

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 21

1987

FASC. 3

PROPRIETARII IDEMQUE EDITORES SOCIETAS RADIOLOGORUM
IUGOSLAVIAE AC SOCIETAS MEDICINAE NUCLEARIS IN FOEDERATIONE
SOCIALISTICA REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE

LJUBLJANA



NYCOMED
Contrast Media

Periferna i visceralna arteriografija

OMNIPAQUE™

ioheksol

neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

**GLAVNE PREDNOSTI OMNIPAQUEA
U PERIFERNOJ I VISCERALNOJ
ARTERIOGRAFIJI**

- dobra opća podnošljivost
- nikakvi ili klinički beznačajni učinci na hemodinamičke i kardiovaskularne parametre
- značajno smanjena učestalost i težina subjektivnih reakcija bolesnika u usporedbi s konvencionalnim ionskim kontrastnim sredstvima
- nikakav učinak na enzime jetre i gušterače
- izuzetno rijetka pojava alergijskih reakcija
- visokokvalitetni angiogrami

**IZ NYEGAARDA - INOVATORA U
PODRUČJU KONTRASTNIH
SREDSTAVA**

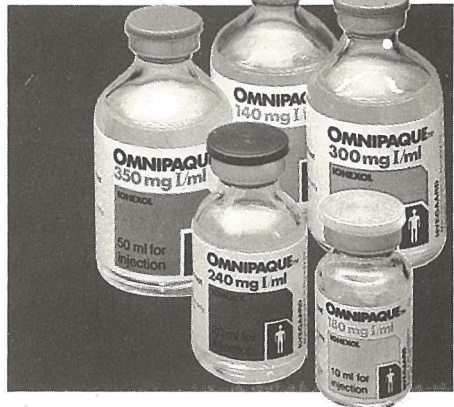
Omnipaque je zaštićeno ime.

SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U RADIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

**Isključiva prava prodaje u Jugoslaviji ima firma
M. R. LECLERC & CO. Schaffhausen/Švicarska.**

**Zastupstvo za Jugoslaviju ima:
REPLEK-MAKEDONIJA,
91000 Skopje, Jurij Gagarin b.b., 091/237-266, 237-272.**



Errata Corrige

V članku Čatić Đ.: »Dijagnostičke vrijednosti kompjuterizirane tomografije gastrointestinalnog trakta« je prišlo do neljube napake — zamenjave slik. Redakcija je v opravičilo avtorici in bralcem ponatisnila njen članek, ki je priložen vsakemu izvodu R. I., št. 3/87.

An unexpected error in the form of confounded figures has occurred in the article entitled "Diagnostic Value of Computed Tomography in Evaluation of Gastrointestinal Tract" by Đ. Čatić. The Redaction, hereby apologizing for the inconvenience, has decided to reprint the above article and enclose it in each copy of No. 3/87 of the review.

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

PROPRIETARII IDEMQUE EDITORES: SOCIETAS RADIOLOGORUM
IUGOSLAVIAE AC SOCIETAS MEDICINAE NUCLEARIS IN FOEDERATIONE
SOCIALISTICA REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE

LJUBLJANA

ANNO 21

1987

FASC. 3

Redakcijski odbor — Editorial Board:

Bajraktari Xh., Priština — Benulić T., Ljubljana — Bičaku E., Priština — Borota R.,
Novi Sad — Brzaković P., Beograd — Fazarinc F., Celje — Granić K., Beograd —
Grivčeva-Janošević N., Skopje — Ivančević D., Zagreb — Jevtić V., Ljubljana — Ka-
ranfilski B., Skopje — Kičevac-Miljković A., Beograd — Kostić K., Beograd — Lov-
renčić M., Zagreb — Mirić S., Sarajevo — Mušanović M., Sarajevo — Nastić Z.,
Novi Sad — Obrez I., Ljubljana — Odavić M., Beograd — Plesničar S., Ljubljana —
Popović L., Novi Sad — Popović S., Zagreb — Škrk J., Ljubljana — Spaventi Š.,
Zagreb — Tabor L., Ljubljana — Varl B., Ljubljana — Velkov K., Skopje

Glavni i odgovorni urednik — Editor-in-Chief:

Benulić T., Ljubljana

Tehnički urednik — Technical Editor:

Serša G., Ljubljana

Urednici — Editorial Staff:

Rudolf Z., Ljubljana — Guna F., Ljubljana — Pavčnik D., Ljubljana — Plesničar S., Ljubljana —
Snoj M., Ljubljana

Izdavački savet — Advisory Board:

Lovrinčević A., Sarajevo (predsednik/president) — Ćatić Dž., Sarajevo — Dedić M., Novi Sad — Dujmović M., Rijeka — Grunevski M., Skopje — Guna F., Ljubljana — Ivković T., Niš — Jašović M., Beograd — Kocić D., Sarajevo — Kovačević D., Zagreb — Ledić S., Beograd — Lovasić I., Rijeka — Milutinović P., Beograd — Mitrović N., Beograd — Obrez I., Ljubljana — Plesničar S., Ljubljana — Pocajt M., Maribor — Porenta M., Ljubljana — Radojević M., Skopje — Radović M., Titograd — Rudolf Z., Ljubljana — Stanković R., Priština — Šimonović I., Zagreb — Šimunić S., Zagreb — Tadžer I., Skopje

Izdavači — Publishers:

Udruženje za radiologiju Jugoslavije i/and Udruženje za nuklearnu medicinu Jugoslavije

Glavni i odgovorni urednik — Editor-in-Chief:

dr. Benulič Tomaž, Ljubljana

Lektor za engleski jezik — Reader for English language:

Shrestha Olga

Tajnica redakcije — Secretary:

Harisch Milica, Ljubljana

Adresa redakcije — Address of Editorial Board:

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 61000 Ljubljana
Telefon: 061/327 955 — Phone: 061/327 955

UDC i/and Key words: mag. dr. Klemenčič Eva, Inštitut za biomedicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza Edvarda Kardelja v Ljubljani

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

Revija za rendgendijagnostiku, radioterapiju, onkologiju, nuklearnu medicinu, radiofiziku, radiobiologiju i zaštitu od ionizantnog zračenja — The review for radiology, radiotherapy, oncology, nuclear medicine, radiophysics, radiobiology and radiation protection.

Izlazi četiri puta godišnje — Published quarterly

Pretplata — za ustanove 40.000 din, za pojedince 5.000 din.
Subscription rate — for institutions 80 US \$, individual 40 US \$.
Primerak — za ustanove 10.000 din, za pojedince 2.000 din.
Single issue — for institutions 30 US \$, individual 20 US \$.

Broj čekovnog računa — Bank account number: 50101-678-48454

Broj deviznog računa — Foreign currency account number:
50100-620-010-257300-5130/6

LB — Gospodarska banka — Ljubljana

Reviju indeksiraju i/ili abstrahiraju — Indexed and/or abstracted by:

**BIOMEDICINA IUGOSLAVICA, CHEMICAL ABSTRACTS, EXCERPTA MEDICA,
MEDICO INFORMATIONSDIENSTE GmbH, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY**

Tiskala — Printed by:

Tiskarna Slovenija, Ljubljana

Izdavanje revije potpomaže Raziskovalna skupnost Slovenije u svoje ime i u ime istraživačkih zajednica svih drugih republika i pokrajina u SFRJ – The publication of the review is subsidized by the Assembly of the Self managing Communities for Research Work of the Republics and Provinces of Yugoslavia, and the Research Community of Slovenia.

Doprinosi ustanova na osnovu samoupravnih dogovora – Contribution on the basis of the self-managing agreements:

- Institut za radiologija i onkologija MF, Skopje
- Institut za rendgenologiju i onkologiju UMC-a Sarajevo
- Institut za rentgenologiju, UKC Ljubljana
- Klinički bolnički centar, Rijeka
- Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana
- NYCOMED A/S Oslo, Norveška
 - prava prodaje u Jugoslaviji M. R. LECLERC & CO., Schaffhausen, Švicarska
 - zastupstvo za Jugoslaviju REPLEK-MAKEDONIJA, Skopje
- Onkološki inštitut, Ljubljana
- Radiološka služba MC Mostar
- RO Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, Vinča
 - OOUR Institut za radioizotope »RI«, Beograd
 - OOUR Spoljnotrgovinski promet »Vinča«, Beograd
- RO za primenu nuklearne energije
 - OOUR Institut za endokrinologiju, imunologiju i ishranu, Zemun
- Skupnost zavarovanja imovine in oseb »Croatia«, n. sol. o., Zagreb, Poslovna enota v Novi Gorici
- Zavod za nuklearnu medicinu, KBC i MF u Zagrebu

Pomoć reviji i naručnici reklama – Donators and Advertisers:

- | | |
|--|--|
| – ANGIOMED GmbH, Karlsruhe, ZRN | – KRKA, Novo mesto |
| – BYK GULDEN PHARMAZEUTIKA, SRN | – MEBLO, Nova Gorica |
| – zastupstvo FABEG, Beograd | – NYCOMED A/S Oslo, Norveška |
| – SOUR RUDI ČAJEVEC, RO PALOS,
OOUR SPECIJALNA OPREMA,
Banjaluka | – prava prodaje u Jugoslaviji
M. R. LECLERC & CO.,
Schaffhausen, Švicarska |
| – FOTOKEMIKA, Zagreb | – zastupstvo za Jugoslaviju
REPLEK-MAKEDONIJA, Skopje |
| – HEINRICH MACK NACHF.,
Illertissen, SRN | – SANDOZ AG, Basel |
| – INSTITUT ZA RADIOIZOTOPE »RI«
BORIS KIDRIČ, Vinča | – zastupstvo VELEBIT, Zagreb |
| – INTERWERBUNG-ISOCOMMERZ
BERLIN DDR | – TISKARNA SLOVENIJA, Ljubljana |
| – KEMOSERVIS-FOTOMATERIAL,
Ljubljana | – TOSAMA, Domžale |
| – MEDEX
Ljubljana | – VEB FOTOHEMISCHE WERKE,
Berlin |
| – SANOLABOR
Ljubljana | – zastupnik za SFRJ INTERIMPEX, Skopje |
| | – SALUS
Ljubljana |

UPUTSTVA AUTORIMA

Radiologia Iugoslavica objavljuje originalne naučne radove, stručne radove, pregledne radove, prikaze slučajeva i varia (recenzije, saopštenja, stručne obavesti i drugo) sa područja rendgendiagnostike, radioterapije, onkologije, nuklearne medicine, radiofizike, radiobiologije, zaštite od ionizirajućih zračenja i srodnih područja.

Radove upućivati redakciji preporučeno u 3 primeraka na naslov: Redakcija revije »Radiologia Iugoslavica«, Onkološki inštitut, Zaloška c. 2, 61000 Ljubljana. Radovi se objavljuju na jednom od jezika naroda i narodnosti SFRJ i engleskom jeziku.

Rukopisi, koji nisu napisani prema uputama biće odmah vraćeni autorima radi ispravke. Svi primljeni radovi šalju se na recenziju.

Redakcija si pridržava pravo, da traži od autora dopune i izmenu sadržaja, te jezične i stilske ispravke. Sve troškove dodatne obrade rada sa strane redakcije (prevođenje, lektorisanje, dodatna obrada grafičkog materijala, posebne želje autora) snosi autor rada.

Izbor i redosled objavljivanja su isključivo pravo redakcionog odbora uz suradnju izdavačkog saveta revije.

Autorima se preporučuje upotreba domaćih izraza, osim za pojmove koji su neprevodivi. Skraćenice u tekstu nisu dozvoljene, ukoliko nisu zvanične i tekstom objašnjene. Svi tehnički podaci moraju biti navedeni prema SI sistemu.

Za sve navode u svojim radovima odgovaraju autori.

Radovi ne smeju biti duži od 8 mašinom pisanih stranica (ukupno sa grafičkim materijalom i literaturom), sa proredom broj 2, levi rub mora biti 40 mm, gornji i donji rubovi 40 mm, desni rub 25 mm. Sve strane moraju biti numerisane arapskim brojevima.

Prva strana rukopisa sadrži naziv ustanove i radne jedinice, naslov rada (i na engleskom jeziku), ime(na) autora, abstract (do 200 reči) i tekući naslov (running title). Redosled i oblik prve strane je prikazan na primeru:

UNIVERZITETSKO MEDICINSKI CENTAR
SARAJEVO
RO INSTITUT ZA RADIOLOGIJU
I ONKOLOGIJU

SEMINOMA — DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP

SEMINOMA — DIAGNOSTIC
AND THERAPEUTIC MANAGEMENT

Kostić-Radović F., Karišik M., Đorđević J.

Abstract — U abstractu (na engleskom jeziku) moraju biti navedeni svi podaci, koji u dovoljnoj meri prikazuju glavne navode rada.

Running title (skraćeni naslov): Kostić-Radović F. et al.: Seminoma, dijagnostika, terapija.

UDC i Key words: određuje redakcija.

Tekst podeliti na: Uvod, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Sažetak, Literatura, Adresa autora.

Grafički materijal (slike, tabele, grafikoni) slati u 2 primerka. Slike moraju biti čiste i kontrastne, tekst u slikama mora biti vidljiv i razumljiv i kod smanjenja na polovinu veličine. Na poleđini mora biti olovkom označen arapski broj, prezime prvog autora i prve dve reči naslova rada te strelicom označen gornji rub. Tabele obavezno kućati na mašini bez vertikalnih linija. Grafikone i crteže crtati na belom tehničkom papiru formata A₄ i jednako kao slike označiti na poleđini. Na grafičkom materijalu nisu dozvoljene naknadne popravke. Tekst uz slike i grafički materijal pisati na posebnom listu dvojezično, na jeziku rada i na engleskom. Isto tako mora biti dvojezično ispisan i tekst u grafičkom materijalu. Tekst mora objasniti prikazane pojedinosti.

Sažetak — Je identičan abstractu, napisan na jeziku članaka.

Literaturu otkucati na posebnom listu prema abecednom redu (prvog) autora. U tekstu citirati autore sa spiska literature sa arapskim brojem u zagradi.

— Za citat članaka iz revije:

1. Dent R. G., Cole P.: In vitro maturation of monocytes in squamous carcinoma of the lung. Br. J. Cancer 43 (2) 486—495, 1981.

za citat (iz) knjige:

2. Bull J., McKissock W.: An atlas of positive contrast myelography. Grüne & Stratton, New York, 1962 (23—41).

— za citiranje poglavlja iz knjige:

3. Evans R., Alexander P.: Mechanisms of extracellular killing of nucleated mammalian cells by macrophages. U: Immunobiology of macrophage (Nelson D. S., ed.), Academic Press, New York, 1976 (45—74).

Referati se ne citiraju.

Iz radova koji se odnose na klinička istraživanja mora biti razvidno, da su se autori pridržavali Kodeksa etike zdravstvenih radnika SFRJ i Deklaracije Helsinki-Tokio.

Poslani radovi ne smeju biti publikovani ili u pripremi za tisk u bilo kojem drugom časopisu. Objavljeni radovi ili njihovi delovi mogu biti objavljeni u drugim revijama ili knjigama samo sa pismenom dozvolom redakcije.

Rukopisa i grafičkog materijala ne vraćamo.

Redakcija revije
»RADIOLOGIA IUGOSLAVICA«

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 21

1987

FASC. 3

SADRŽAJ/CONTENTS

Rendgenska dijagnostika – Diagnostic Radiology

- Cardiovascular disease in children with Marfan syndrome (orig. sci. paper)
Robida A. 207
- Gutanje u antefleksiji
Swallowing in anteflexion (orig. sci. paper)
Bumber Ž., Svoren E. 211
- Radiološke pre i postoperativne promene kod atrezije ezofagusa novorođenih beba
The newborn with esophageal atresia – pre and postoperative radiological examinations (orig. sci. paper)
Grivčeva-Janošević N., Petkovska Lj. 215

Kompjuterizovana tomografija – Computerized Tomography

- Dijagnostičke vrijednosti kompjuterizirane tomografije gastrointestinalnog trakta
Diagnostic value of computed tomography in evaluation of gastrointestinal tract (profess. paper)
Čatić Dž. 219
- Preterapijska klasifikacija karcinoma jednjaka kompjuterskom tomografijom: korelacija radioloških i operativnih nalaza
Pre-therapeutical classification of eosophageal cancer done by computed tomography: correlation of radiological and surgical findings (profess. paper)
Čatić Dž., Gerzić Z., Dervišević I., Kalinić D., Lovrinčević A. 227

Ultrazvuk – Ultrasound

- Strategija upotrebe ultrazvučne tehnologije u radiološkim institucijama
The strategy of utilization of the ultrasound technology in radiological institutions (review article)
Demšar M., Obrez I. 231
- Ultrazvučna dijagnostika malignih tumora i metastaza parotide i limfnih čvorova vrata
Diagnostic use of ultrasound in malignant tumors and metastases of the parotid gland and neck lymph nodes (profess. paper)
Pichler E., Kralj Z. 235

Onkologija, radioterapija – Oncology, Radiotherapy

- Lokalna hipertermija pri zdravljenju malignih tumorjev – Tehnične možnosti in prve klinične izkušnje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (I. del)
Local hyperthermia in the treatment of malignant tumors – Technical possibilities and first clinical experiences at the Institute of Oncology in Ljubljana (Part I) (orig. sci. paper)
Lešničar H., Budihna M. 241

- Evaluacija nivoa AFP i njegovih varijacija u kliničkoj evoluciji neseminomskih tumora testisa sa aspekta embriogeneze
Evaluation of serum AFP level and its variations in the natural history of non seminomatous testicular germ cell tumors in their embryogenic context (orig. sci. paper)
Jelić S., Babović N., Kovčin V., Vasović S., Milanović N., Radošević J. 247

Nuklearna medicina – Nuclear Medicine

- Uticaj stabilnog joda na funkciju štitaste žlezde
Influence of iodine on thyroid function (orig. sci. paper)
Djurica S., Popović D., Zdravković M., Spasić D., Novaković I., Grban Lj. 251

- Radiometrijska metoda određivanja stabilnosti spojeva željeza, mogućih preparata za saniranje sideropenija
Determination of the stability constants of the iron compounds by radiometric's method and its potential use in sideropenia curing (orig. sci. paper)
Huljev D. 255

Radiobiologija – Radiobiology

- Tumor nekrozantni faktor (TNF)
Tumor necrosis factor (TNF) (orig. sci. paper)
Serš G. 261

Radiofizika – Radiophysics

- Priprema TL dozimetara za kontrolna merenja radioterapijskog akceleratora
Preparing of TL dosimeters for the beam control of accelerators used in radiotherapy (orig. sci. paper)
Andrić S. 267

Prikaz slučajeva – Case reports

- Računalniška tomografija in staging raka prostate
Computed tomography and staging of prostatic cancer (case report)
Brenčič E. 271

- Računalniška tomografija abdominalna in mediastinuma pri Whipplovi bolezni
Abdominal and mediastinal computed tomography in Whipple's disease (orig. sci. paper)
Brenčič E. 277

Varia

- Molekularni aspekti popravka DNA
Molecular aspects of DNA repair
Salaj-Šmic E. 281
- Saopštenje – Communication 287

CARDIOVASCULAR DISEASE IN CHILDREN WITH MARFAN SYNDROME

Robida A.

Abstract – To study the cardiovascular changes in children with Marfan syndrome the hospital records of 27 children with this syndrome admitted to our institution between 1975 and 1984 were reviewed. Echocardiographic examination was done in all of them. Heart catheterization and angiocardiology were performed in 7 children. 15 children were without cardiovascular involvement (mean age 7.9 years). Twelve children with cardiovascular abnormalities (mean age 12.3 years) were significantly older than children without cardiovascular disease ($P < 0.02$). The most frequent cardiovascular abnormality (9 children) was mitral valve disease (mitral regurgitation, mitral valve prolapse with and without regurgitation). In one patient artificial mitral valve was inserted. Aortic root aneurysm was found in 7 children, in some of them in combination with mitral valve disease. Fusiform aneurysm of thoracic aorta together with aortic root aneurysm was present in one child. In 2 patients tetralogy of Fallot was diagnosed. This review shows that the cardiovascular system is more frequently affected in older children and that about half of the children suffer from cardiovascular disease. Mitral valve involvement predominates. Surgery for the correction of the cardiovascular abnormalities in children with Marfan syndrome is seldom required.

UDC: 616.71-007.15:616.12-007.6

Key words: Marfan syndrome, cardiovascular diseases, child

Orig. sci. paper

Radiol. Iugosl. 21(3) 207–210, 1987

Introduction – The Marfan syndrome is associated with abnormalities of the eye, skeleton, and cardiovascular system (10, 14). The most important cause of death in these patients is cardiovascular disease. Aneurysm of the ascending aorta and aortic regurgitation are the most prominent manifestation of cardiovascular abnormalities in the adult patients (7, 15). In children, mitral regurgitation is the most frequent lesion (13).

The purpose of this report is to review the echocardiographic and angiocardiology data of children with Marfan syndrome and establish the frequency and nature of cardiovascular lesions diagnosed at University Paediatric Clinic in Ljubljana.

Subjects and Methods – The hospital records of 27 children with the Marfan syndrome admitted to our hospital between 1977 and 1984 were reviewed.

M – mode and cross – sectional echocardiographic examination was done in all the children with this syndrome irrespectively of clinical signs of cardiovascular disease. Increased dimension

of the aortic root was considered as a sign of aortic root aneurysm both by echocardiographic and angiocardiology examination.

The criteria of Perloff and associates were used to diagnose mitral valve prolapse using clinical and cross-sectional echocardiographic examination. (12). Angiocardiology criteria of mitral valve prolapse consisted of posterior and inferior displacement of mitral valve leaflets beyond the point of their attachment to the fibrous annulus. For the diagnosis of aortic and mitral regurgitation only angiocardiology criteria were used because Doppler examination was not available. Seven children with clinical and echocardiographic signs of heart involvement which were considered haemodynamically important were invasively investigated.

Results – 15 children were without cardiovascular abnormalities. Their age ranges from 1 to 15 years (mean 7.9 years, SD 4.7 years). Cardiovascular disease were found in 12 children 8 to 12 years old (mean 12.3 years, SD 2.5 years). The children in the first group were significantly youn-

ger than children in the second group ($P < 0.02$). Table lists cardiovascular abnormalities found by echocardiography and angiocardiography. The most frequent cardiovascular abnormality was disease of mitral valve – mitral regurgitation (Fig. 1), mitral valve prolapse with regurgitation (Fig. 2), and mitral valve prolapse without regurgi-

tation (Fig. 3). Aortic root aneurysm was found in 7 cases (fig. 4, 5, 6). Fusiform aneurysm of the thoracic aorta in combination with aortic root aneurysm was present in one child (Fig. 7). In two patients tetralogy of Fallot was diagnosed. In one child artificial mitral valve was inserted.

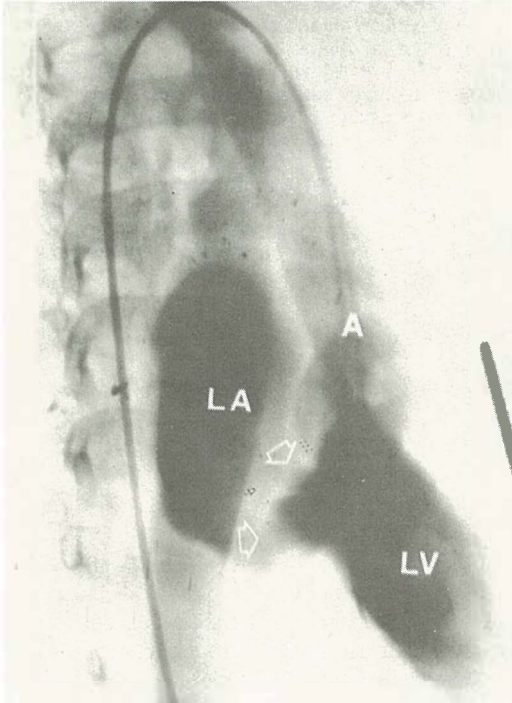


Fig. 1 – Mitral regurgitation with prolapse of the posterior leaflet of mitral valve. LA = left atrium, A = aorta, LV = left ventricle. Arrowheads point to the prolapse
Slika 1 – Mitralna regurgitacija s prolapsom zadajšnjega lista mitralne zaklopke. LA = levi atrij, A = aorta, LV = levi ventrikel. Puščici označujeta mesto prolapsa

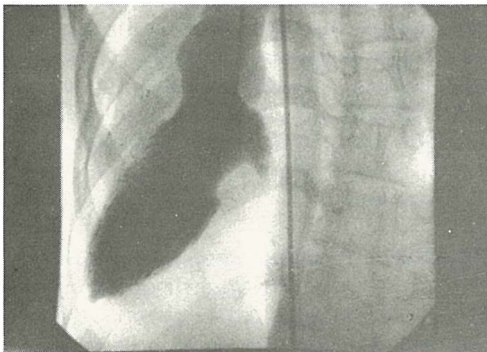


Fig. 2 – Mitral valve prolapse
Slika 2 – Prolaps mitralne zaklopke

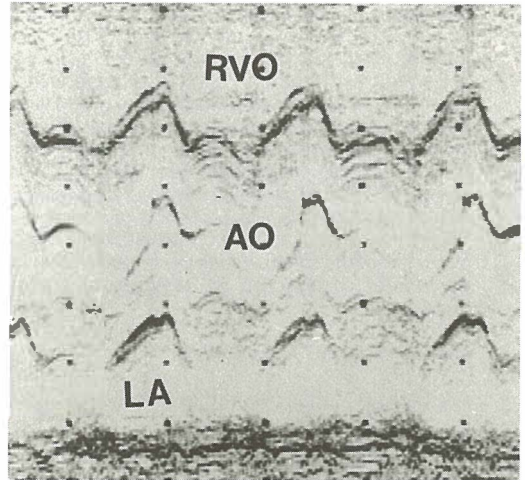


Fig. 3 – M-mode echocardiogram of aortic root aneurysm. RVO = right ventricular outflow tract, AO = aorta, LA = left atrium

Slika 3 – Enodimenzionalni ehokardiogram anevrizma ascendente aorte. RVO = iztočni del desnega ventrikla, AO = aorta, LA = levi atrij

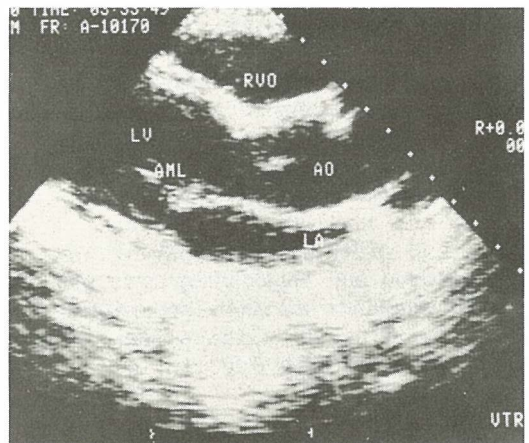


Fig. 4 – Two-dimensional echocardiogram of aortic root aneurysm the same patient as in fig. 3. RVO = right ventricular outflow tract, AO = aorta, LA = left atrium, LV = left ventricle, AML = anterior leaflet of mitral valve
Slika 4 – Dvodimenzionalni ehokardiogram anevrizma ascendente aorte pri istem bolniku kot na sliki 3. RVO = iztočni del desnega ventrikla, AO = aorta, LA = levi atrij, LV = levi ventrikel, AML = sprednji list mitralne zaklopke

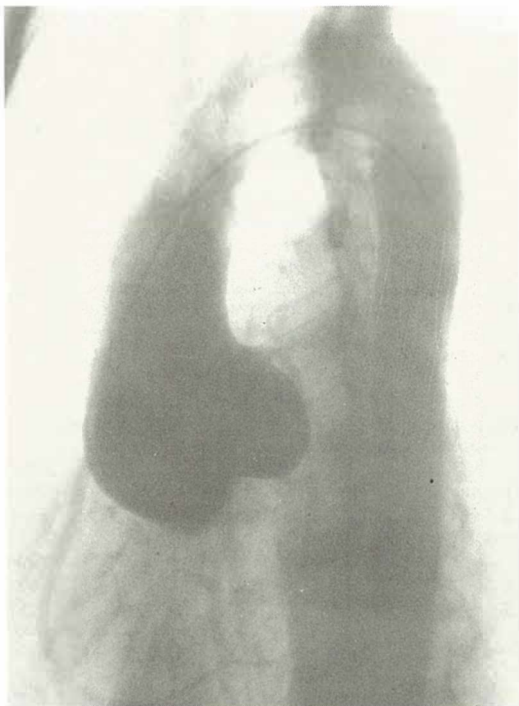


Fig. 5 – Angiogram of aortic root aneurysm
Slika 5 – Angiogram anevrizme ascendentne aorte

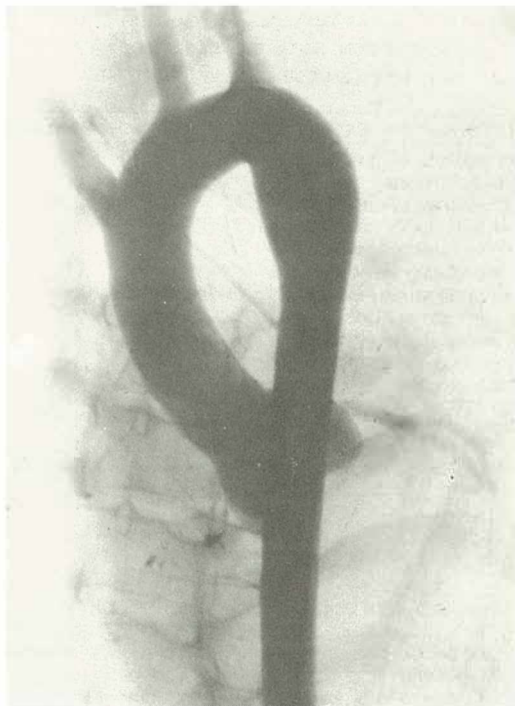


Fig. 6 – Aortic root aneurysm and fusiform aneurysm of the thoracic aorta
Slika 6 – Anevrizma ascendentne aorte in vretenasta anevrizma prsne aorte

Discussion – The incidence of cardiovascular complications in patients with Marfan syndrome is estimated to be 30 – 60% (2, 5, 13). In present review the 44% of children had abnormalities of cardiovascular system. In contrast to adults with this syndrome, where aneurysm of the ascending aorta is the most frequent cardiovascular lesion, disease of mitral valve is more common cardiovascular abnormality in children (13). It was encountered in 75% of our patients with cardiovascular involvement. Mitral regurgitation was present in 50% and mitral valve prolapse without regurgitation in 25% of children. Mitral regurgitation was usually mild and in only one patient artificial valve had to be inserted. Aortic regurgitation was found in only one patient but aneurysm of aortic root was present in 58%. This figure differs from the study of Phornphutkul and associates (13) where it was discovered in only 3%.

The most useful noninvasive investigation of the cardiovascular system in patients with Marfan syndrome is echocardiography. With this technique aortic root aneurysm, dissection of the ascending aorta, and mitral valve prolapse can be reco-

gnized (1–4, 9, 11, 16). Aortic and mitral valve regurgitation can also be evaluated noninvasively by use of Doppler examination (6, 8) but unfortunately this technique, which is the most specific and sensitive noninvasive diagnostic method for the diagnosis of mitral and aortic valve regurgitation, was not used in the present study. Thus the incidence of mitral and aortic valvar regurgitation might be higher, even in younger children. Echocardiography is most suitable way for serial measurement of aortic dimensions in patients with aortic root aneurysm (4). This method is particularly useful in detection of cardiovascular abnormalities because silent heart lesions in children with Marfan syndrome can be easily identified.

Heart catheterization and angiocardiography is indicated only in children with hemodynamically significant lesions and in preoperative patients.

In conclusion, this review shows that in children with Marfan syndrome the cardiovascular system is less frequently affected in younger children and that approximately half of the children suffer from cardiovascular involvement. Mitral valve abnor-

malities predominate. Surgery for the correction of cardiovascular abnormalities in children with Marfan syndrome is seldom required.

Cardiovascular abnormality	Number of children
MR without MV prolapse and aortic root aneurysm	4
MR without MV prolapse, AR with aortic root aneurysm	1
MR without MV prolapse	1
MV prolapse without MR	2
MV prolapse without MR, aortic root aneurysm	1
Aortic root aneurysm and fusiform aneurysm of the thoracic aorta	1
Tetralogy of Fallot	2

MR = mitral regurgitation, MV = mitral valve, AR = aortic regurgitation

Table: Cardiovascular abnormalities in 12 children with Marfan syndrome

Povzetek

Pregledal sem bolnišnično dokumentacijo 27 otrok z Marfanovim sindromom, ki smo jih zdravili v naši ustanovi med leti 1975 in 1984, da bi ugotovil spremembe srca in ožilja pri tem sindromu. Pri vseh smo napravili ehokardiografsko preiskavo in pri 7 tudi kateterizacijo srca in angiokardiografijo. Pri 15 otrocih srce in ožilje nista bila prizadeta (povprečna starost 7,9 let). 12 otrok je imelo nenormalnost srca in ožilja (povprečna starost 12,3 leta). Ta skupina je bila statistično pomembno starejša kot skupina brez boleznih srca in ožilja ($P < 0.02$). Najpogostejša nenormalnost (9 otrok) je bila bolezen mitralne zaklopke – mitralna regurgitacija in prolaps mitralne zaklopke z in brez regurgitacije. Pri 1 bolniku so vstavili umetno mitralno zaklopko. Anevrizmo ascendentne aorte smo našli pri 7 otrocih, pri nekaterih skupaj z boleznijo mitralne zaklopke. Fuziformno anevrizmo prsne aorte skupaj z anevrizmo ascendentne aorte smo odkrili pri 1 bolniku. Dva otroka sta imela tetralogijo Fallot.

Ta pregled kaže, da sta srce in ožilje pogosteje prizadeta pri starejših otrocih, da trpi okrog polovica otrok zaradi sprememb srca in ožilja, da prednjači prizadetost mitralne zaklopke, in da je kirurški poseg pri otrocih redko potreben.

References

1. Atsuchi Y., Nagai Y., Komatsu Y., Nakamura K., Shibuya M., Hirokawa K.: Echocardiographic manifestations of annuloaortic ectasia. *Am. Heart J.* 93: 428–433, 1977.
2. Brown O. R., De Matts H., Kloster F. E., Roberts A., Menashe V. D., Beats R. K.: Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome. *Circulation* 52: 651–657, 1975.
3. Brown O. R., Popp R. L., Kloster F. E.: Echocardiographic criteria for aortic root dissection. *Am. J. Cardiol.* 36: 11–16, 1975.

4. Come P. C., Bulkley B. H., Mc Kusick V. A., Fortuin N. J.: Echocardiographic recognition of silent aortic root dilatation in Marfan's syndrome. *Chest* 72: 789–792, 1978.

5. Goyette E. M., Palmer P. M.: Cardiovascular lesions in arachnodactyly. *Circulation* 7: 373–379, 1953.

6. Hatteland K., Semb B.: Assessment of aortic regurgitation by means of pulsed Doppler ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 8: 1–9, 1982.

7. Hirst A. E., Gore I.: Marfan's syndrome: A review. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 16: 187–198, 1973.

8. Miyatake K., Kinoshita N., Nagata S., Beppu S., Sakibava H., Nimura Y. H.: Intracardiac flow pattern in mitral regurgitation studied with combined use of the ultrasonic pulsed Doppler technique and cross-sectional echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 45: 155–161, 1980.

9. Moothart R. W., Spangler R. D., Blount G. S.: Echocardiography in aortic root dissection and dilatation. *Am. J. Cardiol.* 36: 11–16, 1975.

10. Murdoch J. L., Walker B. A., Halpern B. L., Kuzma W. J., Mc Kusick V. A.: Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N. Engl. J. Med.* 286: 804, 1972.

11. Nanda N. L., Gramiak R., Shah P. M.: Diagnosis of aortic root dissection by echocardiography. *Circulation* 48: 506–513, 1973.

12. Perloff J. K., Child J. S., Edwards J. E.: New guidelines for clinical diagnosis of mitral valve prolapse. *Am. J. Cardiol.* 57: 1124–1129, 1986.

13. Phornphutkul C., Rosenthal A., Nadas A. S.: Cardiac manifestations of Marfan syndrome in infancy and childhood. *Circulation* 47: 587–596, 1973.

14. Pyeritz R. E., Mc Kusick V. A.: The Marfan syndrome. diagnosis and management: *N. Engl. J. Med.* 300: 772–777, 1972.

15. Roberts W. C., Honig H. S.: The spectrum of cardiovascular disease in the Marfan syndrome. *Am. Heart J.* 104: 115–135, 1982.

16. Spangler R. D., Nora J. J., Lortscher R. H., Wolfe R. R., Okin J. T.: Echocardiography in Marfan syndrome. *Chest* 69: 72–78, 1976.

Author's Adress: Robida Andrej, MD, Pedijatrična klinika, Univerzitetni klinični center, 61000 Ljubljana

GUTANJE U ANTEFLEKSJI

SWALLOWING IN ANTEFLEXION

Bumber Ž., Svoren E.

Abstract – The possibilities of rehabilitation of swallowing after surgery in the region of the common food and air pathway vary according to the organic defect, type of aspiration and mechanism of adaptation. In four patients (in two following trauma to the larynx, one following X-ray treatment for hypopharyngeal carcinoma and one following supraglottic laryngectomy) the act of proper deglutition of liquid was achieved in anteflexion while gravity was applied to clear the lower airway of the aspirated food (liquid).

UDC: 616.321-008.1/.17-08

Key words: laryngectomy, deglutition disorders-rehabilitation, deglutition

Orig. sci. paper

Radiol. Jugosl. 21(3) 211–214, 1987

Uvod – Zaštita donjih dišnih puteva za vrijeme faringealne faze gutanja je višestruka: aspiracija je onemogućena kontrakcijom laringealnih sfinktera, podizanjem i rotacijom larinksa prema naprijed, spuštanjem epiglotisa i ekspirijem nakon gutanja (1, 3). Uredna senzorička i motorička inervacija gornjeg dijela probavnog puta u zdravih osoba omogućuje akt gutanja bez aspiracije (2, 5, 8). Kirurško odstranjenje malignih tumora usne šupljine (larinksa i hipofarinksa, struktura koje sudjeluju u aktu gutanja, rezultiraju manjim ili većim neuromuskularnim deficitom i češćim aspiracijama (5, 6, 10, 11).

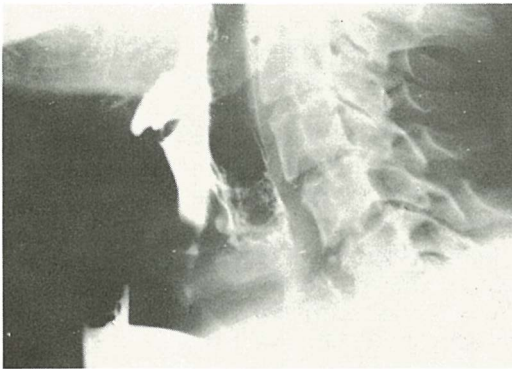
Mogućnosti rehabilitacije gutanja nakon navedenih kirurških zahvata raznolike su i ovise o organskom deficitu (12), vrsti aspiracije (7) i mehanizmima adaptacije (3), no rijetke su trajne aspiracije, zbog kojih se mora izvršiti laringektomija. Rehabilitaciju gutanja započinjemo najčešće između 3. i 10. postoperativnog dana, ovisno o vrsti i opsegu kirurškog zahvata, krutim i polutekućim bolusom i smatramo je završenom kad je uspostavljen normalan akt gutanja tekućine. Nerijetko je akt gutanja tekućine moguće uspostaviti tek promjenama položaja glave (retrofleksija, lateropozicija).

Materijal i metoda – U razdoblju između 1984. i 1986. godine rehabilitacijom gutanja obuhvatili smo 35 osoba (32 nakon parcijalne laringektomije, 3 nakon ozljede larinksa, 1 nakon zračenja malignoma hipofarinksa). Izdvojili smo četiri pacijenta koji su imali uredan akt gutanja polutekućeg i krutog bolusa, ali poteškoće s tekućim. Njima su antifleksijom tijela i glave hipofarinksa i larinksa dovedeni u položaj ispod razine traheje čime je spriječena ili smanjena aspiracija i omogućeno spontano čišćenje traheje i larinksa uz pomoć gravitacije. Akt gutanja dijaskopiran je aparatom Philips-Diagnost 62. Svaki je ispitanik dijaskopiran i snimljen u PA i postraničnom uspravnom položaju i u antefleksiji. Upotrijebljen je kontrast »Omnipaque 180 mg« (ml Nyecard \$ 60) u količini od 10–20 ml.

Prikaz bolesnika: 1. Bolesnik je tridesetogodišnji muškarac A. S. M. Upućen nam je nakon rekonstrukcije kominutivne ozljede larinksa sa trahealnom kanilom i nazogastričnom sondom. Indirektna laringoskopija pokazala je rigidan epiglotis, minimalno pomične ostatke ventrikularnih nabora i potpuni nedostatak obje glasnice. Lumen larinska na nivou glotisa bio je širok 2–3 mm. Nakon nekoliko rekonstrukcija uspostavljen je

lumen larinksa dostatan za disanje no javile su se aspiracije hrane. Rehabilitacija gutanja bila je uspješna za kruti i polutekući bolus ali je gutanje tekućine bilo moguće samo u antefleksiji. Akt gutanja tekućeg kontrasta u uspravnom položaju pokazao je minimalne kraniokaudalne ekskurzije larinksa i rigidan epiglotis koji ne zatvara vestibulum larinksa. Kontrast se u području aritenoida dijeli u dva dijela: veći dio ulazi u jednjak a manji biva aspiriran u traheju po intradeglutijskom tipu. Akt gutanja u antefleksiji pokazuje normalan ulazak kontrasta u jednjak a manji dio kontrasta, koji bi se u uspravnom položaju aspirirao, ostaje u hipofarinksu i djelomice larinksu, a ne ulazi u traheju uslijed gravitacije (traheja je iznad glasnica).

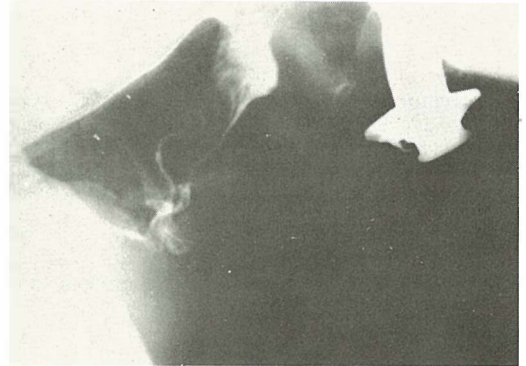
2. Bolesnik četrdesetgodišnji muškarac R. N., liječen zbog psihoneuroze, koji je pokušao suicid nožem presjekavši vrat u visini gornje trećine štitne hrskavice. Nakon traheotomije izvršena je primarna rekonstrukcija larinksa i postavljena nazogastrična sonda. Indirektna laringoskopija nakon rekonvalescencije pokazala je rigidan, uspravan epiglotis i urednu strukturu i pomičnost ventrikularnog i vokalnog sfinktera. Gutanje tekućine bilo je moguće samo u antefleksiji. Dijaskopija akta gutanja tekućeg bolusa pokazala je u uspravnom položaju da je kraniokaudalna ekskurzija larinksa smanjena i da epiglotis ne natkriľjuje vestibulum larinksa. U vestibulumu larinksa zaostaje rezidualni bolus koji bolesnik aspirira po postdeglutijskom tipu. Pri aktu gutanja u antefleksiji vidi se da se bolus zaustavlja u larinksu na razini glotisa i da ne ulazi u traheju, nego se vraća u hipofarinks. Bolus biva uklonjen iz hipofarinksa uzastopnim gutljajima (slika 1, 2).



Slika 1 – Akt gutanja u uspravnom položaju pokazuje rezidualni bolus u vestibulumu.

Fig. 1 – Fluoroscopy of the act of swallowing in the upright position discloses a residual bolus in the vestibulum.

3. Bolesnik je pedesetičetvorogodišnji muškarac S. H. u kojeg je izvršena supraglotidna laringektomija zbog malignoma. Indirektna laringos-



Slika 2 – Akt gutanja u antefleksiji pokazuje rezidualni bolus u visini larinksa.

Fig. 2 – The act of swallowing in anteflexion, discloses a residual bolus at the level of the larynx.



Slika 3 – Dijaskopija akta gutanja u uspravnom položaju pokazuje minimalne kraniokaudalne ekskurzije larinksa i rigidan epiglotis kao i intradeglutijsku i postdeglutijsku aspiraciju.

Fig. 3 – Fluoroscopy of the act of swallowing in the upright position shows minimal up- and down movements of the larynx, a rigid epiglottis and aspiration of the contract medium during and after deglutition.

kopija pokazala je smanjenu abdukciju glasnica (2–3 mm od medijalne linije) i urednu adukciju (pacijent diše kroz trahealnu kanilu). Akt gutanja tekućine u uspravnom položaju pokazao je minimalne ekskuzije larinksa u kraniokaudalnom smjeru i intradeglutijsku i postdeglutijsku aspiraciju. Akt gutanja tekućine u antefleksiji pokazao je da većina kontrasta ulazi u jednjak a da se manji dio nakuplja do razine glasnica, ne ulazi u traheju koja je zbog antefleksije više položena od larinksa i hipofarinksa.

4. Bolesnik je pedesetčetvorogodišnja pacijentica H. R., zračena pred 15 godina zbog početnog malignoma piriformnog sinusa u koje se pre sedam godina javila disonija i aspiracija tekućine. Indirektna laringoskopija pokazala je rigidan epiglotis nagnut prema vestibulumu larinksa, u odnosu na horizontalnu ravninu smješten pod kutem od oko 30%. Vokalni nabori pokazali su nedovoljnu adukciju glasnica (internus pareza), razmak između glasnica bio je oko 2–3 mm. Akt gutanja tekućine u uspravnom položaju pokazao



Slika 4 – Akt gutanja u antefleksiji: veći dio kontrasta je ubačen u jednjak, ostatak je na razini larinksa

Fig. 4 – The act of swallowing in anteflexion: a substantial quantity of the contrast medium is directed into oerophagus with the rest remaining at the level of the larynx

je minimalne kraniokaudalne ekskuzije larinksa i rigidan epiglotis kao i intradeglutijsku i postdeglutijsku aspiraciju. Akt gutanja u antefleksiji pokazuje da većina kontrasta biva ubačena u jednjak, a ostatak kontrasta se zaustavlja na razini larinksa, ali ne ulazi u traheju koja je zbog antefleksije visoko položena (slika 3, 4).

Diskusija – Precizno utvrđivanje uzroka i mehanizama aspiracije u osoba s poremećenom zaštitnom funkcijom larinksa važan je element u rehabilitaciji gutanja. Logeman (1985) (7) razlikuje predeglutijsku, intradeglutijsku i postdeglutijsku aspiraciju, a svaka od njih zahtijeva drugačiju rehabilitaciju: predeglutijska promjena položaja glave i vježbe motorike, intradeglutijske vježbe adukcije glasnica i instilacije u glasnicu, gutanjem na prijelazu iz inspirija u ekspirij, uz povećane plućne volumene i povećan subglotidni tlak, a postdeglutijska uzastopnim gutljajima, ekspirijem nakon gutanja i retrofleksijom glave (3, 7, 9, 12). Za čišćenje donjih dišnih puteva i larinksa, u onih pacijenata u kojih nije bila moguća rehabilitacija gutanja tekućine u uspravnom položaju, primjenili smo antefleksiju tijela i glave za vrijeme gutanja tekućeg bolusa i tako postigli čišćenje prirodnom gravitacijskom silom. Antefleksijom tijela i glave traheje se dovodi u položaj iznad hipofarinksa i larinksa te tekućina pod utjecajem gravitacije ne ulazi u traheju već ostaje u hipofarinksu. Gutanje u antefleksiji značajka je sisavaca (mačke i psi na pr.) i predstavlja animalni model gutanja tekućine. Sličan način gutanja preporučuje Cardwel (1963) (4) koji navodi da pacijent: dubi na glavi da bi učinio prvi gutljaj, prema tome koristi gravitaciju u čišćenju donjih dišnih puteva. Gutanje tekućine u antefleksiji omogućuje da se rezidualni dio tekućeg bolusa zadrži u hipofarinksu ili, najdalje, u larinksu i da, neovisno o funkciji laringealnih sfinktera, ne ulazi u traheju. U slučajevima kad bolus udje u subglotidni prostor i traheju, gravitacija će vratiti bolus u hipofarinks. Efikasniju funkciju laringealnih sfinktera, posebno glotisa, za vrijeme gutanja u antefleksiji, moguće je postići gutanjem uz povećane plućne volumene, na prijelazu iz inspirija u ekspirij (3). Postavlja se pitanje ima li smisla primjenjivati animalni model gutanja tekućine na čovjeka. Smatramo da je takav način gutanja tekućina (uz uvjet da je gutanje krutog bolusa u uspravnom položaju uredno) bolja alternativa od laringektomije zbog aspiracije ili trajne upotrebe nazogastrične sonde. S druge strane gutanje u

antefleksiji može se koristiti i kao jedna faza u rehabilitaciji gutanja nakon kirurških zahvata na križanju gornjih dišnih i probavnih puteva.

Zaključak – Precizno utvrđivanje uzroka i mehanizama aspiracije važan je element u rehabilitaciji gutanja pri čemu je nužna suradnja rendgenologa i rehabilitatora. U pacijenata koji aspiriraju tekući bolus a odbijaju laringektomiju i nošenje nazogastrične sonde moguće je uspostaviti akt gutanja tekućine gutanjem u antefleksiji, prema animalnom modelu, pri čemu se za čišćenje donjih dišnih puteva koristi gravitacija.

Sažetak

Mogućnosti rehabilitacije gutanja nakon kirurških zahvata na križanju dišnog i probavnog puta raznolike su i ovise o organskom deficitu, vrsti aspiracije i mehanizmima adaptacije. U četvero pacijenata (2 nakon ozljede larinksa, 1 nakon zračenja karcinoma hipofarinksa i 1 nakon supraglotidne laringektomije) uspostavljen je akt gutanja tekućeg bolusa gutanjem u antefleksiji pri čemu se za čišćenje donjih dišnih puteva od aspirirane hrane (tekućine) koristi gravitacija.

Literatura

1. Ardran G. M., Kemp F. H.: The protection of the laryngeal airway during swallowing. *Br. J. Radiol* 25: 406–416, 1952.

2. Bosma H.: Deglutition the pharyngeal stage. *Physiol Rev.* 37: 275–300, 1957.

3. Bumber Ž.: Adaptationsmechanismen der Atmung und Schluckkoordinierung nach partieller Laryngektomie. *Laryngol. Rhinol Otol.* 1987 (U objavi).

4. Cardwell E. P.: In Discussion on Conley JJ and Seaman W.: Function in the Crippled Laryngopharynx. *Trans. Amer. Laryngol Assn* 84: 203, 1963 (Cit Tribble 1967).

5. Flores T. C., Wood B. G., Koegel L., Levine H. L., Tucker H. M.: Factors successful deglutition following supraglottic laryngeal surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 91: 579–583, 1982.

6. Logemann J. A., Bytell D. E.: Swallowing disorders in three types of head and neck surgical patients. *Cancer* 44: 1095–1105, 1979.

7. Logemann J. A.: Aspiration in head and neck surgical patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 94: 373–376, 1985.

8. Moansson I., Sandberg N.: Otopharyngeal sensitivity and elicitation of swallowing in man. *Acta Otolaryngologica* 79: 140–145, 1975.

9. Mozolewski E., Sulikowski, M., Wysocki R.: Mechanism of swallowing following horizontal laryngectomy: a radiological study. *Annales Academiae Medicae Stetiensis (Suppl 15)* 24: 71–84, 1978.

10. Shedd D. P., Scatliff J. A., Kirchner J. A.: A cineradiographic study of postresectional alterations in otopharyngeal physiology. *Surg Gynec Obstet* 110: 69–89, 1960.

11. Staple T. W., Ogura J. H.: Cineradiography of the swallowing mechanism following supraglottic subtotal laryngectomy. *Radiology* 87: 226–230, 1966.

12. Tribble W. M.: The rehabilitation of deglutition following head and neck surgery. *Laryngoscope* 77: 518–523, 1967.

Adresa autora: Bumber Ž., Klinika za bolesti uha, nosa i grla Medicinskog sveučilišta u Zagrebu.

**RADIOLOŠKE PRE I POSTOPERATIVNE PROMENE KOD ATREZIJE
EZOFAGUSA NOVOROĐENIH BEBA**

**THE NEWBORN WITH ESOPHAGEAL ATRESIA – BEFORE AND POSTOPERATIVE
RADIOLOGICAL EXAMINATIONS**

Grivčeva-Janošević N., Petkovska Lj.

Abstract – Eighteen patients are presented, most of them are premature infants with oligo or hydramnion. Ten of them have been operated, i. e. 55,5% of the newborns in this group. 44,4% of the newborns have died postoperatively. Radiological features and some considerations for the reduction of postoperative complications are discussed. Positive contrast application enables successful imaging of esophageal diverticula and esophageal fistulae. Definitive diagnosis usually depends on contrast studies.

UDC: 616.329-007.271-073.75-053.3

Key words: Congenital esophageal abnormalities, newborn and young infant, postoperative complications.

Orig. sci. paper

Radiol. Jugosl. 21(3) 215–218, 1987

Uvod – Jedna od češće zastupljenih anomalija digestivnog trakta su atrezije ezofagusa ili u kombinaciji sa fistulama gornjih disajnih partija, poznatim pod zajedničkim nazivom Traheo-Ezofagealne Malformacije – TEM (2). Veći procenat ovih anomalija zahvata grupu nedonošenih beba, osobito one rodene sa oligoamnionom (1, 3).

Metod rada – Analizirana je grupa od 18 novorođenčadi. Zajednička simptomatologija bila je: dispnoe, cijanoza, povraćanje na usta i nos svežeg mleka, sa čestim aspiracijama. Bebe su prosečno stare 2,5 dana i pokazivale su znake respiratornog distresa, klinički i radiološki. Kod ovih, bolesnih beba, u prvom aktu radena je radiografija pluća i abdomena u stojećem stavu. Time bi se verificirala masivna aspiraciona bronhopneumonija, kao odsustvo ili prisutnost vazduha u abdomenu. U drugom aktu upotrebljavan je i pozitivan kontrast (gastrografin) instiliran preko nazalnog katetra. Da bi se izbegla mogućnost aspiracije, beba je uvek fiksirana u specijalnom skafanderu, u stojećem stavu. Posle završenog istraživanja, kontrast je ponovo aspiriran. U određenim uslovima mogli smo koristiti primenjivanje gastrosonde. Tako je ubedljivo određena dužina atretnog segmenta (3, 7, 10).

Naš materijal – Obradena je grupa od osmoro beba neonatološkog odeljenja Dečje klinike Medicinskog fakulteta u Skopju, kao i grupa od deset

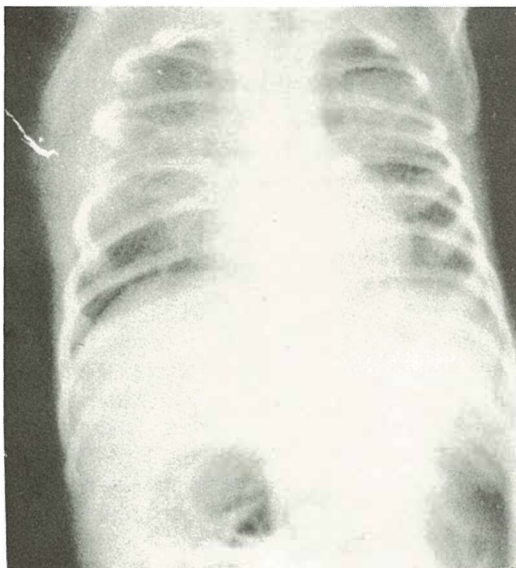
novorođenčadi koja su kao hitni bolesnici hospitalizirani na hirurškom dečjem odeljenju Hirurške klinike Medicinskog fakulteta u Skopju. Sem poznate kliničke simptomatologije, radiološka ispitivanja potvrdila su postojanje sledećih tipova atrezija po Gwinn (3, 10): Tip A – troje ili 16,7%, tip B – identičan broj, tip C – šestoro novorođenčadi ili 33,3%, to je i najčešće zastupljena grupa, tip D – potvrđen je kod dva neonatusa ili 11,1%, tip E – »H« fistula notirana je kod četiri beba ili 22,2%, ukupno kod 18 neonatusa.

Od ovih kliničkih i radioloških verificiranih atrezija, podvrgnuto je hirurškoj intervenciji deset novorođenčadi ili 55,5%. Nisu podvrgnuta hirurškom tretmanu ostale bebe ili 44,4%.

Radiološka ispitivanja potvrdila su pored ostalog, prisutnost anomalija na skeletu (hemivertebrama) kod dvoje, sindaktilija kod jedne bebe. Čini se da su udružene anomalije sa digestivnim traktom češće. Tako kod bebe pod br. 4 verificirana je intestinalna atrezija. Kod bebe pod br. 9 bio je prisutan anus imperforatus sa rektovezikalnom fistulom (kombinovan sa mikcionom cistouretrografijom). Kod najstarije bebe, 5 dana života, pored fistule sa bronhom – TEM, obdukcijom verificirana je i hipoplazija pulmonalna. Letalni završetak nije redak. Tako, zbog različitih uzroka završilo je egzitusom 12 beba ili 66,6%.

Interpretacija tipova atrezija u čistoj formi ili u kombinaciji sa fistulama – TEM, je često razrađivana radiološka problematika (1, 3, 5, 7). Me-

dutim, analiza postoperativnih radioloških nalaza su posebno važan problem, o čemu se malo piše. Šta nam je radiološka interpretacija uočila? Retrogradnom revizijom istorija bolesti našli smo sledeće podatke: Radiogrami su rađeni posle operacije haotično, po potrebi. Nije prisutna neka zakonomernost. Vodeći simptomi su obično posledica opšteg stanja, uglavnom pulmonalne komplikacije (febrilnost, dispnoe, cijanoza, nereagiranje na antibiotski tretman). Indikacije za radiogram indicira dečji hirurg (slika 1).



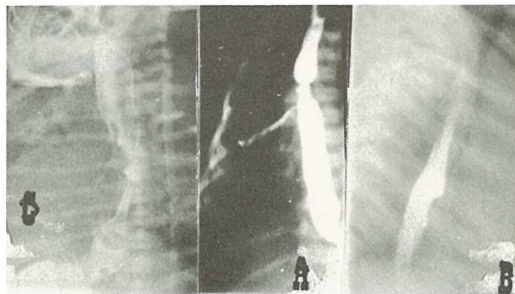
Slika 1 – Drugi postoperativni dan. Bilateralna bazalna teška bronhopneumonia

Fig. 1 – Two days after operation. Note widespread pulmonary infiltration

Analizom postoperativnih radiograma pluća mogli smo uočiti: teška bilateralna bronhopneumonia, atelektaze, izlivi, su prvi znaci pogoršanja. Ovo je obično i znak da je počela dehiscencija šavova. To je III–V postoperativni dan. Davanjem pozitivnog kontrasta, vizualiziramo status ezofagusa. Cilj radiološkog pregleda je potvrditi sumnju dehiscencije, anastomozita, koji se obično javlja između VIII–XII dana posle operacije (slika 2 a, b, c in slika 3 a, b).

Takozvani »Jojo« fenomen je čest. To je antiperistaltički talas koji se može verifikirati kinokamerom ili CT (6, 9).

Čini se da u grupi težih komplikacija bi se uvrstila stanja kod naših beba sa vidljivim brahiezofagusom i paraezofagealnom hernijom (slika 4 a, b in slika 5).



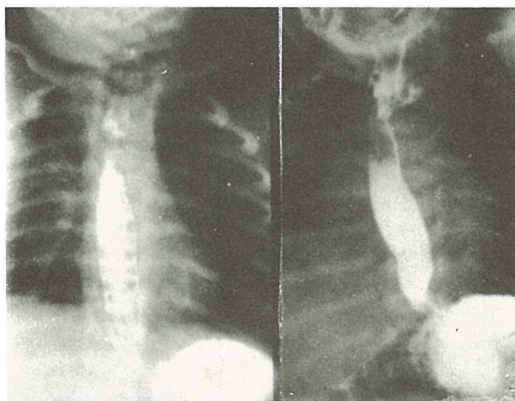
Slika 2 a – Normalni postoperativni lumen ezofagusa
Fig. 2 a – Normal diameter of esophagus after operation

Slika 2 b – Dehiscencija šava. Fistula sa glavnim bronhom desno

Fig. 2 b – Small postoperative fistula in the anastomotic side

Slika 2 c – Dehiscencija šava sa medijastinitom

Fig. 2- c – Esophageal fistula with mediastinitis



Slika 3 a – Striktura u dužini od 1,5 cm na mestu spoja atretnih segmenata

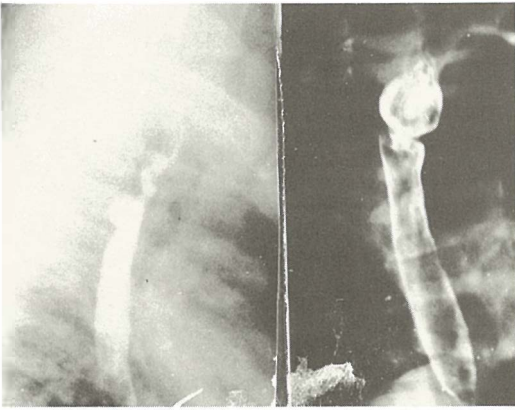
Fig. 3 a – There is an area of more pronounced stenosis at the level of anastomosis of the both atretic segments

Slika 3 b – Slična situacija kao prethodno

Fig. 3 b – Similar situation as above

Na kraju nabrojanih komplikacija u grupu najtežih su sigurno, rekanalizacija operiranih traheoezofagealnih fistula. Opisujemo ovu našu bolesnicu, staru 2,5 god. (slika 6).

Posle prve godine života ponovo kašalj posle primljene hrane, sa recidivirajućim bronhopneumonijama. Nova hospitalizacija i ponovo potvrđena fistula traheoezofago-bronhalna, desno. U toku pregleda dobija se selektivni bronhogram, desno dehiscencija nije diskutabilna. Reoperacija sa lobektomijom devojčica nije izdržala. Egzitus postoperativno.



Slika 4 a – Mesec dana posle operacije na dorzalnom zidu pseudodivertikal

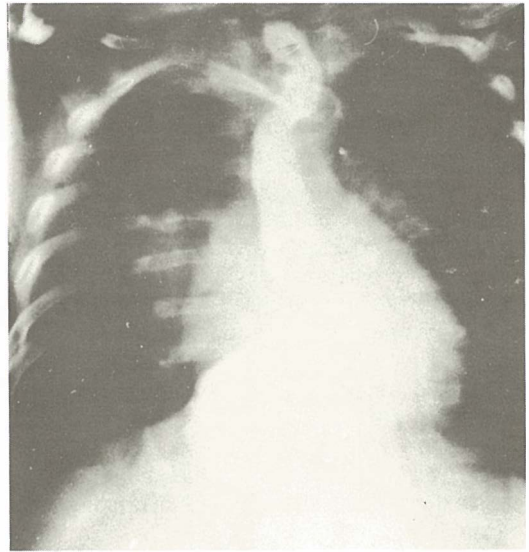
Fig. 4 a – One month after operation, there is a pseudo-diverticulum at the dorsal esophageal wall

Slika 4 b – Slična pseudodivertikulozna formacija

Fig. 4 b – Similar pseudodiverticulum as above

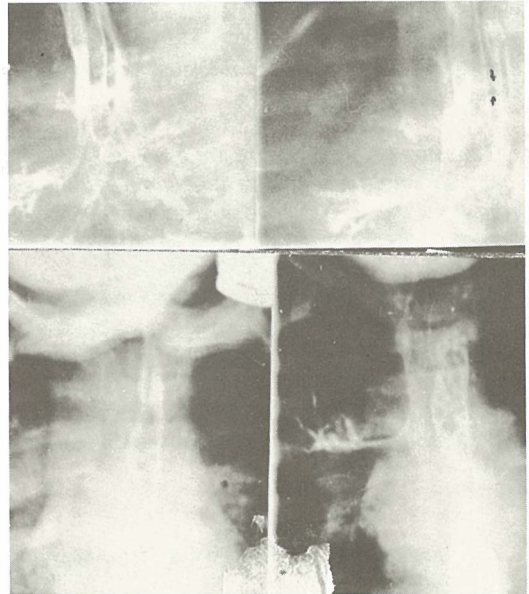
Diskusija – O čestoći postoperativnih pulmonalnih promena potvrđuju brojni radovi radiologa – Tager i sar. (11, 12, 5). Oni su u većem broju slučajeva i uzrok smrtnosti, zato se i svako pogoršanje auskultatorno mora shvatiti kao alarm da se nešto ozbiljno dešava, pa je pravljenje radiograma metoda izbora. Brahiezofagus je znak težih postoperativnih komplikacija. O ovome piše Altman (1). Ponovljeni gastroezofagealni refleks i hiatus hernija, su posledica kratkog ezofagusa, posle atrezije. Prisutnost traheomalacije je ređe evidentirana komplikacija, piše Kook (8). Ovo objašnjava da je presija traheje bila prisutna intrauterino, pa je posle operacije, nastala dekompresija i malacija. Iznenaduje, piše autor, da je opšte stanje deteta dobro. U celoj literaturi korišćenoj, podatak o smrtnosti je zajednički. Ovaj je visok. Tako Kirkpatric (7) piše da je svako peto dete egzitalo posle operacije. Tager (11) piše da je u njihovoj grupi procenat smrtnosti do 25% i da su to uglavnom nedonošena deca, sa hidroamnionom. Naša grupa beba sa smrtnim ishodom iznosi 44,5%.

Lidham S. (4) piše o retkoj postoperativnoj komplikaciji, koja je autopsično potvrđena – postojanje pulmonalnog infarkta. Mi smo kod jedne bebe, posle hirurške intervencije, imali neobjašnjiv završetak. Beba je operirana zbog atrezije ezofagusa. U prvom aktu zbog teškog opšteg stanja hirurg je samo postavio gastrostomu. Time smo mi označili atretnični segment. Posle operacije atrezije, III postoperativnog dana,



Slika 5 – Dečak star 6 meseci. Povraća posle primljene obroka. Ezofagus kraći (brachiesophagus) sa paraezofagealnom hernijom

Fig. 5 – A 6-month old boy, who was vomiting after the meals. The esophagus is shortened with paraesophageal hernia



Slika 6 – M. A. devojčica stara 2,5 god. Intervencija radi ezofagotrahealne fistule tip »H«. Posle godinu dana ponovo kašalj sa recidivnim bronhopneumonijama desno sa fistulom tip »H« i selektivnom bronhogramom desno

Fig. 6 – A 2.5-year old girl. One year after surgical intervention for H fistula the girl was coughing again. On the postoperative examination the H fistula is still presented

beba postaje dispnoična, visoko febrilna, sa bogatim pulmonalnim statusom. Sledećeg dana egzitus. Autopsija je pokazala dehiscenciju šava. U blizini istog nađena je hemoragična pulmonalna zona, sa hemoragičnom eksudacijom pleure. Da li to nije bila infarktna zona?

Swischuk (10), Kook (8), Sneoka (9) i Caffey (3) naglašavaju važnost i tehniku pregleda pre i postoperativnog kod atrezije ezofagusa. Svi se zalažu da se ovaj pregled treba ponavljati i više godina posle hirurške intervencije. Tako se mogu isključiti i kasne postoperativne komplikacije. Mi se slažemo sa ovim. Kod jedne devojčice stare 8 god., mongoloid, operirane od atrezijom sa fistulom, našli smo stenozu. Radiogram nam je pored, potvrđenog pokazao oformljene bronhiektazije donjeg reznja desno. Nije li to bila i pridružna hipoplazija pulmonalna sa sekundarnim bronhiektazijama?

Interesantna su istraživanja Kirkpatricka (7). On je retrogradno istraživao skeletne anomalije kod ove dece. Autor je našao iznenađujuće veliki broj koštanih anomalija (aplazije fibule, falanga, hemivertebre i sl.). Tako je u velikoj analiziranoj seriji sa TEM od 1050 dece, kod 48% našao prisutnost skeletnih abnormalnosti (848 dece) dok je kod 52% dece nalaz na skeletu bio uredan. Autor dodaje prisutnost drugih anomalija, specijalno kongenitalnih kardiopatija.

Zaključak – Analizirana je grupa od 18 beba, uglavnom nedonošenih, sa atrezijama ezofagusa i prisutnim TEM. Desetero novorođenih je podvrgnuto hirurškoj intervenciji (55,5%), dok su ostale bebe egzitirale (44,4%), postoperativno.

Cilj rada je dati poentu radiološkim ispitivanjima, posle hirurške intervencije, kako bi se blagovremeno uočile nepoželjne komplikacije. Davanjem pozitivnog kontrasta uspešno se vizualiziraju dehiscencije, stenozе. Tako timskim radom se može mnogo pomoći hendikepiranoj bebi.

Sažetak

Analizirana je grupa od 18 novorođenčeta, uglavnom nedonošena, sa prisutnim oligo ili hidroamnionom. Desetero od njih je podvrgnuto hirurškoj intervenciji ili 55,5%, ostala nisu. Postoperativno nastupio je egzitus kod 44,4%. Cilj rada je dati poentu radiološkim metodama, posle hirurške intervencije. Time bi se blagovremeno uočile rane i kasne postoperativne komplikacije. Davanjem pozitivnim kontrastom uspešno se vizualiziraju dehiscencije strikture, anastomoziti, pseudodivertikli i dr. Definitivna diagnoza je zavisna od kontrastne obrade.

Literatura

1. Altman D. H. and all.: Esophageal Atresia a Simple Radiological Techniks to Facilitate Surgical Management, Radiology 86, 1112, 1966.
2. Benson J. E., and all.: A spectrum of bronchopulmonary anomalies associated with tracheoesophageal malformations. Ped. Rad., vol. 15, N° 6, 377, 1985.
3. Caffey J.: Pediatric X-ray diagnosis, VI edition, vol. 2, Year Book of Medical Publisher, Chicago, 1973.
4. Lindham S., Göhr.: Hemorrhagic right upper lobe infarction as a complication in primary ent-to. End anastomosis of oesophageal atresia. Pediatric Radiology, vol. 8, 183, 1979.
5. Mortenson W.: Congenital oesophageal stenosis distal to oesophageal atresia. Pediatric Radiology, vol. 3, 149, 1975.
6. Mc Crory E.: Video tape recording in the diagnosis of tracheo-oesophageal fistula without oesophageal atresia. American Journal of Roentgenology, 95, 208, 1965.
7. Kirkpatrick J.: A complex of anomalies associated with tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia. Americ. Journal of Roentgenology, 95, 202, 1965.
8. Kook Sang, Oh. M. D.: Evaluation on the atresia distal oesophageal segment, Radiology, 124, 260, 1977.
9. Sneoka B. L., Johnson: Tracheoesophageal fistula diagnosis with CT. Pediatric Radiology, 15, 134, 1985.
10. Swischuk L.: Demonstration of the distal oesophageal pouch in oesophageal atresia without fistula. A. J. R. 103, 277, 1968.
11. Tager I., M. A. Filipkin: Rentgenodiagnostika zabojevanij organov piščevarenija u detej, Medicina, Moskva, 1974.
12. Zedgenidze G. A., T. A. Osipkova: Neotložnaja rentgenodiagnostika u detej, Medicina, Leningrad, 1980.

Adresa autora: Prof. dr Nada Grivčeva-Janošević, Institut za radiologija, Medicinski fakultet, Vodnjanska 17, 91000 Skopje.

**DIJAGNOSTIČKE VRIJEDNOSTI KOMPJUTERIZIRANE TOMOGRAFIJE
GASTROINTESTINALNOG TRAKTA**

**DIAGNOSTIC VALUE OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN EVALUATION
OF GASTROINTESTINAL TRACT**

Čatić Dž.

Abstract – During one and a half year period (1982–1984) 200 patients were investigated, prospectively. All segments of gastrointestinal tract were included. Statistical analysis of the obtained findings resulted in the following conclusions:

CT is complementary with other diagnostic methods of gastrointestinal tract investigation.

After investigation by conventional radiologic methods, target CT provides the third dimension in radiologic visualization of the gastrointestinal tract. In this way, tumorous mass can be visualized in three dimensions.

In malignant tumors of the hypopharynx, oesophagus, colon, caecoascendens, colon descendens and rectum, target CT enables pretherapeutic staging, whereas in other segments of the gastrointestinal tract (ventriculus, intestinal tenue, colon transversum, colon sigmoideum) the lesion extent can be assessed.

Mucous lesions, without wall thickening, can not be demonstrated by CT.

UDC: 616.34-073.756.8

Key words: gastrointestinal diseases, tomography x-ray computed

Profess. paper

Radiol. Jugosl. 21(3) 219–226, 1987

Uvod – Konvencionalnim radiološkim metodom pregleda vidimo u aksijalnoj ravni sjenu lumena gastrointestinalnog (GI) trakta ispunjenu kontrastom, na kojoj možemo analizirati: položaj, oblik, veličinu, konture, sluznički reljef i funkcionalne promjene.

Endoskopskim metodama pregleda mogu se vizualizirati sve lezije sluznice GI trakta, izuzev određenih dijelova tankog crijeva.

Međutim, ovim metodama pregleda ne možemo odrediti debljinu zida GI trakta, njegovu vanjsku površinu, ni odnos sa okolnim strukturama. Dakle, kod konvencionalnih dijagnostičkih metoda pregleda GI trakta nedostaje »treća dimenzija« i o njoj donosimo zaključke na osnovu indirektnih znakova.

Cilj istraživanja je bio:

1. Vrednovati nalaze kompjuterizirane tomografije (CT) GI trakta u odnosu na ostale radiološke metode ispitivanja.

2. Dati odgovor gdje je mjesto i uloga CT-a u redosljedu radiološkog ispitivanja GI trakta.

3. Pokušati klasificirati lezije GI trakta na osnovu CT nalaza.

Materijal i metode – Prospektivnim istraživanjem u periodu od godinu i pol dana (1982–1984) obrađeno je 200 pacijenata. Svi obrađeni pacijenti su podijeljeni u tri grupe.

I – je imala 50 pacijenata koji su pregledani prvo konvencionalnim radiološkim metodama, a zatim im je rađena CT.

II – grupa je imala 50 pacijenata kojima je prvo rađen CT (toraxa ili abdomena), a zatim su pregledani konvencionalnim radiološkim metodama. Pacijenti iz obje grupe su operirani i radiološki nalaz je operativno i histološki provjeren.

III – grupa je imala 100 pacijenata koji su ispitivani istim redosljedom kao i pacijenti iz I grupe, ali nisu operirani i radiološki nalaz nije provjeren.

Istraživanjem su obuhvaćeni svi segmenti gastrointestinalnog trakta (tabela 1.). Svi pregledi CT su urađeni na aparatu »SOMATOM« SF »Whole Body Scanner« (Siemens).

Za pregled CT-om pacijenti su pripremani istovjetno kao za pregled konvencionalnim metodama određenog segmenta GI trakta.

Kontrast je davan peroralno per rectum i intraveniski, zavisno koji je segment obrađivan. Peroralno i per rectum je davana 3–4% solucija

Gastrografina ili Telebrix 300, dok intraveniski je davan Telebrix 380.

Radi zaustavljanja peristaltike aplicirana su intraveniski, neposredno prije pregleda, parasimpatolitika (Buscopan) i to kod pregleda CT-om intraperitonealnih segmenata GI trakta.

Definitivna tomodenzitometrijska evaluacija CT nalaza je vršena na dodatnom kompjuterskom uređaju Evaluscopu.

Rezultati – Za procjenu rezultata određeni su slijedeći parametri:

1. Lezija mukoze i submukoze bez evidentnog zadebljanja zida GI trakta.

2. Zadebljanje zida GI trakta veće od jednog cm – infiltracija.

3. Egzofitna masa prominira u lumen GI trakta.

4. Proces zahvata sve slojeve zida GI trakta sa uvećanim regionalnim limfnodima.

5. Proces se širi izvan zida GI trakta i infiltrira okolne strukture, odnosno organe.

U svakom analiziranom slučaju, odnosno kod svakog pacijenta uzimali smo u obzir samo jedan parametar. Ukoliko smo kod analize jednog slučaja imali više parametara, uzimali smo u obzir onaj koji je signifikantan za određivanje stadijuma bolesti (TNM – sistem), tabele 2–6.

Kod statističke obrade podataka koristili smo se metodom dvodimenzionalnih tabela i χ^2 – testom testirali signifikantnost dobivenih parametara za procjenu rezultata.

Pregledni segmenti GI trakta	GRUPA GROUPS			
	I grupa I group	II grupa II group	III grupa III group	ukupno total
Examined GI tract segments				
Hypopharynx	2	2	28	32
Oesophagus	7	4	10	21
Ventriculus	12	10	18	40
Intest. tenue	12	9	17	38
Intest. crassum	17	25	27	69
UKUPNO	50	50	100	
TOTAL	200			

Tabela 1 – Distribucija pacijenata prema pregledanom segmentu GI trakta
Table 1 – Distribution of patients according to the examined GI tract segment

Segmenti GI trakta	GRUPE GROUPS					
	I grupa I group		II grupa II group		III grupa III group	
GI tract segments	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.
Hypopharynx	0	0	0	0	0	4
Oesophagus	0	1	0	1	0	1
Ventriculus	0	1	0	2	0	1
Intest. tenue	0	2	0	1	0	2
Colon caecoascen.	0	0	0	1	0	1
Colon transversum	0	2	0	0	0	2
Colon descendens	0	0	0	1	0	0
Colon sygmoideum	0	0	0	1	0	0
Rectum	0	0	0	0	0	1
UKUPNO	0	6	0	7	0	13
TOTAL	26					

Tabela 2 – Distribucija parametra: Lezija sluznice bez evidentnog zadebljanja zida GI trakta
Lezije sluznice bez evidentnog zadebljanja zida GI trakta na transversalnim slojevima CT-a nismo uočili. Nismo imali pozitivnih rezultata ni u jednoj grupi

Table 2 – Parameter distribution: Mucous lesion without evident GI tract wall thickening
Transversal CT slices did not show those changes. We had no positive results

Segmenti GI trakta GI tract segments	GRUPE GROUPS					
	I grupa I group		II grupa II group		III grupa III group	
	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.
Hypohparynx	0	0	0	1	8	1
Oesophagus	2	0	0	1	3	0
Ventriculus	3	0	0	2	5	1
Intest. tenue	2	0	0	1	4	0
Colon caecoascen.	2	0	0	1	0	0
Colon transversum	0	0	0	2	0	0
Colon descendens	0	0	0	1	0	0
Colon sygmoideum	0	0	0	0	1	0
Rectum	1	0	0	0	3	0
UKUPNO	10	0	0	9	24	2
TOTAL	45					

Tabela 3 – Distribucija parametra: zadebljanje zida veće od 1 cm – infiltracija

Ciljanom CT smo evidentirali skoro sva zadebljanja zida GI trakta, odnosno infiltrativne promjene nakon prethodno određene anatomo-topografske lokalizacije, što je uočljivo u razlici dobivenih rezultata između I i III grupe u odnosu na II grupu

Table 3 – Parameter distribution: wall thickening exceeding 1 cm – infiltration

Target CT examination revealed almost all wall thickenings of GI tract infiltrative changes after previously defined topographical anatomic localization. What is evident from the differences between the results obtained in groups I and III, in correlation with the results in group II

Segmenti GI trakta GI tract segments	GRUPE GROUPS					
	I grupa I group		II grupa II group		III grupa III group	
	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.
Hypohparynx	0	0	0	0	4	1
Oesophagus	1	0	0	1	1	0
Ventriculus	2	1	0	3	3	1
Intest. tenue	1	1	0	2	1	2
Colon caecoascen.	1	0	0	0	2	0
Colon transversum	0	0	0	2	0	0
Colon descendens	0	0	0	0	0	0
Colon sygmoideum	0	0	0	1	1	0
Rectum	0	0	0	1	2	0
UKUPNO	5	2	0	10	14	4
TOTAL	35					

Tabela 4 – Distribucija parametra: egzofitna masa prominira u lumen

Nakon prethodno određene anatomo-topografske lokalizacije ciljanom CT smo prikazali i analizirali veće egzofitne mase, što je evidentno u razlici dobivenih rezultata između I i III grupe u odnosu na II grupu

Table 4 – Parameter distribution: Exophytic mass invading the lumen

After previously defined topographical anatomic localization, target CT enabled visualization and analysis of greater exophytic masses, what is evident from the difference between the results obtained in groups I and III, in correlation with the results in group II

Segmenti GI trakta GI tract segments	GRUPE GROUPS					
	I grupa I group		II grupa II group		III grupa III group	
	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.
Hypohparynx	1	0	0	0	3	0
Oesophagus	1	0	0	0	2	0
Ventriculus	0	2	0	2	0	0
Intest. tenue	3	0	0	2	3	0
Colon caecoascen.	2	0	2	0	1	0
Colon transversum	0	0	0	2	1	0
Colon descendens	0	0	0	1	0	0
Colon sygmoideum	1	0	0	1	1	0
Rectum	2	0	0	1	3	0
UKUPNO	10	2	2	9	14	0
TOTAL	37					

Tabela 5 – Distribucija parametra: Proces zahvata sve slojeve zida GI trakta sa uvećanim regionalnim limfnodima

Uvećane regionalne limfonode CT-om smo znatno pouzdanije identificirali na segmentima GI trakta, koji su uzdužnom osovinom položeni u aksijalnoj ravni, jer na slojevima CT-a dobijamo transverzalni presjek, što se vidi iz dobivenih rezultata u tabeli 5.

Table 5 – Parameter distribution: The process involves all slices of GI tract wall with enlarged regional lymph-nodes

Using CT, enlarged regional lymphnodes were identified with greater accuracy. Those segments of the GI tract are positioned in axial plane by its vertical axis because of the fact that CT slices provide transversal cross-section.

Segmenti GI trakta GI tract segments	GRUPE GROUPS					
	I grupa I group		II grupa II group		III grupa III group	
	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.
Hypohparynx	1	0	1	0	7	0
Oesophagus	2	0	1	0	3	0
Ventriculus	3	0	1	0	6	0
Intest. tenue	3	0	2	1	5	0
Colon caecoascen.	2	0	1	0	2	0
Colon transversum	0	0	0	2	1	0
Colon descendens	1	0	0	0	1	0
Colon sygmoideum	1	0	1	0	1	0
Rectum	2	0	2	1	3	0
UKUPNO	15	0	9	4	29	0
TOTAL	57					

Tabela 6 – Distribucija parametra: Proces se širi izvan zida GI trakta i infiltrira okolne strukture

Sve uznapredovale maligne procese kao i abscese nastale perforacijom GI trakta, lako smo identificirali na slojevima CT-a, što se vidi iz rezultata u tabeli 6.

Table 6 – Parameter distribution: Expansive process, spreading outside the GI tract wall, infiltrating the surrounding structures.

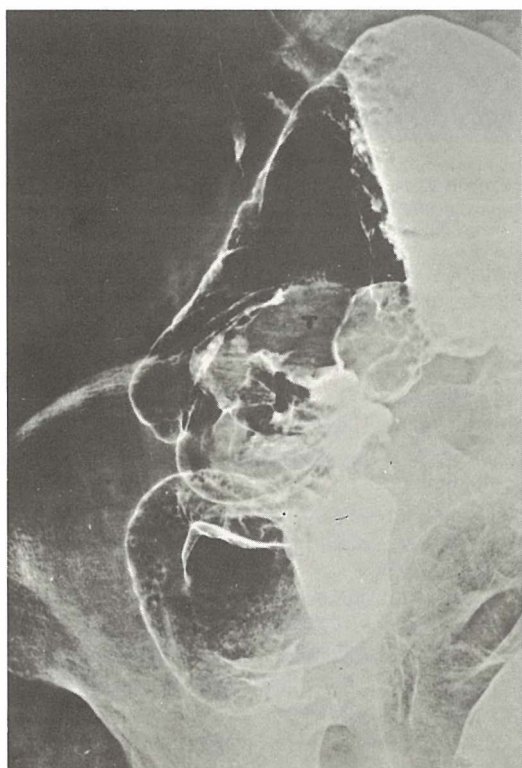
Advanced malignant processes and abscesses caused by GI tract perforation were easily identified by CT, what is evident from the results presented in table 6.



Slika 1 a – Na irigogramu se vidi egzofitni tumor ascendentnog colona tik iznad valvule Bauchi
Fig. 1 a – Irigography – Exophytic tumor of ascendent colon above Bauchi valve



Slika 2 a – Na irigogramu se vidi egzofitni tumor rectuma
Fig. 2 a – Irigography – Exophytic rectal tumor



Slika 1 b – Na slojevima CT vidi se da tumor ispunjava veći dio lumena scendentnog colona, ali ne infiltrira okolne strukture
Fig. 1 b – CT slices show tumor occupying the larger part without infiltration of the surrounding structures

Diskusija – Kod određivanja parametara za procjenu rezultata predvidjeli smo analizu svih procesa GI trakta bilo benigne ili maligne naravi (5). Kod malignih procesa predvidjeli smo parametre na osnovu kojih je moguć preterapijski staging (11, 12, 13, 14, 15).

Parametar – 1 (lezija mukoze i submukoze bez evidentnog zadebljanja zida) odnosi se na benigne procese bez inflamatorne reakcije okolnih struktura.

Ostali parametri se odnose, uglavnom, na maligne procese.

Parametar – 2 (zadebljanje zida veće od 1 cm – infiltracija).

Parametar – 3 (egzofitna masa prominira u lumen) prema TNM – sistemu odgovaraju I – stadiju bolesti (za segmente GI trakta koje obuhvata TNM sistem), (slika 1 a, 1 b).

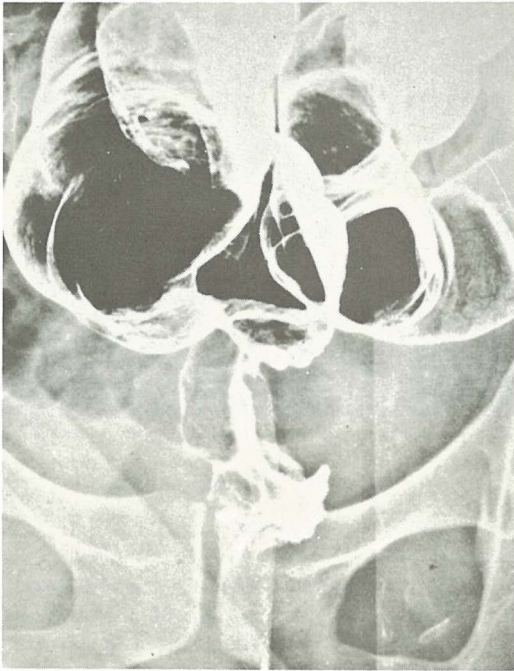
Parametar – 4 (proces zahvata sve slojeve zida sa uvećanim regionalnim limfonodima) prema TNM – sistemu odgovara II ili III – stadiju bolesti (slika 2 a, 2 b).

Parametar – 5 (proces se širi izvan zida i infiltrira okolne strukture) prema TNM – sistemu odgovara III ili IV stadiju bolesti (slika 3 a, 3 b).

IV – stadij bolesti prema TNM – sistemu odgovara bilo kojem od prvih tri sa udaljenim metastazama.

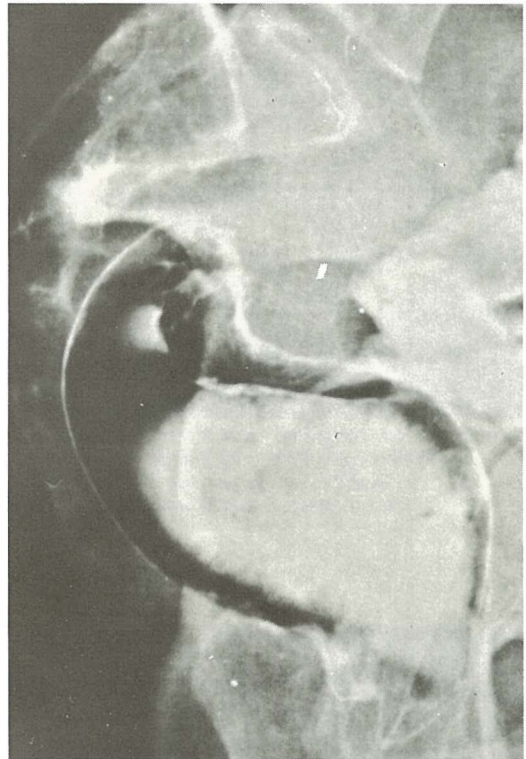
U obrađivanom materijalu analizirana je samo lokalna ekspanzija procesa, dok udaljene metastaze nisu isključene u analizu, te na taj način nije obuhvaćen IV – stadij prema TNM – sistemu (slika 4 a, 4 b).

U većini do sada objavljenih radova autori iznose rezultate na osnovu retrospektivne analize



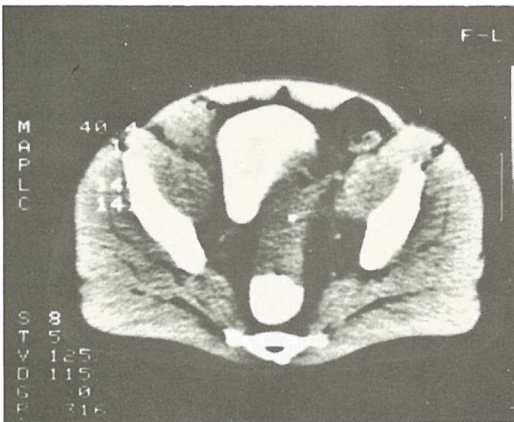
Slika 2 b – Na slojevima CT vidi se egzofitna masa koja prominira u lumen sa uvećanim limfonodom desno pararectalno

Fig. 2 b – CT slices show exophytic mass invading the lumen, with enlarged lymphonode – right, pararectal



Slika 3 b – Na transverzalnem presjeku CT vidimo opsežan infiltrativni proces recto-sygmoidea, koji infiltrira lijevi dorzo-lateralni zid mokraćnog mjehura i trakasto se širi prema lateralnoj fasciji i m. ileopsoasu

Fig. 3 b – Transversal CT cross-section shows large infiltrative recto-sigmoid process infiltrating the left dorso – lateral urinary bladder wall, spreading in strips to the lateral fascia and m. ileopsoas



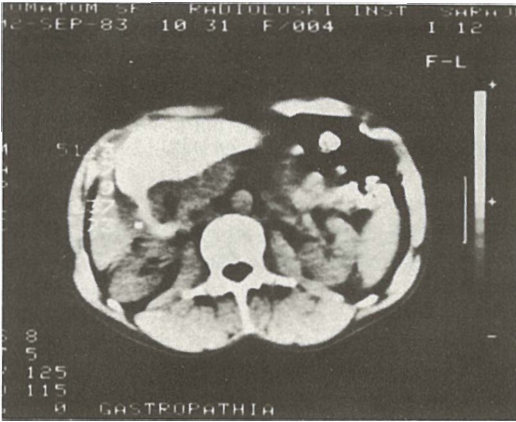
Slika 3 a – Na irigogramu se vidi potpuni »stop« u proksimalnom dijelu rectuma

Fig. 3 a – Irigography – The complete »stop« in the proximal part of the rectum

samo CT nalaza kod pojedinih segmenata GI trakta (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Naše istraživanje je obavljeno prospektivno i obuhvaćeni su svi segmenti GI trakta, uz komparaciju rezultata dobivenih CT-om i konvencionalnim metodama.

Zaključak – Na osnovu statističke analize rezultata zadanih parametara i njihovih vrijednosti u obradenim komparativnim grupama može se zaključiti:

1. Kompjuterizirana tomografija je komplementarna sa ostalim radiološkim metodama ispitivanja GI trakta.
2. Nakon pregleda konvencionalnim radiološkim metodama, ciljanom CT-u, dobijamo »treću dimenziju« u radiološkom prikazu GI trakta, te na taj način tumorsku masu možemo vizuelno tro-dimenzionalno prikazati.
3. Na segmentima GI trakta koji su svojom uzdužnom osovinom u aksijalnoj ravni (hypopharynx, oesophagus, colon caecoascendens, colon descendens i rectum) ciljanom CT-u možemo napraviti preoperativni staging malignih tumora. Na ostalim segmentima GI trakta (ventri-



Slika 4a – Na konvencionalnom snimku želuca sa kontrastom u prepiloričnom dijelu vidimo infiltrativno suženje lumena

Fig. 4a – Conventional image of the stomach, with administered contrast medium shows infiltrative narrowing of the lumen



Slika 4b – Na transversalnom sloju CT vidimo infiltrata širine do 2 cm koji ne infiltrira okolne organe (pankreas i jetra)

Fig. 4b – Transversal CT slice shows a 2 cm wide infiltrate which does not invade the surrounding organs (pancreas and liver)

culus, intestinum tenue, colon transversum, colon sigmoideum) ne može se napraviti staging, ali se može procjeniti ekstenzitet tumora.

Lezije sluznice bez zadebljanja zida GI trakta na slojevima CT-a se ne mogu demonstrirati.

Sažetak

Prospektivnom analizom u periodu od godinu i pol dana (1982–1984) obrađeno je 200 pacijenata. Istraživanjem su obuhvaćeni svi segmenti gastrointestinalnog trakta. Na osnovu statističke obrade dobivenih rezultata zaključeno je:

Kompjuterizirana tomografija je komplementarna sa ostalim dijagnostičkim metodama ispitivanja gastrointestinalnog trakta.

Nakon pregleda konvencionalnim radiološkim metodama, ciljanom CT dobija se »treća dimenzija« u radiološkom prikazu gastrointestinalnog trakta, te na taj način tumorska masa se može vizuelno trodimenzionalno prikazati.

Kod malignih tumora na hypopharynxu, aesochagusu, colon caecoascendensu, colon descendensu i rectumu ciljanom CT može se napraviti preterapijski staging, dok na ostalim segmentima gastrointestinalnog trakta (ventriculus, intestinum tenue, colon transversum, colon sigmoideum) može se procjeniti ekstenzitet lezije.

Lezije sluznice, bez zadebljanja zida, ne mogu se na CT demonstrirati.

Literatura

1. Balfe D. M., Koehler R. E., Karstaedt N., Stanley R. J., Sagel S. S.: Computed tomography of gastric neoplasms: Radiology 140 (2) 431–436, 1981.
2. Buy J. N., Moss A. A.: Computed tomography of gastric lymphoma AJR 138 (5) 859–865, 1982.
3. Colley D. P., Farrel J. A., Clark R. A.: Perforated colon carcinoma presenting as a suprarenal mass. Comput. Tomogr. 5 (1) 55–58, 1981.
4. Daffner R., Halber M., Postlethwait R., Korobkin M., Tompson W.: CT of the esophagus II Carcinoma AJR 133 (6) 1051–1055, 1979.
5. Fisher J. K.: Computed tomographic diagnosis of valvulus in intestinal malrotation Radiology 140 (1) 145–147, 1981.
6. Fishman E. K., Jones B., Magid D., Siegelman S. S.: Intraabdominal abscesses in pseudomyxoma peritonei: The value of computed tomography J. Comput. Assist. Tomogr. 7 (3) 449–453, 1983.
7. Hasoon L., Vibhaker S. D., Bellon E. M.: Gastrointestinal perforation: Early diagnosis by computed tomography J. Comput. Assist. Tomogr. 7 (2) 226–229, 1983.
8. Jones B., Fishman E. K., Siegelman S. S.: Computed tomography and appendical abscess: Special applicability in the elderly: J. Comput. Assist. Tomogr. 7 (3) 434–438, 1983.
9. Lackner K., Weiland G., Köster O., Engel K.: Computed tomographie bei Tumoren des Ösophagus und Magens RoFo 134 (4) 364–370, 1981.

11. Meyer J. E., Dosortez D. E., Gunderson L. L., Stark P., Kopans D. B.: CT evaluation of locally advanced carcinoma of the distal colon and rectum. J. Comput. Assist. Tomogr. 7 (2) 265–267, 1983.

12. Moss A. A., Schyder P., Marks W. M., Magrulis A. R.: Gastric adenocarcinoma: A comparison of the accuracy and economics of staging by computed tomography and surgery. Gastroenterology 80 (1) 45–50, 1981.

13. Moss A. A., Margulis A. R., Schnyder P., Thoeni R. F.: A Uniform CT based staging system for malignant neoplasms of the alimentary tube AJR 136 (6) 1251–1262, 1981.

14. Thoeni R. F., Moss A. A., Schnyder P., Margulis A. R.: Detection and staging of primary rectal and rectosigmoid cancer by computed tomography. Radiology 141 (1) 135–138, 1981.

15. Terrier F., Schapira C., Fuchs W. A.: CT Assessment of Operability in Carcinoma of the Oesophago-gastric Junction Europ. J. Radiol. 4 (2) 114–117, 1984.

Adresa autora: Dr sci. Čatić Džemila, Institut za radiologiju i onkologiju UMC-a Sarajevo, Ul. Moše Pijade 25.

SEKCIJA ZA RADIOLOGIJU ZBORA LIJEČNIKA HRVATSKE

MEDICINSKI FAKULTET RIJEKA

ZAVOD ZA RADIOLOGIJU
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

SEDMI ZNANSTVENI SKUP RADIOLOGA SR HRVATSKE

OPATIJA

22.–24. listopada 1987.

GRAND HOTEL ADRIATIC

SJEDISTE I TAJNIŠTVO SKUPA nalazit će se od 19. listopada 1987. u hotelu ADRIATIC.

Do 19. listopada 1987. obraćati se za sve informacije tajniku organizacijskog odbora:

Prim. dr Milivoj Dujmović,

Zavod za radiologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

T. Stržića 3, Rijeka (51000), telefon (051) 441-899

**PRETERAPIJSKA KLASIFIKACIJA KARCINOMA JEDNJAKA KOMPJUTERSKOM
TOMOGRAFIJOM: KORELACIJA RADIOLOŠKIH I OPERATIVNIH NALAZA**

PRE-THERAPEUTICAL CLASSIFICATION OF OESOPHAGEAL CANCER DONE
BY COMPUTED TOMOGRAPHY: CORRELATION OF RADIOLOGICAL AND
SURGICAL FINDINGS

Ćatić Dž., Gerzić Z., Dervišević I., Kalinić D., Lovrinčević A.

Abstract – In the period of three years (1984–1986), 32 patients have been evaluated by prospective study. A diagnosis of malignant disease has been established in all patients, first by barium meal study and endoscopy, and after that by the abdominal and the mediastinal computed tomography which was done for the evaluation of resectability of the lesion. In 19 cases CT findings were compared with surgical findings. In 16 cases (84,2%) radiological finding was confirmed at surgery. According to these results a conclusion was made that in oesophageal cancer a pre-therapeutical classification may be obtained by computed tomography in most cases. Patients with unresectable lesion will be spared of explorative thoracotomy.

UDC: 616.34-073.756.9

Key words: tomography, computed, cancer

Profess. paper

Radiol. Jugosl. 21(3) 227–230, 1987

Uvod – Sve lezije same sluznice jednjaka se najpouzdanije dijagnosticiraju endoskopskim pregledom. Međutim ovom metodom se ne može prikazati ekstraluminalni rast tumora, odnosno ne može se procijeniti ekstenzitet lezije. Konvencionalnim radiološkim metodama pregleda – ezofagografijom vidimo u aksijalnoj ravni sjenu lumena jednjaka ispunjenu kontrastom, te možemo analizirati: položaj, širinu lumena, sluznički reljef i motilitet. Međutim ni ovom metodom ne možemo odrediti vanjsku konturu jednjaka, odnosno ne možemo prikazati debljinu zida, ni odnos sa okolnim strukturama (1, 2, 5). Obzirom na jako lošu prognozu, kod pacijenata sa karcinomom jednjaka prije izbora terapijske metode neophodna je detaljna analiza lezije (6).

Cilj – Cilj ovog rada je bio da uz ostale dijagnostičke metode ispitivanja, kod tumora jednjaka, na osnovu CT nalaza pokušamo izmjeriti širinu zida, prikazati vanjsku konturu i odnos sa okolnim strukturama, odnosno da pokušamo napraviti preterapijsku klasifikaciju tumora.

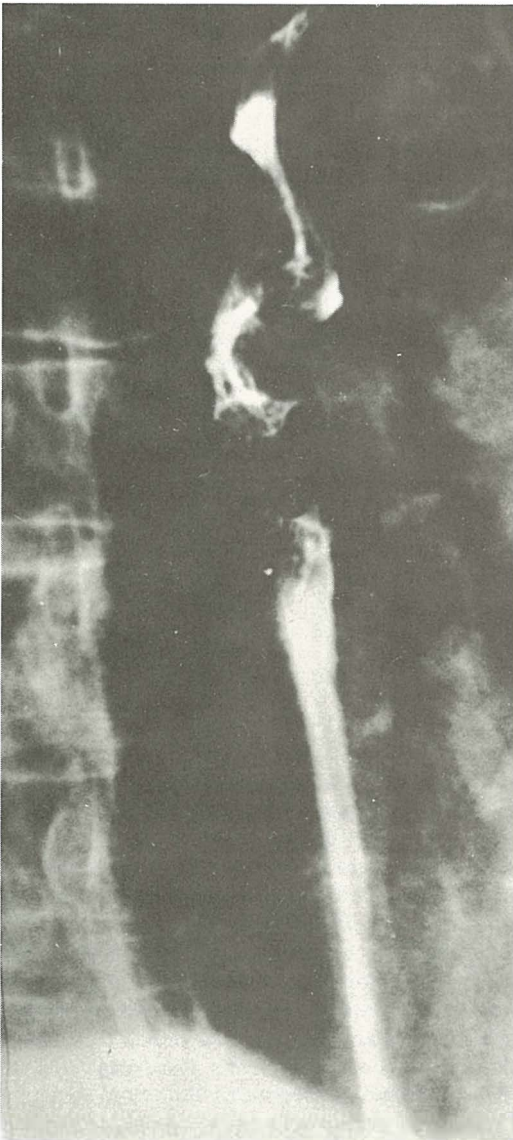
Klinički materijal i metod – Prospektivnim istraživanjem u periodu od 3 godine (1984–1986.)

radiološki su obrađena 32 pacijenta. Od toga je bilo 26 muškaraca i 6 žena koji su bili u životnoj dobi od 49–70. godine.

Sve ispitivane pacijente smo prvo pregledali konvencionalnim radiološkim metodama, odnosno napravili smo ezofagografiju sa kontrastom. Preglede smo uradili na rendgen aparatu »ORBISCOP« (Siemens). Koristili smo adherentno kontrastno sredstvo (suspenciju barium sulfata) Mixobar. Ciljane snimke smo pravili u ležećem položaju u svim optimalnim projekcijama. Kod svih radiološki dijagnosticiranih tumora jednjaka urađena je endoskopija i uzet isječak za biopsiju ukoliko je bilo moguće.

Zatim kod svih pacijenata sa dijagnosticiranim tumorom jednjaka napravili smo CT medijastinuma i gornjeg abdomena. CT preglede smo vršili na aparatima »SOMATOM SF« i »SOMATOM« Dr Whole body scanner (Siemens). U segmentu lezije pravili smo slojeve od po 4 mm. Radi diferencija aorte skeniranje smo vršili i na desnom boku, te davali kontrast intravenski u obliku infuzije, ili u obliku »bolusa«.

Rezultati – Konvencionalnom ezofagografijom u 28 slučajeva je zaključeno da se radi o ma-

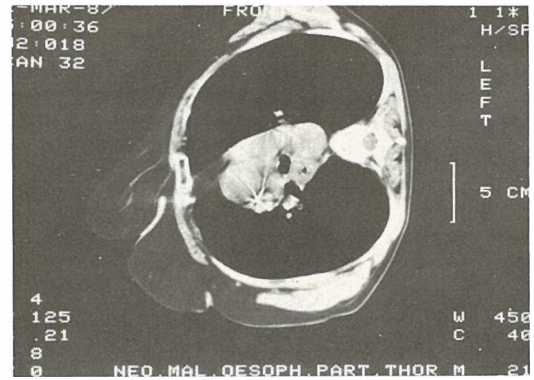


Slika 1 a – Na ezofagogramu se vidi neravno rigidno suženje lumena interbronhijalnog segmenta sa zbrisanim naborima

Fig. 1 a – Contrast study of oesophagus show an irregular, rigid narrowing of interbronchial segment with erased mucosal folds

lignom procesu, a u 4 slučaja lezija je imponirala benigne naravi.

– Endoskopijom u 24 slučaja je evidentirana maligna lezija sluznice i uzet isječak za biopsiju, a u 8 slučaja se radilo o submukoznoj infiltraciji i nalaz biopsije je bio negativan.



Slika 1 b – Na CT slojevima na desnom boku vidi se infiltrativno zadebljanje zida jednjaka, koje se diferencira od aorte – limfonodi nisu uvećani – operabilna lezija

Fig. 1 b – Computed tomography in the right decubital position shows an infiltrating thickening of the oesophageal wall which can be delineated from aorta – lymph glands are not enlarged and the lesion is resectable

– CT-om u 10 slučajeva smo našli infiltraciju okolnih struktura (aorte, traheje i lijevog glavnog bronha), zatim regionalne i udaljene metastaze, te su kao inoperabilni podvrgnuti palijativnoj terapiji. U 22 slučaja smo zaključili da se radi o lokaliziranim lezijama i proglasili ih operabilnim.

Tri pacijenta su odbila operativni nalaz.

– Operativnom zahvatu je podvrgnuto 19 pacijenata i kod 16 pacijenata je izvršena radikalna operacija (84,2%), a u tri slučaja je izvršena eksploracija i palijativni zahvat (tabela 1–2).

Operabilni karcinomi jednjaka	22
Resectable oesophageal cancers	
Inoperabilni karcinomi jednjaka	10
Unresectable oesophageal cancers	
UKUPNO	32
TOTAL	

Tabela 1 – Klasifikacija karcinoma jednjaka na osnovu CT nalaza

Table 1 – Classification of oesophageal cancer according to CT findings

Operabilni karcinomi jednjaka	16
Resectable oesophageal cancer	
Inoperabilni karcinomi jednjaka	3
Unresectable oesophageal cancer	
UKUPNO	19
TOTAL	

Tabela 2 – Intraoperativna klasifikacija karcinoma jednjaka

Table 2 – Intraoperative classification of oesophageal cancer

Planocelularni karcinom Planocellular carcinoma	14
Adenokarcinom Adenocarcinoma	3
Mukoepitelni karcinom Mucoepithelial carcinoma	1
Kronični ezofagit Chronic oesophagitis	1
UKUPNO TOTAL	19

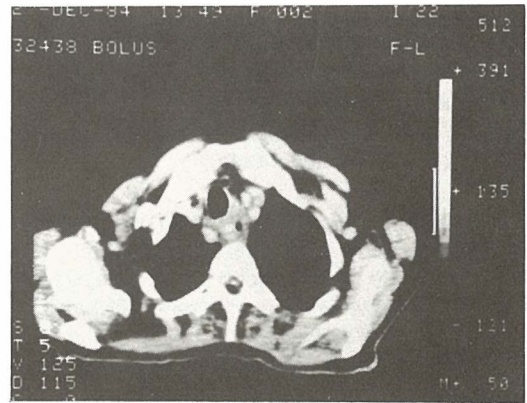
Tabela 3 – Patohistološka klasifikacija karcinoma jednjaka

Table 3 – Pathohistological classification of oesophageal cancer



Slika 2a – Na ezofagografmu se vidi neravno, rigidno suženje lumena paratrahealnog segmenta sa zbrisanim sluzničkim naborima

Fig. 2a – Contrast study of oesophagus shows an irregular, rigid narrowing of paratracheal segment with erased mucosal folds



Slika 2b – Na CT slojevima sa bolusom: vidi se neravnomjerna cirkularna infiltracija zida koja se naslanja na dorzolateralni zid traheje, a vaskularne strukture nisu infiltrirane, limfonodi nisu uvećani – operabilna lezija

Fig. 2b – On the postcontrast scan done with bolus technique an irregular circular wall infiltration is seen, dose to dorsolateral tracheal wall, but the vascular structures are not infiltrated – lymph glands are not enlarged and the lesion is resectable

– Patohistološki u 18 slučajeva se radilo o malignom procesu, a u 1 slučaju se radilo o kroničnom ezofagitu. Bilo je 14 slučajeva planocelularnog karcinoma, 3 adenocarcinoma i 1 mukoepitelni karcinom (tabela 3).

Diskusija – U 84,2% slučajeva radiološka klasifikacija karcinoma jednjaka je operativno potvrđena, što se slaže sa podacima iz literature (3, 4).

U 3 slučaja gdje je izvršen palijativni operativni zahvat i biopsija, operativni nalaz se nije slagao sa CT nalazima. U jednom slučaju na CT nisu evidentirani submandibularni limfonodi, a u drugom slučaju nismo evidentirali uvećane mezenterijalne limfonode i u trećem slučaju nismo evidentirali infiltraciju perikarda iako smo CT pregled uradili i na desnom boku.

Obzirom da je jednjak svojom uzdužnom osovinom položen u aksijalnoj ravni, na transverzalnim slojevima CT dobijamo transverzalni presjek lumena, te možemo prikazati i izmjeriti debljinu zida, analizirati vanjsku konturu i njen odnos sa okolnim strukturama (slika 1 a i b). Nakon pregleda endoskopskim i konvencionalnim radiološkim metodama, ciljanom CT se dobija treća dimenzija u radiološkom prikazu tumora jednjaka. Na transverzalnim slojevima CT možemo izmjeriti transverzalni dijametar tumora, analizirati nje-

govu vanjsku konturu i odnos sa krvnim žilama medijastinuma (slika 2 a i b), evidentirati uvećane medijastinalne (regionalne) i subdijafragmalne limfonode, prikazati infiltraciju okolnih struktura (slika 3 a i b), kao i udaljene metastaze u parenhimnim organima abdomena.

Zaključak – Komparacijom CT i operativnih nalaza došli smo do slijedećeg zaključka:

– nakon što se identificira tumor jednjaka, ciljanom CT može se napraviti preterapijska klasifikacija u većini slučajeva,

– sigurno se može isključiti visok procenat inoperabilnih lezija i pacijente poštediti psihofizičke traume koju čini eksploracija.

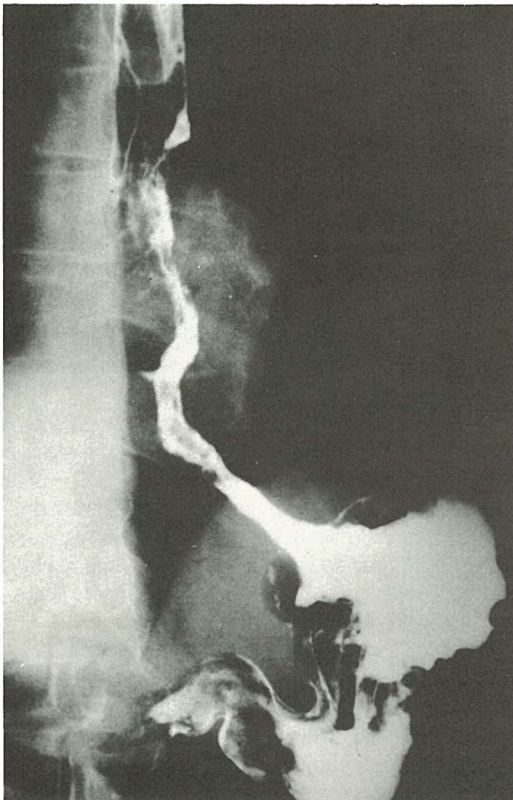
Sažetak

U periodu od 3 godine (1984–1986.) prospektivnom studijom obrađena su 32 pacijenta. Kod svih pacijenata

je maligni proces prvo dijagnosticiran ezofagografijom i endoskopijom, a nakon toga je urađena ciljana kompjuterizirana tomografija medijastinuma i abdomena radi procjene operabilnosti lezije. U 19 slučajeva radiološki nalaz dat na osnovu CT-a kompariran je sa intraoperativnim nalazom. U 16 slučajeva (84,2%) radiološki nalaz je operativno potvrđen. Na osnovu dobivenih rezultata može se zaključiti da kod karcinoma jednjaka ciljanom CT u većini slučajeva moguće je napraviti preterapijsku klasifikaciju. Pacijenti sa inoperabilnim lezijama biće pošteđeni traume koju nosi eksplorativna torakotomija.

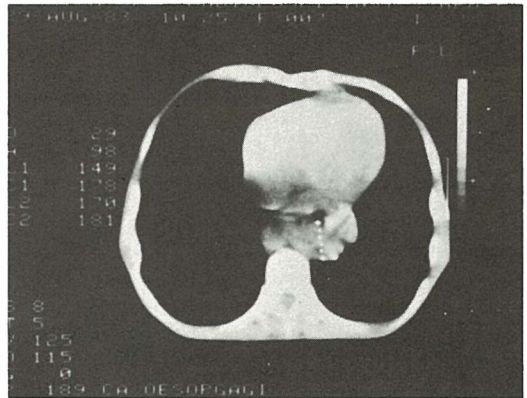
Literatura

1. Daffner R., Halber M., Postletwait R., Korobkin M., Thompson W.: CT of the esophagus II Carcinoma, AJR 133: 1051–1055, 1979.
2. Halber M., Daffner R., Thompson W.: CT of the esophagus. I normal appearance. AJR 133: 1047–1050, 1979.
3. Von Grosser G., Wimmer B., Ruf G.: Computed tomography for carcinoma of the esophagus: A prospective study. ROFO 143: 288–293, 1985.
4. Von Mühling Th., Kuklinski M. E., Hübsch Th., Witte J.: Computed tomography of esophageal carcinoma A correlation computer tomographic and postoperative findings. ROFO 143: 189–193, 1985.
5. Samuelsson L., Hambræus G. M., Mercke C. E., Tylen U.: CT staging of esophageal carcinoma. Acta Radiol. (Diagnosis Stockholm) 25: 7–11, 1984.
6. Terrier F., Schapira Cl., Fuchs A.: CT Assessment of operability in carcinoma of the Oesophagogastric junction. Eur. J. Radiol. 4: 114–117, 1984.



Slika 3 a – Na snimci se vidi rigidno neravno suženje lumena retrokardijalnog epifreničnog i intrahijatalnog segmenta sa zbrisanim sluzničkim naborima

Fig. 3 a – Contrast study of oesophagus shows a rigid luminal narrowing in the retrocardial, epiphrenic and intrahiatal segment with erased mucosal folds



Slika 3 b – Na CT slojevima sa bolusom: vidi se neravna infiltracija zida koja se ne može izdiferencirati od perikarda i aorte. Prisutne jetrene metastaze – inoperabilna lezija

Fig. 3 b – On the postcontrast scan done with bolus technique an irregular wall infiltration is seen which cannot be differentiated from pericard and aorta. Liver metastases are present – unresectable lesion

Adresa autora: Dr sci. Čatić Džemila, Institut za radiologiju i onkologiju UMC-a Sarajevo, Ul. Moše Pijade 25.

**STRATEGIJA UPOTREBE ULTRAZVUČNE TEHNOLOGIJE
U RADIOLOŠKIM INSTITUCIJAMA**

THE STRATEGY OF UTILIZATION OF THE ULTRASOUND TECHNOLOGY
IN RADIOLOGICAL INSTITUTIONS

Demšar M., Obrez I.

Abstract – The general ethic, professional and economic aspects of the diagnostic and therapeutic utilization of ultrasound technology (US) in radiological institutions are discussed. Specifically, the therapeutic use of US in interventional procedures is considered to represent one of the major pathways in the future professional activity. The need for the concentration of US equipments and professional personnel in radiological institutions as well as thorough basic education of radiologists in US technology are stressed.

UDC: 616-073.75:534-8

Key words: ultrasonic diagnosis, ultrasonic therapy, radiology department, hospital

Radiol. lugosl. 21(3) 231–234, 1987

Doba, u kojoj živimo, puna je dinamike, novosti, iznenađenja. Javljaju se nove tehnologije i jedna od njih – ultrazvučna – dala je rentgenologiji dosta novog sadržaja.

Šta to znači za bolesnika?

Hoće li on biti okružen još jednim aparatom više, a njegov lekar – zaposlen rukovanjem istim – njemu posvetiti još manje vremena?

Hoće li lekar – zbog priznatih kvaliteta te tehnologije, izgubiti kritičnost razmišljanja i previditi, zamke, koje ultrazvuk – kao svaka druga tehnologija u medicini – može spremati?

Hoće li lekar sa ultrazvučnom aparaturom pored sebe zaboraviti na nedostatke u svome znanju, nadajući se, da će mu jih ona dopuniti?

Pitanja bismo mogli ređati još i dalje, kao što jih ređamo u našim intimnim razmišljanjima. Ali zadržimo se još malo samo na jednom: da li – medicinska tehnologija – gledano u celini – ne ugrožava humanističko opredeljenje zdravstva, a radiologi guramo bolesnika u drugi plan, jer nam je zanimljiv samo kao slučaj, koga možemo sada obraditi na još jedan način?

Mišljenja smo, da sa **etičkog stanovišta** ni jedna tehnologija nije sama po sebi nehumana, mada se može dakako i nehumano upotrebljavati. Mogućnosti u diagnostici i terapiji neslučeno su porasle – baš zahvaljujući tehnici i to u korist bolesnika!

Ali upotreba tehnike medicinara nikako ne oslobađa njegovih osnovnih dužnosti. Na području ultrazvučne dijagnostike neetički postupa lekar, koji – naoružan najnovijom aparaturom, zaboravlja bolesnika, misleći da će tehnika napraviti sve – pa čak i ispisati diagnozu na monitoru. Ili: u želji da bude »savremen« počinje intervenciju, koja statistički gledano ne povlači skoro nikakav rizik, ali bi je mogao sasvim izbeći, ako bi se u kontaktu sa bolesnikom ponašao kao lekar, a ne kao tumač više ili manje sivih tonova na ekranu.

Svedoci smo zapanjujućeg razvoja tehnike u medicini i tu ultrazvuk sigurno nije na poslednjem mestu. A kada zamislimo još mogućnosti, koje otvara kompjuterska tehnologija, onda ćemo možda kroz desetak godina današnji domet ultrazvuka svrstati u istoriju medicine. Ipak moramo, kao svedoci tog munjevitog razvoja, ostati trezveni i znati, da ni jedna tehnologija ne može biti bolja od razuma, koji je vodi. Vredi to napomenuti i zbog toga, što se od ultrazvuka ponekad nekritički očekuje i ono, što on objektivno (kažimo: barem zasada) nije u stanju pružiti.

U našu struku dijagnostika ultrazvukom nije ušla kroz glavni ulaz. Setimo se XI kongresa radiologa u Novom Sadu 1980. godine, gde je od ukupno 373 referata bilo samo tridesetak njih iz oblasti ultrazvuka. I njihov izbor govori, da smo tada bili još početnici, a radiološka Evropa dosta

ispred nas. Danas je potpuno drukčije. Koliko znamo, a za Sloveniju možemo tvrditi, nema većeg radiološkog odeljenja bez ultrazvučne tehnologije, a uskoro će ona biti i u rentgenskim kabinama domova zdravlja.

Duboko u svest ljudi – a zbog toga i radiologa – ušlo je saznanje, da je ultrazvuk »zelena« tehnologija i da postaje već vitium artis, ako se neke od dijagnostičkih metoda rentgenološke klasike ne substituiraju sa ultrazvučnim.

Znamo, da potrebe za rentgenskim snimanjem kukova novorođenčadi kod sumnje na kongenitalnu displaziju više nema. U svetu je nedvojbeno priznato, da je prilikom ultrazvučnog pregleda ove patologije moguće dobiti čak više informacija i da je taj pregled metoda izbora kod tih patoloških stanja. »Zelena« ultrazvučna tehnologija ima etičku i stručnu prednost u ovoj oblasti!

Istini za ljubav kažimo, da svaki novitet, koliko on bio dobar, iz ekonomskih razloga nećemo moći odmah prihvatiti i sprovesti u svakidašnju praksu. Ali radiolog je prvi pozvan, da neumorno traži nove dijagnostičke metode, koje sa sobom nose manje hazarda od rentgenskog zračenja. Takvo ponašanje je etičko i baš zato stavljamo etičke razloge na prvo mesto prije svih drugih, koji govore u korist rada sa ultrazvučnom tehnologijom u radiološkim institucijama.

A kakvi su stručni aspekti?

Razpoložemo sa mnoštvom iskustava o vrednosti ultrazvučnih dijagnostičkih postupaka i imali smo dovoljno mogućnosti, da svoj rad proveravamo. Verovatno smo svoje želje za napredkom ultrazvučne tehnologije morali konfrontirati sa skepsom onih kolega, terapeuta, koji su bili sposobni shvatiti zaključke npr. rentgenske pretrage, ali ne i razumeti neki ultrazvučni nalaz. Zbog toga su i dalje tražili i naručivali pretrage, koje su im bile poznatije. Verovatno će se nešto slično dešavati i u budućnosti, ali se nadamo, sve manje i manje. Jedina mogućnost, da se to što pre prevaziđe, je naša bolja suradnja sa kolegama ostalih medicinskih grana – od domova zdravlja do klinika – i naš kvalitetan rad.

Terapevtski aspekti novih tehnika i tehnologija, naročito ultrazvuka, stavljaju radiologe u sasvim nov položaj. Još u nedalekoj prošlosti je važno, da je utvrđivanje dijagnoze – bez obzira kako brza i kako precizna ona bila – naš krajni domet. Intervencijska radiologija znači kraj ovakvog shvaćanja, jer predstavlja kombinaciju dijagnostičkih i terapevtskih postupaka, otvarajući čitav spektar

mogućnosti istinskog lečenja bolesnika. Uz nju se svrstava intervencijski ultrazvuk, sa istim ciljem. Ponekad samostalan, ponekad u kombinaciji sa rentgenom, potvrdio se u postupcima, koji vode do rezultata usporedljivih sa kirurškim zahvatima, a ne povlače veći rizik, dok su neuporedivo jeftiniji. Time se granice nekadašnjeg dijagnosticiranja proširuju, racionalni terapevtski postupak se uključuje u obim rada radiologa, a on tako postaje lečeći medicus.

U tom kontekstu treba procijeniti danas veoma aktuelna nastojanja, da se sve tehnologije dijagnostičkih slikanja, među kojima važnu ulogu ima ultrazvuk, organizaciono i funkcionalno koncentrišu u takozvanim »imaging« centrima, neovisno od zaleđa hospitalne ustanove. Polazeći sa stanovišta čiste pa i racionalne dijagnostike, ta ideja sigurno zaslužuje punu pažnju i već je pokazala svoju vrednost, pogotovo u drugčijim društvenim i ekonomskim sistemima.

Ako se, međutim, definira kao strateški cilj profesije **lečenje** bolesnika, bazirano na slikovnim tehnologijama i perkutanim pristupima, postaje jasno, da izolirani »imaging« centri bez zaleđa kliničkih disciplina nemaju prave perspektive. U tom pogledu, zbog svojih specifičnosti, sistem socializirane medicine ima određene prednosti: organizacioni model institucije »interventne radiologije«, organski inkorporiran u hospitalnu ustanovu, snabdeven svom »imaging« tehnologijom i poduprt vlastitim bolesničkim krevetima u njemu izgleda atraktivniji i ostvarljiv. Tu bi racionalna dijagnostika značila tek prvi stepen djelatnosti, na koji bi se nadovezala – gde god bi to bilo moguće – racionalna terapija. Danas je već očito, da se na tom području otvaraju sasvim nove mogućnosti, koje će se i dalje razvijati i postati sve konkurentnije klasičnim metodama lečenja u profesionalnom i ekonomskom pogledu.

Izloženi koncept traži reviziju radiologije kao struke i promjenu stava radiologa kao njena predstavnik. To baš neće biti jednostavno postići, ali je za profesiju kvalitativni preskok od kliničko-dijagnostičkog razmišljanja na kliničko-terapevtski rad od bitnog značaja. Upravo on sadrži garanciju za dalji razvoj struke!

Dosada je bilo reči o etičkim i stručnim aspektima upotrebe ultrazvuka. Nemoguće je mimoći ekonomske. U sve prije no povoljnim materijalnim uslovima, koji pritišću zdravstvo, svaka je tehnologija, koja daje jednake ili bolje rezultate, a jeftinija je od dosada upotrebljavane, zanimljiva i sa stanovišta zdravstvene ekonomije. U svetu je to

možda čak i značajnije nego kod nas i nije bio nikakav puki slučaj, da je na velikom rentgenološkom simpoziju u Gracu 1984. godine, okupljenim medicinskim stručnjacima sveta uvodnu reč održao – ekonomista. On je vrlo precizno objasnio, kako je svakoj tehnologiji u medicini moguće izračunati cenu i kako to uvažavati. »Cost: benefit ratio« je skoro zakon, kojega se moraju pridržavati. U našim uslovima usporedili smo troškove ultrazvučnih i rentgenosko-kontrastnih pretraga bilijskog trakta. Videli smo, da se oni kreću od 1:2,2 do 1:9,6. Grubo računajući: odnos cene ultrazvučne i rentgenske aparature kreće se između 1:8 do 1:10.

Sigurni smo, da bi nas dalja razmišljanja mogla još više ubediti, da je ultrazvuk u rukama pametnog dijagnostičkog i terapijskog stratega nadasve koristan te da krajnjoj konsekvenciji svih prednosti i koristi još nismo svesni.

Proizlazeći od iznetog definišimo – kao radiolozi – svoj stav prema ultrazvuku. Po našem ubeđenju on jedino može biti: prihvatiti ga i u potpunosti koristiti!

Ako to dvoje definišemo kao svoje ciljeve, učinili smo tek prvi korak.

Uzmimo, da je naš stav prema ultrazvuku vrlo pozitivan i vrlo širok. To još ne znači, da baš radiolozima pritiče isključivo pravo odlučivanja o ultrazvučnoj tehnologiji. Ovdje nemamo na umu npr. ehokardiografiju ili ultrazvuk u opstetriciji i ginekologiji, već mislimo na područja, koja su manje definirana. Sigurno je, da se dobro obavešteni kliničar neće odreći mogućnosti, koje pruža ultrazvuk i da neće čekati, da se probudi njegov kolega – radiolog. Ako ovaj propusti pravi moment, nikakvi stavovi radioloških udruženja mu neće pomoći.

Dakle: prvi front u strategiji upotrebe ultrazvučne tehnologije u radiološkim institucijama je – pravovremenost!

Drugi front glasi: inicijativnost! Sve dok razmišljamo, kako da razpoložive mogućnosti do kraja iskoristimo – ili kako da otvaramo nove – te sa osećajem za stvarnost predlažemo saradnju kolegima drugih medicinskih grana, tako dugo ćemo biti bar jedan korak ispred ostalih.

Treći front otvaramo onog trenutka, kada počinjemo napuštati radiološke metode – koje su nam veoma drage, jer smo sa njima stasali – i zamenjivati ih novim, koje, barem u početku, traže od nas nešto više intelektualnog napora. Ako smo na njega spremni i znamo, šta hoćemo, onda i na tom frontu ne možemo izgubiti.

Zbog toga: ako ćemo i dalje bez milosti snimati dečje kukove a ne investirati u osvajanje tehnike ultrazvučnih pregleda, onda će to učiniti netko drugi; najverovatnije pedijatar ili ortoped. Nama će u tom slučaju biti dodeljena uloga pasivnih promatrača.

Četvrti front naše strategije je uključivanje terapijskih zahvata. Tu ćemo neminovno nagaziti na neku poddelu, koja vlada godinama. No ko kaže, da mora i dalje? Ako ćemo u prvi plan stavljati bolesnika i njegovu korist, a ne neku našu patološku želju po afirmaciji, onda će se navike možda menjati brže, nego to danas očekujemo.

Za sva četiri fronta potrebno je samo jedno oružje: znanje i profesionalni odnos do rada!

Posve sigurno je, da sve ovo neće i ne može otpočeti odjednom i u svim sredinama, u svim radiološkim institucijama. Ali najveća uloga u tome pripada onim vrhunskim – a tih kod nas nije baš malo – čija tehnologija, organizacija, obim i filozofija rada mogu odlučujuće utjecati na doktrinarna pitanja.

Dužnost univerzitetskih radioloških institucija je otvaranje novih dijagnostičkih i terapijskih puteva, koje vremenom pretvaraju u rutinske postupke. Od tu dalje njihov je zadatak, da sa metodama upoznaju one kolege, kojima u radu sa bolesnicima te metode najviše znače. Intelektualni potencijal radiološke institucije time se oslobađa za uvođenje daljnjih novina. Nemoguće je naime, da jedna vrhunska institucija sama i jedina pokrije potrebe, kada neka metoda preraste u rutinu. Zbog toga se krug onih, koji vladaju metodom, mora neminovno širiti.

Preduslov za ovakav način rada je otvorenost institucije za kolege svih specijalnosti kao i za ideje, koje oni donose.

Znamo, da razvoj ultrazvučne tehnologije prevazilazi naše ekonomske mogućnosti. Zbog toga je vrlo teško ići u korak sa razvojem u svetu na onim područjima, na kojima uspehe uslovljava skupa oprema. Najverovatnije će veću mogućnost obnavljanja i nadopunjavanja opreme imati institucije, u kojima je ona koncentrisana i u potpunosti iskorištena. Stojimo na stanovištu, da je takva koncentracija opreme kao i stručnjaka opravdana. Pri tome ne mislimo samo na potrebe radiologije, već i na sve druge kao i na napredak, kojega ultrazvučna tehnologija iz dana u dan donosi.

Realnost je, da se mnoštvo radioloških institucija mora zadovoljiti sa jednim ultrazvučnim aparatom. No njihova je odluka prilikom kupovine pre-

sudna za niz godina. Ako uzmu tehnologiju, koja zalazi i ne dozvoljava nikakve kasnije nadgradnje i nadopune, onda su objektivno osuđeni na drugorazrednost. Obaveštenije institucije imaju dužnost kolegialnog savetovanja, koje može biti od velike koristi, kad se paralelno proanaliziraju konkretni uslovi i definišu okviri, u kojima će se ultrazvuk upotrebljavati.

Možda vredi na ovom mestu staviti primedbu na način nabavke ultrazvučne opreme. Tvrdeći za nju, da je u poređenju sa rentgenskom jeftinija, treba shvatiti, da je to više relativno no apsolutno, jer se vrednosti kreću između 2 i 10 starih milijardi.

Znamo, da su proizvođači kod kupovine više aparata odjednom, spremni sniziti cenu. Sa potražnjom, koja bi bila usklađena i organizirana, došli bi u domet finansijskih mogućnosti i oni, koji samostalno to nikada neće. To važi pre svega za manje jedinice – domove zdravlja. U Sloveniji smo na osnovi iskustava i vizije budućnosti napravili – po našem mišljenju – značajan korak: u normative za standardnu opremu rtg. kabineta uneli smo ultrazvučnu aparaturu, koje do sada nije bilo. U ovakvoj sredini, na tom osnovnom nivou, pored rentgenologa, njome će se najverovatnije koristiti i ginekolog, tako da racionalnost njezine nabavke nije u pitanju. Ako je interesenata za rad sa ultrazvukom više, dobar je izbor aparature moguć samo na osnovu analize potreba. Ona mora biti jaka za taj spektar pretraga, koje će biti najbrojnije, a dodaci neka pokriju potrebe za manje traženim postupcima. Konfiguracija aparature od eminentnog je značaja i dobro odabrana brzo se potvrdi sa kvalitetnim doprinosom struci.

Kako znamo, da se i sa najboljom aparaturom može napraviti loša diagnoza, ostanimo malo kod njezinog upravljača – čoveka. Pre više godina, prilikom posete SAD, videli smo njihov način rada. To je bilo doba »compound« tehnike i skoro sav posao uz bolesnika bio je u rukama usmereno školovanih tehničara. Oni su za lekara izradili 20–30 snimaka, različitih, u pravilu tipičnih preseka. To isto smo kraće vreme oprobavali kod nas ali su sve dileme, da li je to ispravno ili ne, otpale nastupom »real-time«-a. On iziskuje puno više predznanja, veću koncentraciju u radu i više kliničke osnove – ako se ograničimo samo na dijagnostički deo. A tim zahtevima može zadovoljavajuće odgovoriti samo lekar. Pa i za njega je problem, kako doći do potrebnog obima i kvalitete znanja.

Upitan, kakvo je njegovo mišljenje o »dobu pručavanja« lekara za ultrazvuk, Francis Weill je

odgovorio: »Ako uči rentgenolog, radeći puno radno vreme uz dobrog učitelja, on će za šest meseci moći razrešavati pretežni deo problema. Za lekare drugih grana treba računati duplo više.«

Postoji utisak, da kod nas – uprkos nekim postdiplomskim kursevima ili ultrazvučnim danima – stvari sadržajno-kvalitetno još nisu rešene. Radiolozi moramo specijalizaciju u neku ruku modernizirati, kako bi svaki specijalizant bio uključen u rad sa ultrazvukom 6 meseci. Tako bi dobijali osposobljene stručnjake, čija bi izobrazba bila adekvatna dobu, u kojem će raditi.

Rezimirajući naša stanovišta o strategiji upotrebe ultrazvučne tehnologije u radiološkim institucijama, jednostavno bi to mogli sažeti ovako:

Ultrazvuk nije dat samo radiolozima, ali se uklapa u okvir njihovog rada, koji zato postaje potpuniji i kvalitetniji. Treba biti aktivan u praćenju njegovog razvoja i potvrđivati se u svakidašnjoj pozitivnoj kompeticiji. Gde toga ne bude, ni ultrazvuk neće biti domena radiologa!

Adresa autora: prim.dr.Marko Demšar, Institut za rentgenologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7.

**ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA MALIGNIH TUMORA I METASTAZA
PAROTIDE I LIMFNIH ČVOROVA VRATA**

**DIAGNOSTIC USE OF ULTRASOUND IN MALIGNANT TUMORS AND
METASTASES OF THE PAROTID GLAND AND NECK LYMPH NODES**

Pichler E., Kralj Z.

Abstract – Morphological and pathological changes in 53 patients with parotid gland tumors and 27 patients with neck lymph node tumors were evaluated by ultrasound. Ultrasonic findings were compared with histological findings. Benign tumors of the parotid gland ultrasonically appeared regular in shape, with sharply defined margins, and anechoic in low gain. Malignant tumors appeared irregular in shape and discontinuous, surpassing the margin of the gland itself. Malignant tumors could be differentiated from benign tumors ultrasonically in most of the cases, but the histology of the tumors could not be defined. It was impossible to differentiate ultrasonically in neck lymph node tumors between benign and malignant tumors, but it was possible to obtain data on tumor consistency and its relation with the surrounding structures.

UDC: 616.447-006.6-073:534-8

Key words: parathyroid neoplasms, lymph nodes, neoplasm metastasis, ultrasonic diagnosis

Profess. paper

Radiol. Jugosl. 21(3) 235–239, 1987

Uvod – Kod bolesnika sa tumorima u području parotide i limfnih čvorova vrata tek vizualizacija može pružiti potpuniji uvid u promjene strukture i proširenost procesa kao i o njegovom odnosu sa okolnim strukturama. Prednost ultrazvuka pred ostalim metodama kao na pr. kontrastna sijalografija, scintigrafija i kompjuterizirana tomografija (CT) je u tome što je pouzdan, neinvazivan i neškodljiv (1, 2, 3).

Cilj ovog rada bio je da ispita mogućnost ultrazvuka u prikazivanju tumorskih procesa parotide i limfnih čvorova vrata kao i mogućnost razlikovanja ultrazvukom benignih i malignih tumora.

Materijali i metode – Ultrazvukom su pregledana 62 bolesnika sa palpabilnim promjenama parotide i 27 bolesnika sa palpabilnim promjenama vrata. Palpabilne promjene bile su ili difuzni otok ili ograničeni tumori promjera najmanje 0,5 cm. Prethodno određeni parametri na osnovu kojih se ultrazvukom diferencirani maligni i benigni tumori bili su za maligne tumore nepravilne oblikovane dijelom neoštro ograničene zone, odjeka različitog intenziteta i nepravilnog rasporeda. Za benigne tumore oštro ograničene zone pravilnih kontura slabih odjeka. Terapijska metoda određena je na temelju kliničke slike, ultrazvučnog nalaza i aspiracione citologije. Kod 51 bolesnika sa palpabilnim promjenama u paro-

tidi i kod 27 bolesnika sa palpabilnim promjenama na vratu izvršena je operacija i histološka verifikacija.

Ultrazvučni pregled izvršen je s UNIRAD ultrazvučnim aparatom »compound« tehnikom sondom od 5 MHz fokusne dubine 1–3 cm, u direktnom kontaktu s kožom uz upotrebu kontaktnog gela. Svi bolesnici pregledani su u položaju na leđima s glavom okrenutom u suprotnom pravcu od one na kojoj se nalazio tumor.

Rezultati – Kod svih operiranih bolesnika napravljena je korelacija između histološkog nalaza i nalaza ultrazvukom. Kod 90,9% bolesnika s tumorima parotide bila je moguća diferencijacija ultrazvukom benigno-maligno. Ta diferencijacija nije bila moguća kod bolesnika sa promjenama limfnih čvorova vrata.

Benigni tumori i to tumor mixtus, cystadenolymphoma i adenomi kod pregleda ultrazvukom izgledali su kao pravilno oblikovane oštro ograničene tvorbe kod slabog pojačanja signala gotovo bez odjeka, sa pojačanjem odjeka iza stražnjeg zida (slika 1). Hiperplastični limfni čvorovi su se u nekim slučajevima mogli ultrazvukom izdiferencirati, jer su jedina benigna lezija koja se javlja multiplo uz parotidu (tabela 1).

Karakteristični izgled kod pregleda ultrazvukom ima lipom, a to su neoštre granice i ehoge-

Histologija	Ukupno	Granice	Modifikacije uz snopa	Struktura kod pojačanja signala	Raspored odjeka	
Histology	Total	Margins	Modification of us beam	normalno Gain normal	jako High	Echo distribution
Tumor mixtus	13	pravilne oštro ograničene	pojačane iza stražnjeg zida srednje	bez odjeka	slabih odjeka	pravilan
Pleomorphic adenoma		regular clearly defined	middle posterior wall enhancement	anechoic	hypoechoic	regular
Cystadenolymphoma	7	pravilne oštro ograničene	srednje	bez odjeka	slabih odjeka	pravilan
		regular clearly defined	middle	anechoic	hypoechoic	regular
Adenoma	4	pravilne oštro ograničene	srednje	slabih odjeka	srednjih odjeka	pravilan
		regular clearly defined	middle	hypoechoic	anechoic	regular
Cyst	3	pravilne oštro ograničene	jako	bez odjeka	bez odjeka	
		regular clearly defined	strong	anechoic	anechoic	
Hyperplasia limphoepitelialis benigna	5	pravilne oštro ograničene	jako	bez odjeka	slabih odjeka	pravilan
		regular clearly defined	strong	anechoic	hypoechoic	regular
Lipoma	2	nepravilne irregular	bez pojačanja no enhancement	hiper-ehogena		pravilan regular
UKUPNO TOTAL	34					

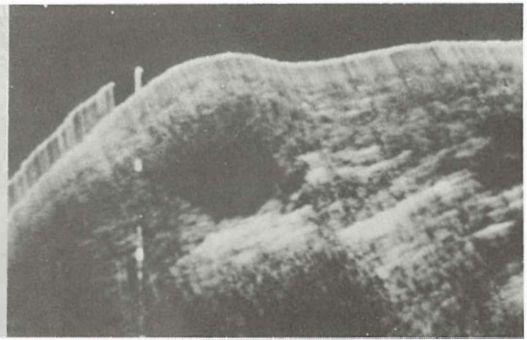
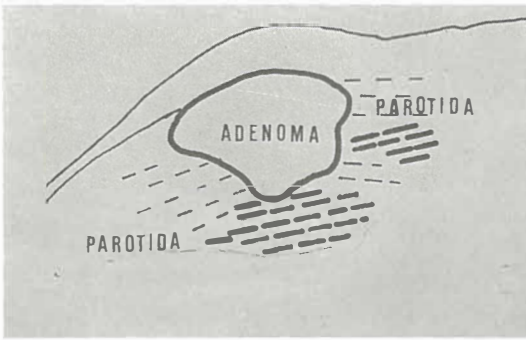
Tabela 1 – Tumori parotide – benigni
Table 1 – Parotid gland tumors – benign

niji raspored odjeka nego kod normalnog tkiva parotide.

Maligni tumori i to sarkoma, acinic cell carcinoma i cylindroma ehografski se nisu mogli međusobno izdiferencirati, pošto su imali zajednički karakteristični izgled kod pregleda ultrazvukom: nepravilni oblik, dijelom neoštro ograničenje, izrazito nepravilni raspored odjeka, tako da se kod nekih dobila slika dijelom cističnog dijelom solidnog procesa, a kod većine tumora došlo je i do širenja u susjedne strukture (slika 2). Dio metastaza malignih tumora i to jedna metastaza carcinoma i dvije metastaze melanoma pokazivale su karakterističnu ultrazvučnu sliku koja se

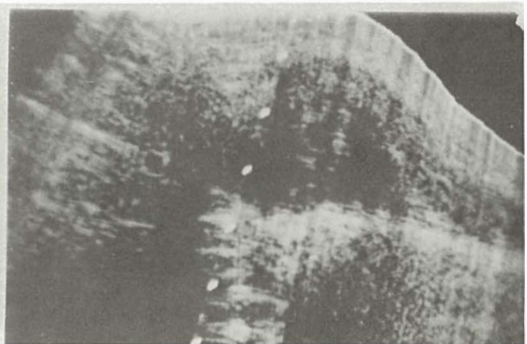
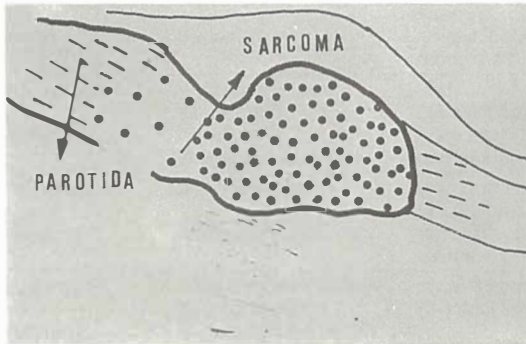
vidjela kod malignih tumora dok su ostale metastaze izgledale kao benigne lezije (tabela 2).

Benigna hiperplazija limfnih žlijezda vrata nije se mogla kod pregleda ultrazvukom razlikovati od malignih tumora limfnih čvorova (tabela 3). Ultrazvukom se u većini slučajeva kod manjih tumora dobila oštro ograničena ovalno oblikovana tvorba izrazito hipogene slike dobivene ultrazvukom. Veći tumori davali su različite ehogramme. Ultrazvukom se mogao dobro izdiferencirati odnos tumora sa velikim krvnim žilama na vratu, a u slučaju metastaze karcinoma larinksa ultrazvukom je dijagnosticirana tromboza vene jugularis, koja je bila obuhvaćena tumorom, a taj je nalaz bio potvrđen intraoperativno (slika 4).



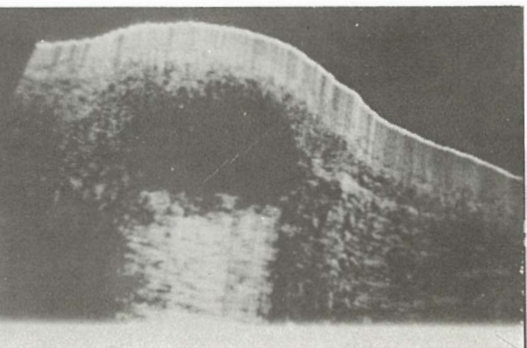
Slika 1 – Tumor mixtus. Karakteristični ultrazvučni prikaz benignog tumora parotide vidi se kao pravilno oblikovana, oštro ograničena transonična zona sa pojačanjem odjeka iza stražnjeg zida. Kod slabog pojačanja signala djeluje cistično

Fig. 1 – Tumor mixtus. Pleomorphic adenoma presents characteristic ultrasonic appearance of benign tumor. Regular in shape, with sharply defined margins, anechoic in low gain and with posterior wall enhancement.



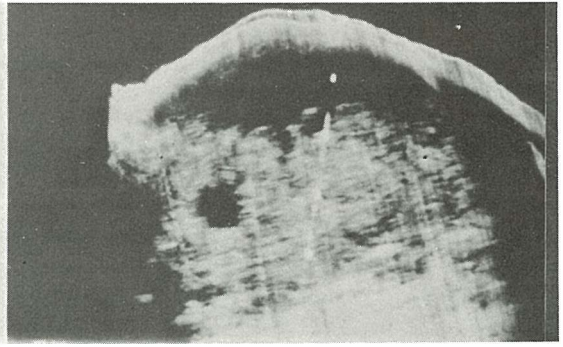
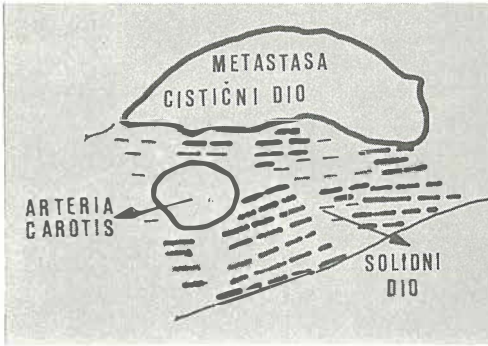
Slika 2 – Sarkoma. Karakteristična slika malignog tumora parotide kod prikaza ultrazvukom je zona nepravilnog intenziteta i rasporeda

Fig. 2 – Sarcoma presents characteristic ultrasonic appearance of malignant tumor of the parotid gland. The area is irregularly shaped with discontinuous contour and rough irregular echographic structure



Slika 3 – Benigna hiperplazija limfnog čvora na vratu ultrazvukom se ne može razlikovati od malignog tumora. Prikazuje se kao pravilno oblikovana zona slabijih odjeka koja kod slabog pojačanja odjeka djeluje cistično

Fig. 3 – Benign hyperplasia of neck lymph nodes can not be differentiated ultrasonically from malignant tumors



Slika 4 – Metastaza karcinoma u limfnom čvoru vrata. Vidi se kao dijelom solidna, dijelom cistična zona dosta jasno ograničena. Art. karotis je obuhvaćena tumorom, dok se v. jugularis ne vidi jer je trombozirana

Fig. 4 – Metastatic carcinoma in neck lymph nodes is visible as a partly cystic and partly solid tumor with mostly sharply defined margins. The carotid artery is involved by tumor. V. jugular vein is invisible because of thrombosis

Histologija	Ukupno	Granice	Modifikacija iz snopa	Struktura	Raspored odjeka
Hystology	Total	Margins	Modification of us beam	Structure	Echo distribution
Adenoma pleomorphe malignum	2	nepravilne dijelom neoštre irregular partly poorly defined	bez modifikacije no echo enhancement	miješane ehogenosti mixed echogenicity	nepravilan irregular
Cylindroma	1	nepravilne dijelom neoštre irregular partly poorly defined	pojačanje iza stražnjeg zida lagano small posterior wall enhancement	hipoehogena hypoechoogenic	nepravilan irregular
Acinic dell carcinoma	5	3	bez modifikacije no modification	miješane ehogenosti 1 hiperehogen 2 mixed echogenicity 1 hyperechoogenic 2	nepravilan irregular
Sarcoma	2	3	bez modifikacije no modification	miješane ehogenosti 1 hiperehogen 2 mixed echogenicity 1 hyperechoogenic 2	nepravilan irregular
Carcinoma metastaticum	3	nepravilne neoštre 1 pravilne 2 irregular not clearly defined 1 regular 2	bez modifikacije 1 pojačanje iza stražnjeg zida 2 no modification 1 posterior wall enhancement 2	miješane ehogenosti 1 hipoehogena 2 mixed echogenicity 1 hypoechoic 2	nepravilan 1 pravilan 2 irregular 1 regular 2
Melanoma metastaticum	4	nepravilne 2 pravilne 2 irregular 2 regular 2	bez modifikacije 4 no modification 4	miješane ehogenosti 2 hipoehogena 2 mixed echogenicity 2 hypoechoic 2	nepravilan 2 irregular 2 regular 2
UKUPNO TOTAL	17				

Tabela 2 – Tumori parotide – maligni
Table 2 – Parotid gland tumors – malignant

Diskusija – Ultrazvučnim pregledom bilo je moguće kod 90,9% bolesnika sa palpabilnim tumorima parotide razlučiti između benignih i malignih tumora. Mogućnosti razlikovanja eho-

grafijom benignog od malignog tumora parotide u velikom postotku slučajeva izjavili su i drugi autori (1, 2, 3, 4). Benigni tumori izgledali su kod pregleda ultrazvukom kao oštro ograničena zo-

Histologija Histology	Br. No.	Granice Margins	Struktura Structure	Raspored odjeka Echo distribution
Cysta branhiogenes Branchiogenic cyst	2	oštre clearly defined	hipoehogena hypoechoic	pravilan regular
Lymphadenitis	5	oštre clearly defined	hipoehogena hypoechoic	pravilan regular
Lymphoma	4	oštre clearly defined	hipoehogena hypoechoic	pravilan regular
Carcinoma metastaticum Metastatic carcinoma	7	(4)	(3)	(3)
Melanoma metastaticum Metastatic melanoma	6	(5)	(4)	(4)
Carcinoma anaplasticum metastaticum Anaplastic metastatic carcinoma	3	(2)	(2)	(1)
UKUPNO TOTAL	27			

Tabela 3 – Limfni čvorovi vrata
Table 3 – Neck lymph nodes

na, pravilnog ovalnog oblika, slabih odjeka sa pojačanjem odjeka iza stražnjeg zida što se slaže sa navodima iz literature (5). Iznimku je činio lipom koji je pokazivao ehogenu strukturu pravilnog rasporeda odjeka što su primjetili i drugi autori (1), te je bio jedini benigni tumor koji se mogao jasno razlikovati kod ultrazvučnog pregleda od ostalih. Maligni tumori parotide izgledali su kod pregleda ultrazvukom kao nepravilne zone dijelom jasno, dijelom nejasno ograničene, nepravilnog rasporeda odjeka, a kod većih tumora granice su se pružale izvan parotide. Niti u jednom slučaju primarnog malignog tumora parotide nismo dobili ehogram koji bi odgovarao benignom nalazu o čemu su izvijestili drugi autori (1).

Kod tumora limfnih čvorova vrata nije bila moguća diferencijacija između benignih i malignih tumora. Mogao se dobro ocijeniti njihov odnos sa ostalim strukturama na vratu, a naročito sa velikim krvnim žilama na vratu i na taj način bolje procijeniti operabilnost tumora. Kod primjene radio ili kemoterapije bilo je moguće pratiti rezultate primjenjene terapije.

Zaključak – Ultrazvukom smo mogli točno odrediti veličinu, oblik i ograničenost tumora, te na taj način razjasniti nejasne palpabilne nalaze.

Ultrazvukom se mogla odrediti struktura tumora i na temelju toga, u velikom broju slučajeva, a naročito tumora parotide, razlučiti specifičnu etiologiju tumora u smislu benigno-maligno.

Definirajući ultrazvukom strukturu tumora, ograničenost i odnos s okolnim strukturama, mogla se postaviti indikacija za operativni zahvat i ocijeniti operabilnost tumora.

Sažetak

Ispitivane su mogućnosti ultrazvučne dijagnostike u razlikovanju malignih i benignih oboljenja parotide i limfnih čvorova vrata. Od bolesnika pregledanih ultrazvukom operirano je 51 bolesnik sa palpabilnim promjenama parotide i 27 sa palpabilnim promjenama na vratu. Ispitivanje je pokazalo da se primarni maligni tumori parotide razlikuju ultrazvukom od benignih, za razliku od malignih tumora limfnih čvorova vrata, koje nije bilo moguće razlučiti ultrazvukom. Ultrazvuk može, osim toga, pružiti potpuniji uvid o veličini i konzistenciji tumora kao i o odnosu tumora sa velikim krvnim žilama vrata.

Literatura

1. Ballerini G., Mantero M., Sbrocca M.: Ultrasonic patterns of parotid masses. *J. Clin. Ultrasound* 12: 273–277, 1984.
2. Bruneton J. N., Vallicioni J.: Semeiologie echographique des tumeurs de la parotide. *J. Radiol.* 61: 151–154, 1980.
3. Chodosh L. P., Silbey R., Oen K. T.: Diagnostic use of ultrasound in diseases of the head and neck. *The Laryngoscope* 90: 814–820, 1980.
4. Gooding G. A. W.: Gray scale ultrasound of the parotid gland. *A. J. R.* 134: 469–472, 1980.
5. Kuhn F. P., Mika M., Schilo H., Klose K.: Spektrum der Sonographie von lateralen Kopf und Halsweichteilen. *Fortschr. Röntgenstr.* 138 (4): 435–439, 1983.

Adresa autora: Dr Eva Pichler, Središnji institut za tumore i slične bolesti, Ilica 197, 41000 Zagreb.

Za potrebe medicinskih snimanja proizvodimo:

- medicinski rendgen film »SANIX R-90«, za brzu strojnu obradu
- medicinski rendgen film »ORWO HS-90«, za brzu strojnu i ručnu obradu
- medicinski rendgen film za mamografiju »SANIX M«, za strojnu i ručnu obradu
- medicinski rendgen film — zubni »SANIX Super D-10«
- medicinski rendgen film za panoramska snimanja čeljusti »STATUS«
- film za koronarografiju
- EFKE FNM-1 za sve metode snimanja kod kojih se slika dobiva optičkim preslikavanjem sa katodne cijevi

Za potrebe fotomikrografiranja:

- mikrofilm NF sa kemikalijama za obradu, podesan za razne sisteme

Kemikalije za ručnu i strojnu obradu medicinskih filmova u prašku i tekućinski koncentratu

Za potrebe fotolaboratorija:

- za snimanja u crno-bijeloj tehnici KB filmove osjetljivosti 14, 17 i 21 DIN
- za izradu crno-bijelih fotografija fotografske papire EFKEBROM, EMAKS i EMAKS PE
- za snimanje u kolor tehnici kolor-negativ film ARSCOLOR i diapozitiv film ARSCHROME

Za sve detaljne obavijesti i primjenu na raspolaganju vam stoje naši stručnjaci

fotokemika[®]

Tvornica filmova i foto-papira
Zagreb, Hondlova 2, Jugoslavija



**LOKALNA HIPERTERMIJA PRI ZDRAVLJENJU MALIGNIH TUMORJEV –
TEHNIČNE MOŽNOSTI IN PRVE KLINIČNE IZKUŠNJE
NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU V LJUBLJANI
(I. del)**

**LOCAL HYPERTHERMIA IN THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS –
TECHNICAL POSSIBILITIES AND FIRST CLINICAL EXPERIENCES
AT THE INSTITUTE OF ONCOLOGY IN LJUBLJANA
(Part I)**

Lešničar H., Budihna M.

Abstract – Recent results of thermobiology offer indisputable evidence on the existence of the synergistic effect of simultaneous exposure to hyperthermia and ionizing irradiation on the tumor tissue. Technologic development promotes the manufacturing of different devices intended for that purpose. The authors report on the in-house developed microwave equipment with the output power of 50 W and operational frequency of 910 MHz. The heating surface of the applicator enables homogeneous distribution of heat in the tissue within the therapeutic range to the depth of 3 cm. With some additional technical improvements, the equipment will be rendered suitable for clinical use as well.

UDC: 616-006.6-009.631-085

Key words: neoplasms-therapy, hyperthermia, induced

Orig. sci. paper

Radiol. Jugosl. 21(3) 241–245, 1987

Uvod – Čeprav so zvišane temperature pri zdravljenju malignomov uporabljali že v starogrški medicini, sicer res predvsem za izžiganje novotvorb, pa vpliv termičnega delovanja na rakavo celico še do danes ni povsem pojasnjen. Različni raziskovalci so konec 19. in v začetku 20. stoletja opisovali regres inoperabilnih malignomov pri stanjih, ki so lokalno ali sistemsko privedla do zvišanih temperatur v telesu. Takrat je veljalo prepričanje, da direktnega protitumorskega učinka ne izzove toplota sama, temveč bakterijski toksini ali pa elektromagnetni valovi oz. ultrazvok, s katerimi so temperaturo uspeli zvišati (12, 16). »Diatermijo« t.j. globinsko pregrevanje tkiva s pomočjo elektromagnetnih valov, so po Nagelschmidtovem odkritju leta 1907 množično uporabljali pri zdravljenju najrazličnejših obolenj. Pri zdravljenju malignomov so jo takrat šteli za kontraindicirano (16). Kljub temu so v tem obdobju izrednega tehničnega napredka izumitelji odkrili večino praktičnih rešitev za izdelavo aparatov s katerimi lahko dosežemo lokalno zvišanje temperatur v organizmu. Nekatere zamisli genialnega N. Tesle so na področju uporabe radiofrekvenc še danes osnovno vodilo pri konstrukciji tudi najmodernejših naprav (12).

Biološke raziskave o vplivu zvišanih temperatur na tumorsko tkivo se v literaturi nekako do leta 1950 porajajo le sporadično (12). Z uvedbo megavoltnih aparatov v radioterapiji in razvojem uporabe citostatikov pa za določen čas celo povsem zapadejo v pozabo.

V zadnjem času pa se predvsem v radioterapiji soočamo z dejstvom, ko tudi z uporabo najmodernejših obsevalnih naprav rezultatov zdravljenja ne moremo več izboljšati. Moderna radiobiologija sicer nakazuje možnost uporabe nevtronov, vendar je že zdaj popolnoma jasno, da tovrstnega zdravljenja tudi najbogatejše družbe na svetu v praksi ne bodo sposobne omogočiti. Potrebno je torej razvijati načine, s katerimi bi uspeli tumorsko tkivo čimbolj senzibilizirati na ionizantno žarčenje in tako z obstoječimi metodami obsevanja izboljšati rezultate zdravljenja (7).

V zadnjih dveh desetletjih so izsledki termobiologije doprinesli k boljšemu razumevanju vplivov zvišanih temperatur tako na zdravo kot na tumorsko tkivo. Pokazala se je nova možnost v zdravljenju rakavih bolezni. Zaradi uspešnega kombiniranja hipertermije (HT) z radioterapijo, omenjeno metodo razvijajo predvsem v radio-

terapevtskih centrih. Ker HT kot pomožni terapiji v onkologiji obetajo vse večjo vlogo, smo se tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani odločili storiti prve korake v tej smeri.

V pričujočem članku bomo v prvem delu opisali predvsem termobiološke osnove za uporabo HT v praksi ter opisali mikrovalovno aparaturu za površinsko segrevanje lastne izdelave. V nadaljevanju pa bomo podrobneje spregovorili o intersticielni metodi ogrevanja ter opisali naše prve klinične izkušnje.

Termobiologija – Prvi avtorji, ki so pred dobri deset leti preučevali vpliv zvišanih temperatur na celične kulture (25), so ugotovili presenetljivo podobnost krivulje celičnega preživetja, kot jo poznamo za vpliv ionizirajočih žarkov (5). V semilogaritmični koordinatni sistem v tem primeru na absciso nanašamo čas pregrevanja. Pri temperaturah pod 42°C se krivulja po določenem času izravna, kar pomeni da celice na vpliv teh temperatur sčasoma postanejo odporne. Pojav so poimenovali »termotoleranca« in ga bomo posebej opisali. Kasnejše raziskave (10, 20, 8) so pokazale naslednje:

1. Različne celice so na HT različno občutljive. Razlike v občutljivosti med zdravimi in tumorskimi celicami so v glavnem zanemarljive.

2. Energije potrebne za celično smrt so v območju nad 43°C približno dvakrat nižje kot pod to mejo.

3. Najbolj so občutljive celice v »S« fazi celičnega ciklusa.

4. Nizke vrednosti pH močno zvišajo občutljivost celic za HT.

5. Nekatere snovi celico na vplive HT senzibilizirajo (npr. lokalni anestetiki), druge pa jo pred termično poškodbo zaščitijo (glicerol).

6. Mehanizem celične smrti ni pojasnjen.

Vzroki za termično smrt celice so najverjetneje kompleksni, med pomembnejše pa štejemo (17, 21): pojav ruptur lizosomov, poškodbo celične membrane in mitohondrijev ter porušenje ravnotežja kromosomalnih proteinov. Poškodba DNA pri temperaturah okrog 43°C za smrt celice verjetno ne more biti odgovorna, saj jo uničijo šele temperature okrog 87°C.

Vpliv HT na zdrava tkiva je v glavnem precej podoben vplivu na celične kulture (19, 20). V glavnem velja pravilo, da dosežemo isto termično poškodbo, če v območju nad 43°C za vsako zvišano °C skrajšamo čas pregrevanja za polovico (6, 13).

Za tumorsko tkivo pa velja, da je »in vivo« dosti bolj občutljivo za HT kot »in vitro«. Pri tem igra pomembno vlogo predvsem pomanjkljiva cirkulacija znotraj tumorja. Pojav konstrikcije arteriol in staze privede do selektivnega pregrevanja tumorja z ozirom na zdravo okolico. Opazujemo pojav t.zv. »vaskularnega kolapsa«, ki pri tumorskem tkivu nastopi že pri 42°C, pri okolnem zdravem pa šele nad 45°C (4, 14). Poslabšanje pogojev, kot so dobava hranil in znižanje pH, pa še dodatno pripomore k večji termični poškodbi predvsem centralnih predelov tumorja.

Termotoleranca – je prehodni pojav, ko s ponovno zvišano temperaturo na celicah in tkivih ne uspemo izzvati enake termične poškodbe kot prvič. Ta odpornost na vnovično pregrevanje spontano izzveni po preteku cca 72 ur (18). Ta pojav lahko nastopi:

– spontano pri daljšem pregrevanju s temperaturami pod 43°C (krivulja celičnega preživetja se izravna),

– če celice pregrevamo dvakrat zaporedoma nad 43°C, medtem pa so bile za čas, ki je krajši od 72 ur inkubirane pri 37°C.

Pojav ni popolnoma razjasnjen in ga povezujejo z odkritjem t.zv. »heat-shock« proteinov v plazmi, ki naj bi celico začasno zaščitili pred vnovično termično poškodbo (24). V klinični praksi moramo termotoleranco upoštevati, ko se odločamo o frakcioniranju HT. Večina protokolov navaja aplikacijo hipertermije 2 × tedensko z najmanj 72-urnim presledkom.

Kombinacija HT in RT – Več avtorjev je dokazalo, da se učinek RT na celičnih kulturah ob sočasnem pregrevanju močno zviša (2, 7). Nadaljne raziskave so pokazale (3, 7):

1. Temperature med 40° in 43°C, ki same po sebi niso posebno citotoksične, pa v kombinaciji z radioterapijo močno povečajo strmino krivulje celičnega preživetja (reducirajo $D_{0,5}$).

2. HT inhibira popravo subletalnih in potencialno letalnih poškodb, ki jih inducira RT.

3. HT močno zviša efekt RT na hipoksičnih t.j. radiorezistentnih celicah (OER zniža od 2,9 na 1,3).

4. Močan sinergizem RT in HT je opisan pri celicah v »S« fazi celičnega ciklusa in celicah, ki žive v kislem okolju.

Ker so za neefektivnost RT v praksi v glavnem odgovorne radiorezistentne celice, ki v centru tumorja žive v posebno slabih pogojih, prav te

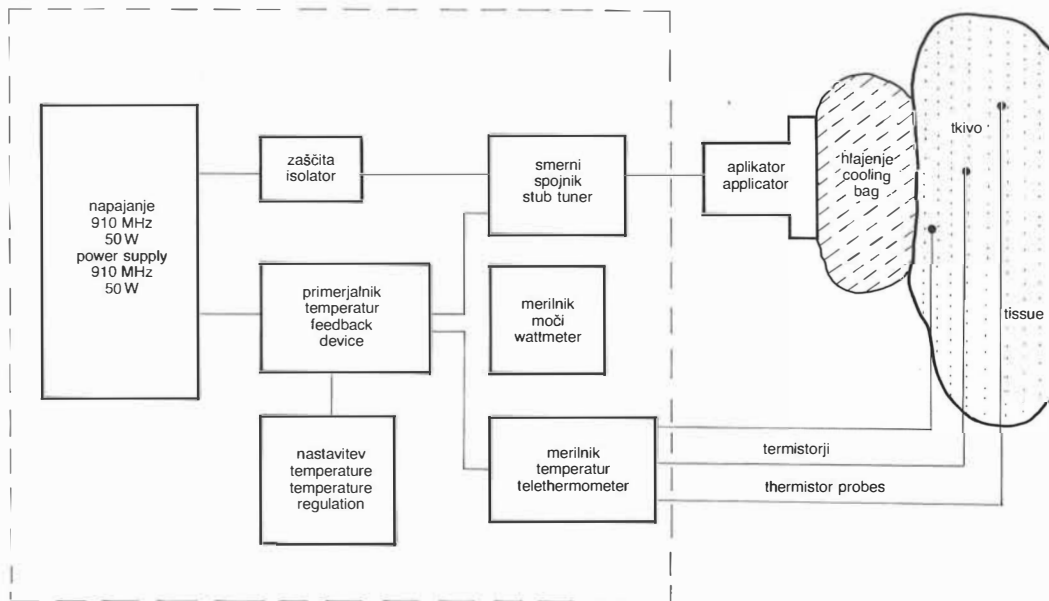
pa so izredno termosenzitivne, se zdi kombinacija obeh pristopov izredno smiselna.

Zaporedje pri uporabi HT in RT – Kakršnakoli kombinacija HT in RT je vedno uspešnejša od samostojne uporabe le ene od njiju. Še posebno pa lahko govorimo o sinergizmu obeh metod, če kombinacijo izvajamo znotraj časovnega intervala 2–4 ur. Pri tem zaporedje samo (t.j. najprej RT nato HT oz. obratno) ni pomembno (15, 22).

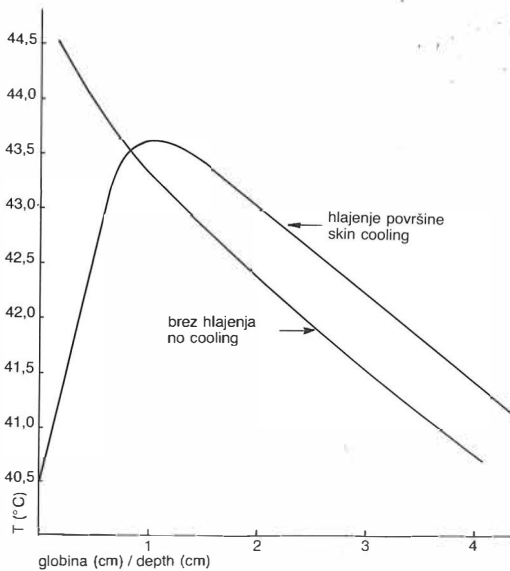
Termometrija – Homogena razporeditev toplote znotraj tumorja je bistvenega pomena za uspeh HT. V glavnem za terapevtske temperature štejemo območje med 42,5° in 45° C. Že razlike nekaj desetink °C pod spodnjo mejo privedejo do terapevtskega neuspeha, presežena zgornja meja pa do ireverzibilnih poškodb zdravega tkiva (7, 11). Zaradi velikih razlik v prekrvljenosti posameznih predelov tumorja je homogeno pregrevanje precej težko vzpostaviti. Zato med izvajanjem HT ves čas potrebujemo čimveč podatkov o gibanju temperature. S pomočjo termistorjev oz. termočlenov, ki jih vstavljamo direktno v ogrevano tkivo, lahko ves čas terapije natančno spremljamo temperaturni profil in v primeru kritičnih vrednosti spreminjamo izhodno moč ogrevalne naprave.

Klinično uporabne metode pregrevanja – Bazične termobiološke raziskave so omogočile znanstveno podlago za postopno uvajanje HT v onkološko klinično prakso. Možnosti za dovajanje toplote tkivu je več. Aparature za klinično lokalno hipertermijo, ki se jih trenutno poslužujejo v svetu, delujejo v glavnem na principu radijskih valov, mikrovalov in ultrazvoka. Dobre in slabe strani vsake od naštetih možnosti smo podrobneje že opisali v enem od prejšnjih poročil (9). Danes v svetu obstaja približno 20 različnih proizvajalcev komercialno dosegljivih aparatov za HT (1). Na tržišču se pojavljajo vse bolj izpopolnjene večinoma kompjutersko vodene naprave. Njihova cena v večini primerov dosega vrednosti več 100.000 ameriških dolarjev in so zato dosegljive le za bogatejše večinoma zapadne inštitucije. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo se zato odločili za poizkus uvedbe dveh bistveno cenejših aparatov za lokalno HT. V I. delu našega poročila podajamo opis in osnovne karakteristike aparata za mikrovalovno površinsko pregrevanje, v drugem delu pa bomo opisali še aparaturo za intersticijsko pregrevanje in prve klinične izkušnje z njeno uporabo.

Mikrovalovna aparatura za površinsko pregrevanje – Na podlagi podatkov iz literature smo z zunanjimi sodelavci na Onkološkem inšti-



Slika 1 – Shematski prikaz poizkusne mikrovalovne ogrevalne aparature
Fig. 1 – Schematic diagram of the experimental microwave heating apparatus



Slika 2 – Razporeditev toplote v normalnem tkivu (prašičji mladički) pri ogrevanju z mikrovalovno napravo

Fig. 2 – Heating distribution in normal tissue (baby pigs) obtained by a microwave device

tu v Ljubljani sestavili aparaturo za površinsko pregrevanje.

Osnovne karakteristike te naprave so:

- maksimalna izhodna moč: 50 W,
- mikrovalovna frekvenca: 910 MHz,
- površina aplikacijske antene: 18 cm²,
- skupna teža naprave: 10 kg,
- okvirna cena aparature: 5000–8000 \$ USA.

Skica št. 1 vsebuje shematični prikaz osnovnih sestavnih delov aparature.

S preizkusom na neživem mišičnem tkivu smo ugotovili, da je ob dobrem kontaktu med aplikacijsko anteno in površino tkiva, ki smo ga ogrevali, penetracija toplote v tkivo zadovoljivo homogena. S kamero občutljivo za infrardeče žarke smo distribucijo toplote v tkivu dokumentirali s posnetkom.

Določevanje globinske razporeditve toplote v tkivu v pogojih normalne cirkulacije smo preučevali na živalskem modelu. Zaradi fiziološke podobnosti s človeškim tkivom smo v ta namen izbrali prašičje mladiče.

Anestezirane živali smo pregrevali na večjih mestih glutealno. Pred pregrevanjem smo vsakokrat v tkivo uvedli teflonsko sondo, v katero smo med pregrevanjem vstavili termočlen za merjenje temperatur v različnih globinah.

Prišli smo do naslednjih spoznanj:

1. V pogojih normalne cirkulacije lahko zdravo tkivo z omenjeno aparaturo pregrejemo nad 42° C do globine 3 cm.

2. Temperatura na površini je v teh primerih presegala zgornjo mejo (ca 48° C), pri kateri še lahko ob kratkotrajni terapiji računamo na reverzibilne poškodbe tkiva.

3. Na statičnih površinah tkiv (maščevje-mišičje) je zaradi pčvečanega odboja mikrovalov prišlo do pojava »vročih točk«, ki so privedle do točkastih nekroz v središču ogrevanega tkiva.

4. S pomočjo bolusa z ohlajeno 50 % fiziološko raztopino smo ogrevano površino pred termično poškodbo zadovoljivo zaščitili, pri tem pa globinska razporeditev toplote ni bila motena (skica št. 2).

Na podlagi opisanih preizkusov menimo:

- aparaturo za mikrovalovno površinsko HT domače izdelave omogoča dovolj homogeno dovajanje toplote tkivu,
- aparaturo je primerna predvsem za ogrevanje tistih dostopnih delov telesa, ki vsebujejo malo podkožnega maščevja,
- izdelati je treba dodatne aplikatorje (antene) z večjo kontaktno površino, kar bo omogočilo tudi globlje pregrevanje tkiva,
- sistem za površinsko ohlajevanje je treba kot sestavni del vgraditi v aplikator ter s tem ponovno postaviti rokovanje.

Zaključek – Uporaba HT v onkologiji nudi dodatno terapevtsko možnost. Uvoz drage opreme predstavlja veliko prepreko pri uvajanju tega načina zdravljenja v naše ustanove. Kljub vsemu obstojajo možnosti za izdelavo lastnih naprav, ki nam bodo omogočile pridobivanje prvih izkušenj na tem novem področju zdravljenja. Tvrdka REVOS iz Vrhnike pri Ljubljani s sodelavci nam je omogočila izdelavo poizkusne aparature za mikrovalovno hipertermijo. Z izpopolnitvami opisane naprave bomo čez čas morda sposobni izdelovati cenene klinično preizkušene aparate tudi v komercialne namene.

Povzetek

Sinergistični učinek sočasnega delovanja zvišanih temperatur in ionizantnega sevanja na tumorsko tkivo, je z zadnjimi izsledki termobiologije neizpodbitno dokazan. Razvoj tehnologije omogoča izdelavo različnih aparatov v te namene. Avtorja v članku poročata o mikrovalovni aparaturi domače izdelave z izhodno močjo 50 W in operativno frekvenco 910 MHz. Aktivna

površina kontaktne antene omogoča homogeno distribucijo toplote v terapevtskem območju do globine 3 cm. Z dodatnimi izboljšavami je možno aparaturo uporabiti tudi v klinične namene.

Literatura

1. Bolmsj  M.: Commercially available equipment for hyperthermia. U: *Hyperthermia* (Watmough D. J. and Ross W. M., ed.), Blackie & Son Ltd, Glasgow, 224–242, 1986.
2. Dewey W. C., Hopwood L. E., Sapareto S. A.: Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. *Radiology* 128: 464–467, 1977.
3. Dewey W. C.: Inactivation of mammalian cells by combined hyperthermia and radiation. *Front. Radiat. Oncol.* 18: 29–40, 1984.
4. Eddy H. A.: Alteration in tumour microvasculature during hyperthermia. *Radiology* 137: 515–521, 1980.
5. Elkind M. M., Whitmore G. F.: The radiobiology of cultured mammalian cells grown in culture. *Radiat. Res.* 13: 556–593, 1960.
6. Gail ter Haar: Effects of increased temperature on cells, on membranes and on tissue. U: *Hyperthermia* (Watmough D. J. and Ross W. M., ed.), Blackie & Son, Glasgow, 14–41, 1986.
7. Hall J. E.: *Hyperthermia*. U: *Radiobiology for the radiologist Harper and Row*, New York, 325–348, 1978.
8. Kim S. H., Kim J. H., Hahn E. W.: Enhanced cell killing of hypoxic tumour cells by hyperthermia. *Br. J. Radiol.* 48: 872–874, 1975.
9. Lešničar H., Umek B., Budihna M., Zwitter M., Furlan L.: Hipertermija v onkologiji – obujeno zanimanje za pozabljeno metodo zdravljenja. *Zdrav. Vestn.* 55: 493–496, 1986.
10. Li G. C., Cameron R. B., Sapareto S. A., Hahn G. M.: Reinterpretation of Arrhenius analysis of cell inactivation by heat. *Natl. Cancer Inst. Monograph.* 61: 111–113, 1982.
11. Martin C. J.: Temperature measurement in tissues by invasive and non-invasive methods. *Hyperthermia* (Watmough D. J. and Ross W. M., ed.), Blackie & Son Ltd, Glasgow, 154–179, 1986.
12. Meyer J. L.: Hyperthermia as an anticancer modality – A historical perspective. *Front. Radiat. Oncol.* 18: 1–22, 1984.
13. Morris C. C., Myers R., Field S. B.: The response of the rat tail to hyperthermia. *Br. J. Radiol.* 50: 569–576, 1977.
14. Overgaard J.: Effects of hyperthermia on malignant cells in vivo. *Cancer*, 39: 2637–2646, 1977.
15. Overgaard J.: Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6: 1507–1517, 1980.
16. Ross W. M., Watmough D. J.: Clinical and scientific aspects of hyperthermia. U: *Hyperthermia* (Watmough D. J. and Ross W. M. ed.), Blackie & Son Ltd, Glasgow, 1–13, 1986.
17. Roti Roti J. L., Winward R. R.: The effects of hyperthermia on the protein to DNA ratio of isolated HeLa cell chromatin. *Radiat. Res.* 39: 159–169, 1978.
18. Sciandra J. J., Gerweck L. A.: Thermotolerance in cells. U: *Hyperthermia* (Watmough D. J. and Ross W. M., ed.), Blackie & Son Ltd, Glasgow, 99–120, 1986.
19. Song C. W., Kang M. S., Rhee J. G., Levitt S. H.: The effect of hyperthermia on vascular function, pH and cell survival. *Radiology* 137: 795–803, 1980.
20. Song C. W.: Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: a review. *Cancer Res. (Suppl.)* 44: 4721s–4730s, 1984.
21. Spiro I. J., Deneman D. L., Dewey D. C.: Effects of hyperthermia on isolated DNA polymerase-beta. *Radiat. Res.* 95: 68–77, 1983.
22. Stewart F. A., Denekamp J.: Fractionation studies with combined X-rays and hyperthermia in vivo. *Br. J. Radiol.* 53: 346–356, 1980.
23. Stradford I. J., Adams J. E.: Effects of hyperthermia on the differential cytotoxicity of a hypoxic cell radiosensitizer. *Br. J. Cancer* 35: 307–313, 1977.
24. Welch W. J., Feramisco J. R.: Purification of the major mammalian heat shock proteins. *J. Biol. Chem.* 258: 14949–14959, 1982.
25. Westra A., Dewey W. C.: Variation in sensitivity to heat shock during the cell cycle of Chinese hamster cells in vitro. *Int. J. Radiat. Biol.* 19: 467–477, 1971.

Naslov avtorja: dr. H. Lešničar, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana.

Trijodno kontrastno sredstvo za urografije, angiografije
i druge pretrage

UROTRAST® 60% (diatrizoat)

UROTRAST® 75% (diatrizoat)

ampule, boce

- **odlična kontrastnost**
- **niska viskoznost**
- **optimalno podnošenje**
- **brzo izlučivanje preko bubrega**
- **vlastita sinteza Krke**

Indikacije

UROTRAST 60 %: intravenska urografija i retrogradna pijelografija, selektivne angiografije, za prikaz šupljina i šupljih organa

UROTRAST 75 %: intravenska urografija, angiokardiografije; artrografije, splenoportografije i aortografije

Kontraindikacije

Preosetljivost na Urotrast, teška oštećenja bubrega, jetre i srčanog mišića; mb. Basedow.

Potreban je oprez kod bolesnika sa visokom hipertenzijom.

Pakovanje

5 ampula od 20 ml Urotrasta 60 %

1 boca od 100 ml Urotrasta 60 %

5 ampula od 20 ml Urotrasta 75 %

1 boca od 100 ml Urotrasta 75 %

Za detaljnije informacije i literaturu obratite se proizvođaču.



Krka, tovarna zdravil, n. sol. o., Novo mesto

**EVALUACIJA NIVOVA AFP I NJEGOVH VARIJACIJA U KLINIČKOJ EVOLUCIJI
NESEMINOMSKIH TUMORA TESTISA SA ASPEKTA EMBRIOGENEZE**

**EVALUATION OF SERUM AFP LEVEL AND ITS VARIATIONS
IN THE NATURAL HISTORY OF NON SEMINOMATOUS TESTICULAR GERM CELL
TUMORS IN THEIR EMBRYOGENIC CONTEXT**

Jelić S., Babović N., Kovčin V., Vasović S., Milanović N., Radošević J.

Abstract – Non seminomatous testicular germ cell tumors (NSGCT) are frequently pluricomponent, originating from both embryonic and extraembryonic tissues.

AFP is a tumor marker which, in patients with NSGCT, points to the presence of a yolk sac component. AFP determination was performed by the RIA technique. Its presence was determined in 365 sera samples originating from 75 patients with metastatic NSGCT during polichemotherapeutic treatment. In 25 patients AFP was present as initial tumor marker. Normalization of its levels was in 13 patients coincident with clinical remission; in one case, however, it preceded a relapse.

In 11 patient with persistently elevated AFP levels no remission was achieved by primary chemotherapy.

7 initially AFP-negative patients became AFP positive in relapse, possibly indicating the resistance of yolk sac component to primary chemotherapy and its expansion. In other 13 patients the authors have detected a transitory increase of AFP levels during chemotherapy, with no sign of relapse.

These findings point to the possibility that AFP level normalization in NSGCT is not always coincident with remission. It may also reflect further tumor growth of AFP-nonsecretory NSGCT component.

A transitory increase of AFP level during chemotherapy is not indicative of disease progression. It may reflect a cytolytic effect, or maturatin induction of AFP-nonsecretory to AFP-secretory yolk sac cell-elements by chemotherapy.

UDC: 616.68-006.6-074

Key words: testicular neoplasms, alpha fetoproteins, radioimmunoassay

Orig. sci. paper

Radiol. Iugosl. 21(3) 247–250, 1987

Uvod – Od germinativnog epitela testisa mogu nastati seminomi i tumori totipotencijalnih ćelija, odnosno neseminomski tumori germinativnog epitela testisa (NSGCT).

Embrionalni karcinomi nastaju iz embrionalnog tkiva (ektoderm, mezoderm ili endoderm) i mogu se diferentovati u organoidne strukture kad se označavaju kao teratomi. Drugi tipovi ovih tumora nastaju iz ekstraembrionalnih struktura: trofoblasta – horiokarcinom ili žumančane kese – karcinom žumančane kese (4). Česti su više komponentni tumori, što je uslovalo grupisanje svih ovih vrsta tumora germinativnog epitela testisa pod termin NSGCT.

Trofoblast, tačnije jedan njegov deo – sinciotrofoblast, sintetise i izlučuje humani horionski gonadotropin (HCG), glikoprotein koji se fiziološki sekretuje u toku trudnoće a u patološkim uslovima u horiokarcinom.

Alfa fetoprotein (AFP) je alfa globulin koji se sintetise u vitelinskim ćelijama žumančane kese a kasnije u fetalnoj jetri. Povišen nivo AFP prvi put je opisan u pacijenata sa gonadalnim tumorima 1967. godine od strane Abeleva i saradnika. Kod pacijenata sa malignim tumorima germinativnog epitela testisa povišen nivo ovog markera registruje se isključivo ako postoji komponenta porekla žumančane kese (3).

Jedan od kriterijuma za postavljanje dijagnoze NSGCT jeste određivanje koncentracije različitih tumorskih markera: AFP, CEA, beta HCG, LDH i drugih (SPI, hPL, CAP).

Iako AFP nije strogo specifičan tumorski marker za NSGCT, merenje njegove koncentracije u serumu, uz merenje koncentracije beta HCG, daje korisne informacije za praćenje efekta terapije i predviđanje ishoda neseminomskih tumora testisa (1).

Zbog toga smo u ovom radu evaluirali nivo AFP i njegove varijacije u kliničkoj evoluciji metastatskih NSGCT, sa aspekta embriogeneze, gde je AFP posmatran kao marker postojanja komponente endodermalnog sinusa (žumančane keše).

Cilj nam je bio da odredimo očekivani procenat neseminomskih tumora germinativnog epitela testisa sa povišenim nivoom AFP kao inicijalnim markerom, da utvrdimo značaj praćenja AFP kao kriterijuma za remisiju, odnosno evoluciju i da evaluiramo varijacije nivoa AFP u toku polihemioterapije.

Materijal i metoda – Ispitali smo 365 uzoraka seruma koji su poticali od 75 pacijenata sa neseminomskim tumorima testisa, u metastatskoj fazi bolesti, koji su nakon semikastracije bili lečeni polihemioterapijom. Za nevoluminoznu formu bolesti primenjivana je hemioterapijska šema u sastavu: Actinomycin D, Vinblastin, Izofofosamid, Bleomycin, Cisplatin, a za voluminoznu formu šema u sastavu: Etopozid, Bleomycin i visoke doze Cisplatin (240 mgr/m²/ciklus). Uzorci seruma su uzimani pred svaki hemioterapijski ciklus; svaki test je rađen u duplikatu.

Pacijenti su stažirani u kliničke stadijume bolesti od IM+ do IV, obzirom da je hemioterapija metoda izbora kod sva četiri stadijuma ove bolesti.

AFP je određivan RIA metodom (5). RIA komplet proizveden je u INEP Zemun.

Rezultati – U 25 bolesnika (33 %) AFP je bio prisutan kao inicijalni tumorski marker.

Normalizacija nivoa je u 13 bolesnika bila istovremena sa postizanjem remisije, ali je u jednom slučaju bila istovremena sa novim evolutivnim zamahom.

T. D. 27 g.

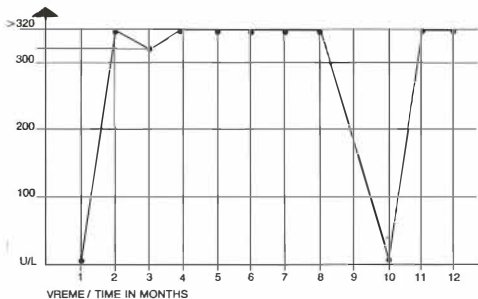
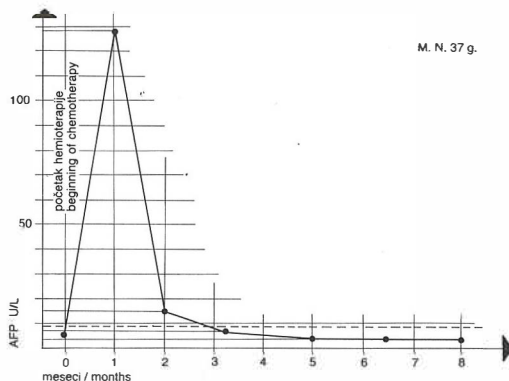


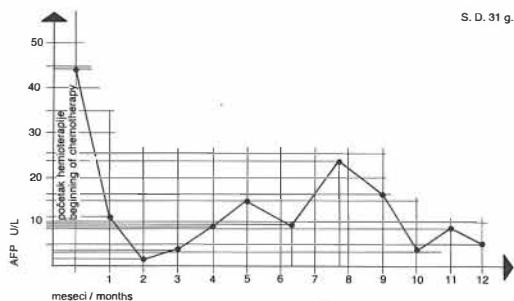
Tabela 1 – Moguća ekspanzija AFP-nesekretujuće komponente u relapsu – AFP + komponenta suprimovana hemioterapijom

Table 1 – Possible expansion of AFP non secretory component in relapse



M. N. 37 g.

Tabela 2 – Tranzitorni porast AFP »citolički tip«
Table 2 – Transitory elevation of AFP level "cytolytic type"



S. D. 31 g.

Tabela 3 – Tranzitorni porast AFP »maturacioni tip«
Table 3 – Transitory elevation of AFP level "maturation type"

U 11 bolesnika sa perzistentno povišenim nivoom AFP remisija nije postignuta primarnom hemioterapijom.

Sedam inicijalno negativnih AFP bolesnika je u relapsu postalo AFP pozitivno. Jedan inicijalno AFP pozitivan bolesnik u relapsu je postao negativan. Na grafikonu I prikazano je praćenje nivoa AFP u toku 12 meseci kod tog pacijenta koji je stažiran kao stadijum IMb. Pacijent je inicijalno AFP negativan. U periodu parcijalne remisije koja je trajala 7 meseci on postaje AFP pozitivan sa ekstremno povišenim vrednostima AFP. U novom evolutivnom zamahu bolesti, kad je pacijent stažiran u klinički stadijum IV, normalizuju se vrednosti AFP.

U 13 bolesnika je zapaženo tranzitorno povećanje vrednosti AFP u toku hemioterapije a bez znakova relapsa (vrednosti su bile do 120 U/1). Indikativni primeri prikazani su na grafikonima II i III.

Na grafikonu II prikazano je kretanje koncentracije AFP u pacijenta koji je inicijalno bio AFP

negativan, da bi nakon početka hemioterapije postao AFP pozitivan. Posle samo tog jednog skoka koncentracije AFP pacijent postaje trajno AFP negativan.

Na grafikonu III prikazane su vrednosti AFP u toku 12 meseci kod pacijenta koji je inicijalno bio AFP pozitivan. U toku terapije registrovan je tranzitorni porast koncentracije AFP u više navrata sa kasnijom normalizacijom vrednosti.

Diskusija – AFP je značajan tumorski marker u neseminomskim tumorima germinativnog epitela testisa i loš je prognostički faktor (4, 3, 7). Kompletna remisija je postignuta u 13/25 pacijenata koji su inicijalno bili AFP pozitivni, što je manje u odnosu na celu grupu neseminomskih tumora testisa.

Koncentracija AFP najčešće korelira sa kliničkim statusom pacijenta i kriterijum je za povoljan terapijski odgovor (3, 1, 7).

Naši rezultati ukazuju da normalizacija nivoa AFP u neseminomskim tumorima testisa ne znači u isto vreme i remisiju, obzirom da postoji mogućnost ekspanzije AFP-nesekretujuće komponente endodermalnog sinusa, relativno rezistentne na hemioterapiju (na ovo ukazuje naš primer na grafikonu I).

U literaturi postoje podaci o tome da se opadajuća koncentracija AFP, udružena sa progresijom bolesti, može objasniti dediferencijacijom ćelija koje proizvode AFP i/ili efektom klonske selekcije citotoksičnih lekova na AFP-prodružujuće elemente žumančane kese (3).

Na osnovu naših rezultata, tranzitorno povećanje AFP u serumu u toku polihemioterapije ne mora da predstavlja znak evolucije oboljenja, već možda i citolize ili indukcije maturacije AFP-nesekretujućih u AFP-sekretujuće elemente endodermalnog sinusa a pod dejstvom primenjene polihemioterapije (na ovo ukazuju naši primeri predstavljeni grafikonima I i III).

Objašnjenje za citolizu je ispoljavanje direktnog efekta citotoksičnih lekova na AFP-prodružujuće elemente žumančane kese (3).

U literaturi postoje podaci o dejstvu pojedinih citostatika na produkciju beta-HCG. Ustanovljeno je da hemioterapija može da indukuje povećanu produkciju beta-HCG i to se objašnjava time da citotoksični agensi verovatno uslovljavaju diferencijaciju citotrofoblasta u sincici otrofoblast koji proizvode HCG (2).

Indukcija ove diferencijacije u kratko živeće ćelije bez potomstva dovodi do ćelijske smrti i izumiranja tumorskih ćelija.

Sličan mehanizam bi mogao da nastane pod dejstvom hemioterapijskih agenasa na AFP-nesekretujuće elemente žumančane kese u smislu njihove maturacije, odnosno diferencijacije u AFP-sekretujuće elemente. U tom slučaju hemioterapija bi na AFP-prodružujuće tumore imala dvostruki efekat: indukovala bi maturaciju AFP-nesekretujućih komponenti, relativno rezistentnih na hemioterapiju, u AFP-sekretujuće komponente na koje bi ista hemioterapija ispoljavala daleko veći citolitički efekat.

Sažetak

Neseminomski tumori testisa (NSGCT) su često multikomponentni i sem embrionsko sadrže i ekstraembrionsko tkivo, tj. trofoblast i žumančanu kesu (endodermalni sinus). AFP je tumorski marker koji u bolesnika sa NSGCT ukazuje na prisustvo komponente porekla endodermalnog sinusa. Određivanje AFP vršeno je RIA metodom. Ispitivano je 365 uzoraka seruma koji su poticali od 75 bolesnika sa NSGCT u fazi metastatskog oboljenja, pod polihemioterapijom. U 25 bolesnika (33 %) AFP je bio prisutan kao inicijalni tumorski marker. Normalizacija nivoa je u 13 bila istovremena sa postizanjem remisije, ali je u 1 slučaju bila istovremena sa novim evolutivnim zamahom. U 11 bolesnika sa perzistentno povišenim nivoom AFP remisija nije postignuta primarnom hemioterapijom. 7 inicijalno AFP-negativnih bolesnika u relapsu je postalo AFP-pozitivno, verovatno ukazujući na rezistentnost komponente endodermalnog sinusa na primarnu hemioterapiju i njenu kasniju ekspanziju. U 13 bolesnika zapaženo je tranzitorno povećanje AFP u toku hemioterapije, a bez znakova relapsa.

Nalazi ukazuju da normalizacija nivoa AFP u NSGCT ne mora da ukaže na remisiju obzirom na mogućnost ekspanzije AFP-nesekretujuće komponente NSGCT. Tranzitorno povećanje AFP u toku hemioterapije ne mora da predstavlja znak evolucije oboljenja već možda i citolize ili indukcije maturacije AFP-nesekretujućih u AFP-sekretujuće elemente endodermalnog sinusa, a pod dejstvom primenjene hemioterapije.

Literatura

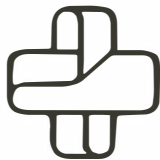
1. Braunstein D., Thompson R., Princler L. G. and McIntire K.: *Cancer* 57: 1842–1845, 1986.
2. Browne P. and Bagshawe K. D.: Enhancement of human chorionic gonadotrophin production by antimetabolites. *Br. J. Cancer* 46, 22, 1982.
3. Kohn J., Orr A. H., McElwain T. J., Betall M., Peckham M. J.: *The Lancet*, vol II, 433, 1976.
4. Javadpour N.: The role of biologic tumor markers in testicular cancer. *Cancer* 45: 1755–1761, 1980.
5. Purves L. R., Purves M. S.: *Afr. Med. J.* 46, 1290, 1972.

6. Talerman A., Haije W. G. and Baggerman L.: Serum AFP in patients with germ cell tumors of the gonads and extragonadal sites: Correlation between endodermal sinus (yolk sac) tumor and raised serum AFP. Cancer 46: 380–385, 1980.

7. Prognostic factors in advanced non-seminomatous germ cell testicular tumours: Results at a multi-

centre study. Report from the medical research council working party on testicular tumours. Lancet, 5, 1 (8419): 8–11, 1985.

Adresa autora: Prim. dr Svetislav Jelić, Institut za onkologiju i radiologiju, Pasterova 14, 11000 Beograd.



TOSAMA

Proizvaja in nudi kvalitetne izdelke:

Komprese vseh vrst
Gazo sterilno in nesterilno
Elastične ovoje
Virfix mrežo
Micropore obliže
Obliže vseh vrst
Gypsona in mavčene ovoje
Sanitetno vato PhJ III
Zdravniške maske in kape
Sanitetne torbice in omarice
Avtomobilske apoteke

UTICAJ STABILNOG JODA NA FUNKCIJU ŠTITASTE ŽLEZDE

INFLUENCE OF IODINE ON THYROID FUNCTION

Djurica S., Popović D., Zdravković M., Spasić D., Novaković I.

Abstract – Amiodarone is an antiarrhythmic agent, which belongs to the third group according to Vaughan Williams classification. Structurally, it is very similar to the human iodoproteins. Molecular content of iodine is 37.2 mg/100 mg of drug.

The administration of amiodarone can cause some disturbance in thyroid function, both hyperthyroidism and hypothyroidism.

According to our data, hyperthyroidism in evolution during amiodarone therapy was established in 2 (26.8 %) out of 7 clinically examined patients of both sexes (5 female and 2 male).

UDC: 616.12-008.381-085-06:616.441-008.61

Key words: thyroid gland-drug effects, amiodarone, hyperthyroidism

Orig. sci. paper

Radiol. Jugosl. 21(3) 251–254, 1987

Uvod – Nedovoljno unošenje joda hranom je značajan činioc u nastanku i ispoljavanju strume (8, 9). Međutim, ekcesivno unošenje joda u organizam, dovodi do privremene alteracije funkcije štitaste žlezde (11, 12). Višak joda sprečava stimulatívno delovanje TSH na adenilciklazu tako da izostaje postreceptorski, očekivani biološki odgovor tirocита. Bez sumnje, to predstavlja auto-regulatorni, tiroidni mehanizam, kojim se čuva homeostaza.

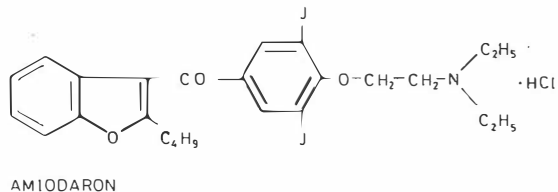
Savremena farmakopeja i praksa poznaju preko 400 različitih preparata koji imaju inkorporiran jod u svom molekulu. Jedan od njih je Amiodaron (Jug. pharmacop. Cordarone – Krka, tbl a 200 mg – slika 1). U Evropi se primenjuje od 1960. godine (Labaz-Belgija) zbog uočenih svojstava da relaksira glatku muskulaturu krvnih sudova kao lek u angini pectoris (7) i kao antiaritmik (III grupa antiaritmika po klasifikaciji Vaughan Williams-a) u indikacionom području: VT, VES, WPW, atrijalni flutter i fibrilacija i prevencija SVT (5, 10).

Cilj rada – ispitati tiroidni status bolesnika koji su lečeni Amiodaron-om (A).

Materijal i metodi – Klinički i laboratorijski je obrađeno 7 bolesnika koji su lečeni A u dozi 2×200 mg per os. Pet osoba ženskog pola, srednje životne dobi 38 godina (30–52) lečene su A 2–11 meseci i dve osobe muškog pola, 56 i 60 godina, koji su preparat uzimali 7 odnosno 12 meseci. U uzorcima seruma ispitanika su urađeni pokazatelji rada štitaste žlezde RIA metodom. Takođe su određene vrednosti rane i pozne akumulacije ^{131}J kao i veličina odgovora TSH na $200 \mu\text{g}$ TRH (Behring) i.v. u 0,25 i 60 minutu od injiciranja.

Rezultati rada – Od 7 ispitanika, klinički pregled je u dva slučaja (26.80 %) ukazao na hipertireozu, što su laboratorijski pokazatelji in vitro i potvrdili, dok je kod ostalih pet osoba, koje su takođe primale A, bilo očuvano eutiroidno stanje funkcije (tabela 1).

Slika 1 – Struktura molekula Amiodaron-a. Masa 681,8, maksimalna koncentracija 7,3 h, $T_{1/2}$ 13–60 dana ~ 50 , 37,2 mg J/100 mg leka
Fig. 1 – The structure of Amiodarone molecule. Mass 681,8, max. conc. $^{at 7,3}$ h, $T_{1/2}$ 13–60 days ~ 50 , 37,2 mg I/100 mg of drug



N ^o	Pol Sex	God. Age (years)	Dg.	Struma Goiter	Klin. stanje Clinical status	TSH odgovor TSH response (200 µg TRH i.v.)	Dužina TH Duration of treatment
1.	Ž F	31	VT	D – I	HYPERTHYR.	↓	3 mes. months
2.	Ž F	30	VES	D – I – II	HYPERTHYR.	↓	2 mes. months
3.	Ž F	52	AP	–	EU	N	9 mes. months
4.	M M	56	AP	–	EU	N	7 mes. months
5.	Ž F	39	VES	–	EU	N	4 mes. months
6.	Ž F	42	WPW	D ₀ – V ₂	EU	N	11 mes. months
7.	M M	60	AP	–	EU	N	12 mes. months

VT: tachicardia ventricularis
AP: angina pectoris

Tabela 1 – Podaci o bolesnicima lečenim Amiodaron-om
Table 2 – Data of Amiodarone-treated patients

Osobe sa dijagnostikovanom hipertireozom su imale blagu kliničku sliku sa izraženim tremorom, gubitkom telesne težine, kardijalnim tegobama, VT i VES, i povišenim tonusom vegetativnom nervnog sistema (Sy).

Bolesnica (1) – R. S., 31 godinu života, je osetila tegobe 3 meseca od početka uzimanja A. Njena tiroksinemija je bila 165 nmol/L, T-3 1,20 nmol/L, uz donju granicu predviđenu metodom, a rT-3 povišen, 0,46 ng/ml (slika 2). Bazalni TSH je bio snižen kao i odgovor na stimulaciju sa TRH. Štitasta žlezda ove bolesnice je bila uvećana (D-I), mekih režnjeva, bez vaskulnog šuma, a značajan je anamnestički podatak da joj je spravedno test supresije, dve godine unazad, i da je klinički i numerički zadovoljio.

Druga bolesnica (2) – V. L., 30 godina života, nema anamnezu za ranije kontrole i lečenje štitaste žlezde. Pri pregledu, žlezda uvećana (D-I-II), sočnih, pokretnih režnjeva, bez šuma. A je uzimala 2 meseca zbog VES koje su perzi-

stirale. Aktuelna tiroksinemija je bila povišena, 170 nmol/L, T-3 normalan, rT-3 iznad očekivane granice a bazalni i stimulisani TSH odgovor snižen (slika 2).

Kod obe bolesnice je T-4/TBG koeficijent, koji odgovara količini slobodnog tiroksina, povećan. Tiroglobulin prati uvećanje mase štitaste žlezde svojom povišenom koncentracijom a titar antitela na tiroglobulin je zanemarljiv.

U oba slučaja hipertireoze je primenjen isti stav: prekinuto je davanje antiritmijskog leka Amiodaron-a, dat MMI uz beta blokator i sedativ bez dodavanja prednizona.

Kod ostalih pet bolesnika, očuvano eutiroidno stanje prati fiziološki bihumoralni sindrom a odgovor TSH na TRH je normalan, očekivani za eutiroidozu (tabela 2).

Svih 7 bolesnika su imali sniženu i ranu i poznu akumulaciju ¹³¹J u štitastoj žlezdi (X: 5 % za 3 h a 2 % za 24 h).

N	T ₄ /TBG 46–130 IBK	T ₃ nmol/l 1–3 IBK	rT ₃ ng/l 0,09-0,35 Biodata	TSH mIU/l 3–9 INEP	T ₄ nmol/l 4,3 Behring	Tg mcg/l 10–30 INEP	At–Tg
1.	165,00	1,20	0,46	0,60	7,80	92,00	1:1
2.	170,00	2,10	0,48	0,60	10,20	100,00	1:1
3.	68,00	1,80	0,22	4,90	4,00	48,00	1:1
4.	72,00	2,20	0,24	5,00	3,60	52,00	1:1
5.	92,00	2,00	0,18	4,60	4,30	68,00	1:1
6.	105,00	1,80	0,30	4,00	3,80	88,00	1:1
7.	85,00	2,00	0,20	4,60	4,10	50,00	1:1

Tabela 2 – Pokazatelji rada štitaste žlezde kod sedam bolesnika lečenih Amiodaron-om
Table 2 – The parameters of thyroid gland function in seven patients treated with Amiodarone

Diskusija – Tiroidni depo joda je oko 500–1000 $\mu\text{g}/\text{gr}$ tkiva žlezde, pri dnevnom unosu hranom 100–150 μg , a dnevna jodurija 100–150 μg obezbeđuje ravnotežni jodni bilans u organizmu.

Za vreme lečenja Amiodaron-om, količina intratiroidnog joda se povećava (10), a kako je strukturno sličan jodoproteinima (6) može viškom joda uzrokovati i hipo i hipertireozu. Tačan mehanizam tog delovanja nije poznat. Amiodaron kao i njegov glavni metabolit desethylamiodaron su rastvorljivi u mastima (4, 5) tako da se dugo zadržavaju u mnogim tkivima i sporo eliminišu iz organizma i po prestanku terapije (T1/2: 50 dana).

Amiodaron može da interferira sa tiroidnom funkcijom delujući direktno na tirocite (1) i menjajući periferni metabolizam tiroidnih hormona (2), remeti konverziju na periferiji, što rezultuje porastom T-4, relativnim sniženjem T-3 kao što rezultati ovog ispitivanja pokazuju, što je u saglasnosti sa navodima u literaturi (3). Stimulišući delovanje 5-dejodinaze u tirozilskom prstenu, molekula tiroksina, Amiodaron utiče na povećanje količine r-T3, a njegovom koncentracijom se može pratiti terapija aritmija (7).

Naši rezultati su pokazali blago sniženje interalfa proteinske komponente elektroforegrama, TBG, što uz porast ukupnog tiroksina definiše povećanu količinu slobodno cirkulišućeg tiroksina.

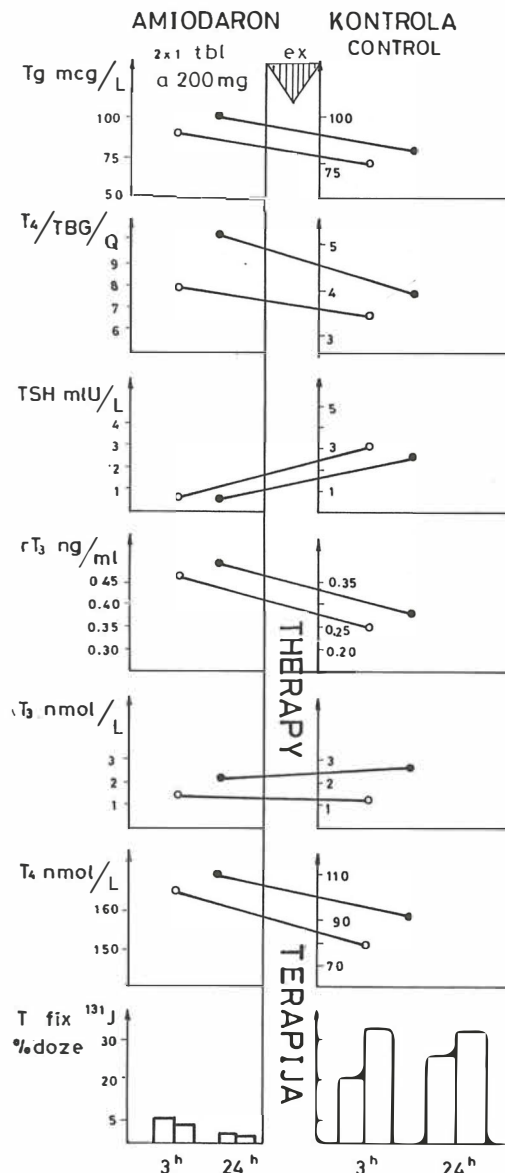
Čini se da dužina uzimanja leka nije od presudnog značaja, već prethodno stanje funkcije štitaste žlezde i sadržaj joda u njoj. Osobe sa postojećim morfološkim i funkcionalnim odstupanjima od fiziološkog su osetljivije na delovanje Amiodaron-a, kao i osobe iz krajeva koji su endemski deficitni jodom.

Zaključak – Primena Amiodaron-a zahteva kontrolu rada štitaste žlezde; – mogući poremećaj (hipo ili hipertireozu) zavisi od prethodnog stanja funkcije i sadržaja joda u žlezdi.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali u 26,80 % hipertireozu koja je povoljno reagovala na terapiju.

Sažetak

Amiodaron je antiaritmik, koji pripada III-ćoj grupi antiaritmika po Vaughan Williams-ovoj klasifikaciji. Strukturno je veoma sličan jodoproteinima, ljudskog



Slika 2 – Grafički prikaz tiroidnog stanja dviju bolesnica za vreme terapije i posle ukinute terapije Amiodaron-om (○ o bolesnica R. S., ● o bolesnica V. L.)
Fig. 2 – The graphic presentation of thyroid status of two female patients on and after Amiodarone treatment (○ o patient R. S., ● o patient V. L.)

porekla. Molekulski sadržaj joda je 37,2 mg na 100 mg leka. Primena amiodarona može da dovede do izvesnih poremećaja u radu štitaste žlezde, kako hipertireoze tako i hipotireoze. Naši rezultati su pokazali kod 2 od klinički ispitivanih 7 (26,8 %) bolesnika oba pola hipertireozu u evoluciji za vreme lečenja amiodaronom.

Literatura

1. Braverman L. E., Ingbar S. H.: Changes in thyroidal function during adaptation to large doses of iodide. *J. Clin. Invest.* 42: 1216–1231, 1963.
2. Burger A., Dinichert D., Nicod P., Jenny M., Lemarchand-Beraud T., Vallotton M. B.: Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin. *J. Clin. Invest.* 58: 255–259, 1976.
3. Hershman J., Nademanee K., Sugawara M., Pekary A., Ross R., Singh B., DiStefano J.: Thyroxine and triiodothyronine kinetics in cardiac patients taking amiodarone. *Acta Endocrinol.* 111: 193–199, 1986.
4. Himsworth R. L.: Hyperthyroidism with a low iodine uptake, *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, ed. W. B. Saunders Comp. 14 (2): 397–415, 1985.
5. Holt D. W.: Amiodarone pharmacokinetics. *Am. Heart J.* 106: 840–847, 1983.
6. Kupersmith J., Reder R.: Amiodarone: A review, *Primary Cardiology* 10 (7): 116–126, 1984.
7. Marcus F.: Amiodarone in antiarrhythmic therapy. *Cardiovascular Medicine* 2: 25–34, 1986.
8. Marine D.: Histology of the thyroid in simple and (exophthalmic) goitre with remarks on similar changes in the dog. *Cleveland Med. J.* 6: 45–53, 1907.
9. Marine D., Kimball P.: The prevention of simple goitre in man. *J. Am. Med. Ass.* 77: 1068–1074, 1921.
10. Pickardt C. R., Leisner B., Theisen F., Scheininger M., Jacob I., Dahleim H.: How to interpret thyroid function during amiodarone treatment. *Symposium about iodine*, Serono, 309–317, 1985.
11. Wolff J., Chaikoff I. L.: Plasma inorganic iodide, a chemical regulator of normal thyroid function. *Endocrinology* 42: 468–471, 1948.
12. Wolff J.: Iodide goiter and pharmacological effects of excess iodide. *Am. J. Med.* 47: 101–124, 1969.

Adresa autora: Djurica dr. sci. Snežana, Klinički institut za nuklearnu medicinu, Kliničko bolnički centar »Zvezdara« – Beograd, ul. Rifata Burdževića br. 31.



tiskarna slovenija

61001 Ljubljana, Bravničarjeva 18

Telefon: centrala 061/572 260, direktor 572 470,
komercijala 576 227,
nabava in računovodstvo 576 379

V naših proizvodnih prostorih
izdelujemo:

- industrijske prospekte
- turistične kataloge
- kataloge
- almanahe
- monografije
- brošure
- etikete
- plakate
- formularje
- reklamne kartone

Za naročila se priporočamo!

**RADIOMETRIJSKA METODA ODREĐIVANJA STABILNOSTI SPOJEVA ŽELJEZA,
MOGUĆIH PREPARATA ZA SANIRANJE SIDEROPENIJA**

**DETERMINATION OF THE STABILITY CONSTANTS OF THE IRON COMPOUNDS
BY RADIOMETRIC'S METHOD AND ITS POTENTIAL USE
IN SIDEROPENIA CURING**

Huljev D.

Abstract – By radiometric method of ion exchange according to Schubert, stability constants K_f of ferroglycin sulfate (preparation for resorption of Fe at Sideropenia) and certain ferrous compounds (three groups) marked with ^{59}Fe were determined. The first group of compounds was chosen according to their chemical structure which was supposed to provide their stability in acid and alkaline medium. The second group comprised some metabolite hemoglobin compounds because it was expected that the cells of intestinal and gastric mucous membrane would prefer these compounds and resorb them better. The third group consisted of compounds which are unstable in relation with ferrous in acid medium, but stable in alkaline medium; unlike in the first two groups, in the third one no attention was paid to their toxicity. The mentioned groups of compounds had also resorptivity determined on experimental rats (Fischer strain). The resorption of these compounds was compared with the resorption of ferroglycin sulfate used for control purposes. The results obtained after performed experiments show that greater stability of ferrous compound *in vitro* does not mean that this compound is better resorbed *in vivo*.

UDC: 616.155.194.8-085:615.273.033.1

Key words: ferrous compounds, drug labeling, iron radioisotopes, radiometry

Orig. sci. paper

Radiol. iugosl. 21(3) 255–259, 1987

Uvod – Željezo je bitan kemijski element za sva živa bića. Uglavnom djeluje katalitički. Aktivator je mnogobrojnih oksidaza i konstituent mnogih metalo-enzima, respiratornih pigmenata i proteina (17, 19). Željezo je bitan sastojak hemoglobina, mioglobina i raznih oksidativnih enzima. U tim spojevima željezo je vezano za molekulu porfirina (6, 7).

Ukupno u organizmu ima prosječno oko 6 g željeza. Od te količine 65 % se nalazi u hemoglobinu, 4 % u mioglobinu, 1, % u različitim enzimima, 0,1 % u transferinu a 15–30 % je uglavnom pohranjeno u jetri u feritinu.

Nakon resorpcije željeza u duodenumu, želucu (11) (dokazano i u našem laboratoriju) i tankom crijevu ono se odmah spaja s betaglobulinom u transferin i u tom se obliku transportira krvnom plazmom. Željezo je vrlo labavo vezano za molekulu globulina pa se može odvojiti u bilo kojem dijelu organizma. Višak željeza se odlaže u sve stanice organizma a naročito u stanice jetre u kojima je pohranjeno više od 60 % viška željeza. Željezo se u stanicama spaja sa bjelan-

čevinom apofertinom tvoreći feritin. Kada se količina željeza u plazmi veoma smanji, ono prelazi u plazmu iz feritina i nakon toga se transportira u one dijelove tijela gdje je potrebno.

Dnevno se izlučuje oko 0,6 mg željeza a najveća količina fecesom, znojenjem a nešto i mokrenjem (5). Željezo se uglavnom resorbira u fero-obliku a to je važno za sintetičare preparata željeza jer će se deficit željeza efikasnije korigirati lijekovima koji sadrže fero-željezo (7).

Željezo se putem probavnog trakta resorbira ipak u relativno malim količinama. Veličina resorpcije široko individualno varira i ovisi o nizu faktora, od kojih su najbitniji – stupanj eritropoeze i zasićenosti organizma željezom (15). Intenzivna ispitivanja na ljudima i životinjama dokazala su da se željezo resorbira u većoj mjeri ako je količina željeza u organizmu iz bilo kojeg razloga smanjena. Način kako se količina željeza u organizmu smanji također je od značaja (3). Tako se resorpcija željeza ne povećava kod iskrvarenih životinja neposredno nakon flebotomije iako se tim zahvatom naglo smanji ukupna

količina željeza u organizmu, nego tek 3 dana nakon tog zahvata.

Manjak željeza jedno je od najčešćih deficitarnih pojava u dječjoj dobi, u žena u reproduktivnom periodu njihova života i među trudnicama (4, 8). Deficit željeza u organizmu može nastati iz sljedećih razloga: a) zbog stalnog gubljenja željeza u organizmu malim, često neprimjetnim krvarenjima, b) zbog nedovoljne količine željeza u ishrani, c) zbog smanjene resorpcije željeza u organima za probavu, d) zbog povećanih potreba za željezom, e) zbog lošeg iskorištavanja željeza i f) zbog tumorskog procesa (13, 14, 16).

Posljedice nedostatka željeza u organizmu su mnogobrojne. Njihova patogeneza još nije dovoljno objašnjena. Deficit željeza može uzrokovati atrofiju sluznice organa za varenje, atrofiju papila jezika, stomatitis angularis, atrofiju sluznice početnog dijela jednjaka, promjenu na noktima, kroničnu urtikariju itd. Zbog toga je vrlo važno sintetizirati preparat željeza koji bi služio za povoljnu resorpciju željeza u ljudi, budući da poznati preparati nisu u mogućnosti da saniraju sve vrste sideropenija.

Svrha rada je bila da se radiometrijskom metodom po Schubertu (12, 18) odrede konstantne stabilnosti spojeva željeza i da se dobiveni rezultati usporede sa resorpcijom tih spojeva u tijelu štakora Fischerova soja.

Materijali i metode – Priređivanje ferospojeva markiranih sa ^{59}Fe – U otopinu od 0,4 mola željeznog sulfata i radioaktivnog ^{59}Fe u 100 ml prokuhane i ohlađene destilirane vode dodavala se kap po kap otopina od 0,6 mola organske supstance koja je bila otopljena u istovrsnoj vodi kao i željezni anorganski spoj. Za vrijeme sinteze organometalnog spoja provodi se kroz reakcionu otopinu struja dušika, koji se prethodno očisti od primjesa kisika provođenjem kroz bocu ispiralicu s alkalnom otopinom pirogalola (da se spriječi oksidacija fero u feri željezo) i zatim kroz bocu ispiralicu sa sumpornom kiselinom da se veže vodena para. Dokapavanje je trajalo 15 min a toliko je još trajalo miješanje reakcione smjese. Zatim se u tu smjesu dokapava 96 % etilnog alkohola i nadalje miješa pomoću magnetske mješalice do početka kristalizacije nastalog fero-spoja. Sadržaj reakcione tikvice je ohlađen na ledenoj kupelji i istaložena kristalna masa se naglo odlijeva na Büchnerovom lijevku i ispere par puta sa etilnim alkoholom i osuši u vakuumu. Sve korištene kemikalije bile su analitičke čistoće

a radioaktivno željezo je nabavljeno od firme Amersham (Engleska) u obliku bez nosača u 0,1 molarnoj solnoj kiselini. Aparatura je kod ove sinteze okružena sa olovnom ciglamom da se spriječi ozračivanje osoblja koje vrši eksperimente.

Kemijske karakteristike markiranih ferospojeva – Polazeći od prihvaćenih shvaćanja o procesu resorpcije željeza kao i od mnogih još nedovoljno razjašnjenih fenomena tog procesa, sintetizirali smo po navedenoj proceduri a također i ispitivali resorptivnost nekoliko različitih spojeva željeza koji su bili markirani sa ^{59}Fe .

Prvu skupinu su sačinjavali spojevi željeza kojima njihove funkcionalne grupe svojim pufer-skim djelovanjem donekle osiguravaju stabilnost u kiselom i lužnatom mediju, te zbog toga sprečavaju taloženje željeza u obliku hidroksida.

Drugu grupu su činili spojevi željeza koji su sadržavali puferske funkcionalne grupe ali su imale i molekulu na kojoj je vezano željezo a koja je inače jedan od važnih metabolita u stvaranju hemoglobina.

Treću skupinu spojeva su sačinjavali spojevi čija se svojstva razlikuju od onih iz prve dvije skupine. To su bili spojevi koji su u kiselom mediju bili labilni i koji su u mediju želuca hidrolizirali u ionsko fero željezo koje je najpogodnije za resorpciju u želucu (resorpcija i u želucu je dokazana ovim eksperimentima) a u području pH 5–8 stvaraju stabilne spojeve da se spriječi taloženje željeza u obliku željeznog hidroksida.

Određivanje konstanti stabilnosti Kf radiometrijskom metodom po Schubertu – Metoda je detaljno opisana ranije (9, 10). Upotrebljen je veronalni pufer koji se sastoji iz 0,125 mola otopine natrijevog sulfata i smjese acetatnih i dietilbarbituratnih iona u koncentraciji od 0,02856 mola. Korišten je ionski izmjenjivač Dowex-50 u natrijevoj formi. Ion željeza se nalazi u indikatorskoj koncentraciji od 10^{-8} mola ili nižoj u obliku radioaktivnog izotopa. Određivanje konstanti stabilnosti kompleksnih iona navedenom metodom svodi se zapravo na mjerenje raspodjele iona željeza između ionskog izmjenjivača i otopine, te mjerenju koncentracije nevezanog organskog liganda (molekule) u otopini. Postupak se sastoji u tome da se u svaku od 10 Erlenmayerovih tikvica sa ubrušenim čepovima stavi 100 mg ionskog izmjenjivača, 25 ml veronalnog pufera i 0,125 molarne otopine Na_2SO_4 sa kojim se regulira konstantnost ionske jakosti sistema.

U osam tikvica se stavi sve veća koncentracija natrijeve soli organskog liganda. Volumen otopine svake tikvice se nadopuni na 100 ml sa 0,125 molarnom otopinom Na_2SO_4 . U svaku tikvicu se stavi 1 ml 0,125 mola Na_2SO_4 koja sadrži ^{59}Fe . Tikvice se zatvore staklenim čepovima i intenzivno miješaju tri sata na električnoj drmalici. Nakon uspostavljanja ravnoteže iz svake tikvice se uzima po 1 ml otopine i mjeri radioaktivnost na jednodanalnom scintilacijskom brojaču. Tim postupkom dobijemo odnos radioaktivnosti na smoli i otopini a time i jačinu vezivanja željeza sa organskim ligandom.

Kod navedenih okolnosti koeficijent raspodjele (D) željeza između otopine i ionskog izmjenjivača je prikazan jednadžbom: $D = (\bar{C})/(C) \times v/g$ gdje je (\bar{C}) koncentracija željeza na ionskom izmjenjivaču u m molovima, (C) je koncentracija željeza u otopini u m molovima, v je volumen otopine u ml i g je težina ionskog izmjenjivača u gramima.

Konstanta stabilnosti željeznih spojeva se može izračunati iz jednadžbi: $K_f = (D^0/D) - 1/(L)^n$ gdje je D^0/D koeficijent raspodjele željeza između otopine i ionskog izmjenjivača bez/u prisutnosti organskog liganda, (L) je koncentracija liganda u m molovima a n je broj liganda vezan za jedan atom željeza.

Ispitivanje resorptivnosti željeza u tijelu štakora

Mjerenje resorpcije spojeva željeza markiranih sa ^{59}Fe ispitivali smo na anemičnim i normalnim štakorima Fischerova soja prosječne težine od 250 g i starosti od 10 mjeseci. Anemiju smo izazvali uzimanjem 3 ml krvi jugularne vene i to 3 dana prije početka pokusa. Spojeve sa markiranim željezom (kao i feroglicin sulfat) davali smo peroralno-sondom. Prije aplikacije, životinje su bile natašte i omamljene eterom. Doziranje spojeva vršilo se tako da je svaka životinja primila 1 ml vodene otopine odgovarajućeg spoja. Koncentracija otopina podešavala se uvijek tako da je u jednom mililitru bilo 10 mg Fe. Uz spojeve markirane sa radioaktivnim željezom dodano je i 10 mg vitamina C. Za ove eksperimente mjerili smo aktivnost čitavog tijela. Odmah nakon aplikacije radioaktivnog preparata željeza izmjerili smo aktivnost cijelog tijela životinje u Geiger-Müllerovom brojaču, a dobivena vrijednost je uzeta kao 100% aplicirane doze. Nakon pet dana ponovno je izmjerena radioaktivnost cijelog tijela životinje iz čega se mogla izračunati vrijednost resorbiranog željeza u posto-

cima. Kod izračunavanja vrijednosti resorpcije uzet je u obzir i nuklearni raspad ^{59}Fe , odnosno vrijeme poluraspada tog izotopa.

Rezultati – Eksperimenti su načinjeni kod konstantne temperature, istog pH i ionske jakosti (I). Da bi se pravilno mogle izračunati konstante stabilnosti kompleksnih organo-metalnih spojeva potrebno je:

1. upotrijebiti vrlo nisku koncentraciju iona ^{59}Fe (ispod 10^{-8} mola),
2. da se ligandi koriste u suvišku,
3. raditi kod visoke ionske jakosti otopine,
4. da nema signifikantne interakcije između željeznih iona i pufera.

Rezultati eksperimenata prikazani u tablici 1.

Grupa	Spojevi	Resorpcija, % doze	Logaritam konstante stabilnosti, log Kf
Kontrola	Glicin + FeSO (feroglicin sulfat)	2,4	3,8
1	Glukoza-1-fosfat + FeSO ₄	0,6	4,1
	Glukoza-6-fosfat + FeSO ₄	1,2	4,0
2	Glicin + jantarna i vinska kiselina + laktoza + aminogluukoza + FeSO ₄	1,4	3,5
	Glicin + natrijev acetat + saharoza + valerijanska i limunska kiselina + FeSO ₄	1,3	2,5
3	Humusna kiselina + FeSO ₄	3,6	4,0
	Fulvična kiselina + FeSO ₄	2,3	2,2

Tabela 1 – Prikaz konstanti stabilnosti Kf, fero-spojeva i njihove resorptivnosti u organizmu štakora

Table 1 – Permanent stability of Kf ferrous compounds and their resorption in rats is shown

Rezultati eksperimenata koji su prikazani u tablici 1 pokazuju da nije moguće naći korelaciju između veličine logaritma konstante stabilnosti nekog spoja željeza (ili smjese spojeva) i količine resorbiranog željeza u organizmu štakora Fischerova soja.

Prema tome, ako sintetiziramo neki spoj željeza koji je vrlo stabilan, to ne znači da će se taj spoj vrlo dobro resorbirati u tkivu eksperimentalne životinje.

Načinjena je i elementarna analiza svih sintetiziranih spojeva i snimljeni su UV i IR spektri, što pokazuje da su sintetizirani fero-spojevi sasvim određene i očekivane strukture.

Svi spojevi koje smo sintetizirali su razmjerno dosta stabilni ali im je resorpcija in vivo u odnosu na feroglicin sulfat dosta mala osim željeznog

humata. Humusna kiselina je molekula promijenljivog sastava i nepoznatih fizioloških toksičnih svojstava i zato nije pogodna kao molekula koja bi se upotrijebila za sintezu preparata za resorpciju željeza.

Diskusija – Dobiveni rezultati pokazuju da veća stabilnost spojeva željeza koju dobijemo prikazanom radiometrijskom metodom ne daju garanciju da će se ti spojevi i bolje resorbirati u živim organizmima. Rezultati o konstantama stabilnosti sintetiziranih spojeva se slažu sa literaturnim podacima (2). Resorptivnost feroglicin sulfata koji je služio za usporedbu i kao kontrola, sa također slaže sa rezultatima drugih autora (8, 11). Stabilniji spoj željeza nije i pogodniji za resorpciju pa samo eksperimentalni podaci na eksperimentalnim životinjama mogu dati realnije podatke o vrijednosti preparata za resorpciju željeza.

Najbolje rezultate o resorpciji željeza dala su dva spoja koja baš nisu za preporučiti za saniranje sideropenija jer su to makro-molekule koje su izolirane iz riječnog ili morskog sedimenta i čija se struktura razlikuje prema mjestu izolacije. Humusna i fulvična kiselina su organske molekule koje mogu vezivati cijeli niz metala iz svoje okoline pa bi mogle i štetno djelovati na metabolizam živih bića.

Iako ovim eksperimentima nije otkriven pogodan spoj za resorpciju željeza u žive organizme, pokazalo se da su živi sistemi vrlo kompleksni i da treba još mnogo eksperimentirati da bi se otkrili pogodni spojevi za dobru resorptivnost željeza, pa makar samo u prvoj fazi – na eksperimentalnim životinjama.

Zaključak – 1. Radiometrijska metoda po Schubertu je pogodna za određivanje stabilnosti markiranih spojeva željeza.

2. Spoj željeza mora biti takve kemijske građe da se spriječi taloženje željeza u obliku hidroksida.

3. Najpogodniji su oni organo-metalni spojevi željeza koji su u kiselom mediju (pH 1–4) labilni i daju ionsko fero-željezo koje se može resorbirati u želucu a u području pH 5–8 su stabilni i ne dolazi do nastojanja željeznog hidroksida te je omogućena resorpcija u duodenumu i tankom crijevu.

4. Veća stabilnost spoja ne znači i veća resorpcija in vivo.

Sažetak

Radiometrijskom metodom ionske zamjene po Schubertu, određene su konstante stabilnosti Kf feroglicin sulfatu (preparata za resorpciju željeza kod sideropenija) i odabranim spojevima željeza (tri grupe) koji su bili markirani sa ^{59}Fe . Spojevi prve grupe su bili odabrani prema njihovoj kemijskoj strukturi koja im je trebala osigurati stabilnost u kiselom i lužnatom mediju. U drugu grupu spojeva su uključeni neki metaboliti hemoglobina jer se pretpostavljalo da će stanice crijevne i želučane sluznice preferirati te spojeve, i bolje ih resorbirati. U trećoj grupi su bili spojevi koji čine labilne veze sa željezom u kiselom mediju a stabilne u lužnatom, ali se nije pazilo na njihovu toksičnost kao u prethodne dvije grupe. Naredenim grupama spojeva je određena i resorptivnost na eksperimentalnim štakorima Fischerovog soja. Resorpcija tih spojeva je uspoređena sa resorpcijom feroglicin sulfata koji je služio kao kontrola. Rezultati eksperimenata prikazuju da veća stabilnost spoja željeza in vitro ne znači da će se taj spoj i bolje resorbirati in vivo.

Literatura

1. Alian A., Bedeer N., Assy E. L., Issa M., Raheim F. A., Roushdy H.: A radioactive tracer and radiation study of the stability of ferric and ferrous ions and ascorbic acid. *J. Radioanal. Chem.* 67: 83–93, 1981.
2. Angelici R. J.: Stability of coordination compounds. In: *Inorganic Biochemistry*, vol I, Eichhorn G. L., editor. Elsevier Scientific Publishing Company. Amsterdam, London, New York, 1973, pp 63–101.
3. Bainton D. F., Finch C. A.: The diagnosis of iron deficiency anemia. *Am. J. Med.* 37: 62–70, 1964.
4. Beal V. A., Meyers A. J., McCammon R. W.: Iron intake, hemoglobin and physical growth during the first two years of life. *Pediatrics* 30: 518–539, 1962.
5. Dagg J. H., Smith J. A., Goldberg A.: Urinary excretion of iron. *Clin. Sci.* 30: 495–503, 1966.
6. Davis B., Saltman P., Benson S.: The stability constants of the iron-transferin complex. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 8: 56–60, 1968.
7. Fletcher J., Huehns E. R.: Significance of the binding of iron by transferin. *Nature*, London 215: 584–586, 1967.
8. Haughton J. G.: Nutritional anemia of infancy and childhood. *Am. J. Public Health* 53: 1121–1126, 1963.
9. Huljev D.: Determination of the stability of complex compounds found in essential parts of living cells. *Libri oncol.* 10: 381–386, 1981.
10. Huljev D., Džajo M., Kristić N., Strohal P.: The interaction of mercury (II) ions with sugars and amino acids. *Intern. J. Environ. Anal. Chem.* 15: 53–59, 1983.
11. Jacobs A., Miles P. M.: Intraluminal transport of iron from stomach to small-intestinal mucosa. *Brit. Med. J.* ii: 778–781, 1969.
12. Kruger P., Schubert J.: Determination of the formation constant of a complex. *J. Chem. Ed.* 30: 196–198, 1953.
13. Lloyd A. D., Valberg L. S.: Serum ferritin and body iron status after gastric operations. *Amer. J. Dig. Dis.* 22: 597–599, 1977.
14. Price V. E., Greenfield R. E., Anemia in cancer. In: Greenstein J. P. Haddow A., eds. *Advances in Cancer Research*, vol 5. Academic Press, New York, p. 199, 1958.

15. Ray M. R., Chowdhury J. R.: Studies on the bone marrow and splenic erythropoiesis in mice bearing Ehrlich ascites carcinoma. *Curr. Sci.* 50: 1020–1023, 1981.

16. Ray M. R., Chowdhury J. R.: Effect of murine fibrosarcoma on iron metabolism of the host. *Period. biol.* 85: 301–306, 1983.

17. Ricketts C., Jacobs A., Cavill I.: Ferrokinetics and erythropoiesis in man: The measurement of effective erythropoiesis, ineffective erythropoiesis and red cell lifespan using ^{59}Fe . *Br. J. Haematol.* 31: 65–75, 1975.

18. Schubert J., Lindenbaum A.: Stability of alkaline earth-organic acid complexes measured by ion exchange. *J. Am. Chem. Soc.* 74: 3529–3532, 1952.

19. Tenhunen R., Marver H. S., Schmid R.: Microsomal heme oxygenase. Characterization of the enzyme. *J. Biol. Chem.* 244: 6388–6394, 1969.

Adresa autora: Dr Damir Huljev, Središnji institut za tumore i slične bolesti, Laboratorij za eksperimentalnu kancerologiju, Ilica 197, 41000 Zagreb.

XIII KONGRES RADIOLOGA JUGOSLAVIJE

održaće se oktobra 1988. godine
na Ohridskom jezeru

TEME KONGRESA:

A. Radiodijagnostika:

- Interventna radiologija
- Ultrazvučna dijagnostika
- Neuroradiologija
- Pedijatrijska radiologija
- Profesionalna obolenja
- Slobodne teme

B. Radioterapija:

- Mesto i uloga radioterapije u lečenju malignoma genitalnih organa
- Planiranje, kontrola i efekti radiološke terapije pomoću savremenih metoda
- Problematika terapije malignih obolenja u pedijatriji
- Slobodne teme

C. Radiobiologija, radiofizika i radiološka zaštita (tematika po slobodnom izboru)

PREDSEDNIK ORGANIZACIONOG ODBORA
Doc. Dr Boris Jamakoski, s. r.

Adresa: Udruženje radiologa Jugoslavije
(organizacioni odbor)
Poštanski fah 703, 91000 Skopje

Novo neionsko kontrastno sredstvo

IOPAMIDOL

injekcije

za mijelografiju, angiografiju, urografiju, CT i DSA

- odlična radiološka kontrastnost
- niska osmolalnost i viskoznost
- neznatni utjecaj na srce i krvožilni sustav
- minimalna opća toksičnost i neurotoksičnost
- blage, rijetke i prolazne nuspojave od strane centralnog živčanog sustava
- odlična sistemska i lokalna podnošljivost
- otopina pripravljena za intravaskularnu i intratekalnu primjenu

Indikacije

Neuroradiologija (mijeloradikulografija, cisternografija, ventrikulografija), angiografija (cerebralna i koronarna arteriografija, torakalna i abdominalna aortografija, angiokardiografija, selektivna visceralna arteriografija, periferna arteriografija, venografija), urografija (intravenska urografija), CT, DSA, artrografija, fistulografija.

Oprema

1 ampula od 10 ml lopamidola 200
5 ampula po 10 ml lopamidola 200
1 ampula od 10 ml lopamidola 300
5 ampula po 10 ml lopamidola 300
1 bočica od 50 ml lopamidola 300
1 bočica od 50 ml lopamidola 370

Za detaljne informacije i literaturu obratite se proizvođaču.



Krka, tovarna zdravil, n. sol. o., Novo mesto
u suradnji s Bracco, Milano

TUMOR NEKROZANTNI FAKTOR (TNF)

TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF)

Serša G.*

Abstract – Synthesis of recombinant human TNF has promoted investigations of its biological activities. Research has been concentrated predominantly on r-TNF antitumor activities both in vitro and in vivo. It should be noted, however, that tumors respond to TNF treatment variable, being highly, moderately or nonresponsive, but the mechanisms of r-TNF antitumor action remain unsolved. Recent knowledge of interactions between r-TNF and the other cytokines has allied r-TNF among other immunoregulatory molecules. Since 1985 r-TNF has entered phase I clinical trials, where its therapeutic benefits have proved to be minor. Nevertheless combination of r-TNF with other cytokines, LPS or other cytotoxic drugs might prove that r-TNF can be beneficial in cancer treatment.

UDC: 616-006.6-085:616-008.853.2

Key words: tumor, necrosis factor

Orig. sci. paper

Radiol. lugosl. 21(3) 261–266, 1987

Imunološki pristop zdravljenju raka se je v zadnjem času osredotočil predvsem na dve področji. Eno je ugotavljanje novih antigenov na malignih celicah z uporabo monoklonalnih protiteles, drugo je preučevanje protitumorskega delovanja proteinov, ali celic, ki spodbujajo imunološke mehanizme. Invazivne bolezni, kot so infekcije ali maligna obolenja, pogosto povzročajo spremembe v metabolizmu organizma. Običajno so akutne in kronične metabolne spremembe posredovane z imunološkim sistemom, to je spodbujanjem mononuklearnih celic in limfocitov k izločanju molekul z različnimi biološkimi učinki, imenovane citokini. Citokini so v zadnjem času postali dostopni z izjemnim napredkom tehnike kloniranja humanih genov v genomu bakterij. Seznam rekombinantnih citokinov se je razširil od prvih alfa, beta, gama interferonov (α , β , γ -IFN) na interleukin 2 (IL-2), interleukin 1 (IL-1), interleukin 3 (IL-3), granulocitno makrofagne kolonije spodbujajoči faktor (GM-CSF), limfotoksin in tumor nekrozantni faktor (TNF).

Med vsemi naštetimi zavzema TNF posebno mesto. Kot napoveduje njegovo ime je definiran po lastnosti, da povzroča nekrozo mišjih tumorjev. Zaradi tega je s pojavom rekombinantnega TNF na tržišču doživelo izjemen zagon raziskovanje njegovega protitumorskega delovanja in potencialna uporaba v kliniki. Mnogo manj je znanega o delovanju TNF kot imunomodulatorju ter njegov odnos do drugih citokinov.

Fenomen nekroze tumorjev je prvi opisal Coley pri bolnikih z malignimi tumorji, ki so imeli sočasno bakterijsko infekcijo (17, 18, 19). Pri nekaterih bolnikih je opazil zelo dober protitumorski učinek a sočasno je bilo nemogoče kontrolirati potek infekcije. Zato je leta 1893 uporabil mešanico bakterijskih toksinov *Streptococcus pyogenes* in *Serratia martenses*, ki je bila mnogo manj toksična. To so verjetno bili prvi začetki zdravljenja raka z modulatorji biološkega odziva (MBO). Za tem je Shear izoliral iz Coleyvega toksina frakcijo polisaharidov brez primesi proteinov, ki je bila 1000-krat učinkovitejša v indukciji hemoragične nekroze mišjih tumorjev (55). Ta polisaharid je znan kot endotoksin ali bakterijski pirogen. Biokemično je lipopolisaharid (LPS) in glavna komponenta gram negativnih bakterij (36).

Drugi del raziskav interakcij bakterij in raka se je osredotočil na nespecifično odpornost z uporabo mikroorganizmov kot so *Bacillus Calmette Guerin* (BCG) in *Corynebacterium parvum*. BCG in *C. parvum* injicirane živali imajo povišano odpornost na transplantabilnost tumorskih celic (45, 64). Ti MBO spodbujajo imunsko odzivnost organizma z aktivacijo mononuklearnega sistema celic. Glede na to lahko bakterijske produkte razdelimo na dva razreda, katerih prominentni predstavniki so BCG in LPS. Učinki BCG-ja, ki so odvisni od imunskega sistema in LPS kate-

rega nekrozantni učinek je neodvisen od imunskega sistema.

Dolgo časa je bilo znano, da imajo makrofagi pomembno vlogo v protitumorskem delovanju BCG in LPS, ker oba aktivirata makrofage k protitumorskem delovanju in vitro. Prvo potrdilo o povezanosti delovanja BCG, LPS, nekroze tumorjev, aktivacije makrofagov in citotoksičnih faktorjev je prišlo pred desetimi leti. Leta 1975 je Carswell s sodelavci (14) ugotovil, da serumi miši, ki so bile injicirane z BCG in za tem z LPS, povzročajo hemoragično nekrozo mišjih tumorjev in imajo citotoksični ali citostatični učinek na maligne celice in vitro. Faktor, ki posreduje te učinke so imenovali nekrozantni faktor (TNF). Za indukcijo TNF v miših je potrebno v prvi fazi spodbuditi proliferacijo makrofagov ter v drugi fazi inducirati izločanje s LPS. Na tem principu je mogoče inducirati TNF v serumu ne samo miši, temveč tudi v zajcih (29, 31, 41).

Kot standardni model in vivo testiranja TNF seruma na miših je zelo primeren Meth A sarkomski tumor (14). Že 24 ur po vbrizgavanju TNF seruma je vidna nekroza 6–7 mm velikih podkožnih tumorjev. TNF poleg na sarkom A deluje tudi na vrsto drugih tumorjev, ki pa so različno občutljivi, od zelo rezistentnih, do dobro občutljivih (14). In vitro je TNF serum citotoksičen na vrsto mišjih celičnih linij, Meth A sarkomsko linijo, L celice (NCTC Clone 929) in BALB/c embrionalne fibroblaste (14). Med njimi je L celična linija izbrana kot standardni model za določanje aktivnosti TNF, zaradi njene visoke občutljivosti.

Napredek v raziskovanju delovanja TNF je pomenila njegova izolacija in čiščenje iz seruma miši (28). Protein ima molekulska teža 40.000 v natrijevem dodecil sulfatu in disociira v dve podenoti z molekulska teža 18.000. Izolacija podklona iz TNF občutljivih L celic (Ls), ki so TNF rezistentne (Lr), pa je omogočila nadaljnje raziskave v smeri določanja, katere celice so glavni producenti TNF (62). Ugotovljeno je bilo, da so supernatanti mišjih makrofagov in histiocitomskih linij citotoksični na Ls celice in brez učinka na Lr celice. To spoznanje je podprlo splošna opažanja, da so makrofagi glavni viri serumskega TNF (38, 40).

Mišji TNF je bil testiran tudi na vrsti humanih celičnih linij (32, 63). Njegov učinek bi lahko kategorizirali na citotoksični, citostatični ali brez učinka (32, 63). Nasprotno, nobena od normalnih celic, ki so bile testirane na TNF, kot so fibro-

blasti, ledvični epitelij in melanociti, ni bila občutljiva na TNF (32, 63). To kaže na selektivno delovanje TNF samo na transformirane celice in njegovo specijs nespecifičnost.

Poleg mišjih makrofagov izloča TNF tudi vrsta humanih mielomonocitnih celičnih linij. Identificiranih je bilo več celic, med katerimi so Luk II in HL 60 bile najsposobnejše sintetizirati TNF (50, 62). Čiščenju in izolaciji je sledilo določanje aminokislinskega zaporedja, sinteza komplementarne DNA (cDNA) in konstrukcija plazmida v *E. coli* (2, 56, 61). Iz teh študij je znano, da ima rekombinantni humani TNF (r-TNF) molekulska teža 45.000 določeno z gelsko filtracijo, kar se odlično sklada (80 %) s podatki o mišjem rekombinantnem TNF, ki je bil tudi nedavno sintetiziran (26, 39, 47). Gen humanega r-TNF je na 6 kromosomu, zelo blizu gena za limfotoksin, ki je citotoksični faktor stimuliranih limfocitov (44). Čeprav sta r-TNF in limfotoksin biološko različni molekuli in sintetizirani na ločenih genih, kažeta 28 % homologijo v aminokislinskem zaporedju (27). Klonirani limfotoksin je tako kot r-TNF citotoksičen za L celice in in vivo povzroča hemoragično nekrozo tumorjev (33, 49, 51). Še en faktor, kahektin, kaže izjemno podobnost s r-TNF. Ima enako aminokislinsko zaporedje in je verjetno identičen s r-TNF (6, 7). Kahektin je ravno tako produkt makrofagov a ima sposobnost supresije encima lipoproteinske lipaze v adipocitih, kar povzroča trigliceridemijo in hujšanje (8, 9). Vse to nakazuje, da v organizmu obstoja več sorodnih molekul, ki jih izločajo različne imunske celice a imajo podobne biološke lastnosti. Verjetno je, da obstoja v organizmu več citotoksičnih faktorjev s tumor nekrozantno aktivnostjo, ki so kodirani v različnih genih a imajo določeno stopnjo homolognosti, ki je zelo podobna sistemu molekul interferonov.

In kakšna naj bi bila biološka vloga TNF v organizmu? Verjetno je, da se v evoluciji vse te molekule niso razvile samo za protitumorsko delovanje, zato je vloga TNF v vnetni reakciji mnogo pomembnejša. Ker njegove imunoregulatorne funkcije še niso dovolj raziskane a nakazujejo vsestranski vpliv na celični in humoralni odgovor imunskih celic, lahko pričakujemo, da je to še eden izmed citokinov, ki ima pomembno vlogo v regulaciji že tako kompleksnega imunskega sistema.

Kljub temu so se raziskave osredotočile predvsem na protitumorsko delovanje r-TNF. Aktivnost r-TNF je bila testirana na različnih mišjih

tumorskih modelih in primarnih humanih tumorjih na golih miših (4, 12, 30). Uspeh zdravljenja variira, kajti tumorji reagirajo na r-TNF zelo različno (4, 12, 21). Odzivnost tumorja zaenkrat ni bila povezana z biološkimi lastnostmi tumorjev, kot so histološki tip ali imunogenost tumorja. Ravno tako in vitro citotoksičnost r-TNF ne zagotavlja dobro in vivo odzivnost iste tumorske linije (21), kar nakazuje na delovanje r-TNF s posredovanjem protitumorskih mehanizmov organizma in ne neposredno delovanje na tumorske celice. Ti mehanizmi so lahko dvojni, spodbujanje imunskih celic ali vpliv na vaskulaturu tumorja in inhibicija angiogeneze (37, 43, 52). To potrjujejo tudi rezultati na imunosuprimiranih živalih, kjer obsevanje celega telesa le delno zavre učinek zdravljenja z r-TNF (neobjavljeni podatki). Vsekakor je potrebno razširiti znanje o mehanizmih protitumorskega delovanja r-TNF, katere imunске celice so udeležene v odzivu na r-TNF in kateri neimunološki mehanizmi.

Kot poskusni tumorji, so tudi celice in vitro različno občutljive na r-TNF (57). Le na tretjino celičnih linij deluje r-TNF citotoksično, na ostale citostatično ali je brez učinka (32, 63). Zagonetka je mehanizem njegovega citotoksičnega in specifičnega delovanja samo na transformirane celice, dočim na normalne ne deluje ali celo spodbuja njihovo rast (57, 60). Za citolizo celic s r-TNF je potrebna vezava molekule na celični receptor, kateri sledi internalizacija tega kompleksa (3). Interferon gama lahko spodbuja izražanje in sintezo r-TNF receptorjev na celicah, kar lahko razloži sinergistični učinek IFN- in r-TNF v protitumorskem delovanju (1, 10). Mnoge r-TNF odporne celice, transformirane in normalne, imajo enako število receptorjev kot r-TNF občutljive celice (58). Zato je za citotoksičnost r-TNF potrebna ne samo vezava na celični receptor, temveč tudi kaskada še vedno neraziskanih procesov v celici. R-TNF deluje na celični ciklus s tem, da ustavi celice v G-2 in M fazi, kjer po 24 urah začne odmiranje celic (22). Liza celic nastopi predvsem v telofazi mitoze, ko so te najbolj občutljive (22).

Zanimanje za biološko vlogo makrofagov, predvsem v tumorski biologiji, sloni na dognanju da so to sposobne efektorske celice v specifičnem in nespecifičnem ubijanju tumorskih celic. Znano je, da je potreben tesen kontakt med makrofagi in tumorskimi celicami, vendar efektorska molekula ni bila znana. Reaktivni metaboliti kisika, komponente komplementa, neutralne

proteaze in arginaza, so možni mediatorji citolize, poleg r-TNF v zadnjem času (46, 59). To podpirajo dognanja, da stimulatorji makrofagov spodbujajo izločanje r-TNF ter da se citolitično delovanje r-TNF lahko izniči s specifičnimi anti r-TNF protitelesi (59). Vse več študij v zadnjem času potrjuje to domnevo, tako da je r-TNF ena glavnih molekul udeleženi v monocitno makrofagni citolizi (25, 59).

Poleg tega lahko r-TNF in vivo izrazi cel spekter bioloških aktivnosti poleg zaviranja rasti tumorskih celic. Kot ostali citokini deluje r-TNF na imunске in ortotopne celice kot spodbujevalec izločanja drugih citokinov. Tako lahko r-TNF spodbuja sintezo in izločanje IL-1 monocitov in endotelijskih celic (24), GM-CSF endotelijskih celic (13), kolagenaze in prostaglandina E-2 sinovijskih celic in dermalnih fibroblastov (23). Njegova imunoregulatorna vloga je tudi v tem, da lahko spodbuja delovanje imunskih celic, kot so polimorfonuklearni leukociti (42, 54), ter T in B limfociti (34, 53). Zanimive so tudi lastnosti kot so indukcija HLA-A, B antigenov endotelijskih celic in fibroblastov (20) ter inhibicija sinteze kolagenaze in resorpcija kosti (5). Tako se r-TNF vključuje v regulacijo imunskega odziva z ostalimi citokini, kot enakovreden predstavnik, saj je njegova vloga vsestranska.

Leta 1985 so v ZDA začeli predklinične študije s r- humanim TNF. Prva poročila o uspehih so bila objavljena šele nedavno (11, 16, 35). V prvi fazi kliničnih testiranj so ugotovili predvsem toksične doze r-TNF in primerjali intravensko s podkožnim apliciranjem. Najpogostejši stranski učinki zdravljenja so bili rigor, povišana telesna temperatura in glavobol, manj pogosti pa hipoin hipertenzija, periferna vasokonstrikcija, nausea in bruhanje. Podkožno injiciranje r-TNF je posebno v višjih dozah povzročilo lokalno vnetje z infiltracijo predvsem mononuklearnih celic. Zdravljenje ni imelo učinka na tumorsko maso, le začasno na velikost bezgavk.

Čeprav so prvi rezultati kliničnih testiranj razočarali, obstoja se vedno upanje na boljši uspeh v kombinaciji z drugimi vrstami zdravljenja. V prvi vrsti je zanimiva kombinacija dveh citokinov, IFN- in r-TNF, ki delujeta sinergistično in vitro in in vivo na eksperimentalnih modelih (4, 12). Drugo možno pot pa nakazuje kombinacija LPS in TNF, ki lahko v mnogo nižjih dozah dosežeta boljši uspeh zdravljenja (15), kar kaže na njuno sinergistično delovanje. Poleg tega obstoja možnost sinergističnega delovanja r-TNF z nekate-

rimi kemoterapeutiki (48). Ne nazadnje zaradi specifičnega delovanja r-TNF na celični ciklus, lahko pričakujemo sinergistično delovanje z ionizirajočim sevanjem, ker r-TNF zavre celice v fazah, ki so najbolj radiosenzitivne. Poleg tega pa rezultati študij nakazujejo delovanje r-TNF neposredno na vaskulaturo tumorja, kar omogoča dodatni terapevtski učinek v kombinaciji z drugimi vrstami zdravljenja.

Glede na dosedanje znanje o r-TNF lahko ugotovimo, da je njegova vloga v organizmu vsestranska. Od prvih študij, ki so raziskovale predvsem njegov protitumorski učinek, se v zadnjem času širi znanje o njegovih ostalih bioloških aktivnostih. Klinična preizkušanja so do sedaj razočarala a verjetno je bodočnost uporabe bioloških modifikatorjev odziva v sočasni uporabi večih citokinov. Za to pa je potrebno poglobiti znanje o njihovem medsebojnem delovanju in vsestranskih učinkih na organizem.

Povzetek

Sinteza rekombinantnega humanega TNF je spodbudila raziskovanja njegovih bioloških aktivnosti. Študije so se usmerile predvsem v proučevanje protitumorske aktivnosti na malignih celičnih linijah in vitro in in vivo. Pokazale so se velike razlike v odzivnosti različnih tumorskih linij, mehanizem citotoksičnega delovanja TNF pa ostaja še vedno nerazjasnjen. Vedno bolj je jasna vloga TNF v regulaciji imunskega odziva, ker sodeluje v izločanju ostalih citokinov in lahko regulira aktivnost imunskih celic. Od leta 1985 je r-TNF uporabljan v prvi fazi kliničnih študij. Nedavna poročila o uspehu zdravljenja niso dosegla pričakovane rezultate, vendar se kljub temu nakazujejo nove poti v kombinaciji z drugimi citokini in ostalimi vrstami zdravljenja raka.

Literatura

1. Aggarwal B. B., Eessalu T. E., Hass P. E.: Characterization of receptors for human tumor necrosis factor and their regulation by γ -interferon. *Nature* 318: 665–667, 1985.
2. Aggarwal B. B., Kohr W. J., Hass P. E., Moffat B., Spencer S. A., Henzel W. J., Bringman T. S., Nedwin G. E., Goeddel D. V., Harkins R. N.: Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization. *J. Biol. Chem.* 260: 2345–2354, 1985.
3. Baglioni C., McCandless S., Tavernier J., Fiers W.: Binding of human tumor necrosis factor to high affinity receptors on HeLa and lymphoblastoid cells sensitive to growth inhibition. *J. Biol. Chem.* 260: 13395–13397, 1985.
4. Balkwill F. R., Lee A., Aldam G., Moodie E., Thomas J. A., Tavernier J., Fiers W.: Human tumor xenografts treated with recombinant human tumor necrosis factor alone or in combination with interferons. *Cancer Res.* 46: 3990–3993, 1986.

5. Bertolini D. R., Nedwin G. E., Bringman T. S., Smith D. D., Mundy G. R.: Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 319: 516–518, 1986.
6. Beutler B., Mahoney J., LeTrang N., Pekala P., Cerami A.: Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin induced RAW 264.7 cells. *J. Exp. Med.* 161: 984–995, 1985.
7. Beutler B., Greenwald D., Hulmes J. D., Chang M., Pan Y. C. E., Mathison J., Ulevitch R., Cerami A.: Identity of tumor necrosis factor and the macrophage secreted factor cachectin. *Nature* 316: 552–554, 1985.
8. Beutler B., Milsark I. W., Krochin N., Cerami A.: Cachectin (tumor necrosis factor; TNF): The molecule responsible for the lethal effect of endotoxin. *Blood* 66: 83 a, 1985.
9. Beutler B., Cerami A.: Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 320: 584–588, 1986.
10. Beutler B., Tkacenko V., Milsark J., Krochin N., Cerami A.: Effect of γ -interferon on cachectin expression by mononuclear phagocytes. *J. Exp. Med.* 164: 1791–1796, 1986.
11. Blick M. B., Sherwin S. A., Rosenblum M. G., Gutterman J. U.: A phase I trial of recombinant tumor necrosis factor (rTNF) in cancer patients. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 5: 14, 1986.
12. Brouchaert P. G. G., Leroux-Roels G. G., Guisez Y., Tavernier J., Fiers W.: In vivo anti-tumor activity of recombinant human and murine TNF, alone and in combination with murine IFN- γ , on a syngeneic murine melanoma. *Int. J. Cancer* 38: 763–769, 1986.
13. Broudy V. C., Kauschansky K., Segal G. M., Harlan J. M., Adamson I. W.: Tumor necrosis factor stimulates human endothelial cells to produce granulocyte/macrophage colony stimulating factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 7467–7471, 1986.
14. Carswell E. A., Old L. J., Kassel R. L., Green S., Fiore N., Williamson B.: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72: 3666–3670, 1975.
15. Chun M., Hoffmann M. K.: Combination immunotherapy of cancer in a mouse model: Synergism between tumor necrosis factor and other defense systems. *Cancer Res.* 47: 115–118, 1987.
16. Chapman P. B., Lester T. J., Casper E. S., Gabrilove J. L., Kempin S., Welt S., Sherwin S., Old L. J., Oettgen H. F.: Phase I study of recombinant tumor necrosis factor (r-TNF). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 5: 231, 1986.
17. Coley W. B.: Treatment of malignant tumors by repeated inoculation of erysipelas: With a report of ten original cases. *Am. J. Med. Sci.* 105: 487–511, 1893.
18. Coley W. B.: Treatment of inoperable malignant tumors with the toxin of erysipelas and the *Bacillus prodigiosus*. *Trans. Am. Surg. Assoc.* 12: 183–212, 1894.
19. Coley W. B.: The treatment of inoperable sarcoma by bacterial toxins (the mixed toxins of the *Streptococcus erysipelatis* and the *Bacillus prodigiosus*). *Proc. R. Soc. Med. Surg. Sec.* 3: 1–48, 1909.
20. Collins T., Lapierre L. A., Fiers W., Strominger J. L., Pobel J. S.: Recombinant human tumor necrosis factor increases mRNA levels and surface expression of HLA-A, B antigens in vascular endothelial cells and

dermal fibroblasts in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 446–450, 1986.

21. Creasey A. A., Reynolds M. T., Laird W.: Cures and partial regression of murine and human tumors by recombinant human tumor necrosis factor. Cancer Res. 46: 5687–5690, 1986.

22. Darzynkiewicz Z., Williamson B., Carswell E. A., Old L. J.: Cell cycle-specific effects of tumor necrosis factor. Cancer Res. 44: 83–90, 1984.

23. Dayer J. M., Beutler B., Cerami A.: Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E-2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. J. Exp. Med. 16: 2163–2168, 1986.

24. Dinarello C. A., Cannon J. G., Wolff S. M., Bernheim H. A., Beutler B., Cerami A., Figari I. S., Palladino M. A., O'Connor J. V.: Recombinant tumor necrosis factor-alpha is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin-1. J. Exp. Med. 163: 1433–1450, 1986.

25. Feinman R., Henriksen-DeStefano D., Tsujimoto M., Vilcek J.: Tumor necrosis factor is an important of tumor cell killing by human monocytes. J. Immunol. 138: 635–640, 1987.

26. Fransen L., Muller R., Marmenout A., Tavernier J., Van der Heyden J., Kawashima E., Chollet A., Tizard R., Van Heuverswyn H., Van Vliet A., Ruyschaert M. R., Fiers W.: Molecular cloning of mouse tumor necrosis factor cDNA and its eukaryotic expression. Nucleic Acids Res. 13: 4417–4429, 1985.

27. Gray P. W., Aggarwal B. B., Benton C. V., Bringham T. S., Henzel W. J., Jarrett J. A., Leung D. W., Moffat B. Ng. P., Svedersky L. P., Palladino M. A., Nedwin G. E.: Cloning and expression of cDNA of human lymphotoxin, a lymphokine with tumor necrosis activity. Nature 312: 721–724, 1984.

28. Green S., Dobrjansky A., Carswell E. A., Kassel R. L., Old L. J., Fiore N., Schwartz M. K.: Partial purification of a serum factor that causes necrosis of the tumors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73: 381–385, 1976.

29. Haranaka K., Satomi N., Sakurai A.: Differences in tumor necrosis factor productive ability among rodents. Br. J. Cancer 50: 471–478, 1984.

30. Haranaka K., Satomi N., Sakurai A.: Antitumor activity of murine tumor necrosis factor (TNF) against transplanted murine tumors and heterotransplanted human tumors in nude mice. Int. J. Cancer 34: 263–267, 1984.

31. Haranaka K., Satomi N., Sakurai A., Nariuchi H.: Purification and partial amino acid sequence of rabbit tumor necrosis factor. Int. J. Cancer 36: 395–400, 1985.

32. Helson L., Green S., Carswell E. A., Old L. J.: Effect of tumor necrosis factor on cultured human melanoma cells. Nature 258: 731–732, 1975.

33. Hiserodt J. C., Granger G. A.: The human lymphotoxin system. J. Reticuloendoth. Soc. 24: 427–438, 1978.

34. Kashiwa H., Wright S. C., Bonavida B.: Regulation of B cell maturation and differentiation. I. Suppression of pokeweed mitogen-induced B cell differentiation by tumor necrosis factor (TNF). J. Immunol. 138: 1383–1390, 1987.

35. Khan A., Pardue A., Aleman C., Dickson J., Pichyankul S., Hill J. M., Hilario R., Hill N. O.: Phase I clinical trial with recombinant tumor necrosis factor. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 5: 226, 1986.

36. Leuderitz O., Galanos C., Lehman V., Nurminen M., Rietschel E. T., Rosenfelder G., Simon M., Westphal O.: Lipid A: Chemical structure and biological activity. J. Infect. Dis. 128: S259–S264, 1973.

37. Mano-Hirano Y., Sato N., Sawasaki Y., Haranaka K., Satomi N., Nariuchi H., Goto T.: Inhibition of tumor induced migration of bovine capillary endothelial cells by mouse and rabbit tumor necrosis factor. JNCI 78: 115–120, 1987.

38. Mannel D. N., Moore R. N., Mergenhagen S. E.: Macrophages as a source of tumoricidal activity (tumor necrotizing factor). Infect. Immunol. 30: 523–530, 1980.

39. Marmenout A., Fransen L., Travernier J., Van der Heyden J., Tizars R., Kawashima E., Shaw A., Johnson M. J., Semon D., Muller R., Ruyschaert M. R., Van Vliet A.: Molecular cloning and expression of human tumor necrosis factor and comparison with mouse tumor necrosis factor. Eur. J. Biochem. 152: 515–522, 1985.

40. Matthews N.: Tumor necrosis factor from the rabbit. II. Production by monocytes. Br. J. Cancer 38: 310–315, 1978.

41. Matthews N., Ryley H. C., Neale M. L.: Tumor necrosis factor from the rabbit. IV. Purification and chemical characterization. Br. J. Cancer 42: 416–422, 1980.

42. Ming W. J., Bersani L., Mantovani A.: Tumor necrosis factor is chemotactic for monocytes and polymorphonuclear leukocytes. J. Immunol. 138: 1469–1474, 1987.

43. Nawroth P. P., Stern D. M.: Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. J. Exp. Med. 163: 740–745, 1986.

44. Nedwig G. E., Naylor S. L., Sakaguchi A. Y., Smith D., Jarrett-Nedwin J., Pennica D., Goeddel D. V., Gray P. W.: Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: Structure, homology and chromosomal localization. Nucleic Acids Res. 13: 6361–6373, 1985.

45. Old L. J., Clarke D. A., Benacerraf B.: Effect of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection on transplanted tumors in the mouse. Nature 184: 291–292, 1959.

46. Patek P. Q., Lin Y., Collins J. L.: Natural cytotoxic cells and tumor necrosis factor activate similar lytic mechanisms. J. Immunol. 138: 1641–1646, 1987.

47. Pennica D., Hayflick J. S., Palladino M. A., Goeddel D. V.: Cloning and expression in E. coli of the cDNA for murine tumor necrosis factor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 6060–6064, 1985.

48. Regenass U., Muller M., Curschellas E., Matter A.: Anti-tumor effects of tumor necrosis factor in combination with chemotherapeutic agents. Int. J. Cancer 39: 266–273, 1987.

49. Rosenau W.: Lymphotoxin: Properties, role and mode of action. Int. J. Immunopharmacol. 3: 1–8, 1981.

50. Rubin B. Y., Anderson S. L., Sullivan S. A., Williamson B. D., Carswell E. A., Old L. J.: Purification and characterization of a human tumor necrosis factor from the LuKII cell line. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 6637–6641, 1985.

51. Ruddle N. H., Powell M. B., Cota B. S.: Lymphotoxin, a biologically relevant model lymphokine. Lymphokine Res. 2: 23–31, 1983.

52. Sato N., Goto T., Haranaka K., Satomi N., Nariuchi H., Mano-Hirano Y., Sawasaki Y.: Action of tumor

- necrosis factor on cultured vascular endothelial cells: Morphologic modulation, growth inhibition, and cytotoxicity. *JNCI* 76: 1113–1121, 1986.
53. Scheurich P., Thoma B., Ucer U., Pfizenmeier K.: Immunoregulatory activity of recombinant human tumor necrosis factor (TNF): Induction of TNF receptors on human T cells and TNF mediated enhancement of T cell responses. *J. Immunol.* 138: 1786–1790, 1987.
54. Shalaby M. R., Aggarwal B. B., Rinderknecht E., Svedersky L. P., Finkle B. S., Palladino M. A.: Activation of human polymorphonuclear neutrophil formations by interferon- and tumor necrosis factors. *J. Immunol.* 135: 2069–2073, 1985.
55. Shear M. J., Turner F. C., Perrault A., Shovelton T.: Chemical treatment of tumors. V. Isolation of the hemorrhage-producing fraction from *Serratia marcescens* (*Bacillus prodigiosus*) culture filtrate. *JNCI* 4: 81–97, 1943.
56. Shirai T., Yamaguchi H., Ito H., Todd C. W., Wallace R. B.: Cloning and expression of the gene for human tumor necrosis factor. *Nature* 31: 803–806, 1985.
57. Sugarman B. J., Aggarwal B. B., Hass P. E., Figari I. S., Palladino M. A., Shepard H. M.: Recombinant human tumor necrosis factor alpha: Effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. *Science* 230: 943–945, 1985.
58. Tsujimoto M., Yip Y. K., Vilcek J.: Tumor necrosis factor: Specific binding and internalization in sensitive and resistant cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 7626–7630, 1985.
59. Urban J. L., Shepard H. M., Rothstein J. L., Sugarman B. J., Schrelber H.: Tumor necrosis factor: A potent effector molecule for tumor cell killing by activated macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 5233–5237, 1986.
60. Vilcek J., Palombella V. J., Henriksen-de Stefano D., Swenson C., Feinman R., Hirai M., Tsujimoto M.: Fibroblast enhancing activity of tumor necrosis factor and its relationship to other polypeptide growth factors. *J. Exp. Med.* 163: 632–643, 1986.
61. Wang A. M., Craesy A. A., Ladner M. B., Lin L. S., Stricker J., Van Arsdell J. N., Yamamoto R., Mark D. F.: Molecular cloning of the complementary DNA for human tumor necrosis factor. *Science* 228: 149–154, 1985.
62. Williamson B. D., Carswell E. A., Rubin B. Y., Pendergast J. S., Old L. J.: Human tumor necrosis factor produced by human B-cell lines: Synergistic cytotoxic interaction with human interferon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 5397–5401, 1983.
63. Yamamoto A., Williamson B. D., Carswell E. A., Fiore N., Old L. J.: In Homma J. Y., Kanegasaki S., Luederitz O., Shiba T., Westphal O. (eds): *Bacterial endotoxin-Chemical, Biological and clinical aspects.* pp223–234, Basel, Verlag Chemie, 1984.
64. Zbar B., Bernstein I. D., Rapp H. J.: Suppression of tumor growth at the site of infection with living *Bacillus Calmette Guerin*. *JNCI* 46: 831–839, 1971.

Naslov avtorja: mag. Gregor Serša, Onkološki inštitut, Zaloška c. 2, 61000 Ljubljana, Jugoslavija.

**PRIPREMA TL DOZIMETARA ZA KONTROLNA MERENJA
RADIOTERAPIJSKOG AKCELERATORA**

**PREPARING OF TL DOSIMETERS FOR THE BEAM CONTROL OF ACCELERATORS
USED IN RADIOTHERAPY**

Andrić S.

Abstract – The first results of beam control which have been obtained during irradiation of patients with 8 MeV X SL 75-20 accelerator, have been shown.

The control has been performed with LiF TL dosimeters, installed in small build-up holders, positioned at the patients skin in the middle of the field size.

The procedures both of preparation of LiF TL dosimeters (thermal procedures and calibration with gamma rays ^{60}Co), and experience during beam control with the patients, as well as with anatomical phantom, are displayed.

Satisfied error interval, as well as possibilities to avoid the complications which can be caused both with technical and human error during the realisation of the treatment, are pointed out in the conclusion.

UDC: 615.849.5

Key words: radiotherapy-methods, radiotherapy dosage, gamma rays

Orig. sci. paper

Radiol. jugosl. 21(3) 267–270, 1987

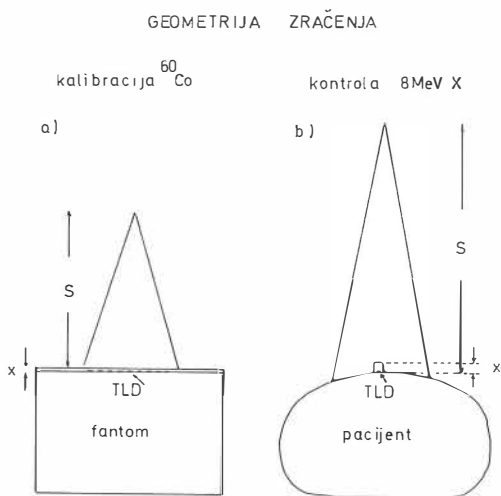
Uvod – Radioterapijski ishod u velikoj meri zavisi od stabilnosti rada akceleratorskog uređaja i reproduktivnog, preciznog sprovođenja plana zračenja. Dosadašnje iskustvo ukazalo je na četiri osnovna izvora greške i to: subjektivnu grešku prouzrokovanu nepažnjom ili nerazumevanjem, instrumentalnu grešku prouzrokovanu mehaničkim ili električnim promenama, slučajnu grešku usled nepoznatih ili nekontrolisanih uslova i procedura koje omogućavaju planiranje i primenu zračne terapije i sistematsku grešku u toku ostvarivanja i realizacije zračnog plana (4).

Savremena radioterapija danas je nezamisliva bez dozimetrije in vivo u toku zračnog tretmana, koja ima direktan cilj da, praćenjem stabilnosti rada akceleratora i reproduktivnih uslova zračenja, isključi većinu mogućih grešaka (11). Jedna od veoma rasprostranjenih metoda dozimetrije in vivo, u kontroli primarno definisanog kvaliteta zračnog snopa (energija, profil polja, output) je TLD koja i pored relativnog karaktera metode, posebnih procedura pripreme dozimetara i obrade rezultata, ima prednosti nad ostalim vrstama dozimetara (jonizaciona komora, poluprovodnički detektor) zbog povoljnih karakteristika termoluminiscentnog materijala (radiotransparentnost) i lakog rukovanja (2, 3, 8). Primena

TLD je uslovljena pratećim adekvatnim kalibracionim postupcima, kao i strogo kontrolisanim termalnim uslovima rada, što u dobro postavljenoj metodi ne predstavlja problem. Iako su merenja sa TLD u opsegu greške daleko veće od greške merenja sa jonizacionom komorom, njihova rutinska primena u kontroli zračnih polja ima poseban značaj u otklanjanju subjektivne greške prilikom pozicioniranja pacijenta, za koju se smatra da predstavlja procentualno najveći izvor grešaka (7).

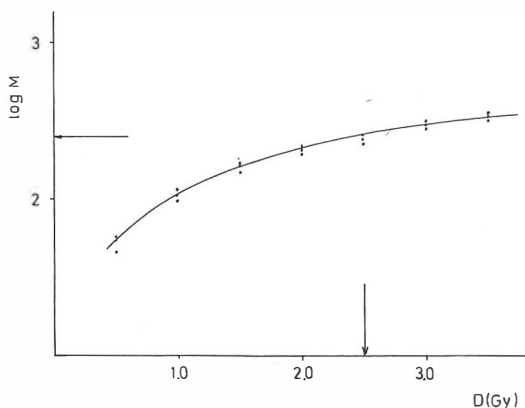
Materijal i metode – U kontroli zračnih polja 8 MeV X na SL 75-20 akceleratoru korišćeni su LiF TL dozimetri na PTFE (politrihlorofluoroetilen), obogaćeni sa 30 % Mg aktivatora, od proizvođača Pitman Limited, Toledo.

Dozimetri su prethodno podvrgnuti termalnom postupku (a, b na slici 3), izvršeno je očitavanje osnovnog signala uz ponavljanje termalnog postupka (c, d na slici 3) do konstantnog očitavanja. Na taj način su formirane serije TL dozimetara sa istim očitavanjem. Potom je izvršena kalibracija serije dozimetara, na TCT uređaju Instituta za onkologiju u Beogradu, u geometriji zračenja a) na slici 1 pod uslovima: veličina zračnog polja 11 × 16 cm, položaj dozimetara na



Slika 1 – Geometrija zračenja TL dozimetara: a) prilikom kalibracije na TCT u fantomu ($x = 0,4$ cm, $S = 55$ cm); b) prilikom kontrole u toku zračenja pacijenata na akceleratoru u build-up fantomu ($x = 1,5$ cm, $S = 100$ cm)

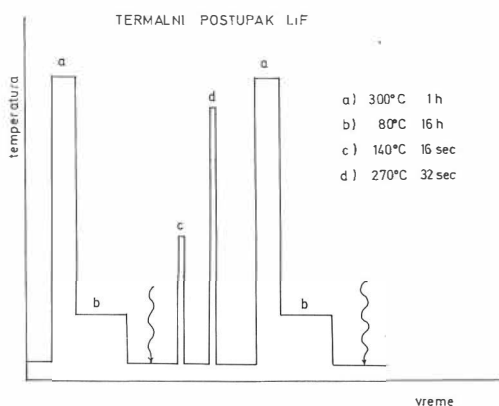
Fig. 1 – Geometry of TLD irradiation during calibration with X rays ^{60}Co ($x = 0.4$ cm, $S = 55$ cm) and during routine controle of patient treatment ($x = 1.5$ cm, $S = 100$ cm)



Slika 2 – Određivanje zavisnosti čitanja instrumenta (M) u funkciji doze zračenja TL dozimetara

Fig. 2 – Determination of instrument reading (M) dependance from irradiated dose of TLD

dubini ekvilibrijuma $x = 0,4$ cm u fantomu od pleksiglasa, fokusno-kožna distanca $S = 55$ cm i output ^{60}Co uređaja $D/t = 1.2969\text{Gy}/\text{min}$. Kalibraciona serija od 20 dozimetara ozračena je dozom $D_c = 2,5$ Gy koja je odabrana u prethodnom postupku zračenja, pod istim uslovima, po tri TLD u opsegu od $0,5\text{--}3,5$ Gy (slika 2).



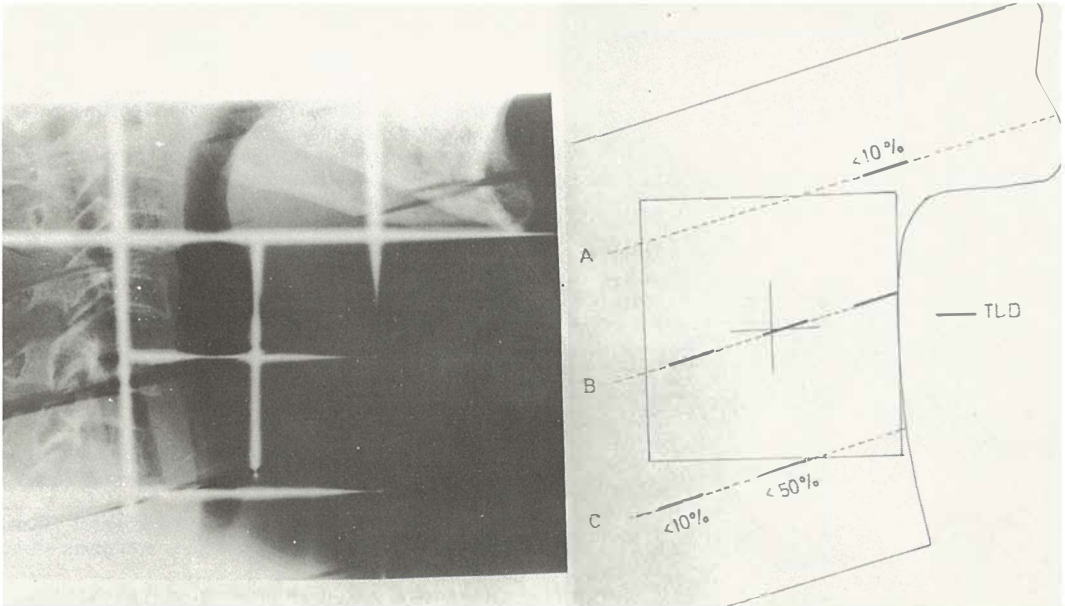
Slika 3 – Termalni ciklusi poništavanja (a, b) i očitavanja (c, d) signala

Fig. 3 – Thermal procedures during signal annulling (a, b) and reading (b, c)

U toku kontrole zračnih polja na akceleratoru, LiF TL dozimetri (oblika diska, prečnika $0,12$ cm) su postavljeni u centar zračnog polja (geometrija b na slici 1), na kožu pacijenta zajedno sa build-up nosačem od pleksiglasa ($x = 1,5$ cm). Dozimetri su takođe korišćeni u segmentu vrata anatomske Alderson fantoma u cilju eksperimentalne verifikacije distribucije doze zračenja jednog direktnog polja veličine 5×5 cm, $S = 100$ cm, sa 8 MeV X na SL 75-20 akceleratora. Na slici 4 je prikazan snimak sa simulatora načinjen prilikom pozicioniranja zračnog polja na segmentu vrata, i šematski prikaz sagitalne ravni sa položajem TL dozimetara između segmenta A, B, C.

Diskusija – Rezultati očitavanja iz kalibracione serije od 20 dozimetara prikazani su u tabeli 1 sa standardnom devijacijom pojedinačnog merenja $\delta (M_c)$ i srednje vrednosti $\delta (\bar{M}_c)$. Podešavanje senzitivnosti instrumenta izvršeno je prilikom očitavanja 7 dozimetara iz serije, a faktor senzitivnosti, koji je korišćen u interpretaciji rezultata, određen je na osnovu srednje vrednosti merenja; $f_s = D_c/M_c = 0,958$.

U toku prvobitnih kontrola zračnih polja prilikom tretmana 50 pacijenata postavljana su po dva dozimetra u build-up nosač a razlika u očitavanju signala oba dozimetra nije prelazila $\pm 3\%$, dok je prosečna razlika između srednje očitane i zadate vrednosti bila u okviru $\pm 5\text{--}6\%$. Opseg greške se može smatrati zadovoljavajućim sa aspekta radioterapijske potrebe za kontrolom subjektivnih i tehničkih uslova rada sa pacijen-



Slika 4 – Sagitalni presek segmenta vrata Aldersonovog fantoma: snimak na simulatoru i šematski prikaz pozicije TLD

Fig. 4 – Sagittal cross section of Alderson phantom segment: X ray from simulator and shematic review

tima, kao i sa aspekta relativnog karaktera samometode. Posle korišćenja dozimetri se podvrgavaju ponovnom termalnom ciklusu (a, b) i povremenoj rekalkibraciji serije dozimetara sa Farmer 0,6 ccm jonizacionom komorom sa 8 MeV X na SL 75-20 akceleratoru (korišćenje TL dozimetara za visokoenergetske elektrone zahteva poseban kalibracioni pristup) (1, 10).

U toku termalnog procesa a, b vrši se anuliranje signala dozimetra a rekalkibracija se vrši radi kontrole faktora senzitivnosti instrumenta i praćenja reproduktivnosti procesa ekscitacije u dozimetru. Pokazalo se je da je rad sa serijama dozimetara veoma pogodan i dovoljno pouzdan, svi dozimetri iz serije treba da budu u podjednaku optičaju radi bliske termalne istorije svakog od njih i obeleženi radi identifikacije i svrstanja u serije.

Na slici 5 je dat transversalni presek segmenta A, B, C Aldersonovog fantoma sa distribucijom doze u centralnom delu (B), prema kompjuteru za izodozno planiranje, i tačkasto označenim položajima centra TL dozimetra, čije očitane vrednosti merenja posle zračenja direktnim poljem prelaze $\pm 10\%$ procentno izražene vrednosti doze od susednih izodoznih linija. Razlog ovakvom odstupanju je dimenzija dozimetra ($r = 0,12$ cm) i izodozni gradijent zračnog snopa.

Br.	M_c	i	i^2
1	246	-15	225
2	260	-1	1
3	266	+5	25
4	278	+17	289
5	254	-7	49
6	250	-11	121
7	270	+9	81
8	261	0	0
9	250	-11	121
10	269	+8	64
11	277	+16	256
12	272	+11	121
13	238	-23	529
zbir:	3391	0	1882

$\bar{M}_c = 261$

Tabela 1 – Rezultati očitavanja TL signala kalibracione serije dozimetara sa standardnom devijacijom pojedinačnog merenja i srednje vrednosti

Table 1 – Results of instrument reading of TLD signals from calibration series; standard deviation of single and average value

$$= \pm \sqrt{\frac{\sum \Delta i^2}{n}} = \pm \sqrt{145}$$

$$= \pm 12$$

$$s_s = \pm \sqrt{\frac{\sum \Delta i^2}{n^2}} = \pm \sqrt{11}$$

$$s = \pm 3.3$$

Sažetak

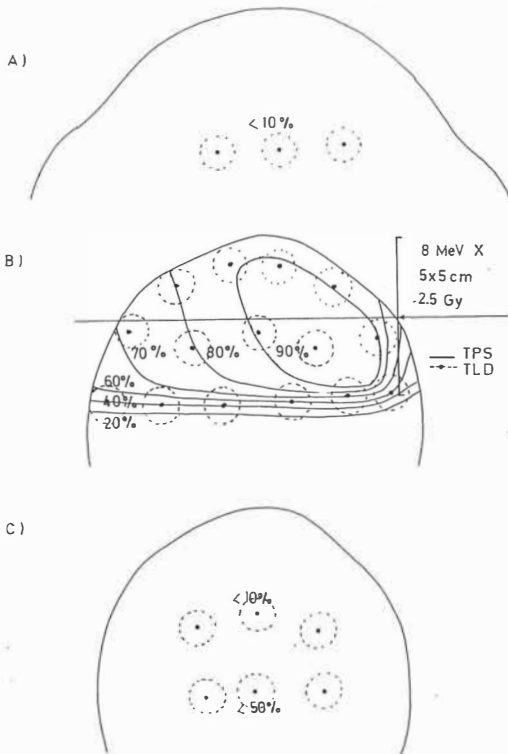
U radu su prikazani prvi rezultati kontrole zračnih polja vršene u toku zračenja pacijenata sa 8 MeV X na SL 75-20 akceleratoru. Kontrola je vršena sa LiF TL dozimetrima u build-up nosaču, koji su postavljani na kožu pacijenta u centar zračnog polja.

Prikazan je postupak pripreme LiF TL dozimetara (termalna obrada i kalibracija u snopu gama zračenja ^{60}Co) iskustva prilikom kontrole zračnih polja kao i korišćenja u anatomskom fantomu.

U zaključku je istaknut zadovoljavajući opseg greške TLD metode kao i mogućnost izbegavanja komplikacija koje mogu biti prouzrokovane tehničkom i subjektivnom greškom u toku realizacije zračnog tretmana na linearnom akceleratoru.

Literatura

1. Bagne F., A Comprehensive Study of LiF TL response to High Energy Photons and Electrons. *Radiology* 123, 753–760, 1977.
2. Gollnick D. A.: *Experimental Radiological Health Physics*. California State University, Los Angeles, Pergamon Press, 1978.
3. Greening J. R.: *Fundamentals of Radiation Dosimetry*. Univ. of Edinburg, Adam Hilger LTD, Bristol, 124–128, 1981.
4. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements): *Determination of Absorbed Dose in Patient Irradiated by Beams of X or Gamma Rays in Radiotherapy Procedures*. Rep. 24, 1976.
5. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements): *Measurement of Absorbed Dose in Phantom Irradiated by a single Beam X or Gamma Rays*. Rep. 23, 1973.
6. Lindskoug B.: *Development and Use of Thermoluminescence Dosimetry System – Automation of Equipment and Procedures*. Thesis, Göteborg, 1974.
7. Michael R.: *Human Errors in Radiotherapy Treatment*. V Europ. Congr. of Radiol. Bordo, 1983.
8. McKinlay A. F.: *Thermoluminescence Dosimetry*. Med. Phys. Handboks Adam Hilger LTD, Bristol, 29–58, 1981.
9. Ponnuni K., Kartha M., Chung-Bin A., Wachtor T., Hendrickson F. R.: *Accuracy in Radiotherapy Treatment*. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. vol 2, 797–799, 1977.
10. Rudèn B. I.: *Some Application of Thermoluminescence Dosimetry in Medical and Health Physics*. Thesis, Stockholm, 1975.
11. Rudèn B. I., Bengtsson L. G.: *Accuracy of Megavolt Radiation Dosimetry Using Thermoluminescent Lithium Fluoride*. Acta Rad. Ther. Phys. Biol. 16, 151–176, 1977.



Slika 5 – Transverzalni šematski prikaz kontura segmenata A, B, C sa izodoznim planom u centralnom delu snopa

Fig. 5 – Transfersal schematic cross section of segment contours A, B, C with the isodose plan in the central part of the beam

Iz tog razloga dozimetri oblika diska ne zadovoljavaju potrebe eksperimentalne potvrde distribucije doze u anatomskom fantomu.

Zaključak – TLD metoda rutinske kontrole kvaliteta zračnog snopa u toku tretmana pacijenata, je relativna, veoma indikativna metoda koja omogućava suzbijanje osnovnih izvora grešaka. LiF TL dozimetri, koji su korišćeni u radu, imaju veoma povoljne karakteristike: reproduktivnost rezultata, slabo promenjenu senziitivnost u toku ponavljanja termalnih ciklusa, lako rukovanje, neosetljivost na uobičajen mehanički tretman, radiotransparentnost itd., koje su veoma značajne u svakodnevnoj praksi.

Sasvim je sigurno da dnevne rutinske kontrole u toku zračenja pacijenata imaju veoma značajnu ulogu u smislu očuvanja potrebnog stepena tačnosti i reproduktivnosti, naročito sa aspekta kontrole subjektivne greške.

Adresa autora: Svetlana Andrić, dr sci., Institut za radiologiju VMA, Crnotravska bb, 11000 Beograd.

RAČUNALNIŠKA TOMOGRAFIJA IN STAGING RAKA PROSTATE
COMPUTED TOMOGRAPHY AND STAGING OF PROSTATIC CANCER

Brenčič E.

Abstract – Prostatic cancer is predominantly the disease of aged and old patients. CT examination of abdomen and pelvic can be valuable in the evaluation of prostatic cancer. In those cases where prostatic cancer was proved by rectal examination, citological, cytological, hystological punction and laboratory tests, CT examination enables tumour classification after UICC and staging. CT is succesful in identifying the progressing illness and in planning and assesment of the therapy.

UDC: 616.68-006.6-073.756.8

Key words: testicular neoplasms, tomography x-ray computed

Case report

Radiol. Jugosl. 21(3) 271–275, 1987

Uvod – Rak prostate je pogosta novotvorba. Bolezen se pojavlja pri starejših in starih moških. Redki primeri so opisani pri mlajših moških, kjer je potek obolenja hitrejši in bolj malignen. Ne glede na starost je obolevanje za tem rakom po svetu različno. Jugoslavija kot celota sodi med države z nižjim koeficientom umrljivosti (10,6/100.000). Umrljivost je večja v republikah z višjim odstotkom starih ljudi (10).

Rak prostate se v večini primerov pojavlja v zunanjem delu žleze, ki je pod vplivom androgenov. Adenokarcinom prostate predstavlja 95 % vseh tumorjev v tem organu. Transicocelularni in planucelularni karcinom v prostati sta redka, prav tako mezenhimski tumorji (6).

Za uspešno zdravljenje raka prostate in zmanjšanje odstotka smrtnosti med moško populacijo je potreben pravilen izbor potrebnih diagnostičnih možnosti.

Za diagnozo raka prostate je potreben dober rektalni pregled, kateremu sledi citološka in histološka biopsija z laboratorijskimi preiskavami. Razširjenost bolezni v skeletu, pljučih in bezgavkah ugotavljamo z rentgenskimi preiskavnimi metodami.

Posebno mesto v diagnostiki raka prostate imajo bipedalna limfografija, ultrasonografija (UZ) prostate ter računalniška tomografija (CT) z aspiracijsko biopsijo pod UZ, CT in limfografijo če je potrebno.

Bolniki in metoda – Naša serija bolnikov je majhna. Zajema petnajst bolnikov v starosti od

52–89 let s histološko dokazanim rakom prostate.

Pri vseh bolnikih je bil napravljen rektalni pregled s citološko in histološko punkcijo ter laboratorijskimi preiskavami.

Od rentgenskih preiskav so bile napravljene slika pljuč, intravenozna urografija, limfografija v nekaterih primerih. Pri sumu na metastaze v skeletu še scintigrafija.

CT preiskave so bile napravljene na Siemensovem Somatomu 2.

Preiskave so zajele abdomen od ksifoida do dna male medenice.

S programom B z debelino reza 8 mm in pomikom mize 16 mm smo preiskali abdomen od ksifoida do medenice.

S programom C z debelino reza 8 mm in pomikom mize 8 mm smo preiskali predel medenice.

V nejasnih primerih smo uporabili program »free choice« za kasnejšo sagitalno in koronarno rekonstrukcijo. Uro in pol pred preiskavo so bolniki dobili od 500–600 ml peroralnega kontrastnega sredstva (Gastrografina) za prikaz črevesnih vijug.

Preiskava je bila napravljena s polnim sečnim mehurjem. Intravenozno kontrastno sredstvo je bilo uporabljeno le pri nekaterih bolnikih.

V naši seriji bolnikov smo ocenjevali velikost, obliko, gostoto parenhima prostate ter debelino maščobne plasti periprostatičnega maščobnega tkiva. Posebno pozornost smo posvetili vredno-

tenju kota med normalno steno sečnega mehurja in vasikulami seminalis (2).

Bezgavke v abdomnu večje od 1 cm in 1,5 cm v medenici so predstavljale patološko povečane bezgavke.

Rezultate CT preiskave smo uskladili s klasifikacijo tumorjev, ki jih priporoča UICC 1978 (13) – tabela 1.

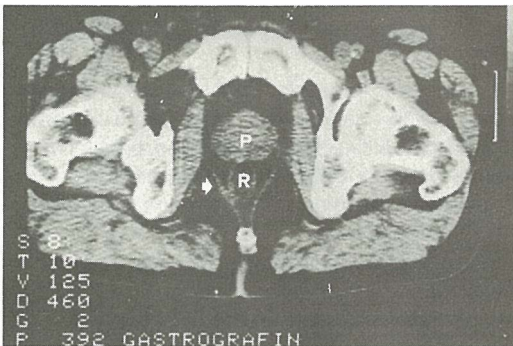
Tis	tumor in situ tumour in situ
T ₀	incidentni tumor, tumor se ne tipa incidental, no tumour palpable
T ₁	inkapsuliran tumor, obdan z normalno žlezo incapsular tumor surrounded by normal gland
T ₂	tumor omejen na žlezo, nodularna deformacija konture, vesikule seminalis niso zajete tumour confined to the gland, nodule deforming contour but seminal vesicle not involved
T ₃	tumor se širi prek kapsule, ± zajetje vesikul seminalis tumour extending beyond the capsule ± involvement of seminal vesicle
T ₄	fiksacija oziroma infiltracija tumorja v sosednje organe tumour fixed or infiltrating neighbourig structures

Tabela 1 – TNM klasifikacija raka prostate (T stadij) – UICC 1978

Table 1 – TNM classification of prostatic tumour (T staging) – UICC 1978

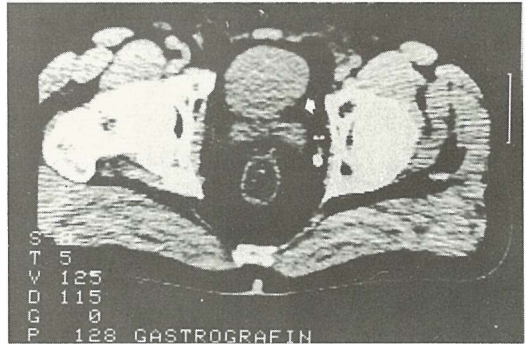
CT kriterij za TNM staging – Novejši računalniški tomogrami omogočajo veliko ločljivost posameznih struktur v mali medenici.

Normalna prostata je ostro omejena, solidna zgostitev tkiva, obdana s periprostatico plastjo maščobnega tkiva. Okolne strukture kot so: levator ani, rektum in vesikule seminalis se v normalnih pogojih dobro ločijo (slika 1 a, b).



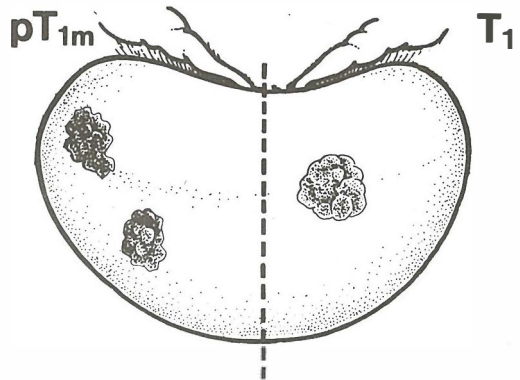
Slika 1 a – CT slika normalne prostate (P), levator ani (puščica), rectum (R)

Fig. 1 a – CT scan of normal prostate gland (P) levator ani (arrowed) rectum (R)



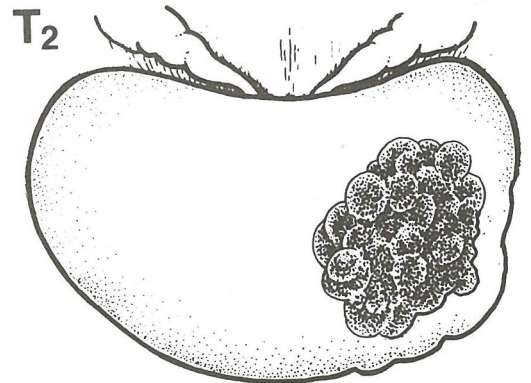
Slika 1 b – Normalen kot med sečnim mehurjem in vesikulami seminalis (puščica)

Fig. 1 b – Normal angel between bladder and seminal vesicle (arrowed)



Slika 2 – Tumor prostate stadij T₁ – fokalni, singularen ali multipel

Fig. 2 – Prostatic tumour stage T₁ – focal, singel or multiple



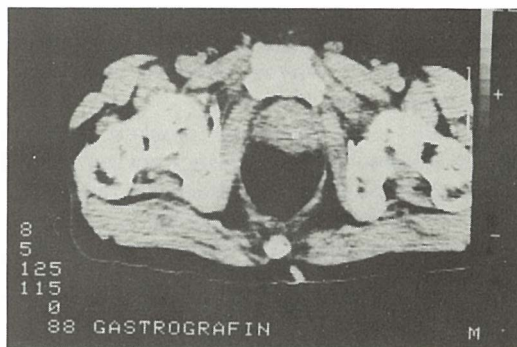
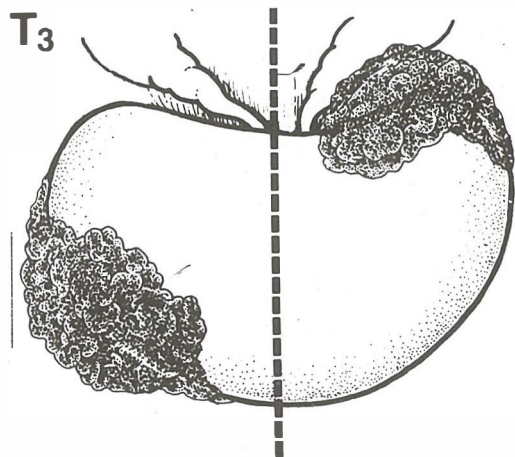
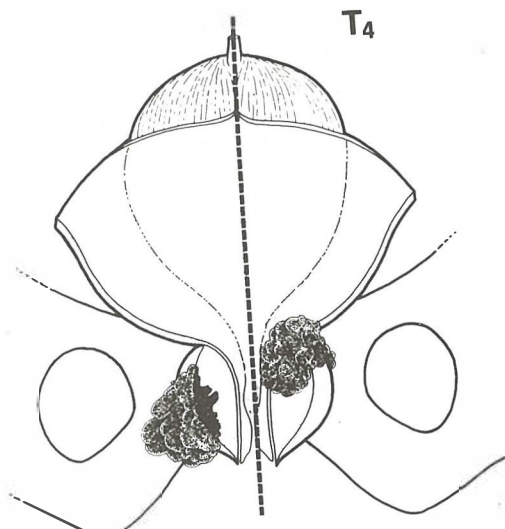
Slika 3 – Tumor prostate stadij T₂ – tumor omejen na žlezo

Fig. 3 – Prostatic tumour stage T₂ – tumour confined to the gland



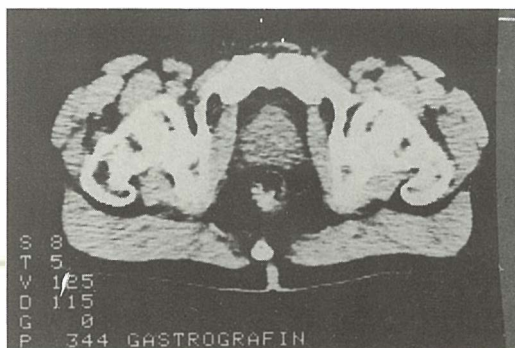
Slika 4 – Tumor prostate stadij T₂ – tumor povzroča asimetrijo

Fig. 4 – Prostatic tumour stage T₂ – with deforming contour



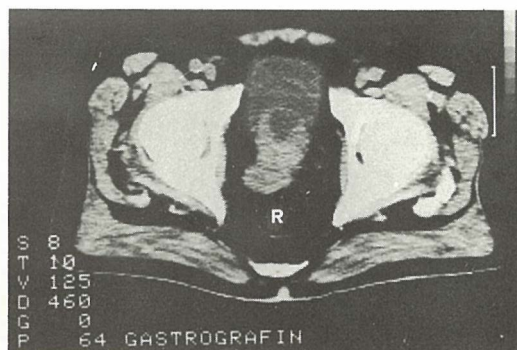
Slika 6 a, b – Tumor prostate stadij T₄ – fiksacija in infiltracija tumorja v okolico

Fig. 6 a, b – Prostatic tumour stage T₄ – tumour fixed or infiltrating neighbourng structures



Slika 5 a, b – Tumor prostate stadij T₃ – tumor se širi prek kapsule

Fig. 5 a, b – Prostatic tumour stage T₃ – tumour extending beyond the capsule



Slika 7 – Tumor prostate stadij T₄ – tumor z infiltracijo v vesicule seminalis in prizadetostjo rectuma (R)

Fig. 7 – Prostatic tumour stage T₄ – tumour with infiltration into seminal vesicle and involvement of the rectum (R)

T stadij – Klasifikacija raka prostate po UICC omogoča staging.

CT preiskava prostate ne razlikuje hipertrofije, prostatitisa in tumor od normalnega tkiva na osnovi merjenja gostote (12).

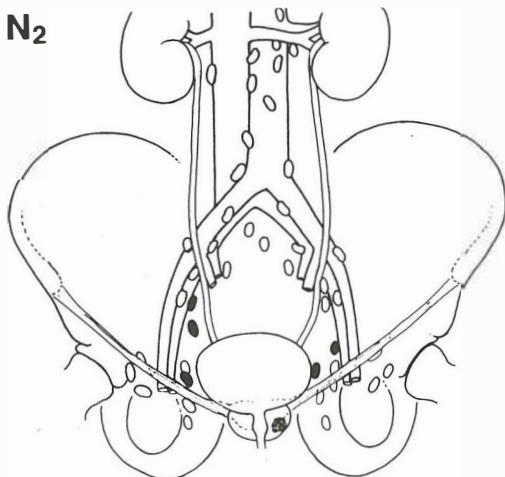
Majhne tumorje v žlezi stadij T₁ (slika 2) oziroma noduse, ki ne deformirajo površine žleze stadij T₂ (slika 3) CT preiskava ne odkrije. Včasih v stadiju T₂ ko je tumor večji in že deformira žlezo prikaže CT preiskava asimetrijo (slika 4).

Tumor prostate v napredovalem stadiju, ko se širi preko kapsule je stadij T₃ (slika 5 a, b). CT preiskava prikaže širjenje tkiva. V tem primeru je plast periprostatičnega maščobnega tkiva zmanjšana, lateralna stena medenice je še neprizadeta.

Velikokrat se je pri CT preiskavi težko odločiti ali gre za stadij T₂ ali zgodnji stadij T₃ (1). Prikaz širjenja tumorske mase v okolico v predel medenične stene – v. m. obturator internus predstavlja stadij T₄ (slika 6 a, b). V stadij T₄ spadajo primeri širjenja tumorja v vesikule seminalis, sečni mehur in rektum (slika 7).

N stadij – Če želimo rak prostate pravilno zdraviti moramo ugotoviti, če se je bolezen razširila na regionalne in juksta regionalne bezgavke (slika 8 a, b). Bezgavke v abdomnu in medenici so pogoste pri bolnikih z napredovalim rakom prostate.

Uspešnost CT preiskave pri odkrivanju bezgavk je približno 70 % z visokim procentom specifičnosti, vendar 30 % napačno negativna (4, 14).

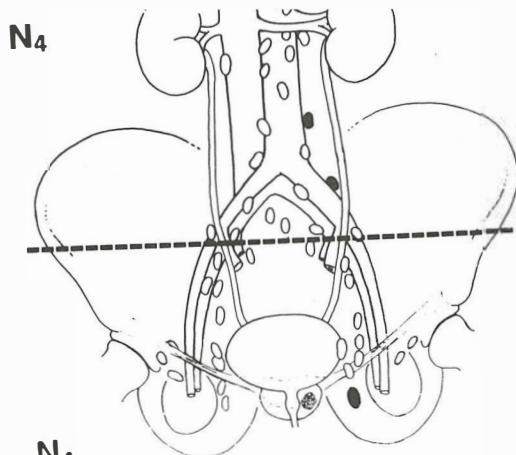


Slika 8 a – Prikaz več regionalnih bezgavk
Fig. 8 a – Involvement of multiple regional lymph nodes

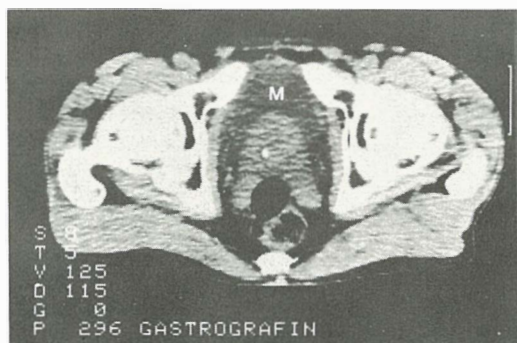
M stadij – CT preiskava omogoča prikaz oddaljenih metastaz zlasti pri bolnikih, pri katerih so povišane vrednosti alkalne in kisle fosfataze ter težijo o bolečinah.

Zaključek – Starejša literatura opisuje omejene možnosti staginga pri raku prostate (3, 5, 11), ker je bilo s CT težko ločiti normalni parenhim prostate od tumorja in ugotoviti širjenje procesa v okolico. Z izpopolnjeno aparaturo ter uporabo sagitalne in koronarne rekonstrukcije omogoča CT prikaz bolezenskega procesa, predvsem širjenje v okolico, prisotnost bezgavk in eventualne oddaljene metastaze.

CT preiskava ne odkrije raka prostate v stadiju T₁ in T₂ razen stadij T₂, ko tumor že deformira žlezo in povzroča asimetrijo. CT odkrije širjenje tumorja superiorno ali anteriorno nad



Slika 8 b – Prikaz juksta regionalnih bezgavk
Fig. 8 b – Involvement of juxta – regional lymph nodes



Slika 9 – Tumor prostate, ki daje intraluminalno maso v sečnem mehurju (M)
Fig. 9 – Prostatic tumour simulating an intraluminal mass in bladder (M)

mestom, ki se ga še da palpirati pri rektalnem pregledu.

V stadiju T₃ in T₄ ko tumor infiltrativno raste v okolico je CT preiskava optimalna.

V primeru bolezenskega procesa okolnih organov (sečni mehur, uretra) naletimo pri CT preiskavi na določene težave, ker težko izključimo prizadetost prostate zaradi bolezenskega primera vnetje oziroma maligne narave.

Določitev infiltrativne rasti raka prostate v dno sečnega mehurja predstavlja drug problem. Tumor lahko zaradi svoje velikosti dvigne bazo sečnega mehurja. Tako povečana prostata simulira intraluminalno maso (slika 9). V primerjavi z limfografijo so rezultati CT preiskave pri iskanju prizadetosti bezgavk podobni. Pri iskanju mikroskopskih sprememb v bezgavkah normalne velikosti je CT preiskava neuspešna, vendar uspešno prikaže povečane obturatorne in notranje iliakalne bezgavke (1).

CT preiskava lahko nadomesti limfografijo pri ugotavljanju povečanih bezgavk v medenici. Upoštevati moramo, da je limfografija časovno zahtevna z določenim procentom komplikacij (5).

Pod kontrolo CT je možna punkcija povečanih bezgavk za citološko preiskavo (7).

CT preiskava bolnikov z rakom prostate je koristna pri načrtovanju obsevanja in kontroli uspešnosti terapije (1, 8, 9).

V naši seriji petnajstih bolnikov smo ugotovili pri CT preiskavi enake rezultate, ki se vključujejo v skupino podatkov objavljenih v novejši literaturi. Kljub majhni seriji pregledanih bolnikov smo ugotovili, da je CT preiskava raka prostate v primeru klasifikacije tumorjev po UICC in staginga za pravilno zdravljenje teh bolnikov koristna metoda.

Mnogokrat se pojavijo razlike med rezultati kliničnega, fizikalnega in CT pregleda. Za optimalno načrtovanje terapije moramo uskladiti rezultate vseh preiskovalnih metod.

Povzetek

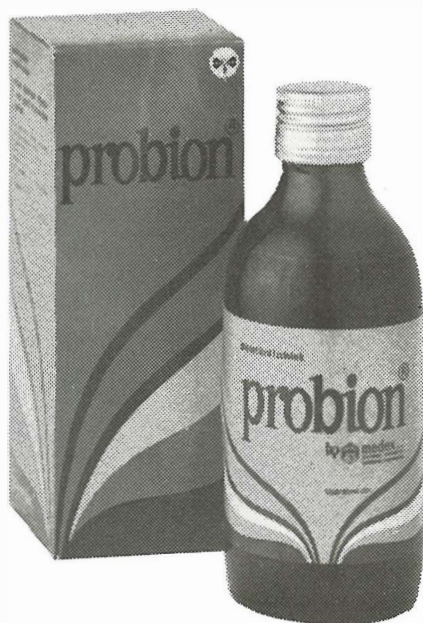
Rak prostate je bolezen starejših in starih moških. CT preiskava abdominalna in medenice je v primeru raka prostate koristna metoda. CT preiskava bolnikov, pri katerih je dokazan rak prostate z rektalnim pregledom, citološko ali histološko punkcijo in laboratorijskimi preiskavami daje možnost klasifikacije tumorjev po UICC in staging. CT daje ugodne rezultate pri iskanju razširjenosti obolenja, planiranju in zasledovanju uspešnosti terapije.

Literatura

1. Dobbs H. J., Husband J. E.: The role of CT in the staging and radiotherapy planning of prostatic tumours. *The British Journal of Radiology*. 58: 429–436, 1985.
2. Emory T. H., Reinke D. B., Hill A. L., Lange P. H.: Use of CT to Reduce Understaging in Prostatic Cancer: Comparison with Conventional Staging Techniques. *AJR* 141: 351–354, 1983.
3. Galimbu M., Morales P., Al-Askari S., Shulman Y.: CAT Scanning in staging of prostatic cancer. *Urology XVIII*. (3) 305–308, 1981.
4. Huben R. P., Murphy G. P.: Prostate Cancer: An Update. *CA-A Cancer Journal for clinicians*. 36 (5) 274–293, 1986.
5. Levitt R. G., Sagel S. S., Stanley R. S. et al: Computed tomography of the pelvis. *Semin. Roentgenol* 13: 193–200, 1978.
6. Mašera A., Ovčak Z.: Prostata. Patologija sečnih poti in moškega spolovila. *Med. razgl. Supl.* 20–11, 1–124, 1981.
7. Morgan C. L., Calcins R. F., Cavalcanti E. J.: Computed tomography in the evaluation, staging and therapy of carcinoma of the bladder and prostate. *Radiology* 140: 751–761, 1981.
8. Pilepich M. P., Perez C. A., Prasad S. C.: Computed tomography in definitive radiotherapy of prostatic carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 6: 923–926, 1980.
9. Pilepich M. P., Prasad S. C., Perez C. A.: Computed tomography in definitive radiotherapy of prostatic carcinoma, part 2: Definition of target volume. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 8: 235–240, 1982.
10. Pompe – Kirn V., Primic – Zakelj M.: Epidemiološke značilnosti pojavljanja prostate. Rak prostate (5. podiplomski izobraževalni dan iz klinične onkologije), Onkološki inštitut Ljubljana, 1985.
11. Price J. M., Davidson A. J.: Computed tomography in the evaluation of the suspected carcinomatous prostate. *Urologic Radiology* 1: 39–42, 1979.
12. Shankar Giri P. G., Walsh J. W., Hazra T. A., Texter J. H., Koontz W. W.: Role of Computed Tomography in the evaluation and Management of carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 8 (2): 283–287, 1982.
13. TNM – Atlas: Illustrated guide to the Classification of Malignant Tumours. Springer – Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1982.
14. Winkler C. F., Dunnick N. R., Eddy J., Newman R. D., Ihde D. C.: Computed tomography of the abdomen and pelvis: Documentation of tumour response and progressions in disseminated prostate cancer. *Medical and Pediatric Oncology* 14: 20–25, 1986.

Naslov avtorja: Asist. dr. Brenčič Erika, Inštitut za rentgenologijo, UKC, Ljubljana, Zaloška 7.

**S probionom MOČNEJŠI OD
TEŽAV, KI JIM KDAJ PA KDAJ
NIHČE NE MORE UITI**



*V spopadu z utrujenostjo, brezvoljnostjo, pomanjkanjem apetita in podobnimi tegobami je **PROBION** zaveznik, ki spoštuje pravila igre. **PROBION** je pripravljen iz medenega sirupa, obogatenega s čebeljimi pridelki. Posebnost tega novega **MEDEXOVEGA** izdelka je, da vsebuje olje pšeničnih kalčkov.*

PROBION je namenjen vsem generacijam za premagovanje težav našega vsakdanjika.

hp medex p.o.
Ljubljana, Jugoslavija

**RAČUNALNIŠKA TOMOGRAFIJA ABDOMNA IN MEDIASTINUMA
PRI WHIPPLOVI BOLEZNI**

**ABDOMINAL AND MEDIASTINAL COMPUTED TOMOGRAPHY
IN WHIPPLE'S DISEASE**

Brenčič E.

Abstract – The paper describes the case of a 47-year old patient with clinically typical course of the Whipple disease. The CT examination confirmed both small intestine involvement and extraintestinal form with enlarged and fatty altered lymph nodes; the latter are difficult to identify by conventional radiographic techniques.

UDC: 616.34-008.8-073.756.8

Key words: lipodystrophy intestinal, tomography x-ray computed, abdomen, mediastinum

Case report

Radiol. Jugosl. 21(3) 277–280, 1987

Uvod – Whippleova bolezen je redko kronično, sistemsko obolenje, ki ga spremlja prodramalna faza kot izguba teže, povišana temperatura in utrujenost ter migrantne artralgie ali artritis. Ti znaki so nespecifični in ne pripomorejo k zgodnji diagnozi obolenja.

Kasneje se obolenje lahko manifestira s prizadetostjo tankega črevesja, kjer je vodilni simptom diareja, izguba teže ter v ekstraintestinalni obliki z intraabdominalno limfadenopatijo in sakroileitisom (6).

Za diagnozo Whippleove bolezni je potreben histološki pregled biopsičnega materiala odvzetega v tankem črevesju, ki daje spremembe v lamini propriji s PAS pozitivnimi celicami. Elektronski mikroskop prikaže v tem primeru »bacilu« podobna telesa.

V primeru bolnika z Whippleovo boleznijo preiskava z računalniško tomografijo (CT) prikaže tako intestinalno in ekstraintestinalno manifestacijo tega obolenja.

Primer – 47-letni bolnik je bil sprejet na Gastro interno kliniko zaradi napenjanja trebuha in sindropenične anemije. Pred enim letom je bil sprejet v bolnico zaradi opredelitive 6 let trajajočih migrantnih artritsov in artralgi ter povišane sedimentacije. Takrat niso našli zanesljivih znakov za nobeno od revmatoloških obolenj. Klinični pregled in rentgenogrami prizadetih sklepov so bili v mejah normale, prav tako imunološki testi. Rentgen preiskave gastrointestinalnega trakta,

gastroskopija ter ultrasonografija (UZ) abdominalna so bili v mejah normale. Pred ponovnim sprejemom na gastro interno kliniko je bolnik zaradi abdominalnih težav opravil irigografijo, ki je prikazala zožitev transverzalnega dela kolona.

Preiskava tankega črevesja je prikazala vnetne spremembe in znake malabsorpcije.

V teku hospitalizacije so bile preiskave ponovljene, vendar niso prikazale dinamike v smislu poslabšanja.

Intravenozna urografija (I. V. U.) je prikazala v medenici obsežno senco mehkih delov ter lateralno odrinjen levi ureter brez odtočnih motenj.

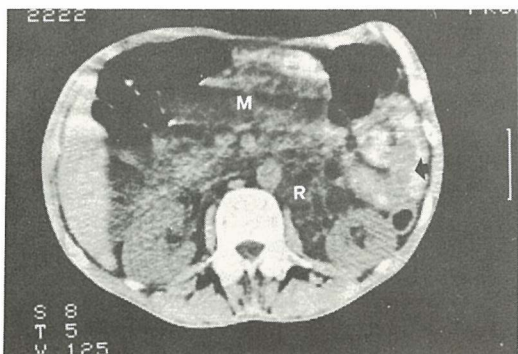
Na podlagi rezultata I. V. U. je bila napravljena CT preiskava.

CT preiskava je pokazala obsežno hipodenzno satovju podobno zgostitev tkiva z vmesnimi solidnimi zgostitvami, ki je zajela predel abdomna od višine pankreasa ter vse do male medenice.

Trikratna citološka punkcija pod kontrolo UZ ni dala zadovoljivih rezultatov. Materijal za biopsijo ob gastroskopiji je bil odvzet v duodenumu. Bolnik je bil premeščen na Onkološki inštitut zaradi tipljivega obsežnega tumorja abdomna, ki ni bil še verificiran. Naknadni histološki izvid biopsije materiala odvzetega v duodenumu je bil Mb. Whipple.

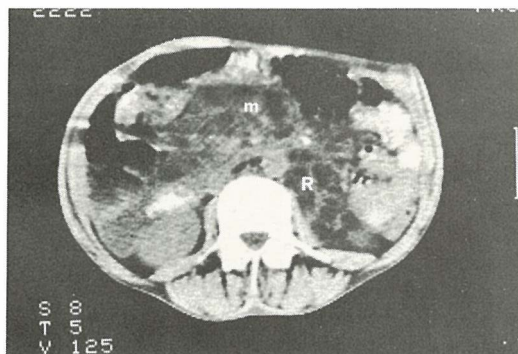
Z ozirom na histološki izvid so onkologi predvidevali, da govori CT preiskava za Whippleovo bolezen. Obstaja možnost, da je Whippleova bolezen pridružen sarkom in neuroendokrini tumor-

ji, zato smo ponovili preiskavo CT abdomna. Ponovljena CT preiskava abdomna je prikazala že v višini nad odcepiščem art. mesenterike superior v mezenteriju in retroperitonealno zgostitve, ki po meritvah gostote odgovarjajo maščobnemu tkivu (slika 1 a). Retroperitonealno so spremembe bile lokalizirane pred in kavdalno od leve ledvice (slika 1 b). Vijuge tankega črevesja (jejunum) so bile dilatirane z zadebeljenim sluzničnim reljefom in vtisom večjih in manjših polnitvenih defektov (slika 2 a). Medenico so izpolnjevale široke s tekočino izpolnjene črevesne vijuge. Struktura kosti ob sakroilijakalnem sklepu obojestransko je bila spremenjena v smislu sakroileitisa (slika 2 b). Izrazitih tumorskih mas ni bilo videti.



Slika 1 – Prikaz zgostitev v mezenteriju (M), retroperitoneju (R), polnitvenih defektov v tankem črevesju (puščica)

Fig. 1 – CT imaging of the thickening in the mesentery (M), retroperitoneum (R), and filling defect in the small intestine (arrows)



Slika 1 b – Prikaz povečanih mezenterialnih (M) in paraaortalnih (R) bezgavk, ki so hipodenzne z gostejšo periferijo

Fig. 1 b – CT scan of the enlarged mesenteric (M) and paraaortic (R) lymph nodes which are hypodense with more dense periphery



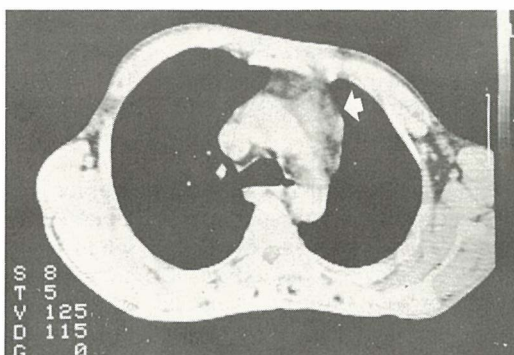
Slika 2 a – Prikaz zadebeljenih sluzničnih gub tankega črevesja (puščica)

Fig. 2 a – Survey of the thickened small bowel mucous folds (arrows)



Slika 2 b – Skleroza ob obeh sakroilijakalnih sklepih – sakroileitis

Fig. 2 b – Sclerosis along both sacroiliac joints – sacroileitis



Slika 3 – Povečane bezgavke v sprednjem zgornjem mediastinumu (puščica)

Fig. 3 – Enlarged lymph nodes in the front upper mediastinum (arrow)

Zaključek ponovljene CT preiskave abdominalna je bil Mb. Whipplea. Pri bolniku je bila napravljena tudi CT preiskava mediastinuma, ki je prikazala povečane in spremenjene bezgavke v sprednjem zgornjem mediastinumu (slika 3) in hilusu ter zadebeljeno in deloma kalcinirano pleuro.

Bolnik je bil nato po ustrezni antibiotični in kortikosteroidni terapiji odpuščen.

Zaključek in diskusija – V primeru 47-letnega bolnika smo prikazali tipičen potek in diagnostične težave pri Whipplovi bolezni. Končna diagnoza te bolezni je bila potrjena s histologijo biopsičnega materiala iz duodenuma. V preparatu opisuje patolog najbolj izrazite spremembe v lamini proprijji, ki je naphana z mucinsko mukoidnimi PAS pozitivnimi celicami. Posamezne spremembe so zajele tako površni epitelij, muskularis mukozo in submukozo.

Rentgenske preiskave gastrointestinalnega trakta, zlasti preiskave tankega črevesja so v primeru našega bolnika prikazale vnetne spremembe ter znake malabsorpcije. Optimalno za prikaz sprememb v tankem črevesju je v primeru Whippleve bolezni preiskava dvojno kontrastno metode z uporabo metilceluloze. Pri takšnem načinu preiskave prikažemo ne samo nepravilne in zadebeljene sluznične gube temveč tudi infiltrate v obliki nodusov (1).

Pri prvi CT preiskavi smo si opisane spremembe v abdomnu razlagali kot deloma hipodenzen tumor nejasne strukture s številnimi areali solidne gostote. Z ozirom na obsežnost tumorja smo sklepali, da pripada tumorjem mehkih tkiv.

Čez dva meseca je bila CT preiskava abdominalna ponovljena. Prikazala je spremembe, ki so bile jasno lokalizirane v mezenteriju in retroperitonealno. Zgostitve so pri meritvah gostote imele nizke vrednosti (od –28 do 10 HE), kar je pomenilo odlaganje maščob in maščobnih kislin v povečanih bezgavkah.

V širokih vijugah tankega črevesja (jejunuma) je bil sluznični relief zadebeljen z večjimi in manjšimi polnitvenimi defekti. V predelu obeh sakroilijakalnih sklepov je bil izražen sakroileitis.

Pri retrogradni primerjavi slik obeh CT preiskav abdominalna smo ugotovili, da je bil prvi rezultat CT preiskave površno interpretiran. V primeru ponovljene CT preiskave ob znani histološki diagnozi je skrbna analiza prikazanih sprememb retroperitonealno, mezenterialno, v sluzničnem reliefu tankega črevesja in sakro-

ileitisom potrdila diagnozo Whippleve bolezni. Prisotnost tumorske mase je bila izključena. Planiran operativen poseg je bil nepotreben. CT preiskava mediastinuma je prispevala s prikazom povečanih in delno spremenjenih bezgavk dodatne podatke o obsežnosti obolenja.

V primeru našega bolnika smo videli, da je z ozirom na potek obolenja pot do dokončne diagnoze Whippleve bolezni dolga. Bolezen se kot migrirajoči artritis in artralgije pojavijo v večini primerov pet in več let pred dokončno diagnozo Whippleve bolezni.

V nekaterih primerih so opisane spremembe kot sarkoidni granulomi v pljučih (3), epiteloidni granulomi v jetrih (4) brez simptomov prizadetosti gastrointestinalnega trakta. Opisan je primer bolnika z Whipplovo boleznijo (6), kjer so spremembe na koži kot brazgotine nastale zaradi folikularne hiperkeratoze in perifolikularne krvavitve brez vnetja. Pri endoskopski preiskavi duodenuma in kolona so bile prikazane brazgotine kot posledica krvavitve v submukozni. V redkih primerih se Whipplova bolezen manifestira le kot obolenje ČZS (1). Diferencialna diagnoza v primeru Whippleve bolezni je obsežna.

Podobne spremembe v tankem črevesju vidimo tudi pri amiloidozi, intestinalni limfaangiektaziji, sprue, Zollinger Ellisonovem sindromu. Povečane bezgavke pri CT preiskavi so značilne med drugim za Hodgkinovo bolezen in metastaze primarnih tumorjev organov v mali medenici in testisov (6). Spremenjeno strukturo povečanih bezgavk kot nekrozo vidimo pri bolnikih po kemoterapiji.

Za pravilno zdravljenje Whippleve bolezni je potrebna čim bolj zgodnja diagnoza. CT preiskava in preiskava z UZ nam prikaže intestinalno in ekstraintestinalno prisotnost bolezni kot možnost zgodnje diagnoze Whippleve bolezni.

Povzetek

Članek opisuje primer 47-letnega bolnika z Whipplovo boleznijo in tipičnim potekom tega obolenja. Preiskava z računalniško tomografijo je dokazala tako prizadetost tankega črevesja ter ekstraintestinalno obliko s povečanimi in maščobno spremenjenimi bezgavkami. Te bezgavke s konvencionalnim rentgenskim slikanjem težko dokažemo.

Literatura

1. Antes G., Krus W.: Whipple's disease Demonstrated by Double Contrast Small Bowel Enema with Barium and Methylcellulose. *Europ. J. Radiol.* 2: 238–241, 1982.

2. Berger M. L., Siegel D. M., Lee E. L.: Scurvy as an Initial Manifestation of Whipple's Disease. *Annals of Internal Medicine* 100: (1) 58–59, 1984.

3. Cho C., Linscheer W. G., Hirschhorn M. A., Ashutosh K.: Sarcoidlike Granulomas as an Early Manifestation of Whipple's Disease. *Gastroenterology* 87: (4) 941–947, 1984.

4. Girardin M. F. S. M., Zafrani E. S., Chaumette M. T., Delchier J. C., Métreau J. M., Dhumeaux D.: Hepatic Granulomas in Whipple's Disease. *Gastroenterology* 86: (4) 753–756, 1984.

5. Grossman R. I., Davis K. R., Halperin J.: Cranial Computed Tomography in Whipple's Disease. *Journal of Computer Assisted Tomography* 5: (2) 246–248, 1984.

6. Li D. K. B., Rennie C. S.: Abdominal Computed Tomography in Whipple's Disease. *Journal of Computer Assisted Tomography* 5: (2) 249–252, 1981.

Naslov avtorja: as. dr. Brenčič Erika, Inštitut za rentgenologijo, UKC, Zaloška 7, 61000 Ljubljana.

SANOLABOR

Delovna organizacija za promet z medicinskimi instrumenti, aparati, opremo za bolnišnice, laboratorije in lekarne

**Ljubljana, Cigaletova 9; telefon 317-355;
telex 31 668 Yu Sanlab**

Nudi široko izbiro blaga domačega in inozemskega izvora:

- medicinske, znanstvene, optične, farmacevtske in druge aparate ter opremo,
- medicinske instrumente in specialno medicinsko potrošno blago za enkratno uporabo,
- rentgen aparate, filme in kemikalije,
- bolniško opremo, tekstil, konfekcijo in obutev za potrebe bolnišnic in drugih ustanov,
- zobozdravstvene aparate, instrumente, potrošno blago,
- laboratorijske aparate, opremo, laboratorijsko steklo, reagente, kemikalije in pribor,
- aparate, instrumente za medicino dela in varstvo okolja,
- lekarniško opremo, embalažo, obvezilni material, sanitetno gumi blago,
- opremljamo zdravstvene in druge organizacije z najsodobnejšo medicinsko in drugo opremo,
- preko poslovne skupnosti IRIS uvažamo za lastno skladišče ter na željo in račun naših kupcev.
- blago dostavljamo kupcem na področju Slovenije z lastnimi prevoznimi sredstvi.

Organizacija združenega dela s 35-letnimi izkušnjami!

Članica: Poslovna skupnost proizvodnih in blagovno prometnih delovnih organizacij, n. sol. o.
IRIS
Ljubljana, Cigaletova 9

Članica:
Poslovne skupnosti proizvajalcev in prometa proizvodov za zdravstvo SFRJ, Beograd

MOLEKULARNI ASPEKTI POPRAVKA DNA

(MOLECULAR ASPECTS OF DNA REPAIR)

Nordwijkerhout, Nizozemska, 1.–5. ožujka 1987.

Radiol. Iugosl. 21(3) 281–285, 1987

Radni sastanak o popravku DNA pod naslovom »Molekularni aspekti popravka DNA« održan je u kongresnom centru »The Leeuwenhorst« u Noordwijkerhoutu, Nizozemska, od 1.–5. ožujka 1987. godine. Bio je to četvrti radni sastanak (workshop) o popravku DNA organiziran u tom mjestu. Prvi je organiziran 1973., drugi 1976., a treći 1981. godine. Kako su se proširivala saznanja o popravku DNA tako su se mijenjale i teme ovih sastanaka. Na prvom sastanku glavni predmet rasprave bila je biokemijska i genetička karakterizacija mutanata deficijntnih u popravku DNA u bakteriji *Escherichia coli* i stanicama *xeroderma pigmentosum* (XP). Na drugom sastanku raspravljalo se o drugim mutantima stanica sisavaca deficijntnim u popravku DNA kao što su to na pr. stanice iz bolesnika s ataxia telangiectasia i Bloomovim sindromom, te o utjecaju popravka DNA na indukciju mutacija. Na trećem sastanku govorilo se o relacijama između popravka DNA, promjenama u kromosomu i strukturi kromatina. Međutim, kroz čitavo ovo vrijeme napredak je bio sporiji nego se očekivalo. No upotrebom metodologije rekombinantne DNA te mogućnosti identifikacije oštećenja na razini baza (sekvenciranje DNA) sada se očekuje brži prodor u našim saznanjima o popravku. To je i bio razlog da se ove godine ponovo organizira radni sastanak u Noordwijkerhoutu i da se na njemu prikažu na molekularnom nivou procesi popravka DNA u *E. coli*, kvascima, *Drosophili* i stanicama sisavaca.

Organizatori sastanka bili su B. A. Bridges iz Engleske te poznati nizozemski znanstvenici: P. H. M. Lohman, J. W. I. M. Simons, D. Bootsma, J. H. J. Hoeijmakers, P. van de Putte i A. J. van der Eb. Učesnici su najvećim dijelom bili iz Nizo-

zemske, SAD, Engleske, Francuske, Njemačke, Italije, Švicarske i Izraela. Po jedan učesnik bio je iz Australije, Norveške, Kanade i Jugoslavije. Rad sastanka odvijao se u plenarnim predavanjima te u sekciji postera (plakata). Broj učesnika bio je ograničen na sto; svaki učesnik je morao imati referat prikazan na posteru, koji je prošao recenziju organizatora sastanka. Posteru su bili izloženi kroz čitavo vrijeme sastanka, a o posterima svake sekcije rasprava je trajala cijelo popodne i večer. Da bi ovako zamišljena organizacija sastanka mogla biti uspješna potrudili su se predsjednici sekcija (chairman). To su bili E. C. Fridberg, E. Seeberg, A. R. Lehman, L. Grossman, A. Collins, J. H. J. Hoeijmakers, J. Burke, A. A. van der Zeeland, C. Backendorf i G. P. van der Schans. Oni su stimulirali diskusiju u svakoj sekciji, a zatim su navečer ukratko upoznali sve sudionike sastanka sa sadržajem postera.

Tri glavne teme ovogodišnjeg sastanka bile su: 1) kloniranje i karakterizacija gena uključenih u popravak DNA, 2) popravak dobro karakteriziranih oštećenja i specifičnih sekvenci u DNA, te 3) produkti gena i njihova funkcija. U ovom osvrtu prikazat će najvažnije rezultate iz pojedinih tema.

1. Kloniranje i karakterizacija gena uključenih u popravak DNA

Primjenom metodologije rekombinantne DNA, moguća je danas identifikacija i izolacija gena uključenih u procese DNA popravka. Kao i obično, najveći prodor napravljen je s prokariotima, i to s bakterijom *E. coli*. Sva četiri gena uključena u popravak izrezivanjem (*uvrA*, *uvrB*, *uvrC* i *uvrD*) su već ranije klonirana i sekvencirana,

a poznate su i funkcije njihovih produkata. Stoga o njima nije bilo govora u ovoj skupini referata. O njima se govorilo u temi »Produkti gena i njihova funkcija«. Kod nižih eukariota, kvasaca, otkriveno je i klonirano 10 gena odgovornih za popravak DNA (D. Higgins i S. Prakash). Za više eukariote, tj. kod stanica sisavaca pretpostavlja se da je broj gena odgovornih za popravak izrezivanjem daleko veći i da iznosi oko trideset. Međutim, do sada je kloniran i sekvenciran svega jedan humani gen odgovoran za popravak DNA. To je ERCC-1 gen. O njemu se je već govorilo i na drugim kongresima. Izoliran je metodom komplementacije stanica ovarija kineskog hrčka (CHO stanice). Naime, njegova prisutnost u CHO stanicama komplementacijske grupe 2, povećava otpornost stanica na UV zračenje i mitomicin C. Gen je veličine 15 kilobaza (kb), sadrži 10 eksona i transkribira se u dvije informacijske RNA (mRNA) od 1 i 1,1 kb. One su odgovorne za sintezu 2 gotovo identična polipeptida od 237 i 297 aminokiselina. Ovi proteini su nađeni u vrlo malim količinama u *in vivo* uvjetima, a ako ih stanica sintetizira u većim količinama, tada je to letalno za nju. Kompjutorskom analizom aminokiselina u proteinima ERCC-1 gena utvrđena je gotovo potpuna homologija (70 %) s proteinima kvasca (produkt RAD 10 gena) i 40 % homologija s ekscizijskim proteinima, uvrA i uvrB iz *E. coli* (M. van Duin, J. van den Tol, H. Odijk, J. de Wit, A. Westerveld, M. H. M. Koken i J. H. J. Hoeijmakers). Ova homologija između RAD 10 proteina iz kvasca i ERCC-1 iz čovjeka navela je M. H. K. Kokena, A. Yasui, S. Prakash, J. H. J. Hoeijmakers i D. Bootsma da ispituju da li bi se mogao izolirati humani gen odgovoran za ekscizijski popravak na temelju homologije ERCC-1 DNA sa RAD 10 DNA. Direktnom unakrsnom hibridizacijom to nije uspjelo. Međutim, ove DNA upotrebene kao »sonde« prepoznavale su homologne gene u *Drosophili*. Sada postoji mogućnost da se izolirani geni *Drosophile* upotrebe dalje za traženje istih humanih sekvenci.

Zanimljivo je da se sa ERCC-1 genom ne može, usprkos brojnim pokušajima, uspješno komplementirati nedostatak ekscizijskog popravka u XP stanicama. To se danas objašnjava činjenicom da se egzogena DNA u vrlo ograničenim količinama inkorporira i stabilno održava u kromosomalnoj DNA. Naime, smatra se da se samo fragmenti manji od 50 kb, a to je manje od jednog gena za popravak, mogu bez selektivnog

pritiska stabilno održavati (M. H. L. Green, S. W. Dean, L. V. Mayne i A. R. Lehmann). Da bi ispitati mehanizam ovog fenomena, M. N. Gebera, S. A. Harcourt, H. Steingrimsdottir, C. Arletti, A. R. Lehmann, su stavili plazmid koji sadrži bakterijski gen *gpt* pod kontrolu SV 40 promotora i njime transformirali humane fibroblaste. Tako su dobili *gpt*⁺ linije humanih fibroblasta koje su spontano prelazile u *gpt*⁺ linije (frekvencija 10⁻⁴). Analizom DNA *gpt*⁻ linija našli su da dolazi do genetičkih rearanžmana tj. do delecija u *gpt* genu, do amplifikacije *gpt* sekvenci ili do inaktivacije *gpt* gena metilacijom.

Da bi se savladale ove poteškoće u eksperimentalnom radu, B. Zöller, R. Angel, P. Herrlich i H. Rahmsdorf su predložili novu strategiju u kloniranju gena: 1) komplementirati defekt XP stanica (a i ostalih stanica s deficitarnim popravkom) mikroinjiciranjem mRNA izoliranih iz stanica divljeg tipa, 2) sintetizirati cDNA banku od komplementarne RNA pomoću SP 64 bakterijskog vektora, 3) komplementirati defekt mikroinjiciranjem RNA sintetizirane *in vitro* sa SP 6-RNA polimerazom i 4) izolirati odgovarajući cDNA klon. Ova metodologija je provjerena sa humanim genom za kolagenazu.

Prema rezultatima P. Hentosha, R. Nefta i C. Waldrena izgleda da je uspjelo izolirati i jedan humani gen koji je odgovoran za popravak DNA, ali nije uključen u ekscizijski tip reparacije. Autori su izolirali mutant stanica ovarija kineskog hrčka (UV-1) koji pokazuje povećanu senzitivnost na UV, MNNG i mitomicin C, koji je deficitarni u postreplikativnom oporavku (PRR) i koji je hipomutabilan. Ove stanice imaju, međutim, funkcionalan ekscizijski popravak i nisu jako senzitivne na gama zračenje. Molekularnim kloniranjem oni su pronašli humani gen koji može korigirati senzitivnost ovih stanica na UV i gama zračenje te deficijenciju u PRR-u. Daljnja karakterizacija gena je u toku.

Od ostalih eukariotskih gena koji su klonirani važno je spomenuti izolaciju cDNA enzima poli (ADP-rib) polimeraze. Za taj enzim se smatra da dovodi do promjene u strukturi kromatina oko lomova u DNA i da tako omogućava popravak DNA. Najprije je pronađena mRNA koja je po veličini mogla kodirati taj protein. *In vitro* translacijom ove mRNA nađeno je da se sintetizira protein od 116 kdal koji se selektivno precipitira sa anti-poli (ADP-rib) polimerazom. Northern hibridizacijom nađena je zatim cDNA ovog enzima.

2. Popravak dobro karakteriziranih oštećenja i specifičnih sekvenci u DNA

Izlaganje živih stanica djelovanju UV zračenja inducira nastanak najčešćih oštećenja u DNA – pirimidinskih dimera. Za detekciju tih oštećenja u DNA danas postoji više metoda: detekcija pomoću monoklonskih protutijela na timinske dimere (L. Roza, W. Vermeulen, A. P. M. Eker, J. H. J. Hoeijmakers i P. H. M. Lohman) ili pomoću T4 endonukleaze V (o ovom enzimu bit će govora kasnije). Ove metode upotrebljene su u nekoliko radova. C. A. Smith je pratio uklanjanje UV induciranih pirimidinskih dimera pomoću broja mjesta senzitivnih na T4 endonukleazu V i našao da stanice glodavaca i primata preferencijalno uklanjaju oštećenja iz aktivnih gena (na pr. za dihidrofolatidihidroksimetilglutaril-CoA-reduktazu). Za ovaj preferencijalni popravak se pretpostavlja da bi mogao biti odgovoran za brzu obnovu RNA sinteze u UV-ozračenim humanim stanicama koje nema u UV-senzitivnim stanicama koje nema u UV-senzitivnim stanicama Cockayneovog sindroma.

Kako oštećenja u DNA izazivaju nastanak mutacija to se danas upotrebom metodologije rekombinantne DNA i konstrukcijom odgovarajućih dvojnih vektora može pratiti nastanak mutacija na molekularnom nivou i u eukariotima. Također se mogu izučavati relacije između mutagenoze i popravka. Kraemer je na taj način ispitivao popravak i mutagenozu dimera u normalnim i XP stanicama.

Zanimljivo je međutim, da iako je prošlo 20 godina od prvog članka o vezi između defekta u DNA popravku i nastanka raka kod bolesnika s **xeroderma pigmentosum**, i dalje se vrlo malo zna o biokemijskim i genetičkim aspektima ove bolesti. Možda je razlog u tome da se moderne biološke metode mogu upotrebljavati samo u besmrtnim staničnim linijama. Zasad postoji svega 9 transformiranih, imortaliziranih XP fibroblasta, koji se, međutim, razlikuju po nekim svojstvima od originalnih fibroblasta. Prema prikazanim rezultatima, A. Gentil, R. Teoule i A. Sarasin su uspjeli izolirati imortalne stanične linije XP komplementacijske grupe C iz fetalnih fibroblasta transformacijom s rekombinantnim plazmidom pLASmt. Ovaj plazmid sadrži ranu regiju DNA SV 40 virusa (T antigen) sa defektnim ishodištem replikacije. Ove stanične linije su stabilne i zadržale su fenotip XP.

Do nastanka oštećenja u DNA i mutagenoze dolazi i nakon djelovanja alkilirajućih agenasa.

Najčešće oštećenje koje pri tome nastaje je DNA adukt – O⁶-metilguanin (O⁶MeGua). J. M. Essigmann, E. Dogliotti, K. Ellison i E. Loechler su određivali vrstu mutacije koja nastaje uslijed prisutnosti ovog oštećenja. Kemijskom sintezom i metodom rekombinantne DNA smjestili su O⁶MeGua adukt na određeno mjesto u kromosomu bakterijskog virusa M13mp8. Repliciranjem ovih virusa u bakterijskoj stanici nastaju mutacije **in vivo**, koje se onda mogu karakterizirati sekvenciranjem DNA. Analizom mutanata nađeno je da O⁶MeGua lezija inducira isključivo tranziciju baze G u A. Ovaj sistem primijenjen prvo a bakterijama **E. coli** prilagođen je i za stanice sisavaca. Konstruiran je dvostruki vektor od SV 40 virusa, pJsV2neo, u koji je smješten DNA adukt. Vektor je transfekcijom unesen u CHO stanice, gdje se integrirao u kromosom. Nakon petnaestak staničnih dioba, dvostruki vektor »izbaci« se iz kromosoma pomoću fuzije s COS stanicama, izolira, umnoži u bakterijama te se sekvencira DNA koja je originalno sadržavala O⁶MeGua leziju. Dobiveni rezultati pokazuju da 15 % potomstva virusa sadrži adenin umjesto gvanina na mjestu koje je sadržavalo O⁶MeGua. Stanice CHO koje imaju tako visoku frekvenciju mutacija su, međutim, deficitarne u sintezi O⁶MeGua-DNA metiltransferaze, koja ta oštećenja popravljiva, te sintetiziraju svega 2800 molekula tog enzima. Ove stanice su označene kao **mex⁻**. Izogene **mex⁺** stanice, koje su dobivene uvođenjem humane DNA transfekcijom, sintetiziraju oko 32000 molekula enzima metiltransferaze. U **mex⁺** stanicama nema pojave induciranih mutacija što znači da je mutagenoze ovisna o količini enzima za popravak.

3. Produkti gena i njihova funkcija

U ovoj grupi referata postojale su četiri sekcije: 1) pročišćavanje i karakterizacija proteina uključenih u popravak kod prokariota, 2) pročišćavanje i karakterizacija proteina uključenih u popravak kod eukariota, 3) sistemi inducirani DNA popravkom i 4) popravak krivo sparenih baza (»mismatch repair«). I dok se kod eukariota tek otkrivaju geni za popravak, kod bakterije **E. coli** je u detalje poznat mehanizam popravka nakon djelovanja alkilirajućih agenasa, izrezivanjem i fotoreaktivacijom kao i korekcija krivo sparenih baza.

Kao što je već spomenuto najbolje proučen je mehanizam popravka izrezivanjem kod bakterije **E. coli**. Izrezivanje oštećenja vrši se UvrABC

nukleazom koja se sastoji od tri proteina UvrA, UvrB i UvrC. To su produkti istoimenih gena, koji su već klonirani i sekvencirani. UvrA je protein koji prepoznaje oštećenje u DNA i čija se ATP-azna aktivnost povećava u prisutnosti UvrB proteina. Analizom sekvenca aminokiselina UvrA i UvrB proteina nađeno je da ovi proteini sadrže sekvence aminokiselina karakteristične za »hodajuće enzime« i pomoću kojih se oni vežu na nukleotide u DNA. Hidrolizom ATP-a nastaju konformacijske promjene u UvrA proteinu tako da dolaze u bliži kontakt aktivni nukleazni centar u ternarnom kompleksu (UvrA-UvrB-DNA) i fosfodiesterijski vez. U prisutnosti UvrC proteina se onda cijepa fosfodiesterijski vez u DNA na dva mjesta. Ako se radi o izrezivanju pirimidinskog dimera tada se cijepanje vrši kod 8. nukleotida na 5' kraju DNA lanca i na 3' kraju kod 5. nukleotida. Da bi se uklonila ova 13 nukleotida duga sekvenca DNA potrebna je još prisutnost helikaze UvrD, te DNA polimeraze koja će popuniti nastalu prazninu u DNA. Na ovaj način vrši se izrezivanje većine oštećenja. Iznimka je oštećenje umreženja DNA (»crosslink«) koji nastaje djelovanjem psoralena. Tu se incizija vrši na 9. i 3. fosfodiesterijskom vezu na 5' i 3' kraju DNA od timina koji je kovalentno vezan na furan u molekuli psoralena. Ovi rezultati pokazuju da UvrABC nukleaza prepoznaje helikalnu distorziju izazvanu oštećenjem DNA a ne samo djelomično modificirane nukleotide (B. van Houten).

Ekscizijski popravak u *E. coli* može se odvijati i pomoću T4 endonukleaze V. Ovaj enzim je kodiran *denV* genom virusa T4. On izrezuje dimere u UV-ozračenju DNA u bakteriji *E. coli* inficiranoj s T4 fagom. Enzim ima dvije aktivnosti – pirimidinski dimer – DNA glikozilaznu aktivnost i apirimidinsku/apurinsku endonukleaznu aktivnost. U *in vitro* uvjetima on cijepa glikozilaznu vezu između šećera i pirimidinskog dimera na 5' kraju, a onda endonukleaznom aktivnosti fosfodiesterijsku vezu između 2 pirimidina. U radu sa stanicama koristi se kao što je spomenuto ranije, za detekciju prisutnosti pirimidinskih dimera. E.A. Gruskin in R.S. Lloyd su pratili *in vivo* mehanizam ekscizijskog popravka pomoću UvrABC nukleaze i T4 endonukleaze V. Bakterije *E. coli* deficijentne u popravku (*uvrA⁻recA⁻*) su transformirali s plazmidom koji sadrži *denV* gen, te ozračili s UV svjetlom. Popravak dimera u plazmidu pratili su analizom plazmidne DNA u gelu agaroze nakon tretiranja izolirane DNA s izvana dodanom T4 endonu-

kleazom V. Isti eksperiment su napravili i sa *E. coli uvrA⁺recA⁻denV⁻*. Rezultati su pokazali da za razliku od T4 endonukleaze V, *uvrABC* enzim popravljiva oštećenja u plazmidu bez gubitka strukture superzavojnice.

Vrlo važan popravak u *E. coli* je fotoreaktivacija. Za nju je odgovoran fotoreaktivirajući enzim (fotolaza) koja uz pomoć reaktivirajućeg svjetla (300–500 nm) *in situ* monomerizira pirimidinske dimere (I. Husain, G. Sancar i A. Sancar). Ona se veže na dimer i cijepa ciklobutanski prsten kojim su 2 pirimidina povezana u dimer. Sad se izučava mehanizam kojim fotolaza prepoznaje oštećenje. Konstruiran je DNA fragment od 43 para baza (bp) koji sadrži timidinski dimer na određenom mjestu, te je praćena njegova interakcija sa fotolazom. Nađeno je da fotolaza pokriva 12–16 bp oko dimera i da ima kontakt na 5' kraju s fosfodiesterijskim vezom tik uz dimer i 3 fosfodiesterijska veza na 3' kraju, a da nema s fosfodiesterijskim vezom između 2 timina koji čine dimer. Kod eukariota fotoreaktivirajući enzim je izoliran iz kvasca, aktinomiceta, cianobakterija, zelenih algi i arhebakterija (A. P. M. Eker, J. K. C. Hessels in A. Yasui). Zasad nije sigurno da postoji i u humanim stanicama, ali mikroinjiciranje fotoreaktivirajućeg enzima iz kvasca u UV-ozračene humane stanice dovodi do uklanjanja dimera (L. Roza, W. Vermeulen, A. P. M. Eker, J. H. J. Hoeijmakers i P. H. M. Lohman).

Izlaganje bakterije *E. coli* jednostavnim alkilirajućim agensima inducira ekspresiju nekoliko gena (*ada*, *alkA*, *AlkB* i *aidB*) čiji su produkti uključeni u popravak ovako nastalih oštećenja (adaptivni odgovor). Protein Ada popravljiva ova oštećenja prenošenjem metilne grupe s DNA adukta na svoja dva vlastita cisteinska ostatka. Sada je pokazano da je sam protein Ada slabi aktivator ekspresije *ada* i *alkA* gena. Tek nakon svoje metilacije primanjem metilne grupe, on se prevodi u jakog aktivatora transkripcije. Tada se veže specifično na promotore gena *alkA* i *ada* koji sadrže specifične DNA sekvence, tzv. »ada box«. Da bi bio aktivator protein mora biti čitav. Proteolitičko cijepanje aktiviranog Ada proteina za koje se zna da se događa u tom procesu, vjerovatno ima ulogu u isključivanju adaptivnog odgovora nakon popravka oštećenja (B. Sedgwick, I. Teo, S. Hughes, M. W. Kilpatrick, T. V. McCarthy i T. Lindahl). U štakorskim hepatoma H4 stanicama također je nađena indukcija sinteze enzima O^6 MeGua metiltransferaze na-

kon djelovanja alkilirajućim agensom MNNG. Nakon jednokratnog djelovanja, sinteza enzima se povećava oko 5 puta. Autori, međutim, tvrde da se ta indukcija sinteze enzima ne odvija preko mehanizma koji je karakterističan za adaptivni odgovor jer je kod eukariota potrebno opetovano djelovanje alkilirajućeg agensa (G. Frosina i F. Laval).

Popravlak pogrešno sparenih baza (mismatch) otkriven je u humanim stanicama. T. Brown, I. Zbinden, P. A. Cerutti i J. Jiricny su uveli u genom virusa SV 40 krivo sparene baze G:T i pratili njihovu »sudbinu« u fibroblastima koji su potjecali od tri zdrave osobe, od jednog pacijenta sa XP komplementacijske grupe A i od tri pacijenta sa Bloomovim sindromom. Sekvence su izabrane tako da korekcija para baza GT stvara sekvencu koja prepoznaje drugi restriksijski enzim. Nakon što je dozvoljena korekcija krivo sparenih baza u stanicama koje su rasle u monosloju, na njih su dodane indikatorske stanice majmuna CV-1. DNA iz nastalih virusnih plakova je zatim analizirana restriksijskim enzimima. Ta analiza je pokazala da se vrši vrlo efikasna ko-

rekcija krivo sparenih baza u korist G baza u svim ispitivanim stanicama.

Dok je u *E. coli* već davno poznato da nakon djelovanja agenasa koji oštećuju DNA dolazi do indukcije tzv. SOS odgovora, u humanim stanicama postoje sad tek indikacije. I. Kepten, R. Sharon i R. Ben-Ishai su klonirali i karakterizirali humani gen čija se transkripcija inducira oštećenjem DNA. Taj gen nazvan je pBR-C5 i izoliran je hibridizacijom kloniranih DNA iz ozračenih i neozračenih transformiranih XP-C humanih fibroblasta. Od tog gena nađen je transkript od 1,2 kb, koji ima sekvence koje se mnogo puta ponavljaju u genomu. Povećana transkripcija gena se događa nakon djelovanja UV zračenja i stresa toplinom. Ovisna je o dozi UV zračenja i vremena inkubacije nakon zračenja. Ovaj nalaz izazvao je vrlo burnu raspravu, a daljnja istraživanja će pokazati da li je bio i točan.

Na kraju bih još željela spomenuti da su učesnici sastanka bili vrlo mladi ljudi i da su vrlo poznati stručnjaci iz pojedinih područja prepustili plenarna predavanja svojim uspješnim mladim suradnicima.

E. Salaj-Šmic

VII. Kongres kancerologa Jugoslavije

Novi Sad, oktobar 1987

TEME KONGRESA:

- I — Karcinom dojke i karcinom genitalnih organa žene
- II — Maligne neoplazme gastrointestinalnog trakta
- III — Slobodna saopštenja

Adresa organizacionog odbora:

Organizacioni odbor VII. Kongresa kancerologa Jugoslavije, 21204 Sremska Kamenica, Institutski put br. 3 — Institut za onkologiju.



RO INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE
»BORIS KIDRIČ«, VINČA
OUR INSTITUT ZA RADIOIZOTOPE »RI«

11001 Beograd, p. p. 522
Telefon: (011) 438-134
Telex: YU 11563
Telegram: VINČA INSTITUT

Maja 1987. godine pušten je u redovnu proizvodnju

^{99m}Tc-DPD

Dikarboksipropandifosfonat, preparat za in vivo medicinsku dijagnostiku benignih i malignih oboljenja kostiju

Od početka 1987. godine nalaze se u redovnoj proizvodnji:

1. META-JOBBENZILGVANIDINUM-J-131

Služi za dijagnozu feohromocitoma i neuroblastoma.
Isporučuje se u izotoničnom rastvoru.

Služi za otkrivanje i određivanje proširenosti intestinalnih ulceroerozivnih inflamatornih lezija u Crohnovoj bolesti u ulceroznom kolitisu.

Isporučuje se kao i ostali preparati za obeležavanje tehnecijumom-99m.

HOSPITECH '87 HANNOVER

Aktuelna rešenja moderne bolničke tehnike
Zaštita čovekove okoline u prvom planu
15. Kongres i izložba bolničke tehnike

Putem HOSPITECH '87 – 15. Kongresa i izložbe bolničke tehnike (13.–15. oktobar), Hanoverski sajam nastavlja sa priredbom koja je već prošle godine, na svojoj premijeri, ocenjena kao veoma uspešna. 1987. godine Kongres ima »lajt temu« »Tehnika snabdevanja i odnošenja u bolnicama« (doprema i otprema). Odnosi se na sve one koji su neposredno ili posredno, stručno angažovani kao što su inženjeri i tehničari u bolnicama, saradnici tehničkih službi, ali i na rukovodioce i druge iz uprava klinika, domova, ustanova i sanatorijuma, inženjere za sigurnost, za planiranje, kao i saradnike službi nadzora.

HOSPITECH potiče zapravo od »stručnih savetovanja o tehnici u bolnici« koje se od 1974. godine održava u okviru Instituta za biomedicinu – bolničke tehnike Medicinske visoke škole u Hannoveru, a koja je zapravo jedinstvena visoka škola u Hannoveru. Sa proširenim konceptom – bazirajući na tri osnovna elementa: kongresi, predstavljanje firmi i stručna izložba – kao i na osnovu svoje internacionalne priredbe, zbog istaknutog know-how-a na velikim sajmovima, Deutsche Messe- und Ausstellungs AG 1986. je konzekventno uspešno nastavilo sa razvijanjem stručnih savetovanja.

Na taj način se HOSPITECH već u toku svoje prve godine na sajmu razvio u značajan forum za sve stručnjake bolničke tehnike i prateće industrije. Kongres i atraktivna ponuda firmi – izlagača privukli su međunarodne stručne posetioce iz Skandinavije, Austrije, Švajcarske i Nizozemske da dođu u Hannover. Specijalna analiza strukture posetilaca pokazuje prisustvo inostranih posetilaca, i to internacionalnih, u iznosu od 11 % većim od očekivanja. Posetioci iz svih delova SR Nemačke su potvrdili široko nacionalno stručno interesovanje za ovu priredbu. Poseban značaj za zadovoljstvo izlagača je bilo to što je čak 88 % posetilaca bilo nadležno i odlučujuće kod snabdevanja – kupovine.

Tema »Tehnika dopremanja i otpremanja u bolnici« dotiče aktuelna pitanja moderne tehnike bolnica koja prate Kongres u okviru HOSPITECH '87. Pod naučnim rukovodstvom profesora dr ing. O. Anna i dr ing. C. Hartung, direktora Instituta za biomedicinsku teh-

niku – tehniku bolnica Medicinske visoke škole u Hannoveru, nacionalni i internacionalni stručnjaci nude na ravno 40 predavanja rešenja i perspektive u budućnosti. Ova informaciona i obrazovna priredba omogućava neutralan i razuman pregled modernih tehnika bolnica, počev od elektrotehničkog snabdevanja do domena snabdevanja »toplota i hladnoća«, pa i zaštita čovekove okoline u bolnicama, pored dodatnih domena »praksa odnošenja (otpremanja) bolničkih otpadaka« i »odvođenje otpadnih voda«.

Paralelno sa obimnim kongresnim programom, značajna preduzeća iz ove branše u okviru predavanja predstavljaju, prema problematici, svoje proizvode i sisteme. Na ovaj način Hannover stručnjaku pruža dodatne prilike da individualno prodiskutuje specifične probleme čime se stvara osnovica za donošenje ekonomski opravdanih odluka o kupovini ili planiranju.

U hali 15, koja se nalazi u neposrednoj blizini Centra za savetovanje, ravno 70 preduzeća prikazuje svoje proizvode, pravce razvoja i ponude u pogledu usluga iz domena obimne palete bolničke tehnike. Ovo se odnosi na elektro i energetske tehničko snabdevanje, preko AOP uređaja, tehnike medicine i sigurnosti kod zračenja, pa sve do dopreme i otpreme kao i planiranja i uređivanja bolničkih novih zgrada kao i rekonstrukcija istih.

Izložbeni program HOSPITECH '87 obuhvata sledeće:

- gradnja bolnica,
- saniranje bolnica,
- elektro-energetska tehnika,
- tehnika zagrevanja i sanitarna tehnika, tehnika postrojenja za provetravanje prostorija,
- tehnika hlađenja i rashladna postrojenja,
- tehnika higijene,
- snabdevanje medijima, medicinski gasovi,
- sigurnosna tehnika, radna sigurnost, zaštita od zračenja,
- tehnika prenošenja i postrojenja za disanje,
- doprema i otprema,
- medicinska tehnika,
- sistemska tehnika bolnica,
- tehnika komunikacija, uređaja za AOP,
- tehnička organizacija – bolnička logistika,
- usluge, centralna služba, održavanje,
- spasavanje,
- obrazovanje i obučavanje,
- stručni časopisi – literatura.

Citozin-Arabinozin (Citarabin, INN)
Antimetabolit za cistostatsku terapiju
hemoblastoza i malignih limfoma

Alexan[®]

Indikacije

Akutne nelimfoblastične i limfoblastične leukemije,
akutne egzacerbacije kronične leukemije;
maligni limfomi tipa nehodgkivnog limfoma.

Na zahtjev šaljem literaturu.

Potpune informacije sadržava stručni prospekt



Heinrich Mack Nachf.
Chem.-pharm. Fabrik
7918 Illertissen/Bayern
B. R. Deutschland



SALUS

DELOVNA ORGANIZACIJA ZA PROMET
S FARMACEVTSKIMI, MEDICINSKIMI,
VETERINARSKIMI IN DRUGIMI PROIZVODI

Sedež: Ljubljana, Kamniška c. 20

Osnovna dejavnost »SALUSA« je:

oskrba lekarn, bolnišnic, zdravstvenih domov
in drugih delovnih organizacij s farmacevtskimi,
medicinskimi, veterinarskimi in drugimi proizvodi
tako domačih kot tujih proizvajalcev.

Prodajna in dostavna služba posluje vsak dan neprekinjeno
od 7. do 17. ure razen sobote.

P. O. B.
01-278

TELEGRAM:
SALUS-LJUBLJANA

TELEFON:
(061) 312 743, 311 942, 320 751,
320 753, 320 791, 322 497,
311 933, 322 876, 312 524
TELEX: 31-336 YU SALUS

TEKOČI RAČUN PRI SDK LJUBLJANA
50102-631-20860

apifit[®] 5

ehinacija



Apifit 5 – ehinacija:

***za spodbujanje telesne in duševne aktivnosti,
ugodno deluje pri menstruacijskih in
klimakterijskih težavah, povečuje odpornost
proti posledicam obsevalne terapije.***

hp  medex
ljubljana

Za primenu

in vitro i in vivo

u nuklearnoj medicini:

Radioimunoloski testovi

precizni - jednostavni - brzi

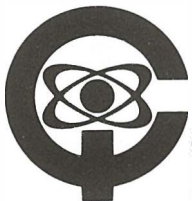
FSH - RIA	za odredjivanje hormona koji stimulisu hormone
LH - RIA	za odredjivanje luteinizirajućeg hormona
Prolactin - RIA	za odredjivanje luteotropnih hormona
Digoxin - RIA	za odredjivanje srčanog glikozida digoksina
Insulin - RIA	za odredjivanje imunoreaktivnog inzulina

Radiofarmaceutike

pouzdana - specifične - vrlo čiste

99mTc-, 113mIn- i 132I-generatori i instrumenti za
markiranje za preparaciju lekova

131I-kapsule i rastvori za terapiju i dijagnozu



isocommerz

VE Außen- und Binnenhandelsbetrieb · Robert-Rössle-Straße 10
Berlin DDR 1115 Deutsche Demokratische Republik

Pomembne lastnosti

- Velika učinkovitost na *pseudomonas*
- Minimalna preobremenitev z Na^+
- Izrazit sinergizem v kombinaciji z aminoglikozidi

z upoštevanjem teh pomembnih razlogov se odločite za

Securoopen®



Kontraindikacije: Preobčutljivost za penicilin. Pri preobčutljivosti za druge beta-laktamske antibiotike, npr. cefalosporine, je treba paziti na možnost navzkrižne alergije.

Omejitev pri uporabi: Pri parenteralni uporabi je pri bolnikih z alergično diatezo potrebna previdnost. V zvezi s splošnimi smernicami za uporabo zdravil med nosečnostjo naj bi se zaradi previdnosti postavljala indikacija za uporabo Securopena zelo strogo, predvsem v prvi tretjini nosečnosti.

Oprema: Steklenička za injekcijo: 0,5 g 1 g, 2 g;
steklenica za infuzijo: 5 g



Bayer AG Leverkusen
Zastopstvo za SFRJ
BAYER PHARMA JUGOSLAVIJA
Ljubljana

® = zaš. ime
Bayer Leverkusen



MIACALCIC[®]

(CALCITONIN-SANDOZ)

Calcitonin, hormon iz C-ćelija štitnjače, sprečava aktivnost osteoklasta, odgovornih ćelija za razgradnju kostiju. On izaziva smanjenje mobilizacije kalcijuma iz kostiju i time sniženje povišenog nivoa kalcijuma u krvi.

Terapeutska primjena
Miacalcic-a zasniva se na njegova
tri osnovna dejstva:

- antiosteolitično dejstvo
- hipokalcemično dejstvo
- analgetično dejstvo

Do sada su poznata klinička iskustva
kod slijedećih oboljenja:

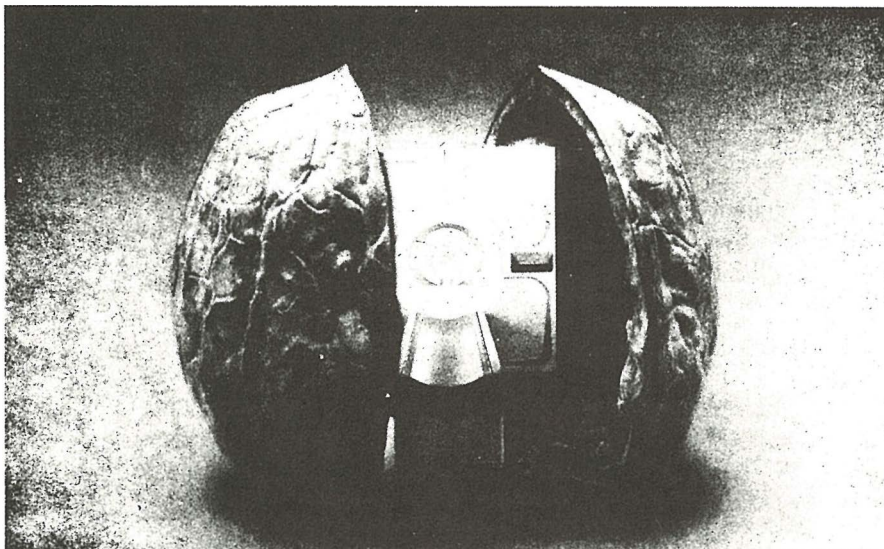
- akutna hiperkalcemija
- Morbus Paget
- Morbus Sudeck (algodistrofija)
- metastaze u kostima, praćene bolovima u kostima i hiperkalcemijom
- osteoporoza naročito akutno liječenje kod fraktura

Osobine Miacalcic-a:

- potpuno sintetski:
bez onečišćenja, konstantna aktivnost
- rastvor gotov za upotrebu
- za sva parenteralna davanja:
i. m., s. c., i. v., i. v.-infuzija

SANDOZ

SIEMENS



Pružna vam jedinstvenu nezavisnost kod planiranja MR-uređaja ...
MAGNETOM-Siemens — sa sopstvenom zaštitom.

Rezultat ovih pionirskih istraživanja je novi Siemens-MR-sistem ...
MAGNETOM sa sopstvenom zaštitom.

Sada, prvi put, smanjuje Siemens-ova sopstvena zaštita kritično rastojanje između MR-sistema i drugim magnetno osetljivih dijagnostičkih uređaja za više od 50 %.

Kompletno, bez inače neophodne zaštite prostorija ... vezane sa komplikovanim i skupim građevinskim radovima koji često vode do velikih troškova kod postavljanja MR-uređaja.

Siemens AG

Medical Engineering Group
Henkestraße 127,
D-8520 Erlangen

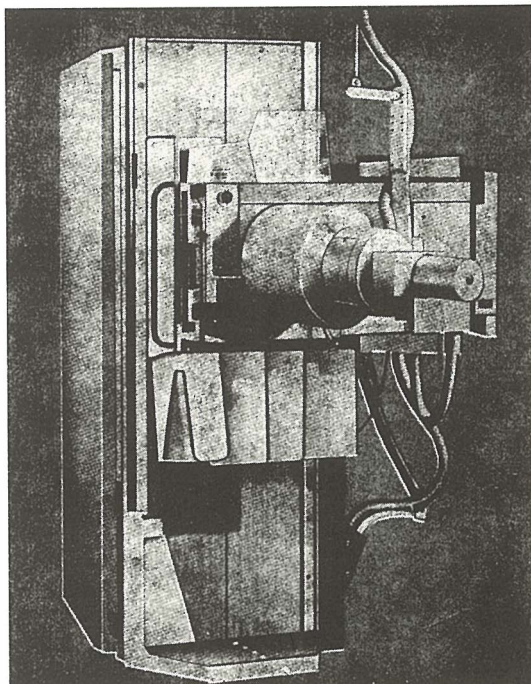
Banex

Trg Sportova 11, Poštanski fah 48
YU-41000 Zagreb
Tel. (041) 31 33 34
Jurija Gagarina 216, Blok 61
YU-11070 Beograd
Tel. (011) 15 00 65

Banex-Meditehna

Novi Skopski Sajan,
Belasica bb, Rayon 40
YU-91000 Skopje
Tel. (091) 20 30 73

DIJAGNOSTIČKI RENDGEN STATIV



UNDISTAT 3

UNDISTAT 3 sa automatskim uređajem za ciljano snimanje je ekonomičan dijagnostički rendgen uređaj sa mnogostranim mogućnostima primene. Undistat 3 je naročito pogodan za opremanje ordinacija radiologa i internista. Uređaj za ciljano snimanje može da bude po želji isporučen sa ekranom ili sa rendgenskim pojačavačem slike i TV lancem. Takođe je predviđena mogućnost montaže i korišćenja kamera pojačavača slike sistema **SIRCAM 70** ili **SIRCAM 100** za tehniku indirektnog snimanja. Mnogobrojne mogućnosti kombinacije i nadgradnje, kao npr. za tele-snimanja i snimanja iznad stola pomoću rastera, proširuje opseg primene ovog uređaja.

Pomoću motornog pogona, zadnji zid Undistata 3 može da se dovode u položaj do 15 stepeni trendelenburg. Pokretna ploča za pacijenta se, pomoću motornog pogona, može pokretati podužno za ± 40 cm i poprečno za ± 10 cm.

UNDISTAT 3 se može isporučiti i kao tele-stativ sa jednim ili dva rendgen zračnika, sa stubnim ili plafonskim stativom za nošenje rendgen zračnika.

ELEKTRONSKA INDUSTRIJA
FABRIKA RENDGEN APARATA — NIŠ
JUGOSLAVIJA



Byk Gulden Pharmazeutika Konstanz/SR Nemačka

RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA:

HEXABRIX

— kontrastno sredstvo niskog osmoaliteta, smanjene toksičnosti i gotovo bezbolan u primeni.

INDIKACIJE:

Sva arteriografska ispitivanja, zatim cerebralna angiografija, inflebografija, kao i selektivna koronarografija.

PAKOVANJA:

Hexabrix amp. (5 amp. × 10 ml)

Hexabrix amp. (20 amp. × 20 ml)

Hexabrix boč. (2 boč. × 50 ml)

Hexabrix boč. (1 boč. × 100 ml)

Hexabrix inf. (1 boč. × 200 ml bez pribora za infuziju)

DIMER X ampule 5 × 5 ml

— kontrast za lumbosakralnu mielografiju

TELEBRIX

— kontrast za urografije, angiografije, periferne i selektivne arteriografije.

PAKOVANJA:

Telebrix 300 amp. (20 amp. × 30 ml sa špricom)

Telebrix 300 amp. (20 amp. × 30 ml bez šprica)

Telebrix 380 amp. (20 amp. × 30 ml sa špricom)

Telebrix 380 amp. (20 amp. × 30 ml bez šprica)

Telebrix 380 za inf. (2 boč. × 50 ml)

Telebrix 300 za inf. (2 boč. × 50 ml)

Telebrix 30 za inf. (1 boca × 100 ml)

Telebrix 45 za inf. (1 boca × 250 ml)



Byk Gulden
Pharmazeutika
Konstanz/SR Nemačka



FABEG
Inostrana zastupstva
Beograd Kosovska 17/VI
telefoni: 321-440 i 321-791

Predstavništvo:
Zagreb, Savska cesta 41/VI
telefoni: 539-355 i 539-476

Kemosevis-fotomaterial p. o.

LJUBLJANA, TRG OSVOBODITVE 2

Telefon: 214 500

Žiro račun: 50100-601-10500

Telex: 31240 yu kefo

p. p.: 270

delovna organizacija za promet s fotografskim in laboratorijskim blagom s prodajalnami:

Cankarjeva 7, tel. 210 060

Kardeljeva 4, tel. 221 981

Titova 40 — Atrij, tel. 315 981

Trg osvoboditve 2, tel. 214 471

nudi iz širokega asortimana blaga domačega, inozemskega porekla za laboratorije v bolnišnicah, ostalih zdravstvenih ustanovah in inštitutih po blagovnih skupinah:

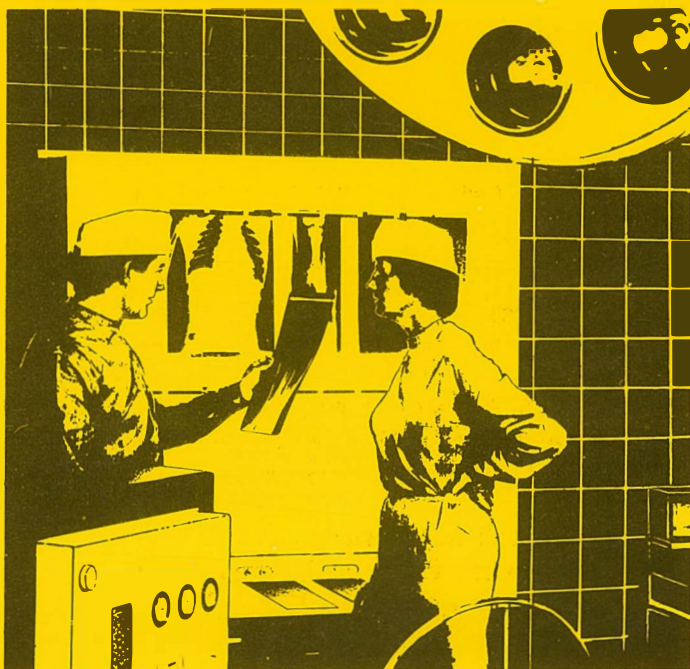
- kemikalije vseh čistoč, reagensi in radiofarmaceutiki domačih in tujih proizvajalcev,
- laboratorijsko steklo, plastika, porcelan,
- kovinski pribor za zobozdravstvo, kirurgijo in laboratorije,
- laboratorijsko opremo in pohištvo,
- filter papir in ves laboratorijski pribor, ki se uporablja v laboratorijih,
- blago za fotografijo, polaroid filmi, barvni in črno beli filmi, pribor in potrošni material,
- proizvodnja blaga v sodelovanju z malim gospodarstvom za laboratorije, medicino in fotografijo,
- prek poslovne skupnosti IRIS posredovanje zunanjetrgovinskih storitev.

Dostava blaga kupcem na področju Slovenije z lastnimi prevoznimi sredstvi.

OR WO

Röntgenfilm HS 90

Standardni rentgen film za medicinsku rentgen dijagnostiku.
Razvija se zajedno sa folijom za pojačanje.
Prilagođen za brzu obradu kao i za sporiju obradu
u automatima za razvijanje rentgen filmova
i za ručnu obradu.



Visoki sjaj
Optimalni sadržaj informacije
Konstantni parametri kvaliteta

Rentgen filmovi iz Nemačke Demokratske Republike

Generalni zastupnik za SFRJ Interimpex-promet, Skopje
Za vreme Lajpciškog sajma (prolećnog i jesenjeg) posetite nas u sajamskoj zgradi »Bugra«-Gutenbergplatz
gde ćete dobiti kompletne informacije.

VEB FOTO-CHEMISCHE WERKE BERLIN
Preduzeće u VEB
Fotohemijском kombinatu Wolfen

OR WO

ORWO-EXPORT-IMPORT
Narodno preduzeće za spoljnu trgovinu
Nemačke Demokratske Republike

DIJAGNOSTIČKE VRIJEDNOSTI KOMPJUTERIZIRANE TOMOGRAFIJE GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

DIAGNOSTIC VALUE OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN EVALUATION OF GASTROINTESTINAL TRACT

Čatić Dž.

Abstract – During one and a half year period (1982–1984) 200 patients were investigated, prospectively. All segments of gastrointestinal tract were included. Statistical analysis of the obtained findings resulted in the following conclusions:

CT is complementary with other diagnostic methods of gastrointestinal tract investigation.

After investigation by conventional radiologic methods, target CT provides the third dimension in radiologic visualization of the gastrointestinal tract. In this way, tumorous mass can be visualized in three dimensions.

In malignant tumors of the hypopharynx, oesophagus, colon, caecoascendens, colon descendens and rectum, target CT enables pretherapeutic staging, whereas in other segments of the gastrointestinal tract (ventriculus, intestinal tenue, colon transversum, colon sygmoideum) the lesion extent can be assessed.

Mucous lesions, without wall thickening, can not be demonstrated by CT.

UDC: 616.34-073.756.8

Key words: gastrointestinal diseases, tomography x-ray computed

Profess. paper

Radiol. jugosl. 21(3) 219–226, 1987

Uvod – Konvencionalnim radiološkim metodama pregleda vidimo u aksijalnoj ravni sjenu lumena gastrointestinalnog (GI) trakta ispunjenu kontrastom, na kojoj možemo analizirati: položaj, oblik, veličinu, konture, sluznički reljef i funkcionalne promjene.

Endoskopskim metodama pregleda mogu se vizualizirati sve lezije sluznice GI trakta, izuzev određenih dijelova tankog crijeva.

Međutim, ovim metodama pregleda ne možemo odrediti debljinu zida GI trakta, njegovu vanjsku površinu, ni odnos sa okolnim strukturama. Dakle, kod konvencionalnih dijagnostičkih metoda pregleda GI trakta nedostaje »treća dimenzija« i o njoj donosimo zaključke na osnovu indirektnih znakova.

Cilj istraživanja je bio:

1. Vrednovati nalaze kompjuterizirane tomografije (CT) GI trakta u odnosu na ostale radiološke metode ispitivanja.

2. Dati odgovor gdje je mjesto i uloga CT-a u redoslijedu radiološkog ispitivanja GI trakta.

3. Pokušati klasificirati lezije GI trakta na osnovu CT nalaza.

Materijal i metode – Prospektivnim istraživanjem u periodu od godinu i pol dana (1982–1984) obrađeno je 200 pacijenata. Svi obrađeni pacijenti su podijeljeni u tri grupe.

I – je imala 50 pacijenata koji su pregledani prvo konvencionalnim radiološkim metodama, a zatim im je rađena CT.

II – grupa je imala 50 pacijenata kojima je prvo rađen CT (toraxa ili abdomena), a zatim su pregledani konvencionalnim radiološkim metodama. Pacijenti iz obje grupe su operirani i radiološki nalaz je operativno i histološki provjeren.

III – grupa je imala 100 pacijenata koji su ispitivani istim redoslijedom kao i pacijenti iz I grupe, ali nisu operirani i radiološki nalaz nije provjeren.

Istraživanjem su obuhvaćeni svi segmenti gastrointestinalnog trakta (tabela 1.). Svi pregledi CT su urađeni na aparatu »SOMATOM« SF »Whole Body Scanner« (Siemens).

Za pregled CT-om pacijenti su pripremani istovjetno kao za pregled konvencionalnim metodama određenog segmenta GI trakta.

Kontrast je davan peroralno, per rectum i intravenoski, zavisno koji je segment obrađivan. Peroralno i per rectum je davana 3–4% solucija

Gastrografina ili Telebrix 300, dok intravenski je davan Telebrix 380.

Radi zaustavljanja peristaltike aplicirana su intravenski, neposredno prije pregleda, parasimpatolitika (Buscopan) i to kod pregleda CT-om intraperitonealnih segmenata GI trakta.

Definitivna tomodenzitometrijska evaluacija CT nalaza je vršena na dodatnom kompjuterskom uređaju Evaluscopu.

Rezultati – Za procjenu rezultata određeni su slijedeći parametri:

1. Lezija mukoze i submukoze bez evidentnog zadebljanja zida GI trakta.

2. Zadebljanje zida GI trakta veće od jednog cm – infiltracija.

3. Egzofitna masa prominira u lumen GI trakta.

4. Proces zahvata sve slojeve zida GI trakta sa uvećanim regionalnim limfonodima.

5. Proces se širi izvan zida GI trakta i infiltrira okolne strukture, odnosno organe.

U svakom analiziranom slučaju, odnosno kod svakog pacijenta uzimali smo u obzir samo jedan parametar. Ukoliko smo kod analize jednog slučaja imali više parametara, uzimali smo u obzir onaj koji je signifikantan za određivanje stadijuma bolesti (TNM – sistem), tabele 2–6.

Kod statističke obrade podataka koristili smo se metodom dvodimenzionalnih tabela i χ^2 – testom testirali signifikantnost dobivenih parametara za procjenu rezultata.

Pregledni segmenti GI trakta	GRUPE GROUPS			
	I grupa I group	II grupa II group	III grupa III group	ukupno total
Examined GI tract segments				
Hypopharynx	2	2	28	32
Oesophagus	7	4	10	21
Ventriculus	12	10	18	40
Intest. tenue	12	9	17	38
Intest. crassum	17	25	27	69
UKUPNO	50	50	100	
TOTAL		200		

Tabela 1 – Distribucija pacijenata prema pregledanom segmentu GI trakta
Table 1 – Distribution of patients according to the examined GI tract segment

Segmenti GI trakta	GRUPE GROUPS					
	I grupa I group		II grupa II group		III grupa III group	
GI tract segments	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.
Hypopharynx	0	0	0	0	0	4
Oesophagus	0	1	0	1	0	1
Ventriculus	0	1	0	2	0	1
Intest. tenue	0	2	0	1	0	2
Colon caecoascen.	0	0	0	1	0	1
Colon transversum	0	2	0	0	0	2
Colon descendens	0	0	0	1	0	0
Colon sygmoideum	0	0	0	1	0	0
Rectum	0	0	0	0	0	1
UKUPNO	0	6	0	7	0	13
TOTAL			26			

Tabela 2 – Distribucija parametra: Lezija sluznice bez evidentnog zadebljanja zida GI trakta
Lezije sluznice bez evidentnog zadebljanja zida GI trakta na transversalnim slojevima CT-a nismo uočili. Nismo imali pozitivnih rezultata ni u jednoj grupi

Table 2 – Parameter distribution: Mucous lesion without evident GI tract wall thickening
Transversal CT slices did not show those changes. We had no positive results

Segmenti GI trakta GI tract segments	GRUPE GROUPS					
	I grupa I group		II grupa II group		III grupa III group	
	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.
Hypoharynx	0	0	0	1	8	1
Oesophagus	2	0	0	1	3	0
Ventriculus	3	0	0	2	5	1
Intest. tenue	2	0	0	1	4	0
Colon caecoascen.	2	0	0	1	0	0
Colon transversum	0	0	0	2	0	0
Colon descendens	0	0	0	1	0	0
Colon sygmoideum	0	0	0	0	1	0
Rectum	1	0	0	0	3	0
UKUPNO	10	0	0	9	24	2
TOTAL			45			

Tabela 3 – Distribucija parametra: zadebljanje zida veće od 1 cm – infiltracija

Ciljanom CT smo evidentirali skoro sva zadebljanja zida GI trakta, odnosno infiltrativne promjene nakon prethodno određene anatomo-topografske lokalizacije, što je uočljivo u razlici dobivenih rezultata između I i III grupe u odnosu na II grupu

Table 3 – Parameter distribution: wall thickening exceeding 1 cm – infiltration

Target CT examination revealed almost all wall thickenings of GI tract infiltrative changes after previously defined topographical anatomic localization. what is evident from the differences between the results obtained in groups I and III, in correlation with the results in group II

Segmenti GI trakta GI tract segments	GRUPE GROUPS					
	I grupa I group		II grupa II group		III grupa III group	
	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.
Hypoharynx	0	0	0	0	4	1
Oesophagus	1	0	0	1	1	0
Ventriculus	2	1	0	3	3	1
Intest. tenue	1	1	0	2	1	2
Colon caecoascen.	1	0	0	0	2	0
Colon transversum	0	0	0	2	0	0
Colon descendens	0	0	0	0	0	0
Colon sygmoideum	0	0	0	1	1	0
Rectum	0	0	0	1	2	0
UKUPNO	5	2	0	10	14	4
TOTAL			35			

Tabela 4 – Distribucija parametra: egzofitna masa prominira u lumen

Nakon prethodno određene anatomo-topografske lokalizacije ciljanom CT smo prikazali i analizirali veće egzofitne mase, što je evidentno u razlici dobivenih rezultata između I i III grupe u odnosu na II grupu

Table 4 – Parameter distribution: Exophytic mass invading the lumen

After previously defined topographical anatomic localization, target CT enabled visualization and analysis of greater exophytic masses, what is evident from the difference between the results obtained in groups I and III, in correlation with the results in group II

Segmenti GI trakta GI tract segments	GRUPE GROUPS					
	I grupa I group		II grupa II group		III grupa III group	
	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.
Hypohparynx	1	0	0	0	3	0
Oesophagus	1	0	0	0	2	0
Ventriculus	0	2	0	2	0	0
Intest. tenue	3	0	0	2	3	0
Colon caecoascen.	2	0	2	0	1	0
Colon transversum	0	0	0	2	1	0
Colon descendens	0	0	0	1	0	0
Colon sygmoideum	1	0	0	1	1	0
Rectum	2	0	0	1	3	0
UKUPNO	10	2	2	9	14	0
TOTAL			37			

Tabela 5 – Distribucija parametra: Proces zahvata sve slojeve zida GI trakta sa uvećanim regionalnim limfnodima

Uvećane regionalne limfonode CT-om smo znatno pouzdanije identificirali na segmentima GI trakta, koji su uzdužnom osovinom položeni u aksijalnoj ravni, jer na slojevima CT-a dobijamo transverzalni presjek, što se vidi iz dobivenih rezultata u tabeli 5.

Table 5 – Parameter distribution: The process involves all slices of GI tract wall with enlarged regional lymph-nodes

Using CT, enlarged regional lymphnodes were identified with greater accuracy. Those segments of the GI tract are positioned in axial plane by its vertical axis because of the fact that CT slices provide transversal cross-section.

Segmenti GI trakta GI tract segments	GRUPE GROUPS					
	I grupa I group		II grupa II group		III grupa III group	
	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.	poz. pos.	1 neg. 1 neg.
Hypohparynx	1	0	1	0	7	0
Oesophagus	2	0	1	0	3	0
Ventriculus	3	0	1	0	6	0
Intest. tenue	3	0	2	1	5	0
Colon caecoascen.	2	0	1	0	2	0
Colon transversum	0	0	0	2	1	0
Colon descendens	1	0	0	0	1	0
Colon sygmoideum	1	0	1	0	1	0
Rectum	2	0	2	1	3	0
UKUPNO	15	0	9	4	29	0
TOTAL			57			

Tabela 6 – Distribucija parametra: Proces se širi izvan zida GI trakta i infiltrira okolne strukture

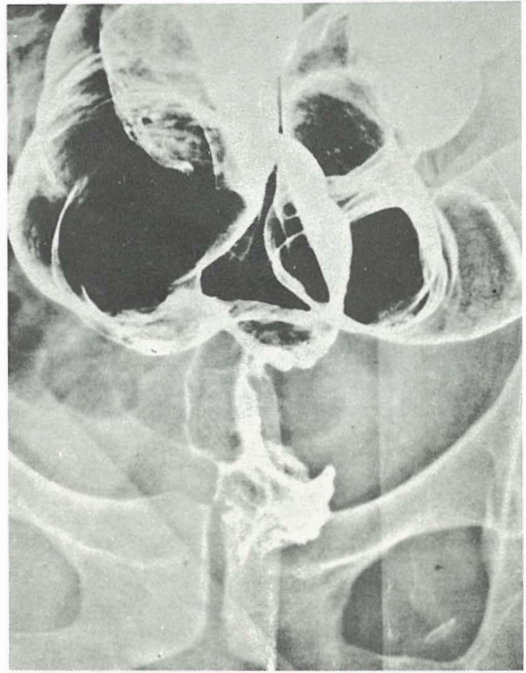
Sve uznapredovale maligne procese kao i abscese nastale perforacijom GI trakta, lako smo identificirali na slojevima CT-a, što se vidi iz rezultata u tabeli 6.

Table 6 – Parameter distribution: Expansive process, spreading outside the GI tract wall, infiltrating the surrounding structures.

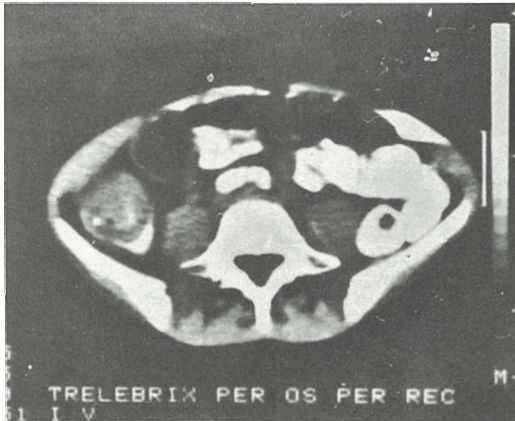
Advanced malignant processes and abscesses caused by GI tract perforation were easily identified by CT, what is evident from the results presented in table 6.



Slika 1 a – Na irigogramu se vidi egzofitni tumor ascendentnog colona tik iznad valvule Bauchini
Fig. 1 a – Irigography – Exophytic tumor of ascendent colon above Bauchini valve



Slika 2 a – Na irigogramu se vidi egzofitni tumor rektuma
Fig. 2 a – Irigography – Exophytic rectal tumor



Slika 1 b – Na slojevima CT vidi se da tumor ispunjava veći dio lumena ascendentnog colona, ali ne infiltrira okolne strukture
Fig. 1 b – CT slices show tumor occupying the larger part without infiltration of the surrounding structures

Diskusija – Kod određivanja parametara za procjenu rezultata predvidjeli smo analizu svih procesa GI trakta bilo benigne ili maligne naravi (5). Kod malignih procesa predvidjeli smo parametre na osnovu kojih je moguć preterapijski staging (11, 12, 13, 14, 15).

Parametar – 1 (lezija mukoze i submukoze bez evidentnog zadebljanja zida) odnosi se na benigne procese bez inflamatorne reakcije okolnih struktura.

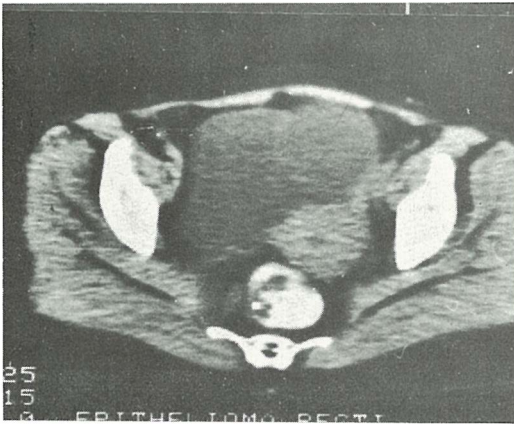
Ostali parametri se odnose, uglavnom, na maligne procese.

Parametar – 2 (zadebljanje zida veće od 1 cm – infiltracija):

Parametar – 3 (egzofitna masa prominira u lumen) prema TNM – sistemu odgovaraju I – stadiju bolesti (za segmente GI trakta koje obuhvata TNM sistem), (slika 1 a, 1 b).

Parametar – 4 (proces zahvata sve slojeve zida sa uvećanim regionalnim limfonodima) prema TNM – sistemu odgovara II ili III – stadiju bolesti (slika 2 a, 2 b).

Parametar – 5 (proces se širi izvan zida i infiltrira okolne strukture) prema TNM – sistemu odgovara III ili IV stadiju bolesti (slika 3 a, 3 b).



Slika 2b – Na slojevima CT vidi se egzofitna masa koja prominira u lumen sa uvećanim limfonodom desno pararectalno

Fig. 2b – CT slices show exophytic mass invading the lumen, with enlarged lymphonode – right, pararectal

IV – stadij bolesti prema TNM – sistemu odgovara bilo kojem od prvih tri sa udaljenim metastazama.

U obrađivanom materijalu analizirana je samo lokalna ekspanzija procesa, dok udaljene metastaze nisu isključene u analizu, te na taj način nije obuhvaćen IV – stadij prema TNM – sistemu (slika 4a, 4b).

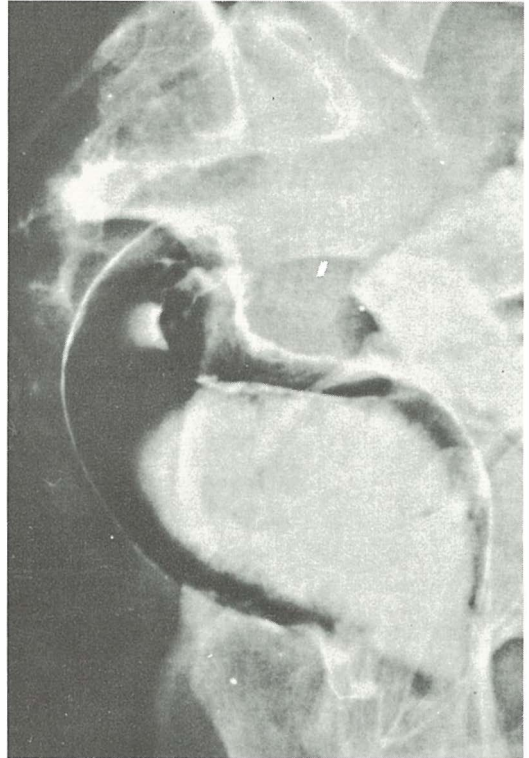
U većini do sada objavljenih radova autori iznose rezultate na osnovu retrospektivne analize samo CT nalaza kod pojedinih segmenata GI trakta (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Naše istraživanje je obavljeno prospektivno i obuhvaćeni su svi segmenti GI trakta, uz komparaciju rezultata dobivenih CT-om i konvencionalnim metodama.

Zaključak – Na osnovu statističke analize rezultata zadanih parametara i njihovih vrijednosti u obrađenim komparativnim grupama može se zaključiti:

1. Kompjuterizirana tomografija je komplementarna sa ostalim radiološkim metodama ispitivanja GI trakta.

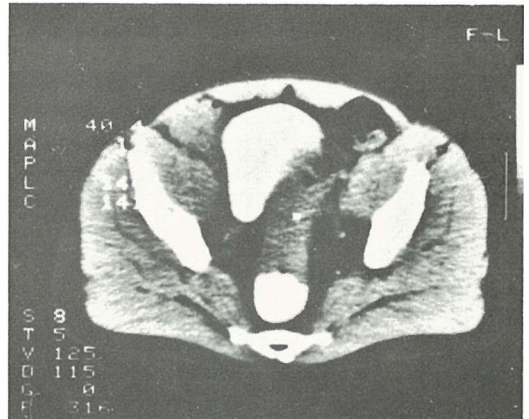
2. Nakon pregleda konvencionalnim radiološkim metodama, ciljanom CT-u, dobijamo »treću dimenziju« u radiološkom prikazu GI trakta, te na taj način tumorsku masu možemo vizuelno tro-dimenzionalno prikazati.

3. Na segmentima GI trakta koji su svojom uzdužnom osovinom u aksijalnoj ravni (hypopharynx, oesophagus, colon caecoascendens, colon descendens i rectum) ciljanom CT-u možemo napraviti preoperativni staging malignih tumora. Na ostalim segmentima GI trakta (ventri-



Slika 3a – Na irigogramu se vidi potpuni »stop« u proksimalnom dijelu rectuma

Fig. 3a – Irigography – The complete »stop« in the proximal part of the rectum



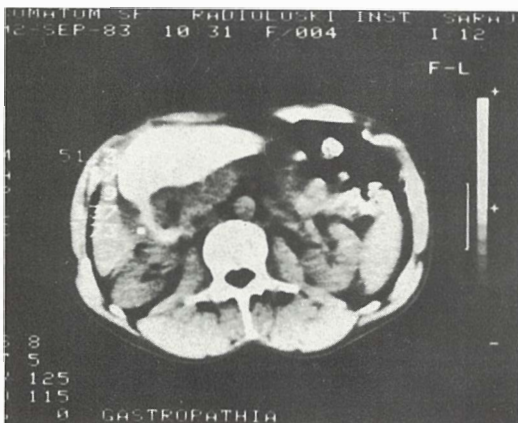
Slika 3b – Na transversalnom presjeku CT vidimo opsežan infiltrativni proces recto-sigmoida, koji infiltrira lijevi dorzo-lateralni zid mokraćnog mjehura i trakasto se širi prema lateralnoj fasciji i m. ileopsoasu

Fig. 3b – Transversal CT cross-section shows large infiltrative recto-sigmoid process infiltrating the left dorso – lateral urinary bladder wall, spreading in strips to the lateral fascia and m. ileopsoas



Slika 4a – Na konvencionalnom snimku želuca sa kontrastom u prepiloričnom dijelu vidimo infiltrativno suženje lumena

Fig. 4a – Conventional image of the stomach, with administered contrast medium shows infiltrative narrowing of the lumen



Slika 4b – Na transversalnom sloju CT vidimo infiltraciju širine do 2 cm koji ne infiltrira okolne organe (pankreas i jetra)

Fig. 4b – Transversal CT slice shows a 2 cm wide infiltrate which does not invade the surrounding organs (pancreas and liver)

culus, intestinum tenue, colon transversum, colon sygmoideum) ne može se napraviti staging, ali se može procjeniti ekstenzitet tumora.

Lezije sluznice bez zadebljanja zida GI trakta na slojevima CT-a se ne mogu demonstrirati.

Sažetak

Prospektivnom analizom u periodu od godinu i pol dana (1982–1984) obrađeno je 200 pacijenata. Istraživanjem su obuhvaćeni svi segmenti gastrointestinalnog trakta. Na osnovu statističke obrade dobivenih rezultata zaključeno je:

Kompjuterizirana tomografija je komplementarna sa ostalim dijagnostičkim metodama ispitivanja gastrointestinalnog trakta.

Nakon pregleda konvencionalnim radiološkim metodama, ciljanom CT dobija se »treća dimenzija« u radiološkom prikazu gastrointestinalnog trakta, te na taj način tumorska masa se može vizuelno trodimenzionalno prikazati.

Kod malignih tumora na hypopharynxu, oesophagu, colon caecoascendensu, colon descendensu i rectumu ciljanom CT može se napraviti preterapijski staging, dok na ostalim segmentima gastrointestinalnog trakta (ventriculus, intestinum tenue, colon transversum, colon sygmoideum) može se procjeniti ekstenzitet lezije.

Lezije sluznice, bez zadebljanja zida, ne mogu se na CT demonstrirati.

Literatura

1. Balfe D. M., Koehler R. E., Karstaedt N., Stanley R. J., Sagel S. S.: Computed tomography of gastric neoplasms: Radiology 140 (2) 431–436, 1981.
2. Buy J. N., Moss A. A.: Computed tomography of gastric lymphoma AJR 138 (5) 859–865, 1982.
3. Colley D. P., Farrel J. A., Clark R. A.: Perforated colon carcinoma presenting as a suprarenal mass. Comput. Tomogr. 5 (1) 55–58, 1981.
4. Daffner R., Halber M., Postlethwait R., Korobkin M., Tompson W.: CT of the esophagus II Carcinoma AJR 133 (6) 1051–1055, 1979.
5. Fisher J. K.: Computed tomographic diagnosis of valvulus in intestinal malrotation. Radiology 140 (1) 145–147, 1981.
6. Fishman E. K., Jones B., Magid D., Siegelman S. S.: Intraabdominal abscesses in pseudomyxoma peritonei: The value of computed tomography. J. Comput. Assist. Tomogr. 7 (3) 449–453, 1983.
7. Hasoon L., Vibhaker S. D., Bellon E. M.: Gastrointestinal perforation: Early diagnosis by computed tomography J. Comput. Assist. Tomogr. 7 (2) 226–229, 1983.
8. Jones B., Fishman E. K., Siegelman S. S.: Computed tomography and appendical abscess: Special applicability in the elderly. J. Comput. Assist. Tomogr. 7 (3) 434–438, 1983.
9. Lackner K., Weiland G., Köster O., Engel K.: Computed tomographie bei Tumoren des Ösophagus und Magens. RoFo 134 (4) 364–370, 1981.

11. Meyer J. E., Dosortez D. E., Gunderson L. L., Stark P., Kopans D. B.: CT evaluation of locally advanced carcinoma of the distal colon and rectum. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 7 (2) 265–267, 1983.

12. Moss A. A., Schyder P., Marks W. M., Magrulis A. R.: Gastric adenocarcinoma: A comparison of the accuracy and economics of staging by computed tomography and surgery. *Gastroenterology* 80 (1) 45–50, 1981.

13. Moss A. A., Margulis A. R., Schnyder P., Thoeni R. F.: A Uniform CT based staging system for malignant neoplasms of the alimentary tube. *AJR* 136 (6) 1251–1262, 1981.

14. Thoeni R. F., Moss A. A., Schnyder P., Margulis A. R.: Detection and staging of primary rectal and rectosigmoid cancer by computed tomography. *Radiology* 141 (1) 135–138, 1981.

15. Terrier F., Schapira C., Fuchs W. A.: CT Assessment of Operability in Carcinoma of the Oesophago-gastric Junction. *Europ. J. Radiol.* 4 (2) 114–117, 1984.

Adresa autora: Dr sci. Čatić Džemila, Institut za radiologiju i onkologiju UMC-a Sarajevo, Ul. Moše Pijade 25.

SEKCIJA ZA RADIOLOGIJU ZBORA LIJEČNIKA HRVATSKE

MEDICINSKI FAKULTET RIJEKA

ZAVOD ZA RADIOLOGIJU
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

**SEDMI ZNANSTVENI SKUP
RADIOLOGA SR HRVATSKE**

OPATIJA

22.–24. listopada 1987.
GRAND HOTEL ADRIATIC

SJEDISTE I TAJNISTVO SKUPA nalazit će se od 19. listopada 1987. u hotelu ADRIATIC.

Do 19. listopada 1987. obraćati se za sve informacije tajniku organizacijskog odbora:

Prim. dr. Milivoj Dujmović,
Zavod za radiologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka,
T. Stržića 3, Rijeka (51000), telefon (051) 441-899