

- 387 Uvodnik
- 389 Intervencijska radiologija – *Miloš Šurlan*
- 401 Računalniško tomografsko vodena perkutana transtorakalna igelna biopsija in radiofrekvenčna ablacija pljučnih lezij – *Igor Kocijančič, Jernej Vidmar*
- 411 Vloga intervencijske radiologije pri zdravljenju sprememb aorte – *Dimitrij Kuhelj*
- 419 Vloga intervencijske radiologije pri zdravljenju periferne arterijske bolezni – *Dimitrij Kuhelj*
- 427 Perkutana embolizacija portalne vene pred desno hepatektomijo – predstavitev primera – *Rok Dežman, Peter Popovič*
- 437 Transjugularni intrahepatični portosistemski spoj – *Peter Popovič*
- 449 Vloga radiologije v diagnostiki in zdravljenju jetrnoceličnega karcinoma – *Peter Popovič*
- 467 Intervencijska uro radiologija – *Pavel Kavčič*
- 475 Perkutani intervencijski posegi na mišično-kostnem sistemu – *Vladka Salapura*
- 487 Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti fiksne kombinacije perindopрила in amlodipina (Amlessa®) v zdravljenju arterijske hipertenzije in vpliva dodatnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni na bolnikovo zavzetost za zdravljenje (COMPLIANT) – *Danica Rotar Pavlič, Teja Kitak, Breda Barbič-Žagar*
- 497 Diagnostični izziv
- 501 Poročila
- 503 Novice
- 515 Seznam diplomantov
- 517 Navodila avtorjem
- 523 Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Rok Kučan

ODGOVORNA UREDNICA

Hana Zavrtanik

TEHNIČNI UREDNIKI

Valentina Ahac, Tjaša Gortnar,
Sara Kukman, Urban Neudauer

UREDNIŠKI ODBOR

Tjaša Divjak, Matej Goričar, Kristina
Jevnikar, Vanesa Koračin, Nik Krajnc,
Irena Krapež, Klemen Lovšin, Andraž
Nendl, Jure Puc, Lana Vodnik, Nika
Vrabič

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

LEKTOR ZA ANGLEŠKI JEZIK

Kristijan Armeni

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Nonparel d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Ajda Zelič

MEDICINSKE RAZGLEDE

ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS

Revija izhaja štirikrat letno v 2.100 izvodih.

Cena izvoda je **6 €**, za študente **4 €**, za ustanove **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2016

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerimkoli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

- 387 Uvodnik
- 389 Intervencijska radiologija – *Miloš Šurlan*
- 401 Računalniško tomografsko vodena perkutana transtorakalna igelna biopsija in radiofrekvenčna ablacija pljučnih lezij – *Igor Kocijančič, Jernej Vidmar*
- 411 Vloga intervencijske radiologije pri zdravljenju sprememb aorte – *Dimitrij Kuhelj*
- 419 Vloga intervencijske radiologije pri zdravljenju periferne arterijske bolezni – *Dimitrij Kuhelj*
- 427 Perkutana embolizacija portalne vene pred desno hepatektomijo – predstavitev primera – *Rok Dežman, Peter Popovič*
- 437 Transjugularni intrahepatični portosistemski spoj – *Peter Popovič*
- 449 Vloga radiologije v diagnostiki in zdravljenju jetrnoceličnega karcinoma – *Peter Popovič*
- 467 Intervencijska uroradiologija – *Pavel Kavčič*
- 475 Perkutani intervencijski posegi na mišično-kostnem sistemu – *Vladka Salapura*
- 487 Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti fiksne kombinacije perindopрила in amlodipina (Amlessa®) v zdravljenju arterijske hipertenzije in vpliva dodatnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni na bolnikovo zavzetost za zdravljenje (COMPLIANT) – *Danica Rotar Pavlič, Teja Kitak, Breda Barbič-Žagar*
- 497 Diagnostični izziv
- 501 Poročila
- 503 Novice
- 515 Seznam diplomantov
- 517 Navodila avtorjem
- 523 Guidelines for Authors

UVODNIK

*V mladih brezah tiha pomlad,
v mladih brezah gnezdijo sanje –
za vse tiste, velike in male,
ki še verjejo vanje.*

Spoštovane bralke in bralci,

uvodoma zapisana kitica Minattijeve pesmi odraža miselnost, za katero sem prepričan, da je bila daljnega leta 1961 skupna peščici nadobudnih študentov medicine, ki so izdali prvo številko Medicinskih razgledov – takratnega glasila Združenj študentov Medicinske fakultete v Ljubljani in Višje stomatološke šole v Mariboru. Kot mlade breze so imeli sanje, da bi tudi v slovenskem medicinskem prostoru imeli stalen vir strokovne in študijske medicinske literature. Od takrat je izšlo že več kot 200 števil in Medicinski razgledi so iz študentskega glasila dozoreli v strokovno recenzirano medicinsko revijo. Omenjeno kitico sem prebral tudi v uvodnem nagovoru na dobrodelni večerji, ki smo jo organizirali ob letošnji 55. obletnici revije. Več o dogodku si lahko preberete na koncu te številke. Tekom let številne generacije »razgledovcev« stremimo k uresničevanju svojega poslanstva in si prizadevamo ohranjati tradicionalno odličnost, po kateri Medicinski razgledi slovijo že 55 let. Pri ustvarjanju revije je sleherni dosedanji in sedanji urednik pustil svoj pečat, kot delček mozaika, ki vztrajno nastaja ter se veča, in prepričan sem, da bo temu še dolgo tako.

Od svojevrstnih, skoraj uporniških začetkov Medicinski razgledi vztrajno sledimo toku časa in tehnološkega napredka. Temu priča tudi dejstvo, da je letošnja 4. številka posvečena prispevkom iz področja intervencijske radiologije, ki doživlja razcvet v medicini sodobnega časa. Poleg tega se je pred časom porodila ideja, da bi tudi Medicinske razglede privedli do elektronske oblike (t. i. e-revije) in jih s tem postavili ob bok svetovno znanim sodobnim medicinskim publikacijam.

Mobilna aplikacija za pametne telefone bo po našem mnenju pomembno približala medicinsko literaturo širši strokovni javnosti, predvsem mlajšim generacijam študentov medicine. Ravno za slednje smo aplikaciji poleg pomembnih novic iz uredništva dodali oporne točke za anamnezo in status ter pregled normalnih laboratorijskih vrednosti. Najpomembnejše pa je to, da bo aplikacija našim uporabnikom kjerkoli in kadarkoli omogočala neomejen dostop do elektronskih oblik vseh člankov, ki so bili objavljeni v reviji.

Ob koncu uvodnika dovolite, da vam zaželim obilo bralnih užitkov, predvsem pa mirne in srečne božično-novoletne praznike ter vse dobro v prihajajočem novem letu!

Rok Kučan,
glavni urednik

Miloš Šurlan¹

Intervencijska radiologija

Interventional Radiology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: intervencijska radiologija, znotrajilni posegi, nežilni posegi

Intervencijska radiologija je del radiologije, ki uporablja radiološke diagnostične postopke za vodenje minimalno invazivnih posegov v postopkih zdravljenja. V prispevku je prikazan razvoj intervencijske radiologije, ki se je razvila iz diagnostične radiologije kot posledica njenega ustvarjalnega in hitrega razvoja na področju ločljivosti slike, hitrosti slikovnega prikaza, računalniške obdelave podatkov in anatomskega prikaza v treh dimenzijah. Prikazana je tudi vloga sodobnega radiologa, ki je aktivno vključen v proces zdravljenja, ne samo v diagnostiko. Ob dobrem poznavanju radiološke diagnostike in izvajanju posegov intervencijske radiologije potrebuje radiolog tudi primerno klinično znanje in izkušnje za odločanje ali soodločanje o izbiri načina zdravljenja in spremljanju bolnika po njem. Le tako lahko ustrezno sodeluje z zdravniki drugih kliničnih strok pri vodenju in reševanju zapletenih kliničnih problemov. V prispevku je predstavljena tudi priprava bolnika na poseg, od razlage pomena posega, pričakovanega izhoda, možnosti zapleta vse do njegovega reševanja, kar je pogoj za pisno privoljenje bolnika, svojca ali starša na poseg. Med posegom je potrebno dobro sodelovanje bolnika, ki mora biti pomirjen in ne sme čutiti bolečine. Večino posegov izvajamo v lokalni anesteziji in včasih v zmerni sedaciji. Predstavljeni so pogoji za izvedbo posega in načela izvedbe znotrajilnih in nežilnih posegov.

ABSTRACT

KEY WORDS: interventional radiology, endovascular procedures, non-vascular procedures

Interventional radiology is a part of radiology that uses diagnostic radiologic methods to guide minimally invasive treatment procedures. The article describes the development of interventional radiology that emerged from diagnostic radiology as a consequence of its creative and fast development in the field of image resolution, the speed of image display, computerised data analysis and display of three-dimensional anatomy. The role of modern radiologist, actively included in the treatment procedure, is also shown. In addition to good knowledge of diagnostic radiology and skilled performance of interventional procedures, interventional radiologist also needs proper clinical knowledge and skills to decide or co-decide on the appropriate treatment and follow-up method. Only in this way, a competent cooperation with doctors of other clinical professions can be achieved to guide and solve complex clinical problems. The article also shows patient preparation for the procedure, which includes explanation of the procedure, the expected

¹ Prof. dr. Miloš Šurlan, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; milos.surlan@guest.arnes.si

outcome, possible complications and their management, all of which is necessary for the patient's written consent. In addition to being calm and free of pain, it is important the patient cooperates sufficiently during the procedure. The majority of procedures are performed under local anesthesia and sometimes moderate sedation. The conditions for procedure performance and principles of endovascular and non-vascular procedures are presented.

UVOD

Uvedba elektronskega ojačevalca rentgenske slike, avtomatskega izmenjevalca in razvijalca filmov ter uporaba manj osmolarnih jodnih kontrastnih sredstev so omogočili razvoj invazivne radiološke diagnostike in z njo začetek intervencijske radiologije (IR). Tako je bil omogočen prikaz srčnih votlin in krčenja srčne stene, možna je bila tudi ocena delovanja zaklopk in dinamike pretoka krvi v žilah ter srcu. Temu so sledile izboljšave kakovosti katetrov in vodilnih žic ter drugih pripomočkov z manjšo invazivnostjo in trombogenostjo (1–3). V 70. letih 20. stoletja so se v radiologijo začele uvajati nove diagnostične možnosti, kot so UZ, digitalna subtrakcijska angiografija (DSA), CT, računalniška tomografija z angiografijo (angl. *computed tomography angiography*, CTA) in nekoliko kasneje MRI ter magnetna resonanca z angiografijo (angl. *magnetic resonance angiography*, MRA) s paramagnetnim kontrastnim sredstvom in bolnikom prijaznejšim neionskim jodnim kontrastnim sredstvom (2). Skupaj z radiološko slikovno diagnostiko se je hkrati ves čas razvijala tudi IR srčno-žilnega in drugih organskih sistemov. Iz razvijajoče se nove veje radiologije sta se nato postopno organizacijsko in strokovno razvili intervencijska kardiologija in invazivna nevroradiologija. IR se je uveljavila tudi pri zdravljenju malignih tumorjev, tako da se je znotraj stroke oblikovalo novo poimenovanje, intervencijska onkologija (2).

Posege IR v grobem delimo na znotrajžilne in nežilne. Najpogostejši znotrajžilni

posegi so perkutana transluminalna angioplastika (PTA), postavitve žilnih opornic, tromboliza s perkutano mehanično trombektomijo, embolizacija in kemoembolizacija, postavitve vena kava filtrov ter žilnih in aortnih protez (2, 4–13). Med nežilne posege uvrščamo perkutane biopsije in drenaže, kot sta perkutana nefrostoma (PNS) in perkutana transhepatalna biliarna drenaža (PTBD), perkutane metode zdravljenja tumorjev, kot so radiofrekvenčna ablacija (RFA), krioblacija, elektroporacija in mikrovalovna ablacija, ter posege na mišicah in kosteh, kot sta vertebroplastika in njena novejša različica kifoplastika (2, 14–19).

Najpomembnejši pionirski prispevki v IR na svetovni ravni so dela Sven-Irina Seldingerja, Charlesa Dotterja in Andreasa Grüntziga (1–3, 19). Seldinger je leta 1953 uvedel preprost in varen postopek uvajanja katetrov v svetlino žil s punkcijo skupne stegenske arterije z iglo, kar je omogočilo razvoj srčno-žilne diagnostike in kasneje znotrajžilnega zdravljenja. Dotter je uvedel možnost širjenja kroničnih zožitev in zapor arterij s katetrom, pri svežih zaporah pa je leta 1964 uvedel lokalno dovajanje trombolitika streptokinaze skozi kateter do strdka. Grüntzig je leta 1974 uvedel balonski kateter z dvojnimi kanaloma za širjenje zožitev in kroničnih zapor arterij ter omogočil znotrajžilno zdravljenje celotnega srčno-žilnega sistema. Invazivno radiološko diagnostiko in prve srčno-žilne posege je v klinično prakso na Slovenskem uvedel Ivo Obrez.

VLOGA INTERVENCIJSKEGA RADIOLOGA PRI VODENJU BOLNIKOV

Z razvojem IR se je spreminjala tudi vloga radiologa, ki je razen v diagnostiki postal aktiven tudi v zdravljenju z metodami IR. V novi vlogi radiolog poleg diagnostike izvaja terapevtske posege, soodloča o indikacijah, seznanja bolnike s posegi, pregleduje zdravstveno dokumentacijo, odloča o protibolečinski zaščiti in uporabi pomirjeval. Usposobljen in opremljen je za reševanje morebitnih zapletov med posegom in po njem. Skrbi za bolnika vse do odhoda na klinični oddelek. Bolnike z večjim tveganjem obišče na kliničnem oddelku tudi po posegu in svetuje ali osebno sodeluje pri reševanju poznih zapletov, kot so na primer krvavitve. Radiolog mora biti pred posegom seznanjen z laboratorijskimi izvidi bolnika, predvsem z izvidi testov strjevanja krvi, ki v običajnih okoliščinah ne smejo biti starejši od tedna dni, v primerih krvnega obolenja ali jemanja zdravil proti strjevanju krvi pa ne več kot 24 ur. Pomembna pokazateljica stanja strjevanja krvi sta mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (angl. *international normalised ratio*, INR) $< 1,5$ in število trombocitov > 100.000 (2).

PRIPRAVA BOLNIKA NA POSEG

Poseg je možno izvesti samo ob pridobitvi bolnikovega pisnega privoljenja ob upoštevanju vseh etičnih in zakonsko določenih predpisov. Običajno bolnik pisni pristanek podpiše že na kliničnem oddelku ali po pojasnilnem pogovoru z radiologom. V primeru opravilne nezmožnosti privoljenje podpiše najbližji sorodnik, pri otroku eden izmed staršev. Vsi posegi se izvajajo v aseptičnih pogojih in lokalni ali splošni anesteziji. Od radiologa se zahteva ustrezna usposobljenost za izvedbo posega kot tudi reševanje nepredvidenih zapletov med posegom in po njem. Med izvedbo posegov IR je potrebno dobro sodelovanje bolnikov,

ki morajo biti pomirjeni in ne smejo čutiti bolečine. Le manjši del posegov opravimo v splošni anesteziji, večino izvedemo v lokalni anesteziji ob ustrezni pripravi bolnika, kar dosežemo s pogovorom, dajanjem protibolečinskih sredstev in pomirjeval. Za analgezijo najpogosteje uporabljamo lokalni anestetik, 1–3 % raztopino lidokaina ali ksilokaina. Največja priporočena doza za 70-kilogramskega bolnika je 20 ml (2, 19). V primeru hujših bolečin uporabljamo tudi opioidne analgetike, pri čemer je potrebna previdnost, ker lahko povzročimo od odmerka odvisne neželene učinke (depresija dihanja in znižanje krvnega tlaka). Zdravilo dajemo počasi, intravenozno, običajno preko postavljenega venskega kanala, pri čemer je količina odvisna od obsega bolečine in možnih neželenih učinkov. Sedacijo s pomirjevali izvajamo oralno ali intravenozno. Oralno jo izvajamo z diazepamom, temazepamom ali midazolaminom, in to pri pričakovano bolečih posegih in nemirnem bolniku. Diazepam običajno dajemo noč pred posegom, medtem ko temazepam uro pred načrtovanim posegom. Intravenozno sedacijo izvaja anesteziolog, kadar je treba doseči sprostitvev bolnika ob ohranjeni odzivnosti. Ob tem na monitorju skrbno beležimo bolnikove vitalne znake, prav tako je treba dovajati tudi kisik po maski.

IZVEDBA POSEGA

Posege izvajamo na rentgenski mizi z DSA ali s pomočjo UZ, CT ali MRI v aseptičnih pogojih. Poseg na žilah običajno začnemo s palpatorno punkcijo arterije ali vene skozi kožo v lokalni anesteziji (4). Pri posegih na drugih organskih sistemih (votli sistem ledvice, žolčni vodi, tekočinske kolekcije, tumorji) pa perkutano punkcijo vodimo z eno od radioloških slikovnih metod, največkrat z UZ (2). Katetre, potrebne za zdravljenje bolezenskih procesov v različnih organskih sistemih, uvajamo po vodilni žici, pod nadzorom rentgenske diaskopije in kontrastnih sredstev.

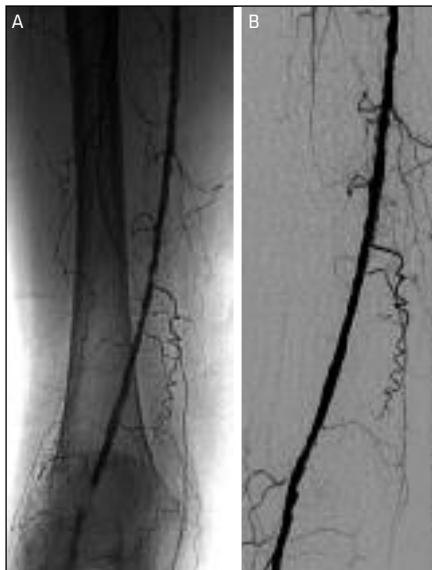
ZNOTRAJŽILNO ZDRAVLJENJE

Metoda temelji na perkutanem pristopu skozi arterijo. V arterijski sistem vstopamo s perkutano punkcijo spodnje tretjine ene od skupnih stegenskih arterij, če tega ne preprečujejo zapore ali pooperativne spremembe. Drugo najpogostejše vstopno mesto je podpazdušna arterija, največkrat leva. Izvajamo ga, če stegenski pristop ni možen in če pričakujemo boljši rezultat. Poseg začnemo z lokalno anestezijo ter punkcijo arterije s Seldingerjevo iglo debeline 18 gauge in dolžine 8 cm z mandrenom (1, 2, 4, 5). Skozi iglo uvedemo vodilno žico, preko katere uvedemo žilno uvajalo s hemostatsko zaklopko na plastičnem razširjevalcu, s katerim razširimo vstopno mesto v steni žile. Nato skozi žilno uvajalo po vodilni žici uvedemo kateter v tarčno arterijo.

Perkutana transluminalna angioplastika

Znotrajžilno najpogosteje zdravimo zožitve in krajše kronične zapore arterij zaradi ateroskleroze (slika 1). PTA-posegi z žilnimi opornicami ali brez njih se po arterijskih področjih med sabo delno razlikujejo. Razlike so glede na namen posega, potreben radiološki prikaz, način izvedbe, možnost zapletov ter glede na takojšnje in dolgoročne rezultate. Periferno arterijsko okluzivno bolezen (PAOB), povzročeno s trombozo, zdravimo najprej z lokalno trombolizo in/ali trombektomijo, nato še s PTA ali s PTA in žilno opornico. Mehanizem širjenja svetline arterije pri PTA je širitev žile na mestu zožitve s pritiskom napolnjenega balona ob podpori pretoka krvi. Med širjenjem v arteriosklerotičnih oblogah nastanejo razpoke, saj plaki niso stisljivi in jih ni mogoče raztegniti. Razpoke v oblogah in omejene disekcije v steni arterije, vidne pri arteriografiji ali znotrajžilnem UZ, so normalen izid, če ne motijo pretoka. Če zožitev povzroči ekscentrična obloga, se med širitvijo razpoke v plakih večinoma ne pojavijo. Raztegne se le neprizadeti del žilne stene, ki os-

tane raztegnjen zaradi delne izgube raztegljivosti medije žilne stene. Adventicija je odporna na raztezanje, ker je večinoma zgrajena iz kolagena. Nepoškodovana adventicija zagotovi ohranitev žilne svetline oz. preprečuje, da bi se med PTA le-ta pretrgala. Balon katetra za širjenje svetline postavimo natančno v zožitev ali zaporo, kar nam omogočajo kovinske oznake na obeh koncih balona. Balon polnimo z razredčenim kontrastnim sredstvom, da ga vidimo na rentgenski presvetlitvi. Polnimo ga z visokotlačno brizgalko z manometrom za kontrolo tlaka. PTA običajno izvajamo z delovnim pritiskom v balonu med 4 in 8 bari. Balon prenese navadno tudi za tretjino višji pritisk. Visokotlačni baloni prenesejo tlak 20–30 barov brez nevarnosti, da bi se deformirali ali počili (2–4, 20). Običajni balon za PTA ima premer od 1,5 do 14 mm in je dolg od 20 do 250 mm (2, 4). Velikost izberemo na osnovi meritev žile in lezije s pomočjo CTA, MRA in DSA (21, 22).



Slika 1. Perkutana transluminalna angioplastika femoropoplitealnega segmenta. Kratka zapora femoropoplitealnega segmenta, prikazana z arteriografijo (A). Kontrolna angiografija pokaže dobro prehodno arterijo (B).

Žilne opornice

Uvedba žilnih opornic (angl. *stent*) je pomembno izboljšala varnost in učinkovitost znotrajžilnega zdravljenja kronične ishemijske. Žilna opornica je kovinska mrežica, ki kot vložek v žili z notranje strani nudi oporo žilni steni za ohranitev pretoka. Lahko je samoraztezna (navadno iz nitinola) ali na balonu (jeklena ali iz kobaltove in kromove zlitine). Opornica naj vsebuje čim manj kovine, da po prekritju s fibrinom in endotelijem ne povzroča zožitve ali zapore žile. Ideja za izdelavo žilnih opornic je nastala iz potrebe po reševanju zapletov in slabih izhodov PTA, kot so zaporna disekcija, velik ostanek zožitve in hitra ponovna zožitve. Sčasoma so se ob teh drugotnih indikacijah izoblikovale primarne indikacije za vstavljanje opornic pri ekscentričnih zožitvah, zožitvah na ustju in razcepišču arterij ter vse več tudi za daljšo prehodnost arterij po PTA (2, 8, 20, 23). Z uporabo opornic in balonov, prevlečenih z zdravili (angl. *drug eluting*), ki zavirajo hiperplazijo nove intimne nad razpokami v plakih, in endotelnim prekritjem opornice, se prehodnost arterij še izboljšuje. Raziskave, ki potekajo na področju opornic, so usmerjene v izdelavo biološko razgradljivih opornic (20, 23).

Perkutana trombektomija

Perkutana trombektomija je odstranjevanje strdkov z mehanično razgradnjo in vsrkavanjem strdka iz žile skozi kateter (10–12). Poteka ročno s pomočjo večje brizge ali motorja. Namen posega je skozi kateter odstraniti strdek pri akutni in subakutni ne preveliki arterijski trombozi, predvsem če lokalna tromboliza ni izvedljiva, ni uspešna ali traja predolgo. Svež, relativno majhen strdek na mestu PTA je mogoče skozi kateter odstraniti hitro in brez težav. Starejši, večji in deloma že na žilno steno pritrjen strdek je treba prej delno razgraditi z lokalnim dovajanjem trombolitika. Obratno lahko z vsrkavanjem strdkov skozi kateter pospešimo predolgo trajajočo razgradnjo strdka z lokalno trombolizo (2).

Zdravljenje z znotrajžilno protezo

Znotrajžilne proteze (angl. *stent graft, endoprothesis*) so nastale z združevanjem žilnih opornic in sintetičnih žilnih protez. Oporni del je iz nitinola ali nerjavečega jekla, proteza (srajčka) pa iz tkanin: iz dakrona, poliestra ali politetrafluoretilena (PTFE) (2, 13). Znotrajžilno zdravimo z znotrajžilnimi protezami aortne (trebušno anevrizmo in anevrizmo descendentnega dela prsne aorte) ter arterijske anevrizme, ki jih kot bolezen žilne stene najpogosteje povzroča dilatativna oblika ateroskleroze. Z žilno protezo zdravimo simptomatske in asimptomatske aortne anevrizme: simptomatske zaradi pritiska na sosednje organe ali zaradi življenjsko ogrožajočih ruptur s krvavitvijo, asimptomatske pa zaradi velikosti in hitre rasti z grožnjo raztrganja. Z znotrajžilnimi protezami poleg anevrizem zdravimo tudi psevdoanevrizme in visokopretočne arterijsko-venske povezave in fistule, disekcije aorte tipa B ter krvavitev iz večjih in srednje velikih arterij ali ven (13, 21, 24–26).

Najpogostejši zaplet zdravljenja aortne anevrizme z endoprotezo je zgodnje ali pozno puščanje v anevrizmatsko vrečo (angl. *endoleak*). Poznamo štiri vrste puščanj, ki jih v primerih, da so simptomatski, zdravimo z embolizacijo ali premoščanjem s pomočjo proteznega podaljška (21, 26). V primeru, da to ni uspešno, pa lahko puščanje zdravimo operativno.

Znotrajžilni posegi na venah

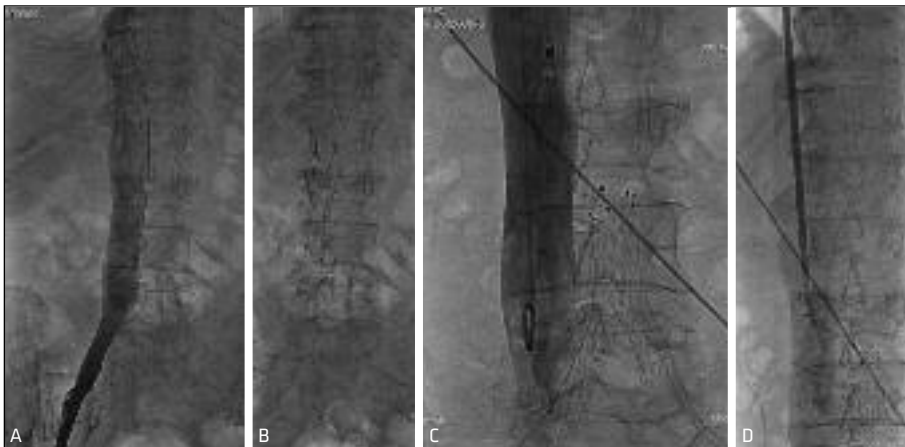
Število posegov intervencijske radiologije na venah narašča. Najpogosteje izvajamo PTA-zožitve dializne arterijsko-venske fistule za podaljševanje njenega delovanja in zmanjšanja izgube ven s prehitro izdelavo novih fistul in PTA-zožitve ali zapore ileofemoralne vene, ki je pogosto vzrok venskega popuščanja spodnjih udov (27, 28). Zadnje čase se vse bolj uveljavlja znotrajžilno zdravljenje z embolizacijo testikularne vene pri simptomatskih varikokelah in

z embolizacijo ovarialnih ven in/ali medeničnih ven pri bolnicah s pelvičnim kongestivnim sindromom (slika 2) (2). Podobno kot na arterijski strani lahko skozi kateter



Slika 2. Embolizacija varikokele pri mlajšem bolniku z bolečinami v levem modu. Selektivna venografija potrdi razširjeno levo testikularno veno z obrnjenim pretokom (A). Kontrolna venografija po embolizaciji s spiralam in zaprtjem obrnjenega toka (B).

drobimo in z vsrkavanjem odstranjujemo strdke pri globoki venski trombozi in masivni pljučni emboliji (11, 12). Pljučno embolijo preprečujemo s postavljanjem filtra v spodnjo votlo veno, ki ustavi v venski krvi plavajoče strdke (slika 3). Filter za votlo veno ima običajno obliko dežnika, zgrajen pa je iz nerjavečega jekla ali titinola (29). Po sprostitvi iz katetra se razpre in s kavlji oprime stene spodnje votle vene pod vtokom ledvičnih ven. Filter je odprt navzdol, v zgornjem delu v obliki kupole pa se ustavljajo strdki. Nad kupolo filtra je kavelj, ki ga v primerih indikacije za začasno vstavev pri odstranjevanju primemo z zanko in ga odstranimo (2, 29). Znotrajžilno lahko kanaliziramo zaporo zgornje votle vene in začasno ali trajno saniramo venski zastoj na vratu in glavi, ki ga v 90 % povzročijo maligni tumorji v medpljučju. Življenje ogrožajočo vensko krvavitev iz varic požiralnika pri hipertenziji v sistemu portalne vene, ki jo povzroči ciroza jeter, preprečimo s transjugularnim intrahepatalnim portosistemskim spojem (TIPS), ki za dlje časa prestavi nevarnost krvavitve z odvodom dela krvi neposredno iz portalne vene v sistemske vene (30, 31).



Slika 3. Preprečevanje pljučne embolije s postavitvijo vena kava filtra. Venografija: transfemoralni pristop (A). Postavitve vena kava filtra pod vtočiščem ledvičnih ven (B). Kavografija pred odstranitvijo filtra: transjugularni pristop (C). Odstranitev filtra (D).

Embolizacija

Z embolizacijo in dovajanjem zdravil skozi kateter v arterijo radiologi izvajamo potrebna zapiranja arterij in nadzor toka krvi. Z embolizacijo arterije najpogosteje ustavljamo življenjsko nevarne krvavitve ali povzročamo ishemijo za zaviranje rasti tumorja (25, 32–36). Embolizacijo izvajamo kolikor je mogoče selektivno, da ne povzročamo nepotrebne ishemije zdravih struktur. Skozi vodilni kateter, po posebno oblikovani in s hidrofilno snovjo prevlečeni žici, ki ima zelo majhen premer, dovedemo manjši kateter (mikrokateter) s svetlino premera 0,9–1 mm. Konica katetra mora biti čim bližje mestu bolezenske spremembe. Žile lahko zapiramo s trdimi delci ali s tekočimi sredstvi in sredstvi, ki se v žili strdijo in lepijo na žilno steno. Delimo jih na trajna in začasna, zadnja se s časom razgradijo. Srednje velike in manjše žile največkrat trajno zapremo z večjimi in manjšimi kovinskimi spiralami. Majhne arterijske veje emboliziramo z mikroembolizacijskimi delci ali s čistim alkoholom, da bi dosegli čim večjo nekrozo tumorskega tkiva. Mikroembolizacijska sredstva so drobni delci nepravilnih ali sferičnih oblik iz ivalona, polivinilalkohola (PVA), delcev želatine in embosfere. Tekoča embolizacijska sredstva so lepila, oniks, sklerozirajoča sredstva in čisti alkohol (25, 32). Embolizacijo prilagodimo namenu. Če je to ustavitev krvavitve, emboliziramo žilo, ki je vir krvavitve, ali žilo, ki največ prispeva h krvavitvi. Za tumorje se priporoča embolizacija žilnega obrobja in zaprtje čim več žil, ki prehranjujejo tumor. Maligne tumorje in miome maternice emboliziramo z mikroembolizacijskimi delci. Tumorje ledvic večinoma emboliziramo s čistim alkoholom. Za visoko pretočne arterijsko-venske malformacije uporabljamo več vrst embolizacijskih sredstev, katerih cilj je zmanjšati pretok in bolnikove težave zaradi volumske preobremenitve srca. Poporodne krvavitve ustavimo z začasnimi embolizacijskimi sredstvi (že-

latina). Arterijsko-vensko fistulo trajno zapremo s primerno velikimi kovinskimi spiralami, včasih lahko povezave izključimo z znotrajžilno protezo. Krvavitve iz prebavil in pljuč, ki niso dostopna endoskopskemu nadzoru, ustavimo s selektivno embolizacijo, največkrat z mikrospiralami skozi mikrokateter. Z njimi skozi mikrokateter rutinsko in vse bolj uspešno emboliziramo in iz pretoka izključujemo anevrizme na možganskih arterijah, ki bolnike ogrožajo zaradi možnosti življenjsko nevarnih subarahnoidnih krvavitev. Emboliziramo tudi že krvaveče anevrizme, vendar z večjim tveganjem za zaplete (2, 25). Prvi pogoj za selektivno natančno uvajanje mikrokatetrov ter varno in uspešno izvajanje posegov je dober radiološki slikovni prikaz s tehnologijo visoke ločljivosti s prikazom tudi v 3D-rekonstrukcijah. K reševanju resnih kliničnih stanj pri topih poškodbah in/ali politravmah lahko radiologi pomembno prispevamo s posegi IR. Vzroki teh stanj so najpogosteje težko dostopna mesta krvavitve, poškodbe žil s krvavitvijo ali disekcijo in trombozo ter trombembolijo. Ti bolniki so največkrat hemodinamsko nestabilni in imajo moteno strjevanje krvi, kar onemogoča odprto kirurško popravo poškodb. Hitra ustavitev krvavitve z malo invazivnim posegom bolniku prihrani veliko transfuzijo krvi, ki je zaradi motenega strjevanja krvi pri hemodinamski stabilizaciji bolnika omejeno učinkovita ali neuspešna. Krvavitev največkrat ustavimo z embolizacijo krvaveče žile skozi kateter ali z vstavitvijo žilne proteze, kadar je krvaveča žila večja. Notranjo poškodbo žile (razslojitev stene) z možnostjo zaprtja pretoka ali razvoja lažne anevrizme, ki grozi z za življenje nevarno krvavitvijo, lahko na manjših žilah saniramo z žilno opornico, na večjih žilah z žilno protezo in na aorti z aortno protezo.

INTERVENCIJSKA ONKOLOGIJA

Posege IR v onkologiji izvajamo kot paliativno zdravljenje, izboljšanje možnosti za

učinkovitejše kirurško in onkološko zdravljenje, vse bolj pa tudi za dokončno zdravljenje. Malignih zožitev prebavne cevi od požiralnika do danke v določenem odstotku ni mogoče radikalno operirati. S posegi IR jih v paliativne namene širimo z balonom in vstavljamo kovinske opornice ali proteze za daljše in boljše preživetje. Izboljšanje bolnikovega stanja hkrati omogoča izvajanje značilnega onkološkega zdravljenja. Drenaža seča s PNS omogoča optimalno izločevalno funkcijo ledvic, ki je pogoj za zdravljenje s citostatiki in radioterapijo. Tudi za radioterapijo in operacijsko odstranitev tumorja v mali medenici je pogosto potrebna drenaža s PNS. S PTBD lahko izboljšamo izločevalno in druge funkcije jeter, ki bolniku omogočijo preživetje po radikalni operaciji tumorja z obsežno odstranitvijo jeter. Z embolizacijo vej portalne vene v segmentih ali režnju jeter, ki bodo pri operaciji odstranjeni skupaj s tumorjem, dosežemo, da se delovanje tega dela jeter zmanjša. Pretok se preusmeri v zdravi del jeter, ki se zaradi obnovitvenih sposobnosti jetrnega parenhima morfološko in funkcionalno poveča in bolniku zagotovi večjo možnost preživetja po operaciji. Uspešnost hipertrofije zdravih predelov jeter nadziramo od 3 do 4 tedne po embolizaciji s pomočjo CT- ali MRI-volumetrije (37). Ledvico s svetloceličnim rakom v 3. in 4. stadiju bolezni emboliziramo s čistim alkoholom, da zavremo rast in širitev obolenja, če bolnik ne bo operiran. Če bo operiran, pa zmanjšamo krvavitev in možnost širjenja ra-

kavih celic med operacijo. Manjše tumorje v 1. stadiju lahko uspešno zdravimo perkutano z RFA. To je postopek, ki ga izvajamo pod nadzorom CT ali UZ. CT omogoča natančno postavitve igel, dober nadzor nad uničenjem tumorja ter objektivni nadzor in spremljanje uspeha zdravljenja. RFA je lokalna termoablacijska metoda. Radiofrekvenčni valovi tkiva ne poškodujejo neposredno, temveč s toploto, ki nastaja ob nihanju delcev. Toplota, ki se sprosti, povzroči koagulacijsko nekrozo v neposredni okolici igle, prek katere dovajamo izmenični tok. Najustreznejša temperatura za koagulacijo tumorja je med 80 in 100 °C. Poseg pri nas izvajamo s sondo, ki ima devet igel, ki se dežnikasto izvlečejo in s katerimi lahko uničimo tumor velikosti do 5 cm ter zagotovimo 1 cm širok varnostni rob (18). Večinoma se uporablja za kurativno ali paliativno zdravljenje jetrnoceličnega karcinoma (angl. *hepatocellular carcinoma*, HCC) v zgodnjem ali vmesnem stadiju bolezni in za zdravljenje jetrnih zasevkov (17, 33). Z RFA zdravimo tudi tumorje v pljučih, kosteh in drugod (slika 4). Ostale perkutane metode, s katerimi dosežemo nekrozo tumorja, so izpostavitve tumorskih celic kemični snovi (etanolu, očetni kislini), poškodbi celične membrane (nepovratna elektroporacija) ali spremembi temperature (ablacija z mikrovalovi, krioablacija).

Primarne in sekundarne maligne tumorje jeter zdravimo z različnimi intraarterijskimi metodami, kot so transarterijska kemoembolizacija (angl. *transarterial che-*



Slika 4. Zdravljenje tumorja ledvice z radiofrekvenčno ablacijo. Na CT-sliki je prikazan tumor v skorji leve ledvice (histološko potrjen hipernefrom) (A). Prikaz UZ-vodene punkcije tumorja (B). CT s konusnim snopom: kontrola položaja radiofrekvenčnih ablacijskih igel v tumorju (C). Na kontrolnih CT-slikah tumor ni kopicil kontrasta, kar je znak popolnega odgovora na zdravljenje (D).

moembolization, TACE) in radioembolizacija (angl. *selective intraarterial radioembolization, SIRT*) (34–36). Kemoembolizacija je poseg IR za lokalno perkutano intraarterijsko dajanje kemoterapevtika v kombinaciji z nosilcem. Intraarterijsko dajanje mešanice lipiodola in citostatika imenujemo konvencionalna kemoembolizacija. V zadnjem času za kemoembolizacijo uporabljamo večinoma novo embolizacijsko sredstvo DEB (angl. *drug eluting beads*), ki nase zelo dobro veže citostatik doksorubicin ali irinotekan, v stiku z vodo in krvjo pa nato izrazito poveča volumen, zaradi česar je učinek občutno večji in nekroza tumorja obsežnejša. Poseg se imenuje DEBTACE. Vežavo doxorubicina na delce imenujemo DEBDOX (angl. *drug eluting beads doxorubicin*) TACE in vežavo irinotekana na delce DEBIRI (angl. *drug eluting beads irinotecan*) TACE (32, 36). DEBDOX TACE večinoma uporabljamo za zdravljenje HCC v srednjem stadiju bolezni in za zdravljenje neoperabilnega holangiokarcinoma. DEBIRI TACE večinoma uporabljamo za zdravljenje neoperabilnih jetrnih zasevkov raka debelega črevesja in danke. Novejša metoda zdravljenja HCC v srednjem in napredovalem stadiju bolezni in za zdravljenje neoperabilnih zasevkov raka debelega črevesja in danke je radioembolizacija. Pri radioembolizaciji, v primerjavi s TACE, lokalno perkutano intraarterijsko dovajamo radioaktivni itrij, ki je vezan na nosilce velikosti 100 µm (32). Nekroza tumorja je posledica β-sevanja radioaktivnega itrija. S TACE in radioembolizacijo zdravimo še neoperabilne jetrne zasevke karcinoma želodca, dojke in simptomatske zasevke nevroendokrinih tumorjev. Uspeh zdravljenja ocenjujemo klinično, laboratorijsko in z radiološkim prikazom.

HEMOSTAZA PO POSEGU

Pomembna naloga radiologa je zanesljiva izvedba hemostaze po znotrajžilnem posegu, ki običajno traja do 5 minut. Hemostazo dosežemo s pravilno izvedbo ročne kom-

presije nad vstopnim mestom v žilo. V največjem času za ustavitev krvavitve uporabljamo tudi pripomočke za zaprtje odprtine v žilni steni. Kljub različnim pripomočkom mora radiolog bolnika in vstopno mesto določen čas opazovati ter po potrebi z ročno kompresijo pomagati doseči popolno hemostazo. Kljub doseženi hemostazi mora biti bolnik na kliničnem oddelku pod strokovno kontrolo, posebej če je bila uporabljena večja količina zdravila proti strjevanju krvi in sredstva za topitev strdkov.

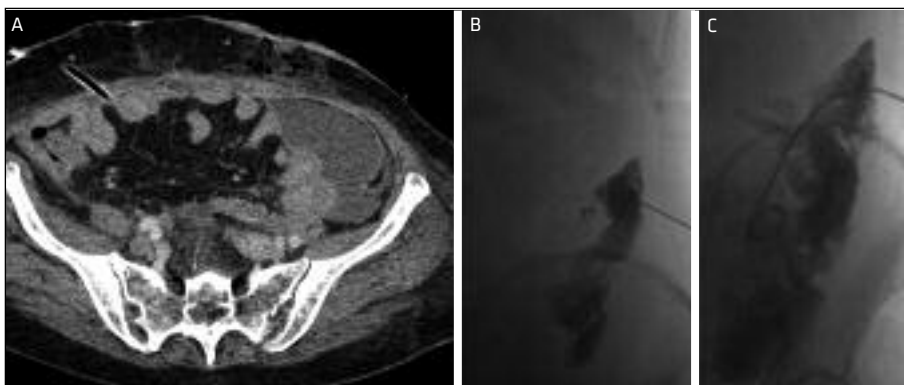
NEŽILNO ZDRAVLJENJE - PUNKCIJE IN DRENAŽE

Iz radiološkega prikaza bolezenskega procesa lahko radiolog s pomočjo slikovno vodene perkutane (biopsijske) punkcije z iglo odvzame material za citološko ali histološko preiskavo, ki opredeli naravo bolezni. Radiolog tako prispeva k rešitvi številnih kliničnih vprašanj in v celoti nadomesti za to potreben kirurški poseg. Vzorce celic ali tkiv lahko odvezamo s skoraj vseh področij telesa.

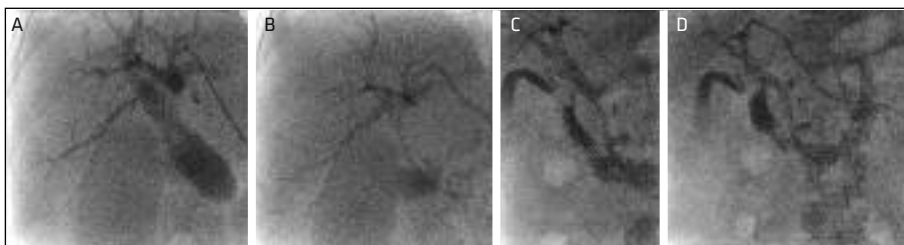
Perkutana drenaža je poseg, s katerim zdravimo bolezenske tekočinske kolekcije brez kirurškega posega (38). Z UZ, CT ali MRI prikažemo mesto bolezenskega procesa, izberemo varen pristop ter naredimo punkcijo, ki je največkrat vodena z UZ. Skozi iglo vsrkamo vsebino za makroskopsko potrditev diagnoze in po potrebi odvzamemo vzorec za laboratorijske preiskave. Nato skozi iglo uvedemo vodilno žico ter po njej drenažni kateter pod diaskopskim nadzorom (slika 5). Kateter nato s šivom pritrdimo na kožo za postopen odtok bolezenske vsebine iz telesa. Perkutana drenaža ognjoka po operacijah ali pri drugih resnih stanjih ima poseben pomen pri reševanju močno prizadetih in življenjsko ogroženih bolnikov. Pred drenažo ognjoka dajemo bolniku antibiotike po shemi, lahko tudi lokalno med posegom in po njem (16). Rezultat zdravljenja ocenjujemo klinično, laboratorijsko in z UZ. V primeru motene

drenaže ugotovimo vzrok motnje z RTG z vbrizganjem kontrastnega sredstva v votlino ognjka. Med zdravljenjem je pomembna skrb za prehodnost drenažnega katetra in za preprečevanje prezgodnjega izpada katetra. Zunanjo drenažo urina pri zastoju, ki ga povzroči zapora sečevoda, izvajamo s PNS, ki je sorazmerno preprost, zanesljiv in učinkovit poseg. Pod kontrolo UZ v lokalni anesteziji punktiramo razširjeni votli sistem ledvice in skozi ledvični parenhim vstavimo drenažni kateter. Drenažo zastoja žolča pri zaporah žolčevodov izvajamo s PTBD (21). Razširjeni žolčni vod punktiramo z iglo skozi kožo in jetra pod kontrolo UZ. Po aspiraciji žolča v žolčevode vbrizgamo kontrastno sredstvo in opravimo RTG.

Nato skozi isto iglo ali po novi punkciji uvedemo vodilno žico in drenažni kateter za zunanjo drenažo (slika 6). Bolj naravna in za bolnika koristna je notranja drenaža s katetrom, ki ima več stranskih odprtin, ali z vstavitvijo plastične proteze oz. kovinske opornice. Notranjo drenažo naredimo s premostitvijo zapore z vodilno žico in katetrom. PTBD je namenjen za drenažo žolča pri zaporah žolčevodov, katerih vzrok so malignomi in, manj pogosto, bolezni benigne narave. PTBD največkrat uporabljamo pri visoko ležečem raku žolčevodov, pri raku glave trebušne slinavke in ponovitvi raka na kirurški povezavi žolčnih izvodil z rekonstruiranim črevesjem, ki ni dostopno za retrogradno endoskopsko drenažo (15, 16).



Slika 5. Zdravljenje ognjka s perkutano drenažo. CT-prikaz ognjka parakolično levo (A). Kontrolni RTG ognjka, prikazanega s kontrastnim sredstvom, vbrizganim skozi drenažni kateter (B). Lega drenažnega katetra (C).



Slika 6. Perkutana drenaža žolča pri bolniku z rakom žolčevoda. Prikaz žolčevoda (holangiografija) s kontrastnim sredstvom, vbrizganim skozi kateter zunanje drenaže žolča. Vidna je zapora končnega dela žolčevoda (A). Zunanja drenaža žolča (B). Po nekajdnevni drenaži menjava zunanje drenaže z notranjo drenažo: rekanalizacija zapore (C). Notranja drenaža žolča (zunanji del drena je zaprt, žolč odteka v prebavni trakt) (D).

ZAKLJUČEK

IR je bistveno spremenila vlogo radiologa, ki je sedaj aktivno vključen tudi v proces zdravljenja, ne samo v diagnostiko. Ob dobrem poznavanju radiološke diagnostike in izvajanju posegov IR potrebuje radiolog tudi primerno klinično znanje in izkušnje za odločanje in soodločanje o izbiri načina zdrav-

ljenja in spremljanju bolnika po zdravljenju. Malo invazivne posege IR v grobem delimo na nežilne in znotrajžilne, ki so namenjeni zdravljenju številnih bolezenskih stanj in izboljšanju učinka zdravljenja z zdravili ali začasnemu izboljšanju boleznih pred tveganim kirurškim posegom, da ta poteka varneje in uspešneje.

LITERATURA

1. Baum S, Pentecost MJ. *Abram's angiography interventional radiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
2. Jevtič V, Matela J, Šurlan M. *Diagnostična in intervencijska radiologija*. Splošni del. Maribor: Založba Pivec; 2014.
3. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction and a preliminary report of its applications. *Circulation*. 1964; 30: 654–75.
4. Šurlan M, Pavčnik D. Perkutana transluminalna angioplastika. *Med Razgl*. 1994; 33 Suppl 1: 73–83.
5. Šurlan M, Pavčnik D. Perkutani revaskularizacijski posegi na arterijah. *Med Razgl*. 1994; 33 Suppl 1: 13–9.
6. Šurlan M, Pavčnik D, Obrez I. Rezultati perkutane transluminalne angioplastike na arterijama donjih ekstremiteta. In: *Perkutana transluminalna angioplastika. Jugoslovanski simpozij o perkutani transluminalni angioplastiki*; 1985; Jugoslavija. p. 60–5.
7. Šurlan M. Posebnosti perkutanih revaskularizacijskih posegov na perifernem žilju pri bolnikih s sladkorno boleznijo. *Med Razgl*. 2001; 40 Suppl 3: 99–104.
8. Šurlan M, Pavčnik D, Klančar J, et al. Perkutana transluminalna renalna angioplastika in uporaba žilne opornice. *Med Razgl*. 1994; 33 Suppl 1: 157–62.
9. Šurlan M, Pavčnik D, Koželj M, et al. Percutaneous transluminal angioplasty in a transplanted kidney with fibromuscular dysplasia [letter]. *Transplant Int*. 1996; 9 (1): 86–7.
10. Šurlan M. Transkatetrsko aspiracijsko odstranjevanje strdkov pri akutni zaporji arterij femoropoplitealnega predela. In: Geršak B, ed. *Zbornik simpozija Kirurgija arterij femoropoplitealnega predela*. Ljubljana, 1997. Ljubljana: Klinični center, Kirurška klinika; 1997. p. 66–70.
11. Šurlan M, Možina H. Katetrsko odstranjevanje embolov iz pljuč. *Med Razgl*. 2000; 39 Suppl 2: 109–13.
12. Popović P, Bunc M. Massive pulmonary embolism : percutaneous emergency treatment using an aspiex thrombectomy catheter. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33 (5): 1052–5.
13. Šurlan M, Salapura V. Endovascular treatment of aortic aneurysm by endoprosthesis. *Radiol Oncol*. 2000; 34 (2): 107–13.
14. Gervais DA, Sabharwal T. *Interventional radiology procedures in biopsy and drainage*. London: Springer-Verlag; 2011.
15. Šurlan M, Popović P. Vloga perkutane transhepatične diagnostike in vodenja zapor žolčevodov pri holangio-karcinomu. In: Jelenc F, ed. *Zbornik s simpozija Kirurgija žolčnika in žolčevodov*; 2003; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Kirurška šola, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika; c2003. p. 46–52.
16. Kuhelj D, Popović P, Glušič M, et al. Interventni radiološki posegi pri peritonitisu. In: Juvan R, Repše S, eds. *Zbornik s simpozija Peritonitis*; 2007; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Kirurška šola, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika; c2007. p. 96–100.

17. McGhan JP, Dodd GD. Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR*. 2001; 176 (1): 3–16.
18. Popovič P, Lukič S, Mijailović M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of small renal cell carcinoma: technique, complications, and outcomes. *J BUON*. 2012; 17: 621–6.
19. Kessel D, Robertson I. *Interventional radiology: a survival guide*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier; 2011.
20. Morgan RA, Walser E. *Handbook of angioplasty and stenting procedures*. London: Springer-Verlag; 2010.
21. Šurlan M, Berden P, Vrtovec M, et al. Racionalna slikovna diagnostika anevrizme trebušne aorte pred in po znotrajžilnem zdravljenju. In: Blinc A, Kozak M, Šabovič M, eds. *Slikovne metode v odkrivanju in zdravljenju žilnih bolezni*. Letno srečanje Združenja za žilne bolezni SZD; 2005 Maj; Ljubljana. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni; 2005. p. 217–28.
22. Rubin GD, Rofsky NM. *CT and MR angiography: comprehensive vascular assessment*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer business; 2009.
23. White CH, Gray WA. Endovascular therapies for peripheral arterial disease. *Circulation*. 2007; 116: 2203–15.
24. Šurlan M, Gasparini M, Berden P, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje anevrizme abdominalne aorte. *Zdrav Vestn*. 2005; 74 (1): 5–9.
25. Popovič P, Garbajs M. Diagnostika in znotrajžilno zdravljenje arterijskih pseudoanevrizem. In: Kozak M, Blinc A, eds. *Anevrizmska bolezen arterij*; 2013 Apr 12–13; Otočec, Slovenija. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo; c2013. p. 251–62.
26. Šurlan M, Pavčnik D, Gabrijelčič T, et al. Late complications and shape changes of the endografts after gigantic thoracic aortic aneurysm repair over a 7-year follow-up. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 50 (2): 104–8.
27. Šurlan M, Popovič P. The role of interventional radiology in management of patients with end-stage renal disease. *Eur J Radiol*. 2003; 46 (2): 96–114.
28. Popovič P, Torkar A. Znotrajžilno zdravljenje zožitev in kroničnih zapor ileofemoralnih ven. In: Kozak M, Blinc A, eds. *Bolezni ven: priročnik za obravnavo bolnikov*. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo; 2011. p. 300–7.
29. Popovič P, Marin A, Kuhelj D, et al. Odstranljivi filtri spodnje vene kave. In: Kozak M, Blinc A, eds. *Bolezni ven: priročnik za obravnavo bolnikov*. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo; 2011. p. 104–9.
30. Šurlan M, Jereb J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Radiol Oncol*. 2000; 34 (2): 93–9.
31. Popovič P, Šurlan M. Transjugularni intrahepatični portosistemski odvod. *Gastroenterolog*. 2004; 8 (1): 59–66.
32. Popovič P, Štabuc M, Dežman R, et al. Slikovna diagnostika in interventni posegi pri boleznih prebavil. *Gastroenterolog*. 2013; 17: 50–62.
33. Popovič P, Stanislavjevič D, Jeromel M. Percutaneous transcatheter arterial embolization in haemodynamically stable patients with blunt splenic injury. *Radiol Oncol*. 2010; 44 (1): 30–3.
34. Markovič S, Gadžijev E, Štabuc B, et al. Treatment options in western hepatocellular carcinoma: a prospective study of 224 patients. *J Hepatol*. 1998; 29: 650–9.
35. Štabuc B, Janša R, Stanislavjevič D, et al. Jetnoločilni karcinom: priporočila za obravnavo. *Gastroenterolog*. 2010; 14 (1): 3–15.
36. Boc N, Boc M, Popovič P. Vloga endovaskularnega zdravljenja jetrnih zasevkov. *Gastroenterolog*. 2011; 15 (1): 16–23.
37. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg*. 2007; 94 (11): 1386–94.
38. Sever M, Vidmar D, Šurlan M, et al. Percutaneous drainage of pancreatic pseudocyst into the stomach. *Surg Endosc*. 1998; 12: 1249–53.

Igor Kocijančič¹, Jernej Vidmar²

Računalniško tomografsko vodena perkutana transtorakalna igelna biopsija in radiofrekvenčna ablacija pljučnih bolezenskih sprememb

Computed Tomography-Guided Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy and Radiofrequency Ablation of Pulmonary Lesions

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: intervencijski posegi, transtorakalna biopsija, pljučni karcinom, računalniška tomografija

Perkutana transtorakalna igelna biopsija in transtorakalna radiofrekvenčna ablacija sta intervencijska posega, ki predstavljata pomembno alternativo invazivnejšim kirurškim posegom v diagnostiki in zdravljenju pljučnih bolezenskih sprememb. Ena izmed najpogostejših slikovnih metod, ki se uporablja za vodenje obeh posegov, je računalniška tomografija. Izbira ustrezne igle in načrtovanje perkutane transtorakalne igelne biopsije sta predvsem odvisna od videza bolezenske spremembe in njene lokacije. Transtorakalna radiofrekvenčna ablacija za razliko od diagnostične perkutane transtorakalne igelne biopsije predstavlja razmeroma nov poseg za zdravljenje pljučnih tumorjev ali solitarnih metastatskih sprememb. Med pričakovane in pogostejše zaplete obeh z računalniško tomografijo vodenih transtorakalnih intervencijskih posegov sodita predvsem pojav pnevmotoraksa in hemoptize.

ABSTRACT

KEY WORDS: interventional procedures, transthoracic biopsy, lung carcinoma, computed tomography

Percutaneous transthoracic needle biopsy and transthoracic radiofrequency ablation are interventional procedures, which represent an important alternative to more invasive surgical approaches in the diagnosis and treatment of pulmonary lesions. One of the most common imaging modalities for guidance of both transthoracic procedures is computed tomography. The selection of the appropriate needle as well as intervention planning primarily depends on the characteristics of the lesion and its location. Transthoracic radiofrequency ablation, unlike diagnostic percutaneous transthoracic needle biopsy, represents a relatively novel intervention for the treatment of lung tumors and solitary lung metastases. Pneumothorax and haemoptysis represent two of the most common and expected complications of computer tomography guided transthoracic interventions.

¹ Prof. dr. Igor Kocijančič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

² Asist. dr. Jernej Vidmar, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; Laboratorij za slikanje z magnetno resonanco, Inštitut Jožef Stefan, Jamova cesta 39, 1000 Ljubljana; jernej.vidmar@mf.uni-lj.si

UVOD

Začetki transtorakalnih intervencijskih posegov v prsnem košu segajo še v obdobje pred razvojem slikovnih metod. Tako je Leyden že leta 1882 izvedel prvo transtorakalno igelno biopsijo pljuč z namenom, da bi potrdiril pljučno okužbo. V prvi polovici 20. stoletja so pljučne biopsije uporabljali predvsem za mikrobiološko opredelitev obsežne infektivne reženjske zgoščitve, ki jo je bilo sorazmerno enostavno lokalizirati. Kljub enostavnemu postopku je bila perkutana transtorakalna igelna biopsija (PTIB) na slabem glasu zaradi nesprijemljivo visoke stopnje zapletov, ki jih je lahko povzročila uporaba debelejših igel. Uporaba tanjših igel je število zapletov pri posegu sicer zmanjšala, kljub temu pa so patologji še dalj časa ostali nenaklonjeni podajanju diagnoz na osnovi majhnih vzorcev. Prva diaskopsko vodena biopsija je bila nato opisana šele v šestdesetih letih 20. stoletja (1). Čeprav se je število pnevmotoraksov dramatično zmanjšalo ob uporabi tanjših igel, sta Haaga and Alfidi prvo CT-vodeno biopsijo pljučne bolezenske spremembe opisala šele leta 1976 (2).

Z razvojem nizkodoznega spiralnega CT kot naprednejše metode za odkrivanje pljučnega raka se je povečalo število novoodkritih majhnih pljučnih bolezenskih sprememb kot tudi incidenca drobnoceličnega pljučnega raka (3, 4). Uporabo nizkodoznega CT upravičuje predvsem dejstvo, da odkrivanje pljučnega raka v zgodnjem stadiju pomeni boljše napoved izida bolezni za bolnika (5).

CT-vodena PTIB danes ob številnih izboljšavah predstavlja učinkovito in natančno metodo v diagnostiki benignih in malignih pljučnih bolezenskih sprememb (6, 7). PTIB je upravičena v primerih, ko do diagnoze ni mogoče priti z uporabo klasične endobronhoskopije, kot tudi v primerih, ko bi citološka diagnoza lahko spremenila stadij bolezni ali vplivala na potek njenega zdravljenja (8).

Indikacije za PTIB so še:

- opredelitev pljučnih vozličev, ki ne izpolnjujejo klasičnih CT-kriterijev benignosti,
- videz sumljivo malignih pljučnih vozličev ali mas,
- opredelitev pljučnih vozličev pri bolnikih z znanim zunajpljučnim primarnim malignomom,
- opredelitev ostankov bolezenskih sprememb po radio- in kemoterapiji ali po specifični antibiotični terapiji in
- v izbranih primerih za opredelitev razpršenih kroničnih pljučnih infiltratov.

Radiološka obravnava posameznih pljučnih vozličev navadno pomeni spremljanje bolnika v določenih časovnih intervalih z oceno dinamike pljučnih vozličev. Če med obdobji spremljanja pride do rasti pljučnih vozličev, postane njihova diagnostična opredelitev s PTIB obvezna.

Rezultati retrospektivne raziskave, ki je primerjala CT-videz pljučnih vozličev z njihovo maligno naravo, so pokazali, da je 43 % vozličev, manjših od 1 cm, benignih, medtem ko je 97 % vozličev, večjih od 3 cm, malignih (9). Gladke robove ima 33 % primarnih malignih vozličev, medtem ko je 46 % benignih vozličev lahko nazobčanih. Bolj ali manj kalciniranih je 26 % benignih in 5 % malignih vozličev, medtem ko pri 21 % benignih in 40 % malignih vozličev lahko najdemo znake zračnega bronhograma. Postavljanje diagnoze zgolj na osnovi CT-kriterijev malignosti je tako precej nezanesljivo z intervalom, ki znaša 66–98 % (10).

Poleg diagnostične PTIB se je s hitrim tehnološkim razvojem v transtorakalni intervenciji pojavila tudi vrsta novejših terapevtskih posegov, med katerimi velja omeniti radiofrekvenčno ablacijo (RFA) pljučnih bolezenskih sprememb. Perkutana transtorakalna RFA, podobno kot diagnostična PTIB, za svojo natančno izvedbo potrebuje CT-vodenje, razlikuje pa se po načinu in namenu dela, ki je v osnovi terapevtski. Čeprav RFA danes pogosto uporabljamo za

zdravljenje izbranih bolnikov s primarnim karcinomom jetrnih celic ali z omejeno boleznijo z zasevki, se v zadnjih letih RFA uporablja tudi na primerih drugih vrst tumorjev, vključno s pljučnimi karcinomi (11, 12).

V svetovnem merilu pljuča še vedno predstavljajo najpogostejše mesto primarnega malignoma, hkrati pa so tudi najpogosteje izpostavljena zasevkom. Mnogi bolniki s sicer odstranljivimi tumorji velikokrat ne izpolnjujejo kriterijev za operacijo zaradi različnih vzrokov, kot so na primer starost, slaba srčno-žilna in/ali dihalna funkcija, ali pa zaradi velikosti in lokacije samega tumorja. Pri takšnih bolnikih, ki imajo sicer posamezne bolezenske spremembe, transtorakalna RFA pomeni alternativno možnost zdravljenja (13, 14).

Princip delovanja RFA temelji na vzpostavitvi visokofrekvenčnega toka iz radiofrekvenčnega generatorja med igelnimi elektrodami v tumorski spremembi in večjo elektrodo na bolnikovi koži. Med posegom se med elektrodami ustvarja izmenično električno polje, ki inducira izrazito vzbujenje ionov. Trenje med ioni, ki se pri tem ustvarja, povzroča visokoenergijske termične učinke na okolico, kar ima za posledico nepopravljivo tkivno poškodbo oziroma lokalno odmrtnje tkiva (15). Čeprav je efektivni čas delovanja RFA kratek, so eksperimentalne raziskave na živalih pokazale, da ima RFA tudi dolgotrajnejše učinke. Tako se v obdobju do 72 ur po njeni uporabi navadno pojavi tudi omejeno območje koagulacije in prehodne hiperemije. S tehničnega vidika je RFA še posebej primerna za zdravljenje pljučnih tumorjev. Zrak v okoliških alveolih namreč deluje kot izolator in pomaga usmerjati dovedeno energijo v tarčno bolezensko spremembo. Kljub vsemu ima metoda RFA tudi svoje slabosti. Z RFA je treba vsako bolezensko spremembo obdelati posamezno, zato je metoda primerna samo za bolnike, ki imajo posamezne tumorje ali zelo majhno število pljučnih bolezenskih sprememb.

UPORABA RAČUNALNIŠKE TOMOGRAFIJE ZA SLIKOVNO VODENJE PERKUTANE TRANSTORAKALNE IGENE BIOPSIJE IN RADIOFREKVENČNE ABLACIJE

Računalniška tomografija je najpogosteje uporabljena slikovna metoda za vodenje PTIB in RFA. Prostorska ločljivost trenutno uporabljenih CT-naprav omogoča natančno postavitve in vodenje igel do bolezenskih sprememb, katerih premeri dosegajo celo manj kot 1 cm (16). Slednje je mogoče doseči tudi s sočasno uporabo večravnskih (angl. *multiplanar reconstruction*, MPR) CT-slik (17). Načini uporabe CT za izvedbo omenjenih transtorakalnih posegov so različni. Največkrat je uporabljen standardni način CT-vodenja, pri katerem med zajemanjem biopsijskega vzorca večkrat pretrgoma naredimo spiralni ali sekvenčni zajem v ciljnem območju. Drug način CT-vodenja je fluoroskopski (angl. *computed tomography fluoroscopy*, CTF). V tem primeru nadzor izvaja operater sam, navadno preko nožnega pedala, ki je nameščen v bližini cevi. Ker se pri uporabi CTF slike neposredno projicirajo na bližnji zaslon, je prednost CTF predvsem možnost hitrih popravkov položaja igle ali njene poti v realnem času. Seveda takšen pristop dela zahteva ustrezno večjo zaščito pred ionizirajočim sevanjem. Ne glede na tehnične razlike med obema načinoma CT-vodenja, je uspešnost zajetih biopsij podobna, zato je uporaba enega ali drugega načina CT-vodenja navadno izbira posamezne zdravstvene ustanove (18).

Efektivna doza sevanja, ki jo prejme bolnik med CT-vodenimi biopsijami pljuč, je pogosto večja kot pri standardnih CT-preiskavah prsnega koša. Čeprav prednosti CT-vodene biopsije pogosto pretehtajo nad tveganji sevanja, je kljub temu treba posebno pozornost vedno nameniti tudi prejeti bolnikovi dozi in jo, če je le mogoče, znižati na najmanjši možni odmerek.

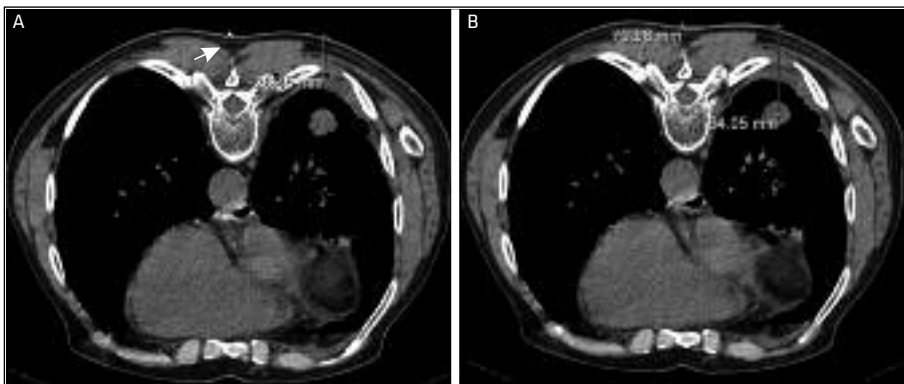
Načrtovanje perkutane transtorakalne igelne biopsije in radiofrekvenčne ablacije

Načrtovanje transtorakalnih posegov, kot sta PTIB in RFA, se prične s podrobno analizo predhodno opravljenega CT za določitev lokacije in velikosti tarčne bolezenske spremembe. Načrtovanje posega mora vključevati izogibanje emfizemskim bulam ter večjim žilam in bronhom. Prav tako je smiselno izogibanje medreženjskim brazdam, saj vsak prehod preko plevre poveča možnost nastanka pnevmotoraksa. V primerih, ko imamo pri istem bolniku možnost izbire biopsije na več okvarah tkiva, izberemo tisto, ki je umeščena bolj obrobno. S tem skrajšamo pot biopsije in zmanjšamo možnost zapletov. Bolezenske spremembe, ki se nahajajo v zgornjih pljučnih režnjih, imajo prednost pred okvarami v spodnjih pljučnih režnjih, saj sta respiratorna dinamika zgornjih pljučnih režnjev ter s tem tudi premikanje igle manjša. Izogibamo se biopsijam bolezenskih sprememb, ki imajo hemoragičen videz kot tudi nekrotičnim predelom okvar. Diagnostična povednost nekrotičnih področij je namreč nizka, ta pa so tudi nagnjena h krvavitvam. Izvedbo uspešne PTIB vsekakor pogojuje tudi izbira ustrezne igle. Na tržišču lahko izbiramo

med iglami, ki so različnih premerov, dolžin, oblik in delujejo na principu različnih mehanizmov vzorčenja. Praviloma izbiro igle določajo lastnosti bolezenske spremembe, predvidena oz. želena količina zajetega vzorca in želje izvajalca posega. V osnovi lahko biopsijske igle razdelimo v tri skupine: aspiracijske igle za odvzem citološkega vzorca, rezilne igle za histologijo in avtomatske igle oz. igelne sisteme za odvzem histološkega vzorca. Izbira ustrezne igle vsekakor vpliva tudi na občutljivost posega.

Izvedba perkutane transtorakalne igelne biopsije

Vsaka PTIB se prične s seznanitvijo bolnika o podrobnostih posega, njegovih prednostih in možnih zapletih, obenem pa pred posegom pridobimo tudi bolnikovo soglasje za izvedbo posega. Sledi preverjanje bolnikove hemostaze. CT-vodeno PTIB izvajamo na večrezinski CT-napravi s standardnimi nastavitvami za slikanje prsnega koša. Načrt biopsijske poti kot tudi opredelitev bolezenskih sprememb opravimo na podlagi predhodne diagnostične CT-preiskave (slika 1). Najprej naredimo pregled načrtovalne poti na osnovi CT-posnetkov v pljučnem in mediastinalnem oknu. Na predvideno vstopno mesto postavimo kovinski označe-



Slika 1. Načrt biopsijske poti. S pomočjo kovinskega označevalca (puščica) izmerimo oddaljenost od označevalca do vstopnega mesta na koži (A). Nato izmerimo še globino punkcije (razdalja med vstopnim mestom in bolezensko spremembo) (B).



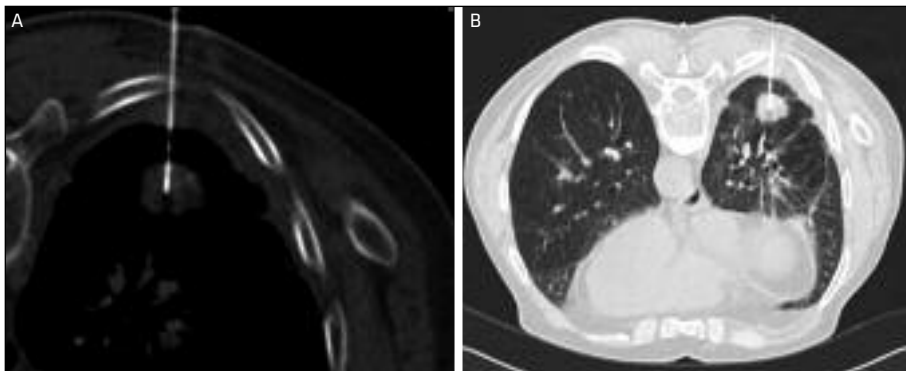
Slika 2. Priprava bolnika z nameščenim kovinskim označevalcem za načrtovanje biopsije in delno prostorsko umeščeno biopsijsko iglo.

valec in opravimo spiralni CT prsnega koša (slika 2). Na ta način preverimo položaj bolezenske spremembe in njeno anatomsko okolico ter optimiziramo vstopno mesto na koži, ki ga steriliziramo in lokalno anesteziramo.

Biopsijsko iglo vstavimo preko normalnega pljučnega parenhima, s čimer poskušamo število morebitnih zapletov zmanjšati v največji možni meri. Bolnik pred začetkom posega zadrži dih po normalnem izdihu v fazi funkcionalne rezidualne kapacitete. Za oceno samega poteka biopsijske poti ponovimo spiralni CT v ožjem območju ali uporabimo širšo kolimacijo (odstranjevanje robnih razsipanih delov snopa rent-

genskih žarkov s kolimatorjem). Pri CT-vodenih PTIB pljučnih bolezenskih sprememb lahko izvajamo citološke punkcije s koaksialno aspiracijsko iglo, s katero neposredno prehajamo v spremembo (slika 3).

V primeru histoloških odvzemov navadno uporabljamo polavtomatiziran sistem, ki ga vodimo v neposredno bližino bolezenske spremembe, nato pa z iglo širšega premera preko sprožilnega mehanizma odvzamemo vzorec iz te spremembe. Izbira dolžine igle je pogojena z oddaljenostjo tarčne bolezenske spremembe. Sodobno zdravljenje pljučnega raka zahteva natančno histološko in imunohistokemično opredelitev tumorja, za kar so primernejši histološki vzorci, citološke punkcije naj bi se zato uporabljale le izjemoma. Izvedba PTIB je skupinsko delo in vključuje citologa, ki neposredno po odvzemu preveri kakovost odvzetega vzorca. Če ta ni ustrezen, navadno ponovimo postopek odvzema. Po zaključenem posegu izvedemo kontrolni CT prsnega koša, s katerim preverimo možnost nastalih zapletov, kot so pnevmotoraks, krvavitev ali plevralni izliv (slika 4). V primerih, ko so na CT-posnetkih vidni znaki večjega pnevmotoraksa, še zlasti ob dispnoičnem bolniku, je potrebno takojšnje ukrepanje z vstavitvijo torakalnih drenov. Postopek po končani PTIB vključuje obračanje bolnika na stran punkcije za 15–30 min, s čimer



Slika 3. Preverjanje lege konice biopsijske igle v kostnem (A) in pljučnem (B) kontrastnem oknu.



Slika 4. Najpogostejša zapleta CT-vodenih transtorakalnih intervencijskih posegov sta pojav pneumotoraksa (A) in tkivna krvavitev v okolici biopsirane bolezenske spremembe (B, C).

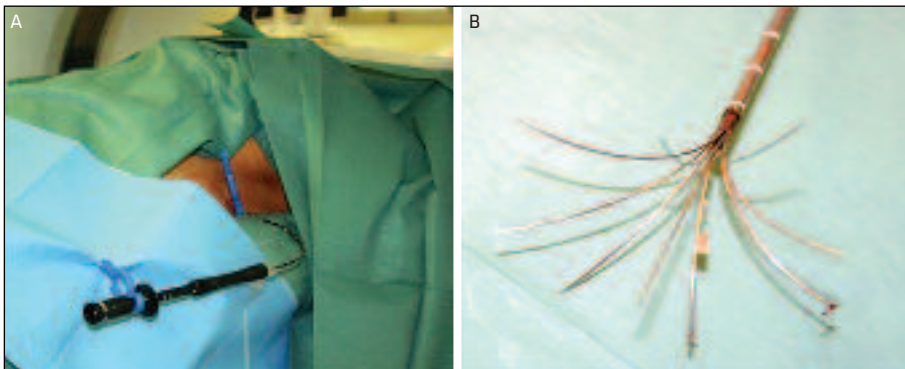
zmanjšamo možnost nastanka pneumotoraksa. Bolniki v ležečem položaju nato mirujejo še vsaj 4–5 ur, čemur lahko sledi klasično rentgensko slikanje prsnega koša stoje v izdihu. V primerih, ko postanejo bolniki simptomatski, z znaki večjega pneumotoraksa, vidnega na rentgenskem posnetku (> 30%), ukrepamo z vstavitvijo torakalnih drenov.

Princip transtorakalne radiofrekvenčne ablacije

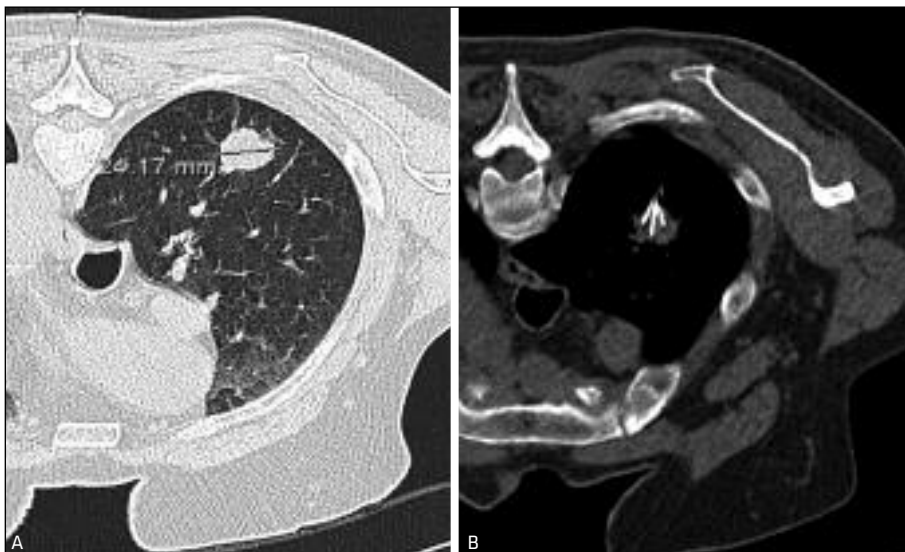
Izvedba postopka je v začetku podobna kot pri PTIB. Pred posegom je potreben CT prsnega koša za določitev lokacije in velikosti tarčne bolezenske spremembe. Poseg praviloma poteka v splošni anesteziji, kar omogoča dobro izvedljivost. Pred postopkom vsi bolniki prejmejo intravensko infu-

zijo širokospektralnega antibiotika. Pri ablacijskem postopku, vodenim s CT, tarčno mesto za kratek čas kontrolirano koaguliramo z visokimi temperaturami do 90 °C (slika 5). Do tarčnega mesta dostopamo preko antenskih nožic ablacijske igle (slika 6).

Ablacija tarčne bolezenske spremembe je vedno tkivno specifična, kar pomeni, da je v primeru pljučnih bolezenskih sprememb treba standardni ablacijski postopek prirediti in količino dovedene energije ustrezno zmanjšati. Ablacijski postopek zaključimo s koagulacijo igelne poti v pljučnem tkivu, s čimer preprečimo morebitno tumorsko razsejanje vzdolž poti igle. Po zaključenem posegu bolnik opravi klasično rentgensko slikanje prsnega koša v izdihu, za izključitev možno nastalega pneumotoraksa ali morebitnih drugih do-



Slika 5. Bolnik z nameščenim radiofrekvenčnim ablatorjem v CT-cevi (A) ter antenska ablacijska igla za radiofrekvenčno ablacijo (B).



Slika 6. Ablacija osamljene pljučne bolezenske spremembe (A) z antenskimi nožicami na ustreznem mestu tarčne bolezenske spremembe, vidnem na kontrolnem CT-posnetku (B).

datnih zapletov. Bolniki profilaktično prejmejo antibiotik 24 ur po posegu in nato še naslednjih 7 dni.

Kontraindikacije za izvedbo perkutane transtorakalne igelne biopsije in radiofrekvenčne ablacije pljučnih bolezenskih sprememb

CT-vodena posega PTIB in RFA pravzaprav nimata absolutnih kontraindikacij za izvedbo. Še najpomembnejša pred samim posegom je ocena bolnikove hemostaze oz. možne bolnikove hemostatske diateze. V ta namen je treba preveriti bolnikovo število trombocitov, protrombinski čas (PČ) in parcialni tromboplastinski čas (PTČ) z mednarodno umerjenim razmerjem protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*, INR). Pred načrtovanim posegom bolnik za kratek čas prekine z jemanjem antikoagulantov kot tudi antiagregacijskih sredstev. Relativne kontraindikacije za izvedbo posega so vztrajajoč kašelj in mehansko predihavanje bolnika, ki motita neprekinjen in natančen poseg. Med relativne

kontraindikacije za izvedbo opisanih intervencijskih posegov lahko uvrstimo še globoko ležeče bolezenske spremembe pri bolnikih s pljučno hipertenzijo in izrazit emfizem oz. velike emfiziemske bule v smeri načrtovane poti.

Klinične izkušnje z računalniško tomografsko vodeno perkutano transtorakalno igelno biopsijo pljučnih bolezenskih sprememb na Inštitutu za radiologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

Restrospektivna analiza izbranega dvoletnega časovnega obdobja 44 bolnikov (25 moških, 19 žensk, starosti med 26 in 79 let, 59,8 +/- 10 let) kaže na širok razpon velikosti bolezenskih sprememb (najmanjši premer 0,8 cm; največji premer 6 cm; 2,3 cm +/- 1,3 cm), na katerih smo opravili PTIB (19). Diagnostična natančnost opravljenih PTIB je bila pri tem visoka in je znašala 93 %. Rezultati citologije so bili resnično pozitivni v vseh 28 primerih, pri katerih je citološka analiza vzorec ovrednotila kot malignen,

resnično negativnih pa je bilo 13 primerov od skupno 14 citološko overjenih nemalignih vzorcev. Med opravljanjem PTIB ni bilo opisanih večjih zapletov. Pojavnost pnevmotoraksa je bila skladna s svetovnimi merili (12/44 bolnikov, 27 %) in samo v dveh primerih je bila kot ukrep potrebna drenaža pnevmotoraksa. Manjša asimptomatska, znotrajtkivna krvavitev je bila prisotna v petih primerih. Primernost aspiracijskega vzorca, ocenjena s strani citologa, je bila razmeroma visoka (36/44, 82%), kar pomeni, da je bilo večkratnih poskusov biopsije v istem postopku zelo malo.

Klinične izkušnje z računalniško tomografsko vodeno radiofrekvenčno ablacijo pljučnih bolezenskih sprememb na Inštitutu za radiologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

Do sedaj je bilo na Inštitutu za radiologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana obravnavano le majhno število bolnikov ($n = 5$), pri katerih je bil glavni namen zdravljenje tarčne bolezenske spremembe v pljučih z RFA (20). Vsi bolniki so imeli citološko ali pa histološko diagnosticiran nedrobnocelični pljučni karcinom brez znakov razsejane bolezni. V vseh primerih so bile tarčne bolezenske spremembe resektabilne, vendar pa bolniki niso izpolnjevali kriterijev za operacijo zaradi srčnih in pljučnih vzrokov (3 bolniki), skrajne debelosti (1 bolnik) in neprivolitve v operativni poseg (1 bolnik). Podobno kot pri PTIB večinoma ni bilo pomembnih zapletov po posegu z izjemo enega primera večjega pnevmotoraksa, kjer je bila potrebna drenaža. Po mednarodnih priporočilih naj bi spremljanje bolnikov po posegu izvajali v obdobjih po enem, treh in šestih mesecih po opravljeni RFA, nato pa na tri- ali šestmesečne časovne intervale. V naših primerih je bila takšna sledljivost bolnikov po opravljenih RFA nizka. Pri enem izmed

spremljanih bolnikov smo opazili krajše šestmesečno obdobje začasnega izboljšanja bolezni, medtem ko je pri drugem spremljanem bolniku prišlo do ponovitve bolezni po devetih mesecih.

Mednarodne izkušnje uporabe perkutane transtorakalne igelne biopsije in radiofrekvenčne ablacije

PTIB danes predstavlja ustaljen transtorakalni intervencijski poseg, ki omogoča varno in učinkovito citološko ali histološko opredelitev tarčne bolezenske spremembe (21, 22). Uspešno izvedena PTIB pogosto pomeni, da se izognemo dražjim in invazivnejšim kirurškim posegom, ki podaljšujejo bolnišnično zdravljenje, kar ne nazadnje vpliva tudi na ekonomski vidik obravnave. Diagnostična natančnost CT-vodene PTIB je na splošno ocenjena kot zelo dobra in znaša do 80 % v primeru biopsij pljučnih bolezenskih sprememb, medtem ko je občutljivost posega še višja in znaša 90 % (23). Nižjo diagnostično natančnost lahko pričakujemo v primerih, ko gre za biopsije majhnih bolezenskih sprememb, katerih premer je manjši od 1,5 cm. Pomemben vpliv na končni rezultat PTIB ima tudi položaj bolezenske spremembe. Tako ima najnižjo diagnostično natančnost biopsija majhnih bolezenskih sprememb pod pljučno mreno ob razmeroma visokem številu zapletov (6).

Mednarodne izkušnje uporabe transtorakalne RFA so nedvomno bogatejše od domačih. Večina večjih centrov, kjer uporabljajo RFA za zdravljenje pljučnih novotvorb, navaja, da bolniki posege dobro prenašajo ob tem, da v večini primerov dosežejo popolno odmrtnost tkiva tarčne bolezenske spremembe. Učinkovitost ablacije za krajše, trimesečno obdobje po posegu je v tujini razmeroma visoka in naj bi znašala do 93 % v primeru obravnave posamičnega pljučnega tumorja (24). Po podatkih iste multicentrične in prospektivne raziskave je tako enoletno preživetje bolnikov s primarnim

pljučnim karcinomom 69 %, dvoletno pa 49 %. Če upoštevamo, da veliko smrti v prvih dveh letih po posegu ni povezano s karcinomsko boleznijo, potem je specifično preživetje bolnikov v prvih dveh letih 91 %. Najpogostejši zaplet, ki nastane pri transtorakalni RFA, je isti kot pri PTIB. V 40 % opravljenih posegov se pojavi pnevmotoraks, ki ga je treba drenirati v približno polovici vseh primerov, medtem ko je smrtnost zaradi zapletov po RFA nizka in znaša manj kot 0,4 % (25).

ZAKLJUČEK

V prispevku sta predstavljena dva minimalno invazivna, transtorakalna intervencijska posega, ki za doseg tarčnih bolezenskih sprememb pri svoji izvedbi potrebujeta sli-

kovno CT-vodeno podporo. PTIB, ki predstavlja pomembno alternativo invazivnejšim posegom, se je do danes v svetu ustalila kot eden izmed rutinskih diagnostičnih postopkov za opredelitev bolezenskih sprememb prsnega koša. RFA za razliko od diagnostične PTIB omogoča učinkovito uničenje tumorja ob sprejemljivi obolevnosti, medtem ko prepričljivega izboljšanja preživetja bolnikov s pljučnimi malignomi ob uporabi RFA za zdaj še ni. V prihodnosti lahko pričakujemo večji poudarek na uporabi RFA, saj metoda predstavlja obetavno terapevtsko možnost izbire ali vsaj dopolnilno zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč in posameznih pljučnih zasevkov pri bolnikih, ki niso kandidati za kirurški poseg.

LITERATURA

1. Hattori S, Matsuda M, Sugiyama T, et al. Cytologic diagnosis of early lung cancer: brushing method under X-ray television fluoroscopy. *Dis Chest*. 1964; 45: 129-42.
2. Haaga JR, Alfidi RJ. Precise biopsy localization by computed tomography. *Radiology*. 1976; 118 (3): 603-7.
3. Barsky SH, Cameron R, Osann KE, et al. Rising incidence of bronchioloalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathologic features. *Cancer*. 1994; 73 (4): 1163-70.
4. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer*. 1995; 75 (1 Suppl): 191-202.
5. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer*. 2001; 92 (1): 153-9.
6. Li H, Boiselle PM, Shepard JO, et al. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 1996; 167 (1): 105-9.
7. Kazerooni EA, Lim FT, Mikhail A, et al. Risk of pneumothorax in CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of the lung. *Radiology*. 1996; 198 (2): 371-5.
8. Gupta S, Wallace MJ, Cardella JF, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous needle biopsy. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21 (7): 969-75.
9. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (12): 1332-41.
10. Laurent F, Latrabe V, Vergier B, et al. Percutaneous CT-guided biopsy of the lung: comparison between aspiration and automated cutting needles using a coaxial technique. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2000; 23 (4): 266-72.
11. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005; 234 (3): 961-7.
12. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (7): 1358-64.
13. Herrera LJ, Fernando HC, Perry Y, et al. Radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors in nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125 (4): 929-37.
14. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Radiofrequency ablation of lung malignancies: where do we stand? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2004; 27 (6): 581-90.
15. Fernando HC, De Hoyos A, Landreneau RJ, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of non-small cell lung cancer in marginal surgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129 (3): 639-44.
16. Mueller PR, van Sonnenberg E. Interventional radiology in the chest and abdomen. *N Engl J Med*. 1990; 322 (19): 1364-74.
17. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, et al. Transthoracic CT-guided biopsy with multiplanar reconstruction image improves diagnostic accuracy of solitary pulmonary nodules. *Eur J Radiol*. 2004; 51 (2): 160-8.
18. Kirchner J, Kickuth R, Laufer U, et al. CT fluoroscopy-assisted puncture of thoracic and abdominal masses: a randomized trial. *Clin Radiol*. 2002; 57 (3): 188-92.
19. Kocijančič I, Kocijančič K. CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy of lung lesions - 2-year experience at the Institute of radiology in Ljubljana. *Radiol Oncol*. 2007; 41 (3): 99-106.
20. Kocijančič K, Kocijančič I. Radiofrequency ablation of lung tumours - new perspective in treatment of lung neoplasms. *Radiol Oncol*. 2007; 41 (1): 33-8.
21. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*. 2003; 123 (1 Suppl): 115S-28S.
22. Swischuk JL, Castaneda F, Patel JC, et al. Percutaneous transthoracic needle biopsy of the lung: review of 612 lesions. *J Vasc Interv Radiol*. 1998; 9 (2): 347-52.
23. Klein JS, Zarka MA. Transthoracic needle biopsy: an overview. *J Thorac Imaging*. 1997; 12 (4): 232-49.
24. Marshall D, Simpson KN, Earle CC, et al. Potential cost-effectiveness of one-time screening for lung cancer (LC) in a high risk cohort. *Lung Cancer*. 2000; 32 (3): 227-36.
25. Bargellini I, Bozzi E, Cioni R, et al. Radiofrequency ablation of lung tumours. *Insights Imaging*. 2011; 2 (5): 567-76.

Dimitrij Kuhelj¹

Vloga intervencijske radiologije pri zdravljenju sprememb aorte

The Role of Interventional Radiology in the Management of Aortic Pathology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolezen aorte, žilna opornica, žilna proteza

Zdravljenje sprememb na aorti je bilo vse do konca 1980-ih domena kirurgov, operacije so bile izrazito invazivne. Z odkritjem žilnih protez se je za nekatere bolnike invazivnost posega zmanjšala, možno je popolnoma perkutano zdravljenje. Danes je znotrajžilno možno zdraviti koarktacije, anevrizme, psevdanevrizme, disekcije in rupture aorte, če so izpolnjeni določeni pogoji – zdrav del aorte, kamor se bo žilna proteza pritrdila, obenem pa ne smemo prekri vitalno pomembnih vej aorte. Večino anevrizem trebušne aorte odkrijemo naključno med ultrazvočnim pregledom, spremembe na prsni aorti odkrivamo z rentgenogrami prsnih organov in z računalniško tomografijo. Odločitev o vrsti zdravljenja sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju. Pred znotrajžilnim posegom opravimo računalniško tomografijo z angiografijo, kjer opredelimo stanje medeničnih arterij, ki so pomembne med uvajanjem žilne proteze, in stanje aorte. Na osnovi izsledkov preiskave z računalniško tomografijo z angiografijo opravimo meritve, na osnovi katerih izberemo dimenzijo žilne proteze. Poseg opravimo na angiografskem aparatu, ob anesteziologu sestavljajo ekipo intervencijski radiologi, radiološki inženirji ter inštrumentarke, na klic so vedno dosegljivi žilni kirurgi. Intervencijski radiologi se v Sloveniji z znotrajžilnim zdravljenjem aorte ukvarjamo od leta 1999, od leta 2007 imamo na Kliničnem inštitutu za radiologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana žilne proteze na zalogi ter izvajamo elektivno in urgentno zdravljenje sprememb aorte. Primerjali smo naše rezultate v letih 2012 in 2015 ter ugotovili, da smo leta 2015 opravili nekoliko več posegov kot leta 2012 (82 in 70 posegov), razmerje med elektivnimi in urgentnimi posegi pa je ostalo podobno. V bodoče pričakujemo nadaljnje naraščanje števila posegov; s tehničnim razvojem se bodo indikacije za znotrajžilno zdravljenje širile.

ABSTRACT

KEY WORDS: aortic pathology, stent, stent graft

Management of aortic pathology was surgical and invasive until late 1980s. Stent grafts considerably lowered the invasiveness of the procedure for patients, suitable for endovascular management. Today, endovascular management of aorta is feasible in patients

¹ Doc. dr. Dimitrij Kuhelj, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; dimitrij.kuhelj@guest.arnes.si

with coarctations, aneurysms, pseudoaneurysms, dissections and ruptures if anatomical requirements are met—a healthy neck for stent graft attachment must be present and vital aortic branches must not be covered. The majority of abdominal aneurysms are diagnosed incidentally during ultrasound examination whereas changes on thoracic aorta are often seen on chest x-rays or on computed tomography. The decision for the treatment is made at a multidisciplinary meeting. Computed tomography angiography should be performed prior to treatment when the conditions of aorta and pelvic arteries, necessary for stent graft implantation, should be determined. The examination provides the measurements for stent graft selection. The procedure itself is performed on the angiographic machine by interventional radiologists, radiographers, scrub nurses and anesthesiologists; vascular surgeons are always available on call. In Slovenia, interventional radiologists implant aortic stent grafts since 1999 and since 2007 stent grafts are in stock at the Clinical Institute for Radiology of the University Medical Centre Ljubljana, so elective and emergency management is feasible. We compared our results in 2015 with those from 2012; the number of the procedures has increased in 2015 (82 vs. 70 procedures) though the rate of elective and emergency procedures is similar. The number of the procedures will probably increase in the future and technical development will result in wider indication range for endovascular management of aorta.

UVOD

Zdravljenje sprememb na aorti je bilo več desetletij domena kirurgov, operacije so bile pogosto obsežne in invazivne; ob torakotomiji in/ali odpiranju trebuha je bilo skoraj vedno potrebno za nekaj časa prekiniti pretok po aorti.

Najpogosteje aorto prizadenejo spremembe kot so penetrantni ulkusi in hematomi v steni, disekcije, psevdanevrizme ter anevrizme, redkeje prirojene spremembe, kot so npr. koarktacije.

Znotrajžilno zdravljenje koarktacij se je pričelo v 80-ih letih prejšnjega stoletja z balonskimi dilatacijami, v začetku 90-ih let pa so se pojavili članki o uporabi žilnih opornic (angl. *stent*), kasneje tudi žilnih protez (angl. *stent graft*) (1–3). Danes balonsko dilatacijo uporabljamo predvsem pri ponovnih zožitvah po kirurškem zdravljenju in pri majhnih otrocih. Žilne opornice in proteze uporabljamo večinoma pri otrocih, ki so težji od 35 kg, saj je večanje premera aorte kot posledica rasti otroka manjše in je število dodatnih posegov minimalno.

Tudi druge spremembe na aorti že več desetletij zdravijo kirurško (4). Konec 80-ih let prejšnjega stoletja je Volodoš v nekdanji Sovjetski zvezi pričel uporabljati žilne proteze za znotrajžilno zdravljenje sprememb na aorti, prva članka so v zahodni literaturi objavili v začetku 90-ih let (5–7). Od takrat se vse več sprememb aorte zdravi znotrajžilno, saj je metoda veliko manj invazivna kot odprto kirurško zdravljenje. Znotrajžilni poseg lahko opravimo v lokalni anesteziji, odpiranje prsnega koša ali trebuha ni potrebno. Prav tako ni potrebno prekiniti pretoka po aorti, kar je posebej pomembno pri starejših, polimorbidnih bolnikih. S perkutanim šivalnim sistemom lahko opravimo večino posegov, tudi urgentne, brez arteriotomije (8).

VLOGA ŽILNIH PROTEZ PRI ZDRAVLJENJU SPREMEMB AORTE TER VPLIV ANATOMSKIH DEJAVNIKOV

Z žilno opornico ne smemo prekriti pomembnih vej aorte; uporabljamo jih večji-

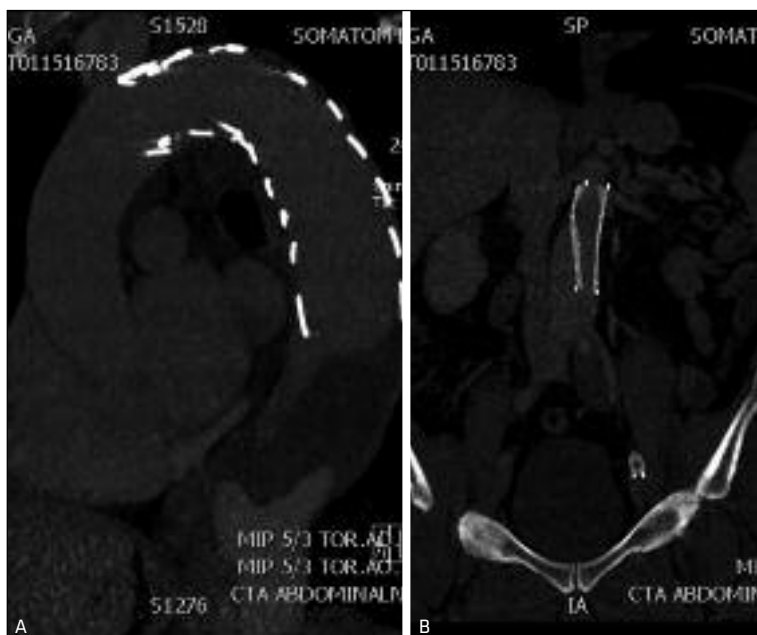
noma za zdravljenje descendentne prsne in trebušne aorte pod izstopiščem ledvičnih arterij. Za svojo pritrditve rabijo dovolj dolg del zdrave stene aorte, ki ga imenujemo vrat. Dobra pritrditve omogoči izključitev anevrizme ali psevdoanevrizme iz obtoka ter posledično zmanjša nevarnost rupture. Žilna proteza, ki jo postavimo v disekcijo, razbremeni mesto poka v intimi ter tako zmanjša možnost rupture, hkrati pa usmeri pretok krvi v pravi lumen in preprečuje ishemijo organov distalno. Pri obsežnih disekcijah v distalnem poteku aorte občasno uporabljamo žilne opornice, saj z njimi razširimo pravi lumen brez oviranja pretoka v veje aorte. Premer aorte, pri katerem se odločamo za zdravljenje, je 5–5,5 cm, včasih se za zdravljenje odločimo že pri manjšem premeru, posebno če premer narašča hitreje kot 5 mm v šestih mesecih in če je oblika anevrizme sakularna.

DIAGNOSTIČNE METODE ZA ODKRIVANJE SPREMEMB AORTE IN SLEDENJE BOLNIKOV

Večina bolnikov ne čuti sprememb; pri nekaterih se pojavijo bolečine, ki so v primeru anevrizem ali psevdoanevrizem navadno posledica širjenja ali krvavitve v trombi, pri disekcijah pa so lahko posledica širjenja in/ali ishemije.

Spremembe na trebušni aorti odkrijemo navadno z UZ. Prsna aorta je za to preiskavo slabo dostopna, zato večino sprememb odkrijemo na RTG prsnega koša ali s CT. Pri odkrivanju disekcij aorte je po naših izkušnjah UZ slabo občutljiv, zato pri teh bolnikih raje opravimo računalniško tomografijo z angiografijo (angl. *computed tomography angiography*, CTA) ali magnetno resonanco z angiografijo (angl. *magnetic resonance angiography*, MRA).

Pred zdravljenjem večinoma opravimo CTA. Prikazati moramo tudi medenične



Slika 1. Kontrola z računalniško tomografijo z angiografijo po vstavitvi žilne proteze v descendentno aorto. Vidne so prehodne veje aortnega loka in dva lumna distalno, tik za žilno protezo (pravi in lažni) (A). V trebušni aorti je vidna vstavljena žilna proteza ter dodatna levo v medeničnih arterijah (B).

arterije, ki morajo biti primerno široke in prehodne. V primeru, da se odločimo za znotrajžilno zdravljenje, CTA omogoča natančno opredelitev velikosti anevrizme in vratu, hkrati pa lahko tridimenzionalno prikaže izstopišča vej aorte ter spremembe v lumnu aorte, steni in okolici, vključno z organi in strukturami v okolici. Dober prikaz sprememb v aorti pokaže tudi MRA, ki jo uporabljamo tudi za sledenje bolnikov, predvsem mlajših.

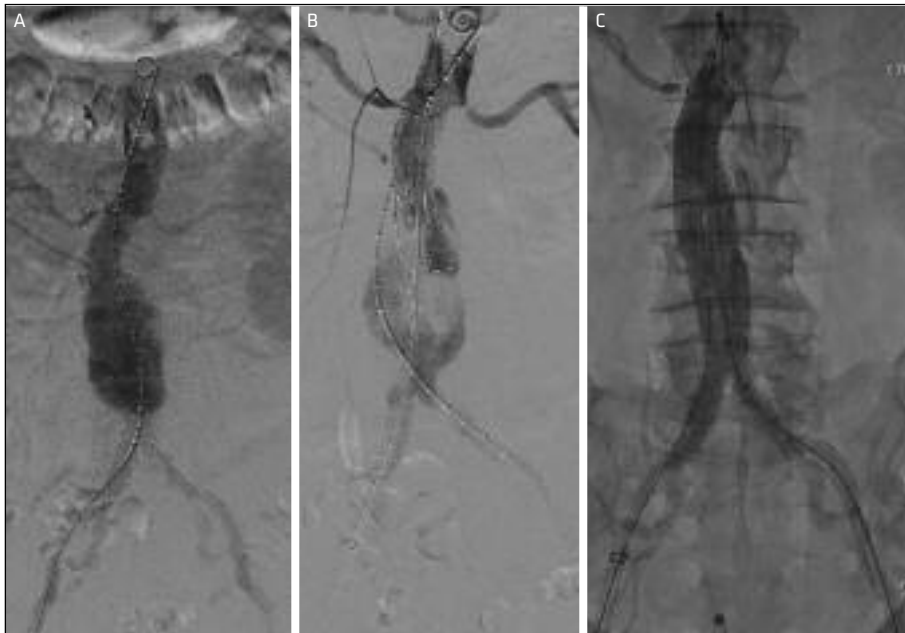
Bolnike po znotrajžilnem zdravljenju trebušne aorte večinoma spremljamo z UZ in občasno s CTA, pri prsni aorti uporabljamo MRA in CTA (slika 1).

O izbiri vrste zdravljenja se odločimo na konziliju, sestavljenem iz intervencijskih radiologov, žilnih kirurgov in angiologov. Cena znotrajžilnega posega v Sloveniji je višja kot klasične odprte operacije, dolgoročnih rezultatov znotrajžilnih posegov je malo (metoda se je začela uporabljati pred

nekaj več kot 20 leti), zato je precejšen delež bolnikov operiran. Znotrajžilno zdravljenje izberemo predvsem pri bolnikih, ki imajo ustrezne anatomske pogoje in so starejši od 75 let in/ali so manj primerni za kirurško zdravljenje (polimorbidni, tisti s predhodnimi operacijami v trebuhu ali prsnem košu, bolniki z velikim tveganjem za poseg v splošni anesteziji ipd.).

POSTOPEK VSTAVITVE ŽILNE PROTEZE

Primerno žilno protezo izberemo na osnovi CTA. Premer mora biti najmanj 10% večji, kot je notranji premer aorte, ki bo služil za pritrditev (vrat). Poseg poteka v splošni ali lokalni/regionalni anesteziji, pred posegom apliciramo antibiotično zaščito (npr. 2 g Cefamezina); med posegom v arterijo apliciramo 5000 mednarodnih enot (nem. *internationale Einheit*, IE) heparina. Izvajata ga navadno dva intervencijska radiologa,



Slika 2. Digitalna subtraksijska angiografija pred postavitvijo žilne proteze v razširjeno trebušno aorto, viden je merilni kateter (A). Kontrolna angiografija po postavitvi prvega dela žilne proteze (B). Kontrolna angiografija po popolni izključitvi anevrizme iz obtoka (C).

medicinske sestre inštrumentarke ter radiološki inženirji v sodelovanju z anesteziologi.

Pristop izvedemo skozi skupno femoralno arterijo (angl. *common femoral artery*, CFA); obojestransko pri dvokračnih žilnih protezah (navadno pri trebušni aorti) ali enostransko pri tubularnih žilnih protezah. Premer femoralne arterije mora biti vsaj 6–8 mm, saj so žilne proteze na katetrih premera 16–24 Fr. Večino posegov je možno narediti popolnoma perkutano, brez arteriotomije (4). Pri dvokračnih žilnih protezah je treba najprej uvesti trup proteze in eno hlačnico, ga sprostiti ter dodatno razširiti z balonskim katetrom. Nato katetriziramo odprtino za kontralateralno hlačnico in jo uvedemo, sprostim in razširimo. Pred posegom naredimo diagnostično aortografijo, po posegu rezultat preverimo s kontrolno angiografijo ter zapremo vstopni mesti na CFA (slika 2).

SPREMLJANJE BOLNIKOV PO VSTAVITVI ŽILNE PROTEZE

Bolnike je treba spremljati, saj obstaja možnost rupture tudi po znotrajžilnem zdravljenju, predvsem pri bolnikih, kjer anevrizmatska vreča ni popolnoma izključena iz obtoka (9). Po zdravljenju lahko bolezen napreduje, material žilne proteze se lahko izrabi, anevrizmatska vreča pa se lahko polni tudi preko manjših vej, npr. lumbalnih arterij, spodnje mezenterične arterije idr. V tem primeru govorimo o puščanju v anevrizmatsko vrečo (angl. *leak*) tipa 2. Če se anevrizmatska vreča povečuje, je treba ugotoviti vzrok za večanje ter ga odpraviti. Večinoma je to možno opraviti z intervencijskimi radiološkimi posegi, izjemoma je potreben dodaten kirurški poseg.

Glede na dobre rezultate zdravljenja ter majhno invazivnost posega se število odprtih kirurških posegov na aorti zmanjšuje, število znotrajžilnih pa narašča. S tehničnim napredkom in hibridnimi posegi se širijo tudi indikacije.

NAŠE IZKUŠNJE

Na Kliničnem inštitutu za radiologijo (KIR) Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKC LJ) imamo stalno na voljo vsaj štiri dimenzije žilnih protez za prsno aorto in vsaj pet dimenzij žilnih protez za trebušno aorto od leta 2007, kar nam omogoča zdravljenje tudi urgentnih bolnikov z akutnimi disekcijami, rupturami in grozečimi rupturami anevrizem in psevdoanevrizem 24 ur na dan, 365 dni v letu. Na klic so vedno na voljo intervencijski radiolog, inštrumentarika ter radiološki inženir.

Pregledali smo podatke bolnikov, zdravljenih z žilnimi protezami, ki so bili v letu 2015 sprejeti v UKC LJ. Retrospektivno smo ovrednotili delež urgentnih bolnikov, ki od prihoda na KIR UKC LJ niso dočakali zdravljenja zaradi resnosti stanja. Opredelili smo tudi uspešnost zdravljenja, umrljivost med posegom ter 24-urno preživetje naših bolnikov. Podatke smo primerjali s podatki iz leta 2012. Tako smo med 1. januarjem in 31. decembrom 2015 na KIR sprejeli 84 bolnikov s spremembami na aorti, primernih za zdravljenje z žilno protezo. Zaradi obsežne rupture trebušne aorte sta dva bolnika umrla, preden je bilo možno uvesti žilno protezo. Večino smo zdravili zaradi sprememb na trebušni aorti (63 bolnikov, 76,8%), prsna aorta je bila prizadeta pri 19 bolnikih (23,2%). Pri 19 bolnikih (23,2%) je bil poseg urgenten (rupture, akutne disekcije), pri ostalih elektiven; pri bolnikih s prizadeto trebušno aorto je bilo urgentnih posegov 13 (20,6%), pri bolnikih s prizadetostjo prsne aorte pa šest (31,6%). Pri vseh bolnikih smo uspešno postavili žilno protezo, nihče od bolnikov ni umrl med posegom ali v 24 urah po posegu. Leta 2012 smo na KIR z žilno protezo zdravili 70 bolnikov, pri 12 (17,1%) smo zdravili prsno in pri 58 bolnikih (82,9%) trebušno aorto. Večina bolnikov je bilo zdravljenih elektivno, pri 15 (21,4%) je bil poseg urgenten.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Večino bolnikov v Sloveniji, ki potrebujejo zdravljenje aorte z žilno protezo, zdravimo od leta 2007 intervencijski radiologi na KIR UKC LJ. Bolnike izberemo na osnovi opravljene CTA ter po dogovoru z žilnimi kirurgi in lečečimi zdravniki.

Večina naših bolnikov je bilo elektivnih, delež urgentnih je bil višji pri prizadetosti prsne aorte (31,6 %) kot pri trebušni aorti (20,6 % bolnikov).

Razen dveh bolnikov, pri katerih izvedba posega zaradi obsega rupture aorte ni bila možna (bolnika sta umrla po CTA), smo posege opravili uspešno; nihče od bolnikov ni umrl v 24 urah po posegu ali med samim posegom. Sprememba znotrajžilnega posega v odprt kirurški poseg ni bila potrebna. Delež bolnikov, zdravljenih urgentno, je bil višji kot v novejši raziskavi iz ZDA (10). Vzrok za to je najverjetneje precej visok odstotek odprtih operacij aorte v Sloveniji, ki so posledica razmerja med ceno znotrajžilnega posega in ceno klasičnega kirurškega posega. Tehnična uspešnost posegov je bila odlična, kar kaže na dobro strokovno podkovanost ekipe.

Primerjava z letom 2012 kaže, da je razmerje med elektivnimi in urgentnimi bolniki stabilno, prav tako je podobno razmerje zdravljenih bolnikov s prizadeto prsno ali trebušno aorto. Skupno število zdravljenih bolnikov v letu 2015 je nekoliko višje, kar je verjetno posledica dobrih rezultatov znotrajžilnega zdravljenja na KIR ter trenda zmanjševanja bolj invazivnih posegov v celoti.

Intervencijski radiologi uspešno izvajamo znotrajžilno zdravljenje sprememb aorti od leta 1999; večino posegov v Sloveniji opravimo na KIR UKC LJ. Od leta 2007 imamo na KIR zalogo aortnih žilnih protez, ki nam ob 24-urni dosegljivosti osebja omogočajo zdravljenje urgentnih stanj aorte (predvsem ruptur in disekcij). Poseg opravimo po dogovoru z žilnimi kirurgi ter lečečimi zdravniki po predhodno opravljeni CTA. Število posegov z leti nekoliko narašča, razmerje med elektivnimi in urgentnimi posegi pa je stabilno. V bodoče pričakujemo nadaljnje naraščanje števila posegov, s tehničnim razvojem se bodo indikacije za znotrajžilno zdravljenje verjetno še razširile.

LITERATURA

1. Kan JS, White RI Jr, Mitchel SE, et al. Treatment of restenosis of coarctation by percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation*. 1983; 68 (5): 1087–94.
2. O'Laughlin MP, Perry SB, Lock JE, et al. Use of endovascular stents in congenital heart disease. *Circulation*. 1991; 83 (6): 1923–39.
3. Magee AC, Blauth CI, Qureshi SA. Interventional and surgical management of aortic stenosis and coarctation. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71 (2): 713–5.
4. Volodos NL, Karpovich IP, Troyan VI, et al. Clinical experience of the use of self-fixating synthetic prostheses for remote endoprosthesis of the thoracic and the abdominal aorta and iliac arteries through the femoral artery as intraoperative endoprosthesis for aorta reconstruction. *Vasa Suppl*. 1991; 33: 93–5.
5. Cooley DA, DeBakey ME. Resection of the thoracic aorta with replacement by homograft for aneurysms and constrictive lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1955; 29 (1): 66–100.
6. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 1991; 5 (6): 491–9.
7. Dake MD, Miller DC, Semba CP, et al. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 1994; 331 (26): 1729–34.
8. Kuhelj D, Salapura V, Boc N. Haemostasis for 568 large femoral artery access sites - outcomes and predictors of success. *Vasa*. 2014; 43 (1): 62–8.
9. Saha P, Hughes J, Patel AS, et al. Medium-term outcomes following endovascular repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms with an unfavourable proximal neck. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015; 38 (4): 840–5.
10. Echeverria AB, Branco BC, Goshima KR, et al. Outcomes of endovascular management of acute thoracic aortic emergencies in an academic level 1 trauma center. *Am J Surg*. 2014; 208 (6): 974–80.

Prispelo 3. 1. 2016

Dimitrij Kuhelj¹

Vloga intervencijske radiologije pri zdravljenju periferne arterijske bolezni

The Role of Interventional Radiology in the Management of Peripheral Arterial Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: periferna arterijska bolezen, endovaskularno zdravljenje

Periferna arterijska bolezen je navadno kronična bolezen, redkeje se kaže kot akutna kritična ishemija. Intervencijska radiologija se, za razliko od invazivne kardiologije, pretežno ukvarja s kronično obliko arterijske bolezni. Pri akutni ishemiji okončine, ki je navadno posledica embolije ali tromboze predhodno spremenjene arterije, poizkusimo zaporo rekanalizirati ali stopiti strdke. Če okončina ni ogrožena, se pogosto odločimo za odložen poseg, saj se želimo izogniti distalni emboliji in poslabšanju stanja. Kronična ishemija se najpogosteje kaže kot klavdikacija, poslabšanje lahko vodi v kronično kritično ishemijo, ki se kaže z bolečino v mirovanju in/ali razjedo. Osnovo znotrajžilnega zdravljenja predstavlja prehod zapore ali zožitve ter širjenje z balonskimi katetri. Ker je za večino takih posegov potrebna hospitalizacija bolnikov in so čakalne dobe dolge več mesecev, smo na Kliničnem inštitutu za radiologijo leta 2012 uvedli dnevno bolnišnico. Med januarjem 2013 in novembrom 2015 smo v okviru dnevne bolnišnice obravnavali 409 bolnikov; pri večini bolnikov smo obravnavali žilno prizadetost, od teh je imelo spremembe na arterijah 213 bolnikov (52,1 %). Večina (151/213, 70,9 %) obravnavanih bolnikov s spremembami na arterijah je bila zdravljena zaradi kronične kritične ishemije, preostali so imeli klavdikacije. Poseg je bil uspešen pri 90,2 % bolnikov, le pri osmih smo uporabili žilno opornico. Kljub zahtevnosti posegov je bilo resnih zapletov malo. Obravnava bolnikov s periferno arterijsko boleznijo mora biti multidisciplinarna; posebno pozornost je potrebno nameniti bolnikom s kronično kritično ishemijo. Uvedba dnevne bolnišnice na Kliničnem inštitutu za radiologijo je povečala dostopnost intervencijske radiologije bolnikom izven Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana; tako zdravljenje se je izkazalo za varno in uspešno. V bodoče pričakujemo, da bo taka obravnava zajela večji del bolnikov s periferno arterijsko boleznijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: peripheral arterial disease, endovascular management

Peripheral arterial disease is often chronic, acute critical ischemia is rare. In contrast to invasive cardiology, interventional radiology is mostly concerned with chronic arterial

¹ Doc. dr. Dimitrij Kuhelj, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; dimitrij.kuhelj@guest.arnes.si

disease. Acute limb ischemia is often caused by embolism or thrombosis of previously stenosed artery and removal or dissolution of the thrombus is attempted. If the limb is not compromised, delayed recanalization is often performed to avoid distal arterial embolization with aggravation of symptoms. The leading symptom of chronic limb ischemia is claudication; aggravation can result in chronic critical limb ischemia with rest pain and/or ulceration. The primary goal is revascularization with guidewires and dilatation with balloon catheters. Such procedures mostly require hospitalization, which leads to prolonged waiting lists on referring wards and reduced accessibility to interventional radiology. In order to reduce hospitalizations and to facilitate the access to interventional radiology, a day hospital was set up by the Clinical Radiology Institute at the University Medical Centre Ljubljana in 2012. Between January 2013 and November 2015, 409 patients were hospitalized at the institute; the majority of the patients were admitted due to vascular pathology, mostly due to arterial pathology (213 patients, 52.1%). The majority of the patients treated (151/213, 70.9%) had chronic critical limb ischemia, the remaining had claudication. The primary success was 90.2%; only in eight patients stent was used for bail-out. Despite the serious pathology, severe complications were rare. Endovascular management of patients with peripheral arterial disease is multidisciplinary, special attention should be focused on patients with chronic critical limb ischemia. Introduction of day hospital at the Clinical Radiology Institute facilitated the access to interventional radiology for the patients outside of Ljubljana; such management proved to be safe and effective. In the future, the majority of patients with peripheral arterial disease should be treated this way.

UVOD

Pogostost periferne arterijske bolezni (PAB) v svetu narašča; je najpogostejši srčno-žilni vzrok za obolevanje in smrtnost, pogostejša je pri starejših (1, 2). Pojavlja se lahko akutno ali kronično, zdravljenje se močno razlikuje.

Akutna periferna arterijska bolezen

Akutna ishemija okončine se pojavi nenadno, navadno je posledica embolije ali tromboze predhodno spremenjene arterije. Zdravljenje akutne kritične ishemije je lahko kirurško ali z metodami intervencijske radiologije. Odločitev o vrsti zdravljenja je vedno multidisciplinarna in je odvisna predvsem od anatomske lokacije spremembe ter od splošnega stanja bolnika. V primeru, da okončina ni vitalno ogrožena, se najpogosteje odločimo za odložen poseg. Izvedemo ga čez nekaj mesecev in tako zmanjšamo ne-

varnost embolije v distalne arterije, ki lahko vitalno ogrozi okončino. Pri znotrajžilnem zdravljenju akutne kritične ishemije lahko uporabimo različne pripomočke za mehanično trombektomijo, lokalno trombolitično zdravljenje (navadno z uvedbo katetra v strdek in vbrzgovanjem aktivatorja tkivnega plazminogena (angl. *tissue plasminogen activator*, tPA)) in/ali kombinacijo metod.

Kronična periferna arterijska bolezen

Kronična PAB je opredeljena z zmanjšanjem gleženjskega indeksa pod 0,90 in se klinično najpogosteje kaže s klavdikacijo (3). Klavdikacija je ishemična bolečina pri hoji, ki se pojavi navadno na goleni ali v stopalu. Razdalja, pri kateri se pojavi, je sorazmerna prizadetosti arterij. Klavdikacijska razdalja se s časom pogosto skrajšuje in lahko privede do kronične kritične ishemije (KKI). Ta se kaže kot bolečina v mirovanju in/ali razjeda,

navadno na goleni ali stopalu, ki traja več kot dva tedna (4). Močna, stalna bolečina zahteva analgetično zdravljenje, neredko je treba uporabiti močne analgetike, včasih celo opiate. Stanje je resno, saj približno petina bolnikov s KKI umre v šestih mesecih, pri približno 40 % bolnikov pa je potrebna amputacija (4).

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA BOLNIKOV

Pri oceni kliničnega stanja bolnikov uporabljamo Fontainovo in Rutherfordovo klasifikacijo, medtem ko klasifikacija TASC (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease) opisuje značilnosti sprememb na arterijah (4, 5). Pomagajo nam pri odločitvi o vrsti zdravljenja, ki je lahko medikamentozno, kirurško ali z metodami intervencijske radiologije oz. znotrajžilno. O zdravljenju se odločamo navadno na konzilijih, kjer bolnike obravnavamo intervencijski radiologi, žilni kirurgi ter specialist kardiologije in žilne medicine. Odločitev je individualna in različna glede na bolnikovo stanje; za zdravljenje se ne odločimo izključno na osnovi slikovne diagnostike, temveč po celostni obravnavi bolnika.

Invazivno slikovno diagnostiko, npr. digitalno subtrakcijsko angiografijo (DSA), je v preteklem desetletju nadomestila manj invazivna; večinoma jo opravimo z UZ, računalniško tomografijo z angiografijo (angl. *computed tomography angiography*, CTA) ali z magnetno resonanco z angiografijo (angl. *magnetic resonance angiography*, MRA). Invazivno DSA danes uporabimo le kot uvod v zdravljenje. Ustrezno manj invazivno metodo izberemo na osnovi različnih dejavnikov, med drugim glede na obsežnost kalcinacij v arterijski steni, delovanje ledvic in predviden prizadet segment arterije.

KRONIČNA KRITIČNA ISHEMIJA

Intervencijski radiologi se vse pogosteje srečujemo z zahtevnim zdravljenjem bolni-

kov s KKI. Prizadeti so pogosto starejši, sladkorni bolniki, ki imajo pogosto pridružene druge bolezni in predstavljajo izrazito občutljivo skupino prebivalstva (6, 7). Take bolnike uvrščamo v stopnjo III in IV Fontainove klasifikacije oz. v 4.–6. stopnjo po Rutherfordovi klasifikaciji (4). Bolezen je pogosto prisotna na več nivojih. Nemaokrat so prizadete golenske arterije in arterije na stopalu, ki so tehnično zahtevne za invazivno radiološko zdravljenje. Uspešen intervencijski radiološki poseg se praviloma pokaže že na angiografski mizi, ko bolnik začuti boljšo gibljivost stopala in občutek toplote v prstih. Diagnostična obravnava bolnikov mora biti čim manj invazivna, saj predstavlja vsaka hospitalizacija dodatno obremenitev, posebno pri starejših, polimorbidnih bolnikih. Pri bolnikih, ki imajo tipne femoralne in poplitealne pulze, dodatna slikovna diagnostika ni potrebna, saj so najverjetneje prizadete golenske arterije. Tako po kliničnem pregledu opravimo DSA prizadete okončine ter hkrati znotrajžilni poseg, če je ta izvedljiv.

VLOGA INTERVENCIJSKE RADIOLOGIJE PRI BOLNIKI S PERIFERNO ARTERIJSKO BOLEZNIJO

Namen intervencijskega radiološkega posega pri bolnikih s klavdikacijo je podaljšati klavdikacijsko razdaljo ter izboljšati kakovost življenja, pri KKI pa zmanjšati bolečino in/ali zaceliti razjedo. V zadnjih desetletjih je tehnični napredek izboljšal uspešnost znotrajžilnega zdravljenja, predvsem na področju drobnih arterij. Žilne opornice so pokazale dobro prehodnost v predelu medeničnih arterij; hidrofилne in drobne žice, nekatere z obtežitvijo, so razvili za lažje prehajanje kalciniranih zapor. Balonski katetri so postali nizko profilni, kar je izboljšalo prehajanje skozi ozke zožitve in zapore, predvsem v predelu goleni in stopala. Raziskave so pokazale, da je dolgoročna prehodnost nekaterih arterij po širjenju z balonskim

katetrom, ki je prevlečen s citostatikom (angl. *drug coated balloon*, DCB), boljša kot pri širjenju z navadnim balonskim katetrom, kar v prihodnje lahko spremeni algoritem zdravljenja (8).

Spremenil se je tudi pristop do zahtevnih sprememb, rekanalizacija je možna tudi s transpedalnimi, transpoplitealnimi ali subintimalnim pristopom, tehnične rešitve pa omogočajo odstranjevanje kalciniranih plakov. Pristop do bolnikov s klavdikacijo je drugačen kot pristop do bolnikov s KKI; pri prvih želimo doseči čim dolgotrajnejšo prehodnost arterij, pri bolnikih s KKI pa celjenje ran in zmanjšanje bolečine. Pri bolnikih s KKI smo z zdravljenjem bolj agresivni, saj je posledica neuspeha pogosto amputacija dela spodnje okončine. Žal pride precejšen del bolnikov na poseg pozno, šele v stanju KKI. Posebno pri teh bolnikih je ob uspešni revaskularizaciji pomembna telesna aktivnost, predvsem hoja, ki pripomore k izboljšanju kakovosti življenja in uspešnosti znotrajžilnega zdravljenja.

ZNOTRAJŽILNO ŠIRIENJE ARTERIJ

Pred posegom preverimo, ali so vrednosti protrombinskega časa (PČ) in mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa (angl. *international normalised ratio*, INR) normalne, saj lahko ob nenormalnih vrednostih bolnik med ali po posegu izkrvavi. Poseg poteka v lokalni anesteziji, vstopno mesto v arterijski sistem je najpogosteje skupna femoralna arterija (angl. *common femoral artery*, CFA). Pred punkcijo potipamo pulze; če so simetrični in dobri, ne pričakujemo sprememb na medeničnih arterijah in se odločimo za antegradni pristop. Če so prisotne spremembe na medeničnih arterijah, se odločimo za retrogradni pristop (tega lahko uporabimo tudi za kontralateralni pristop; žilno uvajalo uvedemo v desno CFA, poseg pa opravljamo na levi strani). Glede na spremembe na arterijah, posebno pri KKI, se včasih odločimo za pristop od zgoraj

(transaksilarno, transbrahialno, transradialno) ali s stopala skozi golenske arterije ali skozi poplitealno arterijo. Po punkciji arterije uvedemo v arterijo vodilno žico ter nato žilno uvajalo. Po uvajalu lahko dovajamo zdravila. Pri anterogradnem pristopu vedno apliciramo 5.000 mednarodnih enot (nem. *internationale Einheit*, IE) heparina, omogočena je tudi hemostaza med samim posegom. Najpogosteje nam žilno uvajalo služi za vnos kontrastnega sredstva, s katerim naredimo diagnostično angiografijo. Večinoma uporabljamo uvajala premera 4–6 Fr, pri KKI večinoma čim manjša, da se izognemo zapletom. Skozi uvajalo uvajamo različne vodilne žice, katetre in balonske katetre ter poizkusimo preiti zožitve in zapore na arterijah. Nato po žici uvedemo balonski kateter, s katerim razširimo zožitev ter opravimo kontrolno angiografijo. Po posegu izvršimo ročno hemostazo – s prsti pritismo na vbodno mesto na arteriji in omogočimo, da se vbodno mesto zapre. Po posegu bolniki ne smejo vstajati 24 ur, le pri žilnih uvajalih premera 4 Fr je dovolj 12 ur. Pri nemirnih bolnikih se včasih odločimo za uporabo zapiralnih sistemov, ki zmanjšajo možnost zapletov ter omogočijo vstajanje čez nekaj ur.

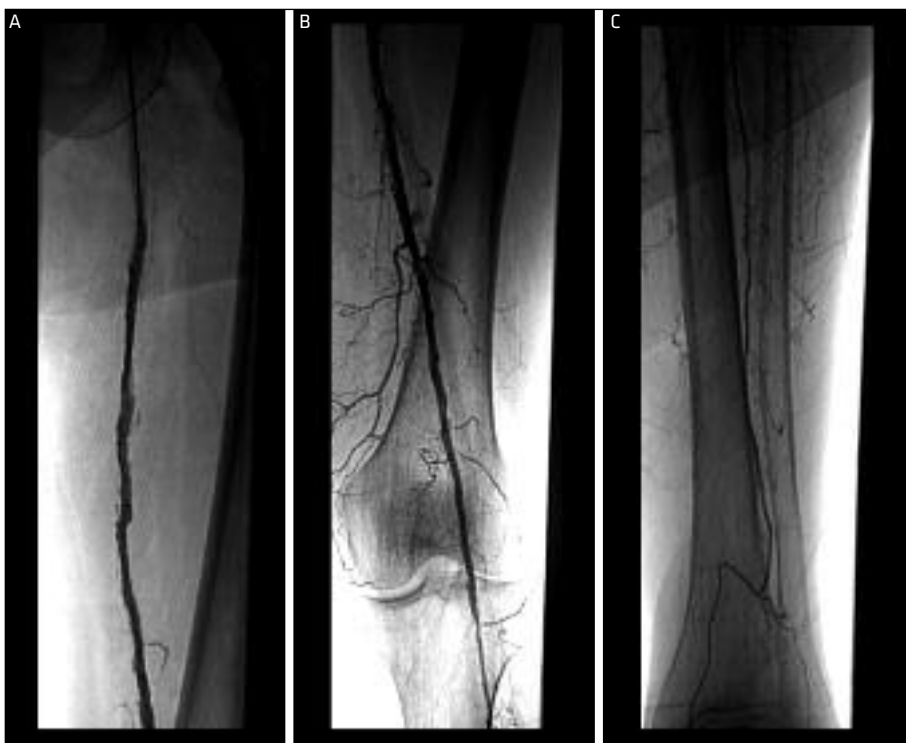
NAŠE IZKUŠNJE PRI BOLNIKI S KRONIČNO KRITIČNO ISHEMIJO

Zamujanje pri odkrivanju in zdravljenju bolnikov s PAB ima lahko resne posledice. Za kirurško ali znotrajžilno zdravljenje bolnikov s PAB je potrebna hospitalizacija. Ker je število bolnišničnih kapacitet omejeno, smo se v letu 2012 na Kliničnem inštitutu za radiologijo (KIR) Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKC LJ) odločili za uvedbo dnevne bolnišnice, kamor so lahko napoteni bolniki izven UKC LJ.

Tako smo med januarjem 2013 in novembrom 2015 v okviru dnevne bolnišnice obravnavali 409 bolnikov. Povprečna starost bolnikov je bila 70,2 leti (razpon 32–95 let), pretežno so bili obravnavani



Slika 1. Zapora skupne femoralne arterije (A). Prehodna poplitealna arterija in interosealna arterija (B). Rekanalizacija skupne femoralne arterije z vodilno žico ter dilatacija z balonskimi katetri (C, D).



Slika 2. Kontrolna angiografija po rekanalizaciji in dilataciji. Skupna femoralna arterija je prehodna brez distalnih embolij.

moški (253 bolnikov, 61,8 %). Žilno prizadetost smo obravnavali pri 262 bolnikih (64%). Zdravljenih z metodami intervencijske radiologije zaradi sprememb na arterijskem sistemu je bilo 213 (52,1 %); preostali so bili večinoma obravnavani zaradi sprememb na dializnih arteriovenskih komunikacijah (48 bolnikov, 11,7 %). Izmed 213 bolnikov s spremembami na arterijah jih je bilo 151 (70,9 %) zdravljenih zaradi KKI, preostali so imeli klavdikacije. Le diagnostična angiografija je bila opravljena pri osmih bolnikih, pri sedmih zaradi obsežnih sprememb, ki niso bile primerne za znotrajžilno zdravljenje, pri enem bolniku pa zaradi neustreznih vrednosti strjevanja krvi. Izmed preostalih 143 bolnikov (94,7 %) je bilo širjenje arterije uspešno pri 129 bolnikih (90,2-odstoten tehnični uspeh). Pri večini bolnikov je bila opravljena le enostavna dilatacija z balonskim katetrom, pri osmih bolnikih (6,2 %) smo za dober angiografski rezultat dodatno postavili samoraztezno žilno opornico (slika 1, slika 2).

Od zapletov smo pri 12 bolnikih (9,3 %) zabeležili nastanek manjšega hematoma na vbodnem mestu, pri čemer dodatno zdravljenje ni bilo potrebno. Pri enem bolniku je prišlo do ishemije okončine po uporabi zapirala za vbodno mesto, ki je bila razrešena z operacijo, pri dveh bolnikih pa je nastal večji hematoma, ki je bil prav tako razrešen operativno. Skupno smo tako zabeležili tri zaplete (2,3 %), ki so potrebovali dodatno zdravljenje. Do smrtnih zapletov ali poslabšanja stanja zaradi znotrajžilnega zdravljenja ni prišlo.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje bolnikov s periferno žilno prizadetostjo je zapleteno. Intervencijski radiolog je le del skupine, ki te bolnike zdravi in obravnava. Multidisciplinarna obravnava bolnikov omogoča izbrati tiste bolnike, katerim bodo intervencijski radiološki posegi izboljšali kakovost življenja, hkrati pa se tako izognemo nepotrebnim posegom, ki

lahko bolnike dodatno ogrožajo. Obravnava bolnikov s PAB mora temeljiti na dobrem kliničnem pregledu ter celostni oceni stanja bolnika in čim manj invazivni slikovni diagnostiki. Posebno pozornost je potrebno nameniti bolnikom s KKI, ki morajo imeti čim boljše dostopnost do potrebnega intervencijskega radiološkega zdravljenja.

Z uvedbo dnevne bolnišnice na KIR smo povečali dostopnost intervencijske radiologije bolnikom izven UKC LJ, v treh letih smo na tak način obravnavali več kot 400 bolnikov. Največ bolnikov je bilo obravnavanih zaradi sprememb na arterijah, večina bolnikov je imela KKI in so zdravljenje potrebovali v čim krajšem času. Bolniki so bili sprejeti na osnovi kliničnega pregleda in ne invazivne žilne diagnostike, opravljene pred sprejemom na KIR. Izsledki na KIR so bili pri veliki večini bolnikov skladni z izsledki predhodnih preiskav, kar je omogočilo intervencijski radiološki poseg pri skoraj 95 % bolnikov. Tehnična uspešnost posegov je bila kljub obsežnim spremembah dobra, poseg je bil uspešen pri več kot 90 % zdravljenih bolnikov, kar je podobno kot v drugih, večjih raziskavah (6, 9, 10). Za izboljšanje prekrvavitve okončine smo pri večini bolnikov uporabili posebne žice ter navadne balonske katetre, žilne opornice smo uporabili le pri nekaj več kot 6 % bolnikov, ko z balonsko dilatacijo nismo dosegli zadovoljivih rezultatov. Glede na dobre rezultate intervencijskega zdravljenja pri naših bolnikih opozarjamo na previdnost pri uporabi zapletenih (in navadno dragih) dodatnih pripomočkov za znotrajžilno zdravljenje (žilne opornice, pripomočki za odstranjevanje kalcija ipd). Poseg pogosto zapletejo in podaljšajo, kar lahko, posebno pri občutljivih bolnikih s KKI, privede do dodatnih zapletov. O njihovi uporabi se moramo odločiti individualno, njihova uporaba je smiselna le pri majhnem delu bolnikov, ko je okončina ogrožena, z običajnimi pripomočki pa ne dosežemo zadovoljivega rezultata znotrajžilnega zdravljenja. Kar

zadeva DCB in dobre začetne rezultate, bo njihova uporaba pri bolnikih s PAB v bodoče verjetno pogostejša (8). Smrtnih zapletov v naši raziskavi nismo zabeležili, pri manj kot 10 % bolnikov smo opazovali manjše hematome, ki niso potrebovali zdravljenja, le pri treh bolnikih (2,3%) je bilo potrebno zdravljenje zapletov. Glede na večino bolnikov s KKI, ki so tehnično zah-

teveni za znotrajžilno zdravljenje in hkrati predstavljajo posebno občutljivo skupino bolnikov, je število zapletov sprejemljivo. Radiološka dnevna bolnišnica predstavlja začetek minimalno invazivnega zdravljenja PAB, ki bo v prihodnosti ob ustrezno usposobljenih radiologih ter ob nadaljnjem tehničnem razvoju omogočilo ambulantno zdravljenje večine bolnikov s PAB.

LITERATURA

1. Murray CJL, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2197–223.
2. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985; 71: 510–5.
3. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the walking and leg circulation study. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 873–83.
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45 Suppl S: 55–67.
5. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg*. 2000; 31: 1–296.
6. Singh GD, Armstrong EJ, Yeo KK, et al. Endovascular recanalization of infrapopliteal occlusions in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2014; 59 (5): 1300–7.
7. Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, et al. 3-year outcomes of the OLIVE registry, a prospective multicenter study of patients with critical limb ischemia: a prospective, multi-center, three-year follow-up study on endovascular treatment for infra-inguinal vessel in patients with critical limb ischemia. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8 (11): 1493–502.
8. Laird JR, Schneider A, Tepe G, et al. Durability of treatment effect using a drug-coated balloon for femoropopliteal lesions: 24-month results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (21): 2329–38.
9. Razavi MK, Mustapha JA, Miller LE, et al. Contemporary systematic review and meta-analysis of early outcomes with percutaneous treatment for infrapopliteal atherosclerotic disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2014; 25 (10): 1489–96.
10. Balzer JO, Thalhammer A, Khan V, et al. Angioplasty of the pelvic and femoral arteries in PAOD: results and review of the literature. *Eur J Radiol*. 2010; 75 (1): 48–56.

Rok Dežman¹, Peter Popovič²

Perkutana embolizacija portalne vene pred desno hepatektomijo – predstavitev primera

Percutaneous Portal Vein Embolization Before Right Hepatectomy – a Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: portalna vena, embolizacija, jetrne bolezni, intervencijska radiologija

Embolizacija portalne vene je poseg intervencijske radiologije, ki spodbudi hipertrofijo neobolelega dela jeter pred načrtovano obsežno jetrno resekcijo z namenom, da se zmanjša možnost pooperativne jetrne odpovedi. V članku je predstavljen primer 50-letnega bolnika z jetrnimi zasevki karcinoma želodca, ki je bil uspešno zdravljen z desno hepatektomijo po predoperativni embolizaciji vej desne portalne vene. Predstavljene so indikacije in kontraindikacije za poseg, možni zapleti posega in metode za oceno jetrnega volumna pred in po posegu.

ABSTRACT

KEY WORDS: portal vein, embolization, liver diseases, interventional radiology

Portal vein embolization is an interventional radiologic procedure used in the preoperative treatment of patients scheduled for major hepatic resection. The procedure induces hypertrophy of the non-diseased portion of liver and thereby reduces the possibility of postoperative liver failure. In this article, we present a case of a 50-year old patient with preoperative portal vein embolization before right hepatectomy for metastatic gastric adenocarcinoma. We discuss the indications and contraindications for the procedure, possible complications and methods for assessing hepatic lobar hypertrophy.

¹ Rok Dežman, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; rok.dezman@kclj.si

² Doc. dr. Peter Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

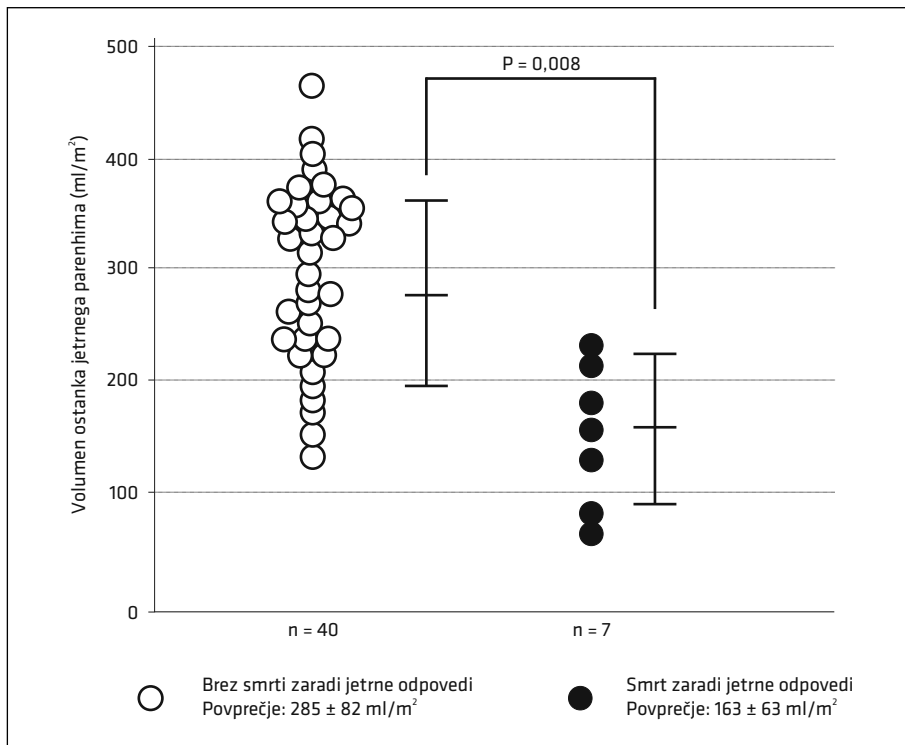
Kirurška odstranitev primarnih in sekundarnih tumorjev omogoča dolgoročno preživetje te skupine bolnikov. Pri 45 % takih bolnikov je potrebna obsežna resekcija jeter (1). Obsežne resekcije zaradi majhnega ostanka jeter predstavljajo tveganje za jetrno odpoved v perioperativnem obdobju. Dokazano je, da imajo bolniki z manjšim ostankom jeter po resekciji (angl. *future liver remnant*, FLR) višjo verjetnost za postoperativno jetrno odpoved in postoperativno umrljivost (slika 1) (1). Pri takih resekcijah je stopnja zapletov do 50 % in umrljivosti do 11 % (1, 2).

Embolizacija portalne vene (EPV) je metoda intervencijske radiologije, s katero zmanjšamo tok portalne krvi v obolen jetrni parenhim in ga preusmerimo v zdrav

(netumorski) del jeter ter s tem povzročimo hipertrofijo tega dela jeter (3, 4). Zaprtje portalne vene povzroči ishemijo prizadetega dela jeter, ki posledično vodi v apoptozo dela hepatocitov prizadetega parenhima (5). Ob tem ishemični del jeter izloča hepatocitne rastne faktorje in citokine, ki spodbujajo hiperplazijo zdravega (neishemičnega) dela jeter (6). Ob predoperativni izvedbi EPV se poveča volumen FLR in posledično zmanjša pojavnost jetrne odpovedi in umrljivosti v perioperativnem obdobju. Z izvedbo posega povečamo število kandidatov za kurativne kirurške resekcije primarnih ali sekundarnih tumorjev jeter.

ŽILNA OSKRBA JETER

Jetra imajo dvojno oskrbo s krvjo in jo jemajo preko systemskega in portalnega krv-



Slika 1. Prikaz varnega volumna jetrnega ostanka po jetrni resekciji zaradi jetrnoceličnega karcinoma pri pacientih z jetrno cirozo. V skupini pacientov z ostankom jetrnega parenhima > 250 ml/m² ni pooperativne jetrne odpovedi in z njo povezanih smrti (1).

nega obtoka. Večinski delež volumna krvi (75–80 %) je pretežno deoksigenirane venske krvi, ki vstopa v jetra preko portalne vene in se drenira iz povirja vranice in prebavnega trakta. Hepatična arterija je veja celiakalnega trunkusa in prispeva 25 % volumna dobro oksigenirane arterijske krvi. Oskrba s kisikom tako prihaja iz obeh povirij, vsako prispeva približno polovico količine kisika.

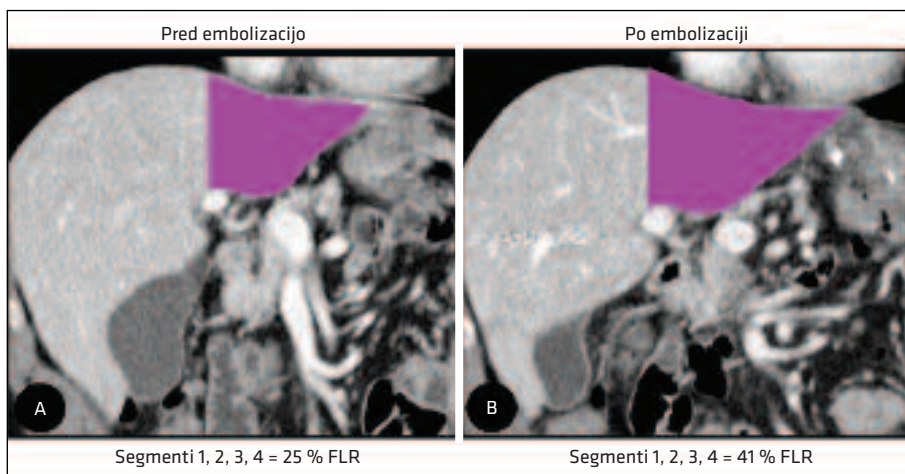
Portalna vena nastane ob sotočju zgornje mezenterične in lienalne vene, ki leži retroperitonealno, za glavo trebušne slinavke. Glavna portalna vena leži v hilusu jeter in se razcepi v dve veji – v vejo za levi jetrni reženj in vejo za desni jetrni reženj. Portalno razcepišče lahko leži ekstrahepatalno (48%), intrahepatalno (26%) ali tik ob vstopu v jetrni parenhim (26%). Obe glavni veji se nato delita na manjše sektorske in segmentne veje (7).

PREDSTAVITEV PRIMERA

Moški, star 50 let, je imel opravljeno delno resekcijo želodca zaradi adenokarcinoma (T2N1M0) in je bil dodatno zdravljen

z adjuvantno kemoradioterapijo. Po šestih mesecih so bile na kontrolnem UZ trebuha v jetrih vidne novo nastale hipohogone spremembe. CT trebuha je pokazal spremembe v 6., 7. in 8. segmentu jeter, ki so bile hiperdenzne v arterijski fazi in hipodenzne v venski fazi – izgled, ki je skladen z zasevki adenokarcinoma želodca. Pozitronska emisijska tomografija (PET/CT) ni pokazala zasevkov v drugih organih.

Zaradi dobrega stanja pacienta in omejenosti razsejane bolezni je bil sprejet sklep o kurativnem zdravljenju z odstranitvijo desnega jetrnega režnja (desnostranska hepatektomija). Meritev volumna jeter na predoperativnem CT je pokazala, da volumen levega jetrnega režnja predstavlja 410 ml oz. 25 % volumna celotnih jeter (slika 2). Ker je pacient prejel pooperativno kemoterapijo, ki je povzročila okvaro jetrnega parenhima, je bil omenjen volumen načrtovanega FLR premajhen, da bi zagotavljal zadostno pooperativno jetrno funkcijo. Za povečanje FLR je bila sprejeta odločitev o predoperativni embolizaciji portalne vene za desni jetrni reženj.



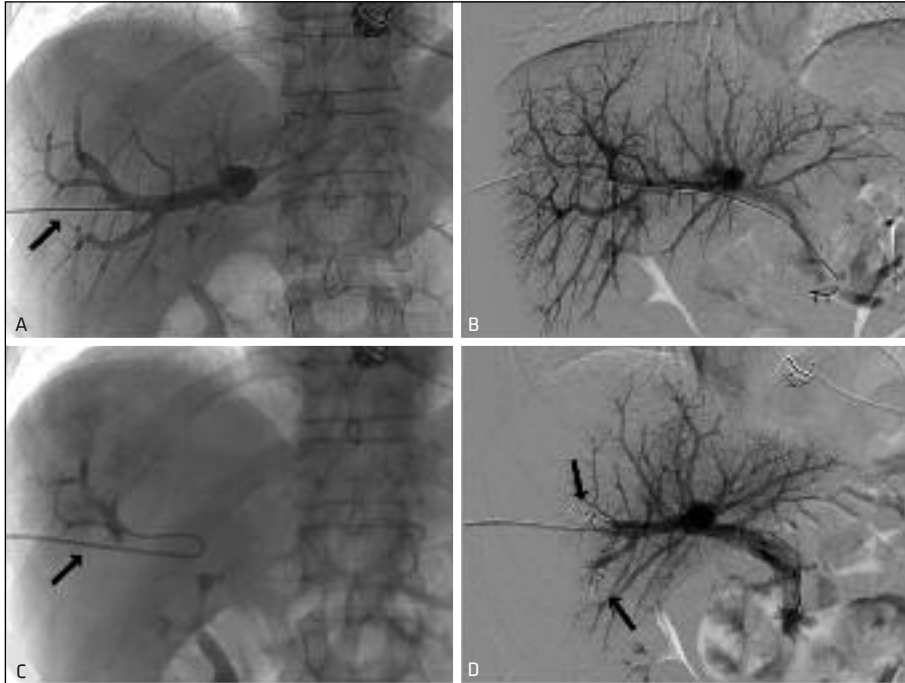
Slika 2. Primer pacienta pred načrtovano resekcijo desnega jetrnega režnja zaradi zasevkov adenokarcinoma želodca. Na koronarnih rekonstrukcijah je obarvan načrtovan ostanek jetrnega parenhima pred embolizacijo portalne vene (A) in pet tednov po embolizaciji vene za desna jetra (B). Prišlo je do pomembne hipertrofije levega jetrnega režnja za 263 ml oz. za 16 % glede na celoten volumen jeter. FLR – ostanek jetrnega parenhima (angl. *future liver remnant*).

Poseg smo opravili na Oddelku za intervencijsko radiologijo Kliničnega inštituta za radiologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (slika 3). Poseg je potekal v lokalni anesteziji. Uporabili smo interkostalni pristop skozi desni jetrni reženj (slika 3A). Embolizirali smo portalne vene za desni jetrni reženj (5., 6., 7. in 8. segment). Za primarno embolizacijo smo uporabili mikrokredce iz trisakrilnih želatin (Embozene® Microspheres, CeloNova BioSciences, Inc., San Antonio, ZDA) velikosti 250, 500, 700, 900 in 1.300 μm . Po praktično popolni zauzavitvi toka krvi smo obe glavni veji za desna jetra dodatno embolizirali še s kovinskimi spiralami (slika 3D). Poseg je potekal brez zapletov. En mesec po posegu je bil pri bolniku opravljen kontrolni CT za oceno hiperplazije levega jetrnega režnja. Volumen režnja je meril 670 ml, kar je predstav-

ljalo 41 % celotnih jeter (1630 ml). V primerjavi s preiskavo pred posegom se je levi jetrni reženj povečal za 263 ml (za 16 % glede na celotni jetrni volumen oz. za 64 % glede na FLR pred embolizacijo). Pri pacientu je bila opravljena desna hepatektomija. V pooperativnem obdobju ni prišlo do zapletov.

OPRAVLJANJE MERITVE NAČRTOVANEGA OSTANKA JETRNEGA PARENHIMA

Za oceno razširjenosti bolezni, načrtovanje operacije in oceno bodočega FLR pri pacientih opravimo CT trebuha s kontrastnim sredstvom. Glede na razširjenost bolezni ocenimo, če je pacient kandidat za kurativno zdravljenje in kako obsežna resekcija jeter bo potrebna. Nato poiščemo žilne resekcijske robove in z meritvami ocenimo volumen načrtovanega FLR.



Slika 3. Diaskopski posnetki embolizacije portalne vene. Poseg se prične s punkcijo veje desne portalne vene, primerno lego potrdimo s kontrastnim sredstvom (A). Nato opravimo venografijo portalne vene (B). Preko katetra (puščica) selektivno emboliziramo veje portalne vene za desni jetrni reženj (C). Kontrolna venografija portalne vene (D) pokaže zaprte vene za desni jetrni reženj in kovinski spirali v glavnih sektorskih vejah (črni puščici).

Meritve opravimo na aksialnih rezih CT. Na vsakem rezu v računalniškem programu očrtamo področje načrtovanega FLR. Program nato na podlagi ploščine očrtanih področij in podatkov o debelini rezov izračuna absolutni volumen načrtovanega FLR. Opisani postopek imenujemo CT-volumetrija. Absolutni volumen FLR pa še ni zadosten podatek. Večji pacienti namreč potrebujejo večji volumen FLR za normalno delovanje v primerjavi z manjšimi pacienti. Velikost FLR moramo zato standardizirati glede na pacientovo velikost in ga izraziti kot delež glede na celotni funkcionalni volumen jeter. Standardizirani FLR (sFLR), izražen kot delež celotnega funkcionalnega volumna jeter, lahko nato primerjamo med pacienti in operativnimi podatki in tako ocenimo, če je pri pacientu potrebna predoperativna EPV.

Za izračun sFLR moramo tako določiti tudi celoten volumen funkcionalnega jetrnega parenhima. To lahko storimo na enak način kot za oceno FLR s CT-volumetrijo – najprej izmerimo volumen celotnih jeter in nato odštejemo volumen tumorsko infiltriranega parenhima. Občasno pa je volumen tumorja prevelik oz. je jetrni parenhim nehomogeno infiltriran s tumorjem, volumetrija pa je posledično zaradi nejasno očrtanih mej tumorja nezanesljiva. V takih primerih lahko ocenimo volumen celotnega funkcionalnega jetrnega parenhima glede na pacientovo telesno površino (8, 9).

IZVEDBA POSEGA

Cilj posega je zapora vseh izbranih segmentov portalne vene (npr. portalne vene za desni jetrni reženj). Treba je embolizirati vse veje, vključno z distalnimi, saj tako preprečimo nastanek porto-portalnih spojev. Za izvedbo embolizacije se lahko uporabljajo različna embolizacijska sredstva: N-butilcianoakrilat (NBCA), fibrinsko lepilo, etanol ali mikrodelci (polivinilni alkoholi ali trisakrilne želatine). Idealno embolizacijsko sredstvo mora biti enostavno za uporabo,

povzročiti mora popolno okluzijo žil in ne sme povzročati stranskih učinkov. Retrospektivne raziskave so pokazale približno enako učinkovitost naštetih embolizacijskih sredstev, prospektivne randomizirane raziskave na to temo pa niso bile opravljene (2).

Pri večini posegov EPV je cilj embolizacija desnega jetrnega režnja pred načrtovano desno hepatektomijo oz. razširjeno desno hepatektomijo (desni reženj in 4. segment). EPV levega jetrnega režnja se izvaja redko, saj je desni jetrni reženj precej večji kot levi in je volumen desnega režnja po resekciji levega režnja večinoma zadosten za ohranjanje normalne jetrne funkcije.

Poseg se izvaja perkutano. Uporablja se transhepatični pristop, ki je lahko ipsilateralni (preko jetrnega režnja, ki ga želimo embolizirati) ali kontralateralni (preko zdravega jetrnega režnja). V naši ustanovi uporabljamo ipsilateralni pristop, če je tehnično mogoč. Z izbiro tega pristopa se izognemo morebitni poškodbi zdravih jeter. Poskušamo se izogniti pristopu skozi tumor, saj pri tem obstaja možnost širjenja tumorja preko punkcijske poti.

Pod UZ-kontrolo z iglo punktiramo vejo portalne vene. Preko žice v portalno-venski sistem uvedemo kateter in opravimo kontrolno angiografijo za potrditev pravilne lege in oceno anatomije portalno-venskega sistema (slika 3B). Sledi embolizacija, ki se začne z embolizacijo perifernih vej (slika 3C). V naši ustanovi za embolizacijo perifernih vej uporabljamo mikrodelce iz trisakrilnih želatin. Najprej apliciramo delce manjšega premera (250–500 μm), s katerimi zapremo manjše žile. Nato postopoma apliciramo delce večjega premera (do 1.300 μm), dokler ne dosežemo skoraj popolne zaustavitve pretoka krvi. Po zaključeni embolizaciji z mikrodelci sledi še embolizacija s spiralami. V centralne veje portalne vene vstavimo kovinske spirale, ki učinkoviteje preprečujejo rekanalizacijo emboliziranih ven. Uspeh posega preverimo s kontrolno angiografijo (slika 3D).

Zapleti posega so relativno redki in so podobni kot pri ostalih transhepatičnih posegih (npr. histološka punkcija ali perkutana transhepatična biliarna drenaža) (10). Najpogostejši so subkapsularni hematomi, hemobilija, hematoperitonej, pnevmotoraks in holangitis. Za EPV specifični zapleti so netarčna embolizacija (angl. *non-target embolization*), tromboza celotne portalne vene in drugih vej portalnega sistema ali rekanalizacija embolizirane vene. V metaanalizah zbranih raziskav glede EPV je bila pojavnost zapletov 2 %, smrtnost pa 0 % (2). Zapleti so pogostejši pri pacientih s kronično jetrno okvaro zaradi večjega tveganja za trombozo neemboliziranih vej portalne vene (11).

$$\text{Delež povečanja FLR (\%)} = \frac{\text{FLR po EPV (\%)} - \text{FLR pred EPV (\%)}}{\text{FLR pred EPV (\%)} \cdot 100\%} \quad (1)$$

$$\text{Stopnja hipertrofije (\%)} = \text{FLR po EPV (\%)} - \text{FLR pred EPV (\%)} \quad (2)$$

Stopnja hipertrofije FLR po EPV je pri pacientih brez difuzne okvare parenhima jeter med 8 % in 25 %. Hipertrofija FLR je pri teh pacientih vedno prisotna. Pri pacientih z jetrno cirozo EPV ni vedno učinkovita, saj pri 20 % pacientov po posegu ni prisotne hipertrofije FLR. Stopnja hipertrofije FLR je pri teh pacientih nekoliko nižja, med 6 % in 20 % (12).

Zdrava jetra se regenerirajo s hitrostjo 12 do 21 cm³/dan, ob prisotnosti ciroze pa je regeneracija počasnejša, okoli 9 cm³/dan (13). Pri pacientih z zdravimi jetri tako do zadostne regeneracije pride v 2–4 tednih, pri cirotičnih jetrih pa v 4–8 tednih.

Če je prišlo do zadostne regeneracije načrtovanega FLR in ni prišlo do napredovanja bolezni v področje načrtovanega FLR, se odločimo za resekcijo jeter. V primeru nezadostne regeneracije načrtovanega FLR pa opravimo kontrolni CT čez en mesec.

OCENA USPEŠNOSTI POSEGA

Pacienta po posegu spremljamo zaradi morebitnih zapletov. Ob normalnem poteku je v domačo oskrbo običajno odpuščen dan po posegu. Kontrolni CT trebuha z volumetrijo jeter za oceno hipertrofije načrtovanega FLR opravimo čez približno štiri tedne. Rast FLR po EPV lahko opišemo na dva načina, in sicer kot razliko v volumnu FLR pred in volumnu FLR po posegu glede na volumen FLR pred posegom (delež povečanja FLR), kar prikazuje enačba 1, ali kot razliko med deležem volumna FLR glede na volumen celotnega jetrnega parenhima pred in po embolizaciji (stopnja hipertrofije), kar prikazuje enačba 2.

RAZPRAVA

Predstavili smo primer pacienta s karcinomom želodca, pri katerem so se po resekciji primarnega tumorja pojavili zasevki v desnem jetrnem režnju. Jetrni zasevki so bili uspešno zdravljeni z resekcijo desnega režnja po predhodni embolizaciji vej portalne vene za odstranjeni reženj.

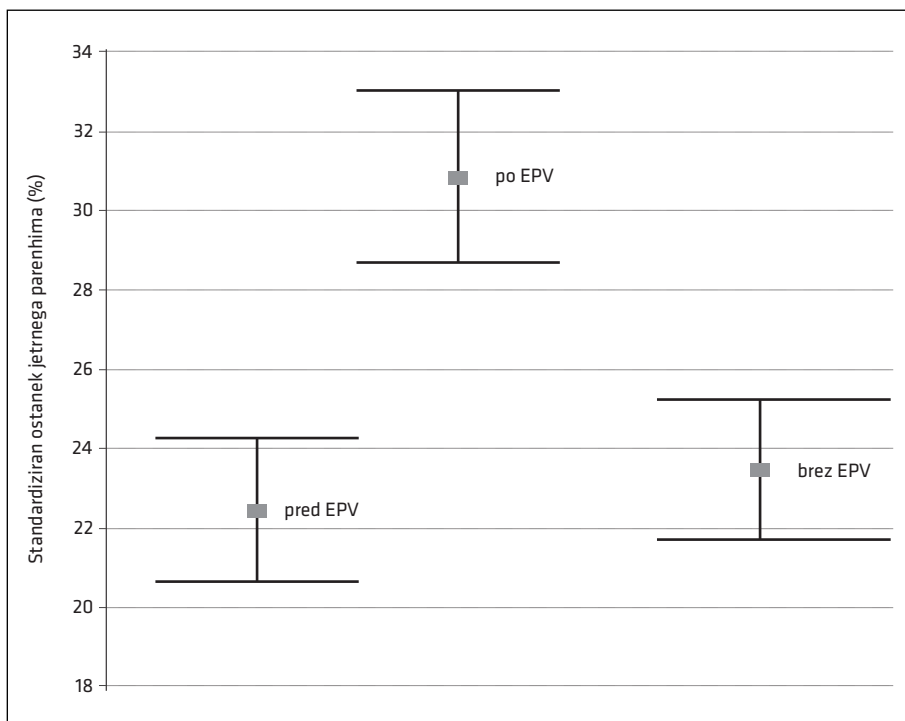
Pri pacientih z lokaliziranim primarnim ali metastatskim tumorjem jeter je metoda zdravljenja kurativna resekcija jeter. Količina odstranjenega jetrnega parenhima je odvisna od razširjenosti bolezni; v primeru manjših tumorjev je volumen odstranjenega jetrnega parenhima lahko majhen, ob razširjenosti tumorja na celoten reženj pa je potrebna levostranska oz. desnostranska hepatektomija. Trenutno je stopnja zapletov po jetrni resekciji 10–20 %, stopnja umrljivosti pa 0–5 %. Pri obsežnejših resekcijah

jeter je količina odstranjenega jetrnega parenhima večja, stopnja zapletov in umrljivosti pa pričakovano višja (zapleti do 50 %, umrljivost do 11 %) (1, 2).

Glavna vzroka umrljivosti po resekciji jeter sta abdominalna sepsa in pooperativna jetrna odpoved zaradi nezadostnega FLR. V raziskavah se je izkazalo, da je načrtovani FLR, ki še zagotavlja primerno jetrno funkcijo po operaciji, vsaj 20 % celotnega jetrnega volumna. V največji seriji 300 pacientov, pri katerih je bila opravljena razširjena desna hepatektomija, je bilo število pooperativnih smrti in pooperativnih jetrnih okvar pomembno večje pri pacientih z volumnom FLR < 20 % (14). Ob okvari jetrnega parenhima (npr. zaradi kemoterapije, kot v našem primeru, ciroze ali maščobne infiltracije zaradi metaboličnega sindroma) je primeren odstotek volumna FLR zaradi slabše jetrne

funkcije večji. Analiza, ki so jo opravili Shirabe in sodelavci je pokazala, da je varna količina FLR pri pacientih z okvaro jetrnega parenhima več kot 250 ml/m² telesne površine (slika 4) (1). Strokovni konsenz na podlagi trenutnih ugotovitev je, da je tveganje za jetrno odpoved ob boleznih jetrnega parenhima veliko, če je FLR < 40 % (15, 16).

Dejanski FLR je odvisen od individualne anatomije posameznika, razširjenosti bolezni in z njo načrtovane operacije. Načrtovan FLR pri desni jetrni resekciji je med 20 in 30 %, pri razširjeni desni resekciji (desni jetrni reženi in četrti segment) pa manj kot 20 % (17). Pri pacientih pred jetrno resekcijo zato načrtovani FLR natančno ocenimo s pomočjo meritev, ki jih opravimo na predoperativnem CT ali MRI jeter (volumetrija). Pri našem pacientu je bil načrtovani FLR pred desno hepatektomijo



Slika 4. Volumen načrtovanega ostanka jetrnega parenhima se je po embolizaciji portalne vene povečal v primerjavi z volumnom pred embolizacijo in v primerjavi s kontrolno skupino pacientov, pri katerih embolizacija ni bila opravljena (18). EPV – embolizacija portalne vene.

25 %, kar je ob upoštevanju okvare jeter zaradi kemoterapije nezadosten volumen (15). V preteklosti so bili pacienti s premajhnim načrtovanim FLR obravnavani kot neoperabilni.

Da bi omogočili operacijo takih pacientov, je bilo preizkušenih več tehnik za povečanje načrtovanega FLR. Med njimi se je najbolj uveljavila perkutana EPV, s katero volumen načrtovanega FLR povečamo 20–46 % (delež povečanja FLR) oz. za 7–27 % (stopnja hipertrofije) glede na stanje pred posegom (slika 4) (2, 18). Pri našem pacientu smo s posegom FLR povečali za 16 % glede na celotni jetrni volumen (stopnja hipertrofije) oz. za 64 % glede na volumen FLR pred posegom (delež povečanja FLR). S posegom smo tako omogočili kurativno

jetrno resekcijo pri pacientu, ki bi sicer imel premajhen pooperativni FLR za ohranjanje normalne jetrne funkcije.

ZAKLJUČEK

Predoperativna embolizacija portalne vene ima pomembno vlogo pri kirurškem zdravljenju jetrnih tumorjev. Indicirana je pri pacientih z načrtovano resekcijo jeter, pri katerih je volumen načrtovanega ostanka jeter po resekciji premajhen za ohranjanje normalne jetrne funkcije. Z metodo povečamo predvideni jetrni ostanek in tako omogočimo obsežnejše resekcije jeter. S tem povečamo število pacientov, primernih za kurativno zdravljenje, obenem pa tudi znižamo pooperativno obolevnost in umrljivost po jetrnih resekcijah.

LITERATURA

1. Shirabe K, Shimada M, Gion T, et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg.* 1999; 188 (3): 304–9.
2. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2008; 247 (1): 49–57.
3. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, et al. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1986; 10 (5): 803–8.
4. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* 1990; 107 (5): 521–7.
5. Ikeda K, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. The ultrastructure, kinetics and intralobular distribution of apoptotic hepatocytes after portal branch ligation with special reference to their relationship to necrotic hepatocytes. *Arch Histol Cytol.* 1995; 58 (2): 171–84.
6. Huh CG, Factor VM, Sánchez A, et al. Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101 (13): 4477–82.
7. Schultz SR, LaBerge JM, Gordon RL, et al. Anatomy of the portal vein bifurcation: intra versus extrahepatic location implications for transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol.* 1994; 5 (3): 457–9.
8. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl.* 2002; 8 (3): 233–40.
9. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg.* 2007; 94 (11): 1386–94.
10. Popovič P, Štabuc M, Dežman R, et al. Slikovna diagnostika in interventni posegi pri boleznih prebavil. *Gastroenterolog.* 2013; 17 Suppl 1: 50–62.
11. Kodama Y, Shimizu T, Endo H, et al. Complications of percutaneous transhepatic portal vein embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2002; 13 (12): 1233–7.
12. Loffroy R, Favelier S, Chevallier O, et al. Preoperative portal vein embolization in liver cancer: indications, techniques and outcomes. *Quant Imaging Med Surg.* 2015; 5 (5): 730–9.
13. Madoff DC, Hicks ME, Vauthey JN, et al. Transhepatic portal vein embolization: anatomy, indications, and technical considerations. *Radiographics.* 2002; 22 (5): 1063–76.
14. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg.* 2009; 250 (4): 540–8.
15. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, et al. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005; 12 (1): 16–22.
16. Kokudo N, Makuuchi M. Current role of portal vein embolization/hepatic artery chemoembolization. *Surg Clin North Am.* 2004; 84 (2): 643–57.
17. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, et al. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery.* 2004; 135 (4): 404–10.
18. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg.* 2003; 237 (5): 686–91.



DOBRODOŠLI!

DOVOLITE, DA VAM
PREDSTAVIMO
NOVOSTI UNION
HOTELOV!

WWW.UNION-HOTELS.EU



4

HOTELI V CENTRU LJUBLJANE

574

UDOBNIH IN ELEGANTNO
OPREMLJENIH SOB RAZLIČNIH
KATEGORIJ



31

KONFERENČNIH DVORAN
S SODOBNO TEHNIČNO
OPREMO
IN RAZLIČNIMI MOŽNOSTMI
POSTAVITEV
ZA VSE TIPE DOGODKOV

Po tem, ko smo prenovili konferenčno dvorano Karantanija v hotelu Lev in uredili parkirišča v kletnih prostorih Grand hotel Union Business tudi za lokalne goste, smo se s svežimi idejami preselili v najvišje nadstropje. Pred kratkim smo otvorili prostor z najlepšim razgledom v mestu in ga namenili sprostivni.

Zdaj se lahko razvijate v razkošnem ambientu z orientalskim pridihom in se osvežite v bazenu z najlepšim razgledom v mestu. Sense Wellness je novo ime wellness kakovosti v Grand hotelu Union Business.

Po zaključenih delih idej ni manjkalo, manjkala pa je tista pika na i, ki po sprostitvi najbolj godi: dobra hrana. Preprosta, a dovršena, skrivnostnih, a harmoničnih okusov v vrhunski spremljavi vin.

Restavracija, ki je nekoč slovela po odlični slovenski in mediteranski kulinariki in je nosila ime po Hinku Smrekarju, je tako po natanko tridesetih letih doživela popolno prenovo.

Dobila je novo podobo, novo ime, v kuhinji pa novo ekipo. Ta pod vodstvom Jorga Zupana, ki je vodil Smrekarjev hram od januarja 2016, ustvarja novo kulinarčno izkušnjo z novo, svežo ponudbo.

Degustiranje je resda ustavilo čas, ne pa tudi volje za nove izzive. Še čisto sveži so povezani z aktivnostjo. Odprli smo sodoben fitness center, ki je na voljo tudi lokalnim obiskovalcem.

Tri skrivnosti, zakaj je strast pot do uspeha, so nas vodile skozi velike prenove, zato naj bodo te tri velike spremembe trije dodatni razlogi za vas, da nas obiščete.

Dobrodošli!

Certificate of Excellence
— 5-time WINNER —



Grand Hotel Union

Grand hotel Union
Miklošičeva cesta 1
1000 Ljubljana

Grand hotel Union
Business
Miklošičeva cesta 3
1000 Ljubljana

Hotel Lev
Vošnjakova ulica 1
1000 Ljubljana

Central hotel
Miklošičeva cesta 9
1000 Ljubljana



Peter Popovič¹

Transjugularni intrahepatični portosistemski spoj

Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: portalna hipertenzija, zapleti, zdravljenje, transjugularni intrahepatični portosistemski spoj

Vzpostavitev transjugularnega intrahepatičnega portosistemskega spoja je poseg intervencijske radiologije, s katerim uravnavamo višino tlaka in zdravimo ali preprečujemo zaplete portalne hipertenzije pri cirozi jeter. Transjugularni intrahepatični portosistemski spoj predstavlja znotrajjetrni spoj med hepatalnimi in portalnimi venami, ki ga vzdržuje vstavljena kovinska opornica. V preglednem prispevku prikazujemo indikacije in kontraindikacije za transjugularni intrahepatični portosistemski spoj, ki jih delimo na absolutne in relativne. Absolutne indikacije so akutna krvavitev iz varic, kadar druge manj invazivne metode zdravljenja niso uspešne, ponavljajoče krvavitve iz varic in ascites in/ali hidrotoraks, ki ne reagirajo na zdravljenje. Relativne indikacije so portalna hipertenzivna gastropatija, tromboza portalne vene s kavernožno transformacijo ali brez nje, preprečevanje zapletov pred in med transplantacijo jeter, hepatopulmonalni sindrom, sindrom Budd-Chiari in hepatorenalni sindrom. Absolutna kontraindikacija je klinično ali anatomsko nedokazana portalna hipertenzija. Med relativne kontraindikacije štejemo 12 ali več točk na lestvici Child-Pugh, 18 ali več točk na lestvici MELD (Model for End-stage Liver Disease), policistično bolezen jeter, sladkorno bolezen, neoplazmo jeter, izrazito jetrno encefalopatijo (posebej pri starejših od 60 let), desnostransko srčno popuščanje s povečanim centralnim venskim tlakom in jetrno ali sistemsko okužbo. Pred posegom določimo stopnjo okvare jeter, funkcijo desnega srca in ledvic, naredimo biokemične in krvne preiskave s testi koagulacije in preverimo prehodnost portalne vene. Tehnično uspešnost posega dosežemo v 95 % (postavitev spoja in znižanje tlaka), klinično pa v več kot 90 %. Zapletov ob posegu je relativno malo, več jih je kasneje zaradi zožitev in zapor spoja. Glavni pomanjkljivosti metode sta potreba po redni kontroli prehodnosti spoja in možnost poslabšanja ali pojava znakov portosistemske encefalopatije.

ABSTRACT

KEY WORDS: portal hypertension, complications, treatment, transjugular intrahepatic portosystemic shunt

The paper provides a review of indications and contraindications for transjugular intrahepatic portosystemic shunt, which can be divided into absolute and relative. Absolute indications are acute and refractory bleeding of gastroesophageal varices and refractory

¹ Doc. dr. Peter Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; peter.popovic@kclj.si

ascites or hepatic hydrothorax. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt should not be used as a first-line treatment and it should be limited to those whose therapy fails. Relative indications, on the other hand, are portal hypertensive gastropathy, portal vein thrombosis with or without cavernomatous transformation, liver transplantation, hepatopulmonary syndrom, Budd-Chiari syndrome, and hepatorenal syndrome. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt is absolutely contraindicated in cases of unproven portal hypertension (either clinically or anatomically). Relative contraindications are Child-Pugh score 12 or more, MELD (Model for End-stage Liver Disease) score 18 or more, polycystic liver disease, diabetes, hepatic tumors, hepatic encephalopathy (especially in patients older than 60), right-sided heart failure with elevation of central venous pressure, and active infection, either intrahepatic or systemic. Before the transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure, the level of dysfunction of the liver, right heart and kidney is determined. Biochemical and blood tests, including a blood coagulation test, are made and possible obstructions/strictures of the portal vein are checked. The technical success rate of the procedure is 95%, and clinical success rate is more than 90%. There are relatively few complications during the procedure. Postoperative complications are more frequent due to stricture and obstruction of the shunt. The major disadvantage of transjugular intrahepatic portosystemic shunt remains their poor long-term patency and hepatic encephalopathy requiring a mandatory surveillance program.

UVOD

Portalna hipertenzija je v 90 % povzročena z jetrno cirozo (1, 2). Visok tlak v portalni veni povzroča odprtje embrionalnih venskih povezav (kolateral), ki povezujejo portalno veno s spodnjo votlo veno (portosistemski spoji). Portalna hipertenzija postane klinično pomembna, ko je venski portosistemski gradient (angl. *hepatic venous pressure gradient*, HVPG) ali portalni portosistemski gradient (angl. *portal pressure gradient*, PPG) nad 12 mmHg, ker se pri takšni vrednosti začno pojavljati zapleti portalne hipertenzije, kot so krvavitev iz varic, ascites, hepatorenalni sindrom, hepatopulmonalni sindrom in jetrna encefalopatija (JE) (3-5). Krvavitev iz varic požiralnika in želodca je najpogostejši zaplet portalne hipertenzije zaradi ciroze jeter. Cilj zdravljenja s transjugularnim intrahepatičnim portosistemskim spojem (angl. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, TIPS) je zmanjšati PPG pod 12 mmHg ali vsaj za 20 % (5, 6). V preglednem prispevku je opisana izvedba posega, indikacije in kontraindikacije za poseg, rezultati zdrav-

ljenja, skrb za bolnika in njegovo spremljanje po posegu.

PORTALNA HIPERTENZIJA

Višino tlaka v portalnem sistemu določata velikost pretoka krvi in upor, ki pretoku nasprotuje. Zvišan upor je najpogosteje posledica strukturnih sprememb jetrnega parenhima pri cirozi jeter (fibroza, regenerativni noduli), v 20-30 % pa je dodaten vzrok lahko še vazokonstrikcija žilja znotraj jeter (1, 2). Visok tlak v portalni veni povzroča odprtje embrionalnih venskih povezav, ki povezujejo portalno veno s spodnjo votlo veno (portosistemski spoji). Zaradi povečanega pretoka v portalni veni (vazodilatacija arteriol v splahnhičnem obtoku) in povečanega upora v jetrih in kolateralah se portalni tlak kljub odprtju kolateral ne zniža. Kolateralne povezave se odpro med levo gastrično veno, kratkimi gastričnimi venami in sistemom vene acigos prek rebrnih, preponskih in požiralnikovih ven, kar sproži nastanek submukoznih varic požiralnika in želodca. Odprejo se še paraumbili-

kalna vena, kolaterale analnega kanala zaradi anastomoz med zgornjimi in srednjimi hemoroidalnimi venami, splenorenalne kolaterale in kolaterale v retroperitoneju (3).

Portalno hipertenzijo ocenjujemo z anamnezo, kliničnim pregledom, laboratorijskimi in inštrumentalnimi preiskavami. Tlak v portalnem sistemu merimo redko. Redno ga merimo pri izvedbi in rekonstrukciji TIPS (1, 4). Trajno zvišanje tlaka v portalnem sistemu se kaže s povečano razliko tlakov med portalno veno in desnim atrijem ali spodnjo votlo veno – portosistemskim gradientom.

Portosistemski gradient merimo posredno z vensko kateterizacijo ene od jetrnih ven ali neposredno z meritvijo tlaka v portalni veni in desnem atriju med izvajanjem TIPS, s čimer dobimo PPG. S posrednim merjenjem prostega tlaka v jetrnih venah (angl. *free hepatic venous pressure*, FHVP) in zagozditvenega tlaka v jetrnih venah (angl. *wedged hepatic venous pressure*, WHVP) lahko izračunamo HVPG tudi pri bolnikih, pri katerih ne izvajamo TIPS (3, 4). Poseg izvajamo v lokalni anesteziji s transjugularnim pristopom ali pristopom prek skupne hepatične vene in selektivno kateterizacijo ene od jetrnih ven. Posredna neinvazivna 2D-kino MRI-metoda merjenja HVPG se pri bolnikih z izrazito portalno hipertenzijo (HVPG > 16 mmHg) izvaja z merjenjem pretoka v veni acigos (5). Pri zdravih je HVPG ali PPG < 5 mmHg, o portalni hipertenziji pa govorimo, ko se gradient poveča nad to vrednost. Portalna hipertenzija postane klinično pomembna, ko je HVPG ali PPG > 12 mmHg, ker se pri takšni vrednosti začno pojavljati zapleti portalne hipertenzije. Pojav zapletov portalne hipertenzije pomeni prehod iz kompenziranega v dekompenziran stadij jetrne ciroze, kar je povezano s slabšim preživetjem. Enoletno in dvoletno preživetje bolnikov s kompenzirano cirozo je 78 % in 75 %, preživetje bolnikov z dekompenzirano cirozo pa okrog 61 % in 54 % (1, 2).

KRVAVITEV IZ VARIC POŽIRALNIKA IN ŽELODCA

Krvavitev iz varic požiralnika in želodca je najpogostejši zaplet portalne hipertenzije zaradi ciroze jeter. Varice požiralnika in želodca nastanejo z razširitvijo ven v sluznici spodnje polovice požiralnika in želodca. Pri bolnikih s portalno hipertenzijo so varice požiralnika in želodca prisotne ob postavitvi diagnoze pri 50 % bolnikov z jetrno cirozo (4, 6). Izraženost varic je odvisna od stopnje jetrne okvare. Pri bolnikih z jetrno okvaro stopnje Child-Pugh A so prisotne v 40 %, pri bolnikih s Child-Pugh C pa pri 85 % (1). Prisotnost varic je zaradi povečane tveganja krvavitve, ki je 20–30 % letno, slab prognostični dejavnik (4, 6). Dejavniki tveganja za krvavitev so velikost varic, stopnja jetrne okvare po Child-Pughu in višina HVPG. Bolniki s stopnjo jetrne okvare Child-Pugh A z majhnimi varicami imajo 5–7 % verjetnost krvavitve, bolniki stopnje Child-Pugh C in velikimi varicami pa okoli 70 % (4). Zaradi visoke umrljivosti ob prvi krvavitvi potrebujejo bolniki z znano jetrno boleznijo, portalno hipertenzijo in endoskopsko vidnimi večjimi varicami zaščito proti krvavitvam (primarna zaščita). Neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev β (angl. *nonselective β -blockers*, NSBB) kot monoterapija ali v kombinaciji z dolgo delujočimi nitrati ustrezno zmanjšajo HVPG pri 60 % bolnikov, pri 40 % pa niso dovolj učinkoviti. Z NSBB se tveganje prve krvavitve varic zmanjša za 40–50 %, pomembno pa se zmanjša tudi umrljivost bolnikov (1, 6–8). Programsko podvezanje (ligacija) varic za preprečevanje prve krvavitve priporočajo bolnikom z velikimi varicami, ki ne prenešajo zdravljenja z NSBB, ali v primeru kontraindikacije za uporabo NSBB (1, 4, 7).

Verjetnost ponovne krvavitve po prvi krvavitvi iz raztrganih varic je v prvem letu 60 % (4). Ponovna krvavitev je opredeljena kot endoskopsko potrjena krvavitev (hematemeza, melena) iz varic, ki se pojavi po več kot 24 urah od hemodinamske stabilizacije

bolnika po prejšnji krvavitvi. Krvavitev iz ulceracij požiralnika kot posledico endoskopskih sklerozacij ne uvrščamo med ponovne krvavitve, ampak med zaplete posega. Največje tveganje je v prvih 48–72 urah in večina (> 50 %) zgodnjih ponovnih krvavitev se pojavi v prvih desetih dneh (1, 4, 6, 7). Zgodnja umrljivost (v prvih šestih tednih) po ponovni krvavitvi je okrog 15–20 %, z razponom od 0 % za bolnike s stopnjo jetrne okvare Child-Pugh A do 30 % za bolnike s stopnjo jetrne okvare Child-Pugh C (4). Enoletna umrljivost zaradi ponovne krvavitve je v povprečju okrog 33 %, pri bolnikih z večjimi varicami in napredovalo jetrno okvaro pa kar 70–90 % (1, 3, 4). Pomemben dejavnik za ponovno krvavitev je tudi višina HVPG. Bolniki s HVPG nad 20 mmHg imajo v primerjavi z bolniki z nižjim tlakom večje tveganje za ponovno krvavitev (83 % proti 29 %) in večjo enoletno umrljivost (64 % proti 20 %) (1). Znižanje HVPG pod 12 mmHg oz. za vsaj 20 % v primerjavi z izhodišnim tlakom pred zdravljenjem tveganje za ponovno krvavitev iz raztrganih varic zmanjša (5, 6, 9).

Zdravljenje akutne krvavitve

Ukrepi ob nastopu akutne krvavitve iz varic so usmerjeni v uravnavanje hipovolemije, zaustavitev krvavitve, preprečevanje zapletov krvavitve iz prebavne cevi (aspiracija, okužba, ledvična odpoved) in preprečevanje ponovne krvavitve. Akutno krvavitev ustavljamo medikamentozno z vazokonstriktori (vazopresin in analogi vazopresina, somatostatin in analogi somatostatina) in endoskopskimi posegi (endoskopsko zdravljenje), kot sta endoskopska sklerozacija (angl. *endoscopic sclerotherapy*, EST) in endoskopska podvezava varic (angl. *endoscopic variceal ligation*, EVL) (1, 3, 4, 7). V primeru neuspešnega medikamentoznega in/ali endoskopskega zdravljenja lahko zdravimo z urgentnim TIPS in izjemoma s kirurškim portokavalnim spojem ali transplantacijo jeter (1, 4, 6, 9).

Ukrepi za preprečevanje ponovitve krvavitve iz varic (sekundarna zaščita)

Splošna priporočila narekujejo, da je treba vse bolnike, ki so iz varic že zakraveli, zaščititi pred ponovno krvavitvijo. Najprimernejša metoda za preprečevanje ponovnih krvavitev je kombinacija NSBB in endoskopskega zdravljenja (metoda izbora je EVL) (4). NSBB (npr. propranolol, nadolol) prek zaviralnega učinka na vazodilatorske receptorje β_2 zmanjšujejo pretok krvi in tlak v splenoportalnem sistemu. Pri ponovni varikozni krvavitvi naredimo najprej endoskopsko sklerozacijo varic, potem pa ponavljajoče se EST ali EVL do zabrazgotinjenja varic. Bolniki pred endoskopskim zdravljenjem in po njem dobijo profilaktično antibiotično zaščito. Po endoskopskem zdravljenju bolnike en teden zdravimo z zaviralci protonске črpalke in sandostatinom (1,2 mg/24 ur za 3–5 dni), nato pa z zaviralci protonске črpalke in NSBB (4, 7).

Programska sklerozacija varic se izvaja večkrat zaporedoma z eno- do dvotedenskimi premori (po navadi 4–6 ponovitev), dokler ne dosežemo popolne odprave varic. Slaba stran programske sklerozacije so postsklerozacijski ulkusi, zaradi katerih po zacelitvi lahko nastane stenoza požiralnika (1, 4, 7). Ker se varice po sklerozaciji v 50–70 % primerov ponovijo, so po njihovem izkoreninjenju potrebne redne kontrolne gastroskopije vsakih 6 do 12 mesecev (7). NSBB ali skleroterapija zmanjšajo odstotek ponovnih krvavitev na okrog 42–43 % (1, 10). Tudi programsko podvezanje varic se izvaja večkrat zaporedoma z nekajtedenskimi presledki (največkrat 3–4 ponovitve) do popolne odprave varic. Pri programskem podvezanju varic je manj zapletov v primerjavi s programsko sklerozacijo. Največkrat so to le površinski ulkusi, zelo redko pa stenoze (7, 10). Slabost programskega podvezanja varic so pogoste zgodnje ponovitve varic, kljub temu pa programsko podvezanje varic zaradi manjšega števila zapletov in manj-

šega števila ponovnih krvavitev po eradi-kaciji priporočajo kot najprimernejšo endoskopsko metodo za preprečevanje ponovitve krvavitev iz varic (1, 4). Metaanaliza 13 raziskav, ki so primerjale EVL in EST, je poročala o značilno manjšem številu ponovnih krvavitev pri bolnikih, zdravljenih s EVL (1, 4, 7, 8). Kombinirano medikamentozno zdravljenje (NSBB) in endoskopsko podvezanje varic zmanjšata odstotek ponovnih krvavitev na 24–35 % (1, 4). Pri pogostih ponovnih krvavitvah, kadar je endoskopsko in medikamentozno zdravljenje neuspešno, je treba narediti elektivni TIPS ali kirurški portokavalni oz. splenorenalni spoj. Ena od redkih raziskav, ki je primerjala TIPS in kirurški splenorenalni odvod pri bolnikih s stopnjo jetrne okvare Child-Pugh A in Child-Pugh B, je pokazala enako učinkovitost metod glede ponovnih krvavitev (5,5 % proti 10,5 %), razvoja JE (50 % v obeh skupinah) in preživetja po dveh in petih letih (81 % in 62 % proti 88 % in 61 %) (11). O podobnih rezultatih zdravljenja so poročali v raziskavi, ki je primerjala TIPS in kirurški H-graft (12). Zaradi podobnih rezultatov zdravljenja so priporočila o uporabi teh metod zdravljenja prepuščena lokalnim izkušnjam in zmožnostim ustanov. V nasprotju z okolji, ki v zdravstveni sistem vlagajo več, TIPS v Sloveniji pri bolnikih z akutno krvavitvijo praktično ni bilo mogoče izvajati zaradi več vzrokov, in sicer zaradi tehničnih, prostorskih, materialnih in kadrovskih omejitev. TIPS se uporablja kot programski poseg po drugi ali tretji (in več) ponovni krvavitvi iz varic (zlasti, če se ponavljajo v kratkih časovnih intervalih) pri hemodinamsko in klinično stabilnih bolnikih z optimalno urejenimi dejavniki tveganja za zaplet posega (izboljšanje dejavnikov koagulacije, odprava ali zmanjšanje ascitisa, ureditev srčne in ledvične funkcije ter klinično pomembno izboljšanje JE).

García-Pagán in sodelavci so v prospektivni, multicentrični raziskavi, objavljeni v letu 2010, poročali, da je pri bolnikih z vi-

sokim tveganjem za ponovno krvavitev (stopnje jetrne okvare Child-Pugh B in Child-Pugh C), ki so bili zgodaj zdravljeni z urgentnim TIPS, v 72 urah po uspešno zaustavljeni prvi akutni krvavitvi tveganje za neuspeh nadzor krvavitve in za ponovno krvavitev iz varic manjše (13). Pri vseh bolnikih so pri TIPS vstavili endoprotezo. Enoletno preživetje bolnikov, zdravljenih s TIPS, je bilo 86 %, bolnikov, zdravljenih z EVL v kombinaciji z NSBB pa 61 %. Raziskava je pokazala, da je zgodnja uporaba TIPS pri bolniku s prvo krvavitvijo iz varic povezana s statistično značilnim zmanjšanjem neuspelega nadzora krvavitve, ponovne krvavitve in smrtnosti, hkrati pa se tveganje za JE ni povečalo. Rezultati in zaključki te raziskave so podobni rezultatom naše raziskave, objavljene v istem letu (14). O podobnih rezultatih enoletnega in dvoletnega preživetja so poročali v novejših raziskavah, ki so primerjale TIPS z uporabo endoproteze in kovinskih opornic (endoproteze 88 % in 76 %, kovinska opornica 73 % in 62 %) (15).

TRANSJUGULARNI INTRAHEPATIČNI PORTOSISTEMSKI SPOJ Indikacije in kontraindikacije

Indikacije za zdravljenje s TIPS so zapleti portalne hipertenzije pri cirozi jeter in sindrom Budd-Chiari. Delimo jih na absolutne in relativne. Absolutne so akutna krvavitev iz varic, kadar druge manj invazivne metode zdravljenja niso uspešne, ponavljajoče krvavitve iz varic in ascites in/ali hidrotoraks, ki ne reagirajo na zdravljenje. Relativne so portalna hipertenzivna gastropatija, tromboza portalne vene s kavernožno transformacijo ali brez nje, preprečevanje zapletov pred in med transplantacijo jeter, sindrom Budd-Chiari in hepatorenalni sindrom (3, 5–7). Tudi kontraindikacije delimo na absolutne in relativne. Absolutna kontraindikacija je klinično ali anatomsko nedokazana portalna hipertenzija (5–7). Med relativne šteje-mo 12 ali več točk na lestvici Child-Pugh

za oceno stopnje jetrne ciroze, 18 ali več točk na lestvici MELD (Model for End-stage Liver Disease), policistično bolezen jeter, sladkorno bolezen, neoplazmo jeter, desnostransko srčno popuščanje s povečanim centralnim venskim pritiskom, izrazito JE, posebej pri starejših od 60 let, in jetrno ali sistemsko okužbo (5–7).

Priprava bolnika na poseg

Pred posegom opredelimo stopnjo jetrne okvare po Child-Pughu, ocenimo točke po lestvici MELD in funkcijo desnega srca in ledvic zaradi uporabe kontrastnega sredstva. Z anamnezo odkrijemo bolezen, ki je povzročila portalno hipertenzijo in ugotovimo, kolikokrat je bolnik iz požiralnikovih varic že krvavel oz. kako močne so te krvavitve bile. Z endoskopskim pregledom ugotovimo varice na požiralniku ali želodcu in ocenimo njihovo velikost. Opravimo laboratorijske preiskave za oceno funkcije jeter in ledvic in osnovne laboratorijske preiskave krvi, vključno z oceno časov koagulacije. Klinično stanje bolnika mora biti pred posegom stabilno. Če bolnik aktivno krvavi, mu vstavimo Blakemorovo sondo za kompresijo varic. V primeru ascitesa ga je treba na dan posega ali en dan prej perkutano punktirati. Pred posegom in po njem damo bolniku parenteralno širokospektralni antibiotik.

Slikovno-preiskovalne metode pred posegom

Z UZ v kombinaciji z dopplersko preiskavo ocenjujemo funkcionalno in anatomsko stanje portalnega in venskega žilja, velikost vravnice, velikost jeter, izključimo primarne in sekundarne tumorje jeter, izključimo ciste v jetrih in prisotnost ascitesa. V primeru neprepričljivega UZ-izvida lahko naredimo CT ali MRI.

Poseg

Poseg se izvaja na mizi RTG-aparata z opremo za digitalno subtraksijsko angiografijo

(DSA) v splošni ali lokalni anesteziji (slika 1). V sterilnih razmerah se punktira desna notranja jugularna vena. Sledi selektivna kateterizacija izbrane jetrne vene, indirektna portografija po aplikaciji CO₂ in punkcija ene od vej portalne vene (slika 1A, slika 1B, slika 1C). Razdalja med punkcijskim mestom in velikimi vejami portalne vene je običajno 4–6 cm. Po postavitvi katetra v portalni sistem se izmeri tlak v portalni veni in naredi portografija (slika 1D). Po odstranitvi katetra se v parenhimu jeter s pomočjo dveh dilatacijskih balonskih katetrov premera 8 in 10 mm naredi dilatacija jetrnega tkiva med portalno veno in jetrnimi venami, nato pa se izmeri dolžina povezave in vanjo vstavi kovinska opornica ali endoproteza premera 10–12 mm (slika 1E, slika 1F). Opornica ali endoproteza lahko pri tem sega v desno portalno vejo do bližine razcepišča in v jetrno veno 0,5–1 cm. Po vstavitvi kovinske opornice ali endoproteze se v portalno veno ponovno uvede kateter, naredi kontrolna portografija in meritev tlaka v portalni veni in pozneje še v desnem atriju. Ko je doseženo zadostno znižanje portalnega tlaka, ki je običajno vsaj 20 % od izhodiščnega, ali znižanje PPG pod 12 mmHg, se poseg zaključi in iz jugularne vene odstrani žilno uvajalo s katetrom.

Tehnično uspešnost posega dosežemo v 95 % (postavitev spoja in znižanje tlaka), klinično pa v več kot 90 % (9, 16–24). Enoletno preživetje je odvisno od indikacije za poseg in je v razponu med 48 % in 90 %. Preživetje bolnikov z acitesom je nižje, razpona 48–76 % (4, 9). Enoletno, dvoletno in petletno preživetje bolnikov s ponavljajočimi krvavitvami iz varic, zdravljenih s TIPS na Kliničnem inštitutu za radiologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana je 85 %, 73 % in 41 % (14). Antikoagulantna zaščita ni potrebna, razen v primeru obsežne tromboze jetrnih ven – mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*, INR) nad 2.

Zapleti ob posegu

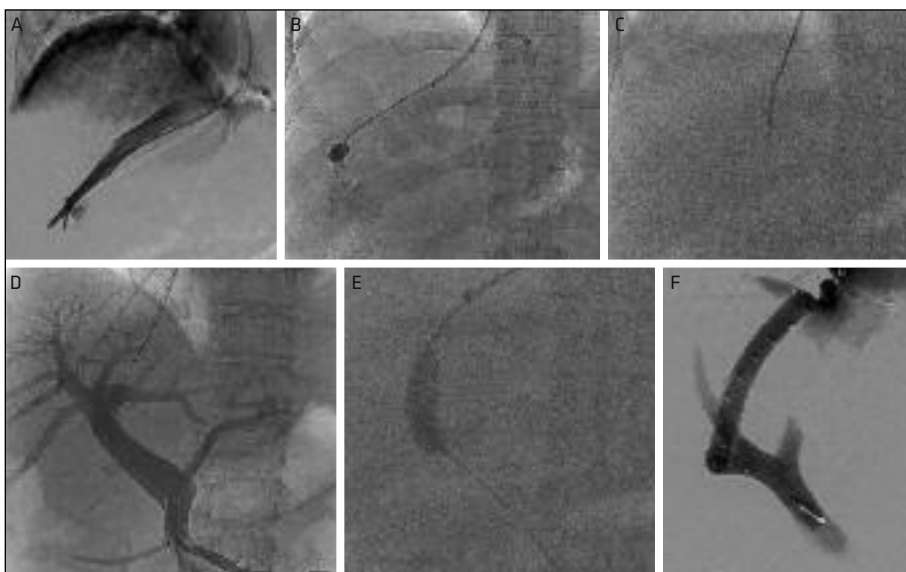
Življenjsko ogrožujoči zapleti, kot so krvavitve, poškodba jetrnega žilja ali poškodba srca, so redki in se pojavljajo v povprečju pri 1,7 % (razpon 0,6–4,3 %) bolnikov (9). V izogib tem zapletom je izkušnost radiologa odločilnega pomena. Opornica se lahko med vstavitvijo prepogne in spoj se z dodatno trombozo zapre. Po posegu lahko pride do poslabšanja jetrne funkcije, ki se kaže z zvišanimi serumskimi vrednostmi bilirubina in s pojavom portosistemske encefalopatije. Volumska obremenitev srca zaradi spoja lahko povzroči desnostransko srčno popuščanje, posebej pri bolnikih s predhodnimi srčnimi obolenji.

Dolgoročni zapleti

Motena prehodnost spoja

Najpogostejši zgodnji vzrok za moteno prehodnost spoja je tromboza opornice, ki se običajno pojavi v prvih tednih po posegu

(3–10 % vseh primerov pri uporabi kovinske opornice) (9, 15–17). Pri številnih bolnikih so ugotovili fistulo med TIPS in biliarnim sistemom (TIPS–biliarna fistula), vendar pa napovedni dejavniki tromboze še vedno niso znani, tako da rutinska antikoagulantna terapija ni priporočljiva (9, 25, 26). Terapevtske možnosti vključujejo lokalno trombolizo, kirurški poseg in mehanično odstranitev tromba. Prehodnost spoja s časom pada zaradi psevdointimalne hiperplazije v parenhimskem poteku kanala in/ali neointimalne hipertrofije v hepatici vni. Pojavnost je različna in se giblje med 18 in 78 % (podatki za kovinske opornice) ter 11 in 13 % (podatki za endoproteze) (13–29). Vzroki za neointimalno hipertrofijo so verjetno odgovor jetrne vene na poškodbo ob vstavitvi spoja, njeno kronično draženje na mestu stika s spojem in sprememba v hemodinamiki na meji med koncem spoja in veno (9, 30, 31). Med ključnimi vzroki, ki pripeljejo



Slika 1. Transjugularni intrahepatični portosistemski spoj, narejen pri bolniku s ponavljajočimi krvavitvami iz varic požiralnika zaradi jetrne ciroze; transjugularni pristop. Venografija desne hepatalne vene (A), indirektna portografija po aplikaciji CO₂ skozi balonski kateter (B), položaj igle med punkcijo portalne vene iz desne hepatalne vene (C), direktna portografija prikaže prehodni portalni sistem (D), balonska dilatacija parenhima jeter med hepatalno veno in portalno veno (E), uspešna postavitev žilne opornice med hepatalno veno in portalno veno (F).

do hiperplazije endotelija v poteku kovinske opornice, je TIPS–biliarna fistula. Vtok žolča in trombogenega mucina v spoj pospeši trombozo in hiperplastičen odgovor. Zaradi tega so imeli bolniki s TIPS–biliarno fistulo pred uporabo endoprotez številne stenoze in zapore v poteku spoja (13–25). Raziskave in metaanaliza raziskav, ki so primerjale prehodnost kovinskih opornic in endoprotez pri TIPS, so potrdile boljšo enoletno in dvoletno prehodnost endoprotez (razmerje ogroženosti (angl. *hazard ratio*, HR) = 0,28, 95 % interval zaupanja (angl. *confidence interval*, CI) 0,20–0,35) brez povečanja pojavnosti JE (HR = 0,65, 95 % CI 0,45–0,86) in z izboljšanjem preživetja pri uporabi endoproteze (HR = 0,76, 95 % CI 0,58–0,94) (13, 15, 31, 32). Primarna prehodnost spoja je opredeljena kot nemotena prehodnost spoja brez dodatnega posega, primarna asistirana prehodnost pa kot nemotena prehodnost spoja z dodatnim posegom ali brez njega. Povprečna enoletna in dvoletna primarna prehodnost endoprotez je okrog 71–86 % in 65–76 %, kovinskih opornic pa 60–80 % in 36–41 %. Enoletno in dvoletno preživetje po TIPS z uporabo endoprotez in kovinskih opornic je 88 % in 76 % ter 73 % in 62 % (13, 15, 31–33). Od leta 2009 veljajo priporočila Ameriškega združenja za bolezni jeter o uporabi endoprotez namesto kovinskih opornic (9).

Jetrna encefalopatija

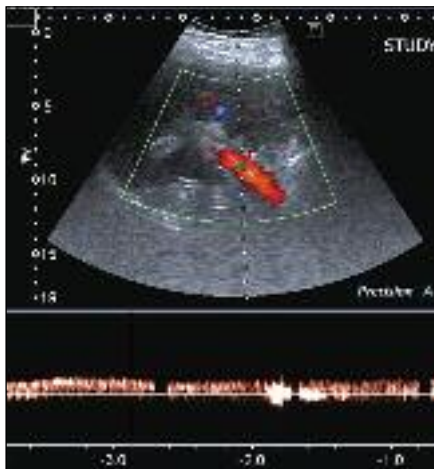
Pojavi se pri 30–50 % bolnikov z jetrno cirozo, po TIPS pa med 30 in 35 % (34, 35). Pogosto je težko ugotoviti, ali je JE nastala po TIPS ali je bolnik imel JE že prej (36). Vzroki, ki napovedujejo večjo verjetnost JE po TIPS, so podatek o prejšnji JE, nealkoholno obolenje jeter, stopnja jetrnega obolenja, starost nad 60 let, ženski spol, hipoalbuminemija in višji padec gradienta tlaka med portalnim in sistemskim venskim obtokom (36–39). V več kot 50 % je nastanek JE povezan z različnimi sprožilnimi dejavniki (vnetje, dietni prekršek, zaprtje, dehi-

dracija, diuretična terapija, krvavitev, travma). Pri večini bolnikov se stanje izboljša po dieti in zdravljenju z zdravili (37, 38). Približno 3–7 % teh bolnikov ima hujšo obliko JE, ki se ne odziva na zdravljenje, zato moramo spoj zmanjšati ali zapreti (9, 35–39).

Dolgo časa je veljalo, da večji premer spoja poveča incidenco JE. Pred kratkim objavljena randomizirana raziskava je pokazala, da je incidenca JE pri 8- in 10-mm premeru spoja enaka (40). Raziskave, ki so primerjale incidenco JE pri uporabi opornic in endoprotez, so ravno tako pokazale enako pojavnost, nekatere pa celo nižjo v skupini endoprotez (33, 38, 39, 41).

SPREMLJANJE PREHODNOSTI SPOJA

Uspešnost TIPS spremljamo z rednimi kontrolnimi pregledi. Ovrednotimo jo z anamnezo, kliničnim pregledom, laboratorijskimi in instrumentalnimi (dopplerski UZ, endoskopski pregled) preiskavami. UZ se uporablja kot metoda izbora za oceno prehodnosti spoja. Občutljivost metode je nizka, med 20 in 35 %, specifičnost pa visoka, okrog 88–100 % (29, 30). Izhodiščni UZ je treba narediti 24 ur po posegu, kontrolo pre-



Slika 2. Dopplerski UZ prikaže dobro prehodno spojo z normalnimi vrednostmi hitrosti pretoka.

hodnosti spoja po odpustu prvič naredimo čez en mesec, ponavljamo na tri mesece prvo leto, potem pa vsakih šest mesecev. Bolniki z zožitvijo spoja imajo v 25 % klinične težave (ponovna krvavitev, ascites, poslabšanje jetrne funkcije) (27, 31, 33). Z določanjem pretočnih hitrosti v spoju in žilah sklepamo na prisotnost hemodinamsko pomembne pretočne motnje. Z uporabo energijskega dopplerskega UZ in intravenoznega kontrastnega sredstva izboljšamo občutljivost UZ (slika 2). V primeru ponovitve simptomov (krvavitev, ascites) je treba opraviti endoskopski pregled zgornjih prebavil za oceno mesta in vzroka krvavitve in UZ za oceno ascitesa in prehodnosti spoja. Invazivno venografijo izvajamo le kot uvod v ponovni poseg pri bolnikih s sumom na ali z že potrjeno moteno prehodnostjo spoja.

Pri ponovnem posegu je treba ponavadi narediti dilatacijo zožitve z ali brez postavitve dodatne opornice ali endoproteze. Dodatni poseg se naredi v lokalni anesteziji s transfemorálnim ali transjugularnim venskim pristopom.

ZAKLJUČEK

TIPS je najmanj invazivna metoda, s katero učinkovito uravnavamo višino tlaka v por-

talnem sistemu in tako dokaj zanesljivo zdravimo ali preprečujemo zaplete portalne hipertenzije pri cirozi jeter. Sprejeta so priporočila, da se TIPS uporablja pri zdravljenju zapletov portalne hipertenzije le v primeru, ko je medikamentozno, perkutano (ponavljajoče paracenteze) in endoskopsko zdravljenje neuspešno. Posledica teh priporočil je, da so v svetu in tudi v Sloveniji v zadnjem desetletju zdravljenje s programskim TIPS močno omejili. V nasprotju z okolji, ki v zdravstveni sistem vlagajo več, v Sloveniji pri bolnikih z akutno krvavitvijo TIPS praktično ni bilo mogoče izvajati zaradi več vzrokov, in sicer zaradi tehničnih, prostorskih, materialnih in kadrovskih omejitev. TIPS se uporablja kot programski poseg po drugi ali tretji (in več) ponovni krvavitvi iz varic (zlasti, če se ponavljajo v kratkih časovnih intervalih) ter pri ascitesu in/ali hidrotoraksu, ki ne reagira na zdravljenje. Poseg izvajamo pri hemodinamsko in klinično stabilnih bolnikih z optimalno urejenimi dejavniki tveganja za zaplet posega (izboljšanje dejavnikov koagulacije, odprava ali zmanjšanje ascitesa, ureditev srčne in ledvične funkcije ter klinično pomembno izboljšanje JE).

LITERATURA

1. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 46 (3): 922–38.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008; 371 (9615): 838–51.
3. Luketič VA, Sanyal AJ. Esophageal varices. II. TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) and surgical therapy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000; 29 (2): 387–421.
4. D'Amico G, García-Pagán JC, Luca A, et al. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006; 131 (5): 1611–24.
5. Gouya H, Grabar S, Vignaux O, et al. Portal hypertension in patients with cirrhosis: indirect assessment of hepatic venous pressure gradient by measuring azygos flow with 2D-cine phase-contrast magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2016; 26 (7): 1981–90.
6. Sharma P, Sarin SK. Improved survival with the patients with variceal bleed. *Int J Hepatol*. 2011; 2011: 356919.
7. Villanueva C, Colomo A, Aracil C, et al. Current endoscopic therapy of variceal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22 (2): 261–78.
8. Lo GH. The role of endoscopy in secondary prophylaxis of esophageal varices. *Clin Liver Dis*. 2010; 14 (2): 307–23.
9. Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *Hepatology*. 2010; 51 (1): 306.
10. Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 2003; 361 (9361): 952–4.
11. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2006; 130 (6): 1643–51.
12. Rosemurgy AS, Serafini FM, Zweibel BR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. small-diameter prosthetic H-graft portocaval shunt: extended follow-up of an expanded randomized prospective trial. *J Gastrointest Surg*. 2000; 4 (6): 589–97.
13. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010; 362 (25): 2370–9.
14. Popovič P, Štabuc B, Skok P, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy in the elective treatment of recurrent variceal bleeding. *J Int Med Res*. 2010; 38 (3): 1121–33.
15. Yang Z, Han C, Wu Q, et al. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25 (11): 1718–25.
16. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal haemorrhage: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997; 126 (11): 849–57.
17. Cello JP, Ring EJ, Olcott EW, et al. Endoscopic sclerotherapy compared with percutaneous transjugular intrahepatic portosystemic shunt after initial sclerotherapy in patients with acute variceal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997; 126 (11): 858–65.
18. Rössle M, Deibert P, Haag K, et al. Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 1997; 349 (9058): 1043–9.
19. Sauer P, Theilmann L, Stremmel W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus sclerotherapy plus propranolol for variceal rebleeding. *Gastroenterology*. 1997; 113 (5): 1623–31.
20. Merli M, Salerno F, Riggio O, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomised multicenter trial. Gruppo Italiano Studio TIPS (G.I.S.T.). *Hepatology*. 1998; 27 (1): 48–53.
21. García-Villarreal L, Martínez-Lagares F, Sierra A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding after variceal hemorrhage. *Hepatology*. 1999; 29 (1): 27–32.
22. Jalan R, Forrest EH, Stanley AJ, et al. A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices. *Hepatology*. 1997; 26 (5): 1115–22.
23. Pomier-Layrargues G, Villeneuve JP, Deschênes M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a randomised trial. *Gut*. 2001; 48 (3): 390–6.

24. Narahara Y, Kanazawa H, Kawamata H, et al. A randomized clinical trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic shunt with endoscopic sclerotherapy in the long-term management of patients with cirrhosis after recent variceal hemorrhage. *Hepatol Res.* 2001; 21 (3): 189–98.
25. Gulberg V, Schepke M, Geigenberger G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt is not superior to endoscopic variceal band ligation for prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37 (3): 338–43.
26. Zheng M, Chen Y, Bai J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42 (5): 507–16.
27. Popović P, Šurlan M. Portalna hipertenzija in transjugularni intrahepatični portosistemski odvod (TIPS). *Gastroenterolog.* 2004; 8 Suppl 2: 248–52.
28. Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology.* 2003; 124 (6): 1700–10.
29. Bilbao JI, Quiroga J, Herrero JI, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current status and future possibilities. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2002; 25 (4): 251–69.
30. Haskal ZJ, Carroll JW, Jacobs JE, et al. Sonography of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: detection of elevated portosystemic gradients and loss of shunt function. *J Vasc Interv Radiol.* 1997; 8 (4): 549–56.
31. Bureau C, García-Pagán JC, Ota P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology.* 2004; 126 (2): 469–75.
32. Angermayr B, Cejna M, Koenig F, et al. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology.* 2003; 38 (4): 1043–50.
33. Bureau C, Pagan JC, Layrargues GP, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int.* 2007; 27 (6): 742–7.
34. Blei TA, Cordoba J, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96 (7): 1968–76.
35. Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent graft. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193 (6): 1696–702.
36. Riggio O, Angeloni S, Ridola L. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: still a major problem. *Hepatology.* 2010; 51 (6): 2237–8.
37. Masson S, Mardini HA, Rose JD, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts insertion: a decade of experience. *QJM.* 2008; 101 (6): 493–501.
38. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Incidence, natural history and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103 (11): 2738–46.
39. Bai M, Qi X, Yang Z, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts in cirrhotic patients: a systemic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26 (6): 943–51.
40. Riggio O, Ridola L, Angeloni S, et al. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with differential diameters: results of a randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2010; 53 (2): 267–72.
41. Tripathi D, Ferguson J, Barkell H, et al. Improved clinical outcome with transjugular intrahepatic portosystemic shunt-shunt utilizing polytetrafluoroethylene-covered stents. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18 (3): 225–32.

Peter Popovič¹

Vloga radiologije v diagnostiki in zdravljenju jetrnoceličnega karcinoma

The Role of Radiology in Diagnostics and Treatment of Hepatocellular Carcinoma

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: jetrnocelični karcinom, diagnostika, zdravljenje

Jetrnocelični karcinom je najpogostejši primarni maligni tumor jeter. Metode izbora za odkrivanje in sledenje jetrnoceličnemu karcinomu so ultrazvok, ultrazvok z uporabo kontrastnega sredstva, računalniška tomografija in magnetna resonanca. Razvrstitev bolnikov po Barcelonski klasifikaciji omogoča natančnejšo napoved poteka bolezni in zdravljenja, zato je zgodnja diagnostika jetrnoceličnega karcinoma izrednega pomena za preživetje te skupine bolnikov. Bolnike v zgodnjem stadiju bolezni zdravimo s kurativnimi metodami, kot so kirurška resekcija, transplantacija jeter in radiofrekvenčna ablacija. V srednjem stadiju bolezni zdravimo s paliativnimi metodami, kot so kemoembolizacija, radioembolizacija, sistemsko zdravljenje s sorafenibom ali s kombinacijo naštetih metod. V preglednem prispevku avtor prikazuje vlogo slikovnih preiskovalnih metod v sledenju in diagnostiki ter pomen različnih metod intervencijske radiologije v zdravljenju jetrnoceličnega karcinoma. Natančno je opisana slikovna diagnostika, izvedba posegov, zapleti posegov, rezultati zdravljenja in spremljanje bolnikov po posegu.

ABSTRACT

KEY WORDS: hepatocellular carcinoma, diagnostics, treatment

Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver malignancy. Imaging modalities for detection and follow-up include ultrasound, contrast enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging. Early detection of the hepatocellular carcinoma enables better treatment options for the patient. The prognosis and treatment planning is determined according to the Barcelona Clinic Liver Cancer classification. Early stage of the disease is treated with curative methods such as surgical resection, liver transplantation and radiofrequency ablation. The intermediate stage is treated with palliative methods like chemoembolization, radioembolization, chemotherapy with sorafenib or the combination of listed methods. In this review article, we present the role of imaging methods in the diagnostic and follow-up of the hepatocellular carcinoma and the role of interventional radiology methods. Imaging modalities, procedure performance, periprocedural complications and post-procedural follow-up are discussed.

¹ Doc. dr. Peter Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; peter.popovic@kclj.si

UVOD

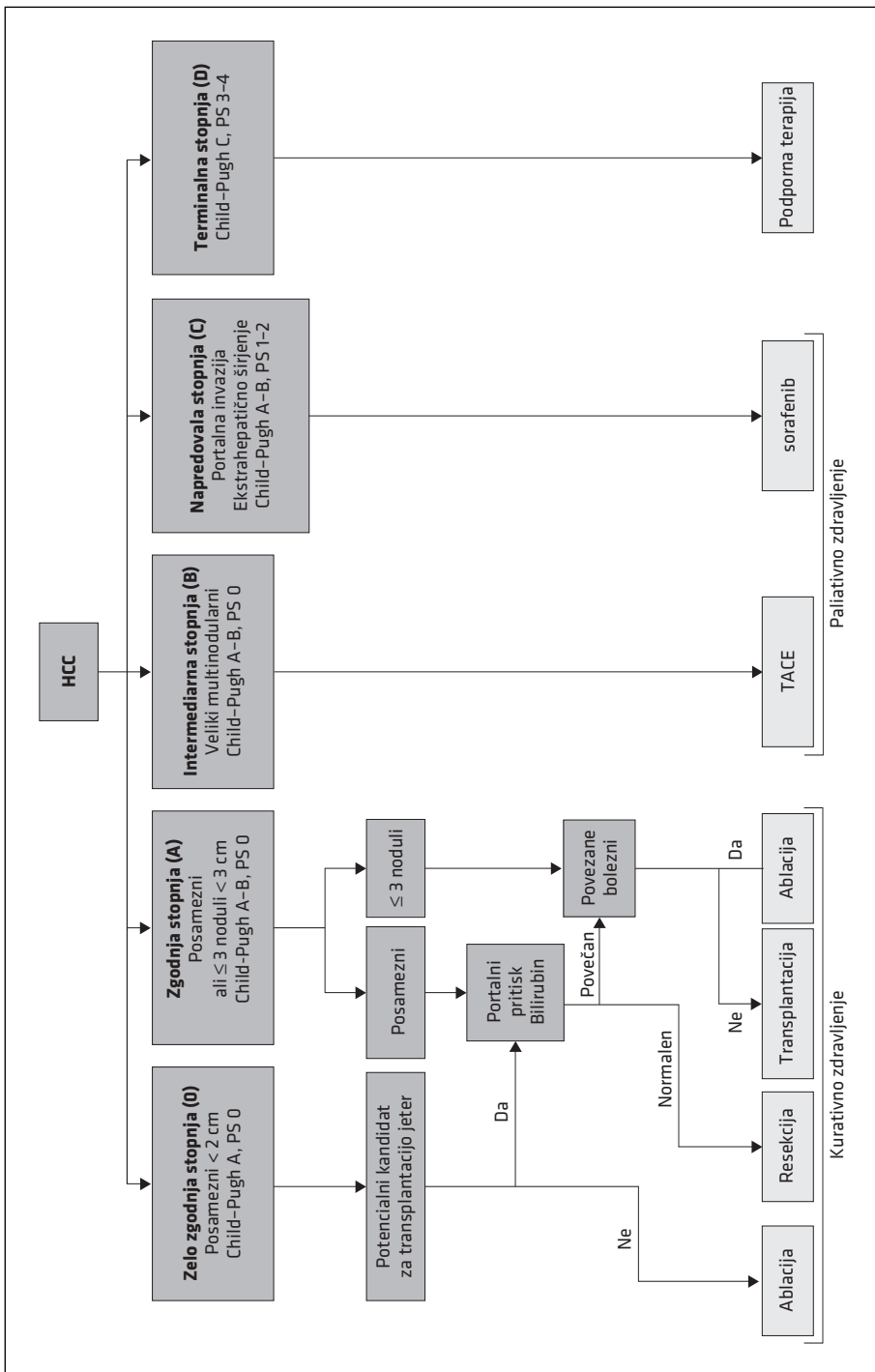
Jetrnocelični karcinom (angl. *hepatocellular carcinoma*, HCC) je peti najpogostejši rak in tretji vzrok smrti zaradi raka (1). V Sloveniji predstavlja manj kot 1 % na novo odkritih rakov, z incidenco 7,2/100.000 prebivalcev. V več kot 80 % nastane v cirotično spremenjenih jetrih. Mnogo pogostejši je pri moških, najpogosteje nastane v šestem desetletju življenja. Nevarnostni dejavniki za njegov nastanek obsegajo okužbo z virusoma kroničnih virusnih hepatitisov B in C, prirojene motnje metabolizma, hemokromatozo, sladkorno bolezen, nealkoholno maščobno infiltracijo jeter ter izpostavljenost alkoholu (1, 2). Prognoza bolnikov s HCC je odvisna od stadija bolezni in napovednih dejavnikov preživetja. Napovedni dejavniki preživetja upoštevajo stadij tumorja, funkcijo jeter, simptome, povezane z rakom (bolnikova zmogljivost, indeks Karnofsky), in učinek različnih metod zdravljenja. V preteklosti je bilo uporabljenih več modelov, najnovejše smernice Evropskega združenja za preučevanje jeter (European Association for the Study of the Liver, EASL) in Ameriškega združenja za preučevanje bolezni jeter (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) pa priporočajo Barcelonsko klasifikacijo (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) (slika 1) (1, 3). Razvrstitev bolnikov po klasifikaciji BCLC omogoča natančnejšo napoved poteka bolezni in izbiro načina zdravljenja. Pri HCC so poleg napovednih dejavnikov preživetja, ki jih upošteva klasifikacija BCLC, pomembni še drugi, kot so agresivnost, hitrost rasti in ožiljenost tumorja, etiologija osnovne bolezni ter dotedanje zdravljenje zaradi HCC. Celokupno petletno preživetje bolnikov s HCC je slabo, okrog 15 % (1, 3). Bolnike v zgodnjem stadiju bolezni (20–30 % bolnikov) zdravimo s kurativnimi metodami, kot so kirurška resekcija, transplatacija jeter in radiofrekvenčna ablacija (RFA), zaradi česar je zgodnja diagnostika izrednega pomena za preživetje te skupine bolni-

kov. V srednjem in napredovalem stadiju bolezni pa zdravimo s paliativnimi metodami, kot so kemoembolizacija, radioembolizacija, sistemsko zdravljenje s sorafenibom ali kombinacija naštetih metod (3–5).

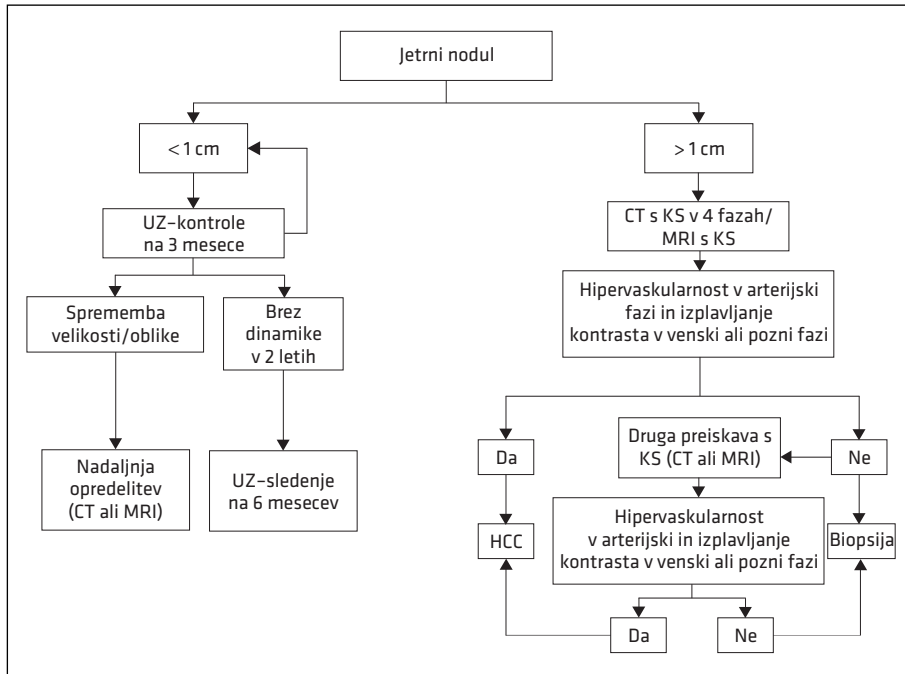
SLIKOVNE PREISKOVALNE METODE

Slikovna diagnostika HCC je zahtevna, predvsem zaradi pridružene jetrne ciroze. Metode izbora za odkrivanje in sledenje HCC so UZ, UZ z uporabo kontrastnega sredstva (angl. *contrast-enhancing ultrasound*, CEUS), CT in MRI. Občutljivost preiskav je odvisna od velikosti lezij in stopnje jetrne okvare. Diagnostični problem so predvsem lezije, manjše od 2 cm. Z načrtnim spremljanjem bolnikov z veliko verjetnostjo razvoja HCC (to so bolniki z jetrno cirozo, okužbo z virusom hepatitisa B in C) z UZ na šest mesecev odkrijemo HCC v zgodnejšem obdobju bolezni (slika 1) (1). Če v času sledenja najdemo novonastalo lezijo, ki je manjša od 1 cm, pri bolniku opravljamo kontrolne UZ na tri do štiri mesece. Če v naslednjih 24 mesecih ne pride do povečanja lezije, ponovno opravljamo sledenje na šest mesecev. Kombinacija slikovne diagnostike in določanja serumske vrednosti α -fetoproteina se ne izvaja več. V primeru povečanja lezije nad 1 cm se priporočata CT ali MRI jeter (1, 3, 4).

Spiralni CT s kontrastnim sredstvom (KS) v štirih fazah ali MRI s KS sta metodi izbora za karakterizacijo lezij in oceno stopnje razširjenosti bolezni. Tipičen vzorec obarvanja za HCC je hipervaskularna lezija v arterijski fazi preiskave in izplavljanje kontrasta v venski fazi preiskave. Priporočila EASL in AASLD navajajo, da lahko histološko diagnozo HCC postavimo s slikovnimi metodami, če je lezija velika nad 1 cm, se nahaja v cirotično spremenjenih jetrih in če ena slikovna preiskovalna metoda (CT ali MRI) prikaže tipičen vzorec obarvanja (slika 2, slika 3, slika 4) (1, 3, 5). Približno 85 % bolnikov s HCC ima tipičen vzorec obarvanja, pri preostalih bolnikih pa je potrebna



Slika 1. Barcelonska klasifikacija (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) (1). HCC – jetrnocelični karcinom (angl. *hepatocellular carcinoma*), PS – stanje zmogljivosti (angl. *performance status*), TACE – transarterijska kemoembolizacija (angl. *transarterial chemoembolisation*).



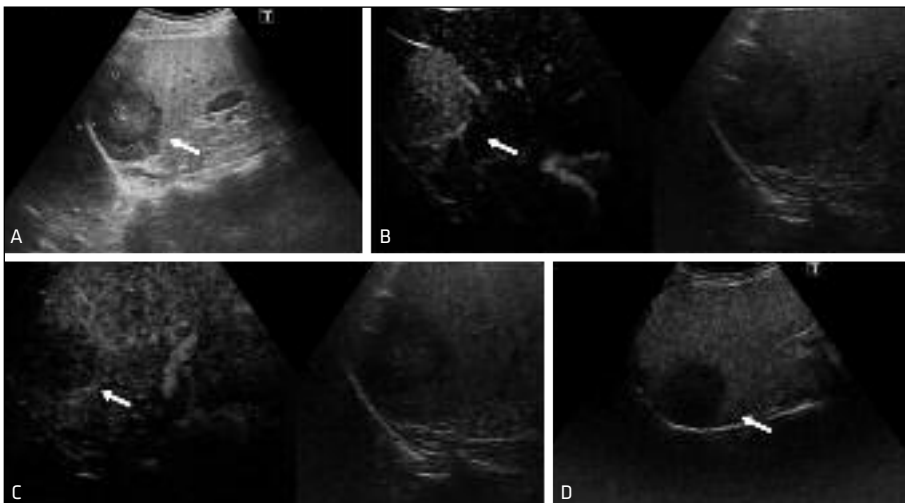
Slika 2. Priporočila za sledenje in diagnostiko jetrnoceličnega karcinoma (1). HCC – jetrnocelični karcinom (angl. *hepatocellular carcinoma*), KS – kontrastno sredstvo.

ocena z drugo slikovno preiskovalno metodo ali pa biopsija lezije (3, 5). Biopsijam se izogibamo zaradi možnosti krvavitve, razsoja bolezni in pogostega lažno negativnega izvida pri lezijah, manjših od 2 cm (ni prisotne stromalne invazije) (1, 3). V našem okolju so vse odločitve glede vodenja in zdravljenja bolnikov s HCC sprejete na multidisciplinarnem tedenskem jetrnem konziliju (držimo se priporočil AASLD in EASL). Priporočila AASLD in EASL izključujejo CEUS kot metodo za oceno razširjenosti bolezni, lahko pa se uporablja za karakterizacijo jetrnih lezij v visoko usposobljenih terciarnih centrih (1). Primerjava CT in MRI je bila narejena v številnih raziskavah, ki so pokazale, da je pri lezijah do 2 cm dinamično slikanje (z uporabo KS) z MRI natančnejša in občutljivejša metoda za odkrivanje in karakterizacijo HCC v primerjavi s CT (natančnost 88 % in 74 %; občutljivost 85 % in 69 %) (6, 7). Z uporabo jetrno-specifičnega KS

pa dodatno povečamo natančnost in občutljivost MRI (7).

Ultrazvok

UZ je metoda izbora za presejanje bolnikov, ki imajo višjo verjetnost nastanka HCC (1). Natančnost preiskave je močno odvisna od izkušenosti preiskovalca (občutljivost med 58 in 89 %, specifičnost nad 90 %). Občutljivost preiskave za diagnostiko zgodnjega HCC v cirotičnih jetrih je nizka, okrog 63 % (7, 8). Majhni HCC so ultrazvočno večinoma hipoehogeni, lahko pa so tudi izoehogeni ali hiperehogeni v primerjavi s preostalim jetrnim parenhimom. Večji HCC so heterogeni zaradi nekroz. Z barvnim dopplerskim UZ lahko potrdimo dobro prekravljenost lezije ter istočasno prikažemo arteriovenske obvoje. Z uporabo KS povečamo natančnost metode za karakterizacijo lezij (slika 3B, slika 3C, slika 3D).

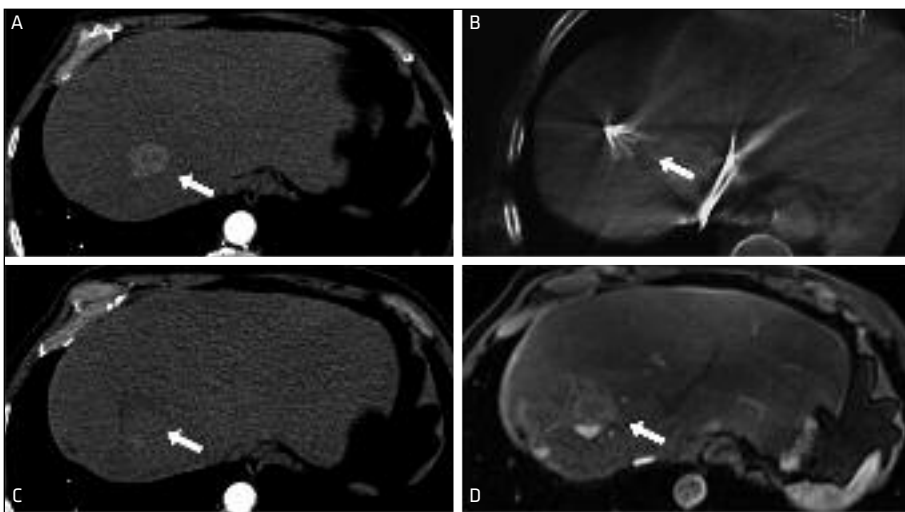


Slika 3. Jetrnocelični karcinom. UZ-slika pokaže 6 cm veliko hipoehogeno lezijo v 7. segmentu jeter (A). Hiper-
vaskularna lezija v arterijski fazi UZ jeter s kontrastnim sredstvom (B). Lezija z izplavljanjem kontrasta
v venski fazi (C). Lezija z izplavljanjem kontrasta v pozni fazi preiskave (D).

Računalniška tomografija

Najbolj pogosto uporabljena slikovna prei-
skovalna metoda za ugotavljanje in karakte-
rizacijo HCC je CT. Na nativnem CT je večina
HCC hipodenznih v primerjavi s preostalim

jetrnim parenhimom, razen v maščobno in-
filtriranih jetrih, kjer je lahko hiperdenzen.
Po aplikaciji KS je zaradi večinoma arte-
rijske prehrane v arterijski fazi hiperden-
zen (dobro prekrvavljen) in izodenzen oz.



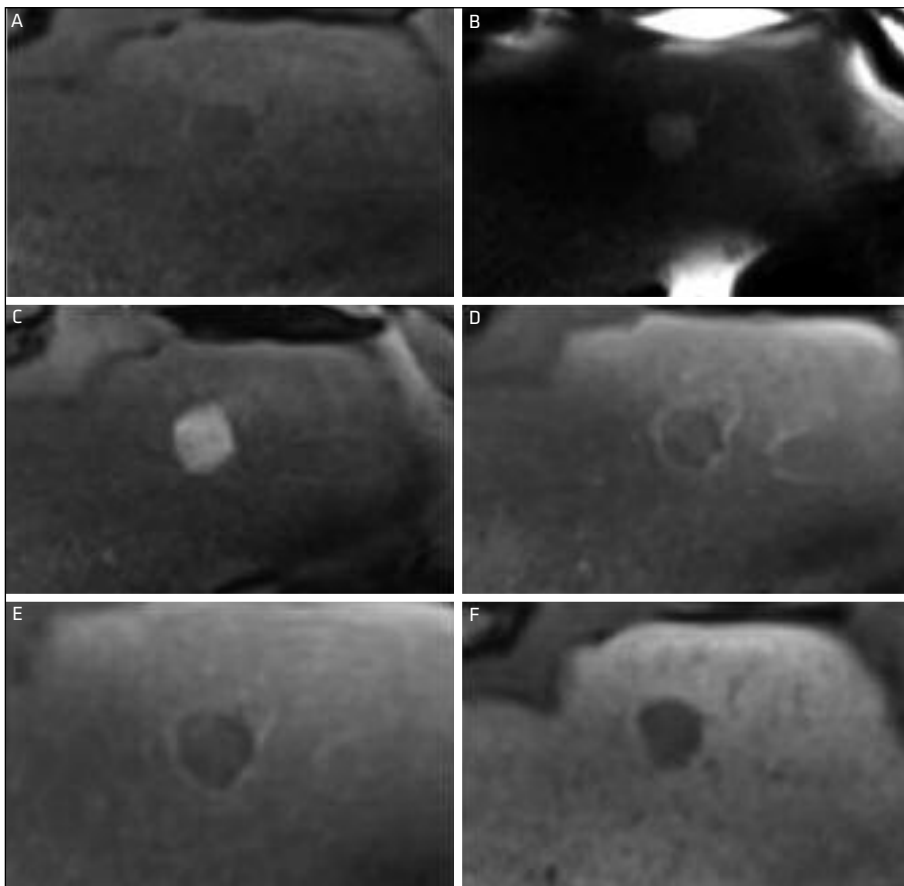
Slika 4. Jetrnocelični karcinom v zgodnjem stadiju bolezni. 55-letni moški s Child-Pugh A cirozo jeter in
2,3 cm velikim jetrnoceličnim karcinomom. Zaradi pridruženih bolezni bolnik ni bil kandidat za kirurško zdrav-
ljenje. Hiper-
vaskularna lezija v arterijski fazi CT jeter (A). Položaj elektrod med radiofrekvenčno ablacijo
(označeno s puščico) (B). Kontrolni CT in MRI, ki čez en in štiri mesece pokažeta popolni odgovor na zdravljenje
(odsotnost obarvanja tumorja po aplikaciji kontrastnega sredstva) (C, D).

hipodenzen (izplavljanje KS) v portalni fazi in pozni ravnotežni fazi preiskave (dve do tri minute po aplikaciji KS) (slika 4). Ob oce- ni velikosti in števila lezij je treba oceniti tudi prehodnost portalne vene in njenih vej ter širjenje bolezni izven jeter.

Magnetna resonanca

Jakost signala HCC je na MRI T1- in T2-pou- darjenih slikah različna, odvisna od prekr- vavljenosti tumorja, regresivnih sprememb,

vsebnosti glikogena v celicah in maščob- ne infiltracije. Najpogostejša kombinacija, prisotna v 54 % vseh primerov, je hipoin- tenzivna lezija na T1- in hiperintenzivna lezi- ja na T2-poudarjeni sliki (slika 5A, slika 5B). Občutljivost preiskave povečamo z upora- bo različnih KS, ki se med seboj razlikujejo glede na porazdelitev med različnimi tkivi (biodistribucijo). Poznamo klasična para- magnetna izvencelična KS, ki prehajajo v intersticijski prostor, in jetrno-specifična



Slika 5. Multifokalni jetrnocelični karcinom v srednjem stadiju bolezni. 55-letni moški s Child-Pugh A cirozo jeter in štirimi lezijami. MRI jeter z jetrno-specifičnim kontrastnim sredstvom. T1-poudarjena sekvenc pred aplikacijo kontrastnega sredstva pokaže 3 cm veliko hipointenzivno lezijo v 4. segmentu jeter (A). Na T2-pou- darjeni sekvenci je lezija hiperintenzivna (B). Na T1-poudarjeni sekvenci 25 sekund po aplikaciji kontrastnega sredstva je lezija hipervaskularna (C). Izplavljanje kontrastnega sredstva v venski fazi po 70 sekundah (D). Izplavljanje kontrastnega sredstva v pozni fazi po dveh minutah (E). Zaradi odsotnosti funkcionalnih hepatocitov lezija ne kopiči kontrasta v hepatobiliarni fazi preiskave, 20 minut po aplikaciji kontrastnega sredstva (F).

KS (Gd-EOB-DTPA), ki se kopičijo v hepatocitih in se izločajo v žolč (7). Značilno je, da so pri uporabi Gd-EOB-DTPA vse HCC-lezije hipointenzivne v hepatobiliarni fazi (slika 5F). Vzrok je odsotnost organskega anionskega prenašalca (angl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP), ki se nahaja na sinusoidalni strani funkcionalnih hepatocitov, ki so pri HCC odsotni (7). V primerjavi s CT lahko z MRI ocenjujemo celično sestavo lezije (predkontrastne T2- in T1-poudarjene sekvence, difuzijo in hepatobiliarno fazo pri uporabi jetrno-specifičnega KS) in ne samo prekrvavljenost lezije (dinamično slikanje).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bolnikov s HCC mora ostati v domeni multidisciplinarnega tima, ki vključuje hepatologe, onkologe, radiologe, intervencijske radiologe in kirurge, saj lahko le tako zagotavljamo dobrobit za bolnike in zmanjšamo zaplete tovrstnega zdravljenja. Razvrstitev bolnikov po klasifikaciji BCLC omogoča natančnejšo napoved poteka bolezni in zdravljenja (slika 1). Odločitev o optimalni metodi zdravljenja je odvisna od stopnje jetrne okvare, razširjenosti bolezni, števila in velikosti lezij, prehodnosti portalne vene in njenih vej ter splošnega statusa bolnika.

Bolnike v zgodnjem stadiju bolezni (20–30 % bolnikov) zdravimo s kurativnimi metodami, kot so kirurška resekcija, transplantacija jeter in perkutana ablacija. V srednjem in napredovalem stadiju bolezni bolnike s HCC zdravimo s paliativnimi metodami, kot so kemoembolizacija, radioembolizacija, sistemsko zdravljenje s so-rafenibom ali s kombinacijo naštetih metod (1, 3, 4). Pri RFA, transarterijski kemoembolizaciji (angl. *transarterial chemoembolisation*, TACE) in selektivni intraarterijski radioembolizaciji (angl. *selective intraarterial radionuclide therapy*, SIRT) gre za dokaj zapleteno tehniko invazivnega perkutanega in endovaskularnega zdravljenja s tveganji in stranskimi učinki, zato mora poseg opraviti izkušen intervencijski radiolog.

Perkutana ablacija

Nekrozo tumorja je moč doseči z izpostavitvijo tumorskih celic kemični substanci (etanolu, očetni kislini) ali spremembi temperature (RFA, mikrovalovna ablacija (angl. *microwave ablation*, MWA)). Pristop k ablaciji je lahko perkutan, odprt (kirurški) ali laparoskopski. Poseg naredimo v lokalni anesteziji in sedaciji pod kontrolo anesteziologa ali pa v splošni anesteziji. Najpogosteje uporabljani perkutani metodi sta sklerozacija z alkoholom (angl. *percutaneous ethanol injection*, PEI) in RFA. V zadnjem času je vse več poročil o učinkovitosti MWA. Za ablacijo primerni bolniki so le tisti, pri katerih je mogoče z zdravljenjem zajeti vso boleznen.

Perkutana sklerozacija z alkoholom

Tehnika

Pri PEI pod UZ-kontrolo apliciramo absolutni alkohol neposredno v tumor. Poseg opravljamo v lokalni anesteziji. S tem postopkom povzročimo koagulacijsko nekrozo oz. razkroj tumorja. Slaba stran opisanega postopka je, da ga je treba ponavljati v nekajdnevnih razmikih (4).

Rezultati raziskav

Pri bolnikih v zgodnjem stadiju HCC, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje, so rezultati zdravljenja podobni RFA. Najbolj se PEI obnese pri solitarnih HCC s premerom do 2 cm, kjer dosežemo nekrozo tumorja v 90 %, pri velikosti tumorja 2–3 cm v 70 % in pri tumorjih velikosti 3–5 cm le v 50 % (4, 9, 10). Predvidevajo, da je slabša razporeditev alkohola v leziji in s tem slabši učinek zdravljenja posledica prisotnosti fibroznih sept in tumorske kapsule. Petletno preživetje je 47–53 % (4). Pomanjkljivost metode je velik odstotek lokalne ponovitve bolezni, pri lezijah nad 3 cm do 43 % (4, 9). V zadnjem času se je vse bolj uveljavila RFA, posledično se PEI v klinični praksi uporablja vse manj. PEI je zato metoda izbora pri bolnikih

v zgodnjem stadiju bolezni, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje ali RFA.

Radiofrekvenčna ablacija

Tehnika

RFA je postopek, ki ga izvajamo pod kontrolo CT, CT s stožčastim snopom (angl. *cone beam computed tomography*, CBCT), UZ ali kombinacije teh metod, pri čemer CT omogoča natančno postavitve igel, dober nadzor nad uničenjem tumorja, objektivno kontrolo in spremljanje uspeha zdravljenja (slika 3B). RFA je lokalna termoablacijska metoda. Večinoma se uporablja za kurativno ali paliativno zdravljenje HCC v zgodnjem ali vmesnem stadiju bolezni in za zdravljenje zasevkov. Radiofrekvenčni valovi tkiva ne poškodujejo neposredno, temveč s toploto, ki nastaja ob nihanju delcev. Toplota, ki se sprosti, povzroči koagulacijsko nekrozo v neposredni okolici igle, preko katere apliciramo izmenični tok. Optimalna temperatura za koagulacijo tumorja je 80–100 °C (10, 11). Poseg izvajamo s sondo, ki ima pet igel, ki se dežnikasto izvlečejo, in s katerimi lahko uničimo tumor velikosti do 5 cm ter zagotovimo 1 cm širok varnostni rob (slika 3B). Postopek se lahko uporablja tako v paliativnem kot kurativnem zdravljenju HCC ter v kombinaciji s kemoembolizacijo. Pomanjkljivost metode je hladilni učinek žil v bližini tumorja (premera >3 mm), ki ohlajajo konice elektrode in s tem zmanjšujejo učinek (11). Posledica je ostanek vitalnega dela tumorja ob robu lezije. Prednost RFA je visoka lokalna učinkovitost, nepoškodovan jetni parenhim v okolici ablacijske cone in možnost ponovitve posega v primeru nepopolne ablacije.

Rezultati raziskav

Pet randomiziranih raziskav in tri metaanalize randomiziranih preiskav, ki so primerjale RFA in PEI pri bolnikih v zgodnjem stadiju bolezni, so potrdile boljšo lokalno kontrolo bolezni (dveletna lokalna ponovitev bolezni ob RFA je 2–18 %, pri PEI pa

11–45 %) in boljše preživetje bolnikov po RFA (10). Idealen bolnik za zdravljenje z RFA ima tumor velikosti do 2 cm s Child-Pugh A stopnjo jetrne okvare (4, 10). Pri takšnem bolniku lahko pričakujemo 70 % petletno preživetje. Salmi in sodelavci so v prospektivni raziskavi poročali o 96 % klinični uspešnosti bolnikov, zdravljenih z RFA (pri tumorjih velikosti 1,2–3,5 cm), z lokalnim napredovanjem tumorja za 4 % v enem letu in 14 % v 5 letih, z 92 % enoletnim in 63 % petletnim preživetjem (12). Odprto vprašanje pa ostaja primerjava RFA in kirurške resekcije pri bolnikih v zgodnjem stadiju bolezni. Dve randomizirani raziskavi iz leta 2006 in 2010 sta podali različne rezultate (13, 14). V eni raziskavi je bilo preživetje enako, v drugi pa boljše v skupini kirurške resekcije. V literaturi še vedno ni dovolj podatkov, ki bi govorili v prid RFA, da bi ta lahko zamenjala kirurško resekcijo kot metodo izbora v zgodnjem stadiju bolezni. RFA je metoda izbora pri bolnikih v zgodnjem stadiju bolezni, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje.

Zapleti

Obstaja več profilaktičnih tehnik, s katerimi zmanjšamo zaplete posega: uporaba splošne anestezije in s tem boljša kontrola dihanja, izvajanje posega pod CT- ali CBCT-kontrolo, izvajanje posega na boku, TACE pred posegom in hidrodisekcija. Hidrodisekcijo izvajamo s perkutano aplikacijo 5 % dekstroze (500–800 ml) med jetra in prepono, perikard ali črevo, s čimer odrinemo jetra stran in omogočimo varen poseg. Ob ustreznem načrtovanju posega in profilaktičnih tehnikah so zapleti posega redki. Najhujši zaplet posega je jetrna odpoved (1–2 %), ki je lahko tudi vzrok smrti (<1 %). Ostali zapleti so lahko: krvavitev pri koagulopatijah (2–4 %), absces (najpogosteje pri bolnikih s predhodnimi posegi na papili (<5 %)), poškodba interkostalnih živcev pri posteriorno ležečih tumorjih (<1 %), poškodba žolčnika in žolčnih vodov (1 %), sindrom tumorske lize pri ve-

likem področju ablacije (1 %) in pnevmotoraks pri transpleuralnem pristopu (<5 %) (4, 9, 13, 14).

Mikrovalovna ablacija

Tehnika

Mikrovalovna ablacija je lokalna termoablacijska metoda. Večinoma se uporablja kurativno za zdravljenje HCC v zgodnjem stadiju bolezni. Elektromagnetni valovi tkiva ne poškodujejo neposredno, temveč s toploto, ki povzroči koagulacijsko nekrozo v neposredni okolici igle. Optimalna temperatura za koagulacijo tumorja je nad 60 °C (9).

Rezultati raziskav

Prednost MWA v primerjavi z RFA je, da je učinek metode v bližini žil večji, ker ni toplotno-hladilnega učinka, da je področje ablacije večje in čas ablacije krajši. Pacella in sodelavci so poročali o 34 % petletnem preživetju pri 432 bolnikih v zgodnjem stadiju HCC (15). Rezultati zdravljenja so v nekaterih raziskavah primerljivi z RFA, vendar randomiziranih raziskav ni, tako da se MWA ne priporoča kot alternativa RFA pri bolnikih v zgodnjem stadiju bolezni (1, 4, 15, 16).

Krioablacija in ireverzibilna elektroporacija

Krioablacija se ne uporablja za zdravljenje jetrnih lezij zaradi možnosti razvoja kriošoka, ki je življenjsko ogrožajoče stanje in povzroči večorgansko odpoved in sistemsko koagulopatijo. Ireverzibilna elektroporacija je metoda, kjer skozi perkutano vstavljeno elektrodo v tumor pošiljamo električne impulze, ki povzročijo ireverzibilno poškodbo celične membrane in porušenje homeostaze, posledica je celična smrt zaradi apoptoze. Prednosti metode so, da ni poškodbe okoliških struktur (žil, žolčnih vodov) in toplotno-hladilnega učinka, kar omogoča zdravljenje tumorjev na mestih, ki niso primerna za RFA (9). Pomanjkljivost metode je, da poteka v splošni anesteziji in z globoko živčno-mišično blokado. Metoda je še

vedno v raziskovalni fazi, dolgoročnih rezultatov zdravljenja ni.

Transarterijska kemoembolizacija

Tehnika

TACE je poseg intervencijske radiologije z lokalno perkutano intraarterijsko aplikacijo kemoterapevtika v kombinaciji z nosilcem. Pri konvencionalni kemoembolizaciji (angl. *conventional transarterial chemoembolisation*, cTACE) intraarterijsko apliciramo mešanico Lipiodola in citostatika (po navadi doksorubicin ali mitomicin), ki ji sledi embolizacija z različnimi delci (polivinil alkohol, resorbilna želatinasta pena (angl. *gel-foam*)). V zadnjem času se pri nas in v svetu za kemoembolizacijo vse bolj uporabljajo nova embolizacijska sredstva (angl. *drug-eluting beads*, DEB), to so polivinil alkoholni delci s pripeto sulfonatno skupino, ki nase zelo dobro vežejo citostatik doksorubicin, in počasi (do deset dni) kontrolirano sproščajo citostatik v tumorju (slika 6B, slika 6C) (17). Posledica je močan lokalni citotoksični in ishemični učinek, zaradi česar je nekroza tumorja obsežnejša, ob manjših sistemskih stranskih učinkih. Poseg se imenuje DEB-kemoembolizacija (DEBTACE) (18).

Aplikacijo naredimo preko superselektivno uvedenega katetra v arterijo, ki dominantno prehranjuje tumor. Semiselektivno in superselektivno kemoembolizacijo nam omogoča uporaba mikrokatserske tehnike. Uporaba 3D CBCT-tehnologije je priporočena za natančno potrditev prehranjevalne arterije (slika 6C). Poseg izvajamo v lokalni anesteziji z antibiotično zaščito. Največji odmerek kemoterapevtika (doksorubicina) na poseg je do 150 mg. Pri cTACE je kemoterapevtik po navadi apliciran skupaj s 5–20 ml Lipiodola, pri DEBTACE pa je vezan na delce velikosti 75–100 ali 100–300 µm (18, 19). V primeru zvišane koncentracije bilirubina ali nevtropenije odmerek zmanjšamo na polovico. Zelo pomembno je, da mešanico apliciramo počasi, priporočena hitrost je

1 ml/min (pripravljen volumen mešanice je okrog 20 ml). Končni cilj posega je aplikacija celotne pripravljene mešanice. Če pride pred aplikacijo celotne količine mešanice do upočasnitve ali prekinitve pretoka v arteriji, aplikacijo ustavimo, da se izognemo refluksu mešanice. Poseg lahko izvajamo v vnaprej določenih intervalih ali po individualni presoji. V večini evropskih in ameriških centrov izvajamo kemoembolizacijo po individualni presoji, glede na odgovor tumorja na zdravljenje. Po dveh posegih TACE naredimo kontrolni CT ali MRI, dva meseca po zadnjem posegu (slika 6D, slika 6B). V primeru delnega odgovora na zdravljenje po dveh posegih kemoembolizacije ali v primeru progresije netarčne lezije se odločimo za dodaten poseg. Zdravljenje s TACE zaključimo v primeru, da ne dosežemo objektivnega odgovora na zdravljenje po dveh ciklikih kemoembolizacije, če pride do kliničnih in funkcionalnih sprememb (poslabšanje stopnje jetrne okvare, poslabšanje splošnega statusa bolnika, izvenjetno širjenje bolezni, maligna tromboza portalne vene) in razvoja kontraindikacij za poseg (tabela 1).

Rezultati raziskav

Največ izkušenj z znotrajžilnim zdravljenjem jetrnih lezij imamo prav pri zdravljenju HCC, pri katerem je TACE že vrsto let metoda izbora za paliativno zdravljenje bolnikov v srednjem stadiju bolezni (1, 17). Izvajamo jo lahko tudi pri bolnikih v zgod-

njem stadiju bolezni, kadar druge kurativne metode zdravljenja niso možne, kot možnost premostitvenega posega pred transplantacijo jeter (če bo do časa transplantacije preteklo več kot šest mesecev) ali kadar je cilj zdravljenja zmanjšanje tumorja in s tem doseganje kriterijev za transplantacijo jeter ali kirurško resekcijo.

Do leta 2002 ni bilo podatkov o izboljšanju stopnje preživetja pri uporabi TACE v primerjavi z najboljšim podpornim zdravljenjem. Vendar sta v letu 2002 dve pomembni raziskavi pokazali statistično značilno večje preživetje bolnikov, zdravljenih s cTACE, v primerjavi z najboljšim podpornim zdravljenjem bolnikov z dobro ohranjeno jetrno funkcijo (19, 20). Pričakovano srednje preživetje bolnikov s HCC v srednjem stadiju bolezni je okrog 11–16 mesecev, po zdravljenju s cTACE pa okrog 20 mesecev (razpon 14–45 mesecev) (21). Leta 2006 so Takayasu in sodelavci objavili podatke o veliki raziskavi, opravljeni na 8.510 bolnikih s HCC, ki so bili zdravljeni s cTACE (23). Skupna mediana preživetja je bila 34 mesecev; stopnja preživetja pri enem letu je bila 82 %, pri treh letih 47 %, pri petih letih 26 % in pri sedmih letih 16 %.

Kljub temu da vsa priporočila temeljijo na rezultatih zdravljenja s cTACE, ga danes v vsakdanji klinični praksi nadomešča DEBTACE. Leta 2007 so Varela in sodelavci poročali o uporabnosti, varnosti in učinkovitosti DEBTACE pri 27 bolnikih s HCC (24). Poročali so o objektivnih odzivih na

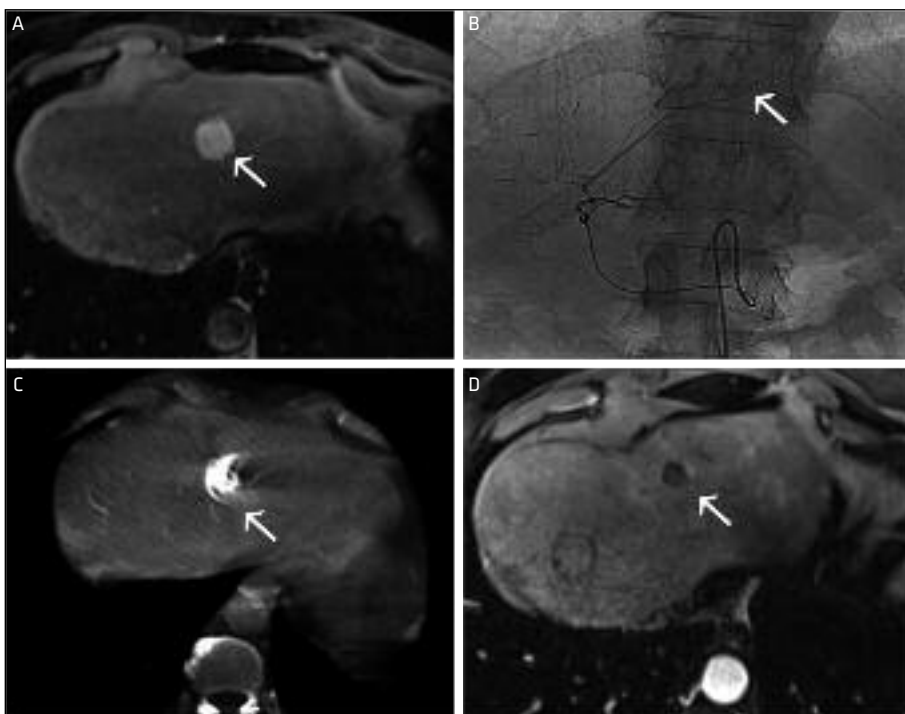
Tabela 1. Kontraindikacije za kemoembolizacijo.

Absolutne	Relativne
Dekompenzirana ciroza jeter (Child-Pugh > 8)	velikost > 10 cm
Obsežen tumor v levem in desnem jetrnem režnju	zapora žolčnih vodov ali vstavljena opornica
Hepatofugalni pretok v portalni veni	nezdravljene varice z visokim tveganjem krvavitve
Glomerulna filtracija < 30 ml/min	akutna srčno-žilna obolenja
Tehnične kontraindikacije (nezmožnost kateterizacije, nezdravljena arteriovenska fistula)	akutna pljučna obolenja

zdravljenje pri 66,6 % bolnikov, pri čemer so upoštevali smernice EASL in AASLD. Postembolizacijski sindrom so opazili pri 41 % bolnikov po prvem zdravljenju in 18 % bolnikov po drugem zdravljenju.

Prospektivna randomizirana raziskava (Malagari in sodelavci) je pokazala višji objektivni odgovor pri DEBTACE v primerjavi s cTACE (26,8 % in 14 %), nižji odstotek ponovitev po 12 mesecih (78,3 % in 45,7 %) in statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni (42,4 in 36,2 mesecev, $p = 0,008$) s primerljivim toksičnim profilom (25). Lamer in sodelavci so leta 2012 objavili rezultate randomizirane, kontrolirane raziskave PRECISION V na 212 bolnikih s HCC v srednjem stadiju bolezni,

zdravljenih z DEBTACE in cTACE (26). Poročali so o boljšem odgovoru na zdravljenje in statistično značilno manj stranskih učinkih pri bolnikih, zdravljenih z DEBTACE. V istem letu sta bili objavljene dve opazovalni raziskavi, ki sta poročali o visokem srednjem preživetju (43 in 48 mesecev) izbrane skupine (dobra selekcija) bolnikov v srednjem stadiju bolezni, zdravljenih z DEBTACE (27, 28). Srednje preživetje bolnikov v srednjem stadiju bolezni, zdravljenih z DEBTACE v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, je 34 mesecev, kar je primerljivo z vodilnimi visoko specializiranimi centri za zdravljenje jetrnih lezij v Evropi in Ameriki (srednje preživetje 28–37 mesecev).



Slika 6. Jetrnocelični karcinom v srednjem stadiju bolezni. 58-letni moški s Child-Pugh A cirozo jeter in štiri lezijami v jetrih. Hipervaskularna lezija v arterijski fazi MRI jeter (označeno s puščico) (A). Angiografija pred superselektivno aplikacijo mešanice delcev in doksorubicina v vejo za 4. jetrni segment (B). Potrditev pravilne lege katetra s CT med angiografijo (CT s stožčastim snopom) (C). Kontrolni MRI (narejen tri mesece po zaključenem zdravljenju) v arterijski fazi dinamičnega slikanja pokaže popoln odgovor na zdravljenje (odsotnost obarvanja tumorja po aplikaciji kontrastnega sredstva (označeno s puščico)) (D).

Zapleti

TACE ima široko paleto možnih stranskih učinkov, vendar so ti v večini primerov z ustreznim podpornim zdravljenjem obvladljivi in je poseg ponovljiv, dokler bolnik ustreza vključitvenim kriterijem zanj. Stranski učinki so povezani z različnimi dejavniki tveganja, kot so stopnja jetrne okvare, morfologija HCC (vključno z velikostjo in lokacijo tumorja), prisotnost ali odsotnost tromboze portalne vene, sintetična funkcija jeter, prisotnost drugih sočasnih bolezni, odmerek kemoterapevtika, selektivnost posega in izkušnost izvajalca. Pogost nezaželen dogodek je postembolizacijski sindrom (prisoten v 60%), ki se kaže s povišano telesno temperaturo, levkocitozo, bolečino, slabostjo in bruhanjem (18). V večini primerov ob ustrezni uporabi zdravil hitro izzveni. Najhujši zapleti posega so jetrna odpoved, ledvična odpoved in sindrom razpada tumorja, ki pa so redki, pojavijo se v manj kot 1% (18, 19). Ostali redki zapleti so hepatopatija, vnetje žolčnika, krvavitve, pankreatitis, gastritis in absces. Zapleti pri DEBTACE in superselektivnem posegu so manj pogosti kot pri cTACE ali lobarnem posegu. 30-dnevna smrtnost po posegu po podatkih iz literature je <1% (25, 26).

Selektivna intraarterijska radioterapija – radioembolizacija

Tehnika

Alternativna metoda zdravljenja bolnikov v srednjem in napredovalem stadiju HCC je SIRT. Gre za poseg intervencijske radiologije za lokalno perkutano intraarterijsko aplikacijo smolnatih mikrosfer (s premerom 20–60 μm), ki vsebujejo radioaktivni izotop itrij-90 (^{90}Y) (slika 5). ^{90}Y je čisti β -sevalec, ki razpade v stabilni cirkonij-90. Njegova fizikalna razpolovna doba znaša 64,2 ur. Obsevanje v povprečju prodre 2,5 mm globoko v tkivo, z maksimalnim dosegom 11 mm (30). Omejeno prodiranje v tkivo omogoča večje lokalne odmerke obsevanja, pri čemer je tveganje za jetrno nekrozo, povzročeno

z obsevanjem, manjše kot pri terapiji z zunanjim obsevanjem. Smolnate mikrosfere (s premerom 20–60 μm) se v splošnem razlikujejo od steklenih mikrosfer (s premerom 20–30 μm) po nižji specifični aktivnosti, nižji specifični teži ter večjem številu delcev na zdravljenje (31).

Poseg se opravi v lokalni anesteziji na mizi RTG-aparata, ki je opremljen z opremo za digitalno subtrakcijsko angiografijo. Poseg poteka v dveh delih, zaradi česar je potrebna dvojna hospitalizacija. V času prve hospitalizacije je treba embolizirati gastroduodenalno arterijo in desno želodčno arterijo za izključitev komunikacije s prebavnim traktom in pljuči (slika 7C). Po selektivni kateterizaciji arterij, ki prehranjujejo jetrni režnje, v katerem so tumorji, sledi aplikacija makroagregatov albumina, na katerega je vezan tehneций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Po aplikaciji bolnika premestimo na oddelek za nuklearno medicino, kjer naredimo CT-emisije posameznih fotonov, za izključitev komunikacije s prebavnim traktom in pljuči. V primeru, da ni komunikacije s pljuči in prebavnim traktom, bolnika naročimo na poseg aplikacije ^{90}Y čez 7–14 dni. V tem času skupaj s fiziki izračunamo individualno dozo radioaktivnega ^{90}Y (v GBq) na osnovi telesne teže, višine bolnika ter volumena jeter in tumorjev. Pri drugi hospitalizaciji ponovno naredimo angiografijo celiakalnega trunkusa. Ko potrdimo primerno lego katetra v eni od hepaticnih arterij, počasi apliciramo ^{90}Y in pazimo, da ne pride do refluksa. Pri radioembolizaciji sodelujeta dva zdravnika (specialist radiologije in za aplikacijo ^{90}Y specialist nuklearne medicine).

Rezultati raziskav

Salem in sodelavci so pri 198 bolnikih dokazali podoben čas preživetja pri bolnikih z neresektabilnim HCC, ki so jih zdravili s cTACE ali z radioembolizacijo (29). Primerjalna analiza je pokazala, da je pri bolnikih z velikostjo tumorja nad 5 cm, ki so bili zdravljeni s SIRT, čas do napredovanja bolezni

daljši in preživetje boljše ($p < 0,05$). V vsakdanji klinični praksi s SIRT zdravimo bolnike, ki so slabi kandidati za TACE, oz. bolnike v napredovalem stadiju bolezni. Srednje preživetje bolnikov v srednjem stadiju bolezni je 17,2 meseca, pri bolnikih v napredovalem stadiju ali s trombozo portalne vene pa 10,3 mesece, kar je primerljivo z rezultati raziskave SHARP (bolniki v napredovalem stadiju, zdravljeni s sorafenibom) (30–33). Zaradi pomanjkanja rezultatov randomiziranih raziskav se SIRT ne priporoča kot standardna metoda zdravljenja, potrebne so nadaljnje raziskave. Poseg lahko izvajamo v sklopu raziskav ali pa pri izbrani skupini bolnikov, ki so slabi kandidati za TACE, in v primeru napredovanja bolezni po TACE ali zdravljenju s sorafenibom.

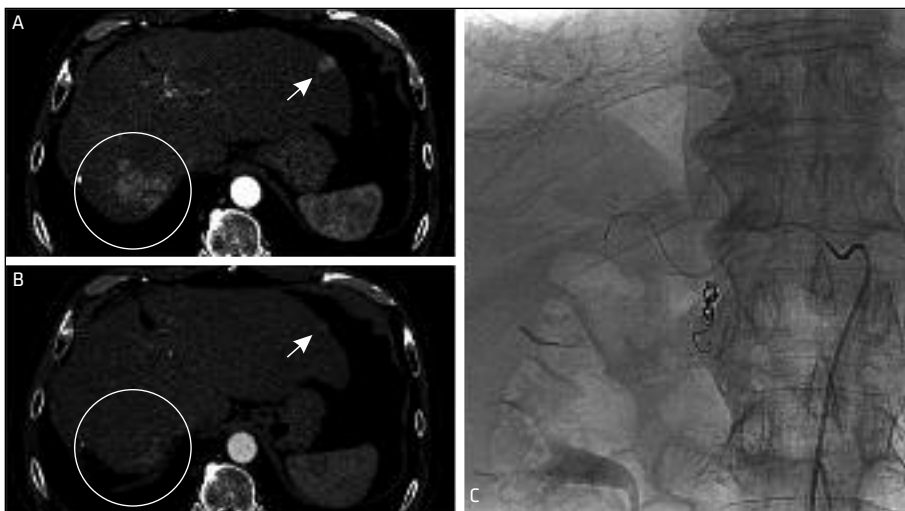
Zapleti

Zaplete in stranske učinke posega zmanjšamo z ustrezno pripravo bolnika na poseg in premedikacijo. Hujši zapleti posega so povezani z obsevanjem netarčnega tkiva,

kot so radiacijski pnevmonitis, holecistitis, pankreatitis, gastritis, hepatitis in ulkusi v poteku prebavnega trakta. Postradioembolizacijski sindrom vključuje bolečino v trebuhu (23–56 %), vročino (3–12 %), slabost in bruhanje (20–32 %) (31, 32). Steroidi in antiemetiki lahko zmanjšajo pojavnost postradioembolizacijskega sindroma. Metoda je v primerjavi s TACE varnejša pri bolnikih s trombozo portalne vene brez zapletov, kot so abscesi in jetrna odpoved (32).

KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE Radiofrekvenčna ablacija in transarterijska kemoembolizacija

Maluccio in sodelavci so leta 2005 objavili ugotovitve primerjalne raziskave kirurške resekcije in cTACE z RFA pri bolnikih s HCC (34). Kirurško resekcijo je prestalo 40 bolnikov, cTACE in RFA pa 33 bolnikov. Stopnja skupnega preživetja v skupini s cTACE in RFA pri enem letu je bila 97 %, pri treh letih 77 % in pri petih letih 56 %, v skupini s kirurškim posegom pa pri enem letu



Slika 7. Jetnocelični karcinom v srednjem stadiju bolezni. 62-letni moški s Child-Pugh A cirozo jeter in tremi lezijami v jetrih. Dve hipervaskularni leziji v arterijski fazi CT jeter (označeno s krogom in puščico) (A). Kontrolni CT (narejen tri mesece po zaključenem zdravljenju) v arterijski fazi dinamičnega slikanja pokaže močno volumsko zmanjšana tumorja (delni odgovor na zdravljenje (označeno s krogom in puščico)) (B). Položaj katetra pred aplikacijo mešanice radioaktivnega itrija v vejo za desna jetra (vidne so spirale po embolizaciji gastroduodenalne arterije) (C).

81 %, pri treh letih 70 % in pri petih letih 58 %. Avtorji so prišli do zaključka, da je cTACE v kombinaciji z RFA učinkovita pri zdravljenju posameznih HCC do velikosti 7 cm in dosega podobne stopnje skupnega preživetja kot kirurška resekcija pri izbranih bolnikih. Morimoto in sodelavci so objavili ugotovitve raziskave pri 37 bolnikih s posameznimi HCC v velikosti 3–5 cm, ki so jih zdravili bodisi s cTACE in RFA bodisi samo z RFA (35). Ugotovili so, da je RFA v kombinaciji s cTACE učinkovitejša od same RFA, z manjšim številom posegov in pri zmanjševanju stopnje lokalnega napredovanja tumorja.

Transarterijska kemoembolizacija in sorafenib

TACE inducira ishemične ali hipoksične spremembe, ki povzročijo povečano sproščanje žilnega endotelnega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), ki spodbuja angiogenezo in rast tumorja (36). Zvišanje serumskega VEGF je povezano s slabšimi rezultati preživetja pri bolnikih s HCC. Sorafenib je multikinazni zaviralec, ki zavira angiogenezo in proliferacijo žilja in je zdravilo izbora za zdravljenje HCC v napredovalem stadiju bolezni (33). Kombinirano zdravljenje s TACE in sorafenibom je možna strategija za izboljšanje učinkovitosti TACE pri bolnikih v srednjem stadiju bolezni. Obstajajo trije načini kombiniranega zdravljenja: uvedba sorafeniba po TACE, sočasno TACE in sorafenib ali sorafenib s prekinitvami pred in po TACE. Rezultati raziskav (START, SOCRATES, SPACE), ki so kombinirale DEBTACE ali cTACE in sorafenib, pri bolnikih v srednjem in napredovalem stadiju niso potrdile podaljšanja časa do napredovanja bolezni ali celokupnega preživetja, so pa potrdile varnost kombiniranega zdravljenja (37, 38). V prihodnosti pričakujemo še več raziskav, ki bi potrdile najboljši način kombiniranega zdravljenja z dokazanim boljšim preživetjem bolnikov v srednjem ali napredovalem stadiju bolezni.

Selektivna intraarterijska radioembolizacija in sorafenib

Rezultati zdravljenja s SIRT pri bolnikih v srednjem stadiju bolezni, ki so slabi kandidati za TACE, in pri bolnikih v napredovalem stadiju so primerljivi z zdravljenjem s sorafenibom (39). Trenutno poteka več raziskav kombiniranega zdravljenja s SIRT in sorafenibom pri bolnikih v srednjem in napredovalem stadiju bolezni (SORAMIC, SIRveNIB) (40, 41). Prvo poročilo raziskave SORAMIC, objavljeno v letu 2015, je potrdilo varnost kombiniranega zdravljenja s SIRT in sorafenibom (41). Končne rezultate raziskav pričakujemo v letih 2016 in 2017.

OCENA ODGOVORA TUMORJA NA ZDRAVLJENJE

Merila za ocenjevanje odgovora solidnih tumorjev na zdravljenje

Merila za ocenjevanje odgovora solidnih tumorjev na zdravljenje (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) temeljijo samo na oceni velikosti tumorja (42). Vse solidne tarčne lezije se merijo v najdaljši osi, bezgavke pa po krajši. Večino meritev se izvede v aksialni ravnini. Popoln odgovor na zdravljenje je definiran z izginotjem vseh tarčnih in netarčnih lezij. Vse patološke bezgavke (merljive in nemerljive) morajo biti manjše od 10 mm po krajši osi. Delni odgovor je definiran z vsaj 30 % zmanjšanjem vsote premerov vseh tarčnih lezij v primerjavi z izhodiščno vsoto premerov, napredovanje bolezni pa z vsaj 20 % relativnim povečanjem vsote premerov tarčnih lezij, hkrati z absolutnim povečanjem vsote premerov za 5 mm, pri čemer se za referenco vzame najmanjši premer v celotni raziskavi (vključno z izhodiščnim) (slika 7B).

Modificirana merila za ocenjevanje odgovora solidnih tumorjev na zdravljenje

Modificirana merila RECIST (mRECIST) za oceno odgovora HCC na zdravljenje, izdana leta 2009, vitalne lezije opredeljujejo kot

Tabela 2. Modificirana merila za ocenjevanje odgovora solidnih tumorjev na zdravljenje uporabljamo za oceno odziva jetrnoceličnega karcinoma na zdravljenje. mRECIST – Modificirana merila za ocenjevanje odgovora solidnih tumorjev na zdravljenje (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

mRECIST	
Popoln odgovor	izginotje celotne hipervaskularnosti (vitalnega dela) znotraj tumorja v vseh tarčnih lezijah
Delni odgovor	vsaj 30 % zmanjšanje vsote premerov vitalnega dela v vseh tarčnih lezijah
Stabilna bolezen	vsak primer, ki ne šteje kot delni odgovor ali kot napredovanje bolezni
Napredek bolezni	vsaj za 20 % povečanje vsote vseh premerov vitalnih delov vseh tarčnih lezij

tiste, ki so v arterijski fazi na dinamičnih CT ali MRI hipervaskularne (prekrvavljene) (43). Na podlagi teh predpostavk je popoln odgovor na zdravljenje definiran kot popolno izginotje vitalnosti vseh tarčnih lezij (slika 5C, slika 5D, slika 6D) (tabela 2).

Merila Choi

Merila Choi so bila opredeljena za določanje odgovora napredovalih gastrointestinalnih stromalnih tumorjev na zdravljenje z imatinibom, ki deluje kot kompetitivni zaviralec tirozinkinaznega receptorja (44). Pri oceni se upošteva tako sprememba velikosti tumorja kot sprememba atenuacijskih vrednosti znotraj tumorja (v Hounsfieldovih enotah (HE)) ter pojav novih lezij. Popoln odgovor na zdravljenje je definiran z izginotjem vseh tarčnih lezij, delni odgovor na zdravljenje pa je definiran kot $\geq 10\%$ zmanjšanje velikosti tumorja ali $\geq 15\%$ zmanjšanje atenuacijskih vrednosti znotraj tumorja na CT, brez novih lezij.

Sledenje po radiofrekvenčni ablaciji

Vrednotenje in spremljanje stopnje dosežene nekroze z ablacijskim zdravljenjem spremljamo s slikovno diagnostiko. Priznani standardni metodi za ocenjevanje učinka zdravljenja sta CT ali MRI s KS. Po RFA je velikost lezije zaradi tumorske nekroze v prvih mesecih večja kot pred zdravljenjem. Slike preiskav, pridobljene štiri tedne po RFA, kažejo uspešno, popolno ablacijo kot nekrotično območje, ki se ne opacificira

po aplikaciji KS (merila mRECIST). Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju (popoln odgovor) z RFA vključuje preglede s CT ali MRI na tri do štiri mesece prvih 24 mesecev, naprej na šest mesecev.

Sledenje po transarterijski kemoembolizaciji

Dva meseca po dveh posegih kemoembolizacije CT ali MRI s KS kažeta uspešno, popolno ablacijo kot nekrotično območje, ki se ne opacificira po aplikaciji KS (merila mRECIST). Če se pri kemoembolizaciji uporabi Lipiodol, se oceni vzorec kopičenja Lipiodola. Popolno homogeno kopičenje predstavlja popoln odziv na zdravljenje, neenakomerno kopičenje pa delni odziv. Artefakti zaradi Lipiodola lahko otežijo oceno CT-slike. V takih primerih je koristno slikanje z MRI z gadolinijevim KS. Potreba po ponovitvi zdravljenja mora temeljiti na tumorskem odzivu in sposobnosti za nadaljnje prenašanje zdravljenja s TACE. Pri nepopolnih odzivih je treba zdravljenje ponoviti, če to dovoljuje bolnikovo stanje – navadno v šestih do osmih tednih od predhodnega zdravljenja. Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju s TACE vključuje preglede s CT ali MRI na tri do štiri mesece.

Sledenje po selektivni intraarterijski radioembolizaciji

Ocena odgovora na zdravljenje s SIRT je zahtevna. Za razliko od RFA in TACE, ki

povzročita nekrozo tumorja, je pri SIRT smrt tumorske celice posledica β -sevanja s tumorsko nekrozo ali brez nje. Zaradi tega se za oceno odgovora na zdravljenje uporabljajo kombinacija kriterijev Choi, RECIST in mRECIST. Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju s SIRT vključuje preglede s CT ali MRI na tri do štiri mesece.

ZAKLJUČEK

Pri lezijah velikosti nad 1 cm, ki se nahajajo v cirotično spremenjenih jetrih, je po priporočilu EASL in AASLD za diagnozo HCC potrebna ena slikovno preiskovalna metoda s tipičnim vzorcem obarvanja (CT ali MRI). Bolnike v zgodnjem stadiju bolezni zdravimo z RFA, kadar je kirurško zdravljenje kontraindicirano. Kemoembolizacija je

metoda izbora v srednjem stadiju bolezni. V sklopu raziskav ali pa pri izbrani skupini bolnikov, ki so slabi kandidati za TACE, in v primeru napredovanja po TACE ali sorafenibu lahko izvajamo SIRT. V prihodnosti veliko pričakujemo od kombiniranega zdravljenja različnih metod intervencijske radiologije in systemskega zdravljenja s sorafenibom. Pri RFA, TACE in SIRT gre za dokaj zapleteno tehniko invazivnega perkutane in znotrajžilnega zdravljenja s tveganji in stranskimi učinki, zato mora poseg opraviti izkušen intervencijski radiolog. Zdravljenje tovrstnih bolnikov mora ostati v domeni multidisciplinarnega tima, saj lahko le tako zagotavljamo dobrobit za bolnike in zmanjšamo zaplete tovrstnega zdravljenja.

LITERATURA

1. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012; 56 (4): 908–43.
2. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999; 19: 329–38.
3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011; 53: 1020–2.
4. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010; 52 (2): 762–73.
5. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut.* 2014; 63: 844–55.
6. Rimola J, Forner A, Tremosini S, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *J Hepatol.* 2012; 56 (6): 1317–23.
7. Choi JZ, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology.* 2014; 273: 635–54.
8. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian pacific association for the study of the liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int.* 2010; 4 (2): 439–74.
9. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Liu DM, et al. Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma; which, when and how? *Cancer Treat Rev.* 2012; 38 (1): 54–62.
10. Shen A, Zhang H, Tang C, et al. Systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up to 3 cm. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28: 793–800.
11. Cho YK, Kim JK, Kim WT, et al. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology.* 2010; 51: 1284–90.
12. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology.* 2012; 262: 1022–33.
13. Wang JH, Wang CC, Hung CH, et al. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012; 56: 412–8.
14. Huang J, Yan I, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC confirming to the Milan criteria. *Ann surg.* 2010; 252: 903–12.
15. Pacella CM, Francica G, Di Lascio FM, et al. Long-term outcome of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (16): 2615–21.
16. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology.* 2002; 223: 331–7.
17. Zhang ZM, Guo JX, Zhang ZC, et al. Therapeutic options for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2011; 17 (13): 1685–9.
18. Lencioni R, Chen XP, Dagher L, et al. Treatment of intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in the clinic: how can outcomes be improved? *Oncologist.* 2010; 15 Suppl 4: 42–52.
19. Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 359: 1734–9.
20. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002; 35: 1164–71.
21. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003; 37 (2): 429–42.
22. Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev.* 2011; 37 (3): 212–20.
23. Takayasu K, Arii S, Ikai I. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology.* 2006; 131 (2): 461–9.
24. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007; 46: 474–81.
25. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010; 33 (3): 541–51.

26. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33 (1): 41–52.
27. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012; 35 (5): 1119–28.
28. Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using DCBeads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012; 56 (6): 1330–5.
29. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010; 138: 52–64.
30. Ibrahim SM, Lewandowski RJ, Sato KT, et al. Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 1664–69.
31. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology*. 2013; 58: 2188–97.
32. Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012; 56: 464–73.
33. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): subanalysis of sharp trial based on Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage. *J Hepatol*. 2009; 50: 28–9.
34. Maluccio M, Covey AM, Gandhi R, et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *J Vasc Interv Radiol*. 2005; 16 (7): 955–61.
35. Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer*. 2010; 116: 5452–60.
36. Wang B, Xu H, Gao ZQ, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Acta Radiol*. 2008; 49: 523–29.
37. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC): phase II, randomized, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (Suppl 4): LBA154.
38. Han G, Yang J, Shao G, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in Chinese patients with hepatocellular carcinoma: a subgroup interim analysis of the START trial. *Future Oncol*. 2013; 9: 403–10.
39. Sangro B, Carpanese L, Cianni R et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology*. 2011; 54 (3): 868–78.
40. Mahvash SA, Avritscher R, Chasen B, et al. Yttrium-90 resin microspheres as an adjunct to sorafenib in patients with unresectable HCC: a retrospective study for evaluation of survival benefit and adverse events. *J Vasc Interv Radiol*. 2013; 24: 535.
41. Rieke J, Bulla K, Kolligs F, et al. Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver Int*. 2015; 35 (2): 620–6.
42. Tirkes T1, Hollar MA, Tann M, et al. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics*. 2013; 33 (5): 1323–41.
43. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010; 30 (1): 52–60.
44. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*. 2008; 13 (Suppl 2): 4–7.

Pavel Kavčič¹

Intervencijska uroradiologija

Interventional Uroradiology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: perkutana nefrostoma, ureterna opornica, sklerozacija, embolizacija

Intervencijska uroradiologija se ukvarja z minimalno invazivnim zdravljenjem bolezni sečil. V preglednem prispevku opisujemo najpogostejše posege v intervencijski uroradiologiji, kot so: vstavitve perkutane nefrostome in ureterne opornice, perkutana nefrolitotripsija, sklerozacija ledvične ciste, embolizacija ledvičnega tumorja in embolizacija varikokele. Poleg opisa navajamo tudi indikacije, kontraindikacije ter morebitne zaplete za vsakega od posegov.

ABSTRACT

KEY WORDS: percutaneous nephrostomy, ureteric stent, sclerosation, embolization

Interventional uroradiology covers a wide range of minimally invasive procedures in the treatment of urological disorders. In this review article, we describe the most common procedures such as insertion of percutaneous nephrostomy and ureteric stent, percutaneous nephrolithotripsy, sclerosation of renal cyst, renal tumor embolization, and varicocele embolization. Indications, contraindications and complications are listed for each procedure.

¹ Dr. Pavel Kavčič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; pavel.kavcic@kclj.si

UVOD

Intervencijska uro radiologija se ukvarja z minimalno invazivnim zdravljenjem boleznih sečil. Tovrstni posegi se zaradi minimalne invazivnosti in učinkovitosti pogosto izvajajo za zdravljenje različnih uroloških bolezni. Na Kliničnem inštitutu za radiologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana smo v letu 2015 perkutano nefrostomo vstavili pri 480 bolnikih. Pogoj za uspešno zdravljenje je dobro sodelovanje urologa in intervencijskega radiologa. V prispevku opisujemo najpogostejše posege v intervencijski uro radiologiji, vključno z indikacijami, kontraindikacijami ter zapleti. Novejših posegov, kot je embolizacija prostate arterije pri benigni hiperplaziji prostate, v prispevku podrobno ne opisujemo.

VSTAVITEV PERKUTANE NEFROSTOME

Vstavitev perkutane nefrostome (PNS) je poseg, s katerim se omogoči nemoten iztok urina iz ledvice. V votli sistem ledvice se pod UZ in diaskopsko kontrolo vstavi perkutani drenažni kateter. Vstavitev je lahko eno- ali obojestranska.

Indikacije (1):

- obstruktivna uropatija, ki je ni možno premostiti s transuretralno vstavitvijo ureterne opornice (npr. ledvični kamni, retroperitonealna fibroza, karcinom urotrakta, karcinom prostate) in
- preusmeritev v iztoku urina (npr. iatrogena poškodba sečevoda) – pri poškodbi sečevoda obstaja velika verjetnost nastanka urinoma v trebuhu, zato se začasno preusmeri iztok urina navzven.

Kontraindikacije (1):

- slaba hemostaza krvi (št. trombocitov $< 100 \times 10^9/l$, mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*, INR) $< 1,5$),
- alergija na jodovo kontrastno sredstvo in
- nesposobnost ležanja bolnika na hrbtu ali boku.

Poseg

Poseg poteka v lokalni anesteziji, bolnik leži na trebuhu. Z UZ pregledamo ledvico, ocenimo stopnjo dilatacije votlega sistema in določimo mesto za varno perkutano punkcijo. Praviloma se uporablja lateralni ledveni pristop, ki poteka pod rebri, mimo črevesja in renalnega žilja. Pod UZ-kontrolo perkutano punktiramo spodnje ali srednje ledvične čašice (kalikse), po igli apliciramo jodovo kontrastno sredstvo in si diaskopsko prikažemo votli sistem ledvice. Nato v ledvični meh (pielon) pod diaskopsko kontrolo vstavimo žico in po žici nefrostomo premera 6–12 Fr (najpogosteje 8 Fr). Konica nefrostome se oblikuje v zanko, ki mora ležati centralno v ledvičnem mehu (slika 1). Na koncu posega nefrostomo s šivom fiksiramo na kožo ter nastavimo vrečko, v katero izteka urin (2).



Slika 1. Perkutana nefrostoma, vstavljena v razširjen votli sistem leve ledvice. Vzrok obstrukcije predstavlja kamen v distalni tretjini sečevoda (puščica).

Zapleti (1, 3):

- krvavitev, ki je praviloma minimalna in se spontano ustavi,
- sepsa, ki je pri bolnikih s pionefrozo opisana v 4–21 % primerov,
- urinom, do katerega lahko pride pri nepopolni postavitvi nefrostome v votli sistem,
- zamašitev nefrostome – vzrok so lahko kamni, krvni strdki ali gnojna vsebina (zamašeno nefrostomo je potrebno prebrizgati s fiziološko raztopino, v kolikor to ni možno oz. ne zadostuje, je potrebna zamenjava nefrostome) in
- izpad nefrostome iz ledvice (pri delnem izpadu je možna zamenjava nefrostome preko žice, pri popolnem izpadu pa je potrebna vstavitve nove nefrostome).

VSTAVITEV URETERNE OPORNICE

Nefrostoma nekaterim bolnikom poslabša kvaliteto življenja, saj imajo iz telesa napepljeno cevko in vrečko z urinom. Omenjeno pomankljivost lahko odpravimo z zamenjavo nefrostome z ureterno opornico (angl. *DJ splint* ali *JJ splint*). Ureterna opornica je cevka v obliki dvojnega J, ki jo vstavimo v sečevod. Indikacije in kontraindikacije so enake kot pri vstavitvi nefrostome (1).

Poseg

Za postavitev ureterne opornice se odločimo, kadar ima bolnik že vstavljeno nefrostomo, po kateri izteka bister urin. V primeru iztekanja krvavega ali gnojnega urina obstaja namreč velika verjetnost, da se ureterna opornica zamaši. Poseg poteka v lokalni anesteziji, bolnik leži na trebuhu. Po obstoječi nefrostomi vstavimo žico, ki jo pod diaskopsko kontrolo poglobimo v mehur. V kolikor gre pri bolniku za zožitev ali zaporo sečevoda, je prehod v mehur lahko težaven. Pri iskanju pravilne poti si pomagamo z različnimi ukrivljenimi žicami in katetri. Zožitev ali zapora sečevoda je pri nekaterih posameznikih trda (npr. retroperi-

tonealna fibroza) in jo je potrebno razširiti z balonom. Tako vzpostavimo zadostno širino lumna v sečevodu, ki omogoča vstavitve ureterne opornice (najpogosteje se uporablja premer 8–10 Fr). Ko smo zagotovili varno pot v mehur, vanj po trdi žici vstavimo ureterno opornico, tako da distalna konica leži v mehurju, proksimalna pa v ledvičnem mehu (slika 2). Obstoječo nefrostomo odstranimo, v ledvici in na koži ostane majhna luknja, ki se spontano zaceli (4).

Zapleti (1, 5):

- perforacija sečevoda je redka in se praviloma spontano zaceli po vstavitvi ureterne opornice ali nefrostome,
- migracija opornice v mehur zaradi peristaltike sečevoda in
- zamašitev opornice. Najpogostejša vzroka sta hematurija in uroinfekt. V primeru zamašitve se opornico odstrani in zamenja z novo. Zamenjavo se najpogosteje opravi transuretralno v sodelovanju z urologom, ki s cistoskopom delno izvleče opornico do kože spolovila. Intervencijski radiolog nato preko žice pod diaskopsko kontrolo zamenja opornico z novo.



Slika 2. Na RTG-posnetku je viden pravilen položaj ureterne opornice v levem sečevodu. Proksimalna konica leži v ledvičnem mehu, distalna konica leži v mehurju.

PERKUTANA NEFROLITOTRIPSIIJA

Perkutana nefrolitotripsija je minimalno invaziven kirurški poseg, s katerim se preko perkutanega kanala odstranjuje ledvične kamne. Poseg poteka v sodelovanju intervencijskega radiologa in urologa.

Indikacija za perkutano nefrolitotripsijo so simptomatski ledvični kamni velikosti nad 2 cm, koralni kamni ali manjši kamni, ki se jih ne da odstraniti z zunajtelesnim ali endoskopskim drobljenjem (npr. cistinski kamni). Kontraindikacije so enake kot pri vstavitvi nefrostome in dodatno še aktiven uroinfekt (6).

Poseg

Poseg poteka v splošni anesteziji, bolnik leži na trebuhu. Pod UZ-kontrolo perkutano punktiramo spodnje ali srednje ledvične čašice, nato v ledvični meh vstavimo žico, ki jo po sečevodu poglobimo v mehur. Po žici z 8–10 mm širokim balonom dilatiramo kožo, podkožje, mišice, fascije in ledvično skorjo. V formiran ledvični kanal nato vstavimo približno 1 cm široko plastično uvajalo (premera 28–30 Fr). Konica uvajala mora ležati v ledvičnem mehu, zunanji del pa nad kožo. Poseg nadaljuje urolog, ki preko uvajala vstavi optični inštrument (nefroskop), s katerim drobi in odstrani kamne v ledvici. Drobljenje kamnov je lahko elektromehansko, ultrazvočno ali lasersko (6).

Zapleti (7):

- krvavitev,
- okužba in
- urinska fistula s formiranjem urinoma.

SKLEROZACIJA LEDVIČNIH CIST

Ledvične ciste so pogostna najdba in večina je asimptomatskih. Prevalenca narašča s starostjo in je v populaciji nad 50 let ocenjena nad 50 %. Po klasifikaciji Bosniak delimo ledvične ciste na enostavne (Bosniak I, II) in kompleksne (Bosniak IIF, III, IV). Enostavne ciste imajo bistro vsebino in tanko steno ter so vedno benigne etiologije. Kompleksne

ciste so v določenem odstotku lahko maligne in jih je potrebno spremljati (Bosniak IIF) ali zdraviti (Bosniak III, IV) (8).

Sklerozacija se uporablja za zdravljenje enostavnih ledvičnih cist, ki so simptomatske. Simptomatske ciste pogosto merijo nad 8 cm in lahko povzročajo ledveno bolečino, obstrukcijo v iztoku urina, hematurijo ali ponavljajoče se uroinfekte (9).

Kontraindikacije so enake kot pri vstavitvi nefrostome in dodatno še komunikacija ciste z votlim sistemom ledvic (redko, lahko povzročeno iatrogeno) (9).

Poseg

Pod UZ-kontrolo punktiramo ledvično cisto in po potrebi aspiriramo vzorec tekočine za citološko ali mikrobiološko analizo. Po igli apliciramo jodovo kontrastno sredstvo in si diaskopsko prikažemo cisto. Pomembno je, da izključimo komunikacijo ciste z votlim sistemom ledvice. V cisto vstavimo perkutani dren ter jo izpraznimo. Ko je cista povsem prazna, vanjo apliciramo lokalni anestetik in 95-odstotni sterilni alkohol. Najpogosteje uporabimo 20–50 ml alkohola, odvisno od velikosti ciste. Alkohol povzroči denaturacijo endotela ciste, zaradi česar se sprimejo stene ciste. Pogoj za uspešno sklerozacijo je, da alkohol zajame celotno površino ciste, zato bolnika za vsaj 5 minut nagnemo na levi in desni bok. Po približno 15 minutah aspiriramo alkohol in lokalni anestetik iz ciste ter odstranimo dren (9).

Zapleti so redki, možen je recidiv ciste. V primeru recidiva se alkohol ni razporedil po večini endotela ciste in ni prišlo do sprjetja sten. Posledično je ostal prazen prostor, v katerem se je zopet nabrala tekočina (9).

EMBOLIZACIJA LEDVIČNEGA TUMORJA

Ledvični tumorji so v večini primerov zelo dobro prekravljeni. Namen embolizacije je zapreti arterijsko prekrvavitev tumorja in

zmanjšati nevarnost intraabdominalne krvavitve. Embolizacija ledvičnega tumorja je možna pri benignih ali malignih tumorjih ledvice.

Indikacije (10, 11):

- predoperativna embolizacija operabilnih malignih tumorjev pred delno ali totalno nefrektomijo (namen je zmanjšati nevarnost obsežne intraoperativne krvavitve),
- paliativna embolizacija pri inoperabilnih malignih tumorjih (namen je zmanjšati nevarnost spontane krvavitve v trebuh) in
- embolizacija benignega angiomiolipoma (AML). AML je hipervaskularen benigni tumor ledvic, sestavljen iz žilja, gladkih mišic, maščobe ter veziva. Nevarna komplikacija večjih AML je spontana krvavitev v trebuh. Indikacija za embolizacijo so AML velikosti nad 4 cm.

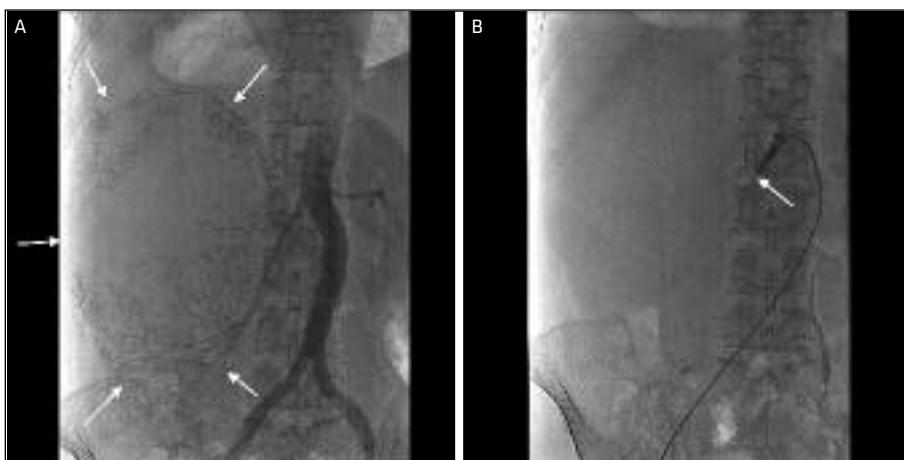
Kontraindikaciji (10):

- slaba hemostaza krvi in
- alergija na jodovo kontrastno sredstvo.

Poseg

Uporabljamo endovaskularni pristop skozi skupno femoralno arterijo. Sprva se opravi aortografija v višini renalnih arterij, s katero se opredeli morebitne dodatne oz. akcesorne renalne arterije in ostale kolateralne veje, ki prehranjujejo ledvični tumor. Nato se opravi renalna arteriografija, kjer se natančno opredeli obseg patološkega žilja v tumorju. Predoperativna embolizacija pred delno nefrektomijo ali embolizacija AML morata biti čim bolj selektivni, da ne bi prišlo do embolizacije in poškodbe zdravega parenhima ledvice. Kot embolizacijski material se v ta namen uporabljajo spirale in delci različnih velikosti.

Predoperativna embolizacija pred totalno nefrektomijo pa je manj selektivna, embolizira se arterijski pretok v celotni ledvici. Najpogosteje uporabljeno embolizacijsko sredstvo v tem primeru je 95-odstotni sterilni alkohol. Pred embolizacijo z alkoholom vstavimo v renalno arterijo balonski kateter. Balon razpneemo v deblu arterije in povzročimo stazo krvi v ledvici. Nato preko balonskega katetra počasi apliciramo lokalni



Slika 3. Na aortografiji se desno v trebuhu obarva zelo velik hipervaskularen tumor desne ledvice (bele puščice). Tumor se v celoti prehranjuje iz solitarne leve ledvične arterije (A). Stanje po embolizaciji velikega ledvičnega tumorja. Na selektivni arteriografiji desne ledvične arterije se obarva zaprto deblo renalne arterije (puščica), velik hipervaskularen tumor pa ni več prekravljen. Embolizacija je bila opravljena s 95-odstotnim sterilnim alkoholom in dodatno vstavljenimi čepi v deblo ledvične arterije (B).

anestetik in alkohol v periferne ledvične arterije. Po približno 10 minutah staze alkohol denaturira žilno steno, ki se sprime in strombozira. Pri embolizaciji debela ledvične arterije se uporabljajo tudi druga embolizacijska sredstva, kot so velike spirale in čepi (slika 3) (10, 11).

Po embolizaciji ledvičnega tumorja se v večini primerov pojavi ledvena bolečina, ki je posledica ishemije ledvičnega parenhima. Pri selektivni embolizaciji je bolečina praviloma blaga, pri totalni embolizaciji pa lahko zelo močna. Bolniki morajo zato že pred posegom prejeti ustrezno analgetično terapijo (10).

Možen zaplet je postembolizacijski sindrom, ki ga označujejo vročina, slabost in bolečina ter v večini primerov zbledi v treh dneh (10).

EMBOLIZACIJA VARIKOKELE

Varikokela predstavlja dilatiran in pomnožen venski pletež v semenskem povescu. Razdelimo jo na primarno in sekundarno. Primarna je pogostejša in nastane zaradi slabega delovanja zaklopk v testikularni veni. Večina (85 %) jih nastane na levi strani, ker ima leva testikularna vena daljši potek kot desna (leva se izliva v renalno veno, medtem ko se desna izliva direktno v spodnjo veno kavo). Sekundarna varikokela nastane zaradi zunanega pritiska (npr. tumor) ali obstrukcije v testikularni veni (npr. tromboza). Diagnozo postavimo s tipično klinično sliko (bolečina, oteklina skrotuma) in UZ skrotuma, ki pokaže dilatiran in pomnožen pampiniformni venski pletež. Diagnostični UZ-kriterij je širina pampiniformnih ven nad 2,5–3 mm (12, 13). Zdravljenje varikokele je lahko kirurško s podvezanjem testikularne vene ali endovaskularno z embolizacijo testikularne vene. Rezultati obeh načinov zdravljenja so podobni (14).

Indikacije (15):

- simptomatska varikokela,
- neplodnost in
- neuspelo kirurško zdravljenje varikokele.

Kontraindikaciji (15):

- slaba hemostaza krvi in
- alergija na jodovo kontrastno sredstvo.

Poseg

Poseg poteka v lokalni anesteziji. Preko venskega femoralnega pristopa kateteriziramo testikularno veno (leva izhaja iz renalne vene). Opravimo venografijo, ki pokaže refluks kontrasta v razširjene in pomnožene vene v skrotumu ter morebitne kolateralne vene. Veni zaradi številnih možnih kolateralnih ven emboliziramo na več nivojih: distalno nad ingvinalnim kanalom in proksimalno blizu vtočišča v levo renalno veno oz. spodnjo veno kavo na desni strani (slika 4). V kolikor odkrijemo večje kolateralne vene, emboliziramo tudi te. Kot embolizacijsko sredstvo se uporabljajo spirale različnih dimenzij ali sklerozacijska pena (15, 16). Po posegu se lahko ingvinalno ali ledveno pojavi blaga bolečina, ki izzveni v nekaj dneh (15).



Slika 4. Na RTG vidne embolizacijske spirale v levi testikularni veni.

Zapleti (15):

- perforacija testikularne vene, ki v večini primerov ni klinično pomembna (krvavitve se spontano zameji in ustavi),
- migracija spirale v renalno veno (v tem primeru je potrebno spiralo endovaskularno odstraniti z zanko) in
- recidiv varikokele, kadar se pri bolniku odprejo nove kolateralne vene.

ZAKLJUČEK

V prispevku opisujemo glavne značilnosti najpogostejših posegov v intervencijski uro-radiologiji, ki jih opravljamo na Kliničnem

inštitutu za radiologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana. Intervencijska uro-radiologija je podobno kot ostala področja radiologije hitro razvijajoče se področje v medicini. Med obetavne nove posege spada embolizacija prostatične arterije pri benigni hiperplaziji prostate. Metoda še ni splošno klinično sprejeta, prvi rezultati kažejo za 20 % zmanjšanje volumna prostate in za 40 % boljši curek urina eno leto po posegu (17). Trenutno potekajo multicentrične klinične raziskave, ki bodo pokazale klinično uporabnost metode.

LITERATURA

1. Covey AM, Aruny JE, Kandarpa K. Percutaneous nephrostomy and antegrade ureteral stenting. In: Kandarpa K, Machan L, eds. *Handbook of interventional radiologic procedures*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 590–606.
2. Pollard AJ, Nicholson DA. Percutaneous nephrostomy: how to do it. *J Intervent Radiol*. 1994; 9: 129–41.
3. Millward SF. Percutaneous nephrostomy: a practical approach. *J Vasc Interv Radiol*. 2000; 11 (8): 955–64.
4. Haleblan G, Kijivikai K, de la Rosette J, et al. Ureteral stenting and urinary stone management: a systematic review. *J Urol*. 2008; 179 (2): 424–30.
5. Dyer RB, Chen MY, Zagoria RJ, et al. Complications of ureteral stent placement. *Radiographics*. 2002; 22 (5): 1005–22.
6. Vicentini FC, Gomes CM, Danilovic A, et al. Percutaneous nephrolithotomy: current concepts. *Indian J Urol*. 2009; 25 (1): 4–10.
7. Taylor E, Miller J, Chi T, et al. Complications associated with percutaneous nephrolithotomy. *Transl Androl Urol*. 2012; 1 (4): 223–8.
8. Whelan TF. Guidelines on the management of renal cyst disease. *Can Urol Assoc J*. 2010; 4 (2): 98–9.
9. Mohsen T, Gomha MA. Treatment of symptomatic simple renal cysts by percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy. *BJU Int*. 2005; 96 (9): 1369–72.
10. Kos S, Liu DM, Ho SGF. Solid organ embolisation. In: Kandarpa K, Machan L, eds. *Handbook of interventional radiologic procedures*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 274–80.
11. Davis C, Boyett T, Caridi J. Renal artery embolization: application and success in patients with renal cell carcinoma and angiomyolipoma. *Semin Intervent Radiol*. 2007; 24 (1): 111–6.
12. Chiou RK, Anderson JC, Wobig RK, et al. Color Doppler ultrasound criteria to diagnose varicoceles: correlation of a new scoring system with physical examination. *Urology*. 1997; 50 (6): 953–6.
13. Pilatz A, Altinkilic B, Köhler E, et al. Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele? *World J Urol*. 2011; 29 (5): 645–50.
14. Cassidy D, Jarvi K, Grober E, et al. Varicocele surgery or embolization: which is better? *Can Urol Assoc J*. 2012; 6 (4): 266–8.
15. Reiner EH, Pollak JS, White RI. Varicocele embolization. In: Kandarpa K, Machan L, eds. *Handbook of interventional radiologic procedures*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 416–22.
16. Bittles MA, Hoffer EK. Gonadal vein embolization: treatment of varicocele and pelvic congestion syndrome. *Semin Intervent Radiol*. 2008; 25 (3): 261–70.
17. Pisco J, Campos Pinheiro L, Bilhim T, et al. Prostatic arterial embolization for benign prostatic hyperplasia: short- and intermediate-term results. *Radiology*. 2013; 266 (2): 668–77.

Vladka Salapura¹

Perkutani intervencijski posegi na mišično-kostnem sistemu

Percutaneous Interventional Procedures on the Musculoskeletal System

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: perkutana biopsija, perkutana ablacija, ablacija mišično-kostnih sprememb, perkutano zdravljenje kostnih zasevkov

Vloga perkutanih posegov se je v zadnjem desetletju povečala predvsem zaradi tehnološkega razvoja aparatov za slikovni nadzor in sodobne materialne opreme, kar je bistveno prispevalo k varnejšemu, natančnejšemu in učinkovitejšemu izvajanju posegov na mišično-kostnem sistemu. Perkutane diagnostične posege izvajamo predvsem za etiološko opredelitev kostnih ali mehko tkivnih patoloških sprememb. Najpomembnejši diagnostični minimalno invazivni poseg je perkutana biopsija kostnih in mehko tkivnih struktur, s katero želimo postaviti dokončno diagnozo bolezni. Namen novjših terapevtskih tehnik ablacije je izvajanje paliativnega ali kurativnega zdravljenja kostnih tumorskih ali tumorjem podobnih sprememb. Najpogosteje se srečujemo s paliativnim zdravljenjem kostnih zasevkov. Največkrat gre za zasevke karcinoma prostate, pljuč, ledvic in ščitnice. Vodilni klinični simptom pri teh bolnikih je bolečina, ki je težko obvladljiva in močno vpliva na zmanjšanje kakovosti življenja pri že tako ogroženi skupini bolnikov. Pomemben zaplet je pojav patološkega zloma, kar najpogosteje zasledimo na vretencih hrbtenice ali dolgih kosteh. Perkutane ablacije benignih tumorskih ali tumorjem podobnih sprememb se izvajajo predvsem pri spremembah, ki povzročajo simptomatiko in so klinično pomembne. Standardne metode zdravljenja vključujejo radioterapijo, kirurško zdravljenje in kombinirano medikamentozno terapijo. Novejše tehnike perkutane ablacije tumorskih sprememb na mišično-kostnem sistemu ponujajo dodatno možnost izvajanja manj invazivne terapije ob obstoječih standardnih metodah in pomembno prispevajo k zdravljenju.

ABSTRACT

KEY WORDS: percutaneous biopsy, percutaneous ablation, ablation of musculoskeletal lesions, percutaneous treatment of bone metastases

Extensive technological advancements in imaging scanners and material equipment lead to the more important role of percutaneous procedures on the musculoskeletal system, which became more precise, safer and more efficient during the past decade. The aim of percutaneous diagnostic procedures is to etiologically define skeletal or soft tissue lesions.

¹ Doc. dr. Vladka Salapura, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; salapura@siol.net

The most important percutaneous diagnostic procedure is percutaneous bone or soft tissue biopsy by which we want to delineate the definitive diagnosis of disease. The purpose of recent therapeutic ablation techniques is to perform palliative or curative treatment of bone tumours and tumour-like lesions. Palliative treatment of bone metastases is the most frequently performed procedure. The origin of bone metastases is most often from carcinoma of prostate, lungs, kidneys and thyroid gland. The leading clinical symptom is excruciating pain, which highly affects the quality of life in this particularly vulnerable group of patients. An important complication is the occurrence of a pathological fracture that usually appears on vertebral bodies and long bones. Percutaneous ablation of benign tumours and tumour-like lesions are performed according to their clinical importance. Traditional treatment options are radiotherapy, operative treatment, and combined medicamentous therapy. Current percutaneous ablation methods used in management of tumour lesions of the musculoskeletal system offer an additional opportunity for a less invasive treatment accompanied by standard therapeutic options and present an important contribution to therapy.

UVOD

V zadnjih dveh desetletjih je opazen velik porast perkutanih diagnostičnih in terapevtskih intervencijskih posegov na mišično-kostnem sistemu. Vloga perkutanih posegov se je povečala predvsem z razvojem aparatur za slikovni nadzor in sodobne materialne opreme, kar je bistveno prispevalo k natančnejšemu, varnejšemu in učinkovitejšemu izvajanju posegov na mišično-kostnem sistemu. Perkutane diagnostične posege izvajamo predvsem za etiološko opredelitev kostnih ali mehkotivnih patoloških sprememb, ki jih predhodno nismo uspeli določiti z nobeno izmed radioloških in nuklearno-medicinskih slikovnih diagnostičnih metod. Med najpomembnejši diagnostični minimalno invazivni poseg prištevamo perkutano biopsijo kostnih in mehkotivnih struktur. Z biopsijo želimo postaviti natančno diagnozo in dokončno ugotoviti naravo bolezni ter njen stadij. Namen novejših terapevtskih tehnik ablacije je izvajanje paliativnega ali kurativnega zdravljenja kostnih tumorskih ali tumorjem podobnih sprememb. Najpogosteje se srečujemo s paliativnim zdravljenjem kostnih zasevkov, ki prizadenejo 10–30 % bolnikov z razširjenim rakavim obolenjem (1). Naj-

večkrat gre za zasevke karcinoma prostate, pljuč, ledvic in ščitnice, ki predstavljajo 80 % vseh kostnih zasevkov (1, 2). Vodilni klinični simptom pri teh bolnikih je bolečina, ki je težko obvladljiva in močno vpliva na zmanjšanje kakovosti življenja pri že tako ogroženi skupini bolnikov. Pomemben zaplet je tudi pojav patološkega zloma kar najpogosteje zasledimo na vretencih hrbtenice ali dolgih kosteh. Standardne metode zdravljenja vključujejo radioterapijo, kirurško zdravljenje in kombinirano medikamentozno terapijo (3). Kljub temu pri določenem številu bolnikov ne dosežemo zadovoljivega rezultata ali posameznih vrst terapije ne moremo izvajati. Možnosti radioterapije so lahko izčrpane zaradi že prejetega sevanja na tarčni predel telesa ali ker bolniki niso sposobni za kirurški poseg. Perkutane ablacije benignih tumorskih ali tumorjem podobnih sprememb se izvajajo predvsem pri spremembah, ki povzročajo klinične težave, kot so bolečina, omejitve gibljivosti ali v primeru, da grozi zlom kosti. Vse diagnostične in terapevtske perkutane posege na mišično-kostnem sistemu izvajamo v strogo aseptičnih pogojih. Novejše tehnike perkutane ablacije tumorskih sprememb na mišično-kostnem sistemu

ponujajo dodatno možnost izvajanja manj invazivne terapije ob obstoječih standardnih metodah zdravljenja in pomembno prispevajo k učinkovitejšemu in hitrejšemu zdravljenju.

SLIKOVNO VODENE DIAGNOSTIČNE BIOPSIJE MIŠIČNO-KOSTNEGA SISTEMA

Med osnovne indikacije za perkutano biopsijo mišično-kostnega sistema prištevam odsvzem tkivnega vzorca za opredelitev tumorskih sprememb, odsvzem materiala za mikrobiološke preiskave pri sumu na vnetno dogajanje in odsvzem tkiva pri metabolnih boleznih kosti (4). Zelo pomembno je, da pred biopsijo izpeljemo vso potrebno slikovno diagnostiko in se za biopsijo odločimo le, če diagnoze na neinvaziven način ne moremo postaviti (5). Z biopsijo želimo pridobiti zadostno količino tkivnega vzorca, ki je primerne kvalitete za mikrobiološko, citološko ali patohistološko preiskavo. Pričakujemo, da nam preiskava poda odločilne podatke o naravi bolezni in njenem stadiju ter da usmerimo nadaljnje zdravljenje (6).

Radiološke metode slikovnega nadzora

Za izvajanje slikovnega nadzora perkutanih biopsij uporabljamo različne preiskovalne metode, kot so UZ, fluoroskopija, CT ali MRI. Osnovna prednost slikovno vodenih biopsij je dokazano nižja raven zapletov v primerjavi z odprtimi biopsijami (slikovno vodene biopsije imajo 16-krat nižjo raven zapletov) in manjša možnost razsoja malignih celic v okolna tkiva (6, 7).

UZ je metoda izbora za biopsije površinskih mehkotkivnih sprememb, ker omogoča zelo natančen prikaz povrhnjih tkiv in nadzor položaja igle med izvajanjem same biopsije (angl. *real time imaging*) (slika 1). Metoda ni primerna za izvajanje biopsije kosti ali majhnih, globoko ležečih struktur (6).

Fluoroskopija omogoča relativno dober prikaz kostnih struktur, medtem ko je pri-

kaz mehkih tkiv slabši in jo zato uporabljamo za nadzor pri lažje dostopnih kostnih strukturah. Uporaba C-loka nam omogoča prikaz v različnih projekcijah, kar nam omogoča boljši nadzor pri biopsijah vretenc, medtem ko mehkotkivne spremembe lahko punktiramo le, če so zelo velike in ne ležijo v bližini vitalnih struktur (6).

CT omogoča zelo dober prikaz tako kostnih kot mehkotkivnih struktur v poljubnih ravninah (slika 2). Zaradi velike prostorske ločljivosti CT-nadzor večinoma uporabljamo za biopsije kostnih sprememb in globoko ležečih ter majhnih mehkotkivnih sprememb. Posebna različica CT-nadzora je uporaba CT z uporabo stožčastega snopa. Sistem uporablja stožčasto obliko snopa žarkov in ploščate detektorje, kar omogoča tridimenzionalen prikaz predela telesa že z eno polkrožno rotacijo (8, 9). Pomembna stopnja razvoja je sistem, ki združuje CT z uporabo stožčastega snopa in C-loka, kar omogoča samodejno združevanje fluoroskopskih posnetkov z ustrezno projekcijo predhodno



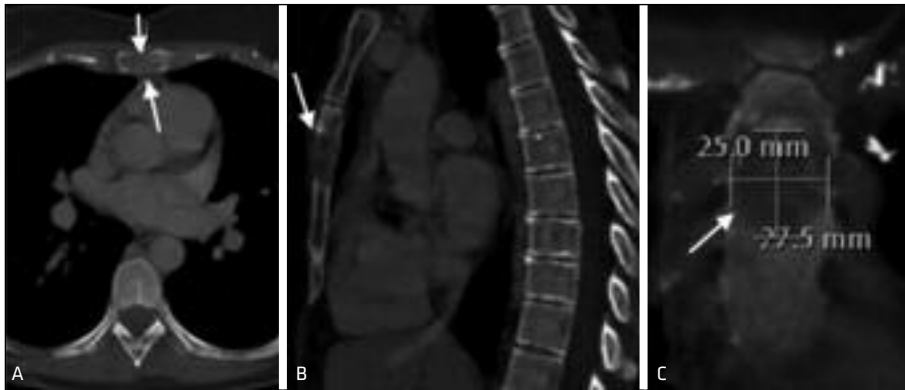
Slika 1. UZ-vodena punkcija glenohumeralnega sklepa. UZ-vodenje omogoča uvajanje punkcijske igle po predhodno označeni poti (točkasta linija) in natančen nadzor igelne poti med samim uvajanjem (beli puščici). H – glavica nadlahtnice, GH – posteriorni glenohumeralni recessus.

opravljenega CT z uporabo stožčastega snopa ali drugimi predhodno opravljenimi preiskavami (klasično CT ali MRI) (10). Sodobna programska oprema sistem še nadgradi z možnostjo optimalnega načrtovanja in nadzorovanja virtualne biopsijske poti, kar pomembno prispeva k natančnosti, tehnični uspešnosti in varnosti izvajanja biopsij (slika 3) (11, 12).

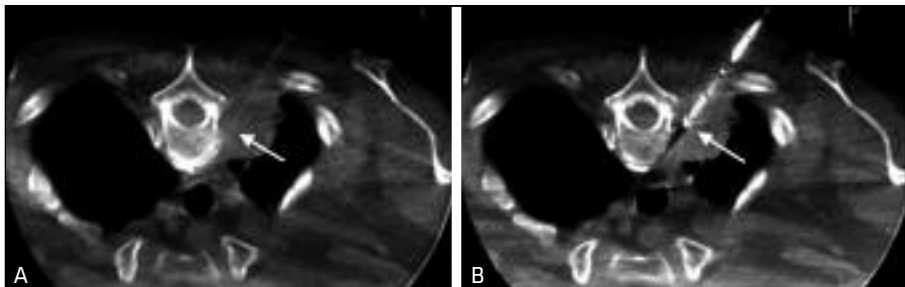
MRI je slikovna metoda, ki ima največjo prostorsko ločljivost in daje najboljši prikaz globokih mehko tkivnih struktur. Kljub temu je njena uporaba za izvajanje biopsij omejena. Preiskava zahteva poseben material, ki je združljiv z uporabo v močnem magnetnem polju, je zamudna in težje dostopna (6).

Tehnika biopsije

V uporabi sta večinoma enoiželna in koaksialna tehnika biopsije. Enoigelne tehnike se poslužujemo pri biopsijah povrhnjih mehkih tkiv (slika 4). Za histološke punkcije uporabljamo igle premera 18–20 gauge (G), medtem ko pri citoloških odvzemih uporabljamo še tanjše igle s premerom 21–22 G. Uporabljamo igle z avtomatskim ali polavtomatskim sproženjem. Pri avtomatskih iglah je sprožilni mehanizem vnaprej pripravljen in ga sprožimo z enostavnim pritiskom na gumb. Koaksialna tehnika uporablja dve igli, od katerih je širša igla vodilna (14–17 G) in ožja biopsijska (18–20 G). Vodilna igla ima svojo zunanjo kanilo in



Slika 2. CT-slika prsnice v treh ravninah – transverzalno (A), sagitalno (B) in koronarno (C). Rekonstrukcija CT-slik pokaže kostno razredčitev v zgornjem delu telesa prsnice (bele puščice). Programska oprema omogoča opredelitev velikosti spremembe (C).

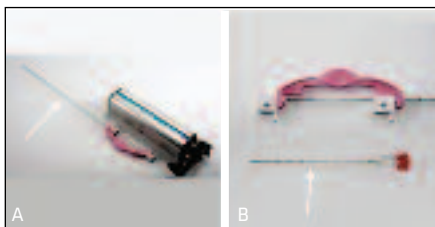


Slika 3. CT z uporabo stožčastega snopa. Siva linija prikazuje načrtano virtualno biopsijsko pot, ki jo poljubno označimo z uporabo programske opreme XperGuide (Allura, Philips) (bela puščica) (A). Uvajanje punkcijske igle po načrtovani poti v področje mehko tkivne mase paravertebralno (bela puščica) poteka pod fluoroskopsko kontrolo (B).

ostro notranje trikotno bodalo, imenovano stileta (slika 5). Skozi zunanjo kanilo lahko biopsijsko iglo uvedemo večkrat, zato skozi isto punkcijsko mesto lahko odvezemo več vzorcev. V primeru dostopa skozi kostnino moramo uporabiti še kladivce, ki omogoča lažjo uvedbo vodilne igle. Pri zelo



Slika 4. Polavtomatska biopsijska igla Shuttle (Vigeo Healthcare Solutions, S. Biago, Italija). Enoigelna tehnika za punkcijo povrhnjih mehkotkivnih struktur se izvede s sprožitvijo bata, ki ga predhodno ročno napnemo, kar sprosti ostro igelno konico za odvzem tkiva.



Slika 5. Koaksialna biopsijska tehnika. Avtomatska biopsijska igla Pro-mag Ultra Angiotech Device (PBN Medicals, Danska) (dolga bela puščica) s sprožitveno pištolo (kratka bela puščica) (A). Vodilna kanila z notranjo stileto (bela puščica) omogoča večkratno odvzem tkivnih vzorcev skozi isto vbodno mesto (B).



Slika 6. Sistem za kostno biopsijo Bonopty (Aprio-Med AB, Uppsala, Švedska). A – igelni vrtalnik, B – stileta z ostro konico, C – vodilna kanila za koaksialno uporabo.

trdi, sklerotični kostnini je smiselna uporaba igelnega vrtalnika (slika 6). Koaksialna tehnika je primerna tako za kostne biopsije kot tudi za biopsije globokih mehkotkivnih struktur (13).

PERKUTANA ABLACIJA TUMORJEV

Ablacija tumorjev pomeni, da lokalno v področje tumorske mase neposredno dovedemo kemično ali fizikalno snov za uničenje tumorja. V zadnjih dveh desetletjih so se razvile različne tehnike ablacije tumorjev. Glede na uspešnost zdravljenja tumorskih sprememb na drugih organskih sistemih (ledvice, pljuča, jetra, prostata) so se določene tehnike pričele uspešno izvajati tudi na področju mišično-kostnega sistema (14). Med najširše uporabljene tehnike ablacije mišično-kostnega sistema prištevamo alkoholno ablacijo, lasersko fotokoagulacijo, radiofrekvenčno ablacijo (RFA), ablacijo z uporabo mikrovalov, krioblacijo in radiofrekvenčno ionizacijo (15). Največkrat je namen perkutane ablacije paliativno zdravljenje bolečih kostnih zasevkov zaradi napredovalega rakavega obolenja ali kurativno zdravljenje benignih tumorskih sprememb. Zdravljenje največkrat uporabljamo pri benignih osteoidnih osteomih ali bolnikih z enim samim zasevkom, ki niso primerni za operativni poseg (14).

Alkoholna ablacija

Perkutana ablacija z etanolom je enostavno izvedljiva in poceni metoda zdravljenja. Alkohol povzroči nekrozo tumorskih celic neposredno z dehidracijo celic in posredno z nastankom žilne tromboze in ishemije tkiva. V tkivo uvedemo tanko, 22 G iglo, skozi katero najprej vbrizgamo mešanico jodnega kontrastnega sredstva (25 %) in anestetik, 1 % lidokain (75 %). Pod fluoroskopsko kontrolo nadzorujemo razporeditev kontrastnega sredstva za izključitev žilne aplikacije zdravila ali difuzne razporeditve v bližini občutljivih struktur. V drugi fazi

vbrizgamo 96 % etanol (3–30 ml) v tumorsko tkivo (14).

Aplikacijo etanola danes uporabljamo za zdravljenje obsežnih hemangiomov v vretencih hrbtenice s paravertebralnim ali epiduralnim širjenjem v kombinaciji z vertebroplastiko (14, 16).

Laserska fotokoagulacija

Pri laserski ablaciji uporabljamo absorbirano energijo infrardeče svetlobe za nastanek močne toplote, ki povzroči uničenje tumorskega tkiva. Z energijo svetlobe 2,0 W povzročimo 1,6 cm veliko področje ablacije v kosti. Za ablacijo večjega področja je treba uporabiti več laserskih vlaken, ki jih razporedimo glede na obseg in obliko tumorske mase na približno 2 cm oddaljenosti. Tehnika je združljiva z izvajanjem pod nadzorom MRI (17).

Zaradi majhnega področja ablacije tehniko uporabljamo za zdravljenje malih tumorjev, kot so osteoidni osteomi, ki so po definiciji manjši od 1 cm ter zato predstavljajo eno izmed najboljših indikacij za to vrsto ablacije. Lasersko vlakno uvedemo pod CT-nadzorom v nidus osteoidnega osteoma. V primerih, ko je nidus osteoidnega osteoma obdan s sklerotičnim robom kostnine, uporabimo igelni vrtalnik ter lasersko vlakno uvedemo koaksialno skozi vodilno kanilo vrtalnika. Pri subperiostalnih spremembah lasersko vlakno uvedemo skozi 18 G iglo za zaščito optičnega vlakna. Po končani postavitvi izvajamo ablacijo s kontinuirano energijo 2 W 6–10 min, odvisno od velikosti nidusa. Uspešnost tehnike je visoka in primerljiva z rezultati RFA (18). Perkutana termalna ablacija je danes zlati standard za zdravljenje osteoidnih osteomov in je zamenjala odprto operativno tehniko. Uspešnost metode je 95 %, višja stopnja ponovitev je zabeležena pri zdravljenju intraartikularnih osteoidnih osteomov (19). Poseg se izvaja v splošni ali spinalni anesteziji. Neposredno po posegu lahko bolečino nadzorujemo z uporabo nesteroidnih antirevmatikov.

Radiofrekvenčna ablacija

RFA se je pričela uporabljati v 90. letih prejšnjega stoletja za zdravljenje jetrnih tumorjev in je ena izmed najbolj obetajočih tehnik. Termalno elektrodo (ravno ali ekspandilno) uvedemo perkutano v središče tumorske spremembe. Z dovajanjem visokofrekvenčnega toka (450–600 kHz) v tarčno področje sprožimo vznurjenje ionskih molekul tkiva, kar povzroči nastanek toplotnega trenja. Električna zanka je zaprta z ozemljitvenimi obliži, pritrjenimi na stegna. Temperatura tkiva lokalno naraste na 60–90 °C, kar povzroči denaturacijo proteinov in takojšnjo celično smrt. Učinek RFA lahko omejuje prisotnost večjih visoko pretočnih žil, ki odvajajo toploto in povzročijo lokalno znižanje temperature (14). Razvoj novih bipolarnih RFA-elektrod je področje indikacij razširilo na zdravljenje spinalnih in paraspinalnih sprememb. Pri bipolarni metodi teče električni tok med vrhovoma elektrodo in ozemljitvene blazine ne potrebujemo. Metoda omogoča hitrejšo ablacijo in natančnejši nadzor področja ablacije z manjšo možnostjo poškodbe okolnih vitalnih struktur (20). Danes so na voljo tudi multipolarne elektrode, ki jih lahko poljubno aktiviramo med posegom in so namenjene hitri in učinkoviti ablaciji večjih tumorskih mas (14).

RFA v zdravljenju kostnih tumorskih sprememb večinoma uporabljamo za paliativno zdravljenje kostnih zasevkov in v določeni meri za kurativno zdravljenje. Pri zdravljenju zasevkov je namen uničiti mejno področje med tumorskim in kostnim tkivom, kjer je lokalizirano primarno območje nastanka bolečine. Redkeje lahko RFA uporabimo za kurativno zdravljenje edinega zasevka omejene velikosti. Uspešnost protibolečinskega zdravljenja zasevkov je dosežena v več kot 75 %, vendar je metoda indicirana le pri bolnikih z določenim številom zasevkov in z lokalno bolečino. RFA je tudi alternativna tehnika za zdravljenje osteoidnih osteomov, pri čemer uporabimo

elektrodo, ki ima aktivno konico velikosti le 1 cm. Uporabimo nizko energijo (približno do 5 W) in cikel ablacije izvajamo 6 min. Uspešnost tehnike je primerljiva z lasersko ablacijo (> 85 %) (18).

Pri zdravljenju tumorjev v neposredni bližini nevroloških struktur ali drugih občutljivih vitalnih struktur je potrebna termalna zaščita. Pri tem lahko uporabimo termalne elektrode za nadzor temperature v okolici ali eno izmed tehnik povečanja izolacije med obravnavanim območjem in okolnimi strukturami – hidrodisekcijo, CO₂-insuflacijo ali balonski kateter (21). Rezultati *in vivo* in *ex vivo* raziskav so nedvomno pokazali, da tumorska infiltracija zadnje ploskve telesa vretenca neposredno izpostavi živčne korenine in hrbtenjačo previsoki temperaturi (nad 45 °C) in termalni poškodbi. Zato je pri zdravljenju sprememb v bližini hrbteničnega kanala tudi v primerih ohranjenega korteksa vretenca potreben nenehen temperaturni nadzor nevroloških struktur (22).

Ablacija z uporabo mikrovalov

Mikrovalovna ablacija je tehnika v razvoju, ki uporablja elektromagnetne valove (900 MHz) skozi anteno, ki je neposredno vstavljena v tarčno področje. Elektromagnetno valovanje povzroči vznurjenje ionskih molekul tkiva in toplotno trenje, ki povzroči nekrozo tkiva. V primerjavi z RFA je metoda manj odvisna od tkivne upornosti in prisotnosti večjih visoko pretočnih žil. Sočasno se lahko aktivirajo tri antene za hitrejšo izvajanje ablacije večjih tumorskih sprememb. Metoda je hitrejša in jo lahko uporabljamo za zdravljenje večjih tumorskih sprememb kot pri RFA (14).

Tehnika je vzbudila zanimanje pri zdravljenju večjih jetrnih in pljučnih tumorjev. Na področju mišično-kostnega sistema obstajajo podatki o uporabi metode kot dodatek kirurškemu zdravljenju osteosarkoma, vendar za zdaj drugih objavljenih rezultatov o uporabi na mišično-kostnem sistemu še ni (14, 23).

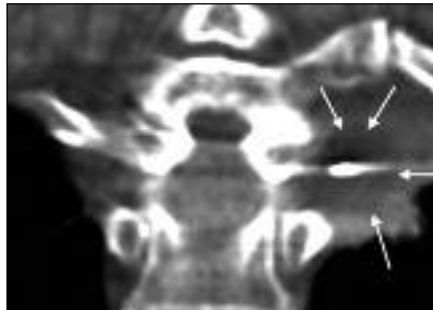
Krioablacija

Krioablacija je metoda, ki za uničenje tumorskega tkiva uporablja izjemno nizko temperaturo. Uporabnost tehnike se je povečala predvsem z uvedbo nizkoprofilnih kriosond premera 1,2–2,4 mm (17 G), ki jih perkutano uvajamo pod CT- ali MRI-nadzorom (slika 7). Hitra ekspanzija visokotlačnega plina argona, ki ga do tkiva dovajamo skozi kriosondo, povzroči izjemno hitro ohladitev tkiva do –183 °C (Joules-Thompsonov učinek; v nasprotju, hitra ekspanzija helija povzroči porast temperature do +33 °C, kar omogoča hitro odtajanje tkiva). Celično smrt sistematično dosežemo z ohladitvijo tkiva na temperaturo od –40 do –20 °C. Da bi se izognili negotovi nekrozi celic v območju temperature med –20 in 0 °C, je treba cikel zamrzovanja ponoviti po protokolu »zamrzovanje–odtajanje–zamrzovanje«. Ledeni kristali so med prvim ciklom zamrzovanja večinoma zunajcelični. V času odtajanja voda zaradi osmotskega gradienta s pomočjo difuzije prehaja znotrajcelično in v drugem ciklu zamrzovanja pride do oblikovanja znotrajceličnih kristalov ledu, ki povzročijo dokončno celično smrt. Daljša kot je faza segrevanja, bolj zagotovo povzročimo poškodbo celic (14). Ponovitev ciklov povezujemo z obsežnejšo in bolj gotovo celično nekrozo (24). Poleg toplotne poškodbe povzročijo ledeni kristali trombozo žil in ishemijo tkiva (25). Običajen protokol predvideva prvi cikel zamrzovanja, ki traja 10 min in mu sledi 10-minutni cikel segrevanja, ter nato drugi 10-minutni cikel zamrzovanja. Po drugem ciklu zamrzovanja kriosonde segrevamo nekaj minut aktivno z dovajanjem helija ter pasivno vse do popolnega odtajanja in nemotene odstranitve kriosond iz tkiva. Največja prednost metode je v natančnem nadzoru področja ablacije. V času krioablacije tarčno področje nadzorujemo s CT, ki jo ponavljamo v časovnih presledkih (običajno vsake 4 min) (26). Na CT vidimo nastanek nizkogostotnega, ovalnega predela ablacije (»ledeno kroglo«), ki se od

okolnih mehkotkivnih, visokogostotnih struktur dobro loči (W (angl. window) 400, L (angl. level) 40) (slika 8). Takojšnji prikaz slik v poljubnih ravninah omogoča dodatno oceno meje med ledeno kroglo in okolnim tkivom ter nam takoj poda informacije o uspešnosti zajetja tumorskega tkiva in razdalje od okolnih vitalnih struktur. Kriosonde se med seboj razlikujejo glede na prostornino ledene krogle, ki jo lahko oblikujejo. Kriosonde z največjo močjo oblikujejo ledeno kroglo velikosti do 3,5 cm (27). Sistem omogoča hkratno uporabo več kriosond, kar omogoča zdravljenje večjih tumorskih mas. Pri načrtovanju posega pod CT-nadzorom sonde razporedimo tako, da sledijo obliki tumorja in so med seboj oddaljene približno 2 cm (slika 9). Pri kurativnem zdravljenju mora rob ledene krogle segati 3–5 mm čez rob tumorja (slika 10). Zmanjšanje bolečine med posegom in takoj po njem je velika prednost krioablacije pred RFA. Krioablacija se lahko izvaja tudi v terapiji skleroznih sprememb, le da je prikaz ledene krogle pri tem slabši. Neposredna bližina operativnega materiala ni ovira za izvajanje krioablacije, kot je bilo opisano pri RFA. Varnost vseh termalnih tehnik ablacije se lahko poveča z uporabo termosenzorjev ali s CO₂-insuflacijo, medtem ko hidrodisekcija ni primerena za krioablacijo (14). Poseg lahko izvajamo v področni ali splošni anesteziji, kar je predvsem odvisno od mesta in velikosti spremembe ter splošnega stanja bolnika. Rezultati paliativnega zdravljenja kostnih zasevkov so zelo dobri. V do sedaj največji objavljeni klinični raziskavi je v prvem tednu po posegu pri 49 % bolnikov prišlo do padca intenzitete bolečine za najmanj dve enoti v primerjavi z najhujšo intenziteto bolečine pred posegom; 75 % bolnikov pa je poročalo o 90 % olajšanju bolečin v enakem času. Kontrola bolečine je ostala enaka po 24 mesecih, pri čemer je le pri 14 % bolnikov prišlo do ponovitve bolečin enake intenzitete kot pred posegom. Zmanjšana uporaba opioidnih zdravil je bila



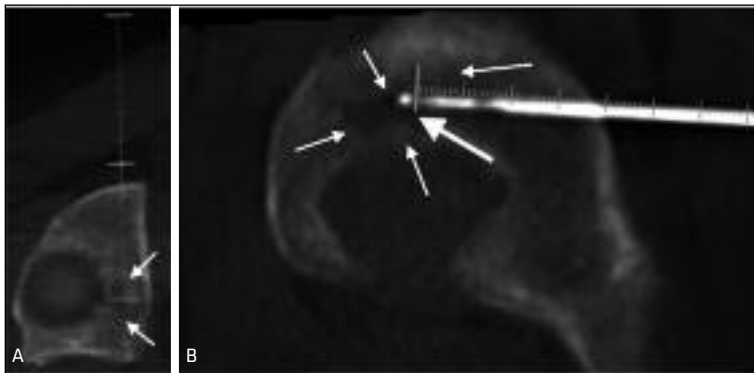
Slika 7. Kriosonde IceRod Plus (Galil Medical, MN, ZDA). Na konicah kriosond se vidita oblikovani ledeni krogle za izvajanje aktivne krioablacije. Prostornina ledene krogle se razlikuje glede na tip uporabljene igle.



Slika 8. CT z uporabo stožčastega snopa. Okroglo področje »ledene krogle« je pri kontrolnem CT vidno kot hipodenzno področje (bele puščice), obdano z okolnim hiperdenznim tkivom. V središču »ledene krogle« je prikazana konica kriosonde.



Slika 9. CT z uporabo stožčastega snopa. V središču hipodenznega predela ablacije je videti dve konici kriosond. Meja zdravljenega področja je označena z belimi puščicami.



Slika 10. CT z uporabo stožčastega snopa. Hipodenzna ovalna sprememba, obdana z ozkim pasom skleroze, predstavlja meje osteoidnega osteoma, ki leži subhondralno nad streho acetabuluma (bele puščice). Siva silnija označuje virtualno načrtovano biopsijsko pot s pomočjo programa XperGuide (A). Področje ledene kroglice po končanem posegu je označeno s tanjšimi belimi puščicami in sega čez meje osteoidnega osteoma. Konica kriosonde, ki je položena v središču tumorja, je označena z debelejšo belo puščico (B).

zabeležena pri 83 % bolnikov, 40 % bolnikov pa ni potrebovalo protibolečinskih zdravil (28).

Radiofrekvenčna ionizacija

Radiofrekvenčna ionizacija (RFI) uporablja nizkotemperaturno bipolarno tehniko, ki na konici elektrode proizvede plazmatsko polje. Visokoenergetska ionizirana plazma povzroči pretrganje molekularnih vezi in posledično v tkivu nastane kavitacija, ki povzroči padec tlaka v tkivu. Postopek poteka na relativno nizki temperaturi, od 40 do 70 °C v primerjavi s klasično RFA. Proces ionizacije porabi večino toplote in skozi ciljano tkivo neposredno ne teče električni tok. Rezultat je odstranitev tumorja z zanesljivo uničenjem sosednjih tkiv. Tehnika je široko uporabljena v otolaringološki in srčni kirurgiji, artroplastiki in odstranitvi jedra medvretenčne ploščice. Nedavno je bila tehnika predstavljena za uporabo pri znižanju tlaka, povzročene zaradi tumorjev v mišično-kostnem sistemu. Bipolarna elektroda velikosti 16 G se uvede koaksialno v predel tumorja skozi vodilni kostni sistem. S pomočjo stranskega katetra, ki je povezan z elektrodo, se počasi vbrizgava fiziološka raztopina za aktivacijo plaz-

matskega polja. Zakrivljena konica elektrode, ki jo lahko prostoročno rotiramo, omogoča tvorbo več kanalov skozi tumorsko tkivo. Postopek nadzorujemo fluoroskopsko ali po potrebi s kombinacijo CT- in fluoroskopskega nadzora (14).

Najprimernejši bolniki za RFI so bolniki z bolečimi zasevki v hrbtenici, ki niso sposobni za operativni poseg in pri katerih je tumorsko tkivo izbočeno v predel hrbteničnega kanala ter zato obstaja tveganje za pretrganje zadajšnje plošče vretenca pri vstavitvi kostnega cementa v poškodovano vretenca, kar imenujemo vertebroplastika. Po končani kavitaciji, ki jo dosežemo z RFI, nadaljujemo s perkutano aplikacijo cementa za stabilizacijo vretenca med istim posegom (14, 29).

ZAKLJUČEK

Tehnološki napredek z uvedbo izboljšane slikovnega nadzora in razvoj nizkoprofilnih perkutanih igel za diagnostično in terapevtsko uporabo ter nenehen razvoj novih perkutanih tehnik ablacije je pripeljal do bistveno širše uporabe minimalno invazivnih tehnik v zdravljenju bolnikov z zasevki v kosteh in primarnimi kostnimi tumorji. Način obravnave bolnikov se je zato

v zadnjem desetletju spremenil in novejšje metode, ki že nadomeščajo standardne načine zdravljenja, se vse pogosteje uporabljajo v redni klinični praksi. Pri uvajanju izboljšanih diagnostičnih ali novih terapevtskih metod ablacije moramo dobro poznati prednosti in pomanjkljivosti tehnik ablacije, njihove posebnosti in indikacije za zdrav-

ljenje. Izbor najprimernejše metode zdravljenja zahteva celotno obravnavo bolnikov, ki vključuje natančno poznavanje narave in stopnje napredovanja bolezni, natančno opredelitev cilja zdravljenja in splošnega stanja bolnikov, razumevanje poteka bolezni ter anatomskih in drugih dejavnikov, ki vplivajo na varnost in učinkovitost zdravljenja.

LITERATURA

1. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. *Orthop Clin North Am.* 2000; 31: 515–28.
2. Wong DA, Fornasier L, MacNab I. Spinal metastases: the obvious, the occult, and the imposters. *Spine.* 1990; 15: 1–4.
3. Kassamali RH, Ganeshan A, Hoey ET, et al. Pain management in spinal metastases: the role of percutaneous vertebral augmentation. *Ann Oncol.* 2011; 22 (4): 782–6.
4. Fenton S, Czervionke LF. Image guided spine intervention. *Spine J.* 2004; 4: 248–9.
5. Gangi A, Guth S, Guermazi A. *Imaging in percutaneous musculoskeletal interventions.* Berlin: Springer; 2009.
6. Le H, Lee S, Munk P. Image-guided musculoskeletal biopsies. *Semin Intervent Radiol.* 2010; 27: 191–8.
7. Mitsuyoshi G, Naito N, Kawai A, et al. Accurate diagnosis of musculoskeletal lesions by core needle biopsy. *J Surg Oncol.* 2006; 94: 21–7.
8. Rimondi E, Staals E, Errani C, et al. Percutaneous CT guided biopsy of the spine: results of 430 biopsies. *Eur Spine J.* 2008; 17: 975–81.
9. Scarfe W, Farman A. What is cone-beam CT and how does it work? *Dent Clin North Am.* 2008; 52: 707–30.
10. Braak S. *Cone-beam CT-guidance in interventional radiology [doktorsko delo].* Netherlands: University in Utrecht; 2012.
11. Davies A, Sundaram M, James S. *Imaging of bone tumors and tumor-like lesions.* Berlin: Springer-Verlag; 2009.
12. Racadio J, Babic D, Homan R, et al. Live 3D guidance in the interventional radiology suite. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189: 357–64.
13. Peterson J, Fenton D, Czervionke L. *Image-guided musculoskeletal intervention.* Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
14. Gangi A, Buy X. Percutaneous bone tumor management. *Semin Intervent Radiol.* 2010; 27 (2): 124–36.
15. Tsoumakidou G, et al. Image-guided spinal ablation: a review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016; 39: 1229–38.
16. Gabal AM. Percutaneous technique for sclerotherapy of vertebral hemangioma compressing spinal cord. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2002; 25: 494–500.
17. Gangi A, Gasser B, De Unamuno S, et al. New trends in interstitial laser photocoagulation of bones. *Semin Musculoskelet Radiol.* 1997; 1: 331–8.
18. Rosenthal DI, Hornicek FJ, Torriani M, et al. Osteoid osteoma: percutaneous treatment with radiofrequency energy. *Radiology.* 2003; 229: 171–5.
19. Gangi A, Alizadeh H, Wong L, et al. Osteoid osteoma: percutaneous laser ablation and follow-up in 114 patients. *Radiology.* 2007; 242: 293–301.
20. Buy X, Basile A, Biery G, et al. Salineinfused bipolar radiofrequency ablation of high-risk spinal and paraspinous neoplasms. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186 (Suppl 5): 322–6.
21. Buy X, Tok CH, Szwarc D, et al. Thermal protection during percutaneous thermal ablation procedures: interest of carbon dioxide dissection and temperature monitoring. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009; 32: 529–34.
22. Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, et al. Image guided ablation of painful metastatic bone tumors: a new and effective approach to a difficult problem. *Skeletal Radiol.* 2006; 35: 1–15.
23. Fan QY, Ma BA, Zhou Y, et al. Bone tumors of the extremities or pelvis treated by microwave-induced hyperthermia. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; 406: 165–75.
24. Gage AA, Baust JG. Cryosurgery for tumors. *J Am Coll Surg.* 2007; 205: 342–56.
25. Theodorescu D. Cancer cryotherapy: evolution and biology. *Rev Urol.* 2004; 6 Suppl 4: 9–19.
26. Beland MD, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Percutaneous cryoablation of symptomatic extraabdominal metastatic disease: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184: 926–30.
27. Castaneda Rodriguez WR, Callstrom MC. Effective pain palliation and prevention of fracture for axial-loading skeletal metastases using combined cryoablation and cementoplasty. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2011; 14: 160–9.
28. Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone. *Cancer.* 2013; 119: 1033–41.
29. Georgy BA, Wong W. Plasma-mediated radiofrequency ablation assisted percutaneous cement injection for treating advanced malignant vertebral compression fractures. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007; 28: 700–5.

Sinergija moči



AMLESSA®

perindopril in amlodipin

tablete, 4 mg/5mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

30 in 90 tablet

za učinkovit in enostaven nadzor krvnega tlaka

- Po uvedbi zdravljenja z Amlesso se je krvni tlak povprečno znižal za **29/14 mm Hg** (pri bolnikih s 3. stopnjo hipertenzije za **55/31 mm Hg**) ($p < 0,0001$).
- Po štirih mesecih zdravljenja skoraj **68 %** bolnikov ni potrebovalo dodatnih antihipertenzivnih zdravil.
- Klinična učinkovitost zdravljenja je bila kot zelo dobra oz. odlična ocenjena pri več kot **85 %** bolnikov.
- Bolniki so zdravljenje dobro prenašali, saj jih kar **94 %** ni imelo nobenih neželenih učinkov.

Sestava Ena tableta vsebuje 4 mg ali 8 mg perindopрила in 5 mg ali 10 mg amlodipina v obliki terc-butilaminijevga perindoprilata in 5 mg ali 10 mg amlodipina v obliki amlodipinijevga besilata. **Indikacije** Zdravilo Amlessa je indicirano kot nadomestno zdravilo za zdravljenje esencialne hipertenzije in/ali stabilne koronarne arterijske bolezni pri bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak s sočasnim jemanjem perindopрила in amlodipina z isto kombinacijo jakosti. **Odmerjanje in način uporabe** Zdravilo je priporočljivo jemati peroralno zjutraj pred obrokom. Običajni odmerek je ena tableta na dan v enem odmerku. Zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov mi priporočljivo za začetno zdravljenje. **Kontraindikacije** Povezane s perindoprilom Preobčutljivost za perindopril ali katerikoli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE). Angioedem v anamnezi v povezavi z zdravljenjem z zaviralci ACE. Dedi ali idiopatski angioedem. Drugo in tretje trimesežje nosečnosti. Povezane z amlodipinom Huda hipotenzija. Preobčutljivost za amlodipin ali katerikoli drug dihidropiridin. Šok, vključno s kardiogenim šokom. Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hujša aortna stenoza). Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu. Povezane z zdravilom Amlessa Vse zgoraj navedene kontraindikacije za posamezno učinkovino se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo zdravila Amlessa. Preobčutljivost za katerokoli pomožno snov. Sočasno jemanje zdravila Amlessa in zdravil, ki vsebujejo aliciklene, je kontraindicirano pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). **Posebna opozorila** In previdnostni ukrepi Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju perindopрила bolnikom s kolageno žilno boleznijo, bolnikom, ki se zdravijo z imunosupresivi, ali bolnikom, ki jemljejo alopurinol ali prokainamid ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti obstoječi ledvični okvari. Kot velja tudi za druge zaviralce ACE, morate biti previdni pri dajanju perindopрила bolnikom s stenozo mitralne zaklopke in oviranim iztokom iz levega prekata, npr. s stenozo aorte ali hipertrofično kardiomiopatijo. Med jemanjem zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Zdravilo Amlessa lahko med večjimi kirurškimi posegi ali anestezijo s sredstvom, ki povzroča hipotenzijo, zaradi kompenzacijskega sproščanja renina zavre tvorbo angiotenzina II. Zdravljenje je treba prekiniti en dan pred operacijo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antiadiabetike ali inzulin, morate v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci ACE pazljivo spremljati urejenost glukoze v krvi. Dvojna blokada sistema RAAS s sočasnim jemanjem zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliciklena ni priporočljiva. Kot pri vseh kalcijskih antagonistih je treba razpolovni čas amlodipina pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem podaljšan. Pri teh bolnikih sta zato potrebna previdnost in redno spremljanje jetrnih encimov. Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Kombinacije, ki jih ne pripravamo Litij, diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalij (kalijeve soli), estramustin. Kombinacije, pri katerih moramo biti previdni Antidiabetična zdravila, nesteroidna protivnetna zdravila, vključno z acetylsalicilno kislino ($\geq 3 \text{ g}$ na dan), diuretiki, simpatomimetiki, zlato, zaviralci CYP3A4, spodbujevalci CYP3A4, zaviralci receptorjev beta pri zdravljenju srčnega popuščanja, baklofen, vazodilatatorji, kortikosteroidi, zaviralci receptorjev alfa, amifostin, triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Zdravilo je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesežju nosečnosti. Zdravila ni priporočljivo jemati med dojenjem. **Neželeni učinki** Glavobol, omotica, vrtoglavica, ščemenje, zaspanost, motnje vida, tinitus, palpitacije, zardevanje, omejitveni zaradi nizkega krvnega tlaka, kašelj, zasoplost, siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, motnje okušanja, dispepsija ali prebavne težave, driska, zaprtje, alergijske reakcije, mišični krči, občutek utrujenosti, edemi. Ostali se pojavijo občasno, redko ali zelo redko. Imetnik dovoljenja za promet z zdravili Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 in 90 tablet po 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg in 8 mg/10 mg perindopрила in amlodipina. **Datum zadnje revizije besedila** 15. 6. 2015.

Literatura

Zaključno poročilo. Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti fiksne kombinacije perindopрила in amlodipina (Amlessa®) v zdravljenju arterijske hipertenzije in vpliva dodatnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni na bolnikovo zavzetost za zdravljenje (COMPLIANT). Podatki iz dokumentacije, Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija, 2016.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Objavljen je tudi na www.krka.si

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
www.krka.si

 KRKA

*Naša inovativnost in znanje
za učinkovite in varne
izdelke vrhunske kakovosti.*

Danica Rotar Pavlič¹, Teja Kitak², Breda Barbič-Žagar³

Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti fiksne kombinacije perindoprila in amlodipina (Amlessa®) v zdravljenju arterijske hipertenzije in vpliva dodatnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni na bolnikovo zavzetost za zdravljenje (COMPLIANT)

Post-Authorization Efficacy and Safety Study of Treatment with Fixed-Dose Combination of Perindopril and Amlodipine (Amlessa®) in Patients with Arterial Hypertension and the Impact of Additional Risk Factors for Cardiovascular Diseases on Patient Compliance (COMPLIANT)

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hipertenzija, fiksna kombinacija, perindopril, amlodipin, učinkovitost, varnost, dejavniki tveganja

IZHODIŠČA. Arterijska hipertenzija je eden izmed najpomembnejših vzrokov za nastanek bolezni srca in žilja. Za doseganje in ohranjanje ciljnih vrednosti krvnega tlaka 75 % bolnikov potrebuje kombinacijo različnih antihipertenzivnih zdravil. Po navedbah sodobnih evropskih in slovenskih smernic je kombinacija zaviralca reninsko-angiotenzinskega sistema in zaviralca kalcijevega kanalčka ena od preferenčnih. Poleg učinkovitega antihipertenzivnega delovanja omenjeno kombinacijsko zdravljenje zmanjša tveganje za srčno-žilne bolezni in pripomore k boljši zavzetosti za zdravljenje. METODE. V neintervencijsko spremljanje COMPLIANT je bilo vključenih 3.821 bolnikov z esencialno arterijsko hipertenzijo, ki so se štiri mesece zdravili s fiksno kombinacijo perindoprila in amlodipina (Amlessa®). REZULTATI. Po štirih mesecih zdravljenja sta se tako sistolični kot diastolični krvni tlak statistično značilno znižala, zavzetost za zdravljenje pa je bila 94,5 %. Povprečna vrednost krvnega tlaka je bila 135,7/81,3 mmHg. Do statistično značilnega znižanja krvnega tlaka je prišlo pri vseh bolnikih, ne glede na začetno stopnjo hipertenzije. Klinična učinkovitost zdravljenja je bila ocenjena kot zelo dobra oz. odlična pri več kot 85 % bolnikov. Bolniki so fiksno kombinacijo perindoprila in amlodipina prenašali dobro; 94 % bolnikov ni imelo neželenih učinkov. ZAKLJUČKI. Fiksna kombinacija perindoprila in

¹ Prim. doc. dr. Danica Rotar Pavlič, dr. med., Ambulanta družinske medicine, Nova pot 5, 1351 Brezovica pri Ljubljani

² Teja Kitak, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana

³ Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana; breda.zagar@krka.biz

amlodipina (Amlessa®) je učinkovita in varna kombinacija za zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja, poleg tega pa izboljša tudi njihovo zavzetost pri zdravljenju.

ABSTRACT

KEY WORDS: hypertension, fixed-dose combination, perindopril, amlodipine, efficacy, safety, risk factors

BACKGROUND. Arterial hypertension is one of major causes of life-threatening cardiovascular diseases. In order to achieve and maintain the target blood pressure values, 75% of hypertensive patients need combination therapy. According to European and Slovenian guidelines, the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker is one of the preferred therapies not only for being effective at lowering high blood pressure, but also for reducing the cardiovascular risk and improving patient's adherence. METHODS. Post-authorization efficacy and safety study COMPLIANT lasted four months and enrolled 3,821 patients with essential arterial hypertension, who were being treated with a fixed-dose combination of perindopril and amlodipine. RESULTS. After four months of treatment, both systolic and diastolic blood pressure readings were significantly reduced and patients' adherence to the treatment was evaluated as 94.5%. At the end of the study, the patients achieved 135.7/81.3 mmHg on average. A statistically significant reduction of blood pressure was present in all patients, irrespective of the initial stage of hypertension. Clinical efficacy was evaluated as very good or excellent in more than 85.0% of the patients. Patients tolerated the treatment with the fixed-dose combination of perindopril and amlodipine well. Forty-nine percent of the patients were without adverse events. CONCLUSIONS. The fixed-dose combination of perindopril and amlodipine (Amlessa®) effectively and safely reduced blood pressure in patients with additional cardiovascular risk factors and improved patients' adherence.

IZHODIŠČA

Visok krvni tlak ali arterijska hipertenzija je eden od najpomembnejših vzrokov za nastanek boleznih srca in žilja ter najpomembnejši dejavnik tveganja za prezgodnjo smrt. Pri več kot dveh tretjinah bolnikov s hipertenzijo krvni tlak ni nadzorovan, zato so izpostavljeni povečanemu tveganju za boleznih srca in žilja, možgansko kap, ledvična obolenja in nenadno smrt (1, 2). Arterijska hipertenzija se največkrat pojavlja sočasno z drugimi kroničnimi boleznimi srca in žilja, kot sta dislipidemija in sladkorna bolezen, prav tako jo pogosto spremljajo dejavniki tveganja, kot so kajenje, telesna nedejavnost, debelost in psihosocialni stres. Takšni bolniki so v vsakodnevni medicinski praksi izziv za številne zdravnike (3, 4). Z zgodnjim odkriva-

njem in učinkovitim zdravljenjem visokega krvnega tlaka in drugih pridruženih dejavnikov tveganja lahko zmanjšamo pogostost srčno-žilnih zapletov. Za doseganje in ohranjanje ciljnih vrednosti krvnega tlaka 75 % bolnikov potrebuje kombinacijo različnih antihipertenzivnih zdravil. Pri zdravljenju arterijske hipertenzije tako ni več vprašanje, ali uporabiti kombinacijsko zdravljenje, temveč kdaj in kako ga uvesti (5).

Po navedbah sodobnih evropskih in slovenskih smernic za zdravljenje arterijske hipertenzije je kombinacija zaviralca reninsko-angiotenzinskega sistema in zaviralca kalcijevega kanalčka ena od preferenčnih (5, 6). Mednje spada tudi kombinacija perindopрила in amlodipina, ki se je v več raziskavah pokazala kot učinkovita in varna (7).

Bolnikova motivacija, sodelovanje in vztrajanje pri zdravljenju so ključni parametri uspešnosti zdravljenja. Nasprotno pa bolnikovo nesodelovanje pomeni večje tveganje za srčno-žilne dogodke in prezgodnjo smrt. Za povečanje bolnikovega sodelovanja in vztrajanja pri zdravljenju smernice priporočajo uporabo fiksnih kombinacij, to je zdravljenje z več učinkovinami v eni tableti (5, 6).

V Sloveniji hipertenzija prizadene več kot tretjino prebivalstva, njena pojavnost pa s starostjo narašča. Podatki slovenske epidemiološke raziskave iz leta 2009 so pokazali, da ciljne vrednosti krvnega tlaka dosega le slaba tretjina zdravljenih bolnikov (8).

Raziskovalci so v neintervencijski raziskavi COMPLIANT spremljali učinkovitost in varnost zdravljenja s fiksno kombinacijo antihipertenzivnih zdravil perindopрила in amlodipina (Amlessa®) pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in dodatnimi dejavniki tveganja. Poleg tega so ocenjevali, kako zdravljenje kroničnega stanja, kot je hipertenzija, vpliva na bolnikovo sodelovanje, če uporabljamo fiksno kombinacijo učinkovin (9).

METODE

V neintervencijsko raziskavo COMPLIANT, ki je potekala v Sloveniji, so bili vključeni bolniki z esencialno arterijsko hipertenzijo, starejši od 18 let, ki so potrebovali zdravljenje s kombinacijo perindopрила in amlodipina. Njihova povprečna starost je bila 63 let, med njimi je bilo 52 % moških in 47 % žensk. Bolniki so lahko sodelovanje prekinili, če so se pri zdravljenju s fiksno kombinacijo perindopрила in amlodipina pojavili resnejši neželeni učinki, če je bilo zdravljenje neučinkovito in je bilo pri tem ogroženo bolnikovo zdravje, če so se pojavila resnejša akutna bolezenska stanja ali pa če niso želeli več sodelovati.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko. Vsi vključeni bolniki so bili pisno obveščeni o namenu in poteku neintervencijskega

spremljanja. Spremljanje posameznega bolnika je trajalo štiri mesece in v tem obdobju je zdravnik lahko prilagajal odmerek zdravila njegovim potrebam.

Ob vsakem obisku so posameznemu bolniku izmerili krvni tlak. Stopnjo hipertenzije in ciljne vrednosti krvnega tlaka so določili glede na veljavne evropske in slovenske smernice. Ob prvem obisku so zabeležili dodatne dejavnike tveganja, kot so kajenje, starost, predhodno ugotovljena sladkorna bolezen, predhodno ugotovljena dislipidemija, trebušna debelost in prezgodnja srčno-žilna bolezen v družinski anamnezi. Bolnikovo zavzetost za zdravljenje so ocenili na podlagi rednih prihodov na kontrolne preglede med spremljanjem, njegove zagotovitve, da je redno jemal zdravilo, zdravniške ocene, ali je bolnik redno jemal zdravilo, ter bolnikove namere o nadaljevanju zdravljenja po končanem spremljanju.

REZULTATI

V neintervencijsko raziskavo COMPLIANT je bilo vključenih 3.821 bolnikov, ki so se s fiksno kombinacijo perindopрила in amlodipina (Amlessa®) zdravili štiri mesece. Njihove izhodiščne lastnosti so podrobno predstavljene v tabeli 1. Pred vključitvijo je bilo 752 bolnikov (20 %) brez predhodnega antihipertenzivnega zdravljenja, 3.069 bolnikov (80 %) pa je že jemalo antihipertenzivna zdravila. Največ bolnikov se je predhodno zdravilo z zaviralci reninsko-angiotenzinskega sistema ($n = 2.497$), med katerimi imajo najpomembnejšo vlogo zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE), in zaviralci kalcijevih kanalčkov ($n = 849$), ostali ($n = 1.257$) pa so jemali druga zdravila za zdravljenje arterijske hipertenzije. Bolniki so se lahko zdravili z več antihipertenzivnimi zdravili hkrati.

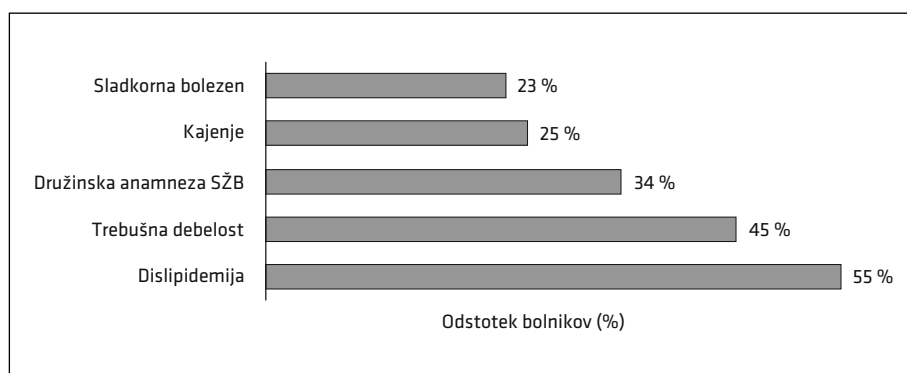
Poleg arterijske hipertenzije je imelo 88 % bolnikov dodatne dejavnike tveganja za srčno-žilne dogodke. Najpogostejša je bila predhodno ugotovljena dislipidemija, ki je

Tabela 1. Parametri ob začetku neintervencijskega spremljanja.

Izhodiščni parametri	Vrednost	
Vključeni bolniki, n	3.821	
Starost (leta)	63,0 ± 12,0	
Ženske, n (%)	1.795 (47)	
Moški, n (%)	2.003 (52)	
Krvni tlak	sistolični krvni tlak (mmHg)	165,0 ± 16,5
	diastolični krvni tlak (mmHg)	94,8 ± 11,0
	neurejen krvni tlak, n (%)	3.743 (98)
	urejen krvni tlak, n (%)	57 (2)
Stopnja hipertenzije ^a	1. stopnja, n (%)	577 (27)
	2. stopnja, n (%)	561 (26)
	3. stopnja, n (%)	209 (10)
	izolirana sistolična hipertenzija, n (%)	799 (37)
Dodatni dejavniki tveganja ^b	dislipidemija, n (%)	2.092 (55)
	trebušna debelost, n (%)	1.708 (45)
	družinska anamneza o prezgodnji srčno-žilni bolezni, n (%)	1.293 (34)
	kajenje, n (%)	944 (25)
	sladkorna bolezen, n (%)	863 (23)
Predhodno zdravljenje arterijske hipertenzije	brez predhodnega zdravljenja, n (%)	752 (20)
	s predhodnim zdravljenjem, n (%)	3.069 (80)

^aglede na znane podatke, n = 2.146

^bbolniki so lahko imeli enega ali več dodatnih dejavnikov tveganja



Slika 1. Najpogostejši dodatni dejavnik tveganja je bila predhodno ugotovljena dislipidemija, ki je bila prisotna pri 55 % bolnikov, sledila ji je trebušna debelost, ki je bila prisotna pri 45 % bolnikov. SŽB – srčno-žilne bolezni.

bila prisotna pri 55 % bolnikih, sledila ji je trebušna debelost, ki je bila prisotna pri 45 % bolnikih (slika 1). Najpogosteje, pri 33 % bolnikov, sta bila poleg hipertenzije prisotna dva dodatna dejavnika tveganja, 26 % bolnikov pa je imelo poleg hipertenzije tri ali več dodatnih dejavnikov tveganja.

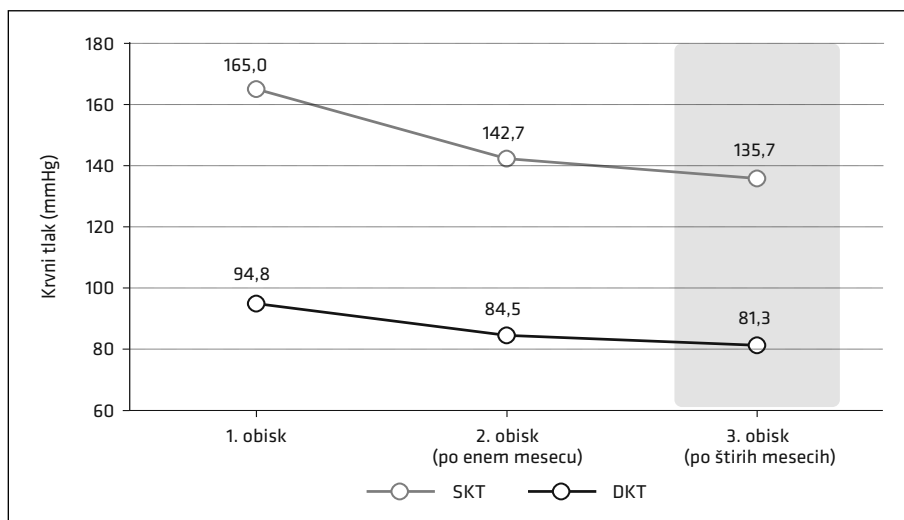
Ob uvedbi fiksne kombinacije je največ bolnikov (55 %) prejelo perindopril in amlodipin v odmerku po 4 mg/5 mg. S tem odmerkom se je ob koncu spremljanja še vedno zdravilo največ bolnikov (37 %). Največji odmerek (8 mg) perindopрила je bil na začetku neintervencijskega spremljanja uveden pri

42 % bolnikov, ob koncu spremljanja pa ga je prejelo 55 % bolnikov (tabela 2). Ob spremembi zdravljenja so se zdravniki največkrat odločili za povečanje odmerkov obeh učinkovin.

Tako sistolični krvni tlak (SKT) kot diastolični krvni tlak (DKT) sta se statistično značilno znižala ($p < 0,0001$) že po prvem mesecu zdravljenja s fiksno kombinacijo perindopрила in amlodipina. Povprečno znižanje po štirih mesecih zdravljenja je bilo za 29,2/13,6 mmHg, bolniki pa so v povprečju dosegli SKT 135,7 mmHg in DKT 81,3 mmHg (slika 2).

Tabela 2. Odmerki zdravila Amlessa® med spremljanjem bolnikov. Ob koncu neintervencijskega spremljanja se je največ bolnikov (37 %) zdravilo z odmerkom po 4 mg/5 mg. Največji odmerek perindopрила (8 mg) tako ni bil povsem izkoriščen.

Odmerki	1. obisk	2. obisk	3. obisk
4 mg/5 mg	52 %	40 %	37 %
4 mg/10 mg	7 %	8 %	7 %
8 mg/5 mg	28 %	31 %	30 %
8 mg/10 mg	14 %	21 %	25 %

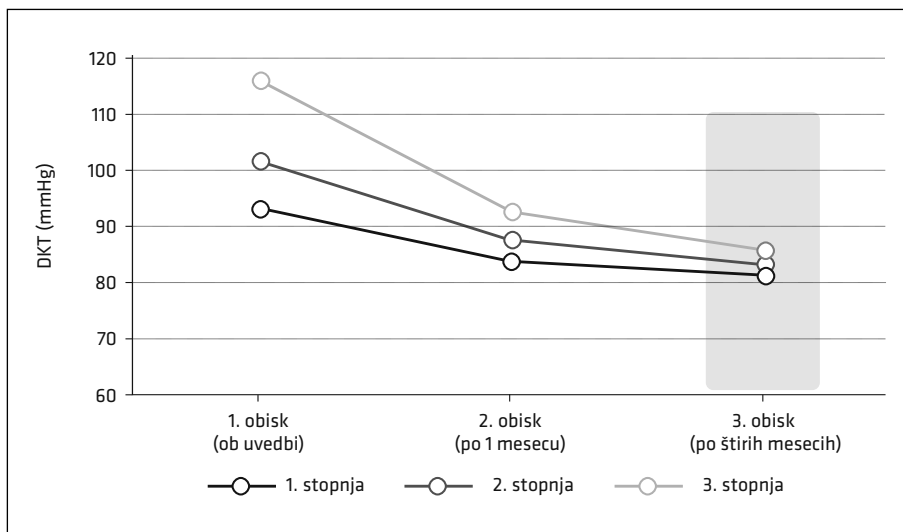
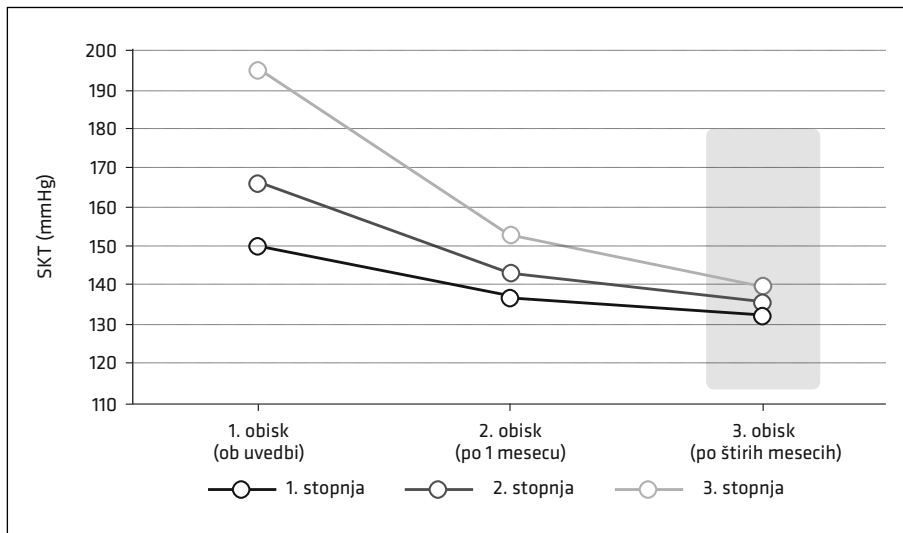


Slika 2. Sistolični krvni tlak in diastolični krvni tlak sta se statistično značilno znižala že po prvem mesecu zdravljenja s fiksno kombinacijo perindopрила in amlodipina, po štirih mesecih pa so bolniki v povprečju dosegli sistolični krvni tlak 135,7 mmHg in diastolični krvni tlak 81,3 mmHg. Pri vseh meritvah krvnega tlaka je bil 95-odstotni interval zaupanja znotraj intervala vrednosti, ki je bil od povprečne vrednosti oddaljen za največ $\pm 0,53$; $p < 0,0001$. SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak.

Do statistično značilnega znižanja krvnega tlaka, tako SKT kot DKT, je prišlo pri vseh bolnikih, ne glede na začetno stopnjo hipertenzije. Pri bolnikih s 1. stopnjo hipertenzije sta se SKT in DKT v povprečju znižala za 17,8/11,4 mmHg, pri bolnikih z 2. stopnjo hipertenzije za 30,1/18,4 mmHg in

pri bolnikih s 3. stopnjo hipertenzije za 55,4/30,5 mmHg. Znižanje krvnega tlaka glede na stopnjo hipertenzije je prikazano na sliki 3.

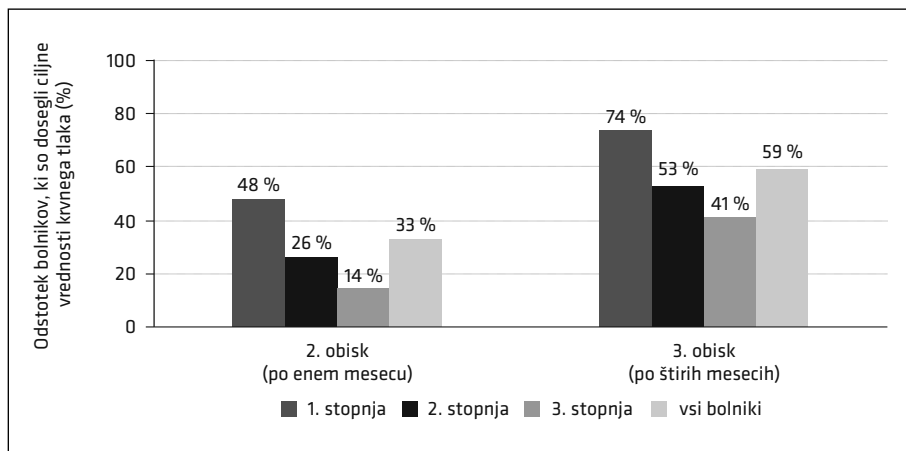
Ob vključitvi v neintervencijsko spremljanje so imeli skoraj vsi bolniki (98%) neurejen krvni tlak. Po enem mesecu zdravlj-



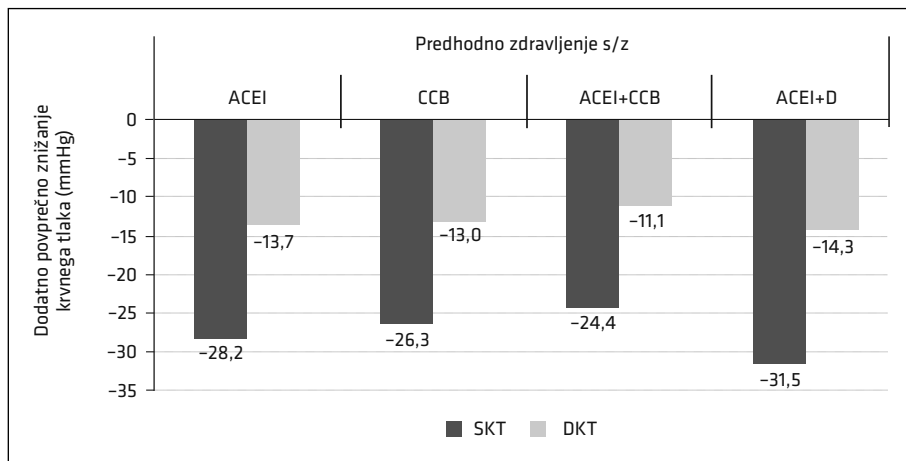
Slika 3. Znižanje krvnega tlaka po štirih mesecih zdravljenja s fiksno kombinacijo perindopрила in amlodipina glede na stopnjo hipertenzije. Pri vseh meritvah krvnega tlaka (ne glede na stopnjo hipertenzije) je bil 95-odstotni interval zaupanja znotraj intervala vrednosti, ki je bil od povprečne vrednosti oddaljen za največ $\pm 2,31$; $p < 0,0001$. SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak.

nja s fiksno kombinacijo perindopрила in amlodipina je ciljne vrednosti krvnega tlaka doseglo 1.241 bolnikov (33 %), po štirih mesecih pa se je število bolnikov, ki so dosegli ciljne vrednosti, skoraj podvojilo, saj je bilo takih 2.153 bolnikov (59 %) (slika 4).

Posebej smo pregledali tudi podatke za bolnike, ki so bili predhodno zdravljeni z različnimi skupinami antihipertenzivnih zdravil, v obliki monoterapije ali kombinacijskega zdravljenja. Analize so bile pripravljene za skupine bolnikov, ki so bili



Slika 4. Odstotek bolnikov, ki so dosegli ciljne vrednosti krvnega tlaka, glede na stopnjo hipertenzije in za vse bolnike skupaj. Stopnja hipertenzije je določena na podlagi smernic Evropskega združenja za hipertenzijo in Evropskega kardiološkega združenja iz leta 2013 za obravnavo bolnikov s hipertenzijo (5).



Slika 5. Znižanje krvnega tlaka po štirih mesecih zdravljenja. Krvni tlak se je po uvedbi fiksne kombinacije perindopрила in amlodipina dodatno znižal pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z različnimi skupinami antihipertenzivov. Pri vseh meritvah krvnega tlaka (ne glede na predhodno zdravljenje) je bil 95-odstotni interval zaupanja znotraj intervala vrednosti, ki je bil od povprečne vrednosti oddaljen za največ $\pm 1,84$; $p < 0,0001$. ACEI – zaviralec angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), CCB – zaviralec kalcijevega kanalčka (angl. *calcium channel blocker*), D – diuretik, SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak.

predhodno zdravljeni z zaviralcem ACE in zaviralcem kalcijevega kanalčka, s kombinacijo zaviralca ACE in zaviralca kalcijevih kanalčkov ter s kombinacijo zaviralca ACE in diuretika. Po uvedbi fiksne kombinacije perindopрила in amlodipina se je krvni tlak pri vseh zgoraj omenjenih skupinah bolnikov dodatno znižal (slika 5).

Po štirih mesecih zdravljenja s fiksno kombinacijo perindopрила in amlodipina skoraj 68 % bolnikov ni potrebovalo dodatnih antihipertenzivnih zdravil. Klinična učinkovitost zdravljenja v neintervencijskem spremljanju je bila ocenjena kot zelo dobra oz. odlična pri več kot 85 % bolnikov, kar pomeni, da so imeli krvni tlak 140/90 mmHg ali nižji (sladkorni bolniki 130/80 mmHg ali nižji) in so bili brez neželenih učinkov ali so imeli blage neželene učinke ali pa so imeli krvni tlak 140–150/95–100 mmHg (sladkorni bolniki 130–139/85–89 mmHg) in so bili brez neželenih učinkov. Zdravljenje s fiksno kombinacijo perindopрила in amlodipina so dobro prenašali, saj kar 3.590 bolnikov (94 %) ni imelo nobenih neželenih učinkov. Vzročno povezane neželene učinke so zabeležili pri 227 bolnikih (5,9 %). Najpogostejši vzročno povezani neželeni učinek je bil periferni edem, ki se je pojavil pri 123 bolnikih (3,2 %). Sledila sta mu kašelj pri 30 bolnikih (0,8 %) in eritem (rdečina) pri 20 (0,5 %). Do pojava hipotenzije je prišlo le pri enajstih bolnikih (0,3 %).

V okviru neintervencijskega spremljanja smo ocenjevali, kako zdravljenje kroničnega stanja, kot je hipertenzija, s fiksno kombinacijo vpliva na bolnikovo zavzetost. Odstotek bolnikov, zavzetih za zdravljenje, se je od prvega do četrtega meseca povečal tako po mnenju zdravnika kot po mnenju vključenih bolnikov. Po zdravnikovem mnenju je bilo po prvem mesecu za zdravljenje zavzetih 90,6 % bolnikov, po štirih mesecih zdravljenja pa 94,5 % bolnikov. Po oceni bolnikov je bilo za zdravljenje zavzetih več bolnikov (98,3 %). Glede na posamezni dejavnik tveganja se zavzetost za zdravljenje ni

bistveno spreminjala. Rezultati pa so pokazali, da so bili bolniki s tremi ali več dejavniki tveganja manj zavzeti za zdravljenje kot tisti z manj dejavniki tveganja, tako po mnenju zdravnika kot pri samooceni bolnika.

RAZPRAVA

Hipertenzija je kronična bolezen, ki zahteva dolgotrajno zdravljenje. Čeprav imamo za zdravljenje hipertenzije veliko zdravil, niso vsa primerna za vse bolnike. Kombinacija antihipertenzivnih zdravil perindopрила in amlodipina dokazano zmanjša pojavnost srčno-žilnih dogodkov, kar je posebno pomembno pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja (7).

V neintervencijski raziskavi COMPLIANT je imela večina bolnikov poleg hipertenzije še druge dejavnike tveganja. Po štirih mesecih zdravljenja z Amlesso® se je število bolnikov z neurejenim krvnim tlakom zmanjšalo za več kot polovico. Statistično značilno znižanje povprečnega krvnega tlaka, tako SKT kot DKT, se je pokazalo že po prvem mesecu zdravljenja. Ciljne vrednosti krvnega tlaka je ob koncu spremljanja v povprečju doseglo skoraj 60 % bolnikov. Pravočasen nadzor krvnega tlaka je posebno pomemben pri bolnikih s 3. stopnjo hipertenzije. V neintervencijski raziskavi COMPLIANT se je njihov povprečni krvni tlak po enem mesecu zdravljenja statistično značilno znižal za 41,9/23,8 mmHg. Rezultati drugih raziskav so pokazali, da hitro doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka pripomore k boljšim izidom zdravljenja in pomembno vpliva na zmanjšanje tveganja za srčno-žilne dogodke (7, 10).

Največji odmerek perindopрила (8 mg) je ob koncu neintervencijskega spremljanja jemalo le 55 % bolnikov. Potencial večjih odmerkov perindopрила tako ni bil povsem izkoriščen. Sklepamo lahko, da bi z optimalnimi odmerki fiksne kombinacije perindopрила in amlodipina dosegli še boljši nadzor nad krvnim tlakom hipertenzivnih bolnikov, ki imajo dodatne dejavnike tveganja.

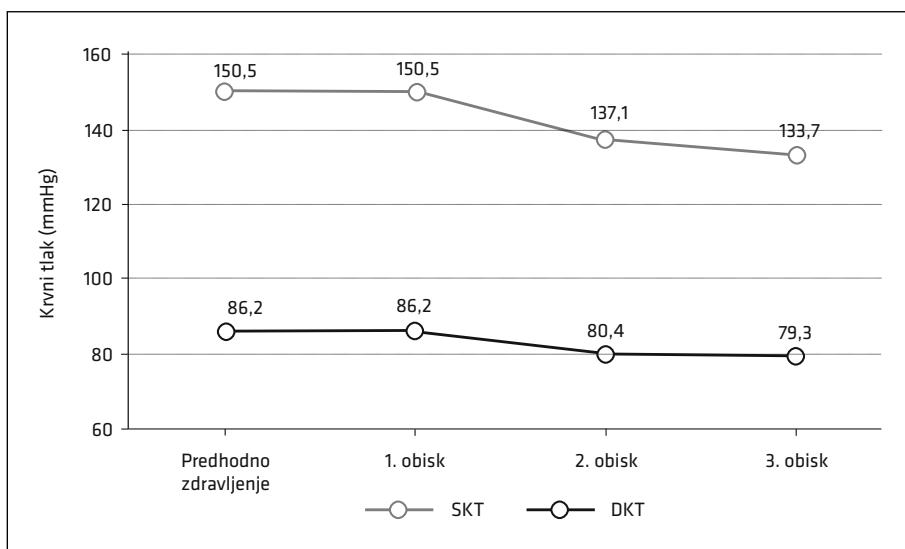
V neintervencijski raziskavi, ki je potekala z zdravilom Amlessa® leta 2012 in v katero je bilo vključenih 2.880 bolnikov, so dokazali pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka ne glede na predhodno zdravljenje (11). Dodatno znižanje krvnega tlaka je bilo statistično značilno tudi za skupino bolnikov, ki so se pred uvedbo Amlesse® zdravili s perindoprilom in amlodipinom v enakih odmerkih, vendar v ločenih tabletah. Pri tej skupini bolnikov se je SKT znižal za 16,8 mmHg in DKT za 6,9 mmHg (slika 6). V primerjavi s prosto kombinacijo perindoprila in amlodipina je nadzor krvnega tlaka s fiksno kombinacijo perindoprila in amlodipina dokazano učinkovitejši.

Učinkovito in hitro doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka, enostavnost zdravljenja in prilagodljivost odmerkov ter majhna pojavnost neželenih učinkov pripomorejo k dobremu sodelovanju bolnikov, to pa k boljšim izidom zdravljenja (5, 10). Dobro

sodelovanje pri zdravljenju je posebno pomembno pri bolnikih z več dejavniki tveganja, saj je pri njih več možnosti za srčno-žilne zaplete. Fiksno kombinacijo Amlessa® so bolniki dobro sprejeli, saj se je med neintervencijskim spremljanjem zavzetost za zdravljenje povečevala tako po mnenju zdravnika kot glede na samooceno bolnikov.

ZAKLJUČKI

Znižanje krvnega tlaka do ciljnih vrednosti ostaja pomemben prognostični dejavnik srčno-žilnih bolezni in zapletov. Splošno znano je, da uspešnost zdravljenja ni odvisna le od antihipertenzivnega zdravila, temveč tudi od bolnikove zavzetosti za zdravljenje. S fiksno kombinacijo perindoprila in amlodipina (Amlessa®) učinkovito in varno zdravimo arterijsko hipertenzijo pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja in hkrati pomagamo izboljšati njihovo zavzetost pri zdravljenju v vsakodnevni medicinski praksi.



Slika 6. Dodatno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki so se že zdravili s perindoprilom in amlodipinom v ločenih tabletah. Ob uvedbi fiksne kombinacije perindoprila in amlodipina odmerka učinkovin nista bila spremenjena. DKT – diastolični krvni tlak, SKT – sistolični krvni tlak.

LITERATURA

1. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310 (9): 959–68.
2. WHO: Blood pressure [internet]. Geneva: World Health Organization; c2016 [citirano 2016 Feb 17]. Dosegljivo na: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence/en/
3. WHO: Global status report on non-communicable diseases 2014 [internet]. Geneva: World Health Organization; c2016 [citirano 2016 Feb 17]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
4. Long AN, Dagogo-Jack S. The comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. *J Clin Hypertens*. 2011; 13 (4): 244–51.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31 (7): 1281–357.
6. Accetto R, Salobir B, Hitij JB, et al. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2013. *Zdrav Vestn* [internet]. 2014 [citirano 2016 Feb 17]. Dosegljivo na: <http://vestnik.sz.d.si/index.php/ZdravVest/article/view/1206>
7. Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 3543–57.
8. Dolenc P, ed. Epidemiološka raziskava hipertenzije v Sloveniji delno poročilo. XVIII. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo; 2009 Nov 26–27; Portorož, Slovenija. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2008.
9. Rotar Pavlič D. Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti fiksne kombinacije perindopрила in amlodipina (Amlessa®) v zdravljenju arterijske hipertenzije in vpliva dodatnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni na bolnikovo zavzetost za zdravljenje (COMPLIANT) [Podatki iz registracijske dokumentacije]. Krka, d. d., Novo mesto, 2016.
10. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013; 61 (2): 309–18.
11. Rotar Pavlič D. Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti fiksne kombinacije perindopрила in amlodipina (Amlessa®) v zdravljenju arterijske hipertenzije [Podatki iz registracijske dokumentacije]. Krka, d. d., Novo mesto, 2014.

Tjaša Divjak¹

Bolnik z bolečino v goleni in stopalu

V ambulantno internistične prve pomoči je prišel 67-letni gospod, ki toži za vedno hujšimi bolečinami v nogah. Pove, da ga že po nekaj deset metrih hoje začneta boleti predvsem desno stopalo in golen. Bolečino jakosti 7/10 po vizualni analogni skali nekoliko nerodno opiše kot »krč«, občutek ima, da se mu meso trga od kosti. Ko nekaj minut postoji in si, če je v mestu, ogleda izložbo kakšne trgovine, bolečina poneha, tako da lahko nadaljuje s hojo. Ob bolečini v goleni in stopalu nima težke sape ali bolečin v prsnem košu. V mirovanju in med spanjem bolečin nima. Podobno, a blažje bolečino je že imel, a samo po dolgih urah hoje navkreber, ki je zadnje pol leta, zaradi vedno hujših bolečin, ne zmore več. Pri jemanju anamneze izveste, da ima gospod arterijsko hipertenzijo, povišane maščobe v krvi, obrabo hrbtenice, da je imel lani prehodni ishemični napad (angl. transient ischemic attack, TIA) ter da ima občasno občutek neprijetnega bitja srca. Drugih težav nima. Od zdravil prejema Prenesso, Valsartan, Aspirin Protect in Nalgesin. Alergije na zdravila in kontrastna sredstva zanika. Pove še, da že 45 let kadi, približno po dve škatlici cigaret na dan, in da običajno dnevno popije dve pivi. S športom se ne ukvarja, v zadnjem času se je zredil za nekaj kilogramov, tako da sedaj pri svojih 180 cm višine tehta 95 kg.

Pri telesnem pregledu ste ugotovili, da je desna spodnja okončina hladnejša od leve, pretibialno so vidne trofične spremembe kože, ki je slabše poraščena z dlakami. Nohti na stopalu so hiperkeratotični, mišice desne goleni pa rahlo atrofične. Ranic na koži niste našli. Noga na otip ni boleča. Senzibiliteta in motorika sta ohranjeni. Pulzi arterij poplitee, tibialis posterior in dorsalis pedis desno niso tipni. Pulz arterije femoralis je tipen. Čas kapilarne polnitve je podaljšan na tri sekunde. Drugih posebnosti v statusu ni. EKG, ki ste ga posneli zaradi omembe občutka neprijetnega bitja srca, pokaže sinusni ritem s frekvenco 79 utripov na minuto.

Vprašanja

1. Kakšna je vaša delovna diagnoza?
2. Katere so možne diferencialne diagnoze?
3. Katere preiskave bi opravili pri bolniku?
4. Katere laboratorijske vrednosti bi vas zanimale?
5. Kakšna je patofiziološka razlaga bolnikovih težav?
6. Kakšne so neinvazivne možnosti zdravljenja bolnikovih težav?
7. Kakšne pa so možnosti invazivnega zdravljenja bolnikovih težav?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Tjaša Divjak, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tjasadivjak@gmail.com

Odgovori

1. Periferna arterijska obstruktivna bolezen (PAOB) s prizadetostjo desne femoralne ali poplitealne arterije (intermitentna klavdikacija, stadij Fontaine 2) (1).
2. Pri PAOB gre za kronične motnje arterijske prekrvavitve udov. Najpogostejši vzrok temu je ateroskleroza. Med možne vzroke PAOB sodijo še fibromuskularna displazija, trombangiitis obliterans oz. Bürgerjeva bolezen in drugi vaskulitisi srednjih ter velikih žil. Poleg PAOB moramo pomisliti tudi na akutno zaporo arterije zaradi embolusov ali tromboze, lumboishialgijo, stenozo hrbteničnega kanala (t. i. nevrogeno klavdikacijo), periferno nevropatijo, anevrizmo poplitealne arterije, Bakerjevo cisto in kostnomišične bolezni. V mislih moramo imeti tudi sočasno prisotnost več omenjenih bolezenskih stanj (1, 2).
3. Poleg podrobne anamneze, telesnega pregleda in ocene klavdikacijske razdalje bi pri bolniku izmerili perfuzijske tlake v gležnju ter izračunali gleženjski indeks. Za nekoliko natančnejšo določitev prizadetega žilnega odseka bi izvedli še segmentno merjenje perfuzijskih tlakov. Morfološko pa si mesto zožitve ali zapore ter anatomijo žil in žilnih kolateral najlažje prikažemo z ultrazvokom, MR-angiografijo, CT-angiografijo ali klasično angiografsko preiskavo. Slednja zaradi invazivnosti načeloma ni primerna kot izključno diagnostična preiskava, opravimo pa jo vedno neposredno pred perkutano angioplastiko (PTA) (1–4).
4. Treba je preveriti ledvično delovanje in lipidogram. Zanima nas tudi hemogram, anemija namreč razkrije do sedaj skrite posledice ateroskleroze, kot je npr. PAOB. Prav tako pa je izhod pri takih bolnikih slabši (5, 6).
5. Patofiziološko gre pri PAOB za kronično motnjo arterijske prekrvavitve udov, ki je posledica zožitve (stenoze) ali zapore (okluzije) arterije, najpogosteje zaradi aterosklerotičnih leh. Sočasno z oženjem žilne svetline potekajo prilagoditveni mehanizmi, ki ohranjajo vitalnost uda. Tako se odpirajo nove žilne kolaterale, pride pa tudi do presnovnih prilagoditev tkiv, ki tako lažje prenašajo hipoksične pogoje. Bolečina pri našem bolniku je posledica funkcionalne ishemije uda. Preskrba tkiv v mirovanju še zadošča potrebam, med aktivnostjo pa ne več, kar vodi v ishemično bolečino (7).
6. Hrbtenica neinvazivnega ali konzervativnega zdravljenja PAOB je zmanjševanje oz. zdravljenje srčno-žilnih dejavnikov tveganja, kot so povišane maščobe v krvi, visok krvni tlak, sladkorna bolezen, kajenje, pretirano uživanje alkoholnih pijač, debelost in telesna nedejavnost. Pri bolniku tako v poštev pridejo zdravila za zniževanje krvnih maščob, antihipertenzivna zdravila, antiagregacijska zdravila ter sprememba življenjskega sloga s prenehanjem kajenja, prekomernega pitja alkohola in povečano telesno dejavnostjo. Izmed zdravil za uravnavanje krvnih maščob so verjetno najprimernejši statini. Od antihipertenzivov pa zdravila z delovanjem na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem. Oboji namreč dobrodejno delujejo tudi na žilno steno. Od antiagregacijskih zdravil je temelj monoterapija z acetilsalicilno kislino (aspirin), namesto aspirina lahko uporabljamo tudi klopidogrel. Večtina antiagregacijska terapija se razen v primeru drugih indikacij ne uporablja, saj poveča tveganje za krvavitve. Poleg zdravljenja dejavnikov tveganja za srčno-žilne zaplete lahko uporabljamo še zdravila in telesno vadbo, ki povečajo funkcijsko zmogljivost bolnikov. Od zdravil v ta namen uporabljamo metilksantinski derivat pentoksifilin in fosfodiesterazni zaviralec cilostazol, pri čemer so dokazi za njuno učinkovitost pičli. Bolj kot omenjeni zdravili je pri podaljšanju klavdikacijske razdalje učinkovit nadzorovan intervalni mišični trening (1–4).

7. Invazivni posegi, kot sta perkutana transluminalna angioplastika (PTA) z vstavitvijo žilne opornice ali brez ter kirurška revaskularizacija (vstavitev žilnega obvoda, endarterektomija), se uporabljajo v primeru omejujoče kratke klavdikacijske razdalje, ko drugi načini zdravljenja niso več uspešni, ter pri bolnikih s kritično ishemijsko bolečino v mirovanju ali ishemične razjede). Vsak izmed omenjenih posegov ima značilne indikacije uporabe, ki so predvsem odvisne od mesta žilne zapore, žilne anatomije ter bolnikovih lastnosti (alergije, splošno stanje, ledvična bolezen ipd.). Pri PTA se uporablja jedno kontrastno sredstvo, bolnik je izpostavljen ionizirajočemu sevanju, prav tako pa mora po posegu prejeti antiagregacijsko zaščito. V primeru vstavitve žilne opornice bolnik prve tri mesece prejema dvojno zaščito s klopidoogrelom in aspirinom, nato pa jemlje aspirin doživljenjsko (1–4, 8).

LITERATURA

1. Blinc A. Kronične motnje arterijske prekrvavitve udov. In: Košnik M, Mravlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 320–31.
2. Wennberg PW. Approach to the patient with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2013; 128 (20): 2241–50.
3. Kullo IJ, Rooke TW. Peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2016; 374: 861–71.
4. Olin JW, White CJ, Armstrong EJ, et al. Peripheral artery disease: evolving role of exercise, medical therapy, and endovascular options. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67 (11): 1338–57.
5. Lüders F, Engelbertz C, Meyborg M, et al. Acute and chronic anemia and short- and long-term outcome of patients with peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Eur J Intern Med*. 2016; 31: 62–7.
6. Perez P, Esteban C, Caballero PE, et al. Anemia and outcome in outpatients with peripheral artery disease. *Angiology*. 2016; 67 (5): 484–9.
7. Serrano Hernando JF, Conejero AM. Peripheral artery disease: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60 (9): 969–82.
8. Sobieszczyk P, Eisenhauer A. Management of patients after endovascular interventions for peripheral artery disease. *Circulation*. 2013; 128 (7): 749–57.

Rok Kučan¹

Dobrodelna večerja ob 55. obletnici Medicinskih razgledov

Vsaka, še tako dolga pot se začne s prvim korakom. Ob prvih korakih še nihče ne ve natančno, kako dolga pot ga čaka. Tako so s prvim korakom, ustanovitvijo uredništva in izdajo prve številke, začeli ustanovitelji revije Medicinski razgledi in upali, da bo pot čim daljša. Od prvega koraka mineva letos že 55 let in generacije »razgledovcev« si revijo vztrajno in skrbno predajamo kot štafetno palico. Vsak k reviji doprinese svoje nove ideje in revija se s tem posodablja, hkrati pa ohranja tradicionalno odličnost, po kateri slovi že od samega začetka. Ravno stalno prihajanje novih, mladih razgledovcev je tisto, kar daje naši reviji večnost in brezčasnost kljub zavidljivo dolgi tradiciji.

Obletnice, kot je letošnja, so idealna priložnost, da se ozremo nazaj in se spomnimo

na začetne težave in ovire, o katerih so pripovedovali ustanovitelji revije, na vse prigode in anekdote, ki so se v vsem tem času pripetile v uredništvu, ter na vsa skupinska in tudi osebna čustva, ki jih gojimo do revije, do urednikovanja, do svojih kolegov in nenazadnje do samih sebe. Na dan izida nove številke je v uredništvu še dandanes, tako kot pred 55 leti, prisotno tisto isto, skorajda magično vzdušje, ki nas navdaja s ponosom. Za nas, urednike, revija ni samo medij za prenos podatkov od avtorja k bralcu, je tudi dokaz trdega dela, zagnanosti in mnogih neprespanih noči.

Zato smo se ob tej priložnosti odločili prirediti večerjo, na katero smo povabili vseh skoraj tristo dosedanjih in sedanjih urednikov, vse recenzente, dekana Medicinske



Slika 1. Utrinek z večerje. Fotograf: g. Janez Platiše.

¹ Rok Kučan, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; rok.kucan@medrazgl.si

fakultete, lektorje ter ostale zunanje sodelavce revije. Tako smo se v ponedeljek, 17. oktobra 2016, zbrali v Stekleni dvorani ljubljanskega hotela Union in skupaj preživeli ter doživeli prijeten večer ob dobri družbi, okusni hrani in čudoviti glasbi, za katero so poskrbeli orkester Camerata Medica, sopranistka Sanja Zupanič in naš urednik, harfist Jure Puc.

Tokratni večerji ob obletnici smo dodali še dobrodelno noto, saj bomo polovico zbranih sredstev namenili ureditvi in nakupu opreme dnevne bolnišnice Kliničnega oddelka za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike Ljubljana.

Po pozdravnem nagovoru glavnega urednika je vse prisotne pozdravil še dekan Medicinske fakultete v Ljubljani, g. Dušan Šuput. Temu je sledila krajša predstavitev mobilne aplikacije Medicinskih razgledov, ki je požela bučen aplavz in mnoge pohvale. Tekom večera se je na govorniškem mestu zvrstilo več bivših in sedanjih urednikov, ki so z nami delili svoje vtise in spomine na uredniške čase. Večer se je tako počasi prevesil v noč in ob odhajanju iz dvorane smo bili vsi mnenja, da Medicinske razglede čaka še dolga in svetla prihodnost.

Vse najboljše, Medicinski razgledi!

ACC 2016: uporaba mobilne in spletne aplikacije okrepi učinek hujšanja med rehabilitacijo po akutnem koronarnem dogodku

American College of Cardiology, april 2016

Bolniki, ki so med rehabilitacijo po akutnem koronarnem dogodku uporabljali mobilno in spletno z zdravjem povezano aplikacijo, so med 12-tedensko rehabilitacijo izgubili več telesne teže kot bolniki, ki teh aplikacij niso uporabljali, so pokazali rezultati manjše randomizirane kontrolirane raziskave. Na letošnjem Znanstvenem zasedanju American College of Cardiology, ki je potekal aprila v Chicagu, so jih predstavili raziskovalci s Klinike Mayo v ameriškem Rochesteru.

Aplikaciji so raziskovalci razvili sami in vanjo zajeli priporočila in napotke, ki jih običajno prejmejo bolniki med srčno rehabilitacijo. Uporabnikom sta posredovali redna poučna sporočila, video posnetke, članke in kvize o zdravem življenjskem slogu, hkrati pa omogočali beleženje podatkov o telesni aktivnosti in prehrani.

Raziskava je zajela 80 bolnikov, ki so jih po naključnem izboru razporedili bodisi v skupino z običajnim programom rehabilitacije bodisi v skupino, v kateri so program rehabilitacije podprli z uporabo mobilne in spletne aplikacije. Povprečna starost bolnikov je bila 68 let, skupini sta bili dobro uravnoteženi tudi glede drugih izhodiščnih demografskih značilnosti.

V 12 tednih se je telesna teža bolnikov, ki so uporabljali mobilno in spletno aplikacijo, zmanjšala za povprečno $4,2 \pm 4,8$ kg, v skupini, ki ni uporabljala teh aplikacij, pa za $1,1 \pm 2,3$ kg. Razlika je bila statistično značilna. V skupini, ki je uporabljala aplikaciji, so ugotovili tudi pomembno izboljšanje ocene kakovosti prehrane.

ACC 2016: raziskava GAUSS-3 ponudila objektivne dokaze o obstoju neželenih učinkov zdravljenja s statini na mišice

American College of Cardiology, april 2016

Ocenjujejo, da 5–10 % bolnikov z veliko srčno-žilno ogroženostjo zavrne zdravljenje s statinom ali ima glede njega pomembne zadržke zaradi pojava simptomov v mišicah.

Podatki o pojavnosti in razširjenosti rensnične intolerance za statine so v marsičem protislovni. Raziskava GAUSS-3 (Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9

Antibody in Statin Intolerant Subjects 3) je bila zasnovana z namenom potrditi resnično intoleranco na statine zaradi nevdržnih mišičnih simptomov z dvojno zaslepljeno in s placebom kontrolirano ponovno obremenitvijo z atorvastatinom in nato pri teh bolnikih primerjati učinka zdravljenja z evolokumabom in ezetimibom. O izsledkih je strokovni javnosti prvič poročal dr. Steve Nissen v predavanju na vsakoletnem Znanstvenem zasedanju American College of Cardiology, ki je potekal od 2. do 4. aprila 2016 v Chicagu. Poročilo o raziskavi je hkrati z njegovim predavanjem v spletni izdaji objavila revija *The Journal of The American Medical Association* (JAMA. 2016; 315 (15): 1580–90).

V 53 središčih so v raziskavo vključili 511 bolnikov, ki niso prenašali zdravljenja s statini zaradi mišičnih simptomov, kljub temu da jih je več kot 80 % preizkusilo vsaj tri različna zdravila (od tega vsaj eno v najmanjšem začetnem dnevnom odmerku) iz te skupine. Bolniki so bili stari povprečno 61 let, 63 % jih je sodilo med zelo ogrožene zaradi srčno-žilnih dogodkov, njihova povprečna koncentracija LDL-holesterola je bila 5,5 mmol/l. Po metodi naključnega izbora so jih razporedili v dve skupini, ki sta dvojno zaslepljeno začeli zdravljenje z 20 mg atorvastatina dnevno oz. s placebom. Zdravljenje je trajalo 10 tednov, nato pa so ga zamenjali in ga nadaljevali še 10 tednov. V drugo fazo raziskave so zajeli bolnike, ki so imeli nevdržne mišične simptome samo ob zdravljenju z atorvastatinom (in bolnike, ki so bili iz te faze raziskave izvzeti zaradi velikega zvišanja aktivnosti kreatinske kinaze) in jih naključno razporedili za zdravljenje z evolokumabom v eni mesečni podkožni injekciji 420 mg ali zdravljenje z ezetimibom v dnevnom odmerku 10 mg.

Nevdružne mišične simptome ob zdravljenju z atorvastatinom, vendar ne ob zdravljenju s placebom, je imelo 209 bolnikov (42,6 %). Obratno je imelo 130 bolnikov (26,5 %) nevdružne mišične simptome ob zdravljenju s placebom, vendar ne ob zdrav-

ljenju z atorvastatinom. Delež bolnikov, ki so imeli nevdružne simptome tako ob zdravljenju z atorvastatinom kot ob zdravljenju s placebom, je bil 9,8 %, delež bolnikov, ki so bili povsem brez mišičnih simptomov, pa je bil 17,3 %. Dr. Nissen je poudaril, da sta se krivulji pojava nevdružnih mišičnih simptomov v času v prvih 10 tednih zdravljenja razklenili po približno 50 dneh, v drugih 10 tednih zdravljenja pa je bila večja pojavnost teh simptomov ob zdravljenju z atorvastatinom očitna že po nekaj dneh.

V nadaljevanje raziskave so vključili 218 bolnikov. V 24 tednih so z zdravljenjem z ezetimibom dosegli znižanje koncentracije LDL-holesterola za povprečno 16,7 % glede na izhodiščno vrednost, zdravljenje z evolokumabom pa je koncentracijo LDL-holesterola glede na izhodiščno vrednost znižalo za povprečno 53 %. Delež bolnikov, pri katerih so dosegli ciljne vrednosti LDL holesterola, je bil ob zdravljenju z evolokumabom prepričljivo večji. Skupna pogostost kakršnihkoli mišičnih simptomov je bila 28,8 % v skupini, ki je prejemale ezetimib, in 20,7 % v skupini, ki je prejemale evolokumab. Zaradi mišičnih simptomov je zdravljenje z ezetimibom opustilo 6,8 % bolnikov, zdravljenje z evolokumabom pa 0,7 % bolnikov.

Raziskava GAUSS-3 je bila glede števila bolnikov srednje velikosti, je v zaključku opozoril dr. Nissen, 24 tednov zdravljenja pa je razmeroma kratek čas v primerjavi z doživljenjsko potrebo po znižanju koncentracije LDL-holesterola pri teh bolnikih. Vendarle pa je šlo za največjo randomizirano raziskavo ponovne obremenitve s statinom doslej, ki je pokazala, da ima nevdružne mišične simptome ob ponovnem jemanju 20 mg atorvastatina dnevno 42,6 % bolnikov. Raziskava je po njegovem mnenju potrdila obstoj intolerance na statine zaradi mišičnih simptomov in pokazala, da gre za ponovljiv učinek pri znatnem deležu bolnikov. Drugačen pristop k zniževanju koncentracije LDL-holesterola je zato za te bolnike zelo pomemben.

ACC 2016: rutinski obisk pri zobozdravniku ni povezan z večjo pojavnostjo infekcijskega endokarditisa

American College of Cardiology, april 2016

Zobozdravniške posege tradicionalno štejejo kot dejavnik tveganja za pojav infekcijskega endokarditisa, vendar je zanesljivih podatkov o ogroženosti razmeroma malo. Danski raziskovalci so jih skušali zbrati v retrospektivni raziskavi, v kateri so povezali in analizirali podatke iz večih nacionalnih registrov za področje severne Danske. V raziskavo so vključili podatke za odrasle prebivalce za obdobje v letih 2005–2012 in v statistični analizi primerjali pojavnost infekcijskega endokarditisa pri 575.232 preiskovancih, ki so v tem obdobju obiskali zobozdravnika, in 154.495 preiskovancih, ki v tem obdobju niso obiskali zobozdravnika. Za obdobje ogroženosti so šteli teden obiska pri zobozdravniku in naslednje tri mesece.

Preiskovanci, ki so v opazovanem obdobju obiskali zobozdravnika, so bili nekoliko mlajši (srednja starost 46 let proti 58 let) in so imeli manj pogosto pridružene bolezni ali stanja, kot sta srčno popuščanje (2,1 % proti 7,4 %) ali hipertenzija (35,4 % proti 46,5 %). Polovica jih je obiskala zobozdravnika vsaj 11-krat (razpon med skrajnima četrtinama 6–15).

V opazovanem obdobju so ugotovili infekcijski endokarditis pri 658 preiskovancih (0,09 %). Statistični izračun je pokazal, da rutinski obisk pri zobozdravniku ni bil povezan s povečanim tveganjem za pojav te bolezni (razmerje tveganj 0,96; 95 % razpon zaupanja 0,80–1,15), podobno je razkrila tudi analiza, ki so jo omejili na preiskovance, ki so jim opravili zobozdravniški poseg (0,88; 0,72–1,07). Izračun, v katerega so zajeli le 1.125 preiskovancev iz skupine z večjo ogroženostjo (preboleli infekcijski endokarditis ali predhodna operacija srčnih zaklopk), pri katerih je bila pojavnost infekcijskega endokarditisa v opazovanem obdobju 4,6 %, je prav tako pokazal, da zobozdravniški posegi niso bili povezani z večjo pojavnostjo infekcijskega endokarditisa (0,77; 0,39–1,54). Raziskovalci pa so opozorili, da je bila statistična moč analize pri preiskovancih iz skupine z večjo ogroženostjo majhna.

Ugotovitve raziskave so bile s plakatno predstavljene na vsakoletnem Znanstvenem zasedanju v Chicagu.

Intravenski odmerek železa pred operacijo pri bolnikih z anemijo zaradi pomanjkanja železa zmanjša potrebo po transfuziji krvi

Annals of Surgery, julij 2016

Pomanjkanje železa z ali brez anemije je pogost pojav pri bolnikih, ki potrebujejo kirurški poseg zunaj srca, in lahko prispeva k slabšemu kliničnemu izidu. Raziskovalci iz več središč v Avstraliji so v randomizirani kontrolirani raziskavi preučili, ali je mogoče klinični potek po kirurškem posegu v trebuhu pri bolnikih z anemijo zaradi pomanjkanja železa izboljšati z intravenskim odmerkom pripravka železa pred operacijo. Poročilo o ugotovitvah so objavili v julijski številki revije *Annals of Surgery* (*Ann Surgery*. 2016; 264: 41–6).

V obdobju od avgusta 2011 do novembra 2014 so naključno razporedili 72 bolnikov bodisi v skupino, ki je pred operacijo prejela kratkotrajno infuzijo železove karboksimaltoze (15 mg/kg telesne teže oz. največ 1.000 mg), bodisi v kontrolno skupino, ki je bila deležna običajne obravnave. V dveh dneh po operaciji so bolniki, ki so prejeli železo, prejeli še 0,5 mg železove karboksimal-

toze za vsak ml izgubljene krvi, če je bila skupna izguba vsaj 100 ml.

V skupini, ki je prejela železo, je bilo 40 bolnikov, v kontrolni skupini pa 32 bolnikov. Delež bolnikov, ki so v prvih štirih tednih po operaciji potrebovali transfuzijo krvi, je bil v skupini, ki je prejela železo, pomembno manjši kot v kontrolni skupini (12,50 % proti 31,25 %). Izhodiščna raven hemoglobina je bila v obeh skupinah podobna in se tudi ob odpustu iz bolnišnice ni pomembno razlikovala kljub večji pogostosti transfuzije v kontrolni skupini. Trajanje bolnišničnega zdravljenja je bilo v skupini, ki je prejela železo, krajše za povprečno skoraj tri dni (7,0 dneva proti 9,7 dneva). Štiri tedne po operaciji je bila raven hemoglobina v skupini, ki je prejela železo, značilno višja (122 g/l proti 111 g/l). Med skupinama sicer ni bilo razlik v pogostosti zapletov, umrljivosti ali kakovosti življenja.

Transdermalni pripravek estrogena najvarnejši glede možganske kapi pri ženskah po menopavzi?

Stroke, julij 2016

Predpisovanje hormonskega nadomestnega zdravljenja ženskam po menopavzi se je po objavi rezultatov raziskave Women's Health Initiative močno zmanjšalo, saj predvsem srčno-žilno tveganje v splošnem presega koristi zdravljenja. Raziskovalci iz več središč v Franciji so v raziskavi primerov s kontrolami ovrednotili pojavnost ishemične možganske kapi glede na vrsto hormonskega pripravka. Poročilo o ugotovitvah je bilo objavljeno v julijski številki revije: 1734–41.).

Raziskovalci so iz podatkovne zbirke francoskega nacionalnega zdravstvenega zavarovanja izbrali 3.144 bolnic, starih 51–62 let, ki so bile v letih 2009–2011 sprejete v bolnišnico zaradi ishemične možganske kapi in prej niso imele znane srčno-žilne bolezni ali zadržkov za hormonsko nadomestno zdravljenje. Iz iste podatkovne zbirke so izbrali tudi 12.158 po starosti in kraju bivanja ustreznih kontrolnih preiskovank.

Skupini sta se ujemali glede izhodiščnih demografskih in kliničnih značilnostih, so pa pri bolnicah, ki so utrpelale možgansko kap, ugotovili pogostejše jemanje zdravil za uravnavanje krvnega tlaka, presnove glukoze in presnove krvnih maščob.

Statistična analiza je pokazala, da je bilo jemanje oralnih estrogenih pripravkov povezano s skoraj 60 % večjim tveganjem za ishemično možgansko kap (razmerje obeh 1,58; 95 % razpon zaupanja 1,01–2,49). Povezava med tveganjem za možgansko kap in uporabo transdermalnega pripravka estrogena ni imela statističnega pomena. Statistični izračuni so tudi pokazali, da uporaba progesterona, pregnanov oz. nortestosteronov v kombiniranem pripravku ni bila povezana s pojavnostjo možganske kapi, uporaba norpregnanov pa je tveganje za ishemično možgansko kap povečala za nekaj več kot dvakrat (2,25; 1,05–4,81).

Preveza očesa ne pospeši okrevanja po manjši odrgnini roženice

Cochrane Database of Systematic Reviews, julij 2016

Preveza očesa je razmeroma pogost ukrep po odrgnini roženice, vendar slabo utemeljen z dokazi. Sistematičen pregled literature, ki ga je v okviru Cochrane Collaboration opravila skupina raziskovalcev iz bolnišnice Royal Melbourne Hospital (Melbourne, Avstralija), je pokazal, da preveza očesa ne pospeši okrevanja in najbrž ne prispeva k ublažitvi bolečine po manjši odrgnini roženice (Cochrane Database Syst Rev. 2016; 7: CD004764.). Učinka preveze očesa pri večjih odrgninah pa zaradi pomanjkanja dokazov ni bilo mogoče ovrednotiti.

Raziskovalci so opravili poizvedbe po elektronskih bibliografskih zbirkah in z ne posrednimi stiki s podjetji in raziskovalci iskali tudi podatke o še neobjavljenih randomiziranih kontroliranih raziskavah, ki so primerjale izide oskrbe nezapletene odrgnine očesa s prevezo in brez preveze v 24–72 urah po poškodbi. Merilom za vključitev v končno analizo je zadostilo 12 raziskav s skupaj 1.080 bolniki. Štiri raziskave so bile opravljene v Veliki Britaniji, štiri v Združenih državah Amerike, dve v Kanadi, po ena pa v Braziliji in Švici. Verjetnost pristranskosti je bila v sedmih raziskavah velika na vsaj enem področju, v eni raziskavi pa majhna na vseh področjih.

Analize so pokazale, da je bila verjetnost za zaceljenje odrgnine v 24 urah pri bolnikih s prevezo manjša kot pri bolnikih brez preveze (razmerje tveganj 0,89; 95 % razpon zaupanja 0,79–1,00; sedem raziskav s 531 bolniki). Delež bolnikov z zaceljeno odrgnino v 48 urah je bil v skupinah s prevezo in brez preveze podoben (0,97; 0,91–1,02; šest raziskav s 497 bolniki), enako so ugotovili tudi v analizi izidov po 72 urah (1,01; 0,97–1,05; štiri raziskave s 430 bolniki).

Celjenje odrgnine je bilo pri bolnikih s prevezo očesa v povprečju nekoliko daljše (0,14 dneva; 95 % razpon zaupanja 0–0,27 dneva; šest raziskav s 642 bolniki). Stopnja bolečine, poraba analgetikov, teža simptomov in oviranost pri vsakodnevnih opravilih se med skupinama niso pomembno razlikovale.

Raziskovalci so opozorili, da bi nezmožnost zaslepitve glede načina zdravljenja lahko vplivala na pristranskost, k nezanesljivosti rezultatov pa bi utegnili prispevati velik delež bolnikov, ki so izpadli iz sledenja in nezadostno ovrednotenje sodelovanja pri zdravljenju v nekaterih raziskavah. Vendarle pa so zaključili, da preveza očesa pri majhnih in nezapletenih odrgninah roženice ne prispeva k okrevanju.

Noradrenalin ostaja prvo zdravilo za vzdrževanje krvnega tlaka pri bolnikih s septičnim šokom

The Journal of the American Medical Association, avgust 2016

Uporaba vazopresina namesto noradrenalina kot prvega zdravila za vzdrževanje krvnega tlaka pri bolnikih s septičnim šokom ni zmanjšala pogostosti odpovedi delovanja ledvic, so v randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi ugotovili raziskovalci iz več središč v Veliki Britaniji.

Raziskava je od februarja 2013 do maja 2015 potekala v 18 intenzivnih enotah britanskih bolnišnic, vanjo pa so vključili bolnike, ki so zaradi septičnega šoka kljub nadomeščanju tekočine potrebovali še zdravila za vzdrževanje krvnega tlaka. Po naključnem izboru so jih faktorsko razporedili v štiri skupine (2×2), ki so prejemale vazopresin in hidrokortizon, vazopresin in placebo, noradrenalin in hidrokortizon ali noradrenalin in placebo. Glavno merilo učinkovitosti je bilo število dni brez okvare delovanja ledvic v prvih 28 dneh sledenja.

Razporedili so skupaj 409 bolnikov (srednja starost 66 let), od katerih jih je polovica zdravila pričela prejemati v 3,5 ure po diagnozi septičnega šoka. Od bolnikov, ki so pre-

živeli prvih 28 dni, je brez okvare delovanja ledvic preživel 57 % bolnikov, ki so prejemali vazopresin, in 59 % bolnikov, ki so prejemali noradrenalin. Razlika ni bila statistično značilna. Srednje število dni brez okvare delovanja ledvic pri bolnikih, ki so umrli in/ali so utrpeli okvaro delovanja ledvic, je bilo devet dni v skupini z vazopresinom in 13 dni v skupini z noradrenalinom. Ob zdravljenju z vazopresinom je bilo ledvično nadomestno zdravljenje redkeje potrebno. Umrljivost je bila v obeh skupinah podobna.

Rezultati ne govorijo v prid uporabi vazopresina kot prvega zdravila za vzdrževanje krvnega tlaka pri bolnikih s septičnim šokom, so v zaključku poročila v avgustovski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA. 2016; 316: 509–18.) zapisali raziskovalci. Vendarle pa raziskava ni mogla zanesljivo izključiti klinične koristi vazopresina, zato bi bilo morda umestno opraviti dodatne raziskave z večjim številom bolnikov.

Zamaščenost jeter zmanjšata tako intenzivna kot zmerna telesna aktivnost

JAMA Internal Medicine, avgust 2016

Vsebnost trigliceridov v jetrih zmanjšata tako intenzivna kot zmerna telesna aktivnost, so v avgustovski številki revije JAMA Internal Medicine (JAMA Intern Med. 2016; 176: 1074–82.) poročali raziskovalci iz več akademskih središč na Kitajskem. Učinek se zdi povezan predvsem z izgubo telesne teže.

Dvestodvajset preiskovancev s centralno debelostjo in nealkoholno zamastitvijo jeter so naključno razporedili v tri skupine. Skupina z intenzivno telesno aktivnostjo je v prvih šestih mesecih opravila 150 minut rekreativnega teka tedensko pri 65–80 % največje frekvence srčnega utripa, v drugih šestih mesecih pa 150 minut hitre hoje tedensko pri 45–55 % največje frekvence srčnega utripa, skupina z zmerno telesno aktivnostjo pa je vseh 12 mesecev opravljala 150 minut hitre hoje tedensko pri 45–55 % največje frekvence srčnega utripa. Kontrolna skupina ni opravljala dodatne telesne aktiv-

nosti. Glavno merilo učinkovitosti je bila sprememba vsebnosti trigliceridov v jetrih, kar so ocenili s protonsko magnetnoresonančno spektroskopijo po šestih in 12 mesecih.

Raziskavo je zaključilo nekaj manj kot 95 % preiskovancev. Vsebnost trigliceridov v jetrih se je v prvih šestih mesecih v skupini z intenzivno telesno aktivnostjo zmanjšala za povprečno 5,0 odstotne točke, v skupini z zmerno telesno aktivnostjo pa za povprečno 4,2 odstotne točke več kot v kontrolni skupini. Razlika glede na kontrolno skupino je bila statistično značilna, razlika med skupinama z vadbo pa ni imela statističnega pomena. Podobno so ugotovili tudi po 12 mesecih. Statistična analiza, v kateri so izločili vpliv zmanjšanja telesne teže, pa je pokazala, da so razlike v spremembi vsebnosti trigliceridov glede na kontrolno skupino izgubile statistični pomen.

Umrljivost bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 podobna kot umrljivost populacije

Diabetes Care, avgust 2016

V času pred intenzivnim zdravljenjem je bila umrljivost bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 večja od umrljivosti prebivalstva brez te bolezni. Ameriški raziskovalci so sodobne podatke o preživetju bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 pridobili s primerjavo specifičnih umrljivosti v raziskavi Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) in umrljivosti v celotni populaciji Združenih držav Amerike. Raziskava DCCT je v letih 1983–1993 primerjala koristi intenzivnega in konvencionalnega zdravljenja v povprečno 6,5 letih, raziskava EDIC pa je bila opazovalno nadaljevanje sledenja. Za analizo so bili po povprečno 27 letih sledenja na voljo podatki za 97,5 % od skupaj 1.441 bolnikov, vključenih v raziskavo DCCT.

Ob zaključku sledenja so bili bolniki stari povprečno 55 let in so imeli sladkorno bolezen povprečno 34 let. Umrlo je 125 bolnikov, glavni vzroki smrti so bili srčno-žilna

bolezen (23,2 %), rak (20 %) in zapleti sladkorne bolezni (11,2 %). V skupaj 39.082 bolnik-letih sledenja je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov 320 na 100.000 bolnik-let in ni preseгла pričakovane umrljivosti glede na celotno prebivalstvo (standardizirano razmerje umrljivosti 1,09; 95 % razpon zaupanja 0,92–1,30). Raziskovalci so ugotovili, da je bila umrljivost bolnikov iz intenzivno zdravljenih skupine številsko manjša kot v celotnem prebivalstvu (0,88; 0,67–1,16), umrljivost bolnikov iz konvencionalno zdravljenih skupine pa je bila statistično pomembno večja kot v celotnem prebivalstvu Združenih držav Amerike (1,31; 1,05–1,65). Umrljivost se je povečevala sorazmerno z naraščanjem povprečne vrednosti HbA1c, pri ženskah bolj kot pri moških, posebej pri vrednosti več kot 9 %.

Poročilo o raziskavi je bilo objavljeno v avgustovski številki revije *Diabetes Care* (*Diabetes Care*. 2016; 39: 1378–83.).

ESC 2016: srčna magnetna resonanca zmanjša pogostost nepotrebne angiografije pri bolnikih s sumom na koronarno bolezen srca

European Society of Cardiology, avgust 2016

Dokazi iz številnih raziskav kažejo, da večina bolnikov, ki išče zdravniško pomoč zaradi bolečine v prsih, nima pomembne zapore koronarnih arterij. Sodobne smernice utemljujejo obravnavo teh bolnikov glede na predtestno verjetnost, da gre za koronarno bolezen srca, kar po mnenju mnogih preceni tveganje in prispeva k večji uporabi invazivne koronarne angiografije. Raziskovalci iz šestih središč v Veliki Britaniji so zato v pragmatični randomizirani raziskavi primerjali tri pristope k obravnavi teh bolnikov z izhodiščno hipotezo, da bo s srčno magnetno resonanco vodena obravnavo zmanjšala pogostost nepotrebne invazivne koronarne angiografije v primerjavi z obravnavo po smernicah NICE in obravnavo glede na izvid perfuzijske scintigrafije srčne mišice. Ugotovitve so bile hkrati predstavljene na letošnjem kongresu Evropskega kardiološkega združenja v Rimu in v spletni izdaji revije JAMA (JAMA. 2016; 316 (10): 1037–38.).

Bolnike z bolečino v prsih in predtestno verjetnostjo za koronarno bolezen srca 10–90 % so v raziskavo vključili, če so bili stari vsaj 30 let in niso imeli zadržkov za morebiten koronarni revaskularizacijski poseg. Po naključnem izboru, v katerem so upoštevali demografske značilnosti in predtestno verjetnost, so jih v razmerju 2 : 2 : 1 razporedili za slikanje s srčno magnetno resonanco, slikanje s perfuzijsko scintigrafijo oz. obravnavo po smernicah NICE ter se o nadaljnjih diagnostičnih oz. terapevtskih korakih odločali glede na izvid. V raziskavo sta bila zajeta 1.202 bolnika s povprečno starostjo 56,3 leta. Bolniki so bili v ve-

liki večini belopolti, pri dveh tretjinah je šlo za neznačilno bolečino v prsih. Povprečna predtestna verjetnost za koronarno bolezen srca je bila približno 50 %.

V 12 mesecih po vključitvi v raziskavo so koronarno angiografijo opravili pri skupaj 22,0 % bolnikov; ta delež je bil 42,5 % v skupini, obravnavani po smernicah NICE, ter 17,7 % oz. 16,2 % v skupinah, obravnavanih glede na izvid srčne magnetne resonance oz. perfuzijske scintigrafije. Pogostost nepotrebne invazivne koronarne angiografije je bila po obravnavi po smernicah NICE 28,8 %, po obravnavi glede na izvide srčne magnetne resonance oz. perfuzijske scintigrafije pa 7,5 % oz. 7,1 %. Obravnavo glede na izvid slikanja s srčno magnetno resonanco je bila tako povezana s skoraj 80 % manjšo pogostostjo nepotrebne invazivne koronarne angiografije (razmerje obov 0,21; 95 % razpon zaupanja 0,12–0,34) v primerjavi z obravnavo po smernicah NICE, med pristopoma s srčno magnetno resonanco in s perfuzijsko scintigrafijo pa glede tega ni bilo statistično značilne razlike. Deleži bolnikov, pri katerih je obravnavo razkrila pomembno okvaro koronarnih arterij, so bili v vseh skupinah statistično enaki in v razponu od 8,7 % do 12,1 %. Pojavnost večjih srčno žilnih dogodkov v srednjem času sledenja 16 mesecev je bila 1,7–2,5 %, med skupinami tudi glede tega ni bilo statistično značilne razlike.

Dr. John Greenwood z Univerze v Leedsu, ki je predstavil izsledke na kongresu v Rimu, je v zaključku poudaril, da je pristop z začetno funkcijsko slikovno diagnostiko (srčna magnetna resonanca ali perfuzijska

scintigrafija) še posebej zmanjšal pogostost nepotrebne invazivne preiskave pri bolnikih z veliko (61–90 %) predtestno verjetnostjo za koronarno bolezen srca. Če je bila pred-

testna verjetnost majhna (manj kot 30 %), pa številska razlika v prid tem preiskavam v primerjavi z obravnavo po smernicah NICE ni imela statističnega pomena.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 1. avgusta do 31. oktobra 2016

Diplomanti medicine

Schincariol Michele	3.8.2016	Vrbinc Katja	15.9.2016
Tomšič Nina	4.8.2016	Čepar Metka	16.9.2016
Šemrov Aljaž	12.8.2016	Čugura Tanja	16.9.2016
Car Milan	15.8.2016	Kolenc Ana	16.9.2016
Kavtičnik Urška	23.8.2016	Čokelj Petra	19.9.2016
Kovačič Petra Brina	23.8.2016	Olas Kar Nina	19.9.2016
Fortunat Rok	24.8.2016	Černe Tanja	20.9.2016
Polenšek Lina	29.8.2016	Levstek Rajh Ana	20.9.2016
Valič Matej	31.8.2016	Muren Sara	20.9.2016
Andrejc Ana	1.9.2016	Rojko Maja	20.9.2016
Marolt Mateja	2.9.2016	Šatej Matija	20.9.2016
Petač Urška	2.9.2016	Treven Mirjam	20.9.2016
Vovk Pia	2.9.2016	Vušnik Špela	20.9.2016
Weiss Tereza	2.9.2016	Hrovat Janina	21.9.2016
Bajuk Vid	5.9.2016	Švegl Polona	21.9.2016
Cvetko Tea Terezija	5.9.2016	Grilj Veronika	22.9.2016
Legiša Jernej	5.9.2016	Leban Jure	22.9.2016
Polak Jure	5.9.2016	Peterlin Lara	22.9.2016
Rihtaršič Anja	5.9.2016	Mavrič Ajda	23.9.2016
Baraga Martin	6.9.2016	Tešić Kornelija	23.9.2016
Bobek Primož	6.9.2016	Čepin Urška	26.9.2016
Prunk Petra	6.9.2016	Lušicky Petra	26.9.2016
Boštjančič Sara	7.9.2016	Železnik Jernej	26.9.2016
Naglič Daša	8.9.2016	Kukovec Matjaž	27.9.2016
Gantar Nejc	9.9.2016	Lah Simona	27.9.2016
Zalaznik Mateja	9.9.2016	Majcen Igor	27.9.2016
Zabel Maja	12.9.2016	Vraničar Tina	27.9.2016
Križaj Domen	13.9.2016	Dobnik Andraž	28.9.2016
Ozimek Jure	13.9.2016	Miklavžin Nina	28.9.2016
Šmid Mina	13.9.2016	Miljković Elvis	28.9.2016
Colja Anja	14.9.2016	Pinter Eva	28.9.2016
Lapajne Luka	14.9.2016	Sosič Dejan	28.9.2016
Štupar Franci	14.9.2016	Lalić Dino	29.9.2016
Šuštar Aleks	14.9.2016	Lipnik Ana	29.9.2016
Vrhovec Jaka	14.9.2016	Makovec Samo	29.9.2016
Samec Barbara	15.9.2016	Peršuh Rijavec Martina	29.9.2016
Setnikar Gaja	15.9.2016	Zidanšek Špela	10.10.2016

Diplomanti dentalne medicine

Kapš Matic	22. 8. 2016	Hočevar Tjaša	14. 9. 2016
Tonkli Žiga	31. 8. 2016	Korenjak Manja	14. 9. 2016
Dovšak Tadej	2. 9. 2016	Virag Tamara	14. 9. 2016
Luin Polona	5. 9. 2016	Antonič Ana	16. 9. 2016
Povše Boris	5. 9. 2016	Blaščanin Danijela	16. 9. 2016
Šadl Tamara	6. 9. 2016	Debevec Aleksandra	16. 9. 2016
Željko Živa	6. 9. 2016	Košmrlj Tanja	16. 9. 2016
Samba Lea	7. 9. 2016	Prodnik Luka	16. 9. 2016
Kučič Alja	9. 9. 2016	Korošak Dušanka	21. 9. 2016
Mirt Tadej	9. 9. 2016	Skočir Melita	24. 10. 2016

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Štinek Sara	3. 8. 2016	Uplaznik Janja	7. 9. 2016
Potočnik Jure	22. 8. 2016	Plajnšek Simona	14. 9. 2016
Petrovčič Rok	24. 8. 2016	Puklavec Nina	14. 9. 2016
Parežnik Alja	30. 8. 2016	Tomše Miha	14. 9. 2016
Pliberšek Sara	31. 8. 2016	Čoh Špela	15. 9. 2016
Černela Dobruška	2. 9. 2016	Gomboc Robert	20. 9. 2016
Bratkovič Diana	5. 9. 2016	Paradiž Eva	21. 9. 2016
Jakolič Kaja	5. 9. 2016	Pribožič Lucija	26. 10. 2016

Navodila avtorjem

Medicinski razgledi so recenzirana strokovna revija z več kot 50-letno tradicijo, ki izhaja štirikrat letno. V reviji so objavljeni raziskovalni in pregledni članki z vseh področij biomedicinskih znanosti ter klinični primeri. Namen revije je ciljnemu bralstvu, predvsem študentom splošne in dentalne medicine ter družinskim zdravnikom v splošni praksi, v slovenskem jeziku posredovati najnovejša dognanja na področju biomedicine. S tem želimo pripomoči k napredku in uveljavljenosti slovenske biomedicinske znanosti. Cilj uredništva je objavljati kakovostne znanstvene prispevke, ne glede na vrsto in tematiko, pri čemer dajemo prednost raziskovalnim člankom in zanimivim kliničnim primerom iz prakse.

PRIPRAVA PRISPEVKA

Prispevki morajo biti pripravljani v skladu s priporočili, ki jih objavlja International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Priporočila so dostopna na <http://www.icmje.org/recommendations/>

Uredništvo sprejema samo prispevke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Izjemoma lahko uredništvo presodi, da v uredniški postopek sprejme že objavljen oz. podoben prispevek, za katerega je koristno, da doseže najširši krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka in zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen. Vse oddane prispevke uredništvo pregleda s programsko opremo za odkrivanje plagiatov. Dele prispevka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele), mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Jezik besedila

Zaželeno je, da so prispevki v slovenskem jeziku, pri čemer jih mora obvezno spremljati prevod izvlečka (angl. *abstract*) in ključnih besed (angl. *key words*) v angleščini.

Avtorstvo

Pogoji za avtorstvo so natančno opisani v priporočilih ICMJE, ključni pa so naslednji kriteriji:

- znatno sodelovanje pri zasnovi in oblikovanju prispevka oz. pri zbiranju, analizi in interpretaciji podatkov,
- zasnovanje osnutka prispevka oz. pregled vsebine le-tega,
- pregled in strinjanje s končno verzijo prispevka in
- strinjanje s prevzemom odgovornosti za prispevek in pripravljenost k razreševanju vseh vprašanj, povezanih z natančnostjo in integriteto prispevka.

Avtorji prispevka morajo izpolnjevati vse štiri zgoraj navedene kriterije. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu prispevka po oddaji prispevka uredništvu morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega prispevka.

Etična načela in navzkrižje interesov

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh ali živalih, mora biti v poglavju metode navedeno ustrezno soglasje pristojne komisije oz. ustanove, da je raziskava etično sprejemljiva in v skladu z načeli Helsinške deklaracije oz. ostalimi pomembnimi dokumenti, ki obravnavajo etičnost biomedicinskih raziskav. Za klinične študije (angl. *clinical trial*) je zaželeno registracija študije pri enem od javnih registrov, odobrenih s strani ICMJE, v skladu s standardi Svetovne zdravstvene organizacije. Več informacij,

vključno z definicijo klinične študije, je dostopnih na <http://www.who.int/ictrp/en/>

Obvezno je, da avtorji kliničnih primerov (angl. *case report*) pridobijo privolitev bolnikov (oz. če to ni mogoče, bližnjih svojcev) za objavo kliničnega primera. Privolitev ni potrebna le v primeru, če lahko avtorji prispevka zanesljivo zagotovijo, da istovetnost bolnika ni ugotovljiva.

Avtorji so uredništvu dolžni posredovati informacije o vseh (finančnih, osebnih, akademskih itd.) navzkrižjih interesov (angl. *conflict of interest*), ki bi lahko vplivala na objektivnost in verodostojnost prispevka.

Struktura prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisava naj bo Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Skupaj z naslovno stranjo in literaturo naj prispevek obsega največ 30 strani. Prispevek mora obvezno imeti naslovno stran, izvlečka in ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku ter seznam literature. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati in razprava. Pregledni članki in klinični primeri so lahko zasnovani drugače, pri čemer naj bo delitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna, obvezno pa morajo vsebovati uvod in zaključek.

Naslovna stran

Obsega naj naslov prispevka v slovenskem in angleškem jeziku, imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi, kontaktnim elektronskim naslovom ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je prispevek nastal. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedeni naj bodo viri finančnih sredstev, opreme, zdravil itd., potrebnih za izvedbo raziskave, in izjava avtorjev o možnih navzkrižjih interesov.

Izvleček in ključne besede

Druga stran naj obsega izvlečka v slovenskem in angleškem jeziku. Izvlečka naj obsegata od 150 do 250 besed. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran (izhodišča, metode, rezultati in zaključki), izvlečki ostalih prispevkov so nestrukturirani. V izvlečku naj bo predstavljen osnovni namen prispevka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine prispevka. Izvleček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Avtorji naj navedejo do sedem ključnih besed, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka.

Izhodišča, uvod

V izhodiščih (pri raziskovalnih člankih) oz. uvodu (pri preglednih člankih in kliničnih primerih) avtorji predstavijo temo prispevka v logičnem zaporedju, od širšega konteksta in trenutno veljavnih dejstev, do ožje opredeljenega specifičnega problema oz. novih spoznanj, ki jih želijo predstaviti v prispevku (t. i. struktura lijaka). Pri raziskovalnih člankih mora biti v izhodiščih jasno oblikovana hipoteza.

Metode

V poglavju metode avtorji opišejo protokol, s katerim so želeli razjasniti zastavljeni problem oz. potrditi hipotezo. Opis protokola mora biti dovolj natančen in temeljit, da bi bilo enako raziskavo možno ponoviti. Avtorji morajo navesti tip in proizvajalca opreme ter imena zdravilnih učinkovin, uporabljenih v raziskavi. Prav tako morajo navesti statistične metode in programsko opremo, ki je bila uporabljena za analizo podatkov. Obvezna je izjava o etični ustreznosti raziskave (več podrobnosti najdete v poglavju Etična načela in navzkrižje interesov).

Rezultati

V besedilu poglavja rezultati avtorji predstavijo glavne ugotovitve raziskave oz. odgovor na raziskovalno vprašanje, podrob-

ne podatke pa podajo v tabelah ali slikah. Avtorji se morajo izogibati podvajanju podatkov iz tabel ali slik v besedilu. P-vrednosti je treba podati najmanj na tri decimalke natančno.

Razprava, zaključek

Razprava ni namenjena ponovnemu navajanju rezultatov, temveč njihovi interpretaciji in primerjavi s sorodnimi objavami v literaturi. Treba je podati zaključek (pri preglednih člankih in kliničnih primerih naj bo to samostojno poglavje), kjer avtorji razpravljajo o uporabnosti in pomembnosti svojega prispevka ter možnih usmeritvah za prihodnje delo.

Tabele

Tabele naj bodo smiselno vstavljene v besedilo prispevka. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, na vsako tabelo se je treba sklicevati v besedilu. Nad tabelo sodi spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko tabele in kratek naslov, pojasnjene naj bodo tudi vse kratice, okrajšave in nstandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Slike sprejemamo samo v digitalni obliki in samo v kvaliteti, primerni za tisk (300 DPI). Sprejemamo slike v rastrskih zapisih (datoteke s končnicami .jpeg, .tiff, .png, .gif itd.) ali v vektorskem zapisu (datoteke s končnicami .ai, .eps, .cdr itd.). Preproste sheme lahko narišete tudi s pomočjo programskega paketa Microsoft Word®. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko ugotovi istovetnost bolnika, obvezno priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na vsako sliko se je treba sklicevati v besedilu prispevka. Slik ne vstavljajte le v besedilo prispevka, ampak jih posredujte tudi v samostojnih datotekah, poimeno-

nih z zaporedno številko slike in imenom prvega avtorja. Pod vsako sliko morate obvezno dodati spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika skupaj s spremnim besedilom mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave na sliki. Če imate kakršnekoli dvome glede kakovosti slik, se predhodno posvetujte z uredništvom.

Merske enote

V besedilu uporabljajte enote, ki so v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratice in okrajšave

V naslovih (pod)poglavij in izvlečkih naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, UZ, ZDA).

Literatura

Vsako navajanje trditve ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi številkami na koncu citirane trditve, pred piko oz. dvopičjem (t. i. Vancouvrski sistem citiranja). Reference naj bodo v besedilu oštevilčene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki jih navaja ameriška National Library of Medicine v vodiču Citing Medicine (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>), za pomoč pri citiranju imen revij priporočamo uporabo spletnega portala PubMed (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). V citatu navedite vse avtorje, le v primeru, da so avtorji več kot

trije, navedite le prve tri in pripišite et al. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Volumen s suplementom

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

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

Številka s suplementom

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Knjiga

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a handson guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Poglavje v knjigi

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management.* New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney.* 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Poročila s kongresov

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Pravne listine in zakoni

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Internetna stran

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Članek na internetu

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a casecontrol study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 347. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Knjiga na internetu

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Colum-

bus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Podatkovna baza na internetu

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. *FPR* [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kacmarek RM. *Advanced respiratory care* [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.

Meader CR, Pribor HC. *DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant* [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

Neobjavljeni prispevek

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ.* V tisku 2006.

ODDAJA PRISPEVKA

Prispevke in slike pošljite po elektronski pošti na naslov prispevki@medrazgl.si

V elektronskem sporočilu, s katerim odgovornemu uredniku oddajate prispevek, na kratko predstavite vsebino prispevka in pomembne nove ugotovitve v njem ter navedite korespondenčnega avtorja (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji.

Oddani prispevek mora obvezno spremljati izjava o avtorstvu in avtorskih pravicah, s katero potrjujete, da izpolnjujete kriterije ICMJE za avtorstvo prispevka in da se

strinjate s prenosom avtorskih pravic na Društvo Medicinski razgledi. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji in originalni izvod poslati po navadni pošti na naslov uredništva: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo objavili. Izjavo najdete na naši spletni strani: http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_izjava_o_avtorstvu.pdf

UREDNIŠKO DELO

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje ostalim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke, ter popravljen prispevek vrnejo avtorjem v pregled. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recen-

zent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Avtor pred objavo prispevka dobi na vpogled krtačne odtise (t. i. prve korekture), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Komentarje na krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da nimate pripomb.

Uredništvo pri svojem delu upošteva priporočila Committee on Publication Ethics (COPE), objavljena na <http://publication-ethics.org/>

Pri prispevkih, kjer je eden od avtorjev glavni urednik, odgovorni urednik, tehnični urednik ali član uredniškega odbora Medicinskih razgledov, se držimo priporočil COPE za zagotavljanje neodvisnega in preglednega uredniškega postopka.

Navodila avtorjem prispevkov so bila nazadnje posodobljena 23. 3. 2014. Navodila so dostopna na <http://www.medrazgl.si/>

Guidelines for Authors

Medicinski razgledi is a quarterly peer-reviewed scientific journal, which has been in continuous publication for over 50 years. It publishes research and review articles from all fields of biomedical sciences as well as clinical case reports. The scope of Medicinski razgledi is to offer its target readership, specifically medical and dental students as well as family doctors, information about the latest biomedical developments in Slovenian language and thus contribute to the advancement and recognition of Slovenian biomedicine. The aim of the editorial board is to publish good scientific manuscripts, regardless of topic and form, with a special emphasis on research articles and interesting clinical case reports.

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts must conform to the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The recommendations are available at <http://www.icmje.org/recommendations/>

Only manuscripts that have not already been submitted and will not be submitted elsewhere are accepted. It is at the editorial board's discretion to decide whether a duplicate or an overlapping publication might be justifiable due to the nature of the manuscript (e.g. clinical guidelines and recommendations, published with the intent of reaching the broadest audience possible). If such an exception is to be made, the authors have to notify the editorial board of a possible duplicate or an overlapping publication in advance and obtain the permission of the editor of the journal to which the manuscript was originally submitted. All submitted manuscripts will be analyzed with plagiarism detection soft-

ware. If a part of a submitted manuscript was taken from another publication (e.g. figures and tables), the authors must obtain copyright permission from the author of the original publication and its publisher.

Language

The preferred language of Medicinski razgledi is Slovenian. The abstract and key words should be submitted in both Slovenian and US English.

Authorship

As per ICMJE recommendations, determination of authorship is based on the following four criteria:

- substantial contributions to the conception or design of the manuscript; or the acquisition, analysis, or interpretation of data,
- drafting of the manuscript or critical revision for important intellectual content,
- final approval of the version to be published, and
- agreement to be accountable for all aspects of the manuscript in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the manuscript are appropriately investigated and resolved.

All designated authors of a manuscript should meet all aforementioned criteria for authorship. Participation in data acquisition alone is insufficient for manuscript authorship. Any changes in the authorship of the manuscript after submission have to be confirmed to the editorial board in writing by everyone listed as authors in the originally submitted manuscript.

Ethical considerations and conflicts of interest

Manuscripts based on research involving humans or animals must list under methods

the approval of an appropriate ethical review board which states that the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and other important documents pertaining to the ethics of biomedical research. Clinical trials should be registered in one of ICMJE-approved public trials registries in accordance with the World Health Organization standards; more information regarding clinical trial registration is available at <http://www.who.int/ictrp/en/>

It is mandatory for the authors of case reports to obtain permission from the patient (or, if that is not possible, close relatives) before submitting the case report. Permission is not required only if the authors can guarantee that the case cannot be identified.

Authors should disclose information on any possible conflict of interest (financial, personal, academic etc.) that could influence the objectivity and validity of the manuscript.

Organization of the manuscript

Manuscripts should be edited using Microsoft Word® or OpenOffice.org software and submitted as .doc or .docx files. The font should be Times New Roman, size 12 pt, with line spacing of 1.5 and margins of 2.5 cm. The length of the manuscript should not exceed 30 pages, including the first (title) page and references. The manuscript must contain a first page, abstracts and key words in Slovenian and English as well as a list of references. Research articles should have the following structure: introduction, methods, results and discussion. Review articles and case reports can be structured differently, but have to include an introduction and conclusions.

First (title) page

The first page should carry the article title in both Slovenian and English, full names of the authors (including their academic and

professional titles), contact e-mail and address of the institution, institute or clinic to which the work should be attributed. The title should be concise, descriptive and not affirmative (no sentences). Sources of financial support, equipment, drugs etc. should be stated along with the disclosure of conflicts of interest.

Abstract and key words

The second page should contain the abstracts in Slovenian and English. The abstracts should be between 150 and 250 words in length. Research article abstracts should have the following structure: backgrounds, methods, results and conclusions. Review article abstracts and case report abstracts should be unstructured. The purpose of the abstract is to present the aim of the manuscript while recapitulating the content. The abstract should not contain abbreviations. Authors must list up to seven key words, which summarize the content of the manuscript.

Introduction

The authors should present the problem in a brief, yet structured way, proceeding from the general, broad context and already known facts, to the problem itself and its solutions within the manuscript (the so-called funnel structure). In research articles, the introduction should contain a clear hypothesis.

Methods

The methods chapter should describe the protocol authors used to find an answer to a problem or to test the hypothesis. Protocol description should be precise enough to allow for the repeatability of the research. Authors have to state the type and manufacturer of the scientific equipment and chemicals used in the research. Methods and software used for statistical analysis have to be clearly described. The approval of relevant ethical committees must also be

stated (for more information see chapter Ethical considerations and conflicts of interest).

Results

The text of the results chapter should clearly state the main findings, with additional details provided in tables and figures. Authors should avoid repeating the data from the tables and figures in the text. They should provide exact P-values (at least three decimal places).

Discussion, conclusions

The purpose of the discussion is not to recapitulate results, but to interpret them and compare them with relevant existing publications. Conclusions (in review articles or in clinical case reports they should form a separate chapter), are intended for the authors to discuss the implications of their findings and possible considerations for future research.

Tables

Tables should be logically inserted into the text and sequentially numbered. Each table has to be referenced in the text of the manuscript. Tables should contain a title with the sequential number and an explanation of all the abbreviations and non-standard units used in the table.

Figures

Figures should be professionally designed or photographed and submitted in digital form and in print quality (300 DPI). Figures can be submitted as raster graphics (.jpeg, .tiff, .png, .gif etc.) or as vector graphics (.ai, .eps, .cdr etc.) Simple schemes can be created using Microsoft Word® software. Letters, numbers or symbols shown in the figures should be clear, uniform, and large enough to be readable once the figure is minimized. Figures from which the identity of the patient can be determined must be accompanied by written consent of the patient.

In the text, every figure has to be referenced. As well as being inserted into the appropriate place in the manuscript, figures should be also submitted as separate files, with file names containing the sequential number of the figure and the name of the first author of the manuscript. Legends under the figures should contain the sequential number, figure title and the information necessary for the understanding of figure content. Figures together with accompanying legends should be understandable without reading the body text. All abbreviations in the figures must be explained. If you have any doubts about the technical adequacy of figures, please consult the editorial board before submission.

Units of measurement

All units of measurement used in the manuscript should be stated using the International System of Units (SI).

Abbreviations

The chapter headings and abstracts should not contain abbreviations. All non-standard abbreviations should be explained in the following way: the term should be written in full the first time it appears in the text, followed by the abbreviation in parentheses. The exception to this rule are standard units of measurement and abbreviations (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, US, USA).

References

Every citation or fact stated in the text, figures or tables must be supported with a reference. References should be listed with sequential Arabic numbers in parentheses before the full stop or colon, written in italic formatting (so-called Vancouver citation style). The reference numbers included only in the figures and tables should follow the same sequence as in the text. The section listing all the references appearing

in the manuscript should be included at the end of the manuscript. Reference formatting described in the National Library of Medicine's Citing Medicine guide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>) should be used. Journal names should be abbreviated as on PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). The names of the first three referenced authors of the manuscript should be stated, followed by et al.

Examples of correct reference formatting:

Journal article

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Journal article with organization as author

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Journal article volume with supplement

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki-kijeji bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

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

Journal article issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Journal article with type of article indicated

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Book

Ahčan U. Prva pomoč: priručnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Chapter in a book

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management.* New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney.* 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Conference proceedings

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. *Proceedings*

of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Dissertations and theses, scientific reports

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Legal documents

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Web sites

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Journal articles on the internet

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after

femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Books on the internet

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Databases on the internet

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folk-med.ucla.edu/>

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

Kacmarek RM. *Advanced respiratory care* [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

Meader CR, Pribor HC. *DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant* [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: Med-Tech USA; 2002.

Forthcoming journal articles

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ*. V tisku 2006.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts and figures should be submitted via e-mail to prispevki@medrazgl.si

The submission should be accompanied by a Letter to the Editor stating the topic

and major findings of the manuscript along with corresponding author's information (full name, phone number and e-mail address).

All submitted manuscripts must be accompanied by the Authorship and Copyright Statement Form, with which the authors confirm that they fulfill the ICMJE criteria for manuscript authorship and that the copyright of all material published is vested in Društvo Medicinski razgledi. All authors must sign the statement form and send the original to the following address: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia. Accepted manuscripts will not be published until signed statements from all authors have been received. The Authorship and Copyright Statement Form is available at http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_statement_of_authorship.pdf

EDITORIAL WORK

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical

editing. The manuscripts are then returned to the authors and subsequently forwarded to peerreviewers. The peerreview process is confidential with neither the authors nor the peerreviewers being aware of each other's identity. Manuscripts are also proofread by readers for Slovenian and English. Before publication, authors receive page proofs. The authors must notify the editorial board of any print errors in the page proofs in three working days, as no further corrections are possible afterwards.

The editorial board conducts its work in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines, which are available at <http://publicationethics.org/>

Manuscripts which are co-authored by the editor-in-chief, editor, production editors or members of the editorial board are subject to COPE recommendations for an independent and unbiased editing.

Guidelines for manuscript authors were last updated on 23. 3. 2014 and are available at <http://www.medrazgl.si>

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11

E info@medrazgl.si

W www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Rok Kučan

MANAGING EDITOR

Hana Zavrtanik

PRODUCTION EDITORS

Valentina Ahac, Tjaša Gortnar,
Sara Kukman, Urban Neudauer

EDITORIAL BOARD

Tjaša Divjak, Matej Goričar, Kristina Jevnikar, Vanesa Koračin, Nik Krajnc, Irena Krapež, Klemen Lovšin, Andraž Nendl, Jure Puc, Lana Vodnik, Nika Vrabič

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

READER FOR ENGLISH

Kristijan Armeni

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Nonparel d. o. o.

FRONT COVER

Ajda Zelič

MEDICINSKI RAZGLEDI IS ABSTRACTED AND/OR INDEXED BY

Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica, Bowker International, Chemical Abstracts, Nutritional Abstracts

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, Ljubljana
Slovenian Research Agency

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 2,100 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2016

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without written permission from the publisher.



- 387 Editorial
- 389 Interventional Radiology – *Miloš Šurlan*
- 401 Computed Tomography-Guided Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy and Radiofrequency Ablation of Pulmonary Lesions – *Igor Kocijančič, Jernej Vidmar*
- 411 The Role of Interventional Radiology in the Management of Aortic Pathology – *Dimitrij Kuhelj*
- 419 The Role of Interventional Radiology in the Management of Peripheral Arterial Disease – *Dimitrij Kuhelj*
- 427 Percutaneous Portal Vein Embolization Before Right Hepatectomy – a Case Report – *Rok Dežman, Peter Popovič*
- 437 Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt – *Peter Popovič*
- 449 The Role of Radiology in Diagnostics and Treatment of Hepatocellular Carcinoma – *Peter Popovič*
- 467 Interventional Uroradiology – *Pavel Kavčič*
- 475 Percutaneous Interventional Procedures on the Musculoskeletal System – *Vladka Salapura*
- 487 Post-Authorization Efficacy and Safety Study of Treatment with Fixed-Dose Combination of Perindopril and Amlodipine (Amlessa®) in Patients with Arterial Hypertension and the Impact of Additional Risk Factors for Cardiovascular Diseases on Patient Compliance (COMPLIANT) – *Danica Rotar Pavlič, Teja Kitak, Breda Barbič-Žagar*
- 497 Diagnostic Challenge
- 501 Reports
- 503 News
- 515 List of Graduated Students
- 523 Guidelines for Authors