eritrocita zbog čega se u bolesnice razvila sekundarna hemokromatoza. Od komorbiditeta bolesnica je imala hipotireozu i šećernu bolest tipa 2. U kolovozu 2011. hospitalizirana je zbog otežanog disanja i srčanog popuštanja klase III prema klasifikaciji NYHA-e. Rendgenskim snimanjem srca i pluća prikazani su obostrani pleuralni izljev i povećana sjena srca. Fizikalnim su pregledom utvrđene: frekvencija disanja 22 ud./min, vrijednosti tlaka RR 110/70 mmHg, frekvencija srca 88 otk./min. Auskultacijom srca čuo se sistolički šum nad prekordijem 4/6, a auskultacijom pluća ustanovljeno je bazalno obostrano nečujno disanje.

Vrijednosti laboratorijskih nalaza bile su: leukociti 3,0 × 10^9/L, (neutrofili 1,8 × 10^9/L); eritrociti 2,53 × 10^{12}/L; Hb 74 g/L; Hct 0,24; Tr 276 × 10^9/L; moždani natriuretski peptid BNP – 1804 ng/L (ref. vrijednost < 100), enzim laktat dehidrogenaza 343 U/L. Ostali su biokemijski i koagulacijski parametri bili uredni. Analizom diferencijalne krvne slike leukocita blasti nisu bili nađeni. Kromosomskih abnormalnosti nije bilo. Međunarodni prognostički indeks bio je nizak (IPS 0).

Transtorakalnom ehokardiografijom opisani su normalno dimenzioniran lijevi ventrikul i granična sistolička funkcija posljedično hipokineziji septuma i bazalnog dijela lijeve stijenke. Izmjerena ejekcijska frakcija (EF) lijevog ventrikula iznosila je 50%, uz dijastoličku disfunkciju tipa restriktivnih smetnja gr. III/IV. Zadebljali kuspisi mitralnog zalistka doimali su se retrahirano uz inkompletnu apoziciju i formiranje teške mitralne regurgitacije te razvijenu tešku trikuspidalnu regurgitaciju s tlakom u plućnoj arteriji na oko 45 mmHg. Količina perikardijalnog izljeva bila je minimalna, bez hemodinamskih reperkusija.

S obzirom na tešku valvularnu bolest koja je nalagala kardiokirurško liječenje, bolesnici je preoperativno učinjena koronarografija kojom su prikazane uredno prohodne epikardijalne krvne žile, a ventrikulografski je utvrđena mitralna insuficijencija drugog do trećeg angiostupnja. Sistolička funkcija lijevog ventrikula bila je očuvana. Slijedom dogovora kardiokirurga i hematologa te iznimne zainteresiranosti bolesnice izveden je kirurški zahvat uz prihvaćanje svih njegovih mogućih rizika.

Bolesnica je operirana krajem studenoga 2011. godine. Rekonstrukcija mitralnog zalistka učinjena je s prstenom *Carpentier-Edwards C-E Physio* veličine 26 mm, a rekonstrukcija trikuspidalnog zalistka s prstenom *Edwards MC3 Tricuspid Annuloplasty system* veličine 28 mm. Postoperativno, bolesnica je bila u nodalnome srčanom ritmu, što je iziskivalo privremenu potporu elektrostimulatorom. U ranome postoperativnom tijeku iz nodalnog se ritma razvila fibrilacija atrija s tahiaritmijom klijetka koja je liječena amiodaronom. Zbog krvarenja na torakalni dren provedena je kirurška revizija prsišta i hemostaza. Poslije nije bilo kliničkih ni laboratorijskih znakova krvarenja. Bolesnica je tijekom kirurškog zahvata dobila 8 doza eritrocita, 8 doza trombocita te antibiotsku profilaksu. Peti postoperativni dan postala je febrilna uz leukocitozu u krvnoj slici. Učinjenom mikrobiološkom obradom krvi i urina nije nađen izolat.

Zbog progresije pleuralnog izljeva unatoč diuretskoj terapiji jedanaesti postoperativni dan učinjena je pleuralna punkcija kojom je evakuirano 1900 mL bistroga pleuralnog izljeva. Citološka analiza izljeva nije pokazala patološki supstrat, a njegovom mikrobiološkom analizom nije nađen mikrobiološki izolat.

Postoperativna ehokardiografija prikazala je uredne dimenzije lijeve klijetke s reduciranom sistoličkom funkcijom, EF 35% posljedično diskineziji septuma uz površinu mitralne valvule (MVA) od 2,7 cm^2 i bez vidljiva paravalvularnog protoka, a nad trikuspidalnim zalistkom bila je vidljiva blaga do umjerena regurgita-

cija bez porasta tlaka u plućnoj cirkulaciji. Bolesnica je otpuštena kući 35. dan nakon kirurškog zahvata, bez znakova infekcije, uz preporuku za uzimanje niskih doza beta-blokatora, ramiprila u kombinaciji s hidroklorotijazidom, antikoagulantne terapije te antibiotske profilakse.

Godinu dana poslije operacije u bolesnice je došlo do kliničkog poboljšanja, NYHA-ina klasa bila je I sa zaostalom fibrilacijom atrija. Kontrolna ehokardiografija nakon godinu dana pokazala je oporavak srčane funkcije, EF 55% posljedično oporavku kinetike septuma s urednom funkcijom mitralnog zalistka i blagim TR-om bez porasta tlaka u plućnoj cirkulaciji. Bolesnica je još pet godina imala dobru kvalitetu života.

Rasprava

Katkad je teško donijeti odluku o opravdanosti kardiokirurškog zahvata u bolesnika s MDS-om jer medijan sveukupnog preživljenja tih bolesnika varira od nekoliko godina do nekoliko mjeseci, ovisno o podtipu bolesti, dobi, stupnju pancitopenije, broju blasta u perifernoj krvnoj slici, o citogenetičkim promjenama, kao i o ostalim prognostičkim parametrima te komorbiditetima bolesnika.[1–5] Postotak komplikacija pri kirurškom zahvatu raste s dobi, a bolesnici s MDS-om i zbog prirode bolesti imaju povišen rizik od komplikacija za vrijeme zahvata i poslije njega. Kardiokirurški zahvati u bolesnika s MDS-om rijetki su, uglavnom je riječ o aortokoronarnom premoštenju ili zamjeni aortalne ili mitralne valvule.[6–18] Operativni je postupak kompleksan. Ako bolesnik i preživi zahvat, postoji mogućnost postoperativnih komplikacija, kao i pogoršanja MDS-a. Iako je MDS u naše bolesnice bio stabilan više od 6 godina, srčano popuštanje uzrokovano promjenama na srčanim zalistcima znatno je smanjilo kvalitetu njezina života.

Dosad nije objavljena nijedna veća studija s prikazom liječenja bolesnika s MDS-om kod kojih je izveden kardiokirurški zahvat. Taguchi i suradnici objavili su pregledni rad koji je pokazao da je kardiokirurški zahvat dosad učinjen u samo 13 bolesnika s MDS-om.[18] Uglavnom su to bile aortokoronarne premosnice. Objavljeni su i pojedinačni prikazi bolesnika s kirurškim zahvatima zamjene aortalne ili mitralne valule.[9–18] Dayyani i suradnici analizirali su najčešće uzroke smrti bolesnika s MDS-om u skupini od 273 bolesnika s MDS-om niskog rizika i zaključili da su to najčešće infekcije (38%), transformacija u akutnu mijeloičnu leukemiju (15%) te krvarenja (13%).[19] Nekoliko je studija analiziralo perioperativni mortalitet i morbiditet pri kardiovaskularnim operacijama te je pokazano da je morbiditet veći kod trombocitopenije (trombociti $< 50 \times 10^9$/L), u starijih od 60 godina te pri hitnom kirurškom zahvatu kada se bolesnika ne može odgovarajuće pripremiti.[20]

Iako je neutropenija vjerojatno glavni predisponirajući čimbenik, mogući uzrok infekcija jest i preopterećenje željezom zbog transfuzija eritrocita. Višak slobodnog željeza narušava prirodnu otpornost na infekcije putem složenih mehanizama uključujući inhibiciju IFN-gama, TNF-alfa, IL-12, stvaranje dušikova oksida i oštećenje funkcija makrofaga, neutrofila i T-stanica.[21,22] Još nema jasnog stajališta o primjeni čimbenika rasta granulocita (G-CSF) u profilaksi i liječenju infekcija kod bolesnika s MDS-om, a dosadašnje preporuke odnose se na primjenu G-CSF-a kod bolesnika niskog i intermedijarnog rizika prema R-IPSS-u.[3,19]

Poremećaji koagulacije, s trombocitopenijom ili bez nje, česti su u bolesnika s MDS-om. Vrijednost trombin-antitrombinskog kompleksa, koji je udružen s kroničnom aktivacijom koagulacije, viša je u bolesnika s MDS-om, kao i disfunkcija trombocita iako broj trombocita može biti normalan.[23] Poremećaj koagulacije pri kardiokirurškim zahvatima uglavnom je uzrokovan kontaktom krvi s komponentama u krugu izvantjelesne cirkulacije aktiviranjem više sustava, uključujući trombocite i kalikrein-kininski sustav.[24]

Zaključak

Kirurški zahvati kod bolesnika s MDS-om velik su izazov, jer su anemija, trombocitopenija i neutropenija kao osnovne značajke sindroma vodeći uzrok infekcija i krvarenja tijekom zahvata te infektivnih komplikacija nakon njega.

Multidisciplinarnom suradnjom i timskim radom hematologa, kardiologa, kardiokirurga i ostalih koji su uključeni u preoperativnu i postoperativnu skrb za bolesnika s MDS-om kirurški se zahvat može izvesti svodeći pritom rizik od komplikacija na najnižu razinu.

LITERATURA

1. *Tefferi A, Vardiman JW.* Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2009;361(19):1872–85.
2. *Cazzola M, Malcovati L.* Myelodysplastic syndromes – coping with ineffective hematopoiesis. N Engl J Med 2005;352(6): 536–8.
3. *Gredelj Šimec Nj, Kaić G, Škrtić A i sur.* Smjernice za dijagnozu i liječenje bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom. Liječ Vjesn 2017;139:1–11.
4. *Arber DA, Orazi A, Hasserjian R i sur.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391–405.
5. *Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J i sur.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120(12):2454–65.
6. *Yamagishi T, Fuse K, Saito T i sur.* Successful coronary bypass grafting for a patient with myelodysplastic syndrome: a case report. Surg Today 1996;26:740–3.
7. *Miyagi Y, Yamauchi S, Suzuki S i sur.* Investigation of coronary artery bypass grafting for a patient with myelodysplastic syndrome. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2001;7:250–3.

8. *Cavolli R, Uymaz B, Memishaj S, Kaja K, Ozerdem G.* A rare case of left main coronary stenosis and neutropenia treated with G-CSF prior to CABG. Thorac Cardiovasc Surg 2010; 58:488–9.
9. *Kurisu K, Ochiai Y, Kajiwara T, Tominaga R.* Successful aortic valve replacement in severe pancytopenia related to myelodysplastic syndrome. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2003;51: 77–80.
10. *Daitoku K, Fukuda I, Kitagawa R i sur.* Aortic valve replacement in a patient with myelodysplastic syndrome and interstitial pneumonia. Circ J 2007;71:1826–8.
11. *Tanaka K, Kanemitsu S, Tanaka J, Suzuki H, Kinoshita T.* Successful replacement of aortic valve using a stentless porcine valve in a patient with myelodysplastic syndrome. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2008;14:123–5.
12. *Okonogi N, Mohara J, Izumi T i sur.* A case of aortic valve replacement in a patient with myelodysplastic syndrome and aortic valve stenosis. J Jpn Surg Assoc 2010;71:2825–9.
13. *Gangwani AL, Hamid M, Naz F.* Aortic valve replacement in a patient with pancytopenia secondary to myelodysplastic syndrome. J Pak Med Assoc 2014;64:207–9.
14. *Ramlawi B, Gammie JS.* Mitral valve surgery: current minimally invasive and transcatheter options. Methodist Debakey Cardiovasc J 2016;12:20–6.
15. *Omoto T, Hirota M, Ishikawa N, Tedoriya T.* Mitral valve repair in a patient with myelodysplastic syndrome. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2011;17:614–7.
16. *Okamura T, Kou E, Akaogi T i sur.* A case report of mitral valve replacement in a patient with MDS and mitral valve regurgitation. Heart (Japanese) 1999;31:33–5.
17. *Yamashiro S, Kuniyoshi Y, Koja K i sur.* Investigation of mitral valve replacement in a patient with mitral valve stenosis who complicated with myelodysplastic syndrome and left atrial thrombosis. Jpn J Cardiovasc Surg 2002;31:418–21.
18. *Taguchi T, Hiroyuki N, Kurose K i sur.* Minimally invasive mitral valve repair via right mini-thoracotomy in patient with myelodysplastic syndrome. J Cardiothorac Surg 2018;13:45.
19. *Dayyani F, Conley AP, Strom SS i sur.* Cause of Death in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome. Cancer 2010;116(9):2174–9.
20. *McNally ME, Malhotra L, Bloomston M, Schmidt CR.* Perioperative mortality in patients with myelodysplastic syndrome. J Surg Oncol 2012;106(1):46–50.
21. *Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C.* Infections in myelodysplastic syndromes. Haematologica 2012;97:1459–70.
22. *Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, Ward CG.* Natural resistance, iron and infection: a challenge for clinical medicine. J Med Microbiol 2006;55(3):251–8.
23. *Bryan J, Jabbour E, Prescott H, Kantarjian H.* Thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndromes. Semin Hematol 2010;47:274–80.
24. *Sniecinski RM, Chandler WL.* Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 2011; 113(6):1319–33.

