

# ULOGA IZABRANOG LEKARA U TRETMANU SIGNET RING CELL KARCINOMA ŽELUCA

## AUTORI

Knežević B. Snežana<sup>1</sup>, Gajović Z. Ivan<sup>2</sup>, Đurović Ljiljana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dom zdravlja, Kraljevo, Srbija

<sup>2</sup> Specijalna hirurška bolnica "Sveti nikola" Ratina, Kraljevo, Srbija

## KORESPONDENT

Snežana Knežević

Dom zdravlja, Kraljevo  
Srbija

lesta59@yahoo.com

## SAŽETAK

**Uvod:** Karcinom želuca je drugi po smrtnosti i četvrti po učestalosti svih karcinoma u svetu. Poslednjih decenija raste broj obolelih od Signet ring cell tipa karcinoma. Nepoznate etiologije sa dokazanim faktorima rizika poput dimljene i slane hrane, pušenja, metaboličkog sindroma, zloupotrebe alkohola i infekcije *Helicobacter pylori*. Petogodišnje preživljavanje je 20%-40%.

**Prikaz bolesnika:** Pacijentkinja, 70 godina, dobrog opšteg zdravlja, javlja se lekaru u Primarnoj zdravstvenoj zaštiti jer par meseci oseća pojasni bol koji zrači u leđa. Probudi je bol pod grudima. Podrigivanje, kiselina, izgubila tri kilograma u težini. Nije pridavala značaj tegobama jer je ranije, usled teške osteoporoze, zadobila kompresivne frakture dva pršljena. Okultno krvarenje negativno. Laboratorija uredna. Palpatorno bolna osetljivost epigastrijuma, tumorske mase se ne palpiraju. Upućena odmah na ezofagogastroduodenoskopiju, dijagnoza: *Ulcus ventriculi, regio antralis*. Histopatološki nalaz: *Adenocarcinoma ventriculi, typus diffusum, Signet ring cell*. Kompjuterizovana tomografija pokazuje lokoregionalnu limfadenopatiju pa nadležni Konzilijum odlučuje o radikalnom hirurškom zahvatu i polihemoterapiji. Pacijentkinja je, uprkos sprovedenom lečenju, egzistirala dve godine nakon početka bolesti.

**Zaključak:** Na izabranom lekaru je velika odgovornost, zbog nespecifičnih simptoma bolesti, pri otkrivanju karcinoma želuca. Dobra procena pacijenata koje treba uputiti na ezofagogastroduodenoskopiju je bitna. Lekar treba da ima na umu, tokom lečenja, rane postoperativne komplikacije, Dumping sindrom, pojavi ventralne anastomoze, subokluzivnih smetnji, kalkulozi žučne kese, da edukuje pacijenta o ishrani, vitaminima, prati vitamin B12 i gvožđe jer su pacijenti skloni hipovitaminozi i pernicioznoj anemiji. Psihološka podrška pacijentu i njihovim porodica je takođe vrlo značajna, kroz korektan odnos lekar-pacijent.

**Ključne reči:** inflamacija, atrofija, displazija, karcinom.

## ENGLISH

### ROLE OF GENERAL PRACTICE DOCTOR IN THE TREATMENT OF SIGNET RING CELL CARCINOMA

Knežević B. Snežana<sup>1</sup>, Gajović Z. Ivan<sup>2</sup>, Đurović Ljiljana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Health centre, Kraljevo, Serbia

<sup>2</sup> Hospital for special surgery "St Nikola" Ratina, Kraljevo

### SUMMARY

**Introduction:** Stomach cancer is the second in mortality and the fourth most frequent of all cancers in the world. In the recent decades, the number of patients with Signet ring cell carcinoma type has been growing. Unknown etiology with proven risk factors such as smoked and salted foods, smoking, metabolic syndrome, alcohol abuse and *Helicobacter pylori* infection. Five-year span survival is 20%-40%.

**Case outline:** Patient, 70 years old, in good health, came to the GP, because of pain she had been feeling in the lower back area for a couple of months. Sometimes she wakes up because of the pain below the chest. Belch, acid, lost three kilograms. Didn't pay any attention to the problem because earlier, due to severe osteoporosis, she had obtained a compression fracture of two vertebrae. Occult bleeding negative. Laboratory normal. Tenderness on palpation of epigastrium, the tumor mass is not palpable. Addressed immediate to esophagogastroduodenoscopy. Diagnosis: *Ulcer ventriculi, region antrum*. Histopathological findings: *Gastric Adenocarcinoma, diffuse type, Signet ring cell*. Computed tomography showed locoregional lymphadenopathy so responsible Consilium decided radical surgery and chemotherapy. Despite being treated, the patient pass away two years after the onset of the illness.

**Conclusion:** Primary health care workers have a big responsibility, because of nonspecific symptoms, in detection of gastric cancer. Good evaluation of patients who should be referred for esophagogastroduodenoscopy is essential. The doctor should keep in mind in the further course of treatment early postoperative complications, Dumping syndrome, appears ventral anastomosis, subocclusive disorders, gallbladders calculus formation, educate patients about nutrition, vitamins, monitor vitamin B12 and iron because patients are prone to vitamin deficiency and pernicious anemia. Psychological support for patients and their families is also very significant, through a concrete doctor-patient relationship.

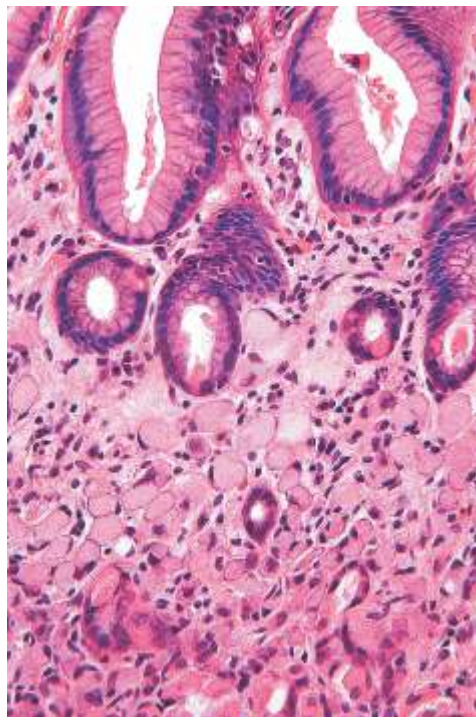
**Key words:** inflammation, atrophy, dysplasia, cancer.

## UVOD

Karcinom želuca je drugi po smrtnosti i četvrti po učestalosti svih karcinoma [1]. Više od 75% obolelih je starije od 50 godina (najčešće između 60 i 80 godina), 2 puta češće kod muškaraca [2]. Signet ring cell karcinom (SRCC) je, nasuprot tome, češći kod žena i javlja se u mlađoj životnoj dobi (55 do 61) [2]. Iako, ukupna učestalost svih karcinoma želuca poslednjih decenija pada, zabrinjava porast učestalosti karcinoma smeštenog u gornjim delovima želuca, naročito kod bolesnika mlađih od 40 godina kao i porast SRCC histološkog tipa [3,4]. Signet ring cell karcinom sada čini oko 10% karcinoma želuca i definiše se prisustvom više 50% takvih ćelija u histopatološkom uzorku. Dijagnoza se relativno kasno postavlja zbog nespecifičnih simptoma bolesti pa je dugogodišnje preživljavanje loše, osim kod bolesnika s lokalizovanom fazom bolesti (stadijumi 0 i I).

## PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja, stara 70 godina, inače dobrog opšteg zdravlja, javlja se 2015. god svom lekaru u Primarnoj zdravstvenoj zaštiti, jer poslednjih par meseci oseća pojasni bol koji zrači u leđa. Objašnjava tu nelagodnost kao bolove u leđima koji se šire ka želucu i lociraju pod grudima. Muči je podrigivanje, kiselina, izgubila par meseci pre toga oko tri kilograma u težini, više ne gubi. Stolica uredne, nema primesa krvi i sluzi, ima pojačane gasove. Bol pod grudima je probudi noću. Uglavnom ima apetita i ne navodi specifičnu odbojnost prema nekoj hrani. Dugogodišnji je pušač. Nakon podizanja tereta prethodne godine postavljena dijagnoza frakture dva kičmena pršljena, dvanaestog torakalnog i prvog lumbalnog. Lečena ortopedski i rehabilitacionim tretmanima. Tada je utvrđena osteoporoza na lumbosakralnoj kičmi (T skor -3). Na terapiji bisfosfonatima, kalcijumskim preparatima i vitaminom D. Sve tegobe koje je imala je pripisivala skorašnjoj povredi kičmenog stuba i lekovima koje koristi, tako da nije žurila sa obraćanjem lekaru. Uzimala na svoju ruku inhibitore protonske pumpe koji joj nisu olakšali tegobe. Objektivnim pregledom utvrđena bolna osetljivost epigastrijuma. Preventivni pregled na okultno krvarenje u stolici (FOK) urađen je 2016. god i bio je negativan. Osnovne laboratorijske analize u fiziološkim granicama. Predložena odmah konsultacija gastroenterologa. Ezofagogastroduodenoskopski izveštaj glasi: prepilorično, sa propagacijom na angulus velika ulkusna niša bedemastih ivica, na dnu prekrivena fibrinom, prečnika 3 cm. Uzeto više isečaka biopsijom. Radna dijagnoza, do pristizanja PH nalaza: Ulcus ventriculi, regio antralis, pars prepylorica et angularis. PH nalaz: Adenocarcinoma ventriculi, typus diffusum (Lauren), HG3 gradus, slabo kohezivni tip, Signet ring cell type, HER2 negativan. Angiolimfatična invazija nije prisutna. Helicobacter pylori negativan. Intestinalna invazija prisutna, inkompletnog tipa. Ostala patologija: hronični abakterijski atrofični gastritis sa metaplazijom.



Slika 1. Signet ring cell želuca (H&E)  
Figure 1. Stomach signet ring cell (H&E)

Kompjuterizovana tomografija (CT) toraksa: hiperinflacija pluća i stare kompresivne frakture Th12 i L1. CT abdomena: u projekciji antropilorične regije maligna ulkusna niša submukozno, ne probija mišićni sloj i ne angažuje serozu. Lokoregionalno limfadenopatija, najveća 26x17mm. Stadijum T2 N2 M0, odnosno IIIa. Ostali nalaz uredan.

Pacijentkinja predstavljena Konzilijumu za digestivnu hirurgiju i operativno lečena u tercijernoj zdravstvenoj ustanovi, totalnom gastrektomijom, D2 limfadenektomijom i omentektomijom. Primila osam serija polihemoterapijskog protokola (fluorouracil, doksorubicin, mitomicin). U postoperativnom praćenju je bila dve godine nakon otkrivanja karcinoma, sa pogoršanjem bolesti uprkos svoj primenjenoj terapiji, kada je egzistirala.

## DISKUSIJA

Uzrok nastanka karcinoma želuca je nepoznat, ali se zna da određena vrsta hrane doprinosi njegovom razvoju. Najčešće se pominju dimljena i zasoljena hrana (meso i riba) uz nedovoljno konzumiranje voća i povrća kao i konzervansi iz hrane poput nitrata i nitrita, zatim alkohol i pušenje, gojaznost, infekcija Epstein-Barr virusom, krvna grupa A, samički način života, nizak ekonomski status [3,5,6,7,8]. Dodatni faktori su bolesti poput atrofičnog gastritisa i perniciozne anemije, ulkus i polipi želuca, Ménétrierova bolest, Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) limfomi i prethodni

hirurški zahvati na želucu [8]. Dobro poznata u literaturi je "inflamacija-atrofija-displazija-karcinom sekvenca" kao put razvoja ove bolesti. *Helicobacter pylori* je proglašena za kancerogenu bakteriju za neke oblike tumora želuca [8]. U oko 10 % pacijenata, nasledni difuzni karcinom želuca značajno povećava rizik oboljevanja, a posledica je dominantne germinativne mutacije E-caderin/CDH1 gena. Gubitak normalne ekspresije E-caderina na ćelijskoj membrani dovodi i do lobularnog karcinoma dojke [8,9,10,11]. Naša pacijentkinja je pušač i ima atrofični gastritis kao dodatne faktore rizika. Adenokarcinomi su zastupljeni sa 95 % u patologiji malignih tumora želuca, znatno ređi su lokalizovani limfom želuca, gastrointestinalni stromalni tumori i MALT limfomi [8]. Prema histološkoj podeli po Laurenau razlikuju se dva tipa karcinoma želuca: intestinalni i difuzni [8]. Intestinalnom tipu karcinoma želuca prethode dugotrajne histološke promene, a po pravilu se pojavljuje na maloj krivini i antrumu želuca [8]. Difuzni tip nije vezan za postojanje premalignih ćelija, javlja se na celom želucu i ima lošiju prognozu. Najčešći je intestinalni tip (54%), zatim mešani (32%) i difuzni (14 %) [8,9]. Početni simptomi karcinoma želuca su nespecifični i slabo izraženi, pacijenti najčešće prijavljuju nelagodnost i punoću u gornjem delu abdomena, pogotovo nakon jela, ponekad bol, podrigivanje i gorušicu, što je i opisana pacijentkinja osećala. Može se javiti gubitak apetita, gađenje prema hrani (pogotovo prema mesu) i mučnine, što smo i dobili kao anamnestički podatak. Kod dve trećine bolesnika javlja se anemija kao posledica okultnog ili manifestnog krvarenja karcinomske lezije. U našem slučaju anemije nema. U uznapredovaloj bolesti pojavljuje se bol u gornjem delu trbuha, gubitak telesne težine, mučnina i povraćanje ako je karcinom smešten u antrumu, a disfagija ako je smešten u predelu kardije, ascites, žutica zbog bilijarne opstrukcije i bol u kostima [5].

Fizikalni nalaz može biti uredan ili ograničen na pojavu okultne krvi u stolici. Negativan FOK iz opisanog slučaja ukazuje na povremena krvarenja iz maligne ulkusne niše koja ne moraju biti otkrivena ovim testom. U kasnijem toku bolesti patološki nalazi mogu biti masa u epigastriju, uvećani limfni nodusi u umbilikalnoj, levoj supraklavikularnoj ili levoj aksilarnoj regiji, hepatomegalija, ovarijumska ili rektalna masa [5]. Zbog nespecifične kliničke slike i simptomatologije rano prepoznavanje karcinoma želuca predstavlja dijagnostički izazov. Kada postoji sumnja na karcinom želuca potreban je ezofagogastroduodenoskopski pregled. U određenim slučajevima ako se uradi biopsija, koja je ograničena samo na sluznicu, može se prevideti tumorsko tkivo u podsluznici [8]. Obzirom da su simptomi nespecifični, često predstavlja problem trijaža pacijenata u Primarnoj zdravstvenoj zaštiti i procena koga treba uputiti na taj pregled. Prema National Institute for Health and Care Excellence (NICE) smernicama potrebno je hitno uputiti gastroenterologu svakog bolesnika starijeg od 55 godina koji ima anemiju u krvnoj slici, otok u području epigastrija, dispepsiju, bol i refluks, kao i bolesnika bilo koje starosti, ako ima probleme s gutanjem [11]. Na ezofagogastroduodenoskopiju, ne mora urgentno, uputiti sve starije od 55 godina sa dispepsijom koja se ne smanjuje primenom inhibitora protonske pumpe ili sa bolom u gornjem delu abdomena uz anemiju kao i one sa povećanim brojem trombocita uz jedan od sledećih simptoma: mučnina, povraćanje, gubitak telesne težine, refluks, dispepsija ili bol u gornjem delu abdomena [12].

Bolesnicima kod kojih je otkriven karcinom želuca, potrebno je uraditi kompjuterizovanu tomografiju grudnog koša i abdomena radi određivanja proširenosti tumora. Rezul-

tati tih vizualizacionih metoda utiču na izbor terapije i prognozu bolesti. Laboratorijske pretrage, CEA, elektroliti i testovi jetrene funkcije se prate [13]. Najznačajniji faktori za prognozu bolesti su veličina promene, dubina invazije karcinoma, prodor u submukozu i prisustvo metastaza [8,14]. Kod tumora ograničenih na mukozu ili submukozu, petogodišnje preživljavanje je 80% [8]. Za tumore koji zahvataju lokalne limfne čvorove, preživljavanje je 20%-40% [8]. SRCC ima lošiju prognozu jer se otkriva u uznapredovalim fazama i ima agresivniju formu [15].

U tretmanu SRCC može se sprovesti resekcija dela želuca ili njegovo potpuno odstranjivanje (endoskopski ili hirurški), hemoterapija, radioterapija ili kombinacija navedenog, izbor terapije zavisi od stadijuma bolesti i stanja bolesnika. U zapadnim zemljama se ne preporučuje endoskopska metoda operacije ranog Signet ring cell karcinoma, bez obzira na dubinu promene, dok u Aziji promenu manju od 2 cm koja nije ulcerisana i ne prodire u submukozu rešavaju na taj način [16]. Kod stadijuma 0 i I dovoljno je hirurško lečenje, dok se kod stadijuma II i III preporučuje i hemoterapija jer smanjuje mogućnost recidiva karcinoma [17]. Gastrektomija i modifikovana D2 limfadenektomija sa uklanjanjem bar 15 limfnih nodusa je metoda izbora [18]. Neoperabilni bolesnici se leče polihemoterapijskim protokolima (5-fluorouracil, mitomicin C, adriamicin, cisplatin, leukovorin, doksorubicin ili folna kiselina u različitim kombinacijama) koji mogu dovesti do privremenog odgovora, ali slabog učinka u pogledu petogodišnjeg preživljavanja [15,19]. SRCC su po pravilu manje hemosenzitivni [18]. Zračenje takođe ima ograničeni učinak. Biološka terapija se testira u lečenju karcinoma želuca, cetuksimab, ramucirumab, trastuzumab i fosfolipaza D1 antitela obećavaju u rezultatima lečenja HER2 pozitivnih pacijenata sa karcinomom želuca [18,19,20].

Lekar opšte medicine izuzetno je važan u praćenju bolesnika obolelih od karcinoma želuca zbog pojave niza simptoma i mogućih komplikacija koje se javljaju nakon hirurškog zahvata kao i velike učestalosti ponovnog javljanja karcinoma na postoperativnom rezu. Kod svih bolesnika u neposrednom postoperativnom toku moguće su kardiološke, respiratorne, nefrološke i neurološke komplikacije, zatim komplikacije povezane sa samim hirurškim postupkom poput krvarenja, dehiscencije šava, pankreasne fistule, fistulizacije anastomoze, infekcije operativne rane i febrilnih stanja. Bolesnici kod kojih je primenjena i hemoterapija redovno se kontrolišu kod onkologa. Lekar opšte medicine treba da ima na umu mogućnost razvoja Dumping sindroma i da edukuje pacijenta o načinu ishrane, mogućnosti pojave ventralne anastomoze, subokluzivnim smetnji, kalkuloze žučne kese, prati vrednosti serumskog vitamina B12 jer su pacijenti skloni hipovitaminozi i pernicioznoj anemiji, resorpcija gvožđa otežana je, takođe. Psihološka podrška je vrlo bitna kod pacijenata obolelih od malignih bolesti. Tu dobar odnos lekar-pacijent, pun empatije kao i pružanje svih potrebnih informacija i podrška porodici obolelog dobijaju na svom punom značaju [5,8].

Prevenciju karcinoma želuca je teško sprovesti obzirom da nisu poznati svi etiološki faktori. Preporučuje se manje konzumiranja dimljene, slane hrane, uzdržavanje od alkohola i duvana i svakodnevno uzimanje namirnica koje sadrže antioksidanse [8,21]. Rezultati istraživanja su pokazali da vitamini C, A i B6 imaju protektivnu ulogu, redovna primena acetilsalicilne kiseline i eradikacija *Helicobacter pylori*, takođe [8,21,22,23]. Prevenciju čini borba za rano otkrivanje bolesti, jer je tada veća stopa preživljavanja. Lekar

opšte medicine kod svojih pacijenata utvrđuje one sa povećanim rizikom, prema smernicama dobre kliničke prakse (atrofični gastritis, perniciozna anemija, ulkusna bolest, po-

lip želuca, Ménétrierova bolest, Billroth II, *Helicobacter pylori*, pozitivna porodična anamneza na karcinoma želuca) i planira dijagnostičke procedure [5,8].

## LITERATURA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Kwon KJ, Shim KN, Song EM, Choi JY, Kim SE, Jung HK, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2014;17:43-53.
3. Ma SH, Jung W, Weiderpass E, Jang J, Hwang Y, Ahn C, et al. Impact of alcohol drinking on gastric cancer development according to *Helicobacter pylori* infection status. *Br J Cancer* 2015;113:1381-88.
4. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3493-98.
5. Kranjčević K. Karcinom želuca u praksi liječnika obiteljske medicine. *Acta Med Croatica* 2015; 69:333-38.
6. Lin Y, Ness-Jensen E, Hveem K, Lagergren J, Lu Y. Metabolic syndrome and esophageal and gastric cancer. *Cancer Causes Control* 2015;26(12):1825-34.
7. Lagergren J, Andersson G, Talback M, Drefahl S, Bihagen E, Härkönen J, et al. Marital status, education, and income in relation to the risk of esophageal and gastric cancer by histological type and site. *Cancer* 2016;122(2):207-12.
8. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, Cuadro MP, Franceschi S, Montgomery E, Tatematsu M, Hattori T. Gastric carcinoma In: WHO Classification of Tumors of the Digestive System Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds), WHO Classification of Tumours. IARC Press: Lyon, 2010.
9. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015;52:361-74.
10. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015;1:23-32.
11. Rubin GP, Saunders CL, Abel GA, McPhail S, Lyratzopoulos G, Neal RD. Impact of investigations in general practice on timeliness of referral for patients subsequently diagnosed with cancer: analysis of national primary care audit data. *Br J Cancer* 2015;112(4):676-87.
12. Chiu PW, Teoh AY, To KF, Wong SK, Liu SY, Lam CC, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2012;26:3584-91.
13. Heger U, Blank S, Wiecha C, Langer R, Weichert W, Lordick F, et al. Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach?. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1739-48.
14. Tong J, Sun Z, Wang Z, Zhao YH, Huang BJ, Li K, et al. Early gastric cancer with signet-ring cell histologic type: risk factors of lymph node metastasis and indications of endoscopic surgery. *Surgery* 2011;149(3):356-63.
15. Sun W, Han X, Wu S, Yang C. Endoscopic Resection Versus Surgical Resection for Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(43):e1649.
16. Messager M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, Souadka A, Piessen G, Mariette C. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann Surg* 2011;254(5):684-93.
17. Ž.Maksimović. Hirurgija- udžbenik za studente. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Treće izmenjeno i dopunjeno izdanje. Beograd:CIBID;2013.
18. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge *World J Gastroenterol* 2015; 21(40):11428-38.
19. Andrić Z, Randelović T, Kovčič V, Gutović J, Crevar S, Murtezani Z, et al. Procena efikasnosti i toksičnosti protokola cisplatin, 5-fluorouracil i leukovorin u odnosu na protokol 5-fluorouracil, doksorubicin i mitomicin C u lečenju lokalno odmaklog i metastatskog karcinoma želuca. *Srp Arh Celok Lek.* 2012;140(5-6):305-12.
20. Namikawa T, Munekage E, Munekage M, Maeda H, Yatabe T, Kitagawa H, et al. Evaluation of a trastuzumab-containing treatment regimen for patients with unresectable advanced or recurrent gastric cancer *mol clin oncol* 2016;5:74-78.
21. Abnet CC, Corley DA, Freedman ND, Kamangar F. Diet and upper gastrointestinal malignancies. *Gastroenterology* 2015;148:1234-43.
22. Nelson N. On Trial: Evidence From Using Aspirin to Prevent Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(9):djv265.
23. Wise J. Eradicating *H. pylori* seems to reduce incidence of gastric cancer, review shows. *BMJ* 2015;351:h3963.