

CHIRURGIA POLSKA

**Numer 1–2, Tom 19
Rok 2017**

Polsko-Niemieckie Towarzystwo
Chirurgów Naczyniowych
Der Deutsch-Polnischen
Gefäßchirurgische Gesellschaft



Ocena stężeń kotyniny oraz wybranych wskaźników odpowiedzi zapalnej u pacjentów poddawanych zabiegom endarterektomii tętnic szyjnych

Assessment of cotinine levels and selected inflammatory markers in patients after carotid endarterectomy

Elżbieta Świętochowska, Paweł Kiczmer, Alicja Prawdzic Seńkowska, Daria Wziątek-Kuczmik, Zofia Ostrowska, Marek Motyka

Czy mikrozasorowość paliczków dystalnych kończyn górnych będąca przyczyną ich martwicy może być spowodowana planową chemioterapią?

If microembolisation of the distal part of fingers upper extremities after chemotherapy might be a reason of necrosis?

Damian Ziaja, Mariola Sznajka, Tomasz Gul, Krzysztof Ziaja, Michał Tkocz, Jerzy Chudek

Wyciąg z ruszczyka kolczastego w leczeniu przewlekłej choroby żyłnej

Ruscus aculeatus extract in the therapy of chronic venous disorders

Jerzy Chudek, Damian Ziaja

Przypadki niedrożności żółciowej jelita cienkiego w materiale własnym Oddziału Chirurgicznego Szpitala Ogólnego w Wysokiem Mazowieckiem

Cases of gallstone ileus

Magdalena Ćwiklińska-Dworakowska, Jarosław Szymczuk

Endoluminalne zaopatrzenie jatrogennej perforacji powstałej w przebiegu dyssekcji podśluzówkowej guza esicy — opis przypadku

Endoluminal treatment of an iatrogenic colon perforation after ESD of a sigmoid tumor

— case report

Tomasz Klimczak, Jerzy Klimczak, Piotr Jurałowicz

Wewnątrznaczyniowa obliteracja pierwotnych i wtórnych guzów wątroby u chorych zdyskwalifikowanych do leczenia operacyjnego (doniesienie wstępne)

Intravascular obliteration of primary and secondary liver tumors in patients disqualified for surgery (preliminary report)

Damian Ziaja, Mariola Sznajka, Robert Kwiatkowski, Arkadiusz Leszczyna, Jacek Kostyra, Krzysztof Ziaja, Tomasz Gul, Wacław Kuczmik

Przetoka kałowa odbytniczo-skórna jako powikłanie niskiej przedniej resekcji z powodu raka odbytnicy i radioterapii

Fecal recto-cutaneous fistula as a complication of low anterior resection and radiation

Małgorzata Karolina Polańska-Pfacht, Justyna Smaga, Grzegorz Kulik, Jerzy Alojzy Polański

Przypadek raka pęcherzyka żółciowego — materiał własny

Case of gallbladder adenocarcinoma in own material

Magdalena Ćwiklińska-Dworakowska, Jarosław Szymczuk, Grzegorz Pogorzelski

CHIRURGIA POLSKA

Numer 1–2, Tom 19
Rok 2017

POLISH SURGERY

Number 1–2, Volume 19
Year 2017

www.chirurgia.med.pl

Redaktorzy Naczelni/Editors-in-Chief Wacław Kuczmik, Tomasz Urbanek (Katowice)

Zastępca Redaktora Naczelnego/Vice-Editor-in-Chief Walerian Staszkiwicz (Warszawa), Piotr Szyber (Wrocław)

Komitet Naukowy/Scientific Committee

Andrzej Bochenek (Katowice, Polska), Andrzej Borówka (Warszawa, Polska), Jeffrey P. Carpenter (Philadelphia, Stany Zjednoczone), Lucien D. Castellani (Tours, Francja), Fausto Castriota (Catignola, Włochy), Andrzej Dorobisz (Wrocław, Polska), Leandro Gennari (Rozzano/Milano, Włochy), Andrzej Górecki (Warszawa, Polska), Andreas Gussmann (Bad Saarow, Niemcy), Wolfgang Hepp (Hann, Niemcy), Arkadiusz Jawień (Bydgoszcz, Polska), Piotr Kasprzak (Regensburg, Niemcy), Igor Kobza (Lwów, Ukraina), Karl Lutz Lauterjung (München, Niemcy), Marek Maruszyński (Warszawa, Polska), Alfred Jerzy Meissner (Warszawa, Polska), Grzegorz Namysłowski (Zabrze, Polska), Attilio Odero (Pavia, Włochy), Jerzy Polański (Warszawa), Vincent Riambau (Barcelona, Hiszpania), Marek Rudnicki (Chicago, Stany Zjednoczone), Friedrich Wilhelm Schildberg (München, Niemcy), Claudio Schönholz (Charleston, Stany Zjednoczone), Małgorzata Szczerbo-Trojanowska (Lublin, Polska), Martin Storck (Karlsruhe, Niemcy), Eric L.G. Verhoeven (Groningen, Holandia), Jerzy Walecki (Warszawa, Polska), Jerzy August Wesolowski (Warszawa, Polska), Marian Zembala (Zabrze, Polska),

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji
Opinions presented in the articles not necessarily represent the opinions of the Editors

Chirurgia Polska (ISSN 1507–5524) jest czasopismem wydawanym przez „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk,
tel.: (58) 320–94–94, faks: 320–94–60
e-mail: viamedica@viamedica.pl, dim@viamedica.pl
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl

Redakcja „Chirurgii Polskiej”

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyni, Angiologii i Flebologii
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice
tel./faks: (32) 353–95–93

Reklamy: należy kontaktować się z Via Medica,
Dział Reklam, ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk,
tel.: (58) 320 94 52; e-mail: dsk@viamedica.pl

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce.
Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/cp/about/legalNote>

Objęte międzynarodową rejestracją w EMBASE oraz Scopus. Ocena pisma w rankingu Index Copernicus (84,92)

Chirurgia Polska (ISSN 1507–5524) is published by Via Medica,
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, Poland,
tel: (+48 58) 320–94–94, fax: (+48 58) 320–94–60
e-mail: viamedica@viamedica.pl, dim@viamedica.pl
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl

Editorial Office of “Polish Surgery”

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyni, Angiologii i Flebologii
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice (Poland)
tel/fax: (+48 32) 353–53–93

Advertising: For details on media opportunities within this journal please contact the advertising/sales department,
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel: (+48 58) 320 94 52;
e-mail: dsk@viamedica.pl

All rights reserved, including translation into foreign languages. No part of this periodical, either text or illustration, may be used in any form whatsoever. It is particularly forbidden for any part of this material to be copied or translated into a mechanical or electronic language and also to be recorded in whatever form, stored in any kind of retrieval system or transmitted, whether in an electronic or mechanical form or with the aid of photocopying, microfilm, recording, scanning or in any other form, without the prior written permission of the publisher. The rights of the publisher are protected by national copyright laws and by international conventions, and their violation will be punishable by penal sanctions.

Legal note: <http://czasopisma.viamedica.pl/cp/about/legalNote>

Indexed in EMBASE, Scopus and Index Copernicus

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego: 8 pkt.
Za prenumeratę czasopisma Chirurgia Polska przysługuje 5 pkt edukacyjnych*

*na podstawie rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów (Dz.U. 04.231.2326 z dnia 22 października 2004 r.)



SPIS TREŚCI

■ PRACE ORYGINALNE

Ocena stężeń kotyniny oraz wybranych wskaźników odpowiedzi zapalnej u pacjentów poddawanych zabiegom endarterektomii tętnic szyjnych

Elżbieta Świętochowska, Paweł Kiczmer, Alicja Prawdzic Seńkowska, Daria Wziątek-Kuczmik, Zofia Ostrowska, Marek Motyka1

Czy mikrozatorowość paliczków dystalnych kończyn górnych będąca przyczyną ich martwicy może być spowodowana planową chemioterapią?

Damian Ziaja, Mariola Sznapka, Tomasz Gul, Krzysztof Ziaja, Michał Tkocz, Jerzy Chudek7

■ PRACE POGLĄDOWE

Wyciąg z ruszyczka kolczastego w leczeniu przewlekłej choroby żyłnej

Jerzy Chudek, Damian Ziaja13

■ PRACE KAZUISTYCZNE

Przypadki niedrożności żółciowej jelita cienkiego w materiale własnym Oddziału Chirurgicznego Szpitala Ogólnego w Wysokiem Mazowieckiem

Magdalena Ćwiklińska-Dworakowska, Jarosław Szymczuk18

Endoluminalne zaopatrzenie jatrogennej perforacji powstałej w przebiegu dyssekcji podśluzówkowej guza esicy — opis przypadku

Tomasz Klimczak, Jerzy Klimczak, Piotr Jurałowicz22

Wewnątrznaczyniowa obliteracja pierwotnych i wtórnych guzów wątroby u chorych zdyskwalifikowanych do leczenia operacyjnego (doniesienie wstępne)

Damian Ziaja, Mariola Sznapka, Robert Kwiatkowski, Arkadiusz Leszczyna, Jacek Kostyra, Krzysztof Ziaja, Tomasz Gul, Wacław Kuczmik28

Przetoka kałowa odbytniczo-skórna jako powikłanie niskiej przedniej resekcji z powodu raka odbytnicy i radioterapii

Małgorzata Karolina Polańska-Płachta, Justyna Smaga, Grzegorz Kulik, Jerzy Alojzy Polański36

Przypadek raka pęcherzyka żółciowego — materiał własny

Magdalena Ćwiklińska-Dworakowska, Jarosław Szymczuk, Grzegorz Pogorzelski41

CONTENTS

■ ORIGINAL ARTICLES

Assessment of cotinine levels and selected inflammatory markers in patients after carotid endarterectomy

Elżbieta Świętochowska, Paweł Kiczmer, Alicja Prawdzic Seńkowska, Daria Wziątek-Kuczmik, Zofia Ostrowska, Marek Motyka1

If microembolisation of the distal part of fingers upper extremities after chemotherapy might be a reason of necrosis?

Damian Ziaja, Mariola Sznepka, Tomasz Gul, Krzysztof Ziaja, Michał Tkocz, Jerzy Chudek7

■ REVIEW ARTICLES

Ruscus aculeatus extract in the therapy of chronic venous disorders

Jerzy Chudek, Damian Ziaja13

■ CASE REPORTS

Cases of gallstone ileus

Magdalena Ćwiklińska-Dworakowska, Jarosław Szymczuk18

Endoluminal treatment of an iatrogenic colon perforation after ESD of a sigmoid tumor — case report

Tomasz Klimczak, Jerzy Klimczak, Piotr Jurałowicz22

Intravascular obliteration of primary and secondary liver tumors in patients disqualified for surgery (preliminary report)

Damian Ziaja, Mariola Sznepka, Robert Kwiatkowski, Arkadiusz Leszczyna, Jacek Kostyra, Krzysztof Ziaja, Tomasz Gul, Waclaw Kuczmik28

Fecal recto-cutaneous fistula as a complication of low anterior resection and radiation

Małgorzata Karolina Polańska-Płachta, Justyna Smaga, Grzegorz Kulik, Jerzy Alojzy Polański36

Case of gallbladder adenocarcinoma in own material

Magdalena Ćwiklińska-Dworakowska, Jarosław Szymczuk, Grzegorz Pogorzelski41

Ocena stężeń kotyniny oraz wybranych wskaźników odpowiedzi zapalnej u pacjentów poddawanych zabiegom endarterektomii tętnic szyjnych

Assessment of cotinine levels and selected inflammatory markers in patients after carotid endarterectomy

Elżbieta Świętochowska¹, Paweł Kiczmer¹, Alicja Prawdzic Seńkowska¹, Daria Wziątek-Kuczmik², Zofia Ostrowska¹, Marek Motyka³

¹Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (Department of Medical and Molecular Biology, Medical University of Silesia, Zabrze, Poland)

²Katedra Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej i Chirurgii Stomatologicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (Department of Craniomaxillofacial Surgery, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

³Poradnie Specjalistyczne Angiomed w Bytomiu (Angiomed Clinic, Bytom, Poland)

Streszczenie

Choroby krążenia są główną przyczyną zgonów w krajach zachodnich. Zaburzenia te są najczęściej wywołane przez zmiany miażdżycowe. Miażdżycy jest długotrwałym i złożonym procesem, w którym biorą udział zarówno składniki gospodarki lipidowej, odpowiedzi immunologicznej, jak i środowiskowe, takie jak palenie tytoniu. Celem pracy była ocena wpływu ekspozycji na dym tytoniowy na wybrane parametry (lipoproteiny, TGF- β 1, MPO) związane z patogenezą miażdżycy u pacjentów poddanych zabiegowi endarterektomii, z powodu zmniejszonej drożności tętnic szyjnych. Przebadano 92 osoby w wieku 47–82 lat. Ekspozycję na dym tytoniowy oceniono za pomocą oznaczenia we krwi kotyniny. Nie zaobserwowano różnic w stopniu zwężenia tętnic, jak i stężeniach w surowicy krwi LDL, HDL, triglicerydów, Lp(a) oraz cholesterolu całkowitego między palaczami a osobami niepalącymi. Stężenie TGF- β 1 było wyższe u osób niepalących. Wśród osób palących stężenie kotyniny korelowało w stopniu istotnym ze stężeniem MPO ($p < 0,05$). Podsumowując, palenie tytoniu nasila proces zapalny oraz proliferację mięśniówki gładkiej tętnic szyjnych, przyczyniając się do rozwoju miażdżycy.

Słowa kluczowe: endarterektomia, TGF- β 1, nikotynizm

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 1–6

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the leading mortality cause in western society. The main role in CVD development is played by atherosclerosis. Atherosclerosis is a long and complex process, in which are involved both lipid and immune system components, as well as environmental factors such as tobacco smoking. The aim of the study was to evaluate the influence of tobacco smoke exposure on parameters (lipoproteins, TGF- β 1, MPO) associated with pathogenesis of atherosclerosis in patients undergoing carotid endarterectomy as a result of carotid artery stenosis. The study included 92 patients at the age of 47–82. Tobacco exposure was assessed according to cotinine blood level. No differences in the level of stenosis and concentration in serum of LDL, HDL, triglycerides, Lp(a) and total cholesterol were observed between the smokers and non-smokers. TGF- β 1 concentration was higher in non-smoking patients. Among smokers, cotinine level was correlated with MPO concentration ($p < 0.05$). To conclude, tobacco smoking stimulates the inflammatory process and smooth muscle proliferation in the wall of carotid artery leading to atherogenesis.

Key words: endarterectomy, TGF- β 1, nicotine abuse

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 1–6

Wstęp

Choroby krążenia są najczęstszą przyczyną zgonu w krajach zachodnich. Pośród przyczyn zgonów sercowo-naczyniowych przodują te, u podłoża których znajdują się zmiany miażdżycowe, między innymi zawały serca oraz zmiany niedokrwienne ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Pierwsze opisy powstawania zmian miażdżycowych pochodzą z końca XIX wieku [1, 2].

Obecnie uznaje się miażdżycę za wynik długotrwałej odpowiedzi obronnej na uszkodzenie śródbłonna i ściany naczyniowej z udziałem czynników wzrostowych oraz produktów oksydacji lipidów frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) [2, 3]. Pierwszym etapem choroby jest dysfunkcja śródbłonna, która wiąże się z migracją komórek odpornościowych oraz nasiloną agregacją płytek. Towarzyszy temu odkładanie się w przestrzeni podśródbłonkowej LDL [2, 3], które zatrzymywane są na proteoglikanach [4]. Wskutek nadmiernego nagromadzenia lipoprotein obecne w intymie makrofagi nie są w stanie dostatecznie szybko ich pochłoniąć, a wydzielane przez nie reaktywne form tlenu powodują peroksydację lipidów [5]. Dochodzi więc do modyfikacji zalegających LDL, który to proces dodatkowo nasila wystąpienie stanu zapalnego [6, 7]. Towarzyszy temu spadek syntezy tlenu azotu, pełniącego rolę przeciwzapalną i wazodylatacyjną [8]. Zmodyfikowane LDL są następnie wyłapywane przez receptory zmiatające makrofagów [9], te zaś wskutek przeładowania ulegają stopniowo przemianie w komórki piankowe [10]. Część makrofagów nie podlega jednak przemianie, przez co jest w stanie zaprezentować antygeny limfocytom T, które produkują różne czynniki odpowiadające za dalszy przebieg procesu poprzez między innymi nasilenie stanu zapalnego oraz indukcję proliferacji komórek mięśni gładkich [11, 12].

Współistnienie wymienionych mechanizmów doprowadza do wytworzenia blaszki miażdżycowej [11], która zmniejsza podatność ściany naczynia i prowadzi do zwężenia jego światła.

Jednym z czynników hamujących proces miażdżycowy jest działający przeciwzapalnie transformujący czynnik wzrostu (TGF- β , *transforming growth factor* β), cytokina wydzielana przez limfocyty T-regulatorowe (Treg).

W zdrowych naczyniach, TGF- β 1 hamuje proliferację komórek nabłonkowych oraz komórek mięśni gładkich, przy czym stymuluje ich różnicowanie się [12–14]. Dodatkowo nasila proces apoptozy, aby zapobiec gromadzeniu się nadmiernej liczby komórek, równolegle hamując ekspresję cytokin prozapalnych oraz cząsteczek adhezyjnych na powierzchni naczyń [13, 15, 16]. Większość osoczowego TGF- β 1 pochodzi z ziarnistości płytek krwi. TGF- β 1 jest czynnikiem antyfibrynolitycznym i wzmaga proces naprawy naczyń indukowany przez trombocyty [17, 18].

W początkowym stadium miażdżycy TGF- β 1 działa antyaterogennie. Zapobiega on nadmiernej akumulacji komórek mięśni gładkich w warstwie wewnętrznej naczyń oraz chroni przed pęknięciem blaszki miażdżycowej, pobudzając zarówno syntezę substancji pozakomórkowej,

jak i naprawę tkanki [19, 20]. Co więcej, działa przeciwzapalnie poprzez stymulację funkcji limfocytów Th3 oraz Treg [21].

Na późniejszym etapie choroby TGF- β 1 wykazuje właściwości czynnika proaterogennego [Redondo] [22]. Zwiększa on ilość substancji pozakomórkowej i indukuje patologiczną przebudowę naczyń [23, 24]. W procesie miażdżycy komórki stają się niewrażliwe na szlaki sygnałowe TGF- β 1, ze względu na jego zmniejszoną aktywację oraz zmniejszenie ekspresji jego receptora i białek Smad — czynników transkrypcyjnych regulowanych przez TGF- β 1 [25, 26].

Ważnym elementem procesu miażdżycowego jest mieloperoksydaza (MPO, *myeloperoxidase*) — enzym należący do peroksydaz hemowych. Katalizuje ona reakcję powstawania kwasu podchlorawego, działając bakterio-bójczo i przeciwwirusowo. Enzym ten jest gromadzony w ziarnistościach azurofilnych leukocytów [27]. Działanie MPO prowadzi do powstawania różnego rodzaju reaktywnych form tlenu, które mogą również uszkadzać tkankę gospodarza, poprzez peroksydację lipidów błonowych oraz modyfikację posttranslacyjną białek [27, 28].

Mieloperoksydaza katalizuje proces oksydacji cholesterolu frakcji LDL *in vivo* oraz tworzenia silniej aterogennych form w obrębie ściany tętnicy [29, 30]. Uważa się, że MPO odpowiada za erozję blaszki miażdżycowej [31].

Istotnym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób krążenia jest palenie tytoniu [32, 33]. Obecne w dymie wolne rodniki sprzyjają peroksydacji lipidów [34, 35]. Ekspozycja na dym tytoniowy koreluje ponadto z procesami patologicznymi w ścianach naczyń, przebiegających z pojawieniem się stanu zapalnego i zwiększeniem aktywności metaloproteinaz [36], a także zwiększeniem ekspresji molekuł adhezyjnych, takich jak VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) [37]. Palenie tytoniu obniża też stężenie tlenu azotu, który odpowiedzialny jest za wazodylatację i hamowanie odpowiedzi zapalnej [8].

Celem pracy była ocena wpływu ekspozycji na dym tytoniowy na wybrane parametry związane z patogenezą miażdżycy u pacjentów poddanych zabiegowi endarterektomii, z powodu zmniejszonej drożności tętnic szyjnych.

Ekspozycję na dym tytoniowy oceniono za pomocą oznaczenia w surowicy krwi kotyniny, głównego metabolitu nikotyny w organizmie ludzkim, którego stężenie uznawane jest za wiarygodny marker narażenia na dym tytoniowy. Do przebadanych parametrów należały krążące we krwi lipoproteiny, TGF- β 1, MPO.

Materiały i metody

Badanie objęło 92 osoby w wieku od 47 do 82 lat. Pacjenci byli hospitalizowani w latach 2005–2009 w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej w Bytomiu, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach z powodu zwężenia tętnic szyjnych wewnętrznych. Pacjenci zakwalifikowani do zabiegu operacyjnego udroźnienia zwężeń miażdżycowo zmienionych tętnic szyjnych byli diagnozowani na podstawie wywiadu, wyników badania klinicznego,

Tabela I. Ogólna charakterystyka grupy badanej. Normalność oceniono za pomocą testu W Shapiro-Wilka, rozkład normalny w zmiennej wiek, pozostałe zmienne — rozkład inny niż normalny

	K (n = 15 (16,3%))	M (n = 77 (83,7%))	Razem (n = 92 (100%))
Wiek	65,6 (6,24)	65,40 (6,12)	65,43 (6,11)
BMI	21,94 (21,22–25,34)	26,87 (25,25–28,09)	26,50 (24,62–28,09)
Kotynina	6,2 (4,6–10,1)	91,2 (7,8–141,7)	64,3 (6,2–136,5)
Akt. palacz	3 (20 %)	46 (59,7%)	49 (53,3%)

neurologicznego, okulistycznego oraz badania ultrasonograficznego z podwójnym obrazowaniem. Chirurgiczne udrażnianie zwożeń tętnic szyjnych wewnętrznych (endarterektomia szyjna) wykonywano u chorych z objawami niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz bez tych objawów jako przygotowanie do innego planowanego zabiegu operacyjnego. Charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do badania przedstawiono w tabeli I.

U wszystkich biorących udział w badaniach wykluczono proces zapalny. Osoby, które zostały zakwalifikowane do badań, zostały poinformowane o charakterze i celu badań, a swoją zgodę wyraziły pisemnie na odpowiednich formularzach i zgodnie z zaleceniami Komisji Bioetycznej.

Projekt badań został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach nr NN-013-94/II/01/05. Program badawczy został sfinansowany przez Komitet Badań Naukowych — grant 1419/B/PO1/2007/33 oraz Śląski Uniwersytet Medyczny i zrealizowany w latach 2005–2009.

Krew pobierano na czczo w godzinach porannych. Po odwirowaniu surowicy i osocze zamrażano w temperaturze -75°C .

Wszystkie oznaczenia biochemiczne wykonano w Katedrze i Zakładzie Biologii Medycznej i Molekularnej w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

U badanych wykonano oznaczenie cholesterolu całkowitego i triacylogliceroli metodami enzymatycznymi (Cormay, Polska). Stężenia HDL (*high density lipoprotein*) i LDL oznaczono metodami bezpośrednimi (Randox, UK) na autoanalyzerze Lumen. Stężenie Lp(a) oznaczono metodą immunoturbidymetryczną. Stężenie kotyniny w surowicy krwi oznaczono metodą ELISA przy użyciu zestawu firmy Salimetrics (USA). Ocenę stężeń transformującego czynnika wzrostu β_1 (TGF- β_1) oraz mieloperoksydazy wykonano metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) przy użyciu komercyjnych zestawów firmy Quantikine Immunoassay, R&D Systems, USA.

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu oprogramowania STATISTICA 12.5 (STATSOFT). Dane zaprezentowano jako średnią \pm odchylenie standardowe dla zmiennych o rozkładzie normalnym oraz medianę z rozstępem kwartylowym w przypadku innego rozkładu. Normalność badano testem W Shapiro-Wilka. Porównanie badanych zmiennych przeprowadzono z zastosowaniem testu t dla danych parametrycznych oraz U-Manna-Whitneya dla danych o rozkładzie innym niż normalny.

Tabela II. Stężenia badanych substancji wśród palaczy i niepalących

	Palacze (n = 49)	Niepalący (n = 43)	p
Wiek	64,35 (6,39)	66,67 (5,58)	0,07
Kotynina [ng/ml]	134,6 (119,8–151,2)	6,2 (4,7–8,5)	< 0,05
HDL [mg/dl]	44 (41–48)	46 (42–48)	> 0,05
TCh [mg/dl]	246 (229–265)	251 (232–266)	> 0,05
LDL [mg/dl]	171 (157–178)	170 (157–179)	> 0,05
TG [mg/dl]	172 (158–189)	167 (154–190)	> 0,05
Lp(a) [mg/dl]	17,1 (10,8–19,2)	17,4 (12,8–19,1)	> 0,05
TGF β 1 [pg/ml]	40,23 (39,13–42,56)	48,39 (39,32–56,6)	< 0,05
MPO [ng/ml]	59,47 (58,11–84,51)	58,82 (53,99–73,22)	> 0,05

Tabela III. Korelacje stężeń wybranych substancji ze stężeniem kotyniny wśród niepalących oraz palaczy. Wartości istotne statystycznie pogrubiono. *Korelacja między kotyniną a TGF- β 1 okazała się granicznie istotna ($p = 0,06$)

Akt palacz	Kotynina	
	+	–
MPO	0,357852	–0,058661
TGF- β 1	–0,266840*	–0,006572

Korelacje obliczono z zastosowaniem współczynnika korelacji rang Spearmana.

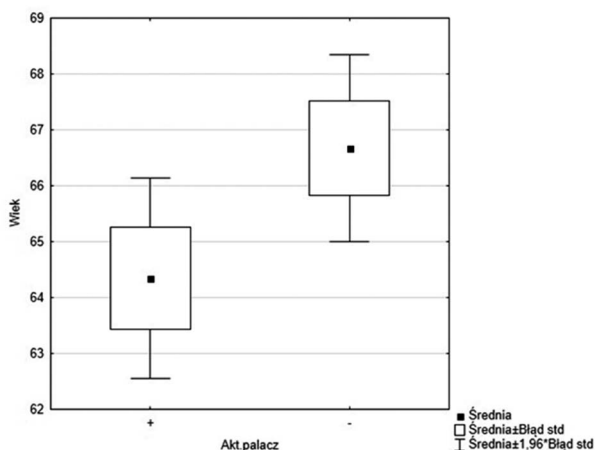
Wyniki

Nie zaobserwowano różnic w stopniu zwężenia tętnic między palaczami a osobami niepalącymi. Stężenie kotyniny w surowicy krwi wśród palaczy było istotnie wyższe niż wśród osób niepalących. Istotnie wyższe okazało się stężenie TGF- β 1 u osób niepalących. Nie zaobserwowano istotnych różnic w stężeniach LDL, HDL, triglicerydów, Lp(a) ani cholesterolu całkowitego w zależności od grupy. Wśród osób palących stężenie kotyniny okazało się korelować w stopniu istotnym ze stężeniem MPO ($p < 0,05$). Podobnej zależności nie zaobserwowano wśród osób niepalących. Granicznie istotną korelację zaobserwowano między stężeniem kotyniny a TGF- β 1 ($p = 0,06$). Średni wiek aktywnych palaczy w grupie badanej jest granicznie istotnie niższy niż osób niepalących ($p = 0,06$).

Dyskusja

Miażdżycę tętnic szyjnych jest najczęstszą przyczyną powikłań niedokrwienych ośrodkowego układu nerwowego, prowadzących nieraz do inwalidztwa lub śmierci pacjenta. Istnieje wiele czynników modyfikowalnych oraz niemodyfikowalnych. Do czynników niemodyfikowalnych należą wiek, płeć oraz uwarunkowania genetyczne, do modyfikowalnych z kolei zalicza się między innymi otyłość, zwiększone stężenie LDL, niskie stężenia HDL oraz palenie tytoniu [38].

Uzależnienie od tytoniu zasługuje na szczególną uwagę. Dym tytoniowy zawiera szereg toksycznych substan-



Rycina 1. Średni wiek pacjentów w zależności od stosowania papierosów. Dane przedstawiono jako średnie z SD, wąsy oznaczają 1,96* SD

cji, przyczyniających się do rozwoju między innymi chorób płuc, krążenia oraz nowotworów złośliwych. Palenie przyczynia się do nasilenia uszkodzeń i stanu zapalnego w obrębie śródbłonna, stanowiących pierwszy etap rozwoju blaszki miażdżycowej [39]. Ponadto palenie przyczynia się do niekorzystnych zmian stężeń lipoprotein w osoczu, prowadząc do wzrostu frakcji LDL oraz spadku stężeń HDL [37]. Wyższe stężenie LDL sprzyja jego agregacji w warstwie podśródbłonkowej, gdzie następnie jest wyłapywany przez receptory wymiatające makrofagów. Nadmiar LDL prowadzi do przesylenia tego mechanizmu i zalegania LDL w ścianie naczynia. Pod wpływem wydzielanych przez makrofagi oraz leukocyty reaktywnych form tlenu następuje peroksydacja lipidów, w której istotną rolę odgrywa enzym MPO, odpowiadający za powstawanie reaktywnych form tlenu w warunkach odpowiedzi zapalnej.

W niniejszym badaniu zaobserwowano istotną statystycznie korelację stężenia MPO z kotyniną. Podobna zależność była już opisywana przez innych autorów [40]. U podłoża tej zależności leży fakt, że palenie tytoniu przyczynia się do wzrostu uszkodzeń śródbłonna, co w konsekwencji prowadzi do nasilenia reakcji zapalnej i wzrostu stężeń MPO, co przyczynia się do przyspieszenia procesu tworzenia blaszki miażdżycowej.

Dalszym etapem powstawania blaszki miażdżycowej jest prezentacja przez makrofagi antygenów powstałych w procesie peroksydacji lipidów, co doprowadza do migracji limfocytów T wydzielających różne czynniki nasilające odpowiedź zapalną oraz stymulujących proliferację mięśniówki gładkiej naczynia [41]. Jedną z substancji wydzielanych przez limfocyty T (konkretnie T-regulacyjne) jest TGF-β1. Wykazuje on w przebiegu miażdżycy zróżnicowane działanie. W stężeniach niskich stymuluje on proliferację, z kolei w wysokich staje się jej inhibitorem. Uważa się, że we wczesnej fazie zmian miażdżycowych wysokie stężenia TGF-β1 wykazują działanie protekcyjne na ścianę naczynia, natomiast obserwacje kliniczne wskazują na związek jego obniżenia z postępowaniem choroby [22].

Zaobserwowano istotnie niższe stężenie TGF-β1 wśród osób palących w porównaniu z niepalącymi. Podobne wyniki obserwowali dotychczas inni autorzy. Stężenie TGF-β1 ujemnie korelowało ze stężeniem kotyniny w stopniu granicznie istotnym ($p = 0,06$). Podobne wyniki były dotychczas obserwowane przez innych autorów [42, 43]. Funkcja fizjologiczna TGF-β1 jest zależna od jego stężenia.

Granicznie istotna okazała się różnica wieku pacjentów palących i niepalących. Za wcześniejszym wystąpieniem objawów choroby u palaczy przemawiają opisywane powyżej mechanizmy przyspieszania przez substancje dymu tytoniowego przebiegu zmian miażdżycowych. Pacjenci palący charakteryzują się niższym stężeniem TGF-β1, co wskazuje na bardziej nasilony proces proliferacji mięśniówki gładkiej, ponadto stężenie TGF-β1 w stopniu granicznie istotnym koreluje z osoczym stężeniem kotyniny, co przemawia za związkiem wydzielania TGF-β1 z liczbą wypalanych papierosów.

Podsumowując, palenie tytoniu przyczynia się do szybszego przebiegu i wystąpienia objawów klinicznych miażdżycy tętnic szyjnych poprzez nasilenie procesu zapalnego w obrębie śródbłonna oraz proliferacji mięśniówki gładkiej.

Piśmiennictwo

1. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2003; 10(2): 63–71, doi: [10.5551/jat.10.63](https://doi.org/10.5551/jat.10.63), indexed in Pubmed: [12740479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12740479/).
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(16): 1685–1695, doi: [10.1056/NEJMra043430](https://doi.org/10.1056/NEJMra043430), indexed in Pubmed: [15843671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15843671/).
3. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2001; 104(3): 365–372, doi: [10.1161/01.cir.104.3.365](https://doi.org/10.1161/01.cir.104.3.365).
4. Borén J, Olin K, Lee I, et al. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest.* 1998; 101(12): 2658–2664, doi: [10.1172/JCI2265](https://doi.org/10.1172/JCI2265), indexed in Pubmed: [9637699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9637699/).
5. Libby P, Ridker PM, Maseri A, et al. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105(9): 1135–1143, doi: [10.1161/hc0902.104353](https://doi.org/10.1161/hc0902.104353), indexed in Pubmed: [11877368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11877368/).
6. Pentikäinen MO, Oörni K, Ala-Korpela M, et al. Modified LDL - trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J Intern Med.* 2000; 247(3): 359–370, doi: [10.1046/j.1365-2796.2000.00655.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00655.x), indexed in Pubmed: [10762453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10762453/).
7. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* 2002; 43(9): 1363–1379, doi: [10.1194/jlr.r200004-jlr200](https://doi.org/10.1194/jlr.r200004-jlr200), indexed in Pubmed: [12235168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12235168/).
8. Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014; 237(1): 208–219, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001), indexed in Pubmed: [25244505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25244505/).
9. Ishikawa Y, Kimura-Matsumoto M, Murakami M, et al. Distribution of smooth muscle cells and macrophages expressing scavenger receptor BI/II in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2009; 16(6): 829–839, doi: [10.5551/jat.1941](https://doi.org/10.5551/jat.1941), indexed in Pubmed: [20032583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20032583/).
10. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res.* 2005; 96(12): 1221–1232, doi: [10.1161/01.RES.0000170946.56981.5c](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000170946.56981.5c), indexed in Pubmed: [15976321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15976321/).

11. Hansson GK, et al. Immune and inflammatory mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(12): 1876–1890, indexed in Pubmed: [11742859](#).
12. Shishehbor MH, Bhatt DL. Inflammation and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2004; 6(2): 131–139, doi: [10.1007/s11883-004-0102-x](#), indexed in Pubmed: [15023298](#).
13. Ruiz E, Redondo S, Gordillo-Moscoso A, et al. Pioglitazone induces apoptosis in human vascular smooth muscle cells from diabetic patients involving the transforming growth factor-beta/activin receptor-like kinase-4/5/7/Smad2 signaling pathway. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 321(2): 431–438, doi: [10.1124/jpet.106.114934](#), indexed in Pubmed: [17267584](#).
14. Jaffe M, Sesti C, Washington IM, et al. Transforming growth factor- β signaling in myogenic cells regulates vascular morphogenesis, differentiation, and matrix synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32(1): e1–11, doi: [10.1161/ATVBAHA.111.238410](#), indexed in Pubmed: [21979435](#).
15. Feinberg MW, Watanabe M, Lebedeva MA, et al. Transforming growth factor-beta1 inhibition of vascular smooth muscle cell activation is mediated via Smad3. *J Biol Chem.* 2004; 279(16): 16388–16393, doi: [10.1074/jbc.M309664200](#), indexed in Pubmed: [14754879](#).
16. Walshe TE, Dole VS, Maharaj ASR, et al. Inhibition of VEGF or TGF- β signaling activates endothelium and increases leukocyte rolling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(8): 1185–1192, doi: [10.1161/ATVBAHA.109.186742](#), indexed in Pubmed: [19461051](#).
17. Grainger DJ, Mosedale DE, Metcalfe JC, et al. Active and acid-activatable TGF-beta in human sera, platelets and plasma. *Clin Chim Acta.* 1995; 235(1): 11–31, doi: [10.1016/0009-8981\(94\)05995-4](#), indexed in Pubmed: [7634487](#).
18. Meyer A, Wang W, Qu J, et al. Platelet TGF- β 1 contributions to plasma TGF- β 1, cardiac fibrosis, and systolic dysfunction in a mouse model of pressure overload. *Blood.* 2012; 119(4): 1064–1074, doi: [10.1182/blood-2011-09-377648](#), indexed in Pubmed: [22134166](#).
19. Lutgens E, Gijbels M, Smook M, et al. Transforming growth factor-beta mediates balance between inflammation and fibrosis during plaque progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(6): 975–982, doi: [10.1161/01.atv.0000019729.39500.2f](#), indexed in Pubmed: [12067907](#).
20. Dai J, Michineau S, Franck G, et al. Long term stabilization of expanding aortic aneurysms by a short course of cyclosporine A through transforming growth factor-beta induction. *PLoS One.* 2011; 6(12): e28903, doi: [10.1371/journal.pone.0028903](#), indexed in Pubmed: [22194945](#).
21. Ji Qw, Guo M, Zheng Js, et al. Downregulation of T helper cell type 3 in patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res.* 2009; 40(4): 285–293, doi: [10.1016/j.arcmed.2009.04.002](#), indexed in Pubmed: [19608018](#).
22. Redondo S, Navarro-Dorado J, Ramajo M, et al. The complex regulation of TGF- β in cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2012; 8: 533–539, doi: [10.2147/VHRM.S28041](#), indexed in Pubmed: [23028232](#).
23. Kieć-Wilk B, Stolarz-Skrzypek K, Sliwa A, et al. Peripheral blood concentrations of TGF β 1, IGF-1 and bFGF and remodelling of the left ventricle and blood vessels in hypertensive patients. *Kardiol Pol.* 2010; 68(9): 996–1002, indexed in Pubmed: [20859888](#).
24. Pallerio MA, Talbert Roden M, Chen YF, et al. Stainless steel ions stimulate increased thrombospondin-1-dependent TGF-beta activation by vascular smooth muscle cells: implications for in-stent restenosis. *J Vasc Res.* 2010; 47(4): 309–322, doi: [10.1159/000265565](#), indexed in Pubmed: [20016205](#).
25. McCaffrey TA, Du B, Fu C, et al. The expression of TGF-beta receptors in human atherosclerosis: evidence for acquired resistance to apoptosis due to receptor imbalance. *J Mol Cell Cardiol.* 1999; 31(9): 1627–1642, doi: [10.1006/jmcc.1999.0999](#), indexed in Pubmed: [10471347](#).
26. Sakamoto Yi, Miyazaki A, Tamagawa H, et al. Specific interaction of oxidized low-density lipoprotein with thrombospondin-1 inhibits transforming growth factor-beta from its activation. *Atherosclerosis.* 2005; 183(1): 85–93, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2005.02.032](#), indexed in Pubmed: [15907858](#).
27. Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Ann Intern Med.* 1980; 93(3): 480–489, indexed in Pubmed: [6254418](#).
28. Zhang R, Brennan ML, Shen Z, et al. Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation. *J Biol Chem.* 2002; 277(48): 46116–46122, doi: [10.1074/jbc.M209124200](#), indexed in Pubmed: [12359714](#).
29. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase, modified lipoproteins, and atherogenesis. *J Lipid Res.* 2009; 50 Suppl: S346–S351, doi: [10.1194/jlr.R800086-JLR200](#), indexed in Pubmed: [19091698](#).
30. Hazen SL, Heinecke JW. 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest.* 1997; 99(9): 2075–2081, doi: [10.1172/JCI119379](#), indexed in Pubmed: [9151778](#).
31. Niccoli G, Dato I, Crea F. Myeloperoxidase may help to differentiate coronary plaque erosion from plaque rupture in patients with acute coronary syndromes. *Trends Cardiovasc Med.* 2010; 20(8): 276–281, doi: [10.1016/j.tcm.2011.12.008](#), indexed in Pubmed: [22433655](#).
32. Ali M, Li Y, O'Neal WT, et al. Tobacco Exposure as Determined by Serum Cotinine and Subclinical Myocardial Injury in Individuals Free from Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol.* 2017; 120(7): 1114–1117, doi: [10.1016/j.amjcard.2017.06.050](#), indexed in Pubmed: [28781027](#).
33. Al Rifai M, DeFilippis AP, McEvoy JW, et al. The relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2017; 258: 119–130, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.021](#), indexed in Pubmed: [28237909](#).
34. Garbin U, Fratta Pasini A, Stranieri C, et al. Cigarette smoking blocks the protective expression of Nrf2/ARE pathway in peripheral mononuclear cells of young heavy smokers favouring inflammation. *PLoS One.* 2009; 4(12): e8225, doi: [10.1371/journal.pone.0008225](#), indexed in Pubmed: [20011043](#).
35. Yamaguchi Yu, Matsuno S, Kagota S, et al. Peroxynitrite-mediated oxidative modification of low-density lipoprotein by aqueous extracts of cigarette smoke and the preventive effect of fluvastatin. *Atherosclerosis.* 2004; 172(2): 259–265, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2003.09.030](#), indexed in Pubmed: [15019535](#).
36. Kangavari S, Matetzky S, Shah PK, et al. Smoking increases inflammation and metalloproteinase expression in human carotid atherosclerotic plaques. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2004; 9(4): 291–298, doi: [10.1177/107424840400900410](#), indexed in Pubmed: [15678248](#).
37. Cavusoglu Y, Timuralp B, Us T, et al. Cigarette smoking increases plasma concentrations of vascular cell adhesion molecule-1 in patients with coronary artery disease. *Angiology.* 2004; 55(4): 397–402, doi: [10.1177/000331970405500406](#), indexed in Pubmed: [15258685](#).
38. Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem.* 2014; 21(34): 3936–3948, doi: [10.2174/092986732134141015161539](#), indexed in Pubmed: [25174928](#).
39. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(3): 509–515, doi: [10.1161/ATVBAHA.113.300156](#), indexed in Pubmed: [24554606](#).

40. Sirpal S. Myeloperoxidase-mediated lipoprotein carbamylation as a mechanistic pathway for atherosclerotic vascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2009; 116(9): 681–695, doi: [10.1042/CS20080322](https://doi.org/10.1042/CS20080322), indexed in Pubmed: [19323651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19323651/).
41. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(7): 508–519, doi: [10.1038/nri1882](https://doi.org/10.1038/nri1882), indexed in Pubmed: [16778830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16778830/).
42. Cucina A, Sapienza P, Corvino V, et al. Nicotine-induced smooth muscle cell proliferation is mediated through bFGF and TGF-beta 1. *Surgery*. 2000; 127(3): 316–322, doi: [10.1067/msy.2000.104249](https://doi.org/10.1067/msy.2000.104249), indexed in Pubmed: [10715988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10715988/).
43. Liu CC, Yeh HI. Nicotine: A Double-Edged Sword in Atherosclerotic Disease. *Acta Cardiol Sin*. 2014; 30(2): 108–113, indexed in Pubmed: [27122776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27122776/).

Adres do korespondencji:

Elzbieta Świętochowska
ul. Jordana 19, 41–808 Zabrze-Rokitnica
tel.: +48 32 272 21 71
e-mail: biolmedzab@sum.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.01.2017 r.

Czy mikrozasorowość paliczków dystalnych kończyn górnych będąca przyczyną ich martwicy może być spowodowana planową chemioterapią?

If microembolisation of the distal part of fingers upper extremities after chemotherapy might be a reason of necrosis?

Damian Ziąja^{1, 2}, Mariola Sznapka³, Tomasz Gul³, Krzysztof Ziąja², Michał Tkocz⁴, Jerzy Chudek⁵

¹Wydział Nauk o Zdrowiu, Katedra i Zakład Fizjoterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny

²Oddział Chirurgii Onkologicznej z Pododdziałem Chirurgii Naczyniowej Katowickiego Centrum Onkologii

³Katedra i Oddział Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej, Angiologii i Flebologii, Wydział Lekarski, Śląski Uniwersytet Medyczny

⁴Oddział Urologii Wojewódzkiego Szpitala św. Barbary w Sosnowcu

⁵Katedra i Oddział Onkologii, Wydział Lekarski, Śląski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Autorzy opisują dwoje pacjentów (K — lat 59 i M — lat 65) leczonych z powodu różnych nowotworów z zastosowaniem tych samych leków (Genzar + Cisplatyna). U chorych tych jako objaw uboczny pojawiła się martwica paliczków dystalnych obu rąk. Pacjenci byli leczeni objawowo bez efektu terapeutycznego. Skierowani zostali do chirurga naczyniowego z powodu bardzo silnych dolegliwości bólowych. Pacjentom wykonano obustronną sympatektomię piersiową – uzyskano ustąpienie dolegliwości bólowych oraz uformowanie wyraźnej linii demarkacyjnej, a następnie amputowano martwicze paliczki. Gojenie przebiegało u obojga przez rychłozrost.

Słowa kluczowe: chemioterapia, mikroembolizacja, martwica paliczków dystalnych rąk

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 7–12

Abstract

We present two cases of a 59-year-old woman and a 65-year-old man treated because of different neoplasms with the same medicine (Genzar + Cisplatinum) in whom necrosis of distal hand fingers was observed. The patients were referred to vascular surgeon due to severe pain. Thoracoscopic sympatectomy and fingers amputation were performed. A distinct demarcation line and pain relief were observed. Amputation of all necrotic phalanges was performed. The wounds healed rapid.

Key words: chemotherapy, microembolization, necrosis distal fingers

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 7–12

Zakrzepica układu głębokiego żył kończyn górnych w przebiegu leczenia różnych nowotworów jest tematem licznych doniesień. Część autorów wiąże powstanie zakrzepicy układu głębokiego żył w kończynach górnych z leczeniem 5-fluorouracyłem bez podawania kwasu foliowego, cewnikiem umieszczonym w żyłę podobojczykowej

Upper limb deep vein thrombosis during treatment of the various cancer is described in several articles. Some authors claim that upper limb deep vein thrombosis is a consequence of 5-fluorouracil treatment without folic acid, external vein compression or intravenous catheter placement [1–7, 10, 11, 13, 15].

lub uciskiem z zewnątrz. Zakrzepica tętnicza kończyn górnych, a w szczególności palców, nie była tematem doniesień w piśmiennictwie obejmującym tematykę choroby nowotworowej narządów jamy brzusznej [1–15].

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień obejmujących problematykę mikrozatorowości tętnicznej i/lub zakrzepicy tętnicznej będącej przyczyną martwicy dystalnych paliczek palców obu rąk.

Opis przypadków

Pacjentka 59-letnia po całkowitym wycięciu pęcherza moczowego i wyłonieniu moczowodów (zabieg oceniono jako nieradykalny) z powodu raka gruczołowego pęcherza moczowego z naciekiem na ujścia moczowodów została przyjęta na Oddział Urologii.

Po wyleczeniu ran przekazana do dalszego leczenia do Poradni Onkologicznej. Po trzech cyklach chemioterapii (Gemzar + Gemcytabina) w trakcie kolejnego zaobserwowała początkowo błądź paliczek dystalnych obu rąk, następnie suchą martwicę czubków paliczek, a po kilku dniach całych paliczek dystalnych obu rąk z towarzyszącymi bardzo silnymi dolegliwościami bólowymi nieustępującymi po leczeniu opiatami, nasilającymi się w porze nocnej.

Według pacjentki martwica powstała w ciągu 12 dni. Chora była konsultowana przez lekarza chorób metabolicznych, reumatologa, angiologa, każdorazowo zlecano jej leki przeciwbólowe i przeciwzapalne. Reumatolog zlecił leczenie steroidami w dawce 10 mg Encortonu 1 × dziennie, bez efektu terapeutycznego. Lekarz onkolog skierował pacjentkę do chirurga naczyniowego.

Konsultacja chirurga naczyniowego: pacjentka w pełnym kontakcie logicznym zatrudniona w charakterze urzędnika. Dwukrotnie rodziła siłami natury. Neguje jakiegokolwiek choroby mikrokrążenia (zespół i chorobę Raynauda, kolagenozę, trombofilię, marznięcia rąk połączone z nagłym zblednięciem i następowym zaczerwienieniem rąk, gojenie ran po drobnych urazach oraz po usunięciu zębów przebiegały prawidłowo). Neguje palenie tytoniu, pozostałe używki okazynie.

Tętno badaniem fizycznym wyczuwalne symetrycznie na obu kończynach górnych: tętnicach promieniowych i łokciowych na poziomie garstka. Sucha martwica paliczek dystalnych palców od II do V obu rąk.

Badanie dopplerem fali ciągłej przy użyciu głowicy 8 mHz — stwierdzono symetryczny przepływ trójfazowy w „tabakierce anatomicznej” obu rąk. Prawidłowy sygnał dopplerowski uzyskano na tętniczkach palców po stronie zewnętrznej i wewnętrznej paliczek proksymalnych i środkowych. Badania laboratoryjne w granicach normy. Po drugim cyklu chemioterapii utrata owłosienia.

Chorej zaproponowano wykonanie torakoskopowej sympatektomii piersiowej z następową amputacją wszystkich dystalnych paliczek palców od II do V obu rąk w Oddziale Chirurgii Ogólnej Naczyniowej, Angiologii i Flebologii SPSK nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego.

Torakoskopową sympatektomię piersiową (skoagulowano zwoje Th 2–4) wykonano w odstępach 14-dniowych

Upper limb thrombosis during chemotherapy, especially thrombosis of fingers, cannot be found in literature review.

There are no reports of arterial embolism and/or arterial thrombosis that are responsible for the necrosis of the distal fingers of both hands, at the same time we can observe a lot of papers described venous thrombosis [1–15].

Case reports

A 59-year-old woman after total resection of urine bladder and ureters because of adenomatous cancer with ureters infiltration was admitted to Urology Department (operation was not radical).

After operations and wound healing she was referred to the Department of Oncology. After three cycles of chemotherapy (Gemzar — Gemcytabina and Cisplatinum) she observed pallor of the distal phalanges, dry necrosis of the fingertips and after few days necrosis of the distal phalanges of both hands with very strong pain escalating at night.

According to the patient necrosis occurred within 12 days. She was consulted by metabolic physician and rheumatologist, angiologist. They administered treatment with non-steroid drugs, opiates, steroids one daily 10 mg Encorton without therapeutic effect. The oncologist send a patient to a vascular surgeon.

Vascular surgeon consultation: the patient in full logical contact, employed as an official. She was pregnant two times and birth as nature. She negates any microcirculation disease (Burger's Diseases, Raynaud Syndrome and Disease, collagenosis, thrombophilia, hand freezing accompanied by sudden onset and subsequent redness of the hands, wound healing after minor injuries, and removal of the teeth was very quick). She negates cigarette smoking, other stimulants occasionally.

Pulse in physical examination was symmetric in both upper limbs: radial and elbow arteries. Dry necrosis of the distal phalanges of the fingers from II to V of both hands was noticed.

A 8 mHz continuous Doppler waveform analysis shown a symmetrical three-phase flow in the anatomical snuff box of both hands. A correct Doppler signal was obtained on the arteries of the fingers on the outer and inner sides of the proximal and middle phalanges. Laboratory tests did not show any abnormalities. Hair loss after the second round of chemotherapy.

Thoracoscopic sympathectomy followed by amputation of all distal finger tips from II to V of both hands was suggested in the Department of Vascular Surgery, Angiology and Phlebology, SPSK No 7 SUM.

Thoracoscopic sympathectomy (coagulation embraced ganglion Th 2–4) was performed at intervals of 14 days on the right side in the first place. After thoracoscopic sympathectomy a distinct demarcation line appeared, and the pain was significantly reduced (during night she required 150 mg of diclofenac).

At postoperative day 14, amputation of all necrotic phalanges from II to V of both hands was performed

w pierwszej kolejności po stronie prawej. Po jej wykonaniu pojawiła się wyraźna linia demarkacyjna, a dolegliwości bólowe uległy znaczącemu zmniejszeniu, bóle nocne ustępowały po zażyciu 150 mg diklofenaku.

Po kolejnych 14 dniach wykonano jednocześnie amputację wszystkich zmumifikowanych paliczków dystalnych palców od II do V obu rąk w warunkach dobrego ukrwienia, rany zaszyto pojedynczymi szwami. Szwy usunięto w 7. i 14. dobie pooperacyjnej. Kikuty wygoiły się przez rychłozrost. Pacjentka na kolejnych wizytach nie podawała dolegliwości bólowych.

Pacjent, lat 65, z rozpoznaniem nieoperacyjnego nowotworu trzustki z przerzutami do obu płatów wątroby dodatkowo obciążony cukrzycą leczony na oddziale onkologii. Pierwszym objawem choroby były silne dolegliwości bólowe okolicy lędźwiowej ze spadkiem masy ciała o 12 kg oraz pojawieniem się cukrzycy od początku insulinozależnej.

Po wykonaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej i wykonaniu biopsji bienkoigłowej (BCI) rozpoznano raka gruczołowego trzustki w Oddziale Onkologii. Chorego zakwalifikowano do paliatywnej chemioterapii. W trakcie chemioterapii (Gemzar + Gemcytabina) po drugim cyklu wystąpiły silne bóle palców obu rąk, początkowo zasinienie, a następnie zbielenie i wystąpienie suchej martwicy paliczków dystalnych palców II, III i IV ręki prawej oraz III i IV ręki lewej z martwicą czubka kciuka ręki lewej. Według pacjenta do martwicy doszło w ciągu 14 dni.

Pacjent skierowany do chirurga naczyniowego przez onkologa leczącego wyżej opisaną pacjentkę.

Pracownik fizyczny niemający styczności z narządami wibrującymi, negujący jakiegokolwiek choroby mikrokrążenia (chorobę i zespół Raynauda, trombofilii, kolagenozę, chorobę reumatyczną), od 40 lat palił 20 sztuk papierosów dziennie, od 3 miesięcy niepalący. Pozostałe używki stosujący okazjonalnie.

Tętno symetryczne na tętnicach promieniowych i łokciowych obu kończyn górnych. Badaniem dopplerowskim fali ciągłej głowicą 8 mHz wykazano symetryczny trójfazowy przepływ w tabakierce anatomicznej, na tętnicach paliczków proksymalnych i środkowych zarówno po stronie zewnętrznej, jak i wewnętrznej sygnał dopplerowski był dwu- lub jednofazowy. Badania laboratoryjne nie wykazywały odchyżeń od normy.

Pacjentowi wykonano torakoskopową sympatektomię piersiową prawą i w odstępie 14 dni lewą (skoagulowano zwoje Th 2–4) po kolejnych 14 dniach i uformowaniu się linii demarkacyjnej amputację martwiczo zmienionych paliczków. Gojenie wszystkich ran amputowanych paliczków u obu rąk przebiegało przez rychłozrost.

Dyskusja

Martwica paliczków dystalnych, palców, a nawet całej ręki jest opisywana jako powikłanie choroby Raynauda, Buergera, chorób zapalnych naczyń, zatorowości cholesterolowej, twardziny, urazu, rzadziej jako powikłanie zatoru tętnic kończyny górnej tak w przebiegu niemiarowości, jak i choroby nowotworowej, na przykład śluzaka

under conditions of good blood supply, wound was closed by single stitches and removed in the 7th and 14th postoperative days. The wounds of the stumps healed rapidly. The woman did not report any pain on subsequent visits.

The 65-year-old man diagnosed with non-operative pancreatic cancer with metastases to both liver lobes. He additionally suffers from diabetes. The first symptom of the disease were severe pain in the lumbar region with loss of 12 kg weight and the appearance of diabetes from the onset of insulin.

After abdominal computed tomography and BCI he was diagnosed as a pancreatic adenocarcinoma in the Oncology Department. Patient was qualified for palliative chemotherapy. After the second round of chemotherapy (Gemzar + Gemcytabina) severe pain in the fingers of both hands, bruising followed by whitening and then dry necrosis of the distal fingers II, III and IV of the right hand and III and IV of the left. According to the patient, the necrosis occurred within 14 days.

Patient was directed by an oncologist to a vascular surgeon who was treating the 59-year-old woman.

The patient is a physical worker having no contact with vibration tools, negating any microcirculation diseases (Buerger's disease, Raynaud's disease and syndrome, thrombophilia, collagenosis, rheumatoid arthritis). He smoked 20 cigarettes a day for 40 years from 3 months non-smoking. Other stimulants appears occasionally. The symmetrical pulse on radial and elbow arteries of both upper limbs were noticed.

A 8 mHz Doppler waveform analysis shown symmetrical three-phase flow in the anatomical snuff box, arterial proximal and middle phalanges of both, external and internal side, Doppler signal was two or one phase flows. Laboratory tests did not show any abnormalities.

Patient underwent thoracoscopic sympathectomy on the right side and at an interval of 14 days, on the left side (coagulation ganglia Th 2–4). After the thoracoscopic sympathectomy distinct demarcation line occurred and pain reduced.

After the next 14 days amputation of necrotic phalanges was done, wounds were closed by single stitches and removed at 7th and 14th postoperative days. The wound healing of all the amputated phalanges was rapid. The patient did not referred any pain in subsequent visit.

Discussion

Necrosis of the fingers distal phalanges and even the whole hand are described as a complication of Raynaud's or Buerger's diseases, vascular inflammatory diseases, cholesterol embolism, scleroderma, less often trauma as a complication of arterial embolism and thrombosis in the course of irregularities and tumor disease such as heart myxoma (Fig. 1, 2, 5, 6, 7) [1–7, 10, 11, 13, 15].

The course of the diseases as well as the macroscopic images of each of the diseases are different and not similar to the described cases (Fig. 3 and 4).



Rycina 1. Zmiany pourazowe. Oparzenie
Figure 1. Fingers wound after burning

serca, podczas gdy zakrzepica układu żylnego jest często opisywana (ryc. 1, 2, 5–7) [7–9, 12, 14, 16, 17].

Zarówno przebieg choroby, jak i obraz makroskopowy każdego z wyżej wymienionych schorzeń są inne i niepodobne do wymienionych przypadków (ryc. 3 i 4).

Pacjenci negowali jakiegokolwiek choroby mikrokrążenia rąk przed rozpoczęciem leczenia chemioterapeutycznego — cierpienie, bielenie, ziębnienie palców, wypadanie przedmiotów z rąk, trudności w posługiwaniu się długopisem, klawiaturą komputera itp.

Lokalizacja choroby nowotworowej była różna — nieoperacyjny nowotwór pęcherza moczowego u pacjentki i trzustki u pacjenta.

Jedynym elementem wspólnym prezentowanych pacjentów było powstanie zmian podczas lub bezpośrednio po drugim i trzecim cyklu chemioterapii z podaniem Gemzaru (Gemtacybina).

Unaczynienie każdego z palców to dwie tętnice jedna po zewnętrznej, a druga po wewnętrznej stronie, odchodzące od łuku tętniczego ręki.

Przebieg kliniczny u pacjentów z chorobami mikrokrążenia, w szczególności czas wystąpienia zmian martwiczych spostrzegany klinicznie nigdy nie był nagły, były to raczej miesiące, a czasami lata trwania choroby i jej bezskutecznego leczenia nigdy dni (ryc. 1, 2, 5–7).

Od początku powstania objawów niedokrwienia paliczków dystalnych zarówno pacjentka, jak i pacjent spostrzegali brak jakiegokolwiek reakcji na stosowane leczenie objawowe.

Oboje chorych negowało wystąpienie w tym czasie wymiotów, gwałtownych biegunek, wstrętu do picia płynów — w wywiadzie potwierdzali według nich normalne objętościowo oddawanie moczu.



Rycina 2. Zator tętnicy ramieniowej na poziomie trójpodziału tętnicy tuż powyżej stawu łokciowego. Pacjent zgłosił się po 7 dniach leczenia w POZ
Figure 2. Emboli arterie brachialis on the level of elbow joint

Our patients denied hand microcirculation diseases before treatment (numbness of the fingers and hands, whitening, difficulties with using a pen, computer keyboard, etc.).

The location of the cancer was different — carcinoma of urine bladder in woman and nonoperative pancreas cancer in man.

The only common feature were symptoms during or immediately after the second and third round of chemotherapy with Gemtacybinum.

The inflow by radial and elbow and each of the fingers arteries, one on the outside and the other on the inside side of each fingers were noticed.

The observation of clinical course in patients with microcirculation diseases, especially the time of onset of necrotic changes, has never been sudden, it rather took months and sometimes years of illness and its ineffective treatment (Fig. 1, 2, 5, 6, 7).

Since the onset of ischemic symptoms (necrosis) of distal phalanges, the woman and the man did not notice any response to symptomatic treatment.

Both patients negated the occurrence of vomiting at this time, violent diarrhea, aversion for fluids (water), they have normal volume of urine.

The authors do not exclude the accidental acceleration of asymptomatic microcirculation. Having not found an explanation for the sudden onset of fingers necrosis, the authors associate it with chemotherapy.



Rycina 3. Pacjentka 59-letnia — obraz przed leczeniem. Po wykonaniu sympatektomii wyraźna linia demarkacyjna
 Figura 3. The 59-year-old woman — imaging before the treatment. A distinct demarcation line visible after sympathectomy



Rycina 5. Zakrzepica tętnicza kończyny górnej lewej, po leczeniu trombolitycznym i wykonaniu fasciotomii. Pacjentka zgłosiła się do izby przyjęć w 3. dobie trwania choroby
 Figure 5. Arterial thromobnosis (in thitrd day after) — upper limb after thrombolytic therapy



Rycina 4. Pacjentka 59-letnia. Stan po amputacji martwiczo zmienionych paliczków
 Figure 4. 59 year woman with phalanges necrosis



Rycina 6. Sklerodermia — twardzina — zmiany w obu rękach
 Figure 6. Sleroderma of the hands





Rycina 7. Choroba Burgera u 21-letniego nałogowego palacza tytoniu. Pacjent nie wyraził zgody na leczenie chirurgiczne

Figure 7. Burgers disease in 21 patient heavy smoker

Autorzy nie wykluczają przypadkowego zbiegu okoliczności wywołującego przyspieszenie bezobjawowych chorób mikrokrążenia; nie znajdując jednak wytłumaczenia gwałtownego powstania martwicy paliczeków dystalnych sugerują powiązanie wystąpienia wyżej wymienionych objawów z zastosowaną chemioterapią.

Piśmiennictwo (References)

1. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thromb Res.* 2016; 140: S12–S17, doi: [10.1016/s0049-3848\(16\)30092-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30092-5), indexed in Pubmed: [27067965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27067965/).
2. Bleker S, Es Nv, Gils Lv, et al. Clinical course of upper extremity deep vein thrombosis in patients with or without cancer: a systematic review. *Thromb Res.* 2016; 140: S81–S88, doi: [10.1016/s0049-3848\(16\)30104-9](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30104-9), indexed in Pubmed: [27067985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27067985/).
3. Sadat U, Noor N, See TC, et al. Peripheral arterial ischemia by a primary lung tumour invading left atrium. *Lung Cancer.* 2007; 57(2): 237–239, doi: [10.1016/j.lungcan.2007.02.001](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.02.001), indexed in Pubmed: [17350712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17350712/).
4. Silverberg D, Yalon T, Reinitz ER, et al. Acute limb ischemia in cancer patients: aggressive treatment is justified. *Vascular.* 2015; 23(1): 55–61, doi: [10.1177/1708538114537048](https://doi.org/10.1177/1708538114537048), indexed in Pubmed: [24848499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24848499/).

5. Serra R, Compagna R, Grande R, et al. Upper extremity vein thrombosis: an alert symptom of breast cancer in elderly patients. Experience on personal casuistry and review of the literature. *BMC Surg.* 2013; 13 Suppl 2: S39, doi: [10.1186/1471-2482-13-S2-S39](https://doi.org/10.1186/1471-2482-13-S2-S39), indexed in Pubmed: [24268072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24268072/).
6. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, et al. Deep Vein Thrombosis (DVT) FREE Steering Committee. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation.* 2004; 110(12): 1605–1611, doi: [10.1161/01.CIR.0000142289.94369.D7](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000142289.94369.D7), indexed in Pubmed: [15353493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15353493/).
7. Souza FF, Otero HJ, Erturk M, et al. Venous thrombosis in an outpatient oncologic center: distribution, type, and comorbidities. *Ultrasound Q.* 2009; 25(3): 145–150, doi: [10.1097/RUQ.0b013e-3181b246f](https://doi.org/10.1097/RUQ.0b013e-3181b246f), indexed in Pubmed: [19730077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19730077/).
8. Lee JA, Zierler BK, Zierler RE. The risk factors and clinical outcomes of upper extremity deep vein thrombosis. *Vasc Endovascular Surg.* 2012; 46(2): 139–144, doi: [10.1177/1538574411432145](https://doi.org/10.1177/1538574411432145), indexed in Pubmed: [22328450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22328450/).
9. Kopolovic I, Lee AYY, Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Ann Hematol.* 2015; 94(2): 329–336, doi: [10.1007/s00277-014-2198-6](https://doi.org/10.1007/s00277-014-2198-6), indexed in Pubmed: [25190031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25190031/).
10. Suenaga M, Mizunuma N, Kobayashi K, et al. Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *Med Oncol.* 2010; 27(3): 807–814, doi: [10.1007/s12032-009-9289-6](https://doi.org/10.1007/s12032-009-9289-6), indexed in Pubmed: [19697164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19697164/).
11. Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, et al. Spanish Society for Medical Oncology. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2014; 16(12): 1079–1090, doi: [10.1007/s12094-014-1238-y](https://doi.org/10.1007/s12094-014-1238-y), indexed in Pubmed: [25366189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25366189/).
12. Qureshi W, Ali Z, Amjad W, et al. Venous Thromboembolism in Cancer: An Update of Treatment and Prevention in the Era of Newer Anticoagulants. *Front Cardiovasc Med.* 2016; 3: 24, doi: [10.3389/fcvm.2016.00024](https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00024), indexed in Pubmed: [27517038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27517038/).
13. Otten HMMB, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med.* 2004; 164(2): 190–194, doi: [10.1001/archinte.164.2.190](https://doi.org/10.1001/archinte.164.2.190), indexed in Pubmed: [14744843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14744843/).
14. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med.* 2011; 364(9): 861–869, doi: [10.1056/NEJMcp1008740](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1008740), indexed in Pubmed: [21366477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21366477/).
15. Tham J, Albertsson M. Upper extremity deep venous thrombosis in patients with 5-fluorouracil-containing adjuvant chemotherapy—three case reports and a review. *Acta Oncol.* 2004; 43(1): 108–112, indexed in Pubmed: [15068328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15068328/).
16. Chiba K, Abe H, Kitanaka Y, et al. Left atrial myxoma complicated with an acute upper extremity embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 18(4): 391–394, indexed in Pubmed: [22293305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22293305/).
17. Hand Surgery 1 st Edition 2014 Williams & Wilkins Chapter 4. page. 50–70 Gupta A . Basic Vascular pathophysiology of hand, wrist and forearm.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Damian Ziąja
Oddział Chirurgii Onkologicznej KCO
ul. Raciborska 26, 40–074 Katowice

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.02.2017 r.

Wyciąg z ruszczyka kolczastego w leczeniu przewlekłej choroby żyłnej

Ruscus aculeatus extract in the therapy of chronic venous disorders

Jerzy Chudek¹, Damian Ziaja²

¹Katedra Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Zakład Fizjoterapii Katedry Fizjoterapii, Wydziału Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Leczenie przewlekłej choroby żyłnej łączy postępowanie zachowawcze, które obejmuje terapię uciskową i stosowanie leków flebotropowych, oraz procedury zabiegowe. Leki flebotropowe są zalecane we wszystkich stadiach przewlekłej choroby żyłnej.

Jednym z najczęściej stosowanych leków flebotropowych są wyciągi z ruszczyka kolczastego. Zawarte w nich saponiny sterolowe: ruskogenina i neoruskogenina, zmniejszają przepuszczalność naczyń, wykazują działanie przeciwzapalne, naczyniozężyzające, a także przeciwkrzepliwie oraz hamują aktywność elastazy uszkadzającej włókna elastynowe. Preparaty zawierające wyciąg z ruszczyka stosowane przewlekłe zmniejszają zarówno nasilenie bólu, skurczów, uczucia ciężkości nóg i parestezji, jak i objętość krwi żyłnej zalegającej w kończynach dolnych (o 0,7 ml/100 ml), prowadząc do zmniejszenia obwodu łydki (o 7,3 mm) i w kostce (o 11,7 mm) oraz redukcji obrzęków u pacjentów z przewlekłą chorobą żylną. Ostatnio w badaniu obserwacyjnym wykazano również porównywalny wpływ preparatów zawierających diosminę i wyciąg z ruszczyka kolczastego na proces gojenia się owrzodzeń żylnych.

Skuteczność preparatów zawierających wyciągi z ruszczyka kolczastego w łagodzeniu objawów przewlekłej choroby żyłnej została potwierdzona w badaniach randomizowanych z zastosowaniem placebo.

Słowa kluczowe: wyciąg z ruszczyka kolczastego, ruskogenina, przewlekła choroba żylna, przewlekła niewydolność żylna

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 13–17

Abstract

Treatment of chronic venous disorders combines conservative treatment, which includes compression therapy and use of pharmacotherapy, and surgical procedures. Venoactive drugs are recommended for all stages of chronic venous disorders.

One of the most commonly used venoactive drugs are extracts from butcher's broom (*Ruscus aculeatus*). They contain saponins sterols: ruscogenin and neoruscogenin that reduce vascular permeability, exhibit anti-inflammatory, vasoconstrictor, and anticoagulants actions, and inhibit the activity of elastase damaging the elastin fibers. Preparations containing *Ruscus aculeatus* extract are used to reduce the severity of chronic pain, cramps, heaviness of the legs and paresthesias, as well as to reduce the residual venous volume of the lower extremities (0.7 ml/100 ml), leading to a decrease in calf (by 7.3 mm) and ankle circumferences (by 11.7 mm) and the reduction of the lower limb edema in patients with chronic venous disorders. A comparable effect of preparations containing diosmin and butcher's broom extract, on the healing process of venous ulcers was recently showed in an observational study.

The efficacy of formulations containing extracts of *Ruscus aculeatus* in alleviating symptoms of chronic venous disorders has been confirmed in a randomized trial with the placebo.

Key words: *Ruscus aculeatus* extract, ruscogenin, neoruscogenin, chronic venous insufficiency, chronic venous disorders

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 13–17

Wprowadzenie

Leczenie pacjentów z przewlekłą chorobą żylną (PChŻ) ze względu na przewlekły charakter schorzenia obejmuje okres wielu lat, nasilając się z wiekiem. Obejmuje ono zarówno postępowanie zachowawcze (C₀₋₆), jak i zabiegowe (C₂₋₆): termoablację, laseroterapię pajęczków, oraz skleroterapię, klasyczne i wewnątrznaczyniowe zabiegi chirurgiczne na układzie żył powierzchownych i perforatorów, w tym takie jak ablacja laserowa, falami elektromagnetycznymi o częstotliwości radiowej i parą wodną. Obie metody leczenia wzajemnie się uzupełniają, a żadna z procedur zabiegowych nie przynosi wyleczenia.

Podstawą leczenia zachowawczego PChŻ, począwszy od stadium C₂ według klasyfikacji CEAP (*Clinical, Etiology, Anatomy, Pathology*) jest terapia uciskowa (> 20 mm Hg), która wspomaga niewydolny układ zastawek żylnych kończyn dolnych i zmniejsza zaleganie krwi w układzie żylnym powierzchownym. Jednak ten rodzaj terapii nie jest akceptowany przez około 70% chorych. W Polsce jedynie 25,6% leczonych stosuje terapię uciskową, częściowo z powodu braku propagowania tej formy terapii przez lekarzy pierwszego kontaktu [1], jak i nieakceptowania tej formy leczenia przez wielu chorych z powodu wysokiego kosztu terapii (33,0%), pocenia się (27,3%), uczucia świądu (13,6%), względów kosmetycznych (13,6%), nasilenia obrzęków (6,8%), wysięku (3,4%) oraz trudności w stosowaniu (2,3%) [2]. Odsetek chorych nieakceptujących terapii uciskowej zmniejsza się wraz ze stadium zaawansowania choroby do 27,3% w stadium C₆ według klasyfikacji CEAP [3].

Leki flebotropowe, w tym wyciągi z ruszczyka kolczastego, należą do najczęściej stosowanych. Dla grupy pacjentów z PChŻ nieakceptujących terapii uciskowej farmakoterapia, poza fizjoterapią, stanowi główną formę leczenia zachowawczego. Brak akceptacji terapii uciskowej zmniejsza również aderencję do przewlekłego stosowania leków flebotropowych [3].

Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej stosowania wyciągów z ruszczyka kolczastego w leczeniu PChŻ.

Działanie biologiczne wyciągów ruszczyka kolczastego

Kłącze ruszczyka kolczastego zwanego również myszopłochem kolczastym (łac. *Ruscus aculeatus*) jest od bardzo dawna stosowanym surowcem zielarskim. Zawiera saponiny sterolowe, głównie ruskogeninę i neoruskogeninę, oraz w mniejszych ilościach ruscynę, ruskozzyd i flawonoidy. Duże ilości ruskogenininy znajdują się również w kłączach *Ophiopogon japonicus*, zioła stosowanego przez Chińczyków od ponad 4 tysięcy lat w leczeniu stanów zapalnych i chorób układu krążenia [4].

Saponinom sterolowym zawartym w wyciągach ruszczyka kolczastego, zwłaszcza najlepiej poznanej ruskogenininy, przypisuje się zmniejszenie przepuszczalności naczyń [5], działanie przeciwzapalne [6], hamujące aktywność elastazy (enzymu odpowiedzialnego za uszkodzenie

włókien elastyny) [7], działanie naczyniozwiązujące prekapilary [8, 9], oraz przeciwkrzepliwie [10].

Zmniejszanie przepuszczalności uszkodzonego śródbłonka naczyń wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Hönig i Felix stwierdzili zmniejszenie przepuszczalności żył izolowanych z małżowin usznych świni przy zastosowaniu ekstraktu z ruszczyka kolczastego przed podaniem czynnika uszkadzającego śródbłonek, którym był kwas etakrynowy [11]. Podobnie w badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że wcześniejsze podanie wyciągu z ruszczyka kolczastego zmniejszało powstawanie obrzęku kończyn indukowanego podaniem kwasu etakrynowego [12]. Działanie przeciwobrzękowe było zależne od dawki ruskogenininy. Mechanizm działania przeciwobrzękowego był następstwem zmniejszenia przepuszczalności włóśniczek dla białek oraz hamowania zwiększenia filtracji włóśniczkowej pod wpływem działania czynnika uszkadzającego. Protekcyjne działanie wyciągów z ruszczyka kolczastego stwierdzono również w modelu uszkodzenia śródbłonka pod wpływem niedotlenienia, które jest mechanizmem uszkodzenia w PChŻ związanym ze zwolnieniem przepływu krwi w układzie żylnym. Wyciąg z ruszczyka kolczastego zapobiegał aktywacji ludzkich komórek śródbłonka pochodzących z żyły pępkowej, indukowanej 2-godziną hipoksją [13]. Obserwowano też hamowanie adhezji neutrofilów do komórek śródbłonka, które rozpoczyna kaskadę zapalną.

Działanie przeciwzapalne ruskogenininy jest również związane z hamowaniem migracji leukocytów poprzez śródbłonek zależnej od zmniejszenia ekspresji międzykomórkowej molekule adhezyjnej 1 (ICAM-1, *Intercellular Adhesion Molecule 1*) indukowanej przez cytokiny prozapalne (głównie TNF-alfa, *tumor necrosis factor*) [6]. Ekspresja ICAM-1 przez komórki śródbłonka, typowa dla stanów zapalnych, zwiększa zależną od integryn adhezję leukocytów. Działanie to zależne od aktywacji szlaku NF kappa B jest podobne do tego wywieranego przez glikokortykosteroidy. Prawdopodobnie działanie przeciwzapalne jest przyczyną zmniejszenia pobudzenia receptorów bólowych i zmniejszenia odczucia bólu oraz parestezji. Niezależne od oddziaływania przeciwzapalnego, **działanie naczyniozwiązujące** ruskogenininy jest związane ze zwiększonym uwalnianiem noradrenaliny przez zakończenia współczulne, i aktywacją postsynaptycznych receptorów adrenergicznych α_1 i α_2 [8, 9]. Zależne od stężenia ekstraktu ruszczyka kolczastego działanie naczyniozwiązujące wykazano w badaniach na wycinkach żył odpiszczelowych [14, 15] i zmienionych żyłakowato naczyń [16], oraz przewodu piersiowego i obwodowych naczyń limfatycznych [17, 18]. W badaniach *in vivo* obserwowano również obkurczenie łożyska naczyniowego mikrokrążenia — kapilar [19]. Czynnikiem nasilającym działanie naczyniozwiązujące żył było uszkodzenie (zniszczenie) śródbłonka [16], mimo mniejszego o około 50% gromadzenia noradrenaliny w zakończeniach współczulnych w żyłakowatych naczyniach [20], oraz wzrostem temperatury do 37, a nawet 41°C [15, 21]. W badaniach *in vivo* wykazano, że działanie naczyniozwiązujące nie obejmuje układu tętniczego, prawdopodobnie z powodu

jednoczesnego nasilenia wydzielania mediatorów o działaniu naczyniorozszerzających przez śródbłonek tętnic [22, 23]. Wyniki przytoczonych badań wskazują, że ruskogenina zmniejsza zaleganie krwi w układzie żylnym i nasila odpływ limfatyczny z kończyn dolnych u pacjentów z PChŻ, silniej w przypadku przegrzania organizmu (okres lata).

Farmakokinetyka

Ruskogenina i neoruskogenina wchłaniają się bardzo dobrze z przewodu pokarmowego. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że po podaniu doustnym obserwuje się między godziną 3 i 8 szczytowe stężenie, które następnie bardzo powoli się obniża, utrzymując przez ponad 48 godzin, co uzasadnia podawanie leku raz dziennie [24]. Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u ludzi. Nie znamy szlaków metabolizmu ruskogeniny i neoruskogeniny w organizmach zwierzęcych i organizmie ludzkim. Badania przeprowadzone u zwierząt wskazują na krążenie jelitowo-wątrobowe oraz wydalanie saponin bardziej z kałem niż z moczem [25].

Wyciągi z ruszczyka kolczastego w leczeniu przewlekłej choroby żyłnej

W leczeniu PChŻ zaleca się stosowanie raz dziennie 7–11 mg ruskogenin zawartych w ekstrakcie ruszczyka kolczastego [26]. Przy zawartości ruskogenin w ekstrakcie około 5% odpowiada to dawce suchego ekstraktu wynoszącej 140–220 mg. Zalecana dawka ma charakter empiryczny i nie została poparta badaniami analizującymi zależność między wielkością zastosowanej dawki a mierzalnym efektem.

Jednym z pierwszych badań, które potwierdziły skuteczność wyciągu z ruszczyka kolczastego, była analiza przeprowadzona przez Vanscheidt i wsp. [27]. W badaniu tym wykazano zmniejszenie objętości kończyn dolnych wśród pacjentów z PChŻ stosujących około 4,5 mg ruskogenin dziennie w porównaniu z placebo.

Skuteczność stosowania preparatów z ruszczyka kolczastego w połączeniu z hesperydyną i witaminą C w PChŻ była przedmiotem wielu badań, głównie małych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, których wyniki podsumowali Boyle, Diehm i Robertson w metaanalizie z 2003 roku, obejmującej 20 badań z udziałem łącznie 10 246 pacjentów [28]. U chorych stosujących wyciągi ruszczyka kolczastego w połączeniu z hesperydyną i witaminą C względem placebo stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia bólu, skurczów, ciężkości nóg i parestezji. Wykazano również zmniejszenie objętości krwi żyłnej w kończynach dolnych o 0,7 ml/100 ml oraz tendencję do zmniejszenia nasilenia obrzęków obwodu łydki (o 7,3 mm) i obwodu w kostce (o 11,7 mm) [28]. U pacjentów z PChŻ (stadium C₂ i C₃) przewlekłe przyjmowanie preparatu zawierającego wyciąg z ruszczyka wiązało się z niewielkim, około milimetrycznym zmniejszeniem przekroju żyły odpiszczelowej [29]. Ostatnio wykazano również, że stosowanie wyciągu

z ruszczyka kolczastego w połączeniu z hesperydyną i witaminą C u kobiet z PChŻ w stadium C₂ i C₃ wydłuża czas ponownego wypełnienia żylnego (*venous refilling time*) kończyny dolnej o 26% [30]. Wyniki tego badania wskazują na większą skuteczność stosowania tych preparatów u pacjentów aktywnych fizycznie.

Stosowanie wyciągu z ruszczyka kolczastego w połączeniu z hesperydyną i witaminą C wiązało się również z poprawą zarówno aspektów fizycznych, jak i psychicznych jakości życia u pacjentów z PChŻ w stadium C₀-C₃ według CEAP [31, 32]. Poprawę jakości życia obserwowano zwłaszcza u chorych z większym nasileniem zmian oraz u osób otyłych. Była ona związana z czasem stosowania leku [31, 32].

Według Perrin i Ramelet w świetle EBM (*evidence-based medicine*) zgromadzone dowody są wystarczające, aby rekomendować stosowanie wyciągów z ruszczyka kolczastego w leczeniu objawowym PChŻ (2C) [33]. Do niedawna nie można było ocenić, czy preparaty z ruszczyka kolczastego przyspieszają proces gojenia owrzodzeń żylnych. Jednak ostatnio podsumowane badania obserwacyjne u chorych z owrzodzeniami żylnymi stosujących różne leki flebotropowe, w tym preparaty zawierające wyciągi z ruszczyka kolczastego i mikronizowaną diosminę, wykazały podobny wpływ tych leków na proces gojenia się owrzodzeń [34]. Wyniki tego badania pośrednio sugerują korzystny wpływ wyciągów z ruszczyka kolczastego na proces gojenia się owrzodzeń żylnych. Nie wiadomo natomiast, czy przewlekłe stosowanie preparatów ruszczyka kolczastego zapobiega ponownemu powstaniu owrzodzeń, ponieważ nie przeprowadzono dotychczas stosownych badań.

Objawy PChŻ zmniejszają się już po 2 tygodniach stosowania preparatów zawierających wyciągi z ruszczyka kolczastego w połączeniu z hesperydyną i witaminą C [35]. Korzystny wpływ wyciągów z ruszczyka kolczastego w połączeniu z hesperydyną i witaminą C potwierdzają badania kapilaroskopowe, wskazujące na zmniejszenie ilości płynu w przestrzeniach okołowłócnikowych oraz zmniejszenie odsetka megakapilar [35]. Poprzez paralele działanie to można prawdopodobnie odnieść do teleangiektazji. Konieczne jest przeprowadzenie długotrwałych (kilkuletnich) badań w celu ustalenia, na ile stosowanie preparatów ruszczyka hamuje powstawanie i powiększanie już istniejących zmian. Nie można natomiast oczekiwać, że stosowanie preparatu, podobnie jak i pozostałych leków flebotropowych, doprowadzi do zanikania zmian. Taki efekt można jedynie uzyskać metodą mikroskleroterapii lub laseroterapii dermatologicznej.

Potencjalnie preparaty ruszczyka, ze względu na korzystne działanie na mikrokrążenie i odpływ limfatyczny, mogą znaleźć zastosowanie w zwalczaniu obrzęku tkanki podskórnej w cellulicie. Wyciągi z ruszczyka są stosowane jako aktywny składnik dermatokosmetyków. Obecnie nie są jednak dostępne żadne badania wskazujące na możliwość wchłaniania się zawartych w dermatokosmetykach saponin poprzez skórę. Nie przeprowadzono również badań, które potwierdzałyby lub negowały skuteczność stosowania tych preparatów w leczeniu cellulitu.

Wyciągi ruszczyka kolczastego w leczeniu ciężarnych z przewlekłą chorobą żylną

Autorzy raportu EMEA (*European Medicines Agency*), podobnie jak i producenci nie zalecają stosowania preparatów zawierających wyciągi ruszczyka kolczastego w ciąży z powodu nieprzeprowadzenia badań bezpieczeństwa [36].

Należy jednak podkreślić, że nie wykazano teratogenności wyciągów z ruszczyka kolczastego w badaniach na zwierzętach. Badania te zostały przeprowadzone przy zastosowaniu dawki 25-krotnie wyższej od zalecanej u ludzi [26]. Nie opublikowano też opisu żadnego przypadku teratogenności czy fetotoksyczności pomimo wielu lat stosowania preparatów zawierających wyciągi ruszczyka kolczastego.

Podsumowanie

Od pół wieku wyciągi z ruszczyka kolczastego są stosowane w leczeniu PChŻ. Ich korzystny wpływ na uszkodzony układ żylny i limfatyczny oraz mikrokrążenie został potwierdzony w badaniach eksperymentalnych. Mechanizmy te wyjaśniają obserwowane w badaniach klinicznych zmniejszenie nasilenia dolegliwości towarzyszących PChŻ. Swoją skutecznością preparaty zawierające wyciąg z ruszczyka kolczastego nie ustępują innym lekom flebotropowym powszechnie stosowanym w przewlekłej chorobie żylniej. Preparaty zawierające wyciąg z ruszczyka prawdopodobnie przyspieszają również proces gojenia się owrzodzeń żylnych, chociaż nie ma na to jeszcze bezpośredniego dowodu.

Przewlekła choroba żylna jest schorzeniem, którego objawy nasilają się z wiekiem. Starzejąca się populacja chorych z objawami PChŻ to pacjenci obciążeni licznymi schorzeniami współistniejącymi, wywierającymi pośredni, a czasami bezpośredni wpływ na układ żylny.

Z tych względów istotne jest, aby zalecenie stosowania dodatkowego leku było bezpieczne, a jego działanie poparte wynikami badań. Takim lekiem flebotropowym są preparaty zawierające wyciągi z ruszczyka kolczastego.

Rynek farmaceutyczny oferuje preparaty ruszczyka, które zostały zarejestrowane jako leki i jako suplementy diety. Wszystkie preparaty są dostępne bez recepty, co zwiększa ich dostępność.

Piśmiennictwo

1. Ziąja D, Koceń P, Chudek J, et al. Compliance with compression stockings in patients with chronic venous disorders. *Phlebology*. 2011; 26(8): 353–360, doi: [10.1258/phleb.2010.010086](https://doi.org/10.1258/phleb.2010.010086), indexed in Pubmed: [21810940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21810940/).
2. Chudek J. Skuteczność i tolerancja diosminy w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością żylną w codziennej praktyce klinicznej. *Probl Med Rodz*. 2008; 10: 45–51.
3. Chudek J, Koceń P, Ziąja D, et al. Compliance in pharmacotherapy in patients with chronic venous disorders. *Int Angiol*. 2012; 31(4): 393–401, indexed in Pubmed: [22801406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801406/).

4. Yu BY, Xu GJ. Studies on resource utilization of Chinese drug *Radix Ophiopogon japonicus*. *J Chin Herbs*. 1995; 26: 205–210.
5. Svensjö E, Bouskela E, Cyrino FZ, et al. Antipermeability effects of Cyclo 3 Fort in hamsters with moderate diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1997; 17(5): 385–388, indexed in Pubmed: [9502536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9502536/).
6. Huang YL, Kou JP, Ma Li, et al. Possible mechanism of the anti-inflammatory activity of ruscogenin: role of intercellular adhesion molecule-1 and nuclear factor-kappaB. *J Pharmacol Sci*. 2008; 108(2): 198–205, doi: [10.1254/jphs.08083fp](https://doi.org/10.1254/jphs.08083fp), indexed in Pubmed: [18946195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946195/).
7. Facino RM, Carini M, Stefani R, et al. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1995; 328(10): 720–724, doi: [10.1002/ardp.19953281006](https://doi.org/10.1002/ardp.19953281006), indexed in Pubmed: [8554461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8554461/).
8. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Effects of *Ruscus aculeatus* extract on the internal diameter of arterioles and venules of the hamster cheek pouch microcirculation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22(2): 221–224, doi: [10.1097/00005344-199308000-00008](https://doi.org/10.1097/00005344-199308000-00008), indexed in Pubmed: [7692161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7692161/).
9. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Inhibitory effect of the *Ruscus aculeatus* extract and of the flavonoid hesperidine methylchalcone on increased microvascular permeability induced by various agents in the hamster cheek pouch. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22(2): 225–230, doi: [10.1097/00005344-199308000-00009](https://doi.org/10.1097/00005344-199308000-00009), indexed in Pubmed: [7692162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7692162/).
10. Kou J, Yu B, Xu Q. Inhibitory effects of ethanol extract from *Radix Ophiopogon japonicus* on venous thrombosis linked with its endothelium-protective and anti-adhesive activities. *Vascul Pharmacol*. 2005; 43(3): 157–163, doi: [10.1016/j.vph.2005.06.004](https://doi.org/10.1016/j.vph.2005.06.004), indexed in Pubmed: [16054441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16054441/).
11. Hönig I, Felix W. Effect on the permeability of the isolated ear vein of the pig; a comparison between flavonoids and saponins. In: Davy A, Stemmer R. ed. *Phlébologie*. John Libbey Eurotext Ltd 1989: 680–682.
12. Felix W, Schmidt Y, Nieberle J. Protective effect of *Ruscus aculeatus* extract against injury of vascular endothelium and vascular smooth muscle caused by ethracrynic acid. *Int Angiol*. 1984; 3: 77–79.
13. Bouaziz N, Michiels C, Janssens D, et al. Effect of *Ruscus aculeatus* extract and hesperidin methylchalcone on hypoxia-induced activation of endothelial cells. *Int Angiol*. 1999; 18(4): 306–312, indexed in Pubmed: [10811519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10811519/).
14. Marcelon G, Verbeuren TJ, Laressergues H, et al. Effect of *Ruscus aculeatus* on isolated canine cutaneous veins. *Gen Pharmacol*. 1983; 14(1): 103–106, doi: [10.1016/0306-3623\(83\)90074-5](https://doi.org/10.1016/0306-3623(83)90074-5), indexed in Pubmed: [6298054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6298054/).
15. Marcelon G, Vanhoutte PM. Veinotonic effect of *Ruscus aculeatus* under variable temperature conditions in vitro. *Phlebology*. 1988; 3(Suppl 1): 51–54.
16. Miller VM, Rud K, Gloviczki P. Interactions of *Ruscus aculeatus*-extract with endothelin-receptors in human varicose veins. *Clin Hemorheol*. 1994; 14: S37–S45.
17. Marcelon G, Pouget G, Tisné-Versailles J. Effect of *Ruscus aculeatus* on the adrenoceptors of the canine lymphatic thoracic duct. *Phlebology*. 1988; 3(Suppl 1): 109–112.
18. McHale NG. Mechanism of noradrenaline action in lymphatic vessels. In: Vanhoutte P. ed. *Return circulation and norepinephrine: an update*. John Libbey Eurotext, Paris 1991: 73–88.
19. Lascasas-Porto CL, Milhomens AL, Virgini-Magalhães CE, et al. Use of microcirculatory parameters to evaluate clinical treatments of chronic venous disorder (CVD). *Microvasc Res*. 2008; 76(1): 66–72, doi: [10.1016/j.mvr.2008.02.002](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2008.02.002), indexed in Pubmed: [18423497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423497/).
20. Branco D, Osswald W. The influence of *Ruscus aculeatus* extract on the uptake and metabolism of noradrenaline in the normal and varicose human saphenous vein. *Phlebology*. 1988; 3(Suppl 1): 33–39.

21. Rubanyi G, Marcelon G, Vanhoutte PM. Effect of temperature on the responsiveness of cutaneous veins to the extract of *Ruscus aculeatus*. *Gen Pharmacol*. 1984; 15(5): 431–434, doi: [10.1016/0306-3623\(84\)90045-4](https://doi.org/10.1016/0306-3623(84)90045-4), indexed in Pubmed: [6150876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6150876/).
22. Bouskela E, Cyrino FZ. Possible mechanisms for the effects of *Ruscus* extract on microvascular permeability and diameter. *Clin Hemorheol*. 1994; 14: S23–S36.
23. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Possible mechanisms for the venular constriction elicited by *Ruscus* extract on hamster cheek pouch. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994; 24(1): 165–170, doi: [10.1097/00005344-199407000-00025](https://doi.org/10.1097/00005344-199407000-00025), indexed in Pubmed: [7521482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7521482/).
24. Chanal JL, Mbatchi B, Sicart MT, et al. Comparison of the bio-availability of tritium-labeled *Ruscus* extract in the rat, according to the route of administration. *Trav Soc Pharm Montp*. 1981; 41: 263–272.
25. Bernard P, Cousse H, Rico AG, et al. whole-body autoradiography study of the distribution of tritium in cynomolgus monkeys dosed with a tritiated extract of *Ruscus*. *Ann Pharms Fr*. 1985; 43: 573–584.
26. ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Stuttgart, Niemcy, 2003.
27. Vanscheidt W, Jost V, Wolna P, et al. Efficacy and safety of a Butcher's broom preparation (*Ruscus aculeatus* L. extract) compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Arzneimittelforschung*. 2002; 52(4): 243–250, doi: [10.1055/s-0031-1299887](https://doi.org/10.1055/s-0031-1299887), indexed in Pubmed: [12040966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12040966/).
28. Boyle P, Diehm C, Robertson C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. *Int Angiol*. 2003; 22(3): 250–262, indexed in Pubmed: [14612852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14612852/).
29. Porto CL, Milhomens ALM, Pires CE, et al. Changes on venous diameter and leg perimeter with different clinical treatments for moderate chronic venous disease: evaluation using Duplex scanning and perimeter measurements. *Int Angiol*. 2009; 28(3): 222–231, indexed in Pubmed: [19506542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506542/).
30. Allaert FA, Hugue C, Cazaubon M, et al. Correlation between improvement in functional signs and plethysmographic parameters during venoactive treatment (Cyclo 3 Fort). *Int Angiol*. 2011; 30(3): 272–277, indexed in Pubmed: [21617611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21617611/).
31. Guex JJ, Avril L, Enrici E, et al. Quality of life improvement in Latin American patients suffering from chronic venous disorder using a combination of *Ruscus aculeatus* and hesperidin methyl-chalcone and ascorbic acid (quality study). *Int Angiol*. 2010; 29(6): 525–532, indexed in Pubmed: [21173734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21173734/).
32. Guex JJ, Enriquez Vega DME, Avril L, et al. Assessment of quality of life in Mexican patients suffering from chronic venous disorder - impact of oral *Ruscus aculeatus*-hesperidin-methyl-chalcone-ascorbic acid treatment - 'QUALITY Study'. *Phlebology*. 2009; 24(4): 157–165, doi: [10.1258/phleb.2009.008066](https://doi.org/10.1258/phleb.2009.008066), indexed in Pubmed: [19620698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19620698/).
33. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 41(1): 117–125, doi: [10.1016/j.ejvs.2010.09.025](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.09.025), indexed in Pubmed: [21126890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126890/).
34. Chudek J, Mikosiński J, Kobielski A, et al. Patients' satisfaction with therapy methods of advanced chronic venous disease. *Int Angiol*. 2016; 35(1): 98–107, indexed in Pubmed: [26406967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406967/).
35. Aguilar Peralta GR, Arévalo Gardoqui J, Llamas Macías FJ, et al. Clinical and capillaroscopic evaluation in the treatment of chronic venous insufficiency with *Ruscus aculeatus*, hesperidin methyl-chalcone and ascorbic acid in venous insufficiency treatment of ambulatory patients. *Int Angiol*. 2007; 26(4): 378–384, indexed in Pubmed: [18091707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18091707/).
36. European Medicines Agency. Assessment report on *ruscus aculeatus* L., rhizome. 2008. Ref. EMEA/HMPC/261939/2007. 2008.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek
Katedra Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej
ul. Reymonta 8, 40–027 Katowice
tel.: +48 32 2591202
e-mail: chj@poczta.fm

Praca wpłynęła do Redakcji: 5.07.2017 r.

Przypadki niedrożności żółciowej jelita cienkiego w materiale własnym Oddziału Chirurgicznego Szpitala Ogólnego w Wysokiem Mazowieckiem

Cases of gallstone ileus

Magdalena Ćwiklińska-Dworakowska, Jarosław Szymczuk

¹Oddział Chirurgiczny Szpitala Ogólnego w Wysokiem Mazowieckiem

Streszczenie

W poniższej pracy przedstawiono dwa przypadki chorych operowanych z powodu niedrożności żółciowej jelita cienkiego w 2016 roku w Oddziale Chirurgicznym Szpitala Ogólnego w Wysokiem Mazowieckiem. W czasie diagnostyki dolegliwości bólowych jamy brzusznej towarzyszących niedrożności przewodu pokarmowego tylko u jednej z pacjentek badanie obrazowe sugerowało obecność dużego złożu w jelicie cienkim. Obie chore były operowane laparoskopowo. Nie zaobserwowano powikłań pooperacyjnych.

Słowa kluczowe: niedrożność żółciowa jelit

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 18–21

Abstract

A case of bowel obstruction in two female patients is reported. Pre-operative diagnostic of abdominal pain during bowel obstruction showed a huge gallstone in small intestine only in one of patients. Both patients were operated — laparoscopy. The postoperative course was uneventful.

Key words: gallstone ileus

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 18–21

Wprowadzenie

Niedrożność przewodu pokarmowego jest jedną z częstszych jednostek chorobowych spotykanych wśród pacjentów Oddziałów Chirurgicznych na całym świecie, natomiast niedrożność żółciowa jelita cienkiego jest kazuistyką. Jako przyczyna obturacji przewodu pokarmowego występuje w 1,4–6% przypadków, z czego 0,4–1,5% dotyczy pacjentów z kamicią żółciową pęcherzykową [1–6]. U kobiet powyżej 65. roku życia stanowi już jednak 23–25% wszystkich przyczyn wysokiej niedrożności jelit

[2, 4, 7]. Jedynie złoże powyżej 2–2,5 cm są powodem zamknięcia światła jelita, co skutkuje niedrożnością wysoką przewodu pokarmowego [4, 6, 7]. Niedrożność żółciowa może zdarzyć się w każdym odcinku jelita, zwykle jednak ma to miejsce w jego anatomicznych zwężeniach: w pobliżu zastawki krętniczno-kątnicznej oraz w okolicy zgięcia dwunastniczo-czczego. Początkowo objawy choroby mogą być niecharakterystyczne, jednak brak poprawy po leczeniu zachowawczym lub rozwój mechanicznej niedrożności przewodu pokarmowego skłaniają ku pogłębieniu diagnostyki lub leczeniu operacyjnemu.

Opis przypadków

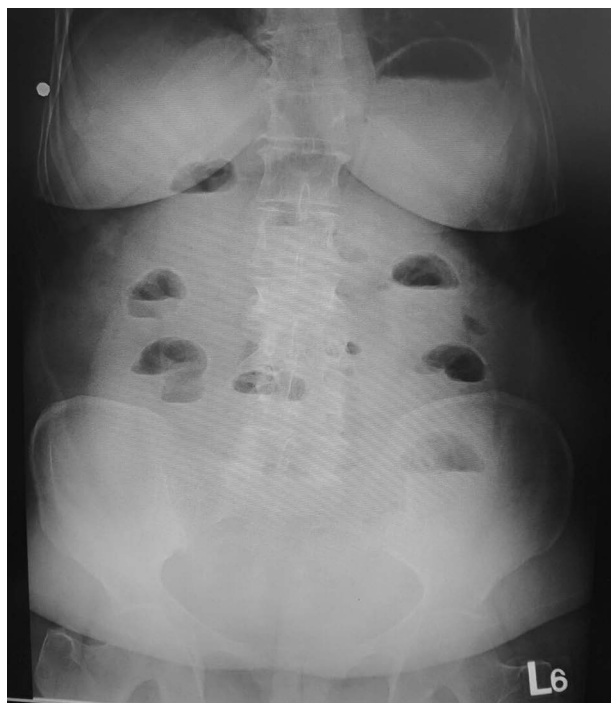
W 2016 roku zaobserwowano w Oddziale Chirurgicznym „miniepidemię” niedrożności żółciowej — w odstępie miesiąca zdiagnozowano powyższą jednostkę chorobową u dwóch pacjentów w tak krótkim odstępie czasowym.

Poniższe omówienie będzie dotyczyło dwóch pacjentów płci żeńskiej. Oba przypadki były leczone operacyjnie w Oddziale Chirurgicznym Ogólnym Szpitala Ogólnego w Wysokiem Mazowieckiem.

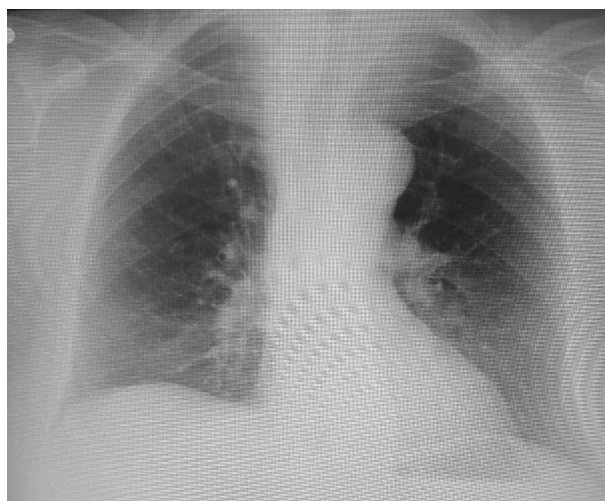
Pacjent I

Chora, lat 68, przyjęta do Oddziału z powodu dolegliwości bólowych jamy brzusznej oraz objawów niedrożności przewodu pokarmowego. W wywiadzie: stan po cholecystektomii z powodu kamicy żółciowej w przeszłości. Przy przyjęciu w wykonanej diagnostyce obrazowej z odchyłen od stanu prawidłowego stwierdzono: w USG jamy brzusznej — ślad płynu międzypęłtowo w miednicy oraz przelewającą się treść płynną w jelitach, w RTG jamy brzusznej na stojąco — poziomy płynu w jelitach (ryc. 1–3). W badaniach laboratoryjnych z odchyłen od normy jedynie mierna leukocytoza $10,59 \cdot 10^3/\mu\text{l}$.

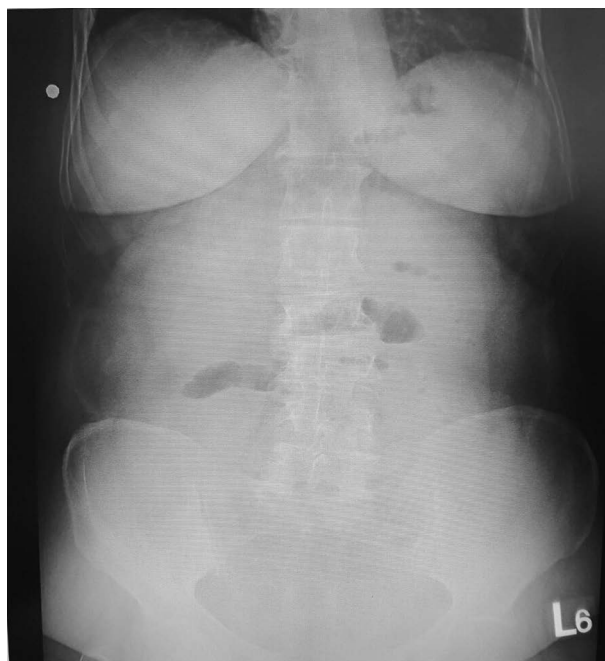
Pomimo włączonego leczenia zachowawczego dolegliwości nie ustąpiły, doszło do zaostrzenia objawów niedrożności. Zakwalifikowano chorą do leczenia operacyjnego (dzień po przyjęciu do Oddziału). Wykonano laparoskopię — ewakuowano kamień żółciowy z jelita cienkiego. W drugiej dobie pooperacyjnej chorą wypisano do domu.



Rycina 1. RTG jamy brzusznej na stojąco przy przyjęciu



Rycina 2. RTG klatki piersiowej przy przyjęciu



Rycina 3. RTG jamy brzusznej na stojąco przedoperacyjnie

Pacjent II

Chora przekazana z Oddziału Wewnętrzny z powodu objawów niedrożności przewodu pokarmowego — wymioty treścią kałową. Pacjentka z obciążeniami z zakresu chorób przewlekłych oraz metabolicznych: nadciśnienie tętnicze, utrwalone migotanie przedsionków, nadczynność tarczycy, cukrzyca typu 2, otyłość, kamica pęcherzyka żółciowego. Przy przyjęciu do Szpitala w wykonanej diagnostyce obrazowej (radiogramy) bez odchyłen od normy. W badaniach laboratoryjnych z odchyłen od normy: bilirubina — 1,43 mg/dl, kreatynina

— 2,6 mg/dl, CRP — 93, D-Di — 11 344,69. W kolejnych dobach hospitalizacji zaobserwowano odcinkowo rozdęte pętle jelita cienkiego z poziomami płynu — *subileus* (trzecia doba). W dziewiątej dobie hospitalizacji pacjentkę przeniesiono na Oddział Chirurgiczny w celu dalszego leczenia z powodu nasilenia się objawów niedrożności przewodu pokarmowego — w RTG jamy brzusznej na stojąco z podaniem gastrografiny uwidoczniło poszerzenie lewego moczowodu z drobnym niecieniującym złogiem w ujściu międzymiedniczkowym lub zwężenie podmiedniczkowe moczowodu, rozdęte pętle jelita cienkiego z poziomami płynu oraz konkrement/złóg.

W diagnostyce obrazowej istnieje triada Riglera: 1. niedrożność jelita cienkiego. 2. pneumobilia. 3. zmineralizowany konkrement na zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej.

Obecność dwóch z trzech objawów przemawiać może za niedrożnością żółciową (ryc. 4–6).

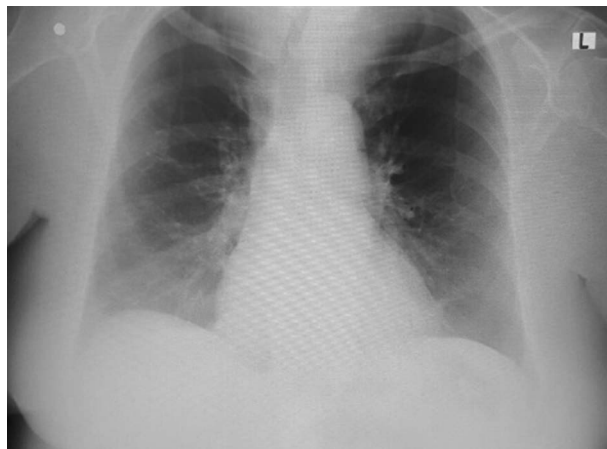
Pacjentkę zakwalifikowano do operacji — wykonano leczenie chirurgiczne identyczne jak w przypadku omawianej pacjentki I. W siódmej dobie pooperacyjnej chorą wypisano do domu.

Omówienie

U obu opisywanych pacjentek stwierdzono niedrożność przewodu pokarmowego na tle kamienia żółciowego — jest to rzadka przyczyna obturacji przewodu pokarmowego. Pierwsze opisy w piśmiennictwie zostały opublikowane w 1654 roku przez E. Bartholiniego, następnie w latach kolejnych przez: Beaussiera (1770 r.), Bonneta

(1841 r.) oraz Bouvereta (1896 r.). Do dziś zablokowanie dwunastnicy przez kamień żółciowy nazywane jest zespołem Bouvereta [3, 5–7], zaś niedrożność mechaniczna przewodu pokarmowego spowodowana kamieniem żółciowym określana jest jako zespół Bernarda [8, 9].

Obie pacjentki operowane laparoskopowo, zaś w przebiegu pooperacyjnym nie odnotowano powikłań (ryc. 7, 8). U obu chorych w wywiadzie kamica żółciowa. Według danych z piśmiennictwa niedrożność żółciowa rozwija się jako powikłanie wieloletniej, objawowej kamicy żółciowej w 0,4–1,5% przypadków [1, 2]. Badaniem o najwyższej czułości i specyficzności jest tomografia



Rycina 5. RTG klatki piersiowej przedoperacyjnie



Rycina 4. RTG jamy brzusznej na stojąco wykonany w Oddziale Chorób Wewnętrznych



Rycina 6. RTG jamy brzusznej na stojąco przedoperacyjnie (znacznik szary: widoczne zwężenie podmiedniczkowe moczowodu lewego, znacznik biały: złóg żółciowy)



Rycina 7. Niedrożność przewodu pokarmowego — jelito cienkie z kamieniem żółciowym



Rycina 8. Ewakuacja kamienia żółciowego w czasie zabiegu operacyjnego

komputerowa, która jednak nie zawsze jest jednoznaczna metodą diagnostyczną [10].

Więcej niż jeden kamień żółciowy jest przyczyną niedrożności w 3–40% przypadków [11].

Pacjentki wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym, jedną w czwartej dobie pooperacyjnej, zaś drugą w siódmej dobie pooperacyjnej.

Pismienictwo

1. Kożuch M, et al. Przypadek niedrożności żółciowej jelita cienkiego. *Prz Gastroenterol.* 2008; 3: 268–70.
2. Doogue MP, Choong CK, Frizelle FA. Recurrent gallstone ileus: underestimated. *Aust N Z J Surg.* 1998; 68(11): 755–756, indexed in Pubmed: [9814734](#).
3. Muthukumarasamy G, Venkata SP, Shaikh IA, et al. Gallstone ileus: surgical strategies and clinical outcome. *J Dig Dis.* 2008; 9(3): 156–161, doi: [10.1111/j.1751-2980.2008.00338.x](#), indexed in Pubmed: [18956594](#).
4. Lübbers H, Mahlke R, Lankisch PG. Gallstone ileus: endoscopic removal of a gallstone obstructing the upper jejunum. *J Intern Med.* 1999; 246(6): 593–597, indexed in Pubmed: [10620104](#).
5. Andersson EJ, Kullman EP, Halldestam IR, et al. Bouveret's syndrome followed by gallstone entrapment in the stomach: an uncommon cause of upper gastrointestinal bleeding and gastric retention. *Eur J Surg.* 2000; 166(2): 183–185, doi: [10.1080/110241500750009582](#), indexed in Pubmed: [10724501](#).
6. Yau KK, Siu WT, Tsui KK. Migrating gallstone: from Bouveret's syndrome to distal small bowel obstruction. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2006; 16(3): 256–260, doi: [10.1089/lap.2006.16.256](#), indexed in Pubmed: [16796435](#).
7. Kirchmayr W, Mühlmann G, Zitt M, et al. Gallstone ileus: rare and still controversial. *ANZ J Surg.* 2005; 75(4): 234–238, doi: [10.1111/j.1445-2197.2005.03368.x](#), indexed in Pubmed: [15839973](#).
8. Buchs NC, Azagury D, Chilcott M, et al. Bouveret's syndrome: management and strategy of a rare cause of gastric outlet obstruction. *Digestion.* 2007; 75(1): 17–19, doi: [10.1159/000101561](#), indexed in Pubmed: [17429202](#).
9. Grzeszewski S, et al. Wysoka niedrożność przewodu pokarmowego spowodowana kamieniem żółciowym – doświadczenia własne. *Ann Acad Med Stetin.* 2012; 58(1): 18–22.
10. Lasson A, Lorén I, Nilsson A, et al. Ultrasonography in gallstone ileus: a diagnostic challenge. *Eur J Surg.* 1995; 161(4): 259–263, indexed in Pubmed: [7612768](#).
11. Clavien P, Richon J, Burgan S, et al. Gallstone ileus. *Br J Surg.* 1990; 77(7): 737–742, indexed in Pubmed: [2200556](#).

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Magdalena Ćwiklińska-Dworakowska
Oddział Chirurgiczny Szpitala Ogólnego w Wysokiem Mazowieckiem
e-mail: magjet@poczta.fm

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.05.2017 r.

Endoluminalne zaopatrzenie jatrogennej perforacji powstałej w przebiegu dyssekcji podśluzówkowej guza esicy — opis przypadku

Endoluminal treatment of an iatrogenic colon perforation after ESD of a sigmoid tumor — case report

Tomasz Klimczak¹, Jerzy Klimczak, Piotr Jurałowicz²

¹Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej CSK, Uniwersytet Medyczny, w Łodzi (Department of General and Oncological Surgery, Medical University in Łódź)

²Oddział Chirurgii Gastroenterologicznej, Onkologicznej i Ogólnej USK nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi (Gastroenterological, Oncological and General Surgery Ward, 1st Clinical Hospital in Łódź)

Streszczenie

Zmiany nowotworowe jelita grubego, w tym gruczolakoraki, są problemem o narastającej częstości. Dzięki szybkiemu rozwojowi endoskopii, można zarówno wcześniej rozpoznawać nowotwory jelita grubego, jak i lepiej je leczyć. Dzięki endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej (ESD) wczesne zmiany gruczolowe, takie jak płasko-wyniosłe gruczolaki, czy nawet zmiany złośliwe mogą być doszczętnie wycięte. Jednakże, mimo wczesnego zachwytu ESD, nie jest to metoda pozbawiona powikłań. Perforacje, zaraz po krwawieniach, są najczęstszym powikłaniem tej metody i zdarzają się z częstością 4,2%. Mimo poważnego charakteru tego powikłania, niekiedy można je zaopatrzyć endoluminalnie, bez potrzeby zaawansowanej interwencji chirurgicznej oraz wyłaniania stomii.

Celem niniejszej pracy jest przybliżenie przypadku 75-latka przyjętego do Oddziału Chirurgii Gastroenterologicznej, Onkologicznej i Ogólnej w Łodzi z powodu trzech zmian płasko-wyniosłych (LST, *laterally spreading tumors*) odbytnicy i esicy. Pacjent został zakwalifikowany do endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej. Dwie zmiany zlokalizowane w odbytnicy zostały wycięte w sposób typowy. Podczas dyssekcji zmiany położonej w okolicy zagięcia odbytniczo-esiczego doszło do znacznych rozmiarów (~25–27 mm) pełnościenniej perforacji jelita. Za pomocą pętli Endo-Loop i klipsów hemostatycznych założono na brzegi otworu perforacyjnego „węzeł kapciuchowy”, który zaciągnięty, całkowicie uszczelnił otwór perforacyjny. Obserwacja kliniczna pacjenta potwierdziła szczelność „szwu”. Pacjenta wypisano do domu w ósmym dniu po zabiegu w stanie ogólnym dobrym. W badaniu histopatologicznym preparatów wykryto dysplazję dużego stopnia, zarazem potwierdzając pełne wycięcie zmian. Kontrolna kolonoskopia wykonana 3 miesiące po zabiegu potwierdziła całkowite, doszczętne wycięcie zmian oraz pełne wygojenie perforacji jelita. Dzięki zastosowaniu nowoczesnego podejścia do zaistnienia jatrogennej perforacji, pacjent uniknął okaleczającej operacji w trybie pilnym, która oprócz dodatkowego cierpienia niesie za sobą wysokie ryzyko powikłań oraz drastyczny spadek jakości życia.

Słowa kluczowe: endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa (ESD), jatrogenna perforacja jelita, zmiany płasko-wyniosłe (LST) jelita, rak jelita grubego

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 22–27

Abstract

Neoplastic lesions of the colon, adenomas included, are a rising medical issue. Due to a rapid advancement of flexible GI endoscopy we can screen our patients more effectively and provide a more accurate treatment. Thanks to a novel technique of endoscopic submucosal dissection (ESD), laterally spreading tumors (LST), including cancers, can be safely resected. However, despite the initial awe, it came to notice, that this technique is not without flaws. Perforation, right after bleeding, is the most common complication, with an occurrence rate of 4.2%. Despite the severe nature of this complication, it can sometimes be managed endoscopically without the need of a complicated surgical procedure or diverting a stoma.

The aim of this study is to present the case of 75-year-old patient who was admitted to our institution with tree tumors located in the sigmoid colon and rectum in order to perform ESD. Two lower lesions were removed without complications. During the dissection of the tumor located near the recto-sigmoid flexure, we encountered a large perforation site (about 25–27 mm wide). Using an Endo-Loop and several hemostatic clips we created a circumferential “suture” that sealed the colon wall defect completely. The patient’s recovery was uneventful- he was discharged in the 8th day after the procedure. Histopathological examination showed high-grade dysplasia in the lesions and confirmed a complete excision. An endoscopic follow-up was performed 90 days after the procedure showing that the defect was fully healed. Due to a novel approach in treatment of an iatrogenic perforation, the patient avoided a mutilating, urgent surgery, which, apart from additional suffering, causes a decrease in the quality of life and risks of subsequent complications.

Key words: endoscopic submucosal dissection (ESD), iatrogenic bowel perforation, laterally spreading colon tumor (LST), colon cancer

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 23–27

Praca wygłoszona podczas International Workshop on Advanced Endoscopic Techniques — Endoscopic Submucosal Dissection, 24.05.2017 w Łodzi.

Wstęp

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie. Jest trzecim najczęstszym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn (10% przypadków) oraz drugim najczęstszym wśród kobiet (9% przypadków). W 2013 roku rak jelita grubego był odpowiedzialny za około 8% wszystkich zgonów nowotworowych (czwarta najczęstsza przyczyna) [1]. W znacznej większości (~85% przypadków), rak jelita grubego powstaje na bazie karcynogenezy gruczolaka jelita [2]. Od wielu dziesiątek lat kluczem zarówno do skutecznej diagnostyki, jak i leczenia zmian przedrakowych jelita grubego jest endoskopia, która rozwijając się w szybkim tempie oferuje pełen wachlarz instrumentarium i technik, za pomocą których możemy „zza steru” endoskopu wykonywać coraz śmielsze zabiegi. Jednym z najnowszych odkryć, jest technika endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej (ESD, *endoscopic submucosal dissection*). Technika ta, wywodząca się z Japonii i wprowadzona do świata medycznego na przełomie XX i XXI wieku, polega na wycięciu zmiany patologicznej (polipa, zmiany wyniosłej czy guza), poprzez odpreparowanie warstwy podśluzówkowej ściany jelita od mięśniówki, pozwalając osiągnąć resekcję *en bloc* nawet dużych (> 25 mm średnicy zmian). Niestety, wyżej wymieniona metoda jest obarczona względnie dużym (~4%) ryzykiem perforacji, które z reguły wymaga wdrożenia zaawansowanych metod zabiegowych, w tym niekiedy wyłonienia stomii [3]. Jednakże w niektórych wypadkach, przy odrobinie szczęścia, można skutecznie zaopatrzyć nawet duże perforacje endoluminalnie.

Opis przypadku

Pacjent, lat 75, został przyjęty do oddziału chirurgicznego z powodu dodatniego testu na krew utajoną w kale, w celu wykluczenia krwawienia do przewodu pokarmowego. Pacjent z wywiadem wieloletniego nadciśnienia

tętniczego, dobrze kontrolowanego lekami doustnymi. W diagnostycznej kolonoskopii stwierdzono dwie zmiany płasko-wyniosłe dystalnego odcinka odbytnicy oraz jedną zmianę płasko-wyniosłą okolicy zagięcia odbytniczo-esiczego. Dokładny opis zmian zawierają ryciny 1 i 2.

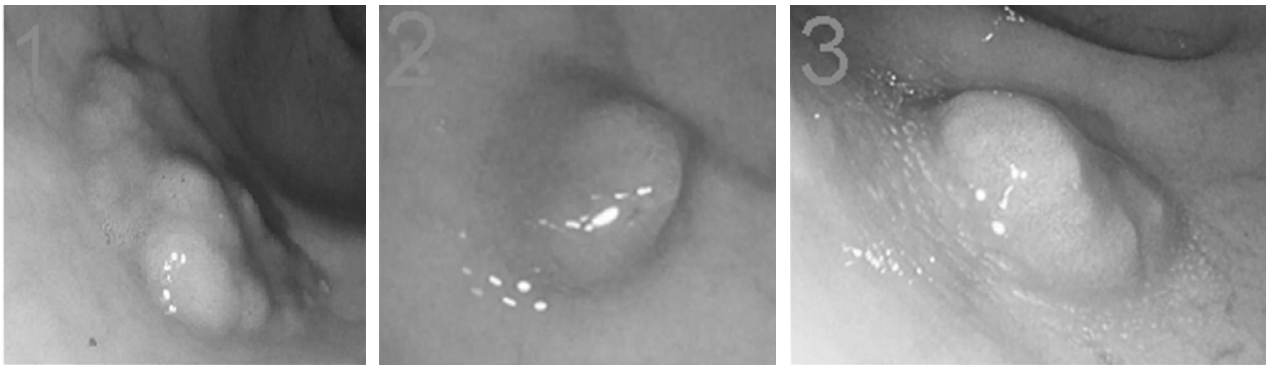
Pacjenta zakwalifikowano do endoskopowego wycięcia zmian dystalnego odcinka przewodu pokarmowego w technice dyssekcji podśluzówkowej (ESD).

Zabieg wykonano w premedykacji dożylniej 20 mg butylobromku hioscyny, 2 mg fentanylu oraz 5 mg midazolamu. Podczas zabiegu w sposób ciągły monitorowano tętno oraz wysycenie krwi pacjenta tlenem. Użyto endoskopu zabiegowego PENTAX EG-3490K oraz noża PENTAX SPLASH M-Knife. Do wytworzenia „poduszki wodnej” użyto 15% roztworu mannitolu z adrenaliną i indygo karminem.

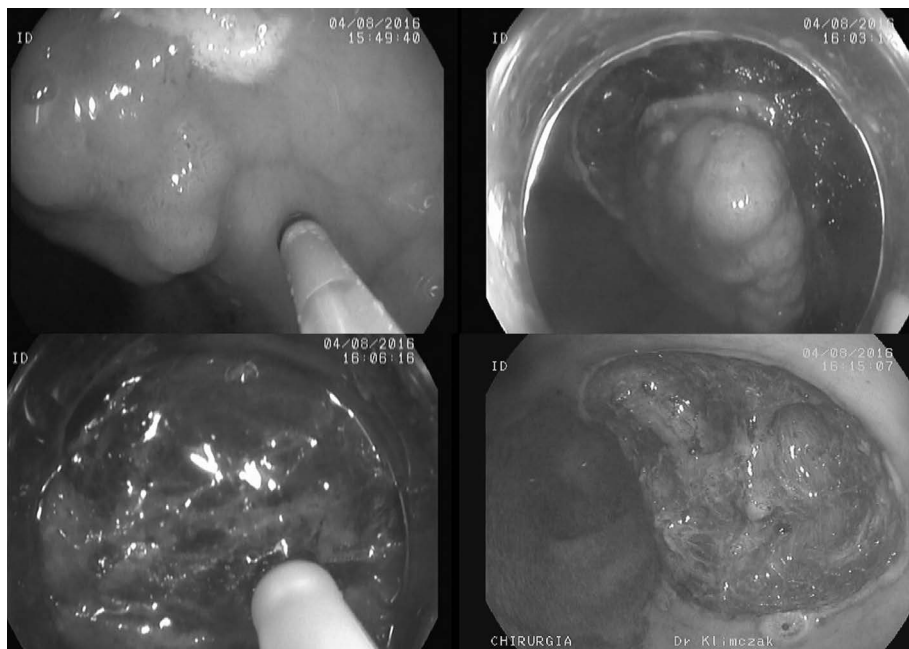
Zmiany w dystalnym odcinku odbytnicy wycięto w sposób typowy — szczegóły zabiegu prezentują ryciny 3, 4.



Rycina 1. Zmiany płasko-wyniosłe odbytnicy



Rycina 2. Szczegółowa klasyfikacja zmian. 1. LST-G Paris O-IIa Kudo IV 25 × 25 nun; 2. LST-NG Paris O-IIa Kudo IV 9 × 9 nun; 3. LST-NG Paris O-IIa Kudo IV 15 × 15 nun



Rycina 3. Etapy dyssekcji podśluzówkowej

Po odcięciu zmiany wyniosłej okolicy zagięcia odbytniczo-esiczego, zaobserwowano pełnościenny ubytek — otwór perforacyjny śr. 25 mm średnicy, wydający się prowadzić bezpośrednio do jamy otrzewnowej (ryc. 5).

Bezpośrednio po zabiegu wykonano pilną tomografię jamy brzusznej (ryc. 6, 7), w której wykryto znacznego stopnia odmę otrzewnową oraz podskórną — potwierdzając tym samym pełnościenną perforację jelita.

Ze względu na szybkie wykrycie perforacji jelita, dobry ogólny stan pacjenta oraz fakt, iż jelito było pozbawione treści kałowej (przygotowanie do kolonoskopii), podjęto próbę endoluminalnego zaopatrzenia powstałego otworu.

W takim samym znieczuleniu jak zabieg poprzedni, za pomocą tego samego instrumentarium, endoskopowo, ponownie zidentyfikowano otwór perforacyjny. Za pomocą klipsów hemostatycznych, do brzegów ubytku doklipowano pętlę Endo-Loop, po zaciśnięciu której uzyskano zamknięcie i pełne uszczelnienie otworu perforacyjnego.

Wolne końce klipsów zabezpieczono drugą pętlą Endo-Loop. Schemat zabiegu przedstawia rycina 8 (ze względu na awarię sprzętu archiwizującego, zabrakło możliwości wykonania zdjęć podczas procedury).

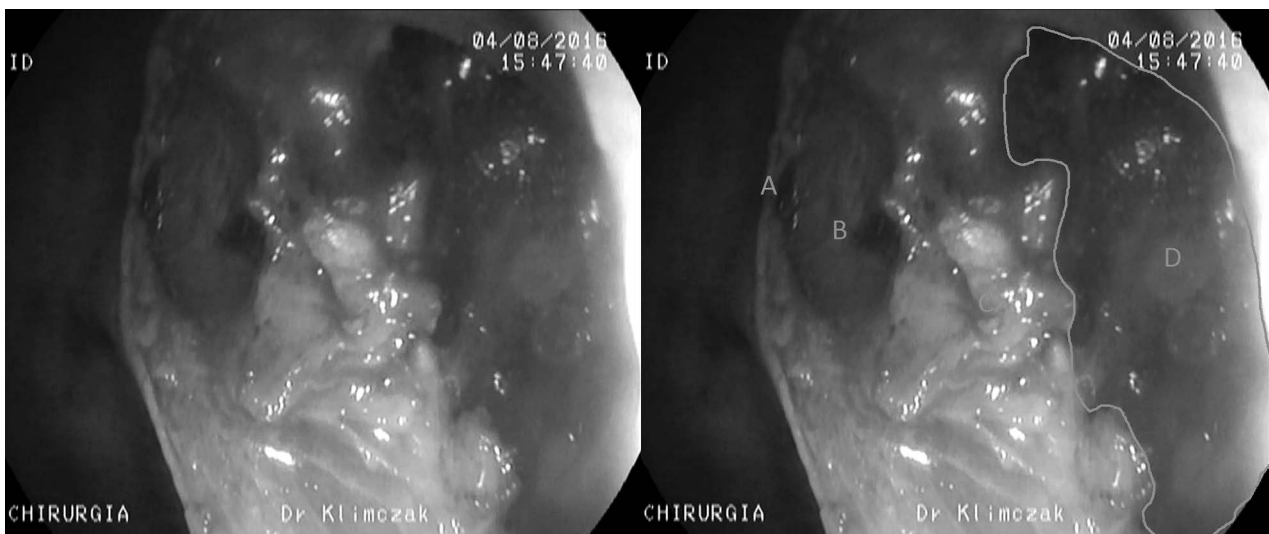
Bezpośrednio po zabiegu pacjenta przeniesiono na salę intensywnego nadzoru. Przez trzy doby od zabiegu otrzymywał ciągły, dożylny wlew z morfiny (początkowo 20 mg/24 h w 0. dobie, dawkę codziennie zmniejszano) oraz był żywiony parenteralnie (Multimel). Wdrożono szerokowidmową antybiotykoterapię: piperacylina z tazobaktamem, teikoplamina, metronidazol. Od czwartej doby po zabiegu chory żywiony doustnie. W ósmej dobie po zabiegu, w stanie ogólnym dobrym, pacjenta wypisano do domu.

Po 3 miesiącach od zabiegu, pacjent zgłosił się na endoskopową kontrolę. Stwierdzono pełne wygojenie się otworu perforacyjnego (ryc. 9).

Wynik badania histopatologicznego wyciętych zmian przedstawia rycina 10.



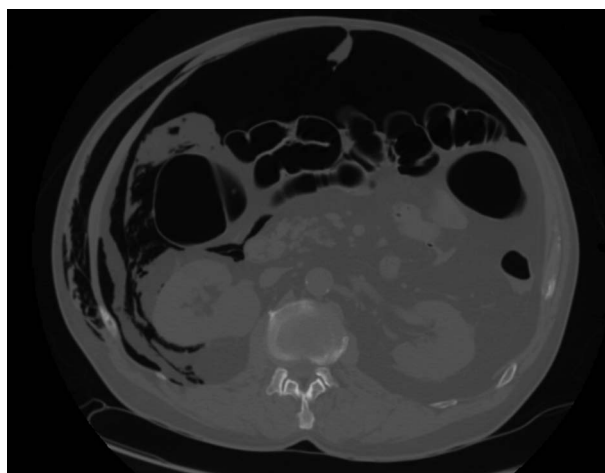
Rycina 4. Etapy mukozektomii pętlowej



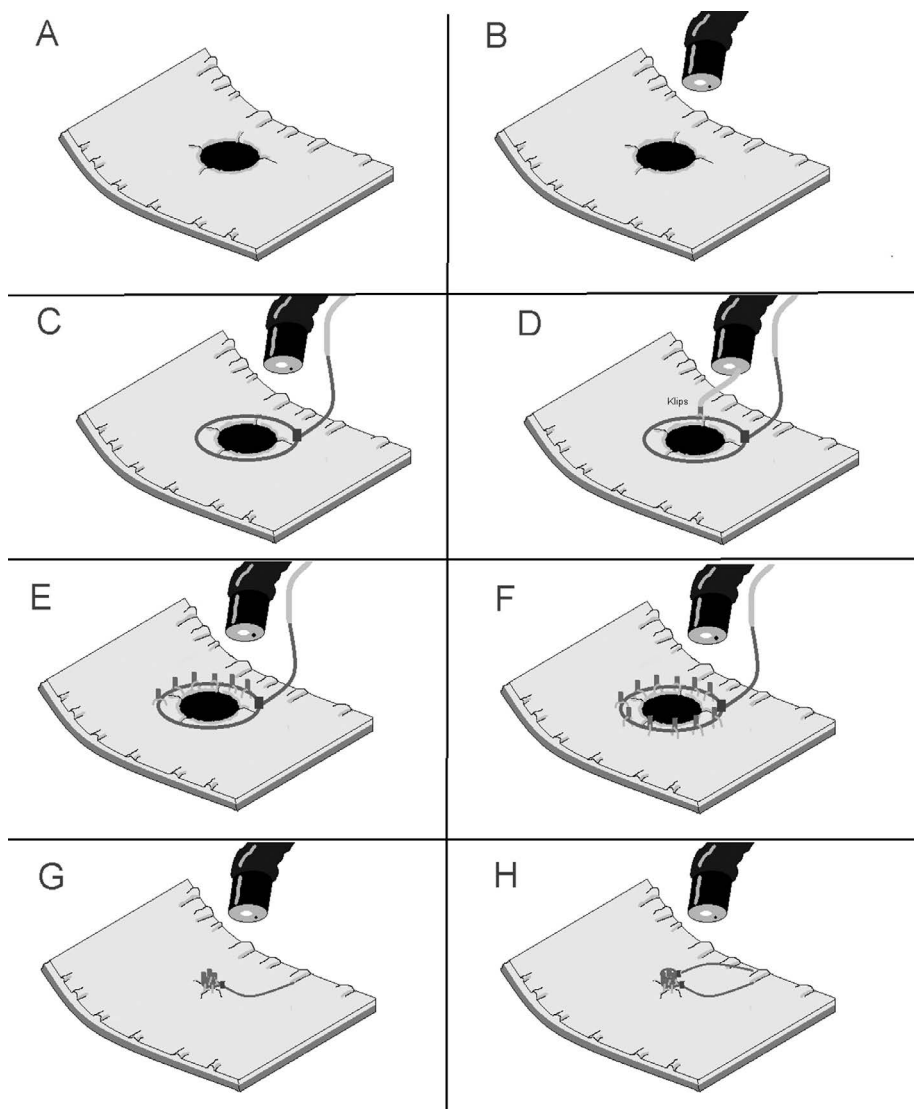
Rycina 5. Po lewej: otwór perforacyjny. Po prawej: A. nacięta błona śluzowa; B. warstwa podśluzowa; C. mięśniówka; D. otwór perforacyjny śr. około 25 mm średnicy



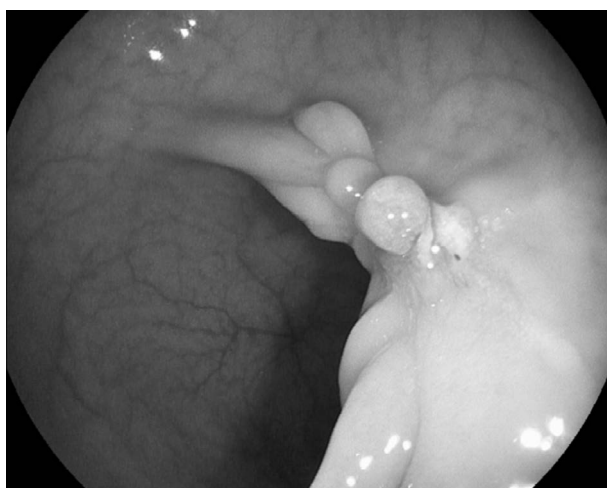
Rycina 6. Pilot CT



Rycina 7. Rozedma podskórna oraz odma otrzewnowa



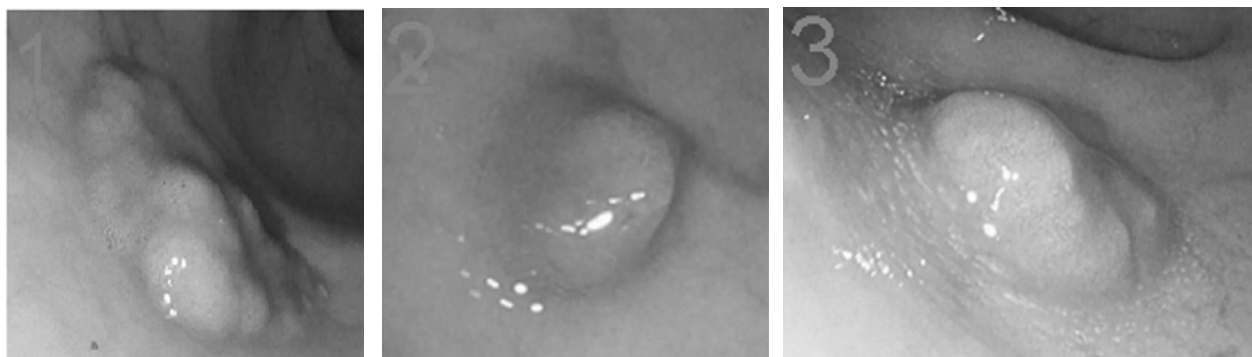
Rycina 8. Zabieg zamknięcia perforacji — A i B. otwór perforacyjny; C. pętla Endo-Loop ułożona na brzegu otworu perforacyjnego; D–F. doklipsowanie pętli Endo-Loop do śluzówki jelita; G. zaciśnięcie pętli; H. zabezpieczenie wolnych końców klipsów drugą pętlą Endo-Loop



Rycina 9. W pełni wygojony ubytek ściany jelita. Widoczną polipowatą zmianę wycięto pętlą elektrokoagulacyjną — okazała się polipem zapalnym (potwierdzone histopatologicznie)

Dyskusja

Według najnowszych standardów ESGE (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) do zabiegu ESD w jelicie grubym powinny być kwalifikowane zmiany o średnicy > 20 mm lub w przypadku uzasadnionego podejrzenia obecności ogniska raka (np. zmiany typu LST-NG w odbytnicy) [4]. Ryzyko perforacji towarzyszące zabiegowi endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej szacowane jest na 4,2% (3,5–5,0%) [3]. Według wyżej wymienionych zaleceń otwory perforacyjne do 20 mm średnicy powinny być zaopatrywane za pomocą metalowych klipsów hemostatycznych lub klipsów typu OTSC (*Over the Scope Clip*) — szacuje się skuteczność tej metody w wyżej wymienionych przypadkach na 89–93% [5]. Brak jest natomiast endoskopowych wytycznych co do większych ubytków ściany jelita (jak w opisanym przypadku). Ze względów czysto klinicznych otwory perforacyjne powinny być natomiast zaopatrywane operacyjnie



Rycina 10. Wyniki badania histopatologicznego wedlug ryciny 1. 1. Adenoma tubulo-villosum cum dysplasiagradu mediocri et focali gradu magno. Excisio completa; 2. Adenoma tubulo-villosum cum dysplasiagradu levi. Excisio completa; 3. Adenoma tubulo-villosum cum dysplasiagradu mediocri et focali gradu magno. Excisio completa

(poprzez laparotomię lub laparoskopowo). Niekiedy, kiedy dojdzie do przedostania się treści jelitowej do jamy otrzewnowej i rozwinięcia zapalenia otrzewnej, konieczne jest wyłonienie stomii — zabieg krytycznie okaleczający chorego.

Przypadek prezentowanego pacjenta pokazuje, iż niekiedy można rozszerzyć zakres (margines) endoskopowej resekcji do pełnej grubości ściany jelita i w sposób bezpieczny zamknąć nawet duży ubytek w jelicie — wiedza ta wydaje się przydatna dla nowo powstającej techniki EFTR (*Endoscopic Full-Thickness Resection*), która obecnie jest ograniczona do zmian małych (~10 mm) [6].

Wnioski

Niniejszy przypadek potwierdza, iż przy zastosowaniu techniki endoluminalnej pacjent może uniknąć okaleczającego zabiegu operacyjnego w przypadku jatrogennej perforacji jelita. Dodatkowo, dalsze udoskonalanie endoskopowych technik endoluminalnych prawdopodobnie pozwoli w niedalekiej przyszłości wykonywać rutynowe, pełnościenne wycięcia nowotworów w niektórych odcinkach przewodu pokarmowego.

Piśmiennictwo

1. Oficjalna strona internetowa Krajowego Rejestru Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21>.
2. Orłowska J, Kiedrowski M. Gruczolaki ząbkowane i polipowatość hyperplastyczna, a rak jelita grubego. *Post Nauk Med.* 2009; 2: 111–117.
3. Akintoye E, Kumar N, Aihara H, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2016; 4(10): E1030–E1044, doi: [10.1055/s-0042-114774](https://doi.org/10.1055/s-0042-114774), indexed in Pubmed: [27747275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747275/).
4. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015; 47(9): 829–854, doi: [10.1055/s-0034-1392882](https://doi.org/10.1055/s-0034-1392882), indexed in Pubmed: [26317585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26317585/).
5. Paspatis GA, Dumonceau JM, Barthet M, et al. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy.* 2014; 46(8): 693–711, doi: [10.1055/s-0034-1377531](https://doi.org/10.1055/s-0034-1377531), indexed in Pubmed: [25046348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25046348/).
6. Schmidt A, Meier B, Caca K. Endoscopic full-thickness resection: Current status. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(31): 9273–9285, doi: [10.3748/wjg.v21.i31.9273](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9273), indexed in Pubmed: [26309354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26309354/).

Adres do korespondencji:

Tomasz Klimczak
ul. Łęczycka 60/62 m 10, 93–193 Łódź
tel.: +48 607 588 731
e-mail: tjklimczak@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 5.10.2017 r.

Wewnątrznacyniowa obliteracja pierwotnych i wtórnych guzów wątroby u chorych zdyskwalifikowanych do leczenia operacyjnego (doniesienie wstępne)

Intravascular obliteration of primary and secondary liver tumors in patients disqualified for surgery (preliminary report)

Damian Ziąja^{1, 2}, Mariola Sznapka³, Robert Kwiatkowski², Arkadiusz Leszczyna³, Jacek Kostyra³, Krzysztof Ziąja^{2, 3}, Tomasz Gul³, Waław Kuczmik³

¹Zakład Fizjoterapii Katedry Fizjoterapii WN o Z SUM

²Katowickie Centrum Onkologii

³Katedra i Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, Angiologii i Flebologii WLK SUM

Streszczenie

Autorzy przedstawiają metodę „leczenia” pierwotnych i wtórnych guzów wątroby u pacjentów zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego z przyczyn ogólnych lub miejscowych. Zabieg polega na zamknięciu naczynia doprowadzającego krew do guza po jego uprzednim zidentyfikowaniu. Obliteracja napływu polega na podaniu do guza mikrosfer lub mikrosfer ładowanych lekiem, lipidolu lub zamknięcia naczynia doprowadzającego spiralami embolizacyjnymi (coile) z dojścia przez tętnicę udową lub ramieniową, w zależności od kąta odejścia pnia trzewnego od aorty. Pod względem technicznym autorzy uzyskali 100-procentowy sukces. Podczas 30-dniowej obserwacji nie zaobserwowano istotnych powikłań wymagających interwencji chirurgicznej.

Słowa kluczowe: wewnątrznacyniowa obliteracja guzów wątroby, spirala embolizacyjna (coile), lipidol, mikrosfery

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 28–35

Abstract

Authors described method of intervascular treatment of the patients with hepatic tumors which were disqualify to operation. After identification tumors the proper artery was closed using microspheres without or with medicine, lipidol and coil's implantation. Brachial or femoral artery canulization depends on angle of the origin of the innominate artery from aorta. Authors had 100% technical success. During 30 days observation authors did not observed any complications required surgical intervention.

Key words: endovascular obliteration of the hepatic tumors, coile, lipidol, microspheres

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 28–35

Wstęp

U pacjentów zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego z przyczyn ogólnych, jak i miejscowej nieoperacyjności guza przerzutowego lub pierwotnego wątroby oraz po wyczerpaniu możliwości terapii onkologicznej

Introduction

Patients disqualified for surgery because of general reasons, local inoperability of the metastatic or primary liver tumor, and exhaustion of the oncological therapy should have attempted intravascular treatment.

Tabela I.
Table I.

Choroby współistniejące (%) / Comorbidity in %	n = 10 l. ch.
Zawał serca / Heart attack	30
Choroba wieńcowa / Coronary heart disease	60
Nadciśnienie tętnicze / Hypertension	100
POCHP	30
Cukrzyca / Diabetes	60
HHO	20
Udar niedokrwienny ośrodkowego układu nerwowego/mózdzku / Cns ischemia/cerebellum	30
Jaskra/zaćma / Glaucoma/cataract	40
Niewydolność nerek / Kidneys failure	30
Przebyte zabiegi operacyjne (%) / Previous surgical operations in %	n = 10
CABG	40
PCI	70
Resekcja jelita grubego / Colon resection	70
RTG, terapia innych narządów / X-ray therapy of other organs	30

powinno się podjąć próbę leczenia wewnątrznaczyniowego.

Zamknięcie naczynia doprowadzającego krew do guza (za pomocą coili ładowanych lekiem lub bez leku — mikrosfery i/lub lipidol) uniemożliwia odżywienie komórki nowotworowej i na tej drodze doprowadza do jej obumarcia i stopniowej redukcji masy guza [2, 3, 8, 10].

W ostatnich latach zwiększyło się znaczenie leczenia wewnątrznaczyniowego. Wybiórcze dokonanie kaniulacji naczynia segmentu wątroby umożliwia miejscowe podanie mikrosfer z lekiem lub bez niego oraz następowe dodatkowe zamknięcie naczynia doprowadzającego coilami. Taki sposób leczenia staje się wyborem dla coraz liczniejszej grupy pacjentów w podeszłym wieku dodatkowo obciążonych licznymi schorzeniami towarzyszącymi.

W wielu doniesieniach poruszono problem zabiegów wewnątrznaczyniowych jako metody przygotowania do operacyjnego usunięcia guza, zwiększając na tej drodze radykalność onkologiczną oraz zmniejszając krwawienie śródoperacyjne [5, 9, 11].

Cel pracy

Celem pracy jest ocena:

- uzasadnienia doboru dojścia naczyniowego (tętnica udowa, tętnica ramieniowa);
- doraźnego sukcesu technicznego — zamknięcie naczynia doprowadzającego do guza;
- powikłań wczesnych dojścia naczyniowego;
- powikłań ogólnych do 30. doby po operacji.

Material i metody

Badaniem objęto 10 pacjentów, w tym 7 mężczyzn i 3 kobiety, w wieku 47–69 lat (śr. 60,8 r.) leczonych w Katedrze i Oddziale Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej, Angiologii i Flebologii WLK SUM w od 1.01.2016 do 30.06.2017. Pacjenci byli zdyskwalifikowani z leczenia operacyjnego z przyczyn ogólnych [rozsiały proces

Closing the vessel that supplies blood to the tumor (with coil, loaded with or without the drug microspheres and/or Lipidol) prevents nutrition of the tumor sell and in this way leads to its fibrosis and/or necrosis and gradual reduction of tumor mass [2, 3, 8, 10].

In recent years, the importance of endovascular treatment has increased, selective cannulisation of the liver segment allows to local application of microspheres with or without a drug and subsequent additional closure of the coil delivery vessel. This method of treatment becomes a choice for an increasing number of elderly patients who are additionally burdened with numerous comorbidities.

A number of reports address the problem of endovascular procedures as a method of preparation for surgical removal of the tumor, thus increasing oncology radicality and reducing intraoperative bleeding [5, 9, 11].

Objectives

The purpose of the work is to evaluate:

- justification for the selection of the vascular approach (femoral or hand artery);
- ad hoc technical success;
- closing the tumor vessel;
- early complications of vascular access;
- general complications up to 30 postoperative days.

Material and methods

The study comprised 10 patients (7 men and 3 women, aged 47–69 years, mean age 60.8) treated in the Department of General, Vascular, Angiology and Phlebology Surgery, WLK SUM in the years from 01/01/2016 to 30/06/2017. Patients were disqualified for surgery for general reasons (disseminated neoplastic process, cardiorespiratory failure, CNS stroke, diabetes, post-PCI and CABG condition) (Table I).

Patients were qualified for endovascular surgery after angio-CT of the abdominal cavity with depiction of the aortic branch in the AP and lateral projection, ultrasound and confirmation of the malignant character of the neoplastic lesion.

In 8 patients, the tumor was located in the right lobe and in two in the left lobe of the liver. Three of them were diagnosed as primary hepatic carcinoma in the remaining 7 metastases of colorectal cancer. The BCI results confirmed the presence of tumor cells, but the scarcity of the biopsy material made it impossible to accurately assess it. Diagnosis was based on the entire clinical picture.

The interview included assessing the distance of claudication and incidents of venous thromboembolism. During the physical examination, the pulse on the arteries of both lower and upper limbs was examined. In doubtful cases, ultrasonography of the vascular access was performed.

Selection of a vascular approach depends on:

- the angle of the visceral stem from the aorta evaluated on the basis of the angio-CT;

nowotworowy, niewydolność krążeniowo-oddechowa, udar ośrodkowego układu nerwowego, cukrzyca, stan po przeszłorocznej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) i pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass grafting*) (tab. I).

Pacjentów kwalifikowano do zabiegu wewnątrznaczyniowego po wykonaniu angio-tomografii komputerowej jamy brzusznej z obrazowaniem gałęzi aorty w projekcji przednio-tylnej (AP, *anterior-posterior*) i bocznej, USG oraz po potwierdzeniu drobnowidowego charakteru zmiany nowotworowej.

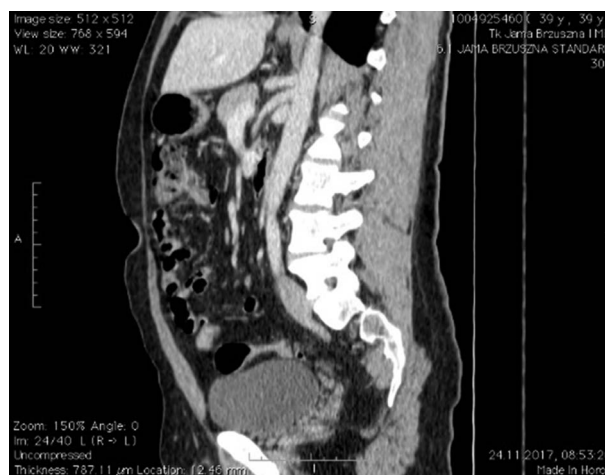
U 8 pacjentów guz był zlokalizowany w prawym płacie wątroby, a u 2 w lewym. U 3 rozpoznano pierwotny nowotwór wątrobowo-komórkowy, zaś u pozostałych 7 zmiany przerzutowe raka jelita grubego. Wyniki biopsji cienkoigłowej (BCI) potwierdzały obecność komórek nowotworu, jednak skąpość materiału biopsyjnego uniemożliwiła jego dokładną ocenę. Rozpoznanie ustalano na podstawie całości obrazu klinicznego.

Wywiad obejmował ocenę dystansu chromania oraz incydenty żylniej choroby zakrzepowo zatorowej. W trakcie badania przedmiotowego badano tętno na tętnicach obu kończyn dolnych oraz górnych. W przypadkach wątpliwych wykonywano USG doświadczenia naczyniowego.

Dobór doświadczenia naczyniowego uzależniono od:

- kąta odejścia pnia trzewnego od aorty ocenianego na podstawie wykonanego angio-CT;
- braku tętna na tętnicach udowych i/lub tętnicach podkolanowych oraz chromania przestankowego poniżej 50 m.

U jednego pacjenta rozpoznano zespół Leriche’a, u drugiego bloki udowo-podkolanowe z dystansem chromania poniżej 50 m, u trzeciego pacjenta — o budowie astenicznej — ostry kąt odejścia pnia trzewnego od aorty nie gwarantował wykonania zabiegu z doświadczenia przez tętnicę udową (ryc. 1, 2). Doświadczeniem naczyniowym



Rycina 1. Kąt odejścia pnia trzewnego od aorty umożliwiającą jego kaniulację z doświadczenia przez tętnicę udową. Do wykonania aortografii stosowano kontrast nierozcieńczony ULTRAVIST, do pozostałych wstrzyknięć obrazowych kontrast rozcieńczano 1:2 roztworem soli fizjologicznej

Figure 1. The angle of the visceral trunk from the aorta allowing its cannulation from the approach through the femoral artery. Undiluted contrast of ULTRAVIST was used to perform aortography for the remaining imaging injections, the contrast was diluted with 1 to 2 physiological saline (Table I).

- lack of pulse on the femoral arteries and/or popliteal arteries and intermittent claudication < 50 m.

One patient was diagnosed with Leriche’s syndrome in the second femoral popliteal blocks with claudication distance < 50 m, in the third patient with asthenic structure, the acute angle of the visceral trunk away from the aorta did not guarantee the surgery through the femoral artery (Fig. 1, 2).



Rycina 2. Kaniulacja naczynia doprowadzającego
Figure 2. Cannulation of the delivery vessel

z wyboru, z wyjątkiem wymienionych problemów, była prawa tętnica udowa.

Wszystkim pacjentom zalecano wstrzymanie się na 24 godziny przed zabiegiem od spożywania pokarmów stałych, zalecano wypijanie 1500 ml płynów obojętnych. Dobę przed zabiegiem oraz w dobie zabiegu o 6. rano wykonywano wlew oczyszczający, u każdego pacjenta założono cewnik Foleya na 24 godziny. Wszyscy pacjenci byli informowani o konieczności unieruchomienia w opatrunku uciskowym w łóżku przez 12 godzin po zabiegu. W dniu zabiegu pacjentom zalecono wypicie około 50 ml płynu w trakcie spożywania leków doustnych zaordynowanych przez lekarza. W przeddzień zabiegu pacjenci mieli kąpiel z użyciem środka antyseptycznego. Owłosienie usuwano za pomocą kremu depilacyjnego lub strzygarki z jednoczesną kontrolą okolic pachwinowych i pachowych przez pielęgniarkę w celu wykluczenia grzybicy lub innego rodzaju zakażenia. W przypadku zmian chorobowych w okolicach pachwinowych lub pachowych pacjenci byli kierowani do leczenia dermatologicznego.

W dniu zabiegu miejsce dojścia naczyniowego było przemywane środkiem antyseptycznym. Przed zabiegiem pacjenci otrzymywali jedną dawkę antybiotyku *i.v.* zgodnie z receptariuszem szpitalnym. Zabieg wykonywano w znieczuleniu miejscowym nasiętkowym 0,5-procentowym roztworem lignocainy.

Metody

Dojście naczyniowe

1. Tętnica ramieniowa lewa

Po wypreparowaniu tętnicy ramieniowej w 1/3 górnej ramienia kaniulowano ją za pomocą koszulki 5F. Pacjentowi podawano 2500 j.m. heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*). Prowadnik hydrofilny 0,032" wprowadzano do aorty w kolejności Pig Tail 5F, który lokalizowano na poziomie wyrostka mieczykowego mostka.

Aortografię wykonywano w pozycji bocznej lampy RTG, pacjent był ułożony na wznak. Po zlokalizowaniu pnia trzewnego i tętnicy kręzkowej górnej usuwano zestaw za wyjątkiem prowadnika i wprowadzano koszulkę prowadzącą (np. H1 6F, dł. 55, 60 lub 90 cm — w zależności od wzrostu pacjenta).

Przy użyciu cewnika vertebralnego, Ber lub innego — w zależności od konfiguracji odejścia pnia trzewnego od aorty — kaniulowano go, wprowadzano prowadnik do tętnicy wątrobowej, po nim cewnik i następnie wykonywano angiografię. Prowadnik hydrofilny na zmieniano prowadnik Am Platz w celu wprowadzania koszulki prowadzącej do tętnicy wątrobowej.

Zmieniano położenie lampy RTG na AP. Po raz kolejny podawano kontrast z użyciem opcji Road Map. Porównując obraz RTG z obrazem angio-CT, kaniulowano wybiórczo naczynie doprowadzające, po jego zlokalizowaniu implantowano spiralę embolizacyjną (coile) (rozmiar dobierano indywidualnie, dostosowując go do średnicy naczynia doprowadzającego — wprowadzane coile przez

The right cerebral artery was the right choice with the exception of the aforementioned problems. All patients were advised to abstain for 24 hours before the surgery from consuming solid foods, it was recommended to drink 1500 mL of neutral fluids. The day before the surgery and on the day of the surgery at 6 am a cleansing infusion was performed. Each patient had a Foley catheter placed for 24 hours. All patients were informed about the need to remain immobilized in a pressure dressing in bed for 12 hours after the procedure. On the day of the procedure, patients were advised to drink about 50 mL of fluid while consuming oral medications prescribed by a doctor. The patients had a bath on the day before the treatment with an antiseptic. Hair removal was done using a depilatory cream or a shearing machine with simultaneous control of the inguinal and axillary region by a nurse to exclude mycosis or other types of infection. In the case of lesions in the inguinal or axillary region, the patient was referred for dermatological treatment.

On the day of the surgery, the place of vascular access was washed with an antiseptic. Before the procedure, the patient received one dose of IV antibiotic in accordance with the hospital prescription. The procedure was performed under local infiltration of 0.5% of Lignocaine.

Methods

Vascular approach

1. Left brachial artery

After dissection of the brachial artery in the 1/3 of the upper arm, it was cannulated with the n 5F shirt. The patient was given 2500 UI UFH. The 0.032 hydrophilic guidewire was inserted into the aorta in the order Pig Tail 5F which was located at the level of the xiphoid process.

Aortography was performed in the lateral position of the X-ray tube, the patient was placed on his back. After locating the visceral trunk and the superior mesenteric artery, the kit was removed except for the guide and a guide was inserted (eg. H1 6F length 55, 60 or 90 cm depending on the height of the patient).

Using the Vertebral, Ber or other catheter, depending on the configuration of the visceral trunk departures from the aorta, it was cannulated, a guide to the hepatic artery was inserted, followed by a catheter and angiography performed. The hydrophilic guide was changed to the Am Platz guidewire to insert the t-shirt leading to the hepatic artery.

The position of the X-ray tube was changed to AP. Once again, contrast was given using the Road Map option. Comparing the X-ray image with the angio-CT image, the delivery vessel was cannulated selectively, after locating the coile implanted (the size was adjusted individually to the diameter of the delivery vessel — inserted through the 5F catheter with a 0.018"–0.035" Type Tornado, Jackson, Nester guide or under injection pressure) 0.9% solution of 10 mL Cl at Cl) after administration of the contrast and depiction of the sustained flow in the

cewnik 5F z użyciem przewodnika 0,018"–0,035" Type Tornado, Jackson, Nester lub pod ciśnieniem, wstrzykując roztwór 0,9% NaCl o objętości 10 ml), po podaniu kontrastu i zobrazowaniu utrzymującego się przepływu w naczyniu doprowadzającym podawano lipidol pod kontrolą fluoroskopii, w objętości zapewniającej zamknięcie przepływu przez guz.

Zestaw po kontrolnej angiografii usuwano. Tętnicę ramieniową zaopatrywano szwami. Ranę operacyjną drenaowano i zamykano szwami pojedynczymi.

2. Tętnica udowa

Kaniulacja tętnicy udowej — koszulka 5F, pacjent otrzymywał 2500 j.m. UFH *i.v.*, do aorty wprowadzano przewodnik hydrofilny 0,032", aortografię wykonywano przy użyciu cewnika Pig Tail 5F wprowadzonego do poziomu wyrostka mieczykowatego mostka w bocznej pozycji lampy.

Po zlokalizowaniu pnia trzewnego i tętnicy kręzkowej górnej ponownie wprowadzano przewodnik hydrofilny i cewnik w celu wykonania kaniulacji pnia trzewnego (SIM, Cobra, VER, BER, USL). Przewodnik hydrofilny usuwano i wprowadzano przewodnik Am Platz, po usunięciu krótkiej koszulki wprowadzano koszulkę prowadzącą 6F — Renal Curve, Heckey Stick lub J Curve o długości 55, 90 lub 95 cm, w zależności od wzrostu pacjenta oraz kąta odejścia pnia trzewnego od aorty, poprzez niego cewnik 4 lub 5F.

Sztwywny przewodnik usuwano i ponownie wprowadzano przewodnik hydrofilny. Z użyciem funkcji Road Map obrazowano i kaniulowano tętnicę wątrobową, wprowadzając do niej długą koszulkę 6F. Zmieniało się pozycję lampy na AP. W czasie kolejnego podania kontrastu lokalizowano naczynie doprowadzające (porównując lokalizację guza z obrazem angio-CT), do którego wprowadzano cewnik 4F lub 5F w przypadku implantowania coilu.

Po zamknięciu naczynia doprowadzającego coilami (dobieranymi indywidualnie do średnicy i długości naczynia doprowadzającego) podawano kontrast, po uwidocznieniu przepływu do guza podawano lipidol do całkowitego zamknięcia przepływu, a następnie wykonywano kontrolną arteriografię. Potem usuwano zestaw, dojście naczyniowe na tętnicy udowej zamykano przy użyciu zamykacza.

Zabieg u wszystkich pacjentów zakończył się sukcesem technicznym, 3 wymagało dojścia naczyniowego przez tętnicę ramieniową. U wszystkich pacjentów przed zabiegiem i między 7. a 14. dobą podczas kontroli w poradni dokonywano subiektywnej oceny jakości życia przy użyciu skali VAS. Wszyscy pacjenci mieli wyznaczoną kontrolę w poradni przyklinicznej między 7. a 14. dniem od wypisu. Wszyscy pacjenci byli kierowani do dalszego leczenia do poradni onkologicznej.

Wyniki

W okresie do 30. doby obserwacji nie odnotowano zgonów. Powikłanie dojścia naczyniowego pod postacią krwiaków okolicy pachwinowej (pacjenci otyli) zaobserwowano u 3 pacjentów, żaden nie wymagał przetoczenia krwi ani dodatkowej interwencji chirurgicznej. U jednego

delivery vessel, Lipidol was administered under fluoroscopic guidance in a volume ensuring the closure of the flow through the tumor.

The kit after the control angiography was removed. The brachial artery was provided with stitches. The surgical wound was drained and sealed with single sutures.

2. The femoral artery

Femoral artery cannulation — 5F t-shirt, patient received 2500 UI UFH *iv.*, 0.032" hydrophilic guide was inserted into the aorta, aortography was performed using the Pig Tail 5F catheter inserted on the level of the xiphoid process in the lateral position of the lamp.

After locating the visceral trunk and the superior mesenteric artery, the hydrophilic guide and catheter were re-introduced to scan the celiac trunk (SIM, Cobra, VER, BER, USL). The hydrophilic guide was removed and the Am Platz guide was introduced, after removing the short t-shirt, the 6F guide sleeve — Renal Curve, Heckey Stick or J Curve — 55, 90 or 95 cm long, depending on the patient's height and the angle of the visceral trunk away from the aorta, through it 4 or 5F catheter.

The rigid wire was removed and the hydrophilic guide was reinserted. Using the Road Map function, the hepatic artery was visualized and cannulated with a long 6F t-shirt. The position of the lamp has been changed to AP. During the next administration of the contrast, a guide vessel was located (comparing the location of the tumor with an angio-CT image) into which the 4F or 5F catheter was introduced in the case of coil implantation.

After closure of the coil delivery vessel (selected individually to the diameter and length of the delivery vessel), contrast was administered, after visualization of the flow, Lipidol was administered to the tumor until complete occlusion, control arteriography was performed and The set was removed. Vascular access to the femoral artery was closed using a closure.

The treatment for all patients ended with a technical success, three of the patients required a vascular approach through the shoulder artery. In all patients before the surgery and between 7 and 14 days during the control a subjective assessment of the quality of life was made using the VAS scale. All patients had a control in the clinic between 7 and 14 days after discharge and were directed to the Oncology Clinic.

Results

There were no deaths in the period up to 30 days of observation. Complications of vascular access were observed in three patients in the form of inguinal hematomas (obese patients), none required blood transfusion or additional surgical intervention. One patient was diagnosed with pseudo aneurysm treated with the thrombin injection to its light — aneurysm was obtained.

No general complications were observed in the period up to 30 postoperative days. Patients were waterily at will on the day of surgery from the second day, orally fed — an easily digestible diet. The duration of the stay after the treatment ranged from 48 to 96 hours. There

pacjenta rozpoznano tętniaka rzekomego, zastosowano leczenie za pomocą wstrzyknięcia trombiny do jego światła — uzyskano wykrzepienie tętniaka.

W okresie do 30. doby po operacji nie zaobserwowano powikłań ogólnych. Pacjenci w dniu zabiegu przyjmowali płyny bez ograniczeń, od 2. doby po zabiegu byli odżywiani doustnie — dieta lekkostrawna. Czas pobytu w szpitalu po zabiegu wahał się od 48 do 96 godzin. Odnotowano bardzo wysoką subiektywną poprawę jakości życia ocenianą przez pacjentów w skali VAS: przed zabiegiem 2–5 (śr. 3,85), po zabiegu: 5–9 (śr. 7,35) (tab. II).

Wszyscy pacjenci byli kierowani do dalszego leczenia do poradni onkologicznej.

Dyskusja

Analizie poddano nieliczną grupę pacjentów zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego z przyczyn ogólnych, jak i miejscowych, stosując leczenie wewnątrznaczyniowe jako *ultimum refugium*.

Większość doniesień potwierdza skuteczność diagnostyczną angio-CT, MRI i USG w ocenie dynamiki zmian wymiarów guza po jego ablacji. U pacjentów kierowanych do dalszego leczenia w poradni onkologicznej podstawową metodą oceny rozmiarów guza było USG wykonywane w odstępach 2-miesięcznych, natomiast dokładnego pomiaru guza dokonywano co pół roku w angio-CT, podobnie jak autorzy innych prac [4, 13, 14, 18].

W badaniach dodatkowych do 30. doby po operacji nie obserwowano znaczącego podwyższenia markerów uszkodzenia komórki wątrobowej — ASPAT, ALAT.

Tak znaczącej poprawy jakości życia badaną przez pacjentów za pomocą subiektywnej oceny jakości życia w 10-punktowej Skali VAS (przed zabiegiem śr. 3,85, po zabiegu 7,35, w skali 1–10) autorzy upatrują w przekonaniu pacjentów i ich rodzin o rozpoczęciu procesu

Tabela II. Lokalizacja guza. Subiektywna ocena jakości życia w 10 punktowej skali VAS

Table II. Tumor location. Quality of life according to 10 points VAS scale

N = 10	Lokalizacja guza: płat prawy/lewy Tumor location: lobe right/left	Dojście naczyniowe: tętnica udowa/ramieniowa Artery canilization: femoral/brachial	Przed zabiegiem: skala VAS 1–10 Before operation: VAS scale 1–10	Po zabiegu: skala VAS 1–10 After operation: VAS scale 1–10
1	*	*	3,5	7,0
2	*	*	4,0	8,5
3	*	*	2,0	7,0
4	*	*	6,0	9,0
5	*	*	3,0	5,0
6	*	*	2,5	8,0
7	*	*	3,5	8,0
8	*	*	4,0	6,0
9	*	*	5,0	8,0
10	*	*	5,0	7,0
	8/2	7/3	3,85	7,35

was a very high subjective improvement in the quality of life assessed by patients on the VAS scale — before the surgery from 2–5 (mean 3.85) after the procedure from 5–9 (mean 7.35) (Table II).

All patients were referred for further treatment to the Oncological Outpatient Clinic.

Discussion

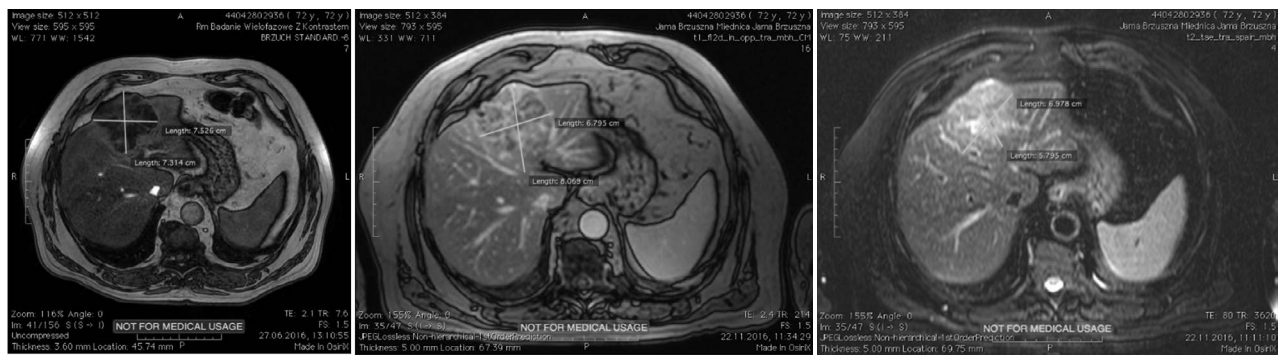
The authors analyze a small group of patients disqualified for surgery for general and local reasons using intravascular treatment as an ultraviolet refugium.

Most reports confirm the diagnostic efficiency of angio-CT, MRI and USG in the assessment of the dynamics



Rycina 3. Dyskwalifikacja do zabiegu operacyjnego ze względu na współistniejące choroby i lokalizację guza (A. przed zabiegiem); B. zdjęcie po obliteracji, pół roku po zabiegu

Figure 3. Disqualification for surgery due to comorbidities and localization of tumor (A). A photograph after sclerotherapy (B)



Rycina 4. Przed obliteracją (A) i po obliteracji (B) oraz pół roku po zabiegu (znaczące zmniejszenie wymiarów guza) (C)
Figure 4. Before (A) and after sclerotherapy (B) and ½ year after surgery (significant reduction in tumor size) (C)

lecniczego, mającego na celu jeżeli nie wyleczenie, to przedłużenie życia.

Autorzy podkreślają konieczność dokładnego zbadania tętna przed zabiegiem oraz zebrania informacji o chorobach naczyń obwodowych, bowiem są one głównym czynnikiem powikłań dojścia naczyniowego.

Z powodu zbyt małej liczebności grupy badanej ($n = 10$), autorzy niniejszej pracy nie wyciągają wniosków, a jedynie analizują powikłania obserwowane w zastosowanej metodzie leczenia. Zwracają jednak uwagę na staranne przygotowanie ogólne pacjenta do zabiegu, ze szczególnym zwróceniem uwagi na jego bezpieczeństwo związane z chorobami naczyń tętniczych kończyn dolnych oraz jałowością postępowania przed- i śródzabiegowego. Dysponując odpowiednimi metodami obrazowania, dokumentują możliwość osiągnięcia doraźnego sukcesu technicznego. Zwracają uwagę na możliwość zastosowania tej metody leczenia jako *ultimum refugium* u pacjentów zdyskwalifikowanych z innych metod leczenia inwazyjnego.

Piśmiennictwo (References)

- Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, et al. Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. *Neuroendocrinology*. 2012; 96(4): 294–300, doi: [10.1159/000336941](https://doi.org/10.1159/000336941), indexed in Pubmed: [22507901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22507901/).
- Xie LL, Sun CJ, Li XD, et al. Arterial embolization of massive hepatocellular carcinoma with lipiodol and gelatin sponge. *Indian J Cancer*. 2015; 51 Suppl 2: e49–e51, doi: [10.4103/0019-509X.151990](https://doi.org/10.4103/0019-509X.151990), indexed in Pubmed: [25712844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25712844/).
- Fong ZV, Palazzo F, Needleman L, et al. Combined hepatic arterial embolization and hepatic ablation for unresectable colorectal metastases to the liver. *Am Surg*. 2012; 78(11): 1243–1248, indexed in Pubmed: [23089443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23089443/).
- Ljungberg M, Westberg G, Vikhoff-Baaz B, et al. 31P MR spectroscopy to evaluate the efficacy of hepatic artery embolization in the treatment of neuroendocrine liver metastases. *Acta Radiol*. 2012; 53(10): 1118–1126, doi: [10.1258/ar.2012.120050](https://doi.org/10.1258/ar.2012.120050), indexed in Pubmed: [23051638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23051638/).
- Sharma A, Kaspar M, Siddiqui M, et al. Enucleation after Embolization of Liver Failure-Causing Giant Liver Hemangioma. *Am*

of tumor size changes after its ablation. In patients referred for further treatment at the Oncological Outpatient Clinic, the basic method of assessing the size of the tumor was ultrasonography performed at 2-month intervals, whereas accurate tumor dimensioning was performed every half a year in angio-CT similar to other authors [4, 13, 14, 18].

In additional studies, up to 30 postoperative days no significant elevation of liver cell damage markers — ASPAT, ALAT was noticed. The authors perceive such a significant improvement in the quality of life examined by patients by means of a subjective assessment of the quality of life in the 10-point VAS scale [average before surgery 3.85 after 7.35 on a scale of 1 to 10] convinced patients and their families about the initiation of a therapeutic process aimed at successful treatment or an extension of life. The authors emphasize the need to thoroughly examine the pulse before surgery and to gather information about peripheral vascular diseases because they are the main factor of vascular access complications.

Due to the insufficient size of the test group $n = 10$, the authors do not draw conclusions but only analyze complications perceived in the applied method of treatment. They pay attention to the patient's general preparation for the procedure with particular attention to patient's safety related to arterial disease of the lower limbs and sterility of the proceedings before and during the procedure. Having the right imaging methods, they document the possibility of achieving ad hoc technical success. They pay attention to the possibility of using this method of treatment as an ultraviolet refugium in patients disqualified for other invasive treatment methods.

J Case Rep. 2015; 16: 563–567, doi: [10.12659/AJCR.893298](https://doi.org/10.12659/AJCR.893298), indexed in Pubmed: [26301888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26301888/).

- Bonomo G, Della Vigna P, Monfardini L. Combined therapies for the treatment of technically unresectable liver malignancies: bland embolization and radiofrequency thermal ablation within the same session. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012; 35(6): 1372–1379, doi: [10.1007/s00270-012-0341-0](https://doi.org/10.1007/s00270-012-0341-0), indexed in Pubmed: [22271077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22271077/).

7. Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, et al. Mortality and morbidity of hepatectomy, radiofrequency ablation, and embolization for hepatocellular carcinoma: a national survey of 54,145 patients. *J Gastroenterol.* 2012; 47(10): 1125–1133, doi: [10.1007/s00535-012-0569-0](https://doi.org/10.1007/s00535-012-0569-0), indexed in Pubmed: [22426637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22426637/).
8. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, et al. Hepatic arterial embolization for unresectable hepatocellular carcinomas: do technical factors affect prognosis? *Jpn J Radiol.* 2012; 30(7): 560–566, doi: [10.1007/s11604-012-0088-1](https://doi.org/10.1007/s11604-012-0088-1), indexed in Pubmed: [22644412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22644412/).
9. Hiraki T, Koizumi J, Arai Y, et al. Transcatheter arterial embolization of hypervascular tumors with HepaSphere: prospective multicenter open label clinical trial of microspheres in Japan. *Jpn J Radiol.* 2015; 33(8): 479–486, doi: [10.1007/s11604-015-0448-8](https://doi.org/10.1007/s11604-015-0448-8), indexed in Pubmed: [26111877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111877/).
10. Del Prete M, Fiore F, Modica R, et al. Multidisciplinary Group for NeuroEndocrine Tumors of Naples. Hepatic arterial embolization in patients with neuroendocrine tumors. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014; 33: 43, doi: [10.1186/1756-9966-33-43](https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-43), indexed in Pubmed: [24887262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24887262/).
11. Topaloğlu S, Oğuz Ş, Kalaycı O, et al. Preoperative arterial embolization of large liver hemangiomas. *Diagn Interv Radiol.* 2015; 21(3): 222–228, doi: [10.5152/dir.2014.14270](https://doi.org/10.5152/dir.2014.14270), indexed in Pubmed: [25858526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25858526/).
12. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. NET-Liver-Metastases Consensus Conference. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford).* 2015; 17(1): 29–37, doi: [10.1111/hpb.12326](https://doi.org/10.1111/hpb.12326), indexed in Pubmed: [25186181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25186181/).
13. Ji J, Gao J, Zhao L, et al. Computed tomography-guided radiofrequency ablation following transcatheter arterial embolization in treatment of large hepatic hemangiomas. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(15): e3402, doi: [10.1097/MD.0000000000003402](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003402), indexed in Pubmed: [27082617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27082617/).
14. Mohanty S, Rajaram R, Bilimoria KY, et al. Assessment of non-surgical versus surgical therapy for localized hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2016; 113(2): 175–180, doi: [10.1002/jso.24113](https://doi.org/10.1002/jso.24113), indexed in Pubmed: [26662882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662882/).
15. Sanoff HK, Chang Y, Stavas JM, et al. Effectiveness of initial transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma among medicare beneficiaries. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015; 13(9): 1102–1110, indexed in Pubmed: [26358794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26358794/).
16. Fang ZT, Wang GZ, Zhang W, et al. Transcatheter arterial embolization promotes liver tumor metastasis by increasing the population of circulating tumor cells. *OncoTargets and Ther.* 2013; 6: 1563, doi: [10.2147/ott.s52973](https://doi.org/10.2147/ott.s52973).
17. Park Y, Kim SUP, Kim BK, et al. Addition of tumor multiplicity improves the prognostic performance of the hepatoma arterial-embolization prognostic score. *Liver Int.* 2016; 36(1): 100–107, doi: [10.1111/liv.12878](https://doi.org/10.1111/liv.12878), indexed in Pubmed: [26013186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26013186/).
18. Wang S, Yang C, Zhang J, et al. First experience of high-intensity focused ultrasound combined with transcatheter arterial embolization as local control for hepatoblastoma. *Hepatology.* 2014; 59(1): 170–177, doi: [10.1002/hep.26595](https://doi.org/10.1002/hep.26595), indexed in Pubmed: [23813416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23813416/).
19. Lin HM, Lei LM, Zhu J, et al. Risk factor analysis of perioperative mortality after ruptured bleeding in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(40): 14921–14926, doi: [10.3748/wjg.v20.i40.14921](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14921), indexed in Pubmed: [25356052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356052/).

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Damian Ziąja
Oddział Chirurgii Onkologicznej KCO
ul. Raciborska 26, 40–074 Katowice

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.02.2017 r.

Przetoka kałowa odbytniczo-skórna jako powikłanie niskiej przedniej resekcji z powodu raka odbytnicy i radioterapii

Fecal recto-cutaneous fistula as a complication of low anterior resection and radiation

Małgorzata Karolina Polańska-Płachta¹, Justyna Smaga¹, Grzegorz Kulik², Jerzy Alojzy Polański¹

¹Oddział Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Onkologicznej, II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Onkologicznej II WL WUM (2nd Department of General, Vascular and Oncologic Surgery, 2nd Faculty of Medicine, Czerniakowski Hospital, Medical University of Warsaw, Poland)

²Zakład Radiologii Szpital Czerniakowski, Warszawa (Radiology Service, Czerniakowski Hospital, Warsaw, Poland)

Streszczenie

Przetoki kałowe najczęściej łączą się z odbytem, pęcherzem, pochwą. Są powikłaniem chorób zapalnych, leczenia operacyjnego i radioterapii. Bardzo rzadko zdarzają się przypadki jak opisany poniżej chory ze spektakularnym chełbotaniem stolca tuż nad kolaniem lewym, w sepsie. Chory 5 lat po leczeniu chirurgicznym raka odbytnicy i uzupełniającej radioterapii, leczony nieskutecznie w równoległym ośrodku. Drenaż zmian podskórnych i śródmięśniowych oraz zamiana kolostomii pętlowej na końcową definitywnie odłączyły zasilanie przetoki, co przyczyniło się do pełnego wyzdrowienia chorego.

Słowa kluczowe: przetoka odbytniczo-skórna, resekcja przednia, radioterapia

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 36–40

Abstract

Faecal fistula is an abnormal passage which communicates with anus, bladder or vagina. Fistulas are usually caused by inflammatory diseases, surgery or radiation therapy. We present a patient with rare manifestation of faecal fistula with fluctuation above left knee and with sepsis. His past medical history includes anal cancer surgical management of and adjuvant radiation therapy 5 years prior the admittance. He was unsuccessfully treated in other hospital. After subcutaneous and intramuscular drainage and after conversion from loop-into end colostomy fistulae lost their communication. The patient has fully recovered.

Key words: recto-cutaneous fistula, anterior resection, radiation

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 36–40

Wstęp

Przetoki to nieprawidłowe połączenie między dwoma narządami: takimi jak jelito–pochwa, jelito–pęcherz, jelito–skóra. Przetoki jelitowo-skórne należą do najtrudniejszych problemów w chirurgii ogólnej, a zarazem do wyjątkowo nieprzyjemnych i uciążliwych dla chorego. Często są one powikłaniem leczenia operacyjnego, radioterapii i zaburzeń immunologicznych u chorego. U niektórych chorych pojawiają się spontanicznie, nie

powodując objawów innych niż wydzielanie treści kałowej do sąsiednich narządów, u innych jak w opisanym poniżej przypadku tworzenie się przetoki wiąże się z pełnoobjawową posocznicą i niewydolnością wielonarządową.

Opis przypadku

Pacjent, 75-letni, przyjęty został we wstrząsie septycznym do Kliniki Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Onkologicznej II WL WUM w ramach ostrego dyżuru z powodu



Rycina 1. Fistulografia — podany przez cewnik środek cieniujący zakontrastował bańkę odbytnicy i kanał przetoki (w trakcie podawania kontrastu!) pojawił się w tkankach miękkich uda lewego rozlewając się w nieregularne przestrzenie, które widoczne są również na wysokości lewego talerza biodrowego

przetoki kałowej odbytniczo-skrónnej oraz ze współistniejącym ropniem w obrębie tkanek miękkich pośladka oraz uda po stronie lewej (ryc. 1). W wywiadzie: stan po częściowej resekcji żołądka z powodu choroby wrzodowej przed laty, stan po przebyłym udarze niedokrwiennym mózgu, nadciśnienie tętnicze, napadowe migotanie przedsionków, łagodny przerost gruczołu krokowego. U pacjenta pierwotnie operowanego we wrześniu 2010 roku w innym ośrodku z powodu raka gruczołowego odbytnicy (*adenocarcinoma* G2, pT2N1) przeprowadzono niską przednią resekcję, usuwając 2/3 odbytnicy wraz z guzem (resekcja R0), *mezo-rectum* oraz wykonując zespolenie odbytniczo-zstępnicze za pomocą staplera okrężnego. W okresie pooperacyjnym wystąpiły kliniczne cechy rozejścia się zespolenia potwierdzone radiologicznie — mikroprzetoka w okolicy zespolenia, która uległa samowygojeniu. Pacjent po operacji otrzymywał przez miesiąc uzupełniającą radiochemioterapię (napromienianie X15 MeV w trzech pól na obszar miednicy — sumaryczną dawkę 5000 cGy/g we frakcjach po 200 cGy/g z kapecytabiną) z dobrą tolerancją leczenia. W 2013 roku u pacjenta wystąpiło krwawienie do dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Wynik badania histopatologicznego pobranych wycinków w trakcie kolonoskopii wykazał ogniskowy obrzęk błony śluzowej mogący odpowiadać zmianom po radioterapii. W 2015 roku pacjent zgłosił się do szpitala o tym samym poziomie referencyjności z powodu utrzymujących się stanów podgorączkowych z towarzyszącym bolesnym guzem, obrzękiem w tkankach miękkich lewego pośladka.



Rycina 2. W przestrzeni przedkrzyżowej pogrubienie tkanek; odcinkowo z pasmami hiperdensyjnymi, z pojedynczym pęcherzykiem gazu

W badaniach dodatkowych przy przyjęciu mierna leukocytoza, podwyższone parametry nerkowe oraz wysoki poziom białka C-reaktywnego. W wykonanym badaniu ultrasonograficznym w obrębie tkanek miękkich pośladka lewego stwierdzono zmianę hipoechogeniczną odpowiadającą ropniowi. W trakcie hospitalizacji pacjent przebył laparotomię z zamiarem drenażu ropnia. Śródoperacyjnie nie udało się zlokalizować zbiornika ropnego, wyłoniono sigmoidostomię pętlową. W czwartej dobie po zabiegu pacjent wymagał reoperacji z powodu rozejścia się rany. W trakcie pobytu pacjent otrzymywał antybiotykoterapię skojarzoną — początkowo amoksycylinę z metronidazolem, a następnie meropenem i linezolid. Przed wypisem do domu wykonano badanie ultrasonograficzne, które nie wykazało ewidentnego ropnia lewego pośladka. Wykonano próbne nakłucie zmiany, nie stwierdzając treści ropnej.

Po przyjęciu do naszego ośrodka w badaniach laboratoryjnych: leukocytoza — 11,7 K/uł [N: 4,0–10,0], CRP — 28,9 mg/dl [N: < 0,5], niedokrwistość normocytarna [HGB — 11,0 g/dl, MCV 92,8 fl]. Wykonano USG pośladka i uda lewego, stwierdzając pasmowate zbiorniki płynowe łączące się ze sobą, zawierające zagęszczoną treść i odbicia gazowe odpowiadające typowym zmianom dla ropni — największy ze zbiorników 49 × 35 mm. Ropnie zdrenowano w warunkach ostrego dyżuru. Po uprzednim przygotowaniu chorego oraz pogłębieniu diagnostyki obrazowej — fistulografia i tomografia komputerowa jamy brzusznej oraz miednicy mniejszej (ryc. 2–5) — wykonano rozdzielenie odbytu dwulufowego, wyłoniono



Rycina 3. Kanał przetoki



Rycina 4. Otorebkowane zbiorniki płynowe: 1. do tyłu od talerza kości biodrowej pomiędzy mięśniem pośladkowym średnim i wielkim; 2. położony poniżej w mięśniu pośladkowym wielkim lewym na wysokości krętarza większego kości udowej

kolostomię końcową i zamknięto kikut odbytnicy na głucho. Okres pooperacyjny bez powikłań. Tydzień po operacji wykonano kontrolną TK, która ujawniła wyraźne zmniejszenie zbiorników ropnych oraz obrzęku tkanek miękkich (ryc. 6, 7). Po trzytygodniowym pobycie pacjent



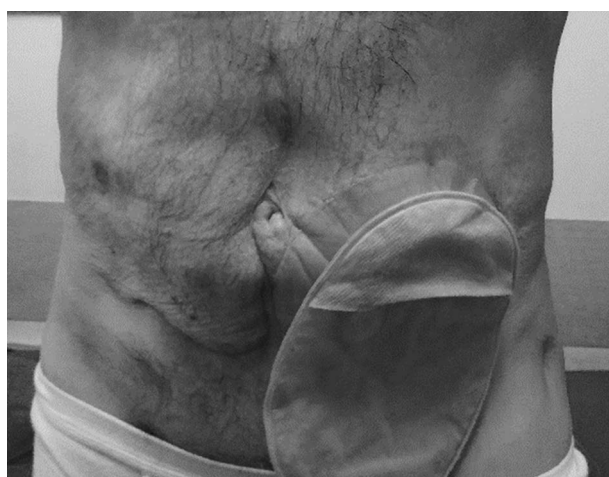
Rycina 5. Otorebkowane zbiorniki płynowe: 1. do tyłu od talerza kości biodrowej pomiędzy mięśniem pośladkowym średnim i wielkim, 2. położony poniżej w mięśniu pośladkowym wielkim lewym na wysokości krętarza większego kości udowej



Rycina 6. Stan po drenażu ropnia uda lewego. Ropień rozciągający się lewobocznie w obręb tkanek miękkich pośladka lewego i uda lewego wzdłuż powięzi mięśnia pośladkowego wielkiego i średniego z kanałem przetoki na zewnątrz



Rycina 7. Stan po drenażu ropnia uda lewego. Tomografia komputerowa — przekrój czołowy



Rycina 8. Dziewięć miesięcy po operacji — rany pooperacyjne zagojone. W kontrolnym USG jamy brzusznej bez patologicznych zbiorników

został wypisany do domu w stanie dobrym. Chory pozostaje pod opieką przyszpitalnej poradni chirurgii ogólnej (ryc. 8, 9).

Dyskusja

Odsetek powikłań w operacjach wykonanych z powodu nowotworów odbytnicy zmniejszył się w ciągu ostatnich 50 lat w sposób znaczący [1]. Ogólnymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań są między innymi: zaawansowany wiek, operacje ze wskazań nagłych, choroby neurologiczne, kardiologiczne lub układu oddechowego, hipoalbuminemia, długi czas trwania operacji, kontaminacja otrzewnej w trakcie zabiegu [2, 3]. Ryzyko wystąpienia przetoki po zespoleniu



Rycina 9. Dziewięć miesięcy po operacji — rany pooperacyjne zagojone. W kontrolnym USG jamy brzusznej bez patologicznych zbiorników

odbytniczno-okrężniczym, krętniczno-okrężniczym waha się od 1 do 10% [4] i obejmuje między innymi takie czynniki, jak rozejście się zespolenia i jego nieszczelność, wykonanie zespolenia < 5 cm od końca odbytniczego, przedoperacyjna radioterapia, zaawansowany proces nowotworowy [4, 5]. Przetoka może tworzyć się między zespoleniem a pęcherzem moczowym, pochwą, przestrzenią przedkrzyżową lub skórą. Przetoki jelitowo-skrónne są zazwyczaj późnym objawem nierozpoznanej nieszczelności zespolenia.

Leczenie zachowawcze przetoki jelitowo-skrónnej jest leczeniem z wyboru, gdyż około połowa z nich ulega samoistnemu zamknięciu w ciągu średnio 30 dni (10–180 dni) [6]. W przypadku jednak, gdy wydziela ona dużo, szansa na jej spontaniczne wygojenie jest niewielka. Interwencja u chorych z dużymi przetokami powinna być opóźniona o około 3–6 tygodni, aby doprowadzić do spadku parametrów zapalnych oraz uzyskać prawidłowy stan odżywienia pacjenta [6, 7]. Retrospektywne badanie obejmujące 61 pacjentów wykazało, że leczenie przetoki jelitowo-skrónnej obarczone jest wysokim ryzykiem powikłań: w 7 przypadkach doszło do wznowy przetoki, u 52 pacjentów wystąpiło zakażenie miejsca operowanego, 3 przypadki zakończyły się zgonem [8].

W przypadku leczenia tego rodzaju powikłania ważne jest całkowite odłączenie zasilania przetoki treścią z przewodu pokarmowego — zamiana kolostomii pętlowej na końcową — jak w powyższym przypadku, co doprowadziło do pełnego wyleczenia chorego.

Piśmiennictwo

1. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* 2010; 251(5): 807–818, doi: [10.1097/SLA.0b013e3181dae4ed](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181dae4ed), indexed in Pubmed: [20395841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20395841/).
2. Alves A, Panis Y, Manton G, et al. Association Française de Chirurgie. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg.* 2005; 140(3): 278–83, discussion 284, doi: [10.1001/archsurg.140.3.278](https://doi.org/10.1001/archsurg.140.3.278), indexed in Pubmed: [15781793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15781793/).
3. Ragg JL, Watters DA, Guest GD. Preoperative risk stratification for mortality and major morbidity in major colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2009; 52(7): 1296–1303, doi: [10.1007/DCR.0b013e3181a0e639](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181a0e639), indexed in Pubmed: [19571708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19571708/).
4. Bretagnol F, Troubat H, Laurent C, et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg.* 1998; 85(3): 355–358, doi: [10.1046/j.1365-2168.1998.00615.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00615.x), indexed in Pubmed: [9529492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9529492/).
5. Eriksen TF, Lassen CB, Gögenur I. Treatment with corticosteroids and the risk of anastomotic leakage following lower gastrointestinal surgery: a literature survey. *Colorectal Dis.* 2014; 16(5): O154–O160, doi: [10.1111/codi.12490](https://doi.org/10.1111/codi.12490), indexed in Pubmed: [24215329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24215329/).
6. Martinez JL, Luque-de-Leon E, Mier J, et al. Systematic management of postoperative enterocutaneous fistulas: factors related to outcomes. *World J Surg.* 2008; 32(3): 436–43; discussion 444, doi: [10.1007/s00268-007-9304-z](https://doi.org/10.1007/s00268-007-9304-z), indexed in Pubmed: [18057983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18057983/).
7. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg.* 2007; 246(3): 481–8; discussion 488, doi: [10.1097/SLA.0b013e3181485617](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181485617), indexed in Pubmed: [17717452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17717452/).
8. Connolly PT, Teubner A, Lees NP, et al. Outcome of reconstructive surgery for intestinal fistula in the open abdomen. *Ann Surg.* 2008; 247(3): 440–444, doi: [10.1097/SLA.0b013e3181612c99](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181612c99), indexed in Pubmed: [18376187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18376187/).

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata K. Polańska-Plachta
Szpital Czerniakowski, ul. Stępińska 19/25, 00–739 Warszawa
tel.: 22 3186390/391
e-mail: eustacha2@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 4.06.2017 r.

Przypadek raka pęcherzyka żółciowego — materiał własny

Case of gallbladder adenocarcinoma in own material

Magdalena Ćwiklińska-Dworakowska, Jarosław Szymczuk, Grzegorz Pogorzelski

Oddział Chirurgiczny Szpitala Ogólnego w Wysokiem Mazowieckiem (*Department of General Surgery, General Hospital in Wysokie Mazowieckie*)

Streszczenie

Prezentowany przypadek kliniczny raka pęcherzyka żółciowego znalazł się w grupie statystycznej 0,3–3% rozpoznania ustalanego pooperacyjnie po cholecystektomii wykonanej z innych przyczyn. W pracy omówiono specyfikę i sposób leczenia przypadkowo wykrytej choroby nowotworowej pęcherzyka żółciowego.

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 41–43

Abstract

In the paper we presented clinical case of the gallbladder adenocarcinoma which is in the 0.3–3% statistic group of postoperative recognition after cholecystectomy made for other reasons. We included the diagnostic management, specifics of the disease and surgical treatment.

Chirurgia Polska 2017, 19, 1–2, 41–43

Wstęp

Rak pęcherzyka żółciowego jest najczęstszym i najbardziej agresywnym nowotworem dróg żółciowych z najkrótszym czasem przeżycia. Statystycznie najczęściej dotyka kobiet po 50. roku życia. Czynnikiem predysponujących do wystąpienia tego nowotworu jest wiele, lecz na pierwszym miejscu wyszczególnia się kamicy pęcherzykową, inne zaś to: pęcherzyk porcelanowy bądź polip pęcherzyka przekraczający 1 cm. Przedoperacyjne wykrycie udaje się jedynie u 10% chorych, dlatego zazwyczaj rozpoznanie stawiane jest pooperacyjnie [1]. Po cholecystektomii wykonanej z innych przyczyn niż nowotworowa wykrywa się raka w 0,3–3% preparatów pooperacyjnych [2].

W Polsce odsetek 5-letnich przeżyć jest mniejszy niż 10% według wyników badania EUROCARE-4. W badaniu tym zgromadzono dane z 83 rejestrów populacyjnych z 23 krajów Europy [3, 4].

Opis przypadku

Pacjentka, lat 59, została przyjęta do szpitala celem przeprowadzenia planowej cholecystektomii z powodu trwających od wielu miesięcy okresowych nawracających dolegliwości bólowych jamy brzusznej z towarzyszącą utratą apetytu. W wywiadzie stwierdzono stan po mastektomii prawostronnej oraz chemioterapii w 2013 roku, a także niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze oraz migotanie przedsionków. W badaniu USG jamy brzusznej wykonanym w ramach badania kwalifikacyjnego do zabiegu operacyjnego niecałe 4 tygodnie przed planową hospitalizacją nie stwierdzono innych patologii poza kamicy pęcherzyka żółciowego (złogi wielkości 4 mm i 13 mm). Przy przyjęciu nie wykazano odchyień od normy w standardowych badaniach laboratoryjnych. Przed zabiegiem operacyjnym w wykonanym USG jamy brzusznej wykonanym w szpitalu stwierdzono „mierne powiększenie wątroby z cechami

stłuszczenia/inny proces (?) oraz pogrubiałą ścianę pęcherzyka żółciowego z kilkoma złoгами między 8 mm a 19 mm, poza tym bez innych patologii w badaniu ultrasonograficznym”. Śródoperacyjnie w czasie cholecystektomii laparoskopowej stwierdzono: „pęcherzyk żółciowy napięty, powiększony, ściana bardzo gruba, sztywna, niepodatna na uchwycenie grasperem. W obu płatach wątroby liczne zmiany guzowate o charakterze przerzutów”. Podjęto decyzję o wycięciu pęcherzyka żółciowego oraz klinowym pobraniu guzka wątroby do badania histopatologicznego. W przebiegu pooperacyjnym nie obserwowano żadnych nieprawidłowości, pooperacyjnie oznaczono markery nowotworowe CEA oraz CA-125, podwyższone kilkakrotnie powyżej normy. Histopatologicznie 80% przypadków raka pęcherzyka żółciowego to *adenocarcinoma* [2, 5]. Pooperacyjnie w badaniu histopatologicznym (wstępnym) preparatów stwierdzono raka gruczołowy pęcherzyka żółciowego G2 z utkaniem raka widocznym w marginesie chirurgicznym w linii odcięcia przewodu pęcherzykowego (zlecono dodatkowe barwienie immunohistochemiczne celem uzupełnienia wyniku badania), natomiast we fragmencie wątroby z przerzutem w obrazie mikroskopowym znaleziono zatępy z komórek raka w świetle naczyń przemawiające za pęcherzykiem żółciowym jako punktem wyjścia nowotworu (ryc. 1).

Dyskusja

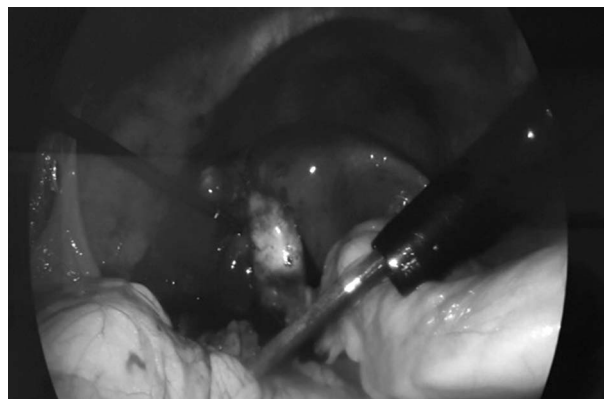
Kamica pęcherzyka żółciowego jest czynnikiem, który współistnieje z rakiem pęcherzyka żółciowego w 90% przypadków oraz 7-krotnie podwyższa jego zachorowalność na niego [2, 6]. W badaniu podmiotowym dominują: ból brzucha (70%) [7], utrata masy ciała, wyczuwalny opór w prawym podżebrzu, żółtaczka. Najwyższe ryzyko zachodzi w przypadku dużych kamieni żółciowych objawowych [8, 9].

W momencie gdy choroba staje się objawowa (w postaci bólu), staje się nieoperacyjna, ponieważ w objawowej fazie choroby u 35–40% można już stwierdzić rozsiały proces neoplazmatyczny (przerzuty). Ograniczenie procesu do ściany pęcherzyka żółciowego w tej fazie stwierdza się zaledwie u 25% pacjentów [2].

Metodą, która służy do obrazowania, jest USG — uwiadczenia nawet małe (< 1 cm) zmiany w ścianie pęcherzyka żółciowego. Jednak w diagnostyce ultrasonograficznej obraz raka pęcherzyka żółciowego może przysparzać wielu trudności, ponieważ w przebiegu chorób nowotworowych pogrubienie ścian jest nieznacznego stopnia, ich echogeniczność zaś często ulega podwyższeniu [10].

Omawiana pacjentka, zgodnie z definicją TNM (*tumor, node, metastasis*) raka pęcherzyka żółciowego według *Union for International Cancer Control* (UICC) (7. edycja z 2010 r.), wstępnie śródoperacyjnie kwalifikowała się następująco: T3NxM1 stopień IVB: nacieki na wątrobę, liczne guzki na powierzchni wątroby o prawdopodobnym charakterze przerzutów odległych, węzły chłonne niemożliwe do oceny.

Gdyby przedoperacyjnie wiedziano o nowotworze, postępowanie operacyjne byłoby następujące:



Rycina 1. Widok śródoperacyjny — widoczna zmieniona patologicznie ściana pęcherzyka żółciowego oraz zmiana przerzutowa w wątrobie

cholecystektomia z resekcją częściową prawego płata wątroby oraz limfadenektomią okolicy więzadła wątrobowo-dwunastniczego wraz z weryfikacją histopatologiczną kikutka przewodu pęcherzykowego lub rozszerzona hemihepatektomia prawostronna (resekcja *en bloc*) zgodnie z aktualnymi wytycznymi onkologicznymi po uprzednim wyrażeniu zgody przez pacjenta [2].

Pomimo oceny makroskopowej w czasie operacji nie wykonano śródoperacyjnego badania histopatologicznego (jego czułość wynosi > 90%, swoistość 100%) z powodu braku takiej możliwości w szpitalu powiatowym. Śródoperacyjnie ograniczono się do cholecystektomii z pobraniem wycinków umożliwiających prawidłową ocenę stopnia zaawansowania na podstawie ostatecznego badania histopatologicznego preparatów pooperacyjnych. Podczas wypisu z Oddziału Chirurgicznego Szpitala Ogólnego w Wysokiem Mazowieckiem pacjentkę skierowano do poradni onkologicznej celem dalszego leczenia i ewentualnej kwalifikacji do zabiegu radykalnego.

Piśmiennictwo

1. Chao TC, Greager JA. Primary carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol.* 1991; 46(4): 215–221, indexed in Pubmed: [2008087](#).
2. Herman R, Pałucki J, Potemski P, Polkowski W. Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych. In: Potemski P, Polkowski W. ed. Nowotwory układu pokarmowego. 2013: 151–159.
3. Rachtan J. EURO CARE jest największym międzynarodowym projektem odnoszącym się do badania przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w oparciu o dane gromadzone w rejestrach populacyjnych. <http://www.mp.pl/artykuly/46880>.
4. Capocaccia R, Gavin A, Hakulinen T, et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002: The EURO CARE 4 study. *Eur J Cancer.* 2009; 45(6): 901–1094.
5. Mghirbi F, Ayadi M, Karray W, et al. Squamous cell carcinoma of the gallbladder. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 78, doi: [10.21037/tgh.2016.09.07](#), indexed in Pubmed: [28138644](#).
6. Adson M. Carcinoma of the Gallbladder. *Surgical Clinics of North America.* 1973; 53(5): 1203–1216, doi: [10.1016/s0039-6109\(16\)40147-7](#).

7. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, et al. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg.* 1995; 32(1): 1–90, indexed in Pubmed: [7528652](#).
8. Zatonski WA, Lowenfels AB, Boyle P, et al. Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: a case-control study of the SEARCH Program of the International Agency for Research on Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(15): 1132–1138, indexed in Pubmed: [9262251](#).
9. Lowenfels AB, Walker AM, Althaus DP, et al. Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: an interracial study. *Int J Epidemiol.* 1989; 18(1): 50–54, indexed in Pubmed: [2722383](#).
10. Walas MK, Skoczyła K, Gierbliński I. Errors and mistakes in the ultrasound diagnostics of the liver, gallbladder and bile ducts. *J Ultrason.* 2012; 12(51): 446–462, doi: [10.15557/JoU.2012.0032](#).

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Magdalena Ćwiklińska-Dworakowska
Oddział Chirurgiczny Szpitala Ogólnego w Wysokiem Mazowieckiem
e-mail: magjet@poczta.fm

Praca wpłynęła do Redakcji: 17.09.2017 r.