

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 19

1985

FASC. 4

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

LJUBLJANA

KemoSerwis-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.

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

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

LJUBLJANA

ANNO 19

1985

FASC. 4

Redakcijski odbor — Editorial Board:

Bajraktari Xh., Priština — 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 — Karanfilski B., Skopje — Katunarić D., Zagreb — Kičevac-Miljković A., Beograd — Kostić K., Beograd — Lovrenčić 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:

Plesničar S., Ljubljana

Tehnički urednik — Technical Editor:

Benulič T., Ljubljana

Urednici — Editorial Staff:

Guna F., Ljubljana — Pavčnik D., Ljubljana — Rudolf Z., Ljubljana
— Serša G., Ljubljana — Snoj M., Ljubljana

Izdavački savet — Advisory Board:

Lovrinčević A., Sarajevo (predsednik/president) — Benulić T., Ljubljana — Čatić 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 — Lovasić I., Rijeka — Milutinović P., Beograd — Mitrović N., Beograd — Obrez I., Ljubljana — Pocajt M., Maribor — Porenta M., Ljubljana — Radojević M., Skopje — Radović M., Titograd — Rudolf Z., Ljubljana — Stanković R., Priština — Simonović 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:

prof. dr. Stojan Plesničar, Ljubljana

Tajnica redakcije — Secretary:

Milica Harisch, Ljubljana

Adresa redakcije — Address of Editorial Board:

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

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

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

Revija za rendgendiagnostiku, 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 8.000 din, za pojedince 2.000 din.
Subscription rate — for institutions 40 US \$, individual 20 US \$.
Primerak 800 din — Single issue 15 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 SLOVENICA, CHEMICAL ABSTRACTS, EXCERPTA MEDICA, MEDICO INFORMATIONSDIENSTE GmbH, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY

Tiskala — Printed by:

Tiskarna Slovenija, Ljubljana

Izdavanje revije potpomaže Raziskovalna skupnost Slovenije — The Publication of the review is subsidized by Research Community of Slovenia.

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

- Institut za patofiziologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet, Skopje
- Institut za radologiju i onkologiju, UMC Sarajevo
- Inštitut za rentgenologijo, UKC Ljubljana
- Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana
- Onkološki inštitut, Ljubljana
- Zdravstvena skupnost Slovenije, Ljubljana

Pomoč reviji i naručnici reklama — Donators and Advertisers:

- | | |
|--|---|
| — BAYER PHARMA JUGOSLAVIJA, Ljubljana | — MEBLO, Nova Gorica |
| — CILAG-CHEMIE, Schaffhausen — predstavništvo Agroprogres, Ljubljana | — MEDEX, Ljubljana |
| — ELEKTRONSKA INDUSTRIJA, Niš | — M. R. LECLERC & Co., Schaffhausen, Švica — predstavništvo Replek — Makedonija, Skopje |
| — FOTOKEMIKA, Zagreb | — RO INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ«, Vinča, OOUR INSTITUT ZA RADIOIZOTOPE »RI«, Beograd |
| — INTERWERBUNG — ISOCOMMERZ, DDR — Berlin | — TISKARNA SLOVENIJA, Ljubljana |
| — JUGOMONTANA, Beograd — predstavništvo, Ljubljana | — TOK — Tovarna organskih kislin — Ilirska Bistrica |
| — KEMOSERVIS-FOTOMATERIAL, Ljubljana | — TOSAMA, Domžale |
| — KOCH & STERZEL, Essen — predstavništvo Ferimport, Zagreb | — VEB FOTOCHEMISCHE WERKE, Berlin — predstavništvo Interimpex, Skopje |
| — KOMPAS JUGOSLAVIJA, Ljubljana | |
| — KRKA, Novo mesto | |
| — MACK, Illertissen | |

UPUTSTVA AUTORIMA

Radiologia Iugoslavica objavljuje originalne stručne radove, naučne radove, pregledne radove, prikaze slučajeva i varia (recenzije, saopštenja, stručne obavesti i drugo) sa područja rendgendijagnostike, 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 tekstem 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, sa preredom broj 2 (ukupno sa grafičkim materijalom i literaturom), 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

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 poledini mora biti olovkom označen arapski broj, prezime prvog autora i prve dve reči naslova rada te okomitom strelicom označen gornji rub. Tabele obavezno kucati na mašini bez vertikalnih linija. Grafikone i crteže crtati na belom tehničkom papiru formata A₄ i jednako kao slike označiti na poledini. 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 članka.

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 poglavlje iz knjige:

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

— Za citat 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 19

1985

FASC. 4

SADRŽAJ/CONTENTS

Rendgenska dijagnostika — Diagnostic radiology

- Pavčnik D.
Digital subtraction angiography of peripheral vascular disease
Računalniška substrakcijska angiografija pri boleznih perifernega ožilja
(review paper) 265
- Radanović B., Šimunić S., Čavka K.
Ekstrahepatalna portalna hipertenzija u dječjoj dobi
Extrahepatic portal hypertension in children (orig. sc. paper) 271
- Brajša M., Vidaković Z., Hebrang A.
Artrografija koljenog zgloba neionskim kontrastnim sredstvom
Knee arthrography using a nonionic contrast medium (orig. sc. paper) 279

Kompjuterizovana tomografija — Computerized tomography

- Kostić-Radović F., Đorđević J., Lovrinčević A., Drljević A.
CT u planiranju radioterapije malignih procesa mokraćne bešike
CT in planning of radiotherapy of bladder malignant disease
(profess. paper) 283

Onkologija, radioterapija — Oncology, radiotherapy

- Dangubić V., Spasić D., Plavec G., Berger A., Popović D.
Uloga radioterapije u lečenju bronhogenog karcinoma
The role of radiotherapy in treatment of bronchial carcinoma
(profess. paper) 289
- Zwitter M., Drinovec J., Vodnik-Cerar A., Žemva Ž.
Cyclosporine A for the treatment of Hodgkin's disease in relapse after
extensive chemotherapy (orig. sc. paper) 297
- Stanovnik M., Marolt F., Kralj M., Us J., Brenčič E.
Zdravljenje neseminomskih mfalgnih tumorjev testisa na Onkološkem
inštitutu v Ljubljani od 1978—1983
Treatment of nonseminomatous malignant testicular tumours at the
Institute of oncology in Ljubljana from 1978—1983 (profess. paper) 301

Nuklearna medicina — Nuclear medicine

- Pavlinović Ž., Jurković D., Šimonović I., Latković I., Horvat-Buchberger K., Gregurić N.
TSH u pauzi supstitucije kod naših bolesnika nakon totalne ablacije štitnjače
TSH levels after withdrawal of substitution treatment in patients with total radioiodine ablation of the thyroid gland (orig. sc. paper) 309
- Radić-Veřfl M., Švarcer V.
Novi pokazatelj funkcionalne sposobnosti jetre pomoću radiokoloida
New indicator of the functional capability of the liver evaluated by radiocolloids (orig. sc. paper) 313
- Budihna N., Pavlin K.
Ocena prvih rezultata doloćanja inhibicije vezave 125-J TSH na membranske receptorje
Our initial experiences with TBII index (thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin) measuring (orig. sc. paper) 319
- Kuřter Ž., Lonćarić S.
Numeriĉki postupak procjene kapaciteta vezivanja hormona štitnjače (T₃U-test)
A numerical procedure for the estimaton of binding capacity of thyroid hormones (T₃U-test) (orig. sc. paper) 323

Radiobiologija — Radiobiology

- Demajo M., Sedlecki-Gvozdenović S., Karadjov O., Milovanović O.
Zaštitno dejstvo hlađenja na razvoj klice trećeg molara pacova ozraćenih visokim dozama X-zraka
The protectvie effect of deep hypothermia on the development of the third molar in rats irradiated with high doses of X-rays (orig. sc. paper) 329

Varia

Saopštenja
Communications

DIGITAL SUBTRACTION ANGIOGRAPHY OF PERIPHERAL VASCULAR DISEASE

RAČUNALNIŠKA SUBTRAKCIJSKA ANGIOGRAFIJA PRI BOLEZNIH PERIFERNEGA OŽILJA

Pavčnik D.

Abstract — This review article discusses some of the basic principles of angiography and digital subtraction angiography (DSA) of the peripheral vascular disease. The advantages of digital subtraction angiography are described. Intra-arterial DSA can make an important contribution to the rentgenological evaluation of peripheral vascular disease.

UDC: 616.137-073.75

Key words: vascular diseases, angiography subtraction technic

Review paper

Radiol. Jugosl. 19(4) 265—270, 1985

Introduction — The concept of angiography was developed soon after the discovery of X-rays when Haschek and Lindenthal injected calcium carbonate into an artery of an amputated hand in 1896 (13). The first reported arteriograms and venograms in man were made with a 2% solution of strontium bromide in 1923 (2). Clinically angiography became useful in the 1920's when Brooks reported the first demonstration of the vessels of the lower extremities by using intraarterial injections of sodium iodide in 1924 (4). The development of iodinated contrast material by Swick (29) and the translumbar approach by dos Santos (10) were also important events for angiography in the late 1920's. A major advance in angiography occurred in 1953 when Seldinger developed a percutaneous method of catheterizing of femoral artery (25). Refinements in catheters and radiographic equipment, especially the development of image intensifier tubes, rapid film changers and TV system, in the 1950's and 60' have brought angiography to its current state.

Angiography of peripheral vascular disease — Peripheral vascular disease has always been one of the most common indications for angiography, and its investigation has provided much of the incentive for development of angiographic techniques. Although the diagnosis of vascular disease is now usually made by combination of clinical findings and non invasive tests, the ability of angiography to accurately define the arterial lumen and localize discrete areas of narrowing remains very important. Attempts to understand the clinical significance of angiographically demonstrated lesions have led to many studies evaluating the hemodynamic effects produced by various degrees of luminal narrowing (3, 17, 18, 22, 30, 36). Most of these studies have been performed in dogs by measuring the changes in blood pressure and blood flow beyond an artificially created stenosis. By comparing the cross-sectional area of the stenosis with the drop in distal blood flow a curve demonstrates that a very substantial decrease in luminal area must occur before any effect on blood flow is noted. A similar curve occurs for changes in pres-

sure. Once this "critical" point has been reached, there is a rapid drop in both blood flow and pressure, for even small incremental increases in stenosis. It is generally agreed that in most clinical situations, significant flow limitation will occur and a pressure gradient will develop once there has been a reduction of cross-sectional luminal area of about 70—80%. Increased blood flow through a stenotic lesion changes the shape of the curve so that the "critical" point is reached earlier, although the hemodynamic effects are more gradual.

For many years angiography has been accepted as the standard method for detecting and determining the significance of vascular lesions. However, several studies have questioned the ability of angiography to accurately evaluate peripheral vascular disease of the lower extremities (5, 23, 28, 31, 33, 34). In a widely quoted article, Moore and Hall (23) studied 40 patients with claudication, normal femoral pulses and normal angiograms of iliac arteries. 28 of these patients were found to have significant iliac artery stenosis by hemodynamic evaluation. Of these 28, 17 patients had surgical intervention, confirming the presence of significant vascular lesions in all cases. All but one of these patients treated surgically were asymptomatic or significantly improved despite the presence of distal disease. Thompson et al. (33) found that arteriography failed to identify significant stenosis of the origin of the deep femoral artery in 75% of 58 cases found at surgery.

Udoff et al. (34) correlated angiograms of the ilio-femoral arteries in 48 patients with hemodynamic measurements and conclude that the arteriogram is not an accurate indicator of hemodynamically significant lesions. Slot et al. (28) measured the interobserver variability in evaluating single plane angiography and found that interobserver agreement on the degree of arterial stenosis was poor, especially involving the femoral bifurcation. They suggest that surgical decisions should not rely on angiographic information and that accuracy of non-invasive diagnostic test

should not use angiography as a reference. Castenada-Zuniga et al. (5) point out that angiography tends to underestimate the significance of vascular lesions and that even severe areas of narrowing may be found at surgery that are not appreciated angiographically.

In a review of this subject by Thiele and Strandness (31) in 1983 they stress some of the technical difficulties of angiographic assessment of vascular disease, and note the unreliable results of trying to establish the functional significance of a lesion based on its angiographic appearance. As a purely morphological study they suggest that angiography is an unsuitable method for determining the clinical significance of vascular disease and should not be used in planning surgical therapy or in evaluating noninvasive techniques.

One factor common to all of these studies is the use of single plane angiograms for evaluating the extent and severity of vascular disease. Despite the reference in most of these studies about the importance of biplane angiography or multiple views, their conclusions are almost entirely based on single plane AP or PA arteriograms. The principle that one projection is not adequate to accurately characterize a radiographically visualized structure or lesion dates back to the earliest days of radiology (35). Yet it is generally accepted that a single projection is adequate when evaluating peripheral vascular disease of lower extremities. Any studies have examined the value of multiple and oblique projections in evaluating the vascular system and have found that arteriograms in the AP projection alone are not adequate. This is especially true in the pelvis (1, 6, 8, 14, 19, 20, 26, 27, 32, 35). Beales et al. (1) found that of 209 limbs studied in 132 patients 38% (81 limbs) had stenosis at the origin of the deep femoral artery. Of these 81 stenotic lesions only 30% were visualized on the frontal view, whereas nearly 70% required a lateral or oblique view for demonstration.

In an anatomic study Thomas and Andress (32) found that the origin of profunda femoris artery was shown optimally in the oblique projection in 75% of pa-

tients compared with the frontal projection in which it was visualized in 35—40%. In a small series of patients they demonstrated lesions in oblique views of the iliac and femoral bifurcations which were missed on the standard AP projections.

Similarly, a study by Sethi et al. (27) found significant lesions in 6 of 14 patients on oblique views of the femoral or iliac arteries who had either unsuspected lesions or thought to be insignificant on the AP views. Crummy et al. (8) found that multiple views provided clinically significant information in 40% of their cases in a series of more than 500 patients. They found this technique was more accurate in evaluating the hemodynamic significance of arterial lesions and also was valuable in detecting unsuspected lesions, both proximally in the pelvis and distally, below the knee. The improved visualization of the popliteal and trifurcation vessels afforded by multiple views significantly influenced the evaluation of distal runoff in 1/3 of their cases. This information was important in the selection of the site for distal anastomosis. In a review of 195 patients undergoing bilateral aortofemoral bypass grafting, McDonald et al. (19) found 76 instances of stenosis of the deep femoral artery. The preoperative single view arteriograms had demonstrated only 28 of these for a false negative rate of 63%. In a second study (20) they reviewed 116 femoral angiograms and found that the femoral arteries were adequately demonstrated in 28 of 164 AP projections (17%), 33 of 42 ipsilateral anterior oblique projections (9%). Significant stenosis of the deep femoral artery was demonstrated in 16 of 33 patients who had both AP and ipsilateral anterior oblique angiograms. Of these 16 stenoses was seen only on the AP projections while 13 (82%) were seen only on the oblique projection, and 2 were seen on both projections.

There are several reasons multiple views are necessary in determining the degree of stenosis or the presence or absence of significant lesions. Moore and Hall (23) among others have pointed out that arteriosclerosis tends to occur on the posterior

walls of vessels — especially in the pelvis. This may produce significant compromise of luminal area and yet not be detected angiographically on standard AP views. The anterior-posterior course of the iliofemoral arteries make the AP views poor a poor projection for outlining the arteries in this area. The posterolateral orientation of the femoral bifurcations and the posteromedial orientation of the iliac bifurcations are difficult to visualize and overlapping arteries and bones may obscure vascular lesions.

Digital subtraction angiography — The reason many studies are limited to AP views may be related to the necessity for additional contrast injections when multiple views are obtained. This not only increases the length of the procedure and the discomfort to the patient but it also increases the risk from contrast toxicity. A secondary consideration is increased film cost, and of these objections are solved by the use of digital subtraction angiography.

The advantages and disadvantages of digital angiography are now well recognized (7, 9, 14, 15, 16). This new imaging method has been used successfully with both IV and IA contrast injections to study peripheral vascular disease (6, 12, 15, 21, 24). Using intraarterial injections, the advantages of this technique over standard film-screen angiography are very useful in studying vascular disease of the lower extremities. Its increased sensitivity to low levels of contrast make it possible to use diluted concentrations of contrast media, allowing visualization of poorly specified vessels. It also decreased patient discomfort and reduces risk of contrast toxicity. Overlying bone is subtracted, allowing improved visualization of arteries.

Kubal et al. (16) report a series of patients thought to have occluded runoff vessels on conventional angiography with large volume contrast injections and reactive hyperemia, but found to have patent vessels at surgery by operative angiograms. By using digital angiography they have been able to demonstrate patent runoff vessels in one third of patient vessels at surgery not demonstrated by digital stu-

dies. Instantaneous viewing of subtracted images reduces procedure time and film costs.

The limitations of IA-DSA include a limited field of view with standard sized image intensifiers and poor spatial resolution compared to film (2 line pairs/mm vs 5 line pairs/mm), but when integrated with a single standard AP film screen angiographic run, these limitations are not important.

Conclusion — Identification of significant vascular lesions is necessary for the effective treatment of vascular disease in the lower extremity. Accurate assessment of the vascular system in the legs and pelvis requires multiple projections for adequate visualization of the femoral and iliac bifurcations and for accurate evaluation of the significance of vascular lesions. Intra-arterial DSA can make an important contribution to the angiographic evaluation of peripheral vascular disease (fig. 1 a, b, c, d). It allows us to make multiple contrast injections without significantly increasing patient discomfort or increasing the risk

from contrast toxicity. This enables us to use multiple projections to better view parts of the arterial system usually not well visualized and to more accurately evaluate arterial lesions. It also allows better visualization of faintly opacified runoff vessels beyond a high grade stenosis or occlusion.

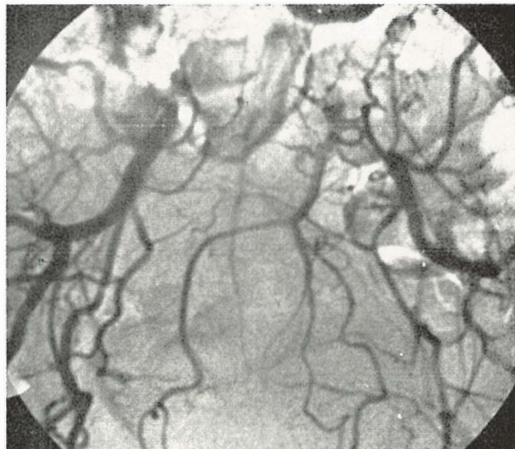


Fig. 1 b — Same patient — at the distal level (pelvis) DSA shows collateral vessels

Slika 1 b — Isti bolnik — niže v medenici DSA prikaže kolateralno ožilje

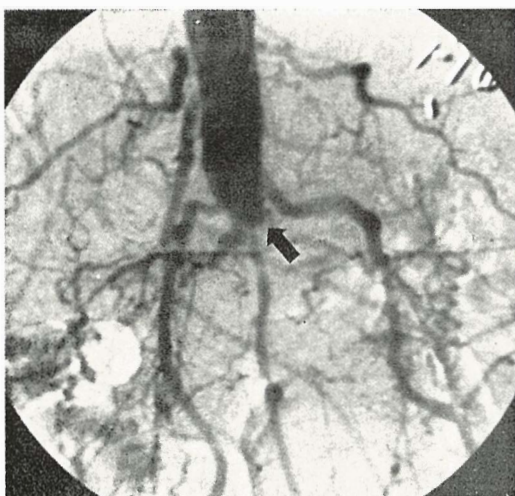


Fig. 1 a — This 66 old man had a long history of bilateral claudication. Intra-arterial DSA shows the total occlusion of the abdominal aorta at aorto-iliac level

Slika 1 a — 66-letni bolnik je imel dolgotrajno anamnezo obojestranske klaudifikacije. Intraarterijska DSA prikaže popolno zaporo trebušne aorte na prehodu le-te v mdenični arteriji

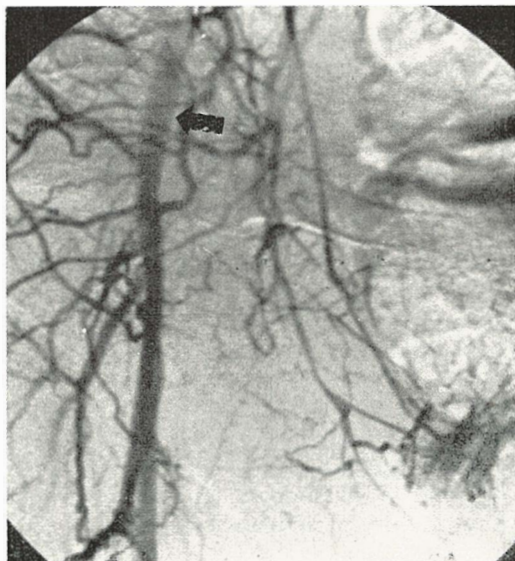


Fig. 1 c — Same patient — at the distal level, recanalisation of the right femoral artery (arrow) via collaterals is evident

Slika 1 c — Isti bolnik — niže je jasno prikazana desna femoralna arterija (puščica), ki se polni preko kolateral

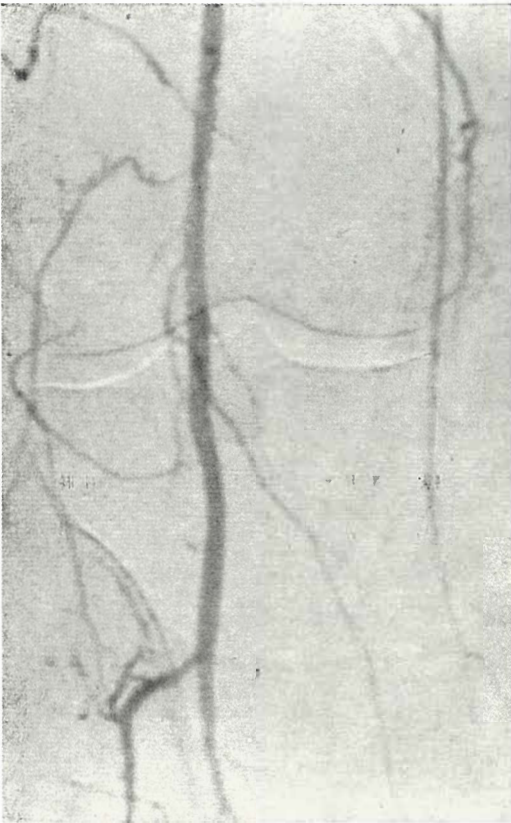


Fig. 1 d Same patient — opacification of the the right popliteal and tibial arteries is normal
Slika 1 d — Isti bolnik — slika desne poplitealne in tibialnih arterij je normalna

Currently the main limitations of Digital Subtraction Angiography are its small field of vision when used with standard sized image intensifiers and relatively poor spatial resolution. But when used in conjunction with an initial standard filming, un these limitations are less important.

Izveleček

Pregledni članek obravnava nekatere osnovne principe angiografije in računalniške subtrakcijske angiografije (DSA) pri boleznih perifernega ožilja. Opisane so prednosti in slabosti računalniške subtrakcijske angiografije. Intra-arterijska DSA lahko pomembno prispeva k rentgenološki oceni boleznih perifernega ožilja.

Literatura

1. Beales J. S. M., Adcock F. A., Frawley J. S., Nathan B. E., McLachlan M. S. F., Mantin P., Chir M., Steiner R. E.: The radiological assessment of disease of the profunda femoris artery. *Brit. J. Radiol.* 44: 854—859, 1971.
2. Berberich J., Hirsch S.: Die röntgenographische Darstellung der Arterien und Venen am Lebenden a Munchen Klin. Wochenschr. 49: 2226—2228, 1923.
3. Berguer R., Hwang N. H. C.: Critical arterial stenosis: A theoretical and experimental selection. *Ann. Surg.* 180 (1): 39—40, 1974.
4. Brooks B.: Intra-arterial injection of sodium iodide. *JAMA* 82: 1016—1017, 1924.
5. Castaneda-Zuniga W., Knight L., Formanek A., Moore R., D'Souza V., Amplatz K.: Hemodynamic assessment of obstructive aortoiliac disease. *Am. J. Roentgenol.* 127: 559—561, 1976.
6. Crummy A. B., Rankin R. S., Palzkill B., Holmes K. A., Orme D. L., Gragan: Lower extremity arteriography; biplane technique. *Radiology* 141:33—37, 1981.
7. Crummy A. B., Stieghorst M. F., Turski P. A., Strother C. M., Lieberman R. P., Sackett J. F., Turnispeed W. D., Detmer D. E., Mistretta C. A.: Digital subtraction angiography; Current status and use of intra-arterial injection. *Radiology* 145: 303—307, 1982.
8. Crummy A. B., Rankin R. S., Turnispeed W. D., Berkoff H. A.: Biplane arteriography in ischemia of the lower extremity. *Radiology* 126: 111—115, 1978.
9. Davis P. C., Hoffman J. C.: Work in progress. Intra-arterial digital subtraction angiography: Evaluation in 150 patients. *Radiology* 148: 9—15, 1983.
10. Dos Santos R., Lamas A. C., Pereira-Caldas J.: Arteriographs da Aorta E dos Vasos Abdominais. *Med. Contemp.* 47: 93—95, 1929.
11. Freiman D. B., Oleaga J. A., Ring E. J.: Angiography of the femoral bifurcation. Projection — of the correct oblique projection. *Radiology* 131: 254—257, 1976.
12. Guthaner D. F., Wexler L., Enzmann D. R., Riederer S. J., Collins W. F., Brody W. R.: Evaluation of peripheral vascular disease using digital subtraction angiography. *Radiology* 147: 393—398, 1983.
13. Haschek E., Linderthal O. T.: A contribution to the practical use of photography according to Röntgen. *Wien. Klin. Wochenschr.* 9: 63—66, 1896.
14. Kaufman S. L., Chang R., Kadir S., Mitchell S. E., White R. I.: Intraarterial digital subtraction angiography in diagnostic arteriography. *Radiology* 151: 323—327, 1984.
15. Kaufman S. L., Kadir R. C. S., Mitchell S. E., White R. I.: Intra-arterial digital subtraction angiography: A comparative view. *Cardiovas. Intervent. Radiol.* 6: 271—279, 1983.
16. Kubal W. S., Crummy A. B., Turnispeed W. D.: The utility of digital subtraction arteriogra-

- phy in peripheral vascular disease. *Cardiovas. Intervent. Radiol.* 6: 241—249, 1983.
17. May A. G., Van Berg L., DeWeese J., Rob C.: Critical arterial stenosis. *Surgery* 54 (1): 250—252, 1963.
18. May A. G., DeWeese J. A., Rob C.: Hemodynamic effects of arterial stenosis. *Surgery* 53 (4): 513—516, 1963.
19. McDonald E. J., Malone J. M., Gooding G. W., Eisenberg R. L., Mani R. L.: Stenosis of the deep femoral artery: an evaluation of the accuracy of single-plane, anteroposterior arteriograms. *Brit. J. Radiol.* 19: 923—933, 1976.
20. McDonald E. J., Malone M. J., Eisenberg R. L., Mani R. L.: Arteriographic evaluation of the femoral bifurcation: Value of the ipsilateral anterior oblique projection. *Am. J. Roentgenol.* 127: 955—956, 1976.
21. Miller F. J., Mineau D. E., Koehler P. R., Nelson J. A., Luers P. D., Sherry R. A., Lawrence F. P., Anderson R. E., Kruger R. A.: Clinical intra-arterial digital subtraction imaging. *Radiology* 148: 273—278, 1983.
22. Moore W. S., Sydorak G. R., Newcomb L., Campagna G.: Blood pressure gradient to estimate flow changes with progressive arterial stenosis. *Surgical Forum*: 248—250, 1964.
23. Moore W. S., Hall A. D.: Unrecognized Aortoiliac Stenosis: A physiologic approach to the diagnosis. *Arch. Surg.* 103: 55—57, 1971.
24. Rosen R. J., Roven S. J., Taylor R. F., Imparto A. M., Riles T. S.: Evaluation of aorto-iliac occlusive disease by intravenous digital subtraction angiography. *adiology* 148: 7—8, 1983.
25. Seldinger S. I.: Catheter replacement of needle in percutaneous arteriography: New technique. *Acta Radiol.* 39: 368, 1953.
26. Sethy G. K., Scott S. M., Takaro T.: The value of multiple-plane angiography in the assessment of aortoiliac disease. *Southern Med. J.* 70 (1): 17—19, 1977.
27. Sethy G. K., Scott S. M., Takaro T.: Multiple-plane angiography for more precise evaluation of aortoiliac disease. *Surgery* 78 (2): 154—159, 1975.
28. Slot H. B., Strijbosch L., Greep J. M.: Interobserver variability in single-plane aortography. *Surgery* 90 (3): 497—503, 1981.
29. Swick N.: Darstellung die Niere und Harnwege in Röntgenbild durch interavenöse Einbringung und eines Neuen Kontrastoffers des Uroselectans. *Klin. Wochenshr.* 8: 2087—2088, 1929.
30. Sydorak G. R., Moore W. S.: Effect of increasing flow rates and arterial caliber on critical arterial stenosis. *Surgical Forum*: 243—246, 1964.
31. Thiele B. L., Strandness D. E.: Accuracy of angiographic quantification of peripheral atherosclerosis. *Progress in Cardiovascular Diseases* 26 (3): 4—10, 1983.
32. Thomas M. L., Andress M. R.: Value of oblique projection in translumbar aortography. *Am. J. Radiol.* 116 (1): 187—193, 1972.
33. Thompson B. W., Read R. C., Slayden J. E., Boyd C. M.: The role of primary and secondary profundoplasty in the treatment of vascular insufficiency. *J. Cardiovas. Surg.*: 18—21, 1977.
34. Udoff E. J., Barth K. H., Harrington D. P., Kaufman S. L., White R. I.: Hemodynamic significance of iliac artery stenosis: Pressure measurement during angiography. *Radiology* 132: 289—292, 1979.
35. Van Andel G. J., Krepel V. M.: Oblique projections in pelvic and femoral angiography. *Medicamundi* 27 (1): 19—20, 1982.
36. Van De Berg L., DeWeese J. A., Rob C. G.: The effect of arterial stenosis and sympathectomy on blood flow and the arteriogram. *Ann. Surg.* 159 (4): 623—625, 1964.

Author's adress: as. dr. Dušan Pavčnik, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, 02115 Mass.

EKSTRAHEPATALNA PORTALNA HIPERTENZIJA U DJEČJOJ DOBI

EXTRAHEPATIC PORTAL HYPERTENSION IN CHILDREN

Radanović B., Šimunić S., Čavka K.

Abstract — The extrahepatic portal hypertension in the childhood age represents a relatively small segment within the group of the portal hypertensions. It's characterized, primarily, by hemodynamic disorders with intact morphology and liver function. This form of portal hypertension can appear in the adult age being, then, caused most often by malignant proliferative processes of hepato-pancreatic region with exceptionally bad prognosis.

The authors describe their own diagnostic experiences in the angiographic evaluation of portal hypertension within the group of 18 children between 1 to 17 years old.

The splenoportography and arteriportography are crucial angiographic techniques offering the essential diagnostic information of the morphology and hemodynamics of the portal system.

UDC: 616.146.4-008.341.1-053.2

Key words: hypertension portal, portal system, angiography, child

Orig. sc. paper

Radiol. Jugosl. 19(4) 271—277, 1985

Uvod — Portalna hipertenzija uvjetovana ekstrahepatalnom portalnom opstrukcijom u dječjoj dobi ima čitav niz karakteristika, koje je bitno razlikuju od daleko češće, ali i prognostički bitno nepovoljnije, intrahepatalne portalne hipertenzije postsinusoidalnog tipa. U grupi ekstrahepatalne portalne hipertenzije nalazimo prvenstveno hemodinamski poremećaj portalne cirkulacije uz intaktnu morfologiju i funkciju jetre. Ove navedene činjenice omogućavaju i uspješnije izvođenje terapijskih intervencija, bilo u vidu endoskopske sklerozacije varikoziteta jednjaka ili nekog oblika portosistemnog shunta. Manifestacije ovog oblika portalne hipertenzije javljaju se u dječjoj dobi, počevši od najranijeg djetinjstva do adolescentne dobi (1, 2, 8).

Ekstrahepatalna portalna hipertenzija može se javiti i u odrasloj dobi, no tada je ona najčešće sekundarna manifestacija malignih procesa hepato-pankreatoduodenalne regije, te je tok bolesti uvjetovan razvojem primarne bolesti, a portalna hipertenzija veoma rijetko predmetom čak i palijativnog rješavanja (7).

Scherlock (12) klasificira portalnu hipertenziju u dvije glavne grupe:

1. presinusoidalna grupa,
2. postsinusoidalna grupa.

U grupi presinusoidalne portalne hipertenzije razlikujemo prehepatalni i intrahepatalni tip, pri čemu opstrukcija portalne ili lijenalne vene može biti uzrokovana slijedećim etiološkim faktorima:

— prehepatalni tip presinusoidalne portalne hipertenzije:

- a) kongenitalne anomalije (atrezija, stenozna i hipoplazija portalne vene),
- b) umblikalna sepsa i upalni procesi okolnih organa,
- c) krvne bolesti (policitemija, mijelofibroza, trombotična trombocitopenija),
- d) a-v malformacije (kongenitalne ili stečene);

— intrahepatalni tip presinusoidalne portalne hipertenzije:

- a) kongenitalna hepatalna fibroza,
- b) hepatoportalna skleroza mijeloproliferativnih bolesti,
- c) parazitarne bolesti jetre (shistosomijaza, ehinokokoza, fasciola hepatica, askarijaza i rijetko lamblijaza).

Postsinusoidalni tip portalne hipertenzije — izuzimajući najveću grupu cirotične patologije — može biti uzrokovan intrahepatalnim etiološkim faktorima, kao što su venookluzivne bolesti ili hepatomi te suprahepatalno lociranim patološkim procesima, kao što su tromboza hepatičkih vena i retro- ili suprahepatičkog segmenta vene kave inferior kod mijeloproliferativnih bolesti.

Ekstrahepatalna portalna opstrukcija zbog hemodinamskog poremećaja uvjetuje razvoj dva tipa kolateralnog krvotoka.

1. hepatopetalni kolateralni sistem: osnovna karakteristika ovog tipa kolateralnog sistema je nadomještanje i zamjena sistema portalne vene, pri čemu se tim sistemom kolaterala nastoji što više krvi dopremiti iz portalnog bazena u jetru. Sistem ovih kolaterala u kasnoj fazi formira kavernomatoznu transformaciju portalne vene.

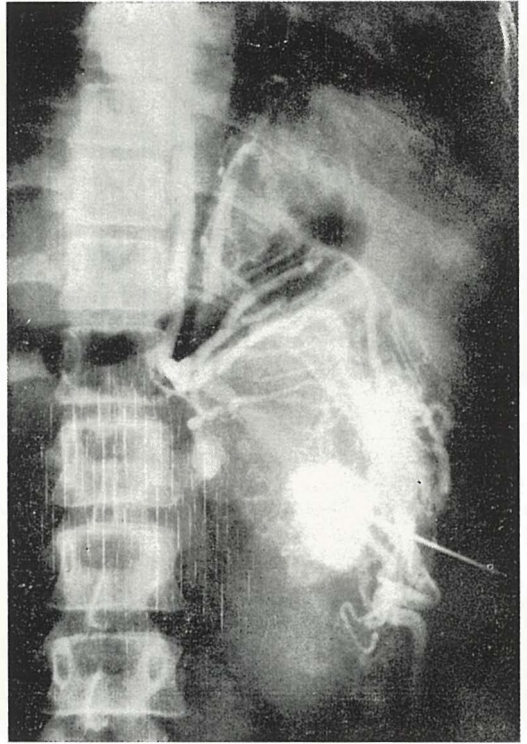
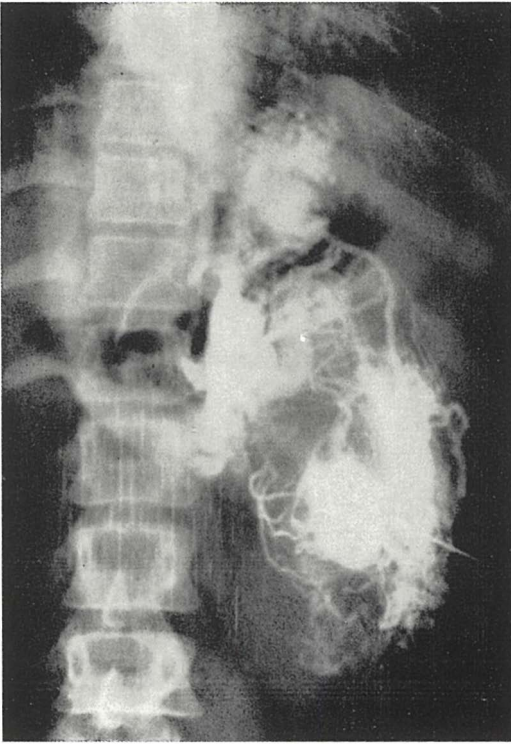
2. hepatofugalni kolateralni sistem: ovaj kolateralni sistem preko čitavog niza venških spletova vodi krv u području gornjih i donje šuplje vene. Upravo se u tom dijelu kolateralnog sistema formiraju varikoziteti duž gornjeg dijela probavnog trakta, odgovorni za recidivirajuća krvarenja.

Kliničke manifestacije ekstrahepatalne portalne hipertenzije su prvenstveno recidivirajuća krvarenja iz varikoziteta jednjaka i želuca, rjeđe iz nižih dijelova probavnog trakta, splenomegalija praćena s eventualnom komponentom hipersplenizma te ascites. Iako se ponekad mogu javiti i drugi simptomi ekstrahepatalnog oblika portalne hipertenzije (neodređeni abdominalni bolovi, znakovi malapsorpcije, dijareje) krvarenja iz gastrointestinalnog trakta su najalarmantniji simptom i neposredno ugrožavaju život pacijenta. Dijagnostička evaluacija portalne hipertenzije može se učiniti s većim ili manjim uspjehom slijedećim metodama pregleda: ultrazvuk endoskopska obrada, konvencionalne radiološke metode obrade gastrointestinalnog trakta, kompjutorizirana tomografija i angiografijom. Angiografska obrada se izvodi radi egzaktno lokalizacije ekstrahepatalnog bloka i osnovni je preduvjet određivanja daljnjih terapijskih smjernica u planiranju kirurškog rekonstruktivnog zahvata (3, 6, 10).

Materijal i metode — U protekle dvije godine obrađena je grupa od 18-ero djece s klinički suspektom slikom ekstrahepatalne portalne hipertenzije. Dob djece kretala se od 10 mjeseci do 17 godina. U svim slučajevima portalne hipertenzije angiografsko dijagnostičkoj obradi prethodila je klinička i laboratorijska obrada, endoskopski pregled jednjaka i želuca, ultrazvuk gornjeg abdomena te radiološki pregled jednjaka i želuca barijevom kašom. Angiografska dijagnostička obrada kao ključna dijagnostička tehnika lokalizacije presinusoidalnog ili postsinusoidalnog bloka vršena je u 18-ero djece, u kojih je funkcija jetre bila uredna.

Od ukupno 18-ero djece u njih 9 učinjena je splenopetrografija, u 2 bolesnika splenofotografija i arterijska portografija, a u 7 bolesnika samo arterijska portografija. U samo dvoje djece učinjena kavografija, te kod jednog djeteta flebografski prikaz hepatičkih vena. Direktna tehnika splenoportografije daje izvanredno kontrastan prikaz portalnog sistema, te opseg splenoportalnih i splenosistemnih kolaterala.

U slučaju izrazito naglašnih splenosistemnih kolaterala (na pr. veliki splenorenalni ili splenoretroperitonealni prijelaz kontrastne krvi) splenoportografije ne daje adekvatne dijagnostičke informacije o veni porte, te je treba dopuniti arterijskom portografijom. Arterijska portografija (angiografska obrada arterije celijake te gornje mezenterike) je kod splenektomirane djece tehnika izbora, a u slučajevima opsežnih splenosistemnih kolaterala dopunska tehnika splenoportografiji radi prikaza vene porte. Već nam analiza arterijske arborizacije arterije hepaticke može biti indikator postojanja presinusoidalnog bloka zbog prisutstva dilatiranih arterijskih ogranaka u relativno malenoj jetri i inverzije odnosa vaskularizacije jetre iz portalnog i arterijskog krvotoka. Selektivna intraarterijalna aplikacija vazodilatatornih sredstava uz povećanu količinu kontrastnog sredstva te protrahiran program snimanja poboljšati će kontrastnu vizualizaciju portalnog sistema i eventualno postojećeg ekstrahepatalnog bloka (9, 11, 12).



Slika 1 — Splenoportogram — široka, tortuzna lijenalna vena, opsežne splenogastrične i splenoretroperitonealne kolaterale. Spontani splenorenalni shunt

Fig. 1 — Splenoportogram — wide, tortuous splenic vein, multiple splenogastric nad splenoretroperitoneal collaterals. Spontaneous splenorenal shunt

Rezultati — Portalna opstrukcija prehepatalnog tipa prikazana je tehnikom splenoportografije u 5 bolesnika: u daljnja dva bolesnika zbog obilnog prijelaza kontrastne krvi u sistemni krvotok splenoportografija je dopunjena arterijskom portografijom i dokazana prehepatalna opstrukcija vene porte u venskoj fazi angiografije gornje mezenterike (slika 1, 2).

Kod splenektomirane djece dokazana je arterijskom potrografijom prehepatalna opstrukcija vene porte u 3 bolesnika. Samo u jednog djeteta nađena je ekstrahepatalna portalna hipertenzija posthepatalnog tipa, te je u dijagnostičkoj obradi splenoportografija dopunjena flebografskom obradom vene kave inferior.

Znači da smo od ukupno 18 bolesnika u njih 10 našli jasno formiranu sliku pre-

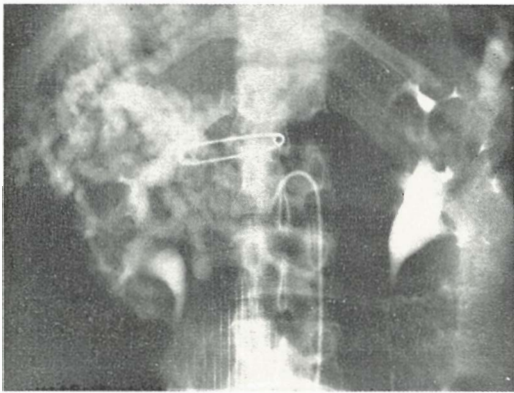
Slika 2 — Splenoportogram — radijalno raspolijenalna vena, opsežne splenogastrične i splenoređene splenoretroperitonealne kolaterale, a u zygos. Splenoomentalni kolateralni sustav na donjem polu slezene

Fig. 2 — Splenoportogram — radially disposed splenoretroperitoneal collaterals, and the continuous display of the vein hemiazygon can be seen in continuation. Splenoomental collateral system on the lower pole of the spleen

hepatalne portalne opstrukcije, a samo u jednom slučaju tip posthepatalne portalne opstrukcije. U ostalih sedmero djece nismo navedenim radiološkim tehnikama dobili uvjerljivu potvrdu postojanja prehepatalnog, odnosno presinusoidalnog bloka ili ekstrahepatalne portalne hipertenzije posthepatalnog tipa.

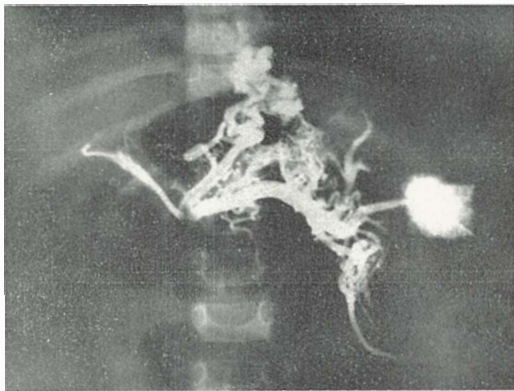
U četvoro djece, u životnoj dobi preko 10 godina našli smo različito razvijene oblike kavernomatozne transformacije porte hepatitis kao ekscesivne slike portalne opstrukcije i posledične hepatopetalne cirkulacije (slika 3).

U skupini djece do 10 godina nailazili smo na različite stupnjeve suženja glavnog stabla vene porte najčešće difuzno u nje-



Slika 3 — Venska faza pri angiografiji gornje mezenterične arterije. Okluzija vene porte i kavernomatozna transformacija porte hepatis

Fig. 3 — The venous phase of the angiography of the superior mesenteric artery. Occlusion of the portal vein and the cavernomatous transformation of the portal vein



Slika 4 — Splenoportogram — vena porte prikazana je kao filiformni kontrastni tračak. Opsežne spleogastrične i splenoepiploične kolaterale, te široka i tortuzna vena coronaria ventriculi

Fig. 4 — Splenoportogram — The portal vein displayed as a very thin contrast column. Multiple splenogastric and splenoepiploic collaterals, and the wide and tortuous gastric coronary vein

zinom cijelom toku s relativno oskudnom hepatopetalnom kolateralnom cirkulacijom (slika 4).

Opseg hepatopetalne kolateralne cirkulacije bio je znatno izraženiji u starijim dobnim skupinama a u mlađim dobnim skupinama bio je prezentiran u vidu relativno nježne venske mreže portalne regije. U starijim dobnim skupinama hepatopetalna ko-

lateralna cirkulacija bila je prezentirana širokim, tortuoznim venskim spletovima. Hepatofugalna kolateralna cirkulacija bila je prisutna u svim slučajevima, što znači da ni u jednom slučaju nije opseg hepatopetalne kolateralne cirkulacije osigurao suficijentan portalni protok kroz jetru (tabela 1).

Tip kolateralnog venskog sistema Type of collateral vein system	Broj pacijenata Number of patients
vv. esophageales	10
v. coronaria ventriculi	10
vv. gastricae breves	8
v. mesenterica inferior	4
vv. retroperitoneales	8
v. umbilicalis	1
vv. perisplenicarum collaterales	5

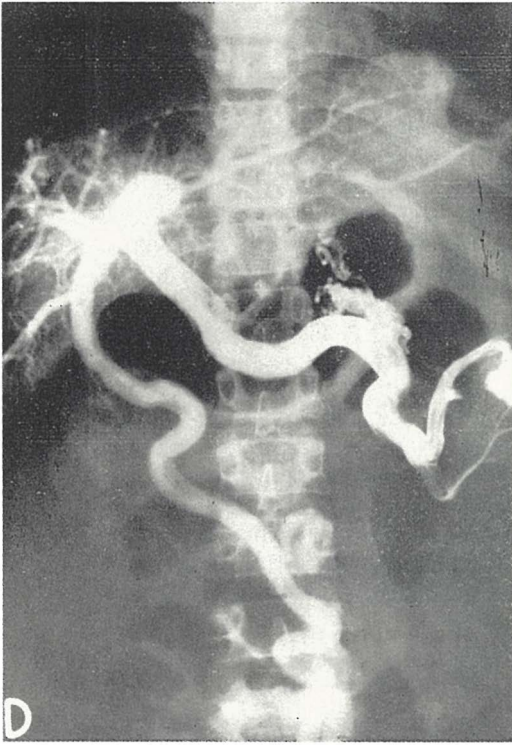
Tabela 1 — Učešće hepatofugalnih kolateralnih sistema u naših bolesnika s ekstrahepatalnom oblikom portalne hipertenzije

Table 1 — The participation of hepatofugal collateral systems in our patients with extrahepatic form of portal hypertension

Dominantnu ulogu u formiranju portostemnih kolateralnih puteva imali su venski spletovi ezofagusa, te područja ezofagogastričnog prijelaza, dok su ostali kolateralni putevi (vena umbilicalis, vena mezenterika inferior i perisplenički kolateralni sistemi) bili zastupljeni u manjem opsegu (slika 5, 6).

Već je u uvodnom dijelu spomenuta jedna od prednosti arterijske portografije, koja omogućuje prikaz arterijske cirkulacije celijačnog i mezenteričnog bazena. U 9 bolesnika obrađenih arterijskom portografijom našli smo samo u jednom slučaju (17-godišnji mladić s kavernomatoznom transformacijom porte hepatis) umjereno proširenje glavnog stabla hepatične arterije i njenih grana. Niti u jednom bolesnika nismo registrirali patoloških promjena duž arterije lijenalis, izuzev razumljivog proširenja i tortuoznog toka kod opsežnih splenomegalija.

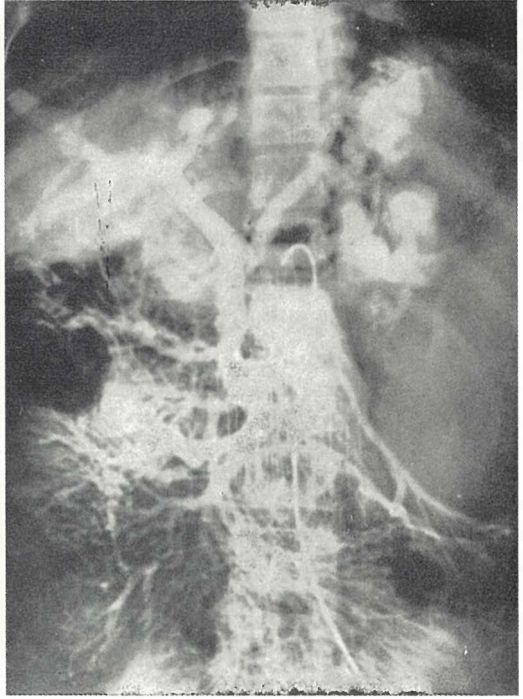
Diskusija — U slučajevima kada je ekstrahepatalna portalna hipertenzija manifestacija ozbiljne i prognostički nepovoljne bolesti (prvenstveno malignomi hepatopankreatičke regije) obrada ultrazvukom, endo-



Slika 6 — Splenoportogram — široka i tortuzna lijenalna vena i slabije splenogastrične kolaterale. Rekanalizirana vena umblikalis predstavlja glavni put portosistemne komunikacije

Fig. 6 — Splenoportogram — the wide and tortuous splenic vein and the weaker splenogastric collaterals. The recanalized umbilical vein represents the major way of portosystemic communication

skopijom, konvencionalnim radiološkim metodama te kompjuteriziranom tomografijom dostatno će rasvijetliti dijagnostičku problematiku portalne hipertenzije. Takvi se bolesnici rijetko angiografski obrađuju, a još rjeđe se izvode kirurški zahvati radi korekcije portalne hipertenzije. Međutim u slučajevima odsutnosti prognostički nepovoljnog primarnog oboljenja, ekstrahepatalna portalna hipertenzija je problem, koji uz navedene dijagnostičke metode i angiografski obrađuje. Angiografskom tehnikom najčešće ćemo jasno prikazati mjesto i opseg prehepatalnog bloka, opseg portoportalne i portosistemne kolateralne cirkulacije, stupnjeve intrahepatalne ramifikacije vene porte i arterije hepatike, te vene sisteme cir-



Slika 5 — Venska faza pri angiografiji gornje mezenterične arterije. Relativno široka vena porte s prikazom njezinih glavnih grana. Izrazito naglašen hepatofugalni tok i retrogradni prikaz vene koronarije ventriculi, vene lijenalis te donje mezenterike

Fig. 5 — The venous phase of the angiography of the superior mesenteric artery. A comparatively enlarged portal vein with its major vesicles shown. Expressively emphasized hepatofugal circulation with the retrograde filling of the gastric coronary vein, splenic vein and inferior mesenteric vein

kulacije u okviru planiranog portosistemnog shunta (4, 5, 13, 14). Ujedno će se u ovoj grupi portalnih hipertenzija daleko češće izvoditi jedna od slijedećih terapijskih metoda: intra ili paravazalna metoda sklerozacije krvarećih varikoziteta, portosistemni shunt te eventualna transhepatalna embolizacija krvarećih venskih spletova (5, 8). U terapijskom pristupu danas dominira endoskopska obrada i sklerozacija krvarećih varikoziteta, ali u slučaju recidivirajućih masivnih krvarenja i nakon endoskopske intervencije planira se rekonstruktivni portosistemni shunt (tabela 2). U fazi krvarenja ili neposredno iza krvarenja nismo izvodili direktnu splenoportografiju, već smo, ukoliko

1. Ultrazvuk
1. Ultrasound
2. Endoskopija
2. Endoscopy
3. Konvencionalne radiološke metode i CT
3. Conventional radiological methods and CT
4. Angiografija
4. Angiography
5. Portosistemni shunt
5. Portosystemic shunt

Tabela 2 — Redoslijed dijagnostičkih i terapijskih postupaka kod ekstrahepatalne portalne hipertenzije

Table 2 — The sequence of the diagnostic and therapeutic procedures with the extrahepatic portal hypertension

je ipak sa strane kliničara bila indicirana hitna obrada, izvodili arterijsku portografiju da bi izbjegli eventualna postpunkciona krvarenja slezene. U mirnoj fazi kod splenoportografije nismo imali niti jedan slučaj komplikacija. Ovu tehniku smo, osobito u skupini mlađe djece, izvodili najčešće kao prvu pretragu.

Poseban osvrt zaslužuje skupina djece u kojih je učinjena samo splenektomija u okviru portalne hipertenzije. Na taj način praktički se ništa ne mijenja u hemodinamici njihovog portalnog sistema, ali im je oduzeta mogućnost jednog od češće izvođenih portosistemnih shuntova (splenorenalni shunt, što je od manje važnosti, dijagnostička evaluacija direktnom splenoportografijom.

Arterijsku portografiju izvodili smo u slučaju nedovoljnih informacija o venj porte tehnikom splenoportografije kod opsežnih splenosistemnih komunikacija, te kod splenektomirane djece. Oprezna angiografska tehnika uz upotrebu katetera manjih dijametara, selektivna kateterizacija arterije mezenterike superior i celijake, prethodna aplikacija vazodilatatornih sredstava, te aplikacija većih količina kontrastnog sredstva (1,2—1,4 ml/kg) uz protrahan serijski program snimanja najčešće će dati zadovoljavajući prikaz vaskulature portalnog bazena.

Ostali vidovi angiografske obrade su od manjeg značenja i svode se prvenstveno na obradu vene kave inferior i hepatičkih vena (posthepatalni oblik ekstrahepatalne portalne hipertenzije), te prikaz lijeve renal-

ne vene, kao segmeneta sistema cirkulacije i najčešće upotrebljavanog portosistemnog shunta.

Zaključak — Ekstrahepatalni oblik portalne hipertenzije prvenstveno se javlja u dječjoj i adolescentnoj dobi. U kliničkoj simptomatologiji najvažnije mjesto zauzima ju recidivirajuća, često masivna krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, koja neposredno ugrožavaju život djeteta. Bilo koji oblik terapijskog rješavanja portalne hipertenzije nalaže prethodnu egzaktnu dijagnostičku diferencijaciju. Angiografska dijagnostika najčešće će precizno definirati sve morfološke promjene u portalnom sistemu, te prikazati hemodinamiku portalne cirkulacije. Dječja dob najčešće ne predstavlja problem u izvođenju raznih vidova angiografskih pretraga uz nešto veći oprez u fazama neposredno iza većih krvarenja.

Sažetak

Ekstrahepatalna portalna hipertenzija u dječjoj dobi predstavlja relativno malen segment u širokoj grupi portalnih hipertenzija. Karakterizirana je prvenstveno hemodinamskim poremećajima uz intaktnu funkciju i morfologiju jetre. Ovaj oblik portalne hipertenzije može se javiti i u odrasloj dobi, no tada je najčešće uvjetovan malignim proliferativnim procesima hepatopankreatične regije s izuzetno lošom prognozom.

Autori iznose vlastita dijagnostička iskustva u agnografskoj evaluaciji ekstrahepatalnog oblika portalne hipertenzije u skupini od 18 djece u životnoj dobi od 1—17 godina.

Splenoportografija i arterijska portografija su ključne angiografske tehnike, koje daju bitne dijagnostičke informacije o morfologiji i hemodinamici portalnog sustava.

Literatura

1. Alvarez F., Bernard O., Brunelle F., Hadchouel P., Odievre M., Alagille D.: Portal obstruction in children. I. Clinical Investigation and hemorrhage risk. *J. Pediatr.* 103: 696—702, 1983.
2. Alvarez F., Bernard O., Brunelle F., Hadchouel P., Odievre M., Alagille D.: Portal obstruction in children. II. Results of surgical portosystemic shunts. *J. Pediatr.* 103: 703—707, 1983.
3. Dach J., Hill M., Pelaez J. C., LePage J. R., Russel E.: Sonography of Hypertensive Portal Venous System: Correlation with Arterial Portography. *AJR* 137: 511—517, 1981.

4. Fonkalsrud E. W., Nate A. M., Robinson M. J.: Management of extrahepatic porta hypertension in children. *Ann. Surg.* 180: 487—493, 1974.
5. Fonkalsrud E. W.: Shunt operations for portal hypertension in children. *J. Pediatr.* 103: 742—743, 1983.
6. Ishikawa T., Tsukune Y., Ohyama Y., Fujikawa M., Sakuyama K., Fujii M.: Venous Abnormalities in Portal Hypertension Demonstrated by CT. *AJR* 134: 271—276, 1980.
7. McDermott V. W., Bothe A., Clouse M. E., Bern M. M.: Noncirrhotic portal hypertension in adults. *Am. J. Surg.* 141: 514—518, 1981.
8. Raffensperger J. G., Shkolnik A. A., Boggs J. D.: Portal hypertension in children. *Arch. Surg.* 105: 249, 1972.
9. Reuter R. S., Redman H. C.: *Gastrointestinal angiography*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1977 (307—352).
10. Rosch J., Dotter C. T.: Extrahepatic portal obstruction in childhood and its angiographic diagnosis. *Amer. J. Roentgenol.* 112: 143—148, 1971.
11. Ruzicka F. F., Rossi P.: Arterial portography: patterns of venous flow. *Radiology* 92: 777—787, 1969.
12. Sherlock S.: *Diseases of the liver and biliary system*. 5th ed. Oxford, Blackwell Scientific publications, 1975 (150—215).
13. Shultz E. H., Anderson W. B., Rosch J.: Traumatic intrahepatic arteriovenous fistula. *Br. J. Radiol.* 43: 729—731, 1970.
14. Starzl T. E.: Portal vein thrombosis and portal diversion. *J. Pediatr.* 103: 741—742, 1983.

Adresa autora: Mgr. sc. dr Branko Radanović,
Stjepana Građića 13/2, Novi Zagreb.



**RO INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE
»BORIS KIDRIČ«, VINČA
OOUR INSTITUT ZA RADIOIZOTOPE »RI«**

11001 Beograd, p. p. 522
Telefon (011) 438-134
Telex JU 11563
Telegram VINČAINSTITUT

Proizvodi:

univerzalni Tc-99m-generator za humanu primenu

radioaktivnost generatora:

od 3,7 GBq (100 mCi) do 29,6 GBq (800 mCi)

Indikacije:

- u obliku pertehnetata:
za scintigrafiju tireoidee, mozga, pljuvačnih žlezda,
gastrointestinalnog trakta;
- u obliku jedinjenja obeleženih ^{99m}Tc :
za scintigrafiju organa i tkiva, naročito bubrega, jetre,
pluća i kostiju

U proizvodnji koperira:

»TIK« Tovarna igel Kobarid — 65222 Kobarid, Goriška 5 a
SOUR »Galenika«, RO »Plastika i guma«, OOUR fabrika za
proizvodnju i preradu plastičnih masa i guma — 11080 Zemun,
Georgi Dimitrova 54

Snabdeva:

Sve nuklearno medicinske centre u zemlji i vrši izvoz generatora
u neke evropske zemlje.

ARTROGRAFIJA KOLJENOG ZGLOBA NEIONSКИM KONTRASTNIM SREDSTVOM

KNEE ARTHROGRAPHY USING A NONIONIC CONTRAST MEDIUM

Brajša M., Vidaković Z., Hebrang A.

Abstract — A nonionic contrast medium iohexol, produced by Nyegaard and commercially available as Omnipaque 300, was applied in the double-contrast knee arthrography. The results obtained to date have revealed very good contrast features of this contrast medium. Additionally, the patients have tolerated it well, complaining of almost no subjective discomforts and loading the knee immediately after the examination. No marked side effects were observed. Thus, the application of nonionic contrast medium has been found to bring about considerable advances in the knee articulation diagnostics.

UDC: 616.718.49-073.754.4

Key words: knee joint-radiography, iohexal, contrast media

Orig. sc. paper

Radiol. Jugosl. 19(4) 279—281, 1985

Uvod — Kontrastno sredstvo koje želimo upotrebiti kod artrografije koljenog zgloba mora ispunjavati slijedeće uvjete: 1. dobar prikaz kontura meniska i ostalih intraartikularnih struktura tijekom izvođenja pretrage, i 2. odsutnost značajnijih lokalnih i općih nuspojava.

Od vremena kada su u dijagnostičku radiologiju uvedena ionska, vodotopljiva kontrastna sredstva rutinska upotreba istih ovjela je, između ostalog, i o njihovim nuspojavama. One su posljedica međusobnog djelovanja kemotoksiciteta, hipertoničnosti i ionskog sastava nekog kontrastnog sredstva. Prvi predstavnik nove grupe neionskih, vodotopljivih kontrastnih sredstava metrizamid, odnosno komercijalnim nazivom Amipaque, uveden je u kliničku primjenu 1974. godine (2). Tijekom daljnjih sedam godina metrizamid je zbog niske osmolalnosti otopine i dobre podnošljivosti, naročito u subarahnoidalnom prostoru, našao na široku primjenu u različitim dijagnostičkim postupcima. Ipak, njegovu upotrebu je djelomično reducirala visoka cijena, koja je u nekim zemljama bila i do 25 puta viša po jedinici sadržaja joda, nego

kod konvencionalnih kontrastnih sredstava. Daljnja istraživanja rezultirala su drugom generacijom neionskih, vodotopljivih kontrastnih sredstava, čiji predstavnici su iopamidol i iohexol. Za razliku od metrizamida, neionska kontrastna sredstva druge generacije dolaze na tržište u obliku ultrafiltrirane otopine koja je odmah spremna za upotrebu, što ih na nižu tržišnu cenu čini prihvatljivijim.

Iohexol se ne disocira u vodenoj otopini, već svaka trijodna molekula predstavlja jednu česticu bez električnog naboja. Posljedica toga je i upola manji osmolalitet neionskog monomernog kontrastnog sredstva prema monomernim konvencionalnim kontrastima, jasno u koncentracijama koje se obično upotrebljavaju pri rutinskim pregledima. Kontrasnost iohexola je jednaka ili čak nešto bolja u usporedbi s konvencionalnim kontrastnim sredstvima.

U ovom radu želimo iznijeti naša iskustva obzirom da je spomenuto kontrastno sredstvo tek kratko vrijeme u upotrebi.

Materijal i metode — Od travnja do prosinca 1984. god. na Zavodu za radiologiju

Kliničke bolnice »Dr O. Novosel« učinili smo 51 artrografiju koljenog zgloba iohexol-om u tehnici dvostrukog kontrasta. Podjednako su bila zastupljena oba spola (25 žena i 26 muškaraca) (tabela 1). Najmlađi bolesnik imao je 16, a najstariji 60 godina.

Nakon dezinfekcije kože i lokalne anestezije, u artikularni prostor smo insuflirali između 20 i 30 ml atmosferskog zraka, koji je prethodno steriliziran plamenom. Slijedilo je injiciranje 4 ml iohexol-a, ugrijanog na tjelesnu temperaturu. Rendgenske snimke učinjene su u standardnim projekcijama koje se upotrebljavaju kod artrografije koljenog zgloba. Kod jednog bolesnika pretragu smo dopunili i slojevnim snimanjem meñiska. Samo injiciranje kontrastnog sredstva bilo je potpuno bezbolno, a neposredno nakon pretrage bolesnici su mogli opteretiti koljeno.

Kontraindikaciju za pretragu su predstavljali bolesnici s akutnom nespecifičnom i specifičnom upalom koljenog zgloba. Obzirom na dobru podnošljivost kontrastnog sredstva pretrazi su pristupili i bolesnici koji su u anamnezi imali podatak o preosjetljivosti prema kontrastnom sredstvu (2, 5, 6).

Rezultati i diskusija — Pretragu su bolesnici dobro podnosili, te osim osjećaja nelagode i pritiska unutar koljenog zgloba, što je posljedica insusflacije zraka, dru-

gih značajnijih subjektivnih poteškoća nisu imali (tabela 2). Samo kod jednog bolesnika, jedan sat nakon pretrage, javila se umjerena glavobolja, što možemo smatrati znakom općeg nepoželjnog djelovanja kontrastnog sredstva (1).

Učestalost lokalnog i općeg nepoželjnog djelovanja kontrastnog sredstva se, između ostalog, povećava injiciranjem veće količine i upotrebom visoko koncentriranih kontrastnih sredstava (3). Primjenom tehnike dvostrukog kontrasta u intraartikularni prostor se injicira svega nekoliko mililitara kontrastnog sredstva, što smanjuje prije spomenuti rizik.

Prilikom punkcije koljenog zgloba kod dva bolesnika smo naišli na serozni eksudat, koji je evakuiran, a pretraga je nastavljena na uobičajen način.

Nakon učinjene artrografije koljenog zgloba u literaturi se spominje i neznan postotak podražajnog, seroznog »izljeva« u zglob, koji se brzo povlači (3, 4, 7). Kod naših bolesnika takve komplikacije nije bilo. Općenito, učestalost ostalih nuzpojava je, u usporedbi s konvencionalnim ionskim kontrastnim sredstvima znatno manja, i gotovo je zanemariva (7).

Problem slabljenja koncentracije kontrastnog sredstva nakon injiciranja u artikularni prostor (3, 7) prisutan je i kod upotrebe neionskih kontrastnih sredstava. Uzrok mu je resorpcija kontrastnog sredstva

Kontrastno sredstvo	Broj muških bolesnika	Broj ženskih bolesnika	Ukupno	Starost (godine)	
				Medijan	i dobni raspon
Iohexol (300 mg J/ml)	26	25	51	34/16	—60

Tabela 1 — Raspodjela bolesnika po dobi i spolu

Table 1 — Patient distribution by age and sex

	Neposredno nakon artrografije	Nakon 2 sata	Nakon 24 sata	Bez subjektivnih poteškoća
Osjećaj topline	2	0	0	49
Osjećaj napetosti	19	12	0	20
Bol	2	1	1	47
Bol na mjestu punkcije	2	1	0	48
»Izjev« u zglob	0	0	0	51

Tabela 2 — Poteškoće bolesnika nakon artrografije koljenog zgloba

Table 2 — Discomforts in patients following the knee arthrography

	Nezadovoljavajući	Zadovoljavajući	Dobar	Ukupan broj artrografija
Rendgenogrami učinjeni neposredno nakon injiciranja kontrastnog sredstva i insuflacije zraka	0	19	32	51
Rendgenogrami učinjeni 20 minuta nakon početka pretrage	2	44	5	51

Tabela 3 — Prikaz artikularnih struktura koljenog zgloba
Table 3 — Survey of the knee articulation structures

kroz sinovijalnu membranu, kao i razrjeđnje zbog osmotske difuzije tekućine iz ekstrasinovijalnog u intrasinovijalni prostor. Kod bolesnika sa sinovitisom koncentracija kontrastnog sredstva se naglo smanjuje, tako da je često nemoguća analiza i onih rendgenograma koji su učinjeni neposredno nakon početka pretrage. Čini se da niski osmolalitet neionskog kontrastnog sredstva uzrokuje sporije razrjeđenje njegove koncentracije, što ima za posljedicu i bolji prikaz intraartikularnih struktura, u usporedbi s ionskim kontrastnim sredstvima. Na našim artoogramima, zadovoljavajući prikaz u tehnici dvostrukog kontrasta, dobili smo i nakon 20 minuta iza injiciranja kontrastnog sredstva (tabela 3). U svojem radu Arvidsson (3) iznosi podatak da je zadovoljavajući prikaz meniska koljenog zgloba moguć i nakon 45 minuta iza intraartikularnog injiciranja 20 ml iohexol-a. Upotrebom tehnike dvostrukog kontrasta, kod koje smo injicirali svega između 3 i 5 ml neionskog kontrastnog sredstva, zadovoljavao nas je prikaz intraartikularnih struktura u vremenskom razmaku do 20 minuta iza početka pretrage. Kod većine naših bolesnika pretraga nije trajala dulje od 12 minuta. Manja količina upotrebljenog kontrastnog sredstva ima za posljedicu i nižu ukupnu cijenu same pretrage, što danas, također, nije zanemariva činjenica.

Zaključak — Na osnovu dosadašnjih iskustava smatramo da upotreba neionskih kontrastnih sredstava predstavlja napredak u radiološkoj dijagnostici koljenog zgloba. Glavne prednosti pred artrografijom s ionskim kontrastnim sredstvima su gotovo

bezbolan pregled i mogućnost potpunog opterećenja koljenog zgloba odmah nakon pretrage.

Sažetak

Primjenili smo neionsko kontrastno sredstvo iohexol tvrtke Nyegaard, koje se na tržištu nalazi pod komercijalnim nazivom Omnipaque 300, za artrografiju koljenog zgloba u dvostrukom kontrastu. Iskustva na osnovu dosadašnjih rezultata pokazuju vrlo dobru kontrastnost, a bolesnici su neposredno nakon pretrage gotovo bez subjektivnih poteškoća, te odmah opterećuju koljeno. Nismo primjetili značajnijih nuspojava. Smatramo da upotreba neionskih kontrastnih sredstava predstavlja napredak u radiološkoj dijagnostici koljenog zgloba.

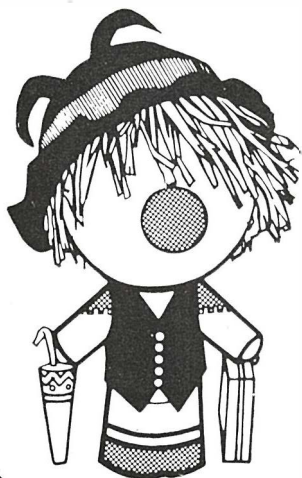
Literatura

1. Aakhus T., Dahlström K., Shaw D. D., Leese Ph. T., March L.: Human pharmacologic trials with iohexol. *Acta Radiologica Suppl.* 366: 20—22, 1983.
2. Almén T.: Experimental investigations with iohexol and their clinical relevance. *Acta Radiologica Suppl.* 366: 9—19, 1983.
3. Arvidsson H., Dahlström K.: Raport form a randomized double-blind parallel study of iohexol 240 mg J/ml v. Isopaque Amin 200 mg J/ml in arthrography. Manuscript, Nyegaard and Co. AS. Oslo, 1984.
4. Belli A., Renton P., Stoker D. J.: Comparative study of Iohexol and Meglumine Iothalamate in double-contrast Knee Arthrography. *Clinical Radiology* 35: 375—377, 1984.
5. Dawson P.: Some aspects of contrast medium chemotoxicity. *Acta Radiologica Suppl.* 366: 174—179, 1983.
6. Lasser E. C., Lang J. H.: Contrast-protein interactions. *Invest Radiol.* 5: 446—451, 1970.
7. Nielsen F. F., Carvalho A., Madsen H. E.: Omnipaque and Urografin in arthrography of the knee. *Acta Radiologica Diagnosis* 25: 151—154, 1984.

Adresa autora: Brajša dr Mladen, Zavod za radiologiju Kliničke bolnice »Dr O. Novosel«, Zajčeva 19, 41000 Zagreb.



KOMPAS
JUGOSLAVIJA



Znanstveniki, strokovnjaki,
zakaj bi vas skrbelo,
kako organizirati kongres,
simpozij, seminar...

KOMPAS JUGOSLAVIJA
KONGRESNI ODDELEK
bo mislil namesto vas!

S SKUPNIMI MOČMI
DO POPOLNEGA USPEHA!

KOMPAS JUGOSLAVIJA / KONGRESNI ODDELEK,
Pražakova 4, 61000 LJUBLJANA,
tel. 061/319-445, tlx: 31-209, 31-290

**CT U PLANIRANJU RADIOTERAPIJE MALIGNIH PROCESA
MOKRAČNE BEŠIKE**

CT IN PLANNING OF RADIOTHERAPY OF BLADDER MALIGNANT DISEASE

Kostić-Radović F., Đorđević J., Lovrinčević A., Drljević A.

Abstract — During a period from two and a half year, at the Institute of Radiology and Oncology in Sarajevo, we treated 39 patients with malignant disease of urinary bladder. We used plan of radiotherapy, based on the data and values of computed tomography. We selected several parameters, important for radiotherapy planning. According to Student t-test and F-test (tables 1, 2, 3), all parameters of internal structures of body cross-sections, obtained by CT are significantly different from corresponding parameters, obtained by conventional method, except X-coordinate of bone axis cross-section. Therefore we consider, that irradiation planning of urinary bladder malignant processes should be based, for the present, on the data provided by computed tomography.

UDC: 616.62-006.6-615.849

Key words: bladder neoplasms-radiotherapy, radiotherapy dosage, tomography x-ray computed

Profess. paper

Radiol. Jugosl. 19(4) 283—288, 1985

Uvod — Razvoj kompjuterizirane tomografije (CT) je donio jedan novi odlučujući napredak, ne samo u radiološkoj diagnostici, nego i u planiranju radioterapije (1, 4, 8). U toku zadnjih nekoliko godina od ograničene aplikativnosti na mozak, CT je postala glavna diagnostička metoda, koja se može primjenjivati na sve dijelove tijela. CT je pogodan u evaluaciji patologije pelvisa, pošto su u pitanju centralni ili bilateralno simetrični sadržaji i pošto su ravni tkiva i organa pelvisa dobro ograničene normalnim sadržajima masti. Kompjuterizirana tomografija kod karcinoma mokraćne bešike je važna za određivanje invazije perivezikalne masti, susjednih organa i pelvičnih čvorova tj. u preciznom određivanju proširenosti malignog procesa mokraćne bešike. Preciznost otkrivanja metastaza u limfnim čvorovima CT-om se kreće od 70—90 %, (5, 7).

Materijal i metode — Nakon uvida u sve pristupačne podatke o pacijentu i odluke o primjeni radikalne radioterapije kod oboljelog od malignog procesa mokraćne bešike prelazi se na izvođenje CT pregleda. Pacijent se postavlja u supinoj poziciji tj. poziciji za zračenje. Mokraćna bešika se skenira nativno, sa kontrastom i nakon mokrenja. Važno je u toku pregleda obratiti pažnju na prikaz tjelesnih kontura pacijenta i centralni sloj koji koristimo u planiranju radioterapije. Nakon toga, prelazimo na tomografiju CT nalaza sa flopi diskete bilježeći parametre naših pacijenata.

Mjerili smo slijedeće parametre: Posteroanteriorni i laterolateralni dijametar poprečnog presjeka tijela, posteroanteriorni i laterolateralni dijametar mokraćne bešike, te rastojanje između stražnjeg trbušnog zida i posteriornog, odnosno, anteriornog ruba mokraćne bešike. Na isti način, smo mjerili i druge organe pelvisa. Anteriorni, posteriorni rub kosti, kao i centralni kosti su mjereni putem dvaju koordinata. Površinu organa koju treba da se iradiira određujemo na način određivanja površine tijela nepravilnog oblika. Težište te površine ustvari predstavlja područje centralne tumorske doze. Od ukupno 39 pacijenata oboljelih od karcinoma mokraćne bešike, inoperabilnih slučajeva bilo je de-

Mjerili smo slijedeće parametre:

Posteroanteriorni i laterolateralni dijametar poprečnog presjeka tijela, posteroanteriorni i laterolateralni dijametar mokraćne bešike, te rastojanje između stražnjeg trbušnog zida i posteriornog, odnosno, anteriornog ruba mokraćne bešike. Na isti način, smo mjerili i druge organe pelvisa. Anteriorni, posteriorni rub kosti, kao i centralni kosti su mjereni putem dvaju koordinata. Površinu organa koju treba da se iradiira određujemo na način određivanja površine tijela nepravilnog oblika. Težište te površine ustvari predstavlja područje centralne tumorske doze. Od ukupno 39 pacijenata oboljelih od karcinoma mokraćne bešike, inoperabilnih slučajeva bilo je de-

set. Pacijenti su bili stadijuma T₂ ili T₃. Standardno zračenje mokraćne bešike izvodimo putem telekobalt terapije primjenom tri iradijaciona polja. Pacijente smo iradirali planom zračenja baziranim na nalazu CT. Sa flopi diskete smo mjerili relevantne parametre internih struktura pelvisa dobijene CT-om, a komparativne parametre smo dobili tako, da smo načinili poprečne presjeke zdjelice istih pacijenata klasičnim načinom rada (primjenom intravenozne urografije i upotrebom atlasa standardnih anatomskih transverzalnih poprečnih presjeka tijela), i na istim načinili mjerenja odgovarajućih parametara internih struktura zdjelice.

Rezultati — Prema rezultatima testova, Student-ovog t-testa i F-testa u tabelama 1,

2 i 3, vidi se, da su svi parametri internih struktura presjeka tijela kod 39 pacijenata oboljelih od malignog procesa mokraćne bešike, dobivenih CT-om signifikantno različiti od odgovarajućih parametara, dobivenih klasičnom metodom rada, osim X koordinate centra presjeka kosti.

Diskusija — CT predstavlja značajan doprinos u planiranju tretmana malignih procesa čovjeka, dajući tačan obris tjelesne konture, ograničavanje internih struktura organizma i kvantitativni matrix, koji koreliše fizikalnom denzitetu tkiva (7). Neki autori izražavaju mišljenje, da je CT skeniranje skupo, te da njegova primjena u planiranju terapije malignih procesa nije opravdana. Međutim, CT smanjuje bitno troškove istraživanja mnogih oboljelih, po-

		Klasični metod Classical method			Kompjuterizirana tomografija Computed tomography		
		\bar{X}	S^2	S^2	\bar{X}	S^2	S^2
Tijelo Body	PA	19,60	3,21	3,29	19,60	3,21	3,29
	LL	33,76	3,60	3,70	33,76	3,60	3,70
Mokraćna bešika Bladder	PR	17,37	3,32	3,40	15,92	3,31	3,40
	ZR	12,22	1,77	1,82	8,13	1,87	1,92
	LL	6,73	1,12	1,15	7,25	1,09	1,11
	PA	5,20	0,30	0,31	7,76	3,06	3,15
	X	0,02	0,02	0,02	0,06	0,49	0,50
	Y	14,70	2,18	2,24	12,32	4,91	5,04
	F	34,65	50,99	52,33	51,47	230,83	236,90
Rectum Rectum	PR	11,52	3,64	3,74	7,10	2,19	2,25
	ZR	4,31	3,92	4,03	3,60	0,81	0,83
	LL	7,81	2,75	2,82	3,75	1,61	1,65
	PA	8,05	4,50	4,62	3,64	1,05	1,08
Kost Bone	Xd	5,58	0,55	0,57	5,21	0,48	0,50
	Yd	5,34	0,81	0,83	5,79	1,31	1,34
	Xg	5,56	0,44	0,45	4,81	1,91	1,96
	Yg	14,77	2,16	2,22	13,80	1,30	1,33
	Xc	8,42	0,50	0,51	8,15	0,49	0,50
	Yc	10,10	1,16	1,19	10,15	0,55	0,56
	Bk	5,51	0,31	0,32	5,56	1,47	1,51

PA = posteroanteriorni diametar, LL = laterolateralni diametar, PR = prednji rub, ZR = zadnji rub, X i Y koordinate težišta, F = površina, Xd i Yd = koordinate zadnjeg ruba kosti, Xg i Yg = koordinate centra presjeka kosti i Bk = laterolateralni diametar presjeka kosti.

PA = posterior anterior diameter, LL = laterolateral diameter, PR = anterior border, ZR = posterior border, X and Y are coordinates of centre of surface of bladder, F = bladder surface, Xd and Yd are coordinates of bone posterior border, Xg and Yg are coordinates of bone anterior border, Xc and Yc are coordinates of bone cross section's centre, Bk = laterolateral diameter of bone cross section

Tabela 1 — Pacijenti oboljeli od karcinoma mokraćne bešike: aritmetičke sredine, varijanse i nezavisna procjena varijansi

Table 1 — Patients diseased of bladder cancer: arithmetical mean values, variances and independent estimation of variances

Test Test	Tijelo Body				Mokraćna bešika Bladder				
	PA	LL	PR	ZR	LL	PA	X	Y	F
$\bar{X}_1 - \bar{X}_2 /$	ϕ	ϕ	1,45	4,09	0,52	2,56	0,04	2,38	16,82
Sd			0,42	0,31	0,24	0,30	0,12	0,43	2,72
to	ϕ	ϕ	3,45	13,19	2,17	8,53	0,33	5,53	6,18
Pn (to) >	1,00	1,00	0,001	0,001	0,02	0,001	0,70	0,001	0,001
Q			0,05	iii	0,01				
Studentov									
t-test	NS	NS	VS	VS	S	VS	NS	VS	VS
Fo	1,00	1,00	1,00	1,05	1,04	10,16	25	2,25	4,53
Fq = 0,05				1,71					
F-test	NS	NS	NS	NS	NS	VS	VS	VS	VS
Pripadnost: Belonging to:	+	+	—	—	—	—	—	—	—

PA = posteroanteriorni diameter, LL = laterolateralni diameter, PR = prednji rub, ZR = zadnji rub, X i Y koordinate težišta površine mokraćne bešike, F = površina mokraćne bešike, NS = rezultat nije signifikantan, VS = rezultat je visoko signifikantan, S = signifikantan rezultat.
 PA = posteroanterior diameter, LL = laterolateral diameter, PR = anterior border, ZR = posterior border, X and Y are coordinates of bladder surface centre, F = bladder surface, NS = The result is not significant, VS = The result is highly significant, S = The result is significant.

Tabela 2 — Pacijenti oboljeli od karcinoma mokraćne bešike — Testiranje pripadnosti aritmetičkih sredina i varijansi osnovnom skupu
 Table 2 — Patients diseased of bladder carcinoma — Testing of belonging to arithmetical mean values and variances to basical group

Test	Rectum										Kost Bone		
	PR	ZR	LL	PA	Xd	Yd	Hg	Xg	Xc	Yc	B		
$/X_1 - X_2/$	4,42	0,71	4,06	4,41	0,37	0,45	0,75	0,97	0,27	0,05	0,05		
Sd	0,39	0,35	0,34	0,38	0,16	0,23	0,24	0,30	0,16	0,21	0,22		
to	11,33	2,03	11,94	11,60	2,31	1,96	3,13	3,23	1,69	0,24	0,23		
Ph (to)	0,001	0,02	0,001	0,001	0,02	0,02	0,001	0,001	0,05	0,80	0,80		
Q					0,05	ili	0,01						
Studentov t-test	VS	S	VS	VS	S	S	VS	VS	NS	NS	NS		
Fo	1,66	4,86	1,71	4,28	1,40	1,61	4,36	1,67	1,20	2,13	4,72		
Fq = 0,05					1,71								
Fq = 0,01					2,14								
F-test	NS	VS	S	VS	NS	NS	VS	NS	NS	S	VS		
Pripadnost:													
Belonging to:	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—		

Arithmetička sredina

PR = prednji rub, ZR = zadnji rub, LL = laterolateralni diameter, PA = posteroanteriorni diameter, Xd i Yd su koordinate X i Y zadnjeg ruba presjeka kosti, Xg i Yg su X i Y koordinate prednjeg ruba presjeka kosti, Xc i Yc su X i Y koordinate centra presjeka kosti, B = laterolateralni diameter presjeka kosti, NS = rezultat nije signifikantan, VS = rezultat je visoko signifikantan, S = signifikantan rezultat.

PR = anterior border, ZR = posterior border, LL = laterolateral diameter, PA = posteroanterior diameter, Xd and Yd are coordinates of bone cross section's posterior border, Xg and Yg are coordinates of bone cross section's anterior border, Xc and Yc are coordinates of bone cross section's centre, B = laterolateral diameter bone cross section, NS = The result is not significant, VS = The result is highly significant, S = the result is significant.

Tabela 3 — Pacijenti oboljeli od karcinoma mokraćne beške — Testiranje pripadnosti aritmetičkih sredina i varijansi osnovnom skupu
Table 3 — Patients diseased of bladder carcinoma — Testing of belonging to arithmetical mean values and variances to basical group

maže, da se izbjegnu hirurški zahvati kod pacijenata gdje smo dokazali inoperabilnu bolest i smanjuje troškove hospitalizacije (A. R. Margulis, 1981.) (6). Slične prednosti, trebaju se očekivati ako primjena CT-a u radioterapiji bude rezultirala u adekvatnijoj selekciji modaliteta tretmana, izbjegavanju lokalnog ili regionalnog tretmana kod diseminirane bolesti, redukciji tretmanskog udruženog morbiditeta i poboljšanju preživljenja. Autor von H. J. Hermann i sar. 1977. (2), su pregledali CT-om ukupno 55 pacijenata sa pelvičnim tumorima i smatraju, da su za postoperativno planiranje iradijacije karcinoma mokraćne bešike bili dovoljni CT poprečni presjeci različitih slojeva karlice, što je daleko egzaktnije u odnosu na poprečne presjeke dobivene konvencionalnim radiološkim metodama. C. L. Morgan i sar. 1981. (6), su primjenili radioterapiju kod osam pacijenata oboljelih od karcinoma mokraćne bešike i osam pacijenata oboljelih od karcinoma prostate. Uloga CT-a u planiranju zračenja je bila dvostruka: prvo, da se odredi moguća extrapelvična ekstenzija tumora i drugo, da se procjeni ekstenzija tumora unutar pelvisa radi veličine i položaja polja externalne iradijacije. Autori su također primjenili CT i za mjerenje volumena prostate, prije plasmanske zrna radioaktivnog¹²⁵ joda i za procjenu zrna u istoj. Praksa ovih autora je da od početka se radioterapija maligniteta pelvisa planira kompjuteriziranom tomografijom. K. H. Hübener i A. Junker 1979. (3), su uporedili rezultate planiranja radioterapije kod tumora u abdomenu na bazi kompjuterizirane tomografije i konvencionalnih radioloških metoda. CT-om određeni volumen cilja u odnosu na dosadašnje metode određivanja bio je u prosjeku za 60 % veći kod malignoma bubrega, dok je isti podatak iznosio 40 % za karcinome mokraćne bešike. Autori zaključuju, da dosadašnje metode klasične određivanja mjera i volumena cilja iradijacije nisu zadovoljavajuće, kako za primarni tumor, tako i za recidive.

Zaključak — Kod 39 pacijenata, oboljelih od karcinoma mokraćne bešike, svi parametri internih struktura organa pelvisa, dobiveni CT-om signifikantno se razlikuju od parametara dobivenih klasičnim nači-

nom rada, osim X koordinate centra presjeka kosti.

Površina targeta iradijacije mokraćne bešike na bazi CT nalaza je za 48,5 % veća, što je u skladu sa rezultatima nekih autora (2). Dodatne informacije o proširenosti tumora van zidova mokraćne bešike, dobili smo kod 4/39 pacijenata, što je važno, jer kod spoljne infiltracije zidova mokraćne bešike ili ekstenzije procesa na limfne čvorove zdjelice, plan zračenja se individualizira.

S obzirom, da poprečni presjeci tijela načinjeni na bazi CT pregleda daju individualne dvodimenzionalne informacije o internim strukturama, to sumiranjem svih relevantnih slojeva je moguće primijeniti egzaktno trodimenzionalno planiranje radioterapije. Odstupanje bilo kojeg pojedinačnog parametra internih struktura presjeka tijela, relevantno je za primjenu radioterapije kod bolesnika sa malignim procesima, zbog čega, postaje imperativom primjena kompjuterizirane tomografije u planiranju radioterapije malignih procesa mokraćne bešike.

Sažetak

U periodu od dvije i pol godine na Institutu za radiologiju i onkologiju, Sarajevo, tretirali smo 39 pacijenata, oboljelih od malignog procesa mokraćne bešike planom radioterapije, baziranim na nalazu i mjerama kompjuterizirane tomografije. Izabrali smo niz parametara bitnih u planiranju radioterapije ove lokalizacije malignih procesa. Prema rezultatima testova, Student-ovog t-testa i F-testa u tabelama 1, 2 i 3, vidi se, da svi parametri internih struktura presjeka tijela kod 39 pacijenata, oboljelih od malignog procesa mokraćne bešike, dobivenih CT-om su signifikantno različiti od odgovarajućih parametara, dobivenih klasičnom metodom rada, osim X koordinate centra presjeka kosti. Radi toga, smatramo, da planiranje iradijacije malignih procesa mokraćne bešike treba da se bazira, bar za sada, na podacima dobivenim kompjuteriziranom tomografijom.

Literatura

1. Chernak E. S., Rodriguez-Antunez A., Jelden G. L., Dhaliwal R. S. and Lavik P. S.: The use of computed tomography for radiation therapy treatment planning. *Radiology* 117: 613—614, 1975.

2. Hermann von H. J., Schnabel K. und Winkel K.: Ganzkörper Computertomography in der Planung und Kontrolle der Strahlentherapie. Fortschr. Röntgenstr. 127 (5): 405—414, 1977.

3. Hübener K. H. and Junker A.: Vergleichende Bestrahlungsplanung mit konventioneller Röntgen diagnostischer und Computertomographischer Technik bei Nieren und Harnblasen Karzinomen. Strahlentherapie 155: 376—379, 1979.

4. Jelden G. L., Chernak E. S., Rodriguez-Antunez A., Haaga J. R., Lavik P. S. and Dhaliwal R. S.: Further progress in CT scanning and computerised radiation therapy planning. A. J. R. 127: 179—185, 1976.

5. Lee J. K. T., McClennan B. L., Stanley R. J. et al.: Use of CT in evaluation of postcystectomy patients. A. J. R. 136: 483—487, 1981.

6. Margulis A.: Abdominal trauma: The role and impact of computed tomography. Invest. Radiol. 16: 260—268, 1981.

7. Morgan C. L., Calkins R. F., and Cavalcanti E. J.: Computed tomography in the evaluation, staging and therapy of carcinoma of the bladder and prostate. Radiology 140 (3): 751—761, 1981.

8. Sternick E. S., Lane F. W. and Curran B.: Comparison of computed tomography and conventional transverse axial tomography in radiotherapy treatment planning. Radiology 124: 835—836, 1977.

9. Wizenberg M. J.: Prospects for computed tomography in radiation therapy. J. Comput. Tomogr. 5 (3): 283—287, 1981.

Adresa autora: Dr med. sci. Feodora Kostić-Radović, Institut za radiologiju i onkologiju, 71000 Sarajevo, Moše Pijade br. 25.

ULOGA RADIOTERAPIJE U LEČENJU BRONHOGENOG KARCINOMA

THE ROLE OF RADIOTHERAPY IN TREATMENT OF BRONCHIAL CARCINOMA

Dangubić V., Spasić D., Plavec G., Berger A., Popović D.

Abstract — One hundred and forty-four patients with bronchial carcinoma were treated by external radiotherapy. Among them 36% were planocellular, 30% microcellular and in 24% histological type of tumor was not differentiated. The disease developed the third stage in more than 80% of patients. X-ray therapy was directed towards primary tumor and mediastinum in cases of either inoperable nonmicrocellular carcinoma that involved mediastinal structures, or when tumor was small and seemed to be clinically operable but surgery suggested was refused by the patients, or was not indicated due to diminished lung function, or in cases of limited microcellular disease combined with chemotherapy, or following nonradical operation. Bone and node metastases were indications for paliative radiotherapy in forty-one patients.

Immediate effect of X-ray therapy was either moderating or vanishing of pain in 53%, and reduction of tumorous mass in 22% of cases. Length of survival in postoperative X-ray treated group was longer then in others (68 weeks). Among 79 patients who were treated by radical radiotherapy, 35% survived one year, 8% three years and 4% of patients survived five years.

UDC: 616.233/.235-006.6:615.849

Key words: carcinoma bronchogenic-radiotherapy

Profess. paper.

Radiol. Jugosl. 19(4) 189—295, 1985

Uvod — Bronhogeni karcinom je najčešći uzrok smrti od svih malignih tumora u ljudi. Incidenca mu je u stalnom porastu u oba pola (2). Više od 80% slučajeva otkriva se u inoperabilnom stadijumu bolesti (10). Dokazano je da je sistemska primena hemioterapije opravdana samo u bronhogenom karcinomu malih ćelija, jer u većine ovih bolesnika dovodi do kraće ili duže remisije bolesti i produženja života (15). Većina ostalih bolesnika leči se zračenjem sa ciljem ili da se uništi lokalizovani tumor ili da se ublaže simptomi koji potiču od primarnog tumora ili metastaza (13). Ukupno preživljenje je očajnički nisko, 5 godina preživljava samo 5—7% bolesnika, i nije se značajno poboljšalo u poslednjoj deceniji.

Ne postoji opšta saglasnost kako treba lečiti bolesnike sa inoperabilnim nesitnoćelijskim karcinomom III. stadijuma, i da li ih uopšte treba lečiti u odsustvu simptoma

bolesti. Rezultati oksfordskih studija pokazali su da je najbolji postupak za većinu ovih bolesnika neprimenjivati odmah specifičnu antikancersku terapiju, jer neprijatni sporedni efekti prevazilaze svaku dobit u kontrolisanju simptoma bolesti a što se ne kompenzuje povećanim preživljavanjem (1, 8, 12). Po njima je »odloženi tretman« do pojave simptoma bolesti najbolja politika lečenja bolesnika sa inoperabilnim bronhogenim karcinomom. Drugi kliničari (5, 6, 15) primenjuju kurativnu zračnu terapiju u svih inoperabilnih bolesnika sa III. stadijumom bolesti kada je bolest ograničena na jedan hemitoraks uključujući medijastinum i istostrane supraklavikularne čvorove i kada opšte stanje bolesnika i plućna funkcija nisu teže poremećeni. Smatraju da i mali broj bolesnika sa dugotrajnim preživljavanjem opravdava ovaj postupak, a teško je unapred proceniti koji će bolesnici reagovati na ovo lečenje. Sem toga ima malo

dokaza da ova terapija može dovesti do pogoršanja bolesti ili skraćenja života.

Bronhogeni karcinom malih ćelija zbog svoje rane diseminacije smatra se sistemskom bolešću koja se od početka leči hemioterapijom sa dodatkom zračne terapije primarnog tumora i medijastinuma u slučaju lokalizovane bolesti.

Radioterapija retko izleči bronhogeni karcinom, ali radioterapija sigurno poboljšava kvalitet života ovih teških bolesnika, ublažavajući simptome izazvane primarnim tumorom i metastazama, a pojedinim bolesnicima sigurno produžava život. Palijativna radioterapija ublažava bolove u grudnom košu i kostima, ublažava teške simptome invazije medijastinalnih organa sa opstrukcijom traheje ili gornje šuplje vene, poboljšava hemoptizije, ublažava simptome cerebralnih metastaza i poboljšava opšte stanje bolesnika.

Bolesnici i metode ispitivanja — Izvršena je retrospektivna analiza 144 bolesnika u kojih je dijagnoza bronhogenog karcinoma postavljena u Klinica za plućne bolesti a zračna terapija sprovedena na Radiološkom institutu Vojnomedicinske akademije, za period od 1979 do 1983. godine.

Prvih godina analiziranog perioda bolesnici su zračeni ortovoltaznom terapijom sa aparatom od 300 KV tipa stabilipan »Siemens« sa rešetkastim tubusom, a od početka 1982. visokovoltaznim mašinama (linearni akcelerator 8 MeV-a »X«). Radioterapija je primenjivana na primarni tumor i medijastinalne limfne čvorove prema određenim indikacijama zavisno od histološkog oblika tumora i proširenosti bolesti. Aplicirana je radikalna TD između 50 i 70 Gy u 79 (54,8 %) bolesnika u 26 do 34 seanse. Nakon primljene doze od 30 Gy vršena je zaštita medule spinalis iz zadnjeg polja. Veličina zračnih polja zavisila je od razvijenosti bolesnika i proširenosti bolesti. Palijativna doza zračenja od 30—35 Gy primljena je u 65 (45,2 %) bolesnika u 16 do 18 seansi sa istim mašinama. Palijativnim dozama zračene su metastaze u mozgu verifikovane kompjuterizovanom tomografijom, metastaze u kostima i limfnim čvorovima.

Preoperativno zračenje nije vršeno. Posleoperativno zračenje sprovedeno je samo u onih bolesnika u kojih resekcija tumora nije smatrana radikalnom, bilo zato što je tumor bio urastao u strukture medijastinuma ili toraksnog zida pa je zaostalo tumorsko tkivo ili zato što su nađene metastaze u limfnim čvorovima medijastinuma, mada su iste odstranjene, ali se pretpostavljalo postojanje subkliničkih metastaza.

Bolesnici sa mikrocelularnim karcinomom lečeni su polihemioterapijom, a u slučaju neuspeha iste ili posle primljenih 6—8 terapijskih ciklusa, ako je bolest od početka bila lokalizovana i nije se proširila tokom sprovođenja hemioterapije, primenjena je zračna terapija primarnog tumora i medijastinuma.

Za označavanje proširenosti tumora i određivanje stadijuma bolesti korišćene su defnicije TNM sistema prema Američkom udruženom komitetu za klasifikaciju kancera (5).

Rezultati — Na tabeli 1 dati su podaci o bolesnicima. Dominiraju muškarci, preko 50 godina starosti. Najčešći simptomi bolesti bili su kašalj i bol u grudima. Po histološkom obliku najviše su zastupljeni planocelularni i mikrocelularni karcinomi, a po proširenosti većina bolesnika pripada III. stadijumu.

Indikacije za zračenje podeljene su u 2 velike grupe, na zračenje primarnog tumora i medijastinuma i zračenje metastaza (tabela 2). Zračenje primarnog tumora i medijastinuma sprovedeno je u 61. bolesnika sa inoperabilnim nesitnoćelijskim karcinomom u kojih su bili zahvaćeni organi medijastinuma (traheja, gornja šuplja vena, ezofagus), u kojih je tumor bio udaljen manje od 2 cm od traheje, bolesnici sa apikalnom lokalizacijom tumora i izraženim sindromom Pancoast-Tobias, bolesnici sa hemoptizijama i oni koji su imali relativno mali tumor ali su odbili operaciju ili se operacija nije mogla izvršiti zbog loše plućne funkcije. Posleoperativno zračenje vršeno je u 21. bolesnika. Lokalizovani sitnoćelijski karcinomi zračeni su u 21 bolesnika posle primenjene hemioterapije.

Zračenje metastaza najčešće je vršeno u kostima (23), zatim zračenje mozga zbog

	Broj bolesnika No. of cases	%
Ukupno lečeno Total healed	144	100,0
Pol Sex		
Muškarci Males	134	93
Žene Females	10	7
Životno doba Age		
<50	18	13
50—59	74	51
60—70	36	25
70>	16	11
Simptomi bolesti Symptoms		
Kašalj Cough	111	77
Bol u grudima Chest pain	65	45
Iskašljavanje Expectoration	64	44
Hemoptizije Blood sputum	48	33
Dispnea Dispnea	29	20
Promublost N. recurrens peresis	12	8
Histološki oblik tumora Histology		
Planocelularni Planocelullar	52	36
Mikrocelularni Microcelullar	44	31
Makrocelularni Macrocelullar	7	5
Adenokarcinom Adenocarcinoma	6	4
Neizdiferencirani patohistološki Nondifferentiated	35	24

Tabela 1 — Podaci o bolesnicima u kojih je sprovedena zračna terapija zbog bronhogenog karcinoma

Table 1 — Data of patients treated by X-ray therapy for bronchial carcinoma

metastaza (12) i nešto ređe zračenje metastaza u limfnim čvorovima (6).

Neposredni efekti zračenja prikazani su na tabeli 3. Ublažavanje ili iščezavanje simptoma bolesti postignuto je u više od polovine bolesnika a smanjenje tumorske mase u jedne četvrtine bolesnika. Bez vidljivog efekta bilo je 33 bolesnika a u 45 došlo je do pogoršanja bolesti. U 26 bolesnika zračna terapija je prekinuta i to u 13 zbog teškog opšteg stanja, u 6 zbog opekotina, u 3 zbog pneumonije i u po 2 bolesnika zbog pojave pleuralnog izliva i anemije.

Preživljavanje bolesnika bilo je dosta malo naročito u grupi sa inoperabilnim nesitnoćelijskim karcinomom koji su uglavnom zračeni iz vitalnih indikacija zbog ugroženosti organa medijastinuma (tabela 4). Bolje preživljavanje imali su bolesnici sa malim inače operabilnim tumorima, bolesnici u kojih je sprovedeno posleoperativno zračenje i bolesnici sa sitnoćelijskim karcinomom koji su lečeni kombinovanom hemio i zračnom terapijom. Bolesnici sa diseminovanom bolešću u kojih su zračne metastaze imali su malo preživljavanje, u proseku 3—6 meseci.

Preživljavanje po godinama radikalno ozračenih bolesnika prikazano je na tabeli 5. Tri godine je preživelo 7 od 79 (8%) a 5 godina 3 (4%) bolesnika.

Diskusija — Rezultati zračne terapije ako se u celini posmatraju nisu impresivni. Od 79 bolesnika u kojih je sprovedena radikalna zračna terapija samo jedna trećina je preživela prvu godinu a 3 i 5 godina je preživelo samo 7 odnosno 3 bolesnika. Međutim, ako uzmemo u obzir da je više od 80% bolesnika imalo III. stadijum bolesti i da je najveći broj ovih bolesnika imao nesitnoćelijski karcinom sa zahvatanjem organa medijastinuma i ispoljenim teškim simptomima bolesti možemo biti zadovoljni sa postignutim uspehom. Jedna od najzahalnijih uloga zračenja je ublažavanje bola, dispnoe, kompresivnog sindroma i hemoptizija, što ističu i drugi autori (3, 4, 11, 14). U više od polovine bolesnika ublaženi su ili iščezli simptomi bolesti. Preživljavanja pojedinih grupa bolesnika poseb-

	Broj bolesnika No. of patients	%
A. Zračenje primarnog tumora i medijastinuma		
A. X-ray treatment of primary tumor and mediastinum		
Inoperabilni nesitnočelijski karcinomi Inoperable nonmicrocellular carcinoma		
Zahvaćeni organi medijastinuma Mediastinal structures involved	30	21
Tumor u blizini karine traheje Tumor near trachea bifurcation	18	13
Sindrom Pancoast-Tobias Pancoast-Tobias syndrome	5	4
Hemoptizije Blood expectoration	2	1
Odbio operaciju ili loša plućna funkcija Refused surgery or diminished lung function	6	4
Posleoperativno zračenje X-ray following surgery	21	15
Lokalizovani sitnočelijski karcinomi (u kombinaciji sa hemoterapijom) Limited microcellular carcinoma (combined with chemotherapy)	21	15
B. Zračenje metastaza		
B. Treatment of metastases		
U kostima Bone	23	16
U mozgu Brain	12	8
U limfnim čvorovima Nodes	6	4

Tabela 2 — Indikacije za zračenje u 144 bolesnika s bronhialnim karcinomom
Table 2 — Indications for radiotherapy in 144 patients with bronchial carcinoma

	Broj bolesnika No. of patients	%
Simptomi ublaženi ili nestali Symptoms moderated or vanished	76	53
Smanjena tumorska masa Reduction of tumorous mass	31	22
Bez vidljivog efekta Without effect but also without progression	33	23
Pogoršanje Progression	35	24

Tabela 3 — Neposredni efekti zračenja u 144 bolesnika s bronhogenim karcinomom

Table 3 — Immediate effects of radiotherapy in 144 treated patients with bronchial carcinoma

no se izdvajaju. Najduže preživljavanje (68 nedelja) imali su bolesnici u kojih je izvršeno posleoperativno zračenje zbog zaostalog tumorskog tkiva ili mogućih subkliničkih metastaza u medijastinumu, jer su u izvađenim limfnim čvorovima nađene metastaze. Šest bolesnika koji su odbili operaciju ili je ista bila kontraindikovana zbog loše plućne funkcije, imali su relativno male tumore, živeli su u proseku 60 nedelja posle zračenja. Bolesnici sa sitnočelijskim karcinomom lečeni su prvo hemioterapijom a posle završetka iste (6—8 ciklusa) ili posle neuspeha hemioterapije, a tumor je bio još uvek lokalizovan, primenjena je zračna terapija. Ovi bolesnici su u proseku živeli 42 nedelje što je više od proseka cele grupe lečenih bolesnika sa sitnočelijskim karcinomom, koje iznosi 9

	Broj bolesnika No. of patients	Prosečno preživlja- vanje (nedelja) Length of survival
A. Zračenje primarnog tumora i medijastinuma		
A. X-ray treatment of primary tumor and mediastinum		
Inoperabilni nesitnoćelijski karcinomi		
Inoperable nonmicrocellular carcinoma		
Zahvaćeni organi medijastinuma	30	27
Mediastinal structures involved		
Tumor u blizini karine traheje	18	26
Tumor near trachea bifurcation		
Sindrom Pancoast-Tobias	5	27
Pancoast-Tobias syndrome		
Hemoptizije	2	20
Blood expectoration		
Odbio operaciju ili loša plućna funkcija	6	60
Refused surgery or diminished lung function		
Posleoperativno zračenje	21	68
X-ray following surgery		
Lokalizovani sitnoćelijski karcinomi (u kombinaciji	21	42
Limited microcellular carcinoma (combined with chemotherapy)		
B. Zračenje metastaza		
B. Treatment of metastases		
U kostima	23	13
Bone		
U mozgu	12	22
Brain		
U limfnim čvorovima	6	15
Nodes		

Tabela 4 — Preživljavanje 144 bolesnika zračenih zbog bronhogenog karcinoma
Table 4 — Survival in 144 X-ray treated patients with bronchial carcinoma

	Broj bolesnika No. of patients	%
1 godina	28	35
One year		
3 godine	7	8
3 years		
5 godina	3	4
Five years		

Tabela 5 — Preživljavanje 79 bolesnika u kojih je sprovedena radikalna zračna terapija
Table 5 — Survival of 79 radically X-ray treated patients with bronchial carcinoma

meseci (7). Malo preživljavanja, u proseku 15—25 nedelja, imali su bolesnici sa većim tumorskim masama koje su zahvatale orga-

ne medijastinuma i bolesnici sa diseminovanom bolesti u kojih je sprovedeno zračenje metastaza.

Bez obzira na dužinu preživljavanja, nema nikakve sumnje da zračenje treba sprovoditi u svih bolesnika sa inoperabilnim nesitnoćelijskim karcinomom koji zahvata organe medijastinuma i ugrožava vitalne funkcije disanja, krvotoka i gutanja ili izaziva teške simptome bolesti kao što su hemoptizije i bol. Nije sporno zračenje operabilnih tumora koji nemaju uslova za operaciju, ili odbijaju operaciju ni posleoperativno zračenje posle neradikalne resekcije tumora, kao ni dodatno zračenje lokalizovanog sitnoćelijskog karcinoma posle sprovedene hemioterapije. Ne postoje

jedinstveni stavovi po pitanju da li treba zračiti odmah asimptomne bolesnike sa inoperabilnim lokalizovanim nesitnoćelijskim karcinomom. Na ovo pitanje se iz ovoga rada ne može dati odgovor, jer nije sprovedeno kontrolisano ispitivanje i uporedno praćenje grupe lečenih i kontrolne grupe. Zasnivajući svoje stavove na podacima iz literature da zračna terapija ne produžava život ovim bolesnicima (1, 8, 12) mi najčešće ne primenjujemo zračnu terapiju u asimptomnih bolesnika sa inoperabilnim nesitnoćelijskim karcinomom, već se zračenje odlaže do pojava simptoma bolesti ili znakova zahvatanja medijastinalnih organa.

Takođe ne postoji jedinstveno gledište po pitanju preventivnog ozračenja mozga u bolesnika sa sitnoćelijskim karcinomom. Profilaktično zračenje mozga značajno smanjuje učestanost metastaza u mozgu, ali ne produžava život ovih bolesnika, jer ne sprečava razvoj metastaza na drugim mestima. U našoj ustanovi ne sprovodi se preventivno zračenje mozga već se sprovodi zračna terapija dokazanih metastaza u mozgu koje je najčešće uspešno u smislu ublažavanja teških simptoma uključujući i popravljjanje paralize često sa potpunim iščezavanjem neuroloških ispada. Slična iskustva imaju i drugi autori (10).

Zaključak — Radikalna radioterapija indikovana je u svih bolesnika sa inoperabilnim bronhogenim karcinomom III. stadijuma, u kojih je bolest lokalizovana i izaziva teške simptome bolesti. Palijativna zračna terapija je indikovana i u bolesnika sa diseminovanom bolešću.

Zračna terapija u većine bolesnika dovodi do ublažavanja simptoma bolesti, što se naročito ispoljava u ublažavanju bola, hemoptizija, kompresivnog sindroma gornje šuplje vene a često i u ublažavanju dispnoe i kašlja kod opstruktivnih lezija velikih disajnih puteva.

Posleoperativna zračna terapija u bolesnika sa neradikalnom resekcijom, zračna terapija malih, inače operabilnih tumora i dodatna zračna terapija lokalizovanih sitnoćelijskih karcinoma produžava preživljavanje a u pojedinim slučajevima ima i kurativno delovanje.

Sažetak

U 144 bolesnika sprovedena je zračna terapija zbog bronhogenog karcinoma. Najviše je bilo planocelularnih (36%) i mikrocelularnih (30%) a u 24% nije izdiferenciran histološki oblik karcinoma. Više od 80% bolesnika imalo je III stadijum bolesti. Zračenje primarnog tumora i medijastinuma sprovedeno je u bolesnika sa inoperabilnim nesitnoćelijskim karcinomom koji je zahvatio organe medijastinuma, u bolesnika sa manjim operabilnim tumorima koji su odbili operaciju ili je ista kontraindikovana, u bolesnika posle neradikalne resekcije i u bolesnika sa lokalizovanim sitnoćelijskim karcinomom u kombinaciji sa hemioterapijom. Palijativno zračenje sprovedeno je u 41 bolesnika sa metastazama u kostima, mozgu i limfnim čvorovima.

Neposredni efekti zračenja ispoljeni su u smislu ublažavanja ili iščezavanja simptoma u 53% i smanjenja tumorske mase u 22%. Najveće preživljavanje imali su bolesnici sa posleoperativnim zračenjem (68 nedelja). Od 79 bolesnika u kojih je sprovedena radikalna zračna terapija 1 godinu je preživelo 35%, 3 godine 8% a 5 godina 4% bolesnika.

Literatura

1. Berry R. J., Lainq A. H., Newman C. R., Peto J.: The role of radiotherapy in treatment of inoperable lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2: 433—439, 1977.
2. Bordow R.: Lung cancer: classification, pathology and epidemiology, in *Manual of clinical problems in Pulmonary Medicine*, Ed. by R. Bordow et al. Little Brown and comp. Boston 1980, p. 443.
3. Barjaktarević M., Brzaković P., Bošan N., Radošević Lj., Vujnić V.: Maligni tumori pluća zračeni rendgen terapijom uz primenu rešetke. *Radiol. Jugosl.* 14: 55—57, 1980.
4. Bošnjaković B., Brzaković P., Janković I., Šobić V.: Rezultati lečenja karcinoma pluća. *Radiol. Jugosl.* 3: 82—85, 1969.
5. Carr D. T. and Mountain C. F.: Staging lung cancer, in *Lung Cancer*. Ed. by M. J. Straus, Grune and Stratton, New York, 1977, p. 151.
6. Coy P. and Kennelly G. M.: The role of curative radiotherapy in the treatment of lung cancer. *Cancer* 45: 698—702, 1980.
7. Dangubić V., Azanjac R., Perunović O.: Polihemoterapija anaplastičnog bronhogenog karcinoma malih ćelija *Zbornik VMA*, 1977, str. 25.
8. Durrant K. R., Berry R. J., Ellis F., Ridehalgh F. R., Black J. M., Hamilton W. S.: Comparison of treatment policies in inoperable bronchial carcinoma. *Lancet* 1: 715—719, 1971.
9. Emami B., Munzenrider J. E., Lee D. J., Rene J. B.: Radical radiation therapy of advanced lung cancer. *Cancer* 44: 446—456, 1979.
10. Kramer S. and Mohiuddin M.: Radiation therapy, in *Pulmonary Diseases and Disorders*.

Ed. by A. P. Fishman, McGraw-Hill Book comp., New York 1980, p. 1430.

11. Kubović M.: Prilog radioterapiji uznapredovalnog stadijuma karcinoma bronha. Radiol. Jugosl. 7: 97—99, 1973.

12. Laing A. H., Berry R. J., Newman C. R., Peto J.: Treatment of inoperable carcinoma of bronchus. Lancet 11: 1161—1164, 1975.

13. Lee Rže.: Radiotherapy for lung cancer, in Lung Cancer. Ed. by M. J. Straus, Grune and Stratton, New York 1977, p. 163.

14. Slawson R. and Scott R.: Radiation therapy in bronchogenic carcinoma. Radiology 132: 175—176, 1979.

15. Spiro S. G., Shah S., Harper P. G., Tobias J. S., Geddes D. M., Souhami R. L.: Treatment of obstruction of the superior vena cava by combination chemotherapy with and without irradiation in small-cell carcinoma of the bronchus. Thorax 38: 501—505, 1983.

Adresa autora: puk. prof. dr sci med. Vukašin Dangubić, Vojnomedicinska akademija Beograd, Klinika za plućne bolesti, Crnotravska bb, 11000 Beograd.

Dvije doze po 120 mg na dan

Garamycin*

gentamicin injekcije 120 mg/1,5 ml

Kada je otežana trokratna primjena, Garamycin se može dati u dvije doze po 120 mg na dan (na 12 sati).

Liječenje Garamycinom svakih 12 sati:

- smanjuje rizik za bolesnika pri iv. primjeni jer je smanjen broj injekcija u jednom danu
- za trećinu smanjuje posao medicinskog osoblja
- za trećinu smanjuje potrošnju šprica i igala za injiciranje

- Visoko djelotvoran u liječenju sistemskih i lokaliziranih infekcija
- Sigurnost liječenja uz pravilnu primjenu
- 20-godišnje kliničko iskustvo
- 30 međunarodnih simpozija
- 10 tisuća i više publiciranih kliničkih izvještaja
- 40 miliona i više liječenih bolesnika

Oprema

- 10 ampula po 20 mg/2 ml
- 10 ampula po 80 mg/2 ml
- 10 ampula po 120 mg/1,5 ml

Za detaljnije informacije i literaturu obratite se proizvođaču.

* zaštićeno ime



KRKA

**KRKA, tovarna zdravil, n. sol. o.,
Novo mesto**

**CYCLOSPORINE A FOR THE TREATMENT OF HODGKIN'S DISEASE
IN RELAPSE AFTER EXTENSIVE CHEMOTHERAPY**

ZDRAVLJENJE HODGKINOVE BOLEZNI V RELAPSU
PO KEMOTERAPIJI S CIKLOSPORINOM A

Zwitter M., Drinovec J., Vodnik-Cerar A., Žemva Ž.

Abstract — Cyclosporine A was given to two patients with Hodgkin's disease in relapse after previous MOPP and ABVD chemotherapy. Both patients had B symptoms and both an extensive relapse with involvement of bone marrow, spleen, and lymph nodes. Cyclosporine A was given orally at the initial dose 12.5 mg/kg, and the dose was later adjusted according to blood cyclosporine levels. In both patients fever disappeared, serum copper fell to within normal range, and a partial remission of the enlarged lymph nodes was recorded. Experience with more patients resistant to standard chemotherapy and followed for a longer period of time will show the perspectives of this new approach.

UDC: 616-006.442.085

Key words: Hodgkin's disease-drug therapy cyclosporins

Orig. sc. paper

Radiol. Iugosl. 19(4) 297—300, 1985

Introduction — Patients with Hodgkin's disease (HD) in relapse soon after extensive chemotherapy have only slim chances for a successful treatment, specially so if the relapse is accompanied by systemic (B) symptoms. We would like to report on two such patients who markedly improved upon treatment with Cyclosporine A (Cy A).

Case 1. In January, 1984, a 24-years old woman was found to have HD, mixed cellularity type, stage IV. B with extensive lymph node involvement and with lung infiltrates. She was first treated with MOPP, attained a short partial remission, and was then switched to ABVD combination, with only a partial response. In May, 1985, an extensive relapse was found with fever and with microscopically confirmed involvement of bone marrow, spleen, and lymph nodes both above and below the diaphragm (Fig. 1.). After informed consent, she was started on oral Cy A at the initial dose of 12.5 mg/kg. In three weeks, pain in the back (due to massive retroperitoneal nodes) subsided, and so did sweating and fever. A regression of the nodes was confirmed both clinically and by CT scan (Figure 2.). Serum

copper fell to within normal limits. Prednisone was then added at the dose 30mg/day, since the combination of Cy A with prednisone has been recommended for a better immunosuppression and less nephrotoxicity (5). Partial remission lasted till September when fever appeared again, lymph nodes progressed, and serum copper rose. At the same time, for an unknown reason, blood Cy A levels were below the therapeutic range (Figure 3.). The daily Cy A dose was then increased, and all parameters of disease activity resolved as soon as the blood Cy A levels rose over 400 ng/ml. Six month after the treatment with Cy A was instituted, the patient is in excellent general condition, without B symptoms and with partial regression of lymph nodes, as followed clinically and rentgenologically. Except for a moderate hypertrichosis and a slight impairment of renal function, no side effects have been observed.

This patient obviously had an aggressive form of disease with a short anamnesis, high initial stage, and poor response to standard chemotherapy. Under these circumstances, an improvement lasting for

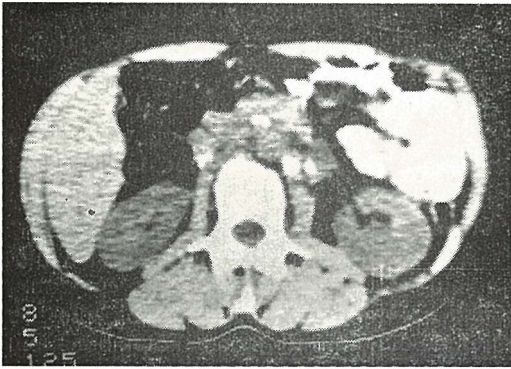


Fig. 1 — Case 1: enlarged retroperitoneal lymph nodes prior to Cy A

Slika 1 — Prvi bolnik: povečane retroperitonealne bezgavke pred Cy A

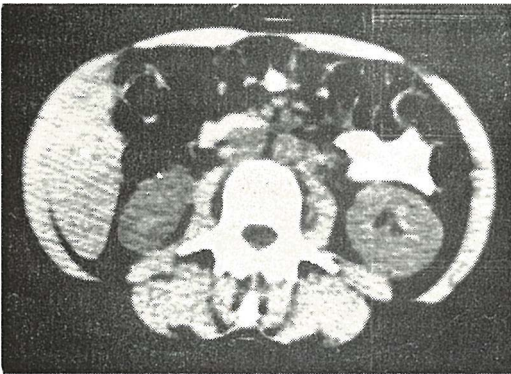


Fig. 2 — Retroperitoneal lymph nodes after three months of Cy A treatment

Slika 2 — Retroperitonealne bezgavke po treh mesecih zdravljenja s Cy A

more than six months should be regarded as a success. It seems unlikely that prednisone, used also previously during MOPP treatment had a major therapeutic role. An observation of disease progression correlating with low blood Cy A levels supports our belief that it is Cy A which had a decisive role in reversing the disease activity.

Case 2. A 27-years old man has been treated since September, 1981, when a diagnosis of HD, nodular sclerosis type, initial stage VI. A was made. His initial treatment was MOPP, followed by irradiation to the involved areas. A relapse in non-irradiated lymph nodes was diagnosed in March, 1984, and MOPP/ABVD alternation chemotherapy was given, resulting in a short remission.

From March till July, 1985, another relapse was treated by Vinblastine and additional irradiation. In September, fever and malaise re-appeared. Lymph node biopsy from the right axilla confirmed a relapse of HD. Other involved areas included mediastinum, lung parenchyma, liver, spleen, and bone marrow. After informed consent, Cy A at the initial dose of 12.5 mg/kg was given. The initial blood Cy A levels were around 1100 ng/ml, and the oral dose has been currently set at 6 mg/kg, aiming at blood Cy A levels between 400 and 800 ng/ml. B symptoms regressed after a few days of Cy A treatment and the previously markedly elevated serum copper returned to normal. No subjective or objective side effects of the treatment have been seen.

Discussion — The idea that immunosuppression in HD might represent the goal of the treatment, and not its side effect has been explained previously (8). While weak *in vivo* and *in vitro* immune responses are characteristically seen in remission, longitudinal studies have shown that a re-activation of the *in vitro* PHA responsiveness frequently heralds a relapse of the disease (7). Another similar observation comes from a randomized prospective study where patients in remission were given either immunostimulation with BCG, or no further therapy, and relapses were more frequent in the BCG group (1). Finally, it is a common clinical experience that an infection may provoke a relapse of a malignant lymphoma.

Cy A is not cytotoxic, but selectively inhibits the activation processes during an immune reaction (2). The drug was found to be effective not only in organ transplantation, but also in a wide variety of autoimmune diseases (4), and in Sézary syndrome (6). Our favourable experience with Cy A in HD indicates that also oncologists will have to re-examine their so far negative attitude towards immune suppression which may actually help to restrain HD as a proliferative, or a neoplastic disease of the immune system (9). Few side effects of Cy A have been seen in our patients, and oral route of drug administration is an important advantage for the patients who may have sclerosis of the veins due to previous che-

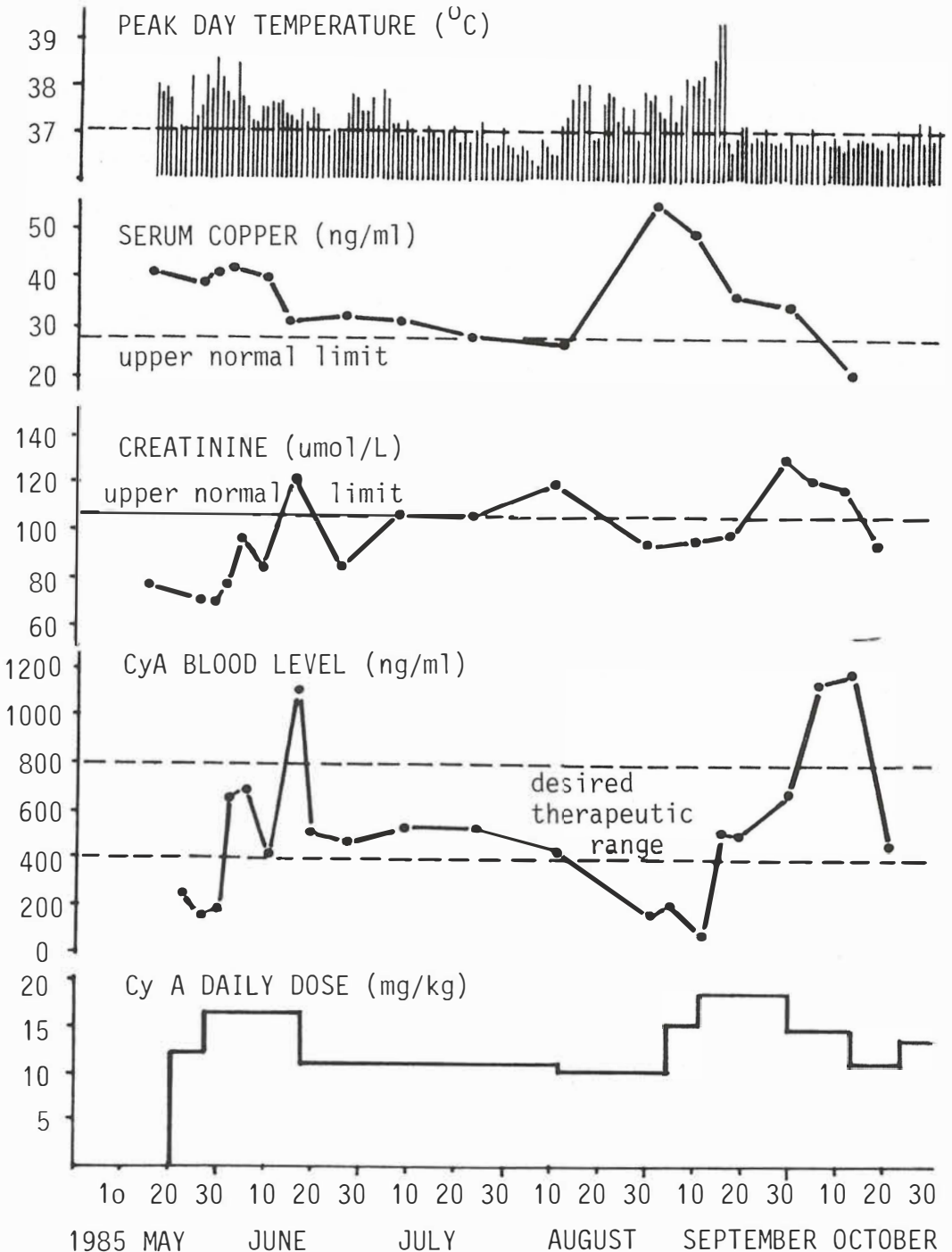


Fig. 3 — Daily dose of Cy A, Cy A blood levels, creatinine, serum copper, and peak daily temperature through six months of Cy A treatment

Slika 3 — Dnevne doze Cy A, koncentracije Cy A v krvi, kreatinin, serumski baker in najvišja dnevna temperatura v šestih mesecih zdravljenja s Cy A

therapy. The principal side effect of Cy A is nephrotoxicity: proper hydration, meticulous monitoring of renal function, and adjustment of the oral dose of Cy A according to blood Cy A levels are essential if renal damage is to be avoided (3). It is hoped that future carefully planned trials of Cy A in HD patients with no standard treatment left will bring answers to the effectiveness of this drug in HD, short- and long-term side effects, duration of treatment, and possible re-activation of the disease process after the treatment would be stopped.

Acknowledgement — Cyclosporine A was kindly provided by Dr. B. von Graffenried, Sandoz AG, Basel, Switzerland. The authors would also like to thank Neta Zwitter for drawing the figure.

Povzetek

S ciklosporinom A so avtorji zdravili dva bolnika s Hodgkinovo boleznijo v relapsu po poprejšnji kemoterapiji po shemah MOPP in ABVD. Oba bolnika sta imela B simptome in obsežen relaps s prizadetostjo kostnega mozga ter vranice in bezgavk. Ciklosporin A so dali oralno v začetni dozi 12,5 mg/kg, kasneje pa so dozo prilagodili nivoju ciklosporina v krvi. Pri obeh bolnikih je temperatura padla, serumski baker se je znižal na normalo in zabeležili so parcialno remisijo povečanih bezgavk. Da bi ocenili perspektive tega novega pristopa k zdravljenju Hodgkinove bolezni, bo potrebno zdraviti več bolnikov in jih slediti dlje časa.

References

1. Bakemeier R. F., Anderson J. R., Costello W., et al.: BCVPP chemotherapy for advanced Hodgkin's disease: evidence for greater duration of complete remission, greater survival, and less toxicity than with MOPP regimen. *Ann. Intern. Med.* 101 : 447—456, 1984.
2. Borel J. F., Lafferty K. J.: Cyclosporine: speculation about its mechanism of action. *Transplant. Proc.* 15: 1881—1885, 1983.
3. Palestine A. G., Nussenblatt R. B., Chan C.: Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am. J. Med.* 77: 652—656, 1984.
4. Schindler R. (ed.): Cyclosporin in autoimmune diseases. Springer-Verlag, Berlin 1985.
5. Thiel G., Harder F., Lörtscher R. et al.: Cyclosporin A used alone or in combination with low-dose steroids in cadaveric renal transplantation. *Klin. Wochenschr.* 61: 991, 1983.

6. Tötterman T. H., Scheynius A., Killander A. et al.: Treatment of therapy-resistant Sézary syndrome with Cyclosporin A: suppression of pruritus, leukemic T cell activation markers and tumor mass. *Scand. J. Hematol.* 34: 196—203, 1985.

7. Van Rijswijk R. E. N., Sybesma J. P. H. B., Kater L.: A prospective study of the changes in the immune status before, during and after multiple-agent chemotherapy for Hodgkin's disease. *Cancer* 51: 637—644, 1983.

8. Zwitter M.: Hodgkin's disease: therapeutic role of measles vaccine. *Am. J. Med.* 77 (6): A 49—A 52, 1984.

9. Zwitter M.: Hodgkin's disease: five steps from autoimmunity to cancer. *Med. Hypoth.* 15: 399—413, 1984.

Author's adress: mag. dr. Matjaž Zwitter, Institute of Oncology, Zaloška 2, 61105 Ljubljana, Yugoslavia.

**ZDRAVLJENJE NESEMINOMSKIH MALIGNIH TUMORJEV TESTISA
NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU V LJUBLJANI OD 1978—1983**

TREATMENT OF NONSEMINOMATOUS MALIGNANT TESTICULAR TUMOURS
AT THE INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA FROM 1978—1983

Stanovnik M., Marolt F., Kralj M., Us J., Brenčič E.

Abstract — The paper describes the treatment regimens and presents the results obtained in 130 patients with nonseminomatous testicular tumors treated at our Institute from 1978—1983.

The stage of disease, history, presence of tumor markers, modality and results of therapy, survival rate and toxicity were followed.

43 patients were in stage I. The following treatment schedule was performed: retroperitoneal lymph node dissection, followed by adjuvant chemotherapy (Vinblastine, Bleomycin) in 23 patients, regular follow-up with no chemotherapy in 20 patients; by the end of the study all 43 patients were alive without any evidence of disease.

From the group in stage II A 3 patients died, while the remaining 29, are still alive without evidence of disease. From 17 patients in stage II B 6 patients died, 11 patients stayed alive and tumor free.

In stage II A the treatment consisted of surgery followed by adjuvant chemotherapy (Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin), while the group II B received preoperative the Cisplatin based chemotherapy.

From the group in stage II A 3 patients died, while the remaining 11 are still alive without evidence of disease. From 17 patients in stage II B 6 patients died, 11 patients stayed alive and tumor free.

38 patients were in stage III A and III B with disseminated disease. After preoperative chemotherapy (Cisplatin, Vinblastine, Bleomycin) all responders went to retroperitoneal lymph node dissection or resection of residual lung metastases, followed by postoperative chemotherapy.

24 patients died, while 14 patients stayed alive and tumor-free.

The most frequent toxic side effects observed were alopecia, vomitus, stomatitis, myalgia, skin affection, fever, leucopenia. There was no chemotherapy related death.

UDC: 616.68-006.6-085

Key words: testis neoplasms-therapy prognosis

Profess. paper

Radiol jugosl. 19(4) 301—307, 1985

Uvod — V Sloveniji je le okoli 17 novih primerov testikularnega karcinoma na leto (1). Čeprav spada med redke vrste karcinoma pri moškem, je še do nedavnega predstavljal najpogostejši vzrok smrti zaradi malignoma pri moških med 25 in 34 letom starosti (2, 3). V zadnjih 50 letih incidenca narašča, vzrok ni popolnoma jasn, nekateri navajajo poleg kriptorhizma večjo izpostavljenost steroidnim hormonom, še v intrauterinemu življenju moškega (4). Kljub temu, da je to redko malignom, je silno pomemben s socio-ekonomske in psihološke stra-

ni, saj obolevajo predvsem mladi moški, v polni delovni dobi. Obenem pa predstavlja ta bolezen velik izziv za onkologe, saj je ozdravljiv v visokem odstotku tudi v napredovalem stadiju (5). Neseminomski tumorji testisa zavzemajo okoli 60 % vseh germinalnih tumorjev testisa in predstavljajo bistveno večji problem pri zdravljenju kot seminomi (6). V času diagnoze jih je okoli 40 % omejenih samo na testis (I. stadij), 40 % jih metastazira v retroperitonealne bezgavke (II. stadij) in samo 20 % jih metastazira izven retroperitonealnih bezgavk (III.

stadij (7). Z odkritjem Cisplatinuma se je v zadnjem desetletju prognoza bolnikov z diseminiranim karcinomom bistveno izboljšala. Okoli 70 % bolnikov z diseminiranim testikularnim karcinomom je ozdravljenih s kemoterapijo, ki vsebuje Cisplatin, in s kirurško terapijo reziduov (9, 6). Učinek citostatske terapije pa je pri napredovali boleznih odvisen od obsežnosti metastaz in pri bolnikih z minimalnim volumnom metastaz lahko dosežemo s 3—5 cikli kemoterapije z najučinkovitejšimi citostatiki v 90—95 % uspešno sterilizacijo malignomskih celic, pri obsežnejših metastazah pa le v 40—50 % (9, 10). Z dodatno kirurško terapijo pa lahko dosežemo iste rezultate kot s samo kemoterapijo pri minimalnih metastazah (11, 12). Pred začetkom zdravljenja je zelo pomembna natančna določitev obsega bolezni oziroma stadija. Kurabilnost oziroma prognoza drastično pade, ko bolezen zajame večji obseg. Natančnost določanja stadija se je bistveno izboljšala z novimi in boljšimi diagnostičnimi metodami (ehosonografija, CT, tumorski markerji). Kljub temu pa je s klinično-rentgenološkimi metodami mogoče pravilno določiti obseg bolezni le pri 70—85 % bolnikov v začetnem stadiju, ob tem, da le okoli 10 % bolnikov ne izloča tumorskih markerjev (13, 14).

Na našem inštitutu sistematično spremljamo bolnike s tumorji testisa od leta 1978, ko smo uvedli v zdravljenje takrat že preizkušeno in najuspešnejšo kombinacijo citostatikov z Vinblastinom, Bleomycinom in Cisplatinom.

Bolniki in metode — Od septembra 1978 do septembra 1983 smo zdravili 130 bolnikov z neseminomskim tumorjem testisa. Od teh je bilo 75 bolnikov o zgodnjem stadiju in 55 bolnikov z napredovalo boleznijo. Mediana starosti je bila 28 let (od 16 do 45 let). V študijo so bili vključeni tudi bolniki s čistim horiokarcinomom testisa. Razdelitev po stadijih in histoloških vrstah je vidna v tabeli 1. Pri vseh bolnikih smo po orhiektomiji in histološki klasifikaciji tumorja opravili preiskave za določitev stadija: rtg. slikanje prsnih organov, bilateralno pedalno limfografijo, ekskretorno urografijo, osnovne laboratorijske preiskave krvi, serumske

tumorske markerje, alfa fetoproteine (AFP) in beta horigonadotropine (BHCG). V posameznih nejasnih primerih še kompjutersko tomografijo (CT) in ehosonografijo.

V tabeli 2 vidimo klinično rentgenološko razdelitev po stadijih. Pri vseh bolnikih smo po orhiektomiji in pred kakršnokoli naslednjo terapijo kontrolirali vrednosti tumorskih markerjev AFP in BHCG v serumu. Večina bolnikov z napredovalo boleznijo je imela zvišanega enega ali oba tumorska markerja, med tem, ko je le malo bolnikov z minimalno boleznijo imelo zvišane tumorske markerje (tabela 3).

Histološka vrsta Histologic type	I	II A	II B	III A + B
Zreli teratom Mature teratoma	4	0	1	1
Embrionalni ca Embryonal ca	13	20	8	12
Teratokarcinoma Teratocarcinoma	11	3	6	10
Horiokarcinoma Choriocarcinoma	0	3	0	4
Ca. kombiniran s Ca. combined with				
— seminomom seminoma	13	5	1	7
— horiokarcinomom choriocarcinoma	2	1	1	4
Skupaj Total	43	32	17	38

Modif. Friedman and Moore (1946).

Tabela 1 — Razdelitev po histoloških vrstah in stadijih

Table 1 — Distribution by histologic type and stage

I — tumor omejen na testis tumor limited to the testicle
II A — minimalne retroperitonealne bezgavke minimal retroperitoneal lymph node involvement
II B — obsežne retroperitonealne bezgavke extensive retroperitoneal lymph node involvement
III A — bezgavke nad diafragmo subdiaphragmatic lymph nodes
III B — metastases in the parenchymal organs

Modif. UICC (1981)

Tabela 2 — Klinična razdelitev po stadijih
Table 2 — Clinical distribution by stages

Stadij Stage	I	II A	II B	III A+B
Št. bolnikov Skupaj No. of patients	43	32	17	38
FP	12/12*	10/10*	11/9*	12/11*
HCG	0	7/7*	1/1*	6/5*
FP + HCG	0	5/5*	2/2*	15/5*
Skupaj Total	12/12*	22/22*	14/12*	33/31*

Tabela 3 — Pozitivni tumorski markerji po orhiektomiji in normalizacija* po RPLND ali kemoterapiji

Table 3 — Positive tumor markers following orchiectomy and normalization* after RPLND or chemotherapy

Vsi bolniki s klinično rentgenološkim stadijem I in II A so šli na retroperitonealno bilateralno limfadenektomijo RPLND. Po kirurški določitvi stadija so ti bolniki šli na adjuvantno kemoterapijo po modificirani shemi VB ali PVB (Vinblastin 0,3 mg/kg i.v. v deljeni dozi prvi in drugi dan, Bleomycin 30 mg 3—7 dan v 7-urni infuziji, \pm Cisplatin 8. dan v enkratni dozi 80 mg/m² v enourni infuziji po predhodni hidraciji). Cikluse smo ponavljali na 28 dni. Kemoterapijo so bolniki dobivali eno leto. Najmanj na dva meseca smo slikali prsne organe in kontrolirali tumorske markerje. Ob progresu smo vključili v zdravljenje Cisplatin, Adriamycin, Aktinomycin D ali VP-16. Pri bolnikih z začetnim stadijem II B in III A in B je orhiektomiji sledila kemoterapija po shemi PVB. Po 3—5 uvodnih ciklusih je pri popolni ali delni remisiji na pljučih ali bezgavkah sledila RPLND in ob manjših ostankih na pljučih še operativna odstranitev pljučnih reziduumov. Po reduktivni kirurgiji smo nadaljevali s kemoterapijo do polne doze Cisplatina in Bleomycina. Sledila je še enoletna vzdrževalna kemoterapija z Vinblastinom 0,3 mg/kg i.v. na 3—4 tedne. Pri bolnikih, kjer nismo dosegli remisije, smo zamenjali citostatike ali priključili še radioterapijo. Pri bolnikih, ki smo jih zdravili po septembru 1982, smo pri tistih v I. stadiju opustili adjuvantno kemoterapijo po RPLND, pri drugih bolnikih pa smo skrajšali pooperativno in ukiniteli vzdrževalno kemoterapijo. Vzrok za to odločitev omenjamo v diskusiji. Pred začetkom zdravljenja s shemo, ki je vključe-

vala Cisplatin in Bleomycin, smo osnovnim preiskavam dodali še izotopno renografijo s klirensom hipurana, preiskavo pljučne funkcije in audiometrijo. Pred vsakim ciklusom smo kontrolirali hemogram, jetrne in ledvične funkcije, tumorske markerje, ocenjevali merljive lezije, slikali prsne organe in po potrebi priključili še CT, ehosonografijo, izotopske in rentgenske kontrastne preiskave.

Pri ocenjevanju rezultatov smo upoštevali samo popolno remisijo s popolnim izginotjem metastaz in normalizacijo tumorskih markerjev. Samo popolna remisija je namreč porok za dokončno ozdravitev bolnika.

Rezultati — Stadij I

Od 43 bolnikov v I. stadiju je 23 bolnikov, zdravljenih do leta 1982, po RPLND dobivalo adjuvantno kemoterapijo z Vinblastinom in Bleomycinom. Pri nobenem bolniku se bolezen ni ponovila. Vsi so živi in brez znakov bolezni. Najkrajša doba opazovanja je 3 leta. Drugih 20 bolnikov, zdravljenih od leta 1982 do 1984 po RPLND ni dobivalo adjuvantne kemoterapije. Redno smo jih kontrolirali prvo leto na en mesec, kasneje v daljših intervalih. Pri dveh bolnikih je prišlo že v prvem letu do progressa v mediastinumu in pljučih. Pri obeh so se najprej zvišali tumorski markerji. Po citostatski terapiji smo pri obeh dosegli popolno remisijo, ki traja že 11 mesecev. Tudi drugi bolniki so živi in brez znakov bolezni.

Od 43 bolnikov je 12 imelo zvišane AFP po orhiektomiji. Pri vseh 12 bolnikih so se normalizirali po RPLND ali kemoterapiji.

Stadij II A

32 bolnikov z minimalnimi metastazami v reoperitonealnih bezgavkah je po RPLND dobivalo adjuvantno kemoterapijo po shemi PVB od 6 mesecev do enega leta. 22 bolnikov je imelo zvišane tumorske markerje (tabela 3). Po RPLND ali kemoterapiji so se pri vseh normalizirali. Popolno remisijo smo dosegli pri 29 bolnikih (tabela 4). Pri treh bolnikih so tumorski markerji ponovno porastli in prišlo je do progressa bolezni v pljuča, jetra, kosti in možgane. Vsi trije bolniki so umrli. Ostalih 29 bolnikov je živih in brez znakov bolezni. Najkrajša doba opazovanja je 24 mesecev.

Histol. vrsta Histologic type	Stadij — Stage							
	I		II A		II B		III A+B	
	CR	P	CR	P	CR	P	CR	P
Zreli teratom Mature teratoma	4	0	0	0	1	0	1	0
Embrionalni ca. Embryonal ca.	13	0	18	2	6	2	4	8
Teratokarcinom Teratocarcinoma	11	0	3	0	2	4	3	7
Horiokarcinom Choriocarcinoma	0	0	2	1	0	0	0	4
Ca. kombiniran s Ca. combined with								
— seminomom seminoma	13	0	5	0	1	0	4	3
— horiokarcinomom choriocarcinoma	2	0	1	0	1	0	2	2
Skupaj Total	43 (100 %)	0	29 (93 %)	3	11 (65 %)	6	14 (37 %)	24

Tabela 4 — Razdelitev po uspešnosti terapije glede na stadij in histološko vrsto po kemoterapiji s PVB

Table 4 — Distribution by treatment success according to stage and histologic type following PVB chemotherapy

Stadij II B

17 bolnikov z obsežnimj metastazami v retroperitonealnih bezgavkah je dobivalo uvodno citostatsko terapijo po shemi PVB. Pri 16 bolnikih z remisijo je bila narejena resekcija rezidualnih metastaz v trebuhu. Pri 6 bolnikih je bolezen napredovala, vsi so umrli. Ostalih 11 bolnikov je živih in brez znakov bolezni. Najkrajša opazovalna doba je 26 mesecev.

Stadij III A in B

Z diseminirano boleznijo smo zdravili 38 bolnikov. Od teh so imeli 3 bolniki metastaze v bezgavkah nad diafragmo (stadij III A), ostali so imeli metastaze v parenhimskih organih, največ v pljučih (32 bolnikov). Po uvodni citostatski terapiji po shemi PVB je bila pri 21 bolnikih, kjer smo dosegli popolno ali delno remisijo, narejena RPLND ali resekcija rezidualnih metastaz na pljučih. Ostali bolniki so še naprej dobivali kemoterapijo z drugo kombinacijo citostatikov, ki je vključevala Adriamycin in VP-16. Pri 14 bolnikih smo dosegli kompletno remisijo (tabela 5), pri 24 bolnikih pa trajnejše remisije nismo dosegli in vsi ti bolniki so

Stadij Stage	Število bolnikov No. of patients	KR CR	P
II B	17	11	6
III A	3	0	3
III B	35	14	21
Skupaj Total	55	25	30
(%)		(46 %)	(54 %)

Tabela 5 — Število remisij pri bolnikih z napredovalim karcinomom glede na stadij po PVB kemoterapiji

Table 5 — Number of remissions in patients with advanced carcinoma according to stage after PVB chemotherapy

že umrli. Najkrajša opazovalna doba je 30 mesecev.

Velik problem pri zdravljenju so predstavljal toksični sopojavi po citostatski terapiji. V nekaterih primerih so nam celo onemogočili načrtovano zdravljenje. Poleg alopecije, ki se je pojavila pri vseh bolnikih, je največ težav in psihičnega odpora do zdravljenja povzročilo bruhanje, ki je bilo prav tako prisotno pri vseh bolnikih. Pri nekaterih bolnikih, ki so dalj časa dobivali citostatike, je postalo bruhanje že psihogeno, neodvisno od aplikacije zdravila.

Bolniki so bruhalo že ob prihodu v bolnico in ob pogledu na infuzijski sistem. Pogosta so bila febrilna stanja, pri skoraj 50 % bolnikov, mialgije v 44 %, stomatitis v 37 %, levkopenija v 34 %, kožne spremembe v 37 %, trombocitopenije v 27 %, pri posameznih bolnikih pa so nastopile motnje v difuzijski kapaciteti za CO, azotemija in pri nekaj bolnikih spremembe v avdiogramu. Smrti ali trajnejših okvar organov zaradi citostatikov nismo imeli.

Diskusija — Stadij I

Rezultati zdravljenja pri naših bolnikih v začetnem stadiju bolezni se ne razlikujejo od rezultatov priznanih tujih centrov za zdravljenje raka testisa. V I. stadiju je preživetje 100 %, število relapsov pri bolnikih brez adjuvantne kemoterapije pa je okoli 10 %, kar se prav tako ujema s podatki iz tujine (13, 15, 16). Adjuvantna kemoterapija po RPLND v I. stadiju ni potrebna (17, 18). Selektivna RPNLD, ki pri večini bolnikov ne povzroča motenj v ejakulaciji, ima vsekakor prednost pred radikalno RPLND ali obsevanjem (glede na to, da ima samo okoli 20 do 30 % bolnikov v I. stadiju pozitivne retroperitonealne bezgavke, teče po svetu nekaj študij, ki opuščajo RPLND v I. stadiju). Vendar si take študije lahko privoščijo samo v centrih, kjer je pri določanju stadija možno tesno sodelovanje med onkologi, radiologi, kirurgi, biokemiki in patologi, kjer je možna najboljša diagnostika, kjer ni večje migracije bolnikov in so ti blizu onkoloških centrov, kjer je možna skrbna in redna kontrola. Če ti pogoji niso izpolnjeni, je bolje narediti nekaj preveč (v tem primeru RPLND), kot nekaj premalo.

Stadij II

Tudi bolniki z minimalnimi metastazami v retroperitoneju so v velikem odstotku ozdravljivi (v našem materialu v 93 %). Pri teh bolnikih je vprašljiva pooperativna adjuvantna terapija. Tudi tukaj naj bi veljalo pravilo, kot v I. stadiju za RPLND. Kolikor ni možna vrhunska diagnostika in follow-up, naj bi ti bolniki dobili neagresivno adjuvantno kemoterapijo omejeno le na 2—3 cikle. Popolnoma drugače je pri bolnikih z obsežnimi retroperitonealnimi metastazami (stadij II B). Te bolnike moramo intenzivno

zdraviti in postopati podobno kot pri diseminiranih karcinomih (27, 28).

Stadij III

Med pomembnimi prognostičnimi faktorji kot so tumorski markerji, histološki tip, lokalizacija metastaz (jetra, možgani) je obsežnost tumorske mase vsekakor najpomembnejša (16, 29). Slabi rezultati pri naših bolnikih z napredovalim karcinomom (46 % kompletnih remisij) v primerjavi z drugimi rezultati (5, 30), gredo gotovo delno na račun velikega števila bolnikov z obsežnimi metastazami na pljučih in v retroperitoneju, v jetrih, možganih in kosteh, zaradi neradikalnih resekcij rezidualnih metastaz, pomanjkljivih diagnostičnih možnosti (oddaljenost bolnikov, dotrajane aparature, čakanje na izvide tumorskih markerjev, nepravilno razmerje pri aplikaciji citostatikov (čas, doza), pomanjkanje citostatikov ipd.). Precej boljši rezultati se kažejo v zadnjih 2—3 letih z novo kombinacijo citostatikov po shemi VAB-6 in ob izboljšanih diagnostičnih možnostih. Za dokončno oceno časa preživetja pri teh bolnikih pa je še prezgodaj.

Z dodajanjem novih citostatikov v osnovno PVB shemo sicer večamo število remisij, vendar se večja tudi toksičnost (13). Zato naj bi bilo uvajanje novih shem rezervirano za ustanove z večjimi izkušnjami.

Od novejših citostatikov sta pokazala dober učinek v monoterapiji in v kombinaciji z drugimi citostatiki Etopozid (VP-16) in lfosamid. VP-16 že prihaja v prvo linijo kemoterapije. Zaradi hude toksičnosti pa sta rezervirana samo za izkušene onkologe in bolnike z obsežno tumorsko maso in slabimi prognostičnimi faktorji (13, 31, 32, 33, 34, 35). Enako velja za novo shemo POMB-ACE (36).

Zaključek — V zadnjih 10 letih se je pokazal bistveni napredek pri zdravljenju neseminomskih tumorjev testisa. K temu uspehu so pripomogli naporji številnih raziskovalcev po svetu, ki so morali izkoristiti vrhunske diagnostične možnosti, nove kombinacije citostatikov, poglobljeno spoznavanje narave samega tumorja, timsko delo in ne nazadnje skrbno večletno kontroliranje vsakega posameznega bolnika. Dosedanji

uspehi pa kažejo tudi na upravičen optimizem za prihodnost, ko bo mogoče tudi najbolj ogrožene skupine bolnikov popolnoma ozdraviti.

Povzetek

Prispevek predstavlja 130 bolnikov z neseminomskim tumorjem testisa, ki so se zdravili na našem inštitutu od leta 1978—1983. Ocenjevali smo stadij bolezni, histološko vrsto tumorja, prisotnost tumorskih markerjev, način in uspešnost zdravljenja, stranske učinke zdravil in čas preživetja.

V I. stadiju bolezni smo zdravili 43 bolnikov. 23 bolnikov je po orhiektomiji in retroperitonealni limfadenektomiji dobivalo adjuvantno kemoterapijo z vinblastinom in bleomycinom, 20 bolnikov je bilo brez adjuvantne kemoterapije. Ob zaključku študije so vsi bolniki živi in brez znakov bolezni.

V II. stadiju je bilo 49 bolnikov, od teh 32 z minimalnimi in 17 z obsežnimi retroperitonealnimi metastazami. Po retroperitonealni limfadenektomiji so prvi dobivali adjuvantno kemoterapijo s cisplatinom, vinblastinom in bleomycinom, drugi pa so pred operacijo dobivali citostatsko terapijo po isti shemi. Od 32 bolnikov v prvi skupini še živi brez znakov bolezni 29 bolnikov, 3 bolniki so umrli. Od 17 bolnikov v drugi skupini je 11 živih in brez znakov bolezni, 6 jih je umrlo.

Z diseminirano boleznijo v stadiju III A in III B smo zdravili 38 bolnikov. Po uvodni citostatski terapiji s cisplatinom, vinblastinom in bleomycinom je bila pri bolnikih, ki so odgovorili na terapijo, narejena retroperitonealna limfadenektomija ali resekcija rezidualnih metastaz na pljučih. Vsi ti bolniki so še naprej dobivali kemoterapijo. Živih in brez znakov bolezni je 14 bolnikov, umrlo je 24 bolnikov.

Najpogostejši stranski toksični pojavi so bili: alopecija, vomitus, stomatitis, mialgija, kožne spremembe, febrilnost, levkopenije. Smrti zaradi zdravljenja ni bilo.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1981. Onkološki inštitut, Ljubljana, 1985.
2. Einhorn L. H.: Adjuvant therapy of testicular cancer. V: Jones S. E., Salmon S. E., eds.: Adjuvant therapy of cancer IV. Grune & Stratton, London, 1984 (549—553).
3. Henderson B. E., Ross R. K., Pike M. C., Depue R. H.: Epidemiology of testis cancer, V: Skinner D. G., ed.: Urological cancer. Grune & Stratton, New York, 1983 (237—250).
4. Einhorn L. H.: Chemotherapy of disseminated testicular cancer. V: Skinner D. G., ed.: Urological cancer. Grune & Stratton, New York, 1983 (315—333).

5. Einhorn L. H.: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm. *Cancer Res.* 41: 3275—3280, 1981.

6. Vugrin D., Peckham M. J., Pizzocaro G., Whitmore W. F., Jr.: Multinational experience with orchiectomy alone in the treatment of clinical stage I nonseminomatous tumors. V: Jones S. E., Salmon S. E., eds.: Adjuvant therapy of cancer IV. Grune & Stratton, London, 1984 (521—527).

7. Bredael J. J., Vugrin D., Whitmore W. F., Jr.: Selected experience with surgery and combination chemotherapy in the treatment of nonseminomatous testis tumors. *J. Urol.* 129: 985—988, 1983.

8. Drasga R. E., Einhorn L. H., Williams S. D.: The chemotherapy of testicular cancer. *Ca* 32: 66—77, 1982.

9. Vugrin D., Herr H. W., Whitmore W. F., Jr., et al.: VAB-6 combination chemotherapy in disseminated cancer of the testis. *Ann. Intern. Med.* 95: 59—61, 1981.

10. Einhorn L. W., Williams S. D., Troner M., et al.: The role of maintenance therapy of disseminated testicular cancer. *N. Engl. J. Med.* 305: 727—731, 1981.

11. Vugrin D., Whitmore W. F., Jr., Sugani P. C., et al.: Combined chemotherapy and surgery in treatment of advanced germ cell tumors. *Cancer* 47: 2228—2231, 1981.

12. Einhorn L. H., Williams S. D., Mandelbaum I., Donohue J.: Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. *Cancer* 48: 904—908, 1981.

13. Jones W. G.: Nonseminomatous testicular tumours: summary of session. V: Denis L. et al., eds.: Controlled clinical trials in urologic oncology. Raven, New York, 1984 (99—102). (Monographs series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer; 13).

14. Rowland R. G., Weisman D., Williams S. D., Einhorn L. H., Klatte E. C., Donohue J. P., Accuracy of preoperative staging in stages A and B nonseminomatous germ cell testis tumors. *J. Urol.* 127: 718—720, 1982.

15. Bredael J. J., Vugrin D. F., Whitmore W. F., Jr.: Recurrences in surgical stage I nonseminomatous testis tumors. V: Denis L. et al., eds.: Controlled clinical trials in urologic oncology. Raven, New York, 1984 (91—97). (Monograph series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer; 13).

16. Fossa S. D., Klepp O., Host H., Telhaug R., Ous S.: Treatment of nonseminomatous malignant germ cell tumours at The Norwegian Radium Hospital 1978 to 1981. V: Denis L. et al., eds.: Controlled clinical trials urologic oncology. Raven, New York, 1984 (45—55). (Monograph series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer; 13).

17. Vugrin D., Golbey R. B.: An effective short chemotherapy program in treatment of advanced testicular tumors. V: 13th international congress of chemotherapy, Vienna 1983. Proceedings, (241/3—241/6).

18. Vugrin D., Whitmore W. F., Jr., Golbey R. B.: VAB-5 combination chemotherapy in prognostically poor risk patients with germ cell tumors. *Cancer* 51: 1072—1075, 1983.
19. Clements J. C., McLeod D. G., Weisbaum G. S., Stutzman R. E.: Radiation therapy for non-seminomatous germ cell tumours of the testis: a reappraisal. *J. Urol.* 26: 490—492, 1981.
20. Hussey D. H.: A comparison of treatment methods for germinal cell tumours of the testis other than pure seminoma. *Radiology* 131: 181—188, 1981.
21. Werf-Messing B., Hop W. C. J.: Radiation therapy of testicular nonseminomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8: 175—178, 1982.
22. Einhorn L. H.: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.* 41: 3275—3280, 1981.
23. Javadpour N., Moley J.: Alternative to retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation and fertility in stage I nonseminomatous testicular cancer. *Cancer* 55: 1604—1606, 1985.
24. Whitmore W. F., Jr.: Germinal testis tumors: guest overview. V: Skinner D. G., ed.: *Urological cancer*. Grune & Stratton, New York, 1983 (335—348).
25. Jones S. E., Salmon S. E., eds.: *Adjuvant therapy of cancer IV*. Grune & Stratton, London, 1984.
26. Pizzocaro G., Zanoni L., Piva R. et al.: Bulk of the disease and management of metastatic nonseminomatous germ cell tumors of testis. V: Denis L. et al., eds.: *Controlled clinical trials in urologic oncology*. Raven, New York, 1984 (79—86). (Monograph series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer; 13).
27. Pizzocaro G., Zanoni F., Milani A., Pasi M., Pilotti S., Monfardini S.: Adjuvant aggressive chemotherapy only in very high risk resected stage II non seminomatous germ cell tumors of testis. V: 13th international congress of chemotherapy, Vienna 1983. *Proceedings*, (241/26—241/29).
28. Hartenstein R., Jaeckel R., Clemm C., et al.: Vinblastine-infosfamide-platinum combination in connection with platinum-vinblastine-bleomycin treatment in advanced testicular cancer. V: Denis L. et al., eds.: *Controlled clinical trials in urologic oncology*. Raven, New York, 1984 (57—64). (Monograph series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer; 13).
29. Bremer K., Niederle N., Krischke W. et al.: Etoposide and etoposide-ifosfamide therapy for refractory testicular tumours. *Cancer Treat. Rev.* 9 (Suppl A): 79—84, 1982.
30. Varini M., Cavalli F.: Etoposide for therapy-resistant testicular tumours. *Cancer Treat. Rev.* 9 (Suppl A): 73—78, 1982.
31. Williams S. D., Einhorn L. H.: Etoposide salvage therapy for refractory germ cell tumours: an update. *Cancer Treat. Rev.* 9 (Suppl A): 67—71, 1982.
32. Aiginger P., Kuhbock J., Kuzmits R., Schwarz H. P.: Salvage therapy in testicular tumour patients resistant to vinblastine-bleomycin-cisplatinum. V: 13th international congress of chemotherapy, Vienna 1983. *Proceedings*, (241/20—241/25).
33. Yoshida O., Okada K., Yamauchi T.: Problems in chemotherapy for nonseminomatous testicular cancer. V: 13th international congress of chemotherapy, Vienna 1983. *Proceedings*, 241/24—241/25).
34. Newlands E. S., Begent R. H. J., Rustin G. J. S., Bagshawe K. D.: Further advances in the management of malignant teratomas of the testis and other sites. V: 13th international congress of chemotherapy, Vienna 1983. *Proceedings*, (241/7—241/9).

Naslov avtorja: dr. Marjeta Stanovnik, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 21105 Ljubljana.

PREDSTAVLJAMO VAM PROGRAM PROIZVODNJE

LIMUNSKA KISELINA
NATRIJUM CITRAT
PEKTINOLITIČKI ENCIMI

VINSKA KISELINA

METAVINSKA KISELINA VINARSKA SREDSTVA

- preparati za vinifikaciju
- preparati za bistrenje vina
- preparati za sprečavanje
i podsticanje taloženja vina
- antioksidaciona sredstva
- sredstva za regulisanje kiselosti
- sredstva protiv vinskog cveta
- dezodoranti i dekoloranti za vino
- sredstva za filtraciju

MLEČNA KISELINA

KOŽARSKI PREPARATI PREPARATI ZA GALVANIZACIJU

- preparati za razmaščivanje
- preparati za bakrenje
- preparati za niklovanje
- preparati za hromiranje
- preparati za srebrjenje
- preparati za zlačenje
- preparati za cinkovanje
- preparati za kalajisanje
- preparati za kadmiranje
- preparati za nanošenje legura
- preparati za skidanje
galvanskih prevlaka
- ostala sredstva za galvanizaciju



TOVARNA ORGANISUHI VLSUN

vajkov drevored 14
66 250 ilirska bistrca
brzjav/ke: tok ilirska bistrca
telex: 34261 yu tok
telefon: 067 82 141



**TSH U PAUZI SUPSTITUCIJE KOD NAŠIH BOLESNIKA
NAKON TOTALNE ABLACIJE ŠTITNJAJE**

TSH LEVELS AFTER WITHDRAWAL OF SUBSTITUTIONAL TREATMENT
IN PATIENTS WITH TOTAL RADIOIODINE ABLATION OF THE THYROID GLAND

Pavlinović Ž., Jurković D., Šimonović I., Latković I., Horvat-Buchberger K., Gregurić N.

Abstract — The authors present data of 78 athyreotic patients with thyroid carcinoma. Serum TSH levels were measured after withdrawal of hormone replacement treatment. Maximal TSH levels were noticed at 4th and 5th week. The effect of numerous factors on the TSH secretion was examined, but only the age of patients significantly correlated with the TSH plateau level.

UDC: 616.44.006.6-089:612.444

Key words: thyroid neoplasms, thyroidectomy, thyrotropin-blood

Orig. sc. paper

Radiol. lugosl. 19(4) 309—312, 1985

Uvod — Osnovni preduvjet za uspješno liječenje karcinoma štitnjače radioaktivnim jodom (¹³¹I) je postizanje maksimalne akumulacije radioizotopa u tumorskom tkivu. Privremeno obustavljanje supstitucione terapije hormonima štitnjače dovodi bolesnike, kojima je štitnjača odstranjena zbog malignog procesa, u stanje hipotireoze. U takvim okolnostima dolazi do porasta endogene sekrecije TSH.

U radu su prikazani podaci dobiveni analizom skupine bolesnika u kojih je izvršena kirurška i radiojodna ablacija štitnjače zbog karcinoma. Svrha je studije dobivanje točnih podataka o dinamici TSH u serumu u pauzi uzimanja hormonske terapije, te ocjena utjecaja raznovrsnih kliničkih parametara na vrijednosti TSH. Kako je povišena vrijednost TSH najznačajniji činitelj u povećanju akumulacije radioizotopa u tumoru, poznavanje spomenutih podataka omogućava bolje planiranje dijagnostičkih i terapijskih mjera u liječenju malignih procesa štitnjače.

Materijal i metode — Ispitivana grupa sastojala se od 78 bolesnika (17 muškaraca i

61 žena), od kojih je 7 u dva ili više navrata boravilo na odjelu, tako da je ukupan broj podataka 85. U svih ispitanika učinjena je kirurška i radiojodna ablacija štitnjače zbog malignog procesa. Niti jedan bolesnik uključen u studiju nije imao funkcionalno aktivne metastaze. U planiranju radiojodne terapije služili smo se modificiranim Pochinovim protokolom (6).

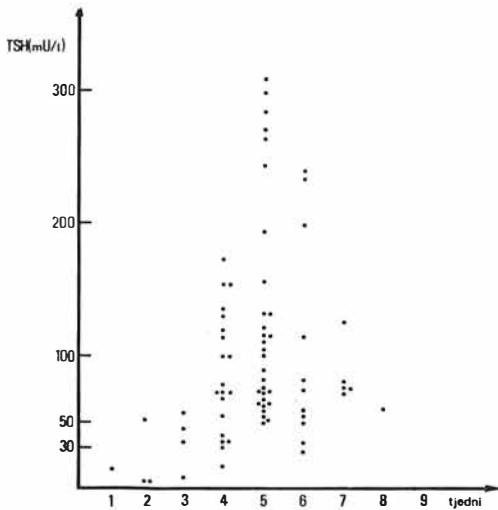
Patohistološka dijagnoza bila je u 35 slučajeva (44,9 %) folikularni karcinom, papilarni karcinom u 34 slučaja (43,6 %), te medularni u 7 (8,9 %) i adenoma Hürtle u 2 slučaja (2,6 %).

Supstitucija je u 13 bolesnika vršena čistim tiroksinskim preparatom, a u ostalim slučajevima preparatom koji je sadržavao kombinaciju tiroksina i trijodtironina.

U svih je bolesnika bilježena dob, trajanje hormonske terapije, duljina pauze u uzimanju preparata i koncentracija TSH u serumu. Vrijednosti TSH određivane su radioimunološkom metodom, a za sva mjerenja korišten je pribor istog proizvođača.

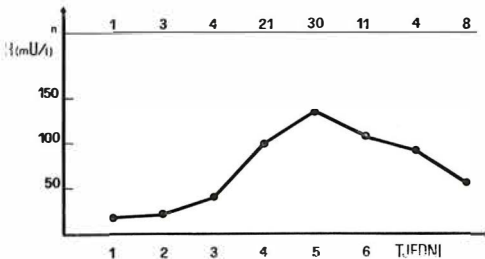
Rezultati — Koncentracija TSH u ispitivanoj grupi bolesnika bila je izrazito vari-

jabilna i kretala se u rasponu od 4,7—338,0 mU/l ($x = 106,0$; $SD = 76,8$). Visina TSH u odnosu na duljinu prekida u uzimanju ho.monske terapije prikazana je na grafikonu 1. U prva tri tjedna nalazimo vrijednosti koje su više od gornje granice normale za eutireoidne ispitanike, no ne prelaze 60 mU/l. U 4. tjednu dolazi do značajnog porasta TSH u odnosu na prethodno razdoblje, a maksimalne su vrijednosti zabilježene u 5. tjednu. Nakon toga TSH u serumu postupno pada, te je u 8. tjednu približno jednak razini iz prva tri tjedna. Opisane su promjene još jasnije prikazom srednjih vrijednosti TSH u pojedinim tjednima (grafikon 2).



Grafikon 1 — Koncentracija TSH u serumu nakon prekida supstitucijske terapije

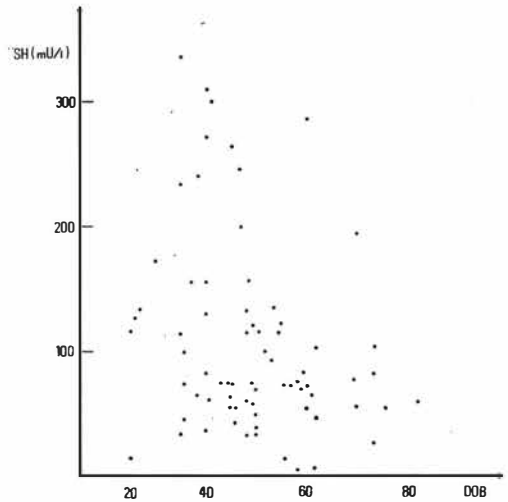
Graph. 1 — Serum TSH concentrations (mIU/L) after a break in the substitution therapy



Grafikon 2 — Koncentracija TSH u serumu nakon prekida supstitucijske terapije izražena srednjom vrijednošću u svakom pojedinom tjednu

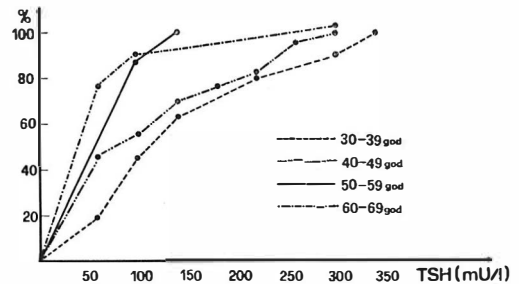
Graph. 2 — Serum TSC concentrations after a break in the substitution therapy, given as a mean value for each week

Usporedbom dobi bolesnika sa razinom TSH ustanovili smo statistički značajnu negativnu linearnu korelaciju ($r = -0,26$, $0,01 p > 0,05$). Razlike među pojedinim dobnim grupama prikazane su na grafikonu 3 i 4. Nakon pauze u hormonskoj terapiji od 4—6 tjedana, kada je koncentracija TSH maksimalna, ispitanici mlađih dobnih skupina razvijaju znatno više vrijednosti TSH. Tako u skupini bolesnika starosti 60—69 godina bilježimo TSH viši od 100 mU/l u samo 12 % slučajeva, dok je proporcija ta-



Grafikon 3 — Koncentracija TSH u korelaciji sa starošću ispitanika nakon prekida supstitucijske terapije

Graph. 3 — Serum TSH concentrations following a break in the substitution therapy in dependence of the patients age



Grafikon 4 — Usporedba koncentracije TSH između ispitanih nakon pauze u uzimanju supstitucione terapije

Graph. 4 — Serum TSH concentrations for each patient following a break in the substitution therapy

kvih odgovora u skupini bolesnika starosti 30—39 godina 55 %.

Statistička analiza nije pokazala značajan utjecaj spola na sekreciju TSH u ispitivanoj skupini ($t = 0,89$, $p > 0,05$). Nije dokazan niti utjecaj duljine provođenja hormonske supresije na hipofizarnu produkciju TSH ($r = -0,17$, $p > 0,05$).

Diskusija — Povišena vrijednost TSH u serumu omogućava maksimalno nakupljanje radioizotopa u ostatnom tkivu štitnjače i metastazama karcinoma nakon tireoidektomije (4). Pojedini autori smatraju da značajan faktor, koji povećava osjetljivost tumorskih stanica na djelovanje TSH, predstavlja pad koncentracije hormona štitnjače. Time prestaje djelovanje mehanizma »kratke petlje« koji smanjuje efekat TSH na stanice štitnjače, što je pokazano ispitivanjima na životinjama (7).

Naši rezultati pokazuju da atireoidni bolesnici razvijaju najviše vrijednosti TSH u 4. i 5. tjednu po prestanku uzimanja supstitucione terapije hormonima štitnjače. Sličan rezultat objavili su Edmonds i suradnici 1977. godine (1). Goldman i suradnici (4) u svom radu iznose podatak da su vrijednosti TSH značajno porasle u njihovih ispitanika već u 2. tjednu po prestanku terapije. Za razliku od naše studije, oni su provodili supstituciju trijodtironinom, pa je to razlog ranijeg porasta TSH. Nakon 5. tjedna po prekidu supstitucije zapazili smo da koncentracija TSH u serumu postupno pada. Sličan fenomen opisali su i Schlumberger i suradnici (8) u nekoliko svojih ispitanika. Prema tome, maksimalne vrijednosti TSH možemo očekivati u 4. i 5. tjednu, ukoliko supstituciju provodimo čistim ili miješanim tiroksinskim preparatom, te dalje produžavanje pauze nema svrhe. Pad koncentracije TSH nakon 6. tjedna interesantan je fenomen, no broj podataka je premalen za pouzdano zaključivanje.

Posebno je značajan podatak o negativnoj korelaciji između dobi ispitanika i maksimalnih vrijednosti TSH. Naši rezultati jasno pokazuju da ispitanici u starijim dobnim skupinama razvijaju znatno niže vrijednosti TSH u usporedbi s mlađim ispitanicima. Do istog rezultata došao je i Schlumberger 1980. godine (8). Da je dob važan

prognostički faktor u liječenju bolesnika s karcinomom štitnjače govori i Tubiana i sur., 1975. (9).

U literaturi postoje podaci koji opisuju slabiji odgovor TSH na pad koncentracije hormona štitnjače u bolesnika koji su više godina primali supstitucionu terapiju (2, 5). Analiza prikupljenih podataka u našem uzorku pokazuje blagu tendenciju pada razine TSH u korelaciji sa duljinom uzimanja supstitucije, no rezultat nije statistički značajan.

Pored toga, bolesnici liječeni više godina ujedno su i stariji, pa se ova pojava može tumačiti djelovanjem faktora dobi.

Sažetak

Prikazani su podaci o 78 bolesnika u kojih je izvršena kirurška i radiojodna ablacija štitnjače zbog malignog procesa. Praćene su vrijednosti TSH u serumu nakon prestanka supstitucijske terapije. Maksimalne vrijednosti TSH zabilježene su u 4. i 5. tjednu po prekidu hormonske supstitucije. Ispitivan je utjecaj brojnih faktora na sekreciju TSH, od kojih je jedino dob bolesnika imala značajan utjecaj.

Literatura

1. Edmonds C. J., Hayes S., Kermod J. C., Thompson B. D.: Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *BJ Radiol* 50: 799—807, 1977.
2. Edmonds C. J.: Control mechanisms and stimulation. U: Recent results in cancer research. *Thyroid cancer* (Duncan W., urednik), Springer-Verlag, Berlin, 1980 (37).
3. Gemsenjäger E., Heitz U., Staub J. J., Girard J.: Thyrotropin secretion in carcinoma of the thyroid. *Surgery, gynecology, obstetrics* 151: 205—207, 1980.
4. Goldman J. M., Bruce R. L., Ammodt R. L., Robbins J.: Influence of triiodothyronine withdrawal time on ^{131}I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 734—739, 1980.
5. Field J. B., Bloom G., Choumsey M., Kerin M.: Effects of thyroid-stimulating hormone on human thyroid carcinoma and adjacent normal tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 47: 1052—1058, 1978.
6. Pochin E. E.: Treatment of toxic and malignant thyroid disorders with radioactive iodine. U: *Modern trend in endocrinology*. (Gardiner-Hill H., ed.), Butterworth, London, 1958 (46—58).
7. Sashiba Y., Yoshimura S., Shimizu T.: Effect of dose of thyroid hormone on the sensitivity of

the McKenzie bioassay. *Endocrinology* 95: 922—925, 1974.

8. Schlumberger M., Charbord P., Fragu P., Lumbroso J., Tubiana M.: Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastase of differentiated thyroid carcinoma: Relationship to serum thyrotropin levels. *J C Endocrinol Metab* 51: 513—520, 1980.

9. Tubiana M., Lacour J.: External radiotherapy and radioiodine in the treatment of 359 thyroid tumors. *Br J Radiol* 48: 894, 1975.

Adresa autora: Dr Željka Pavlinović, Klinički bolnički centar, Zavod za nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Kišpatičeva 12, 41000 Zagreb.

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

**NOVI POKAZATELJ FUNKCIONALNE SPOSOBNOSTI JETRE
POMOĆU RADIKOLOIDA**

**NEW INDICATOR OF THE FUNCTIONAL CAPABILITY
OF THE LIVER EVALUATED BY RADIOCOLLOIDS**

Radić-Veľl M., Švarcer V.

Abstract — When the diagnostic parameter "k", which characterizes liver blood flow has borderline values one can not conclude whether the patient's liver is damaged or not. In these cases another diagnostic parameter could be of help. The " B_0/A_0 " is proposed. The proportion B_0/A_0 is derived from the data for liver blood flow measurements and describes the ability of Kupffer cells to phagocyte colloid particles from circulation (B_0 is a maximum (plateau) contribution of the activity of the liver, and A_0 is an extrapolated maximum contribution of the activity of the blood in the field of view of the probe). In spite of criticism to the manner of the evaluation of the proposed parameter (inability to provide identical geometrical conditions because of anatomical variation of the shape and position of the liver and measurement with the external probe), preliminary results give significantly different values for patients with normal and diminished values of liver blood flow. The corresponding values are 11.5 ± 3.74 for patients with normal and 6.05 ± 2.02 for patients with diminished liver blood flow. Greater values of parameter characterizes better phagocitary ability of Kupffer cells. Coefficient of variation of the proposed parameter is significantly higher than the coefficient of variation of the "k" constant for both two groups of patients.

UDC: 616.36-072.7:539.163

Key words: liver function tests radiometry colloids

Orig. sc. paper

Radiol. Iugosl. 19(4) 313—317, 1985

Uvod — Vanjska mjerenja radioaktivnosti u jetri najčešće se osnivaju na poznatoj osobini Kupfferovih stanica da brzo i djelotvorno odstranjuju koloidne čestice iz krvotoka (8, 1, 5, 6). Na toj se činjenici osniva i određivanje protoka krvi kroz jetru pomoću radioaktivnog koloidnog zlata ^{198}Au . Danas je to uobičajen dijagnostički postupak i u Zavodu za nuklearnu medicinu Bolničkog centra u Rijeci koristi se već 15 godina. Rezultat pretrage je konstanta k, koja karakterizira brzinu iščezavanja koloida iz cirkulacije. Kako konstanta k pokazuje koji dio ukupnog volumena krvi prođe kroz jetru u jednoj minuti, pomoću konstante k određuje se minutni protok krvi kroz jetru (2, 7, 4, 3).

Kod graničnih vrijednosti parametra k (0,19—0,22) u dvojbi smo da li je u određenog ispitanika došlo do funkcionalnog oštećenja jetre ili ne. Od velike bi koristi bio još jedan dijagnostički parametar, kojim bi se smanjio broj graničnih, nedefiniranih rezultata. Iz tog smo razloga rezultate mjerenja za konstantu k obradili i na jedan drugačiji način.

Mjerenja su učinjena u Zavodu za nuklearnu medicinu Bolničkog centra Rijeka, a kompjuterska obrada podataka u Zavodu za nuklearnu medicinu KBC »Rebro« u Zagrebu.

Materijal i metode rada — Za vrijeme pretrage ispitanik leži na leđima, a kolimi-

nirani detektor je postavljen iznad jetre bolesnika. Mjerenje započinje neposredno nakon intravenoznog davanja 3,7 MBq radioaktivnog koloidnog zlata ^{198}Au čije čestice imaju dimenzije 25 ± 5 nm. Scintilacijska sonda je priključena na jednokanalni analizator i digitalni pisaoč kojim se bilježe podaci uzastopnih mjerenja. Mjerenje se vrši svakih 30 sekundi u toku 25 minuta. Zračenje iz organa dolazi do scintigrama i preko elektronskih uređaja i štampača dobivamo na papirnatoj traci uzastopne brojeve impulsa. Postavljanje sonde mora biti vrlo pažljivo i točno iznad sredine desnog režnja organa. Pooložaj detektorskih sonda kontrolirali smo tako da smo rub kolimatora označili olovkom na koži i na kasnijem scintigramu jetre provjerili te oznake. Na taj smo način znali koje smo područje odnosno koji smo dio jetre mjerili (9, 10).

Osim ovog treba voditi računa o tome da zračenje koje registrira detektor predstavlja sumu više komponenata:

— zračenje koje dolazi direktno od radioaktivnosti iz jetre,

— zračenje iz ostalih dijelova tijela koji su u vidnom polju detektora, prvenstveno krvi,

— zračenje iz ostalih dijelova tijela u kojima se nalazi radioaktivnost, a nije u vidnom polju detektora (raspršeno zračenje),

— zračenje koje potiče od radioaktivnosti izvan tijela bolesnika.

Naravno, nastoji se da u detektor uđe samo zračenje iz organa od interesa, no to nije u potpunosti moguće. Doprinos aktivnosti izvan vidnog polja detektora smanjen je na neznatnu vrijednost dobrom kolimacijom i spektrometrijskim uvjetima mjerenja s jednokanalnim analizatorom.

Za izračunavanje predloženog parametra koristili smo rezultate mjerenja na 70 ispitanika koji su bili upućeni na scintigrafiju i određivanje protoka krvi kroz jetru. Obradili smo 35 ispitanika s normalnim i 35 sa smanjenim protokom krvi kroz jetru. Pregledom scintigrama odabrali smo ispitanike u kojih je geometrija mjerenja vanjskim detektorom bila dovoljno pouzdana.

Rezultati — Vladanje koloida u cirkulaciji je takvo da količina koloida u krvi opa-

da po eksponencijalnoj krivulji i istovremeno po eksponencijalnoj ulaznoj krivulji ulazi u jetru. Rezultantna krivulja, tj. ona koju dobivamo mjerenjem, jednaka je zbroju dviju krivulja. Opći slučaj prikazan je na slici 1.

Aktivnost Y koju mjeri detektor biti će

$$Y = A_0 e^{-kt} + B_0 (1 - e^{-kt}) \quad (1)$$

Prvi pribrojnik predstavlja aktivnost koja dolazi iz krvi, a drugi aktivnost koja dolazi iz jetre:

A_0 maksimalni doprinos od aktivnosti u krvi koju mjeri detektor

B_0 maksimalni doprinos od aktivnosti u jetri koju mjeri detektor

k konstanta koja karakterizira brzinu ekstrakcije koloida iz cirkulacije

t vrijeme

Izraz (1) možemo transformirati u oblik

$$Y = A_0 e^{-kt} + B_0 - B_0 e^{-kt}$$

$$Y = (A_0 - B_0) \cdot e^{-kt} + B_0 \quad (2)$$

Ukoliko je $A_0 < B_0$, a to je gotovo uvijek u našim mjerenjima, rezultantna krivulja je također uzlazna eksponencijalna krivulja s eksponentom k . Prema tom izraz (2) možemo pisati:

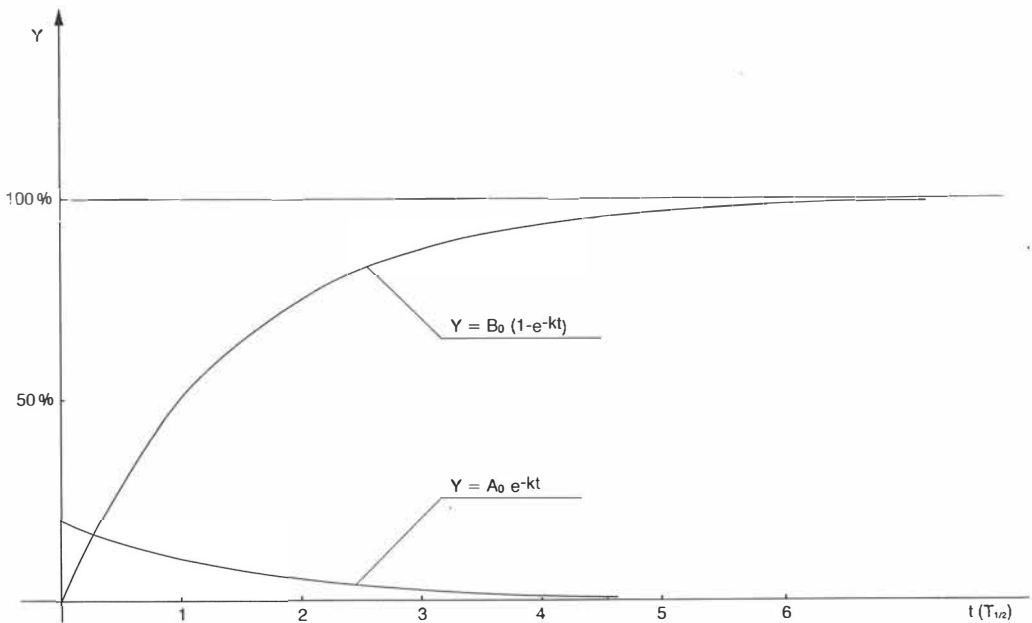
$$Y = B_0 - (B_0 - A_0) e^{-kt} \quad (3)$$

Ako u izraz (3) uvrstimo za $t = 0$ dobivamo za $Y_0 = A_0$, a za $t = \infty$ dobivamo $Y^\infty = B_0$. To znači da bi detektor u teoretski početnom trenutku mjerio samo aktivnost krvi, a nakon dovoljno dugog vremena samo aktivnost jetre. Početna maksimalna aktivnost u krvi može se dobiti ekstrakcijom mjerenja krivulje krvi na nulto vrijeme, dok je maksimalna aktivnost u jetri jednaka platu vrijednosti mjerne krivulje nad jetrom.

Za razne ispitanike (bolesnike) različit je i odnos maksimalnih aktivnosti A_0 i B_0 . Ako sve maksimalne vrijednosti aktivnosti iz jetre tj. B_0 normiramo na 100 % aktivnost onda će krivulja nakupljanja trojice ispitanika različitog funkcionalnog stanja jetre izgledati napr. kao na slici 2.

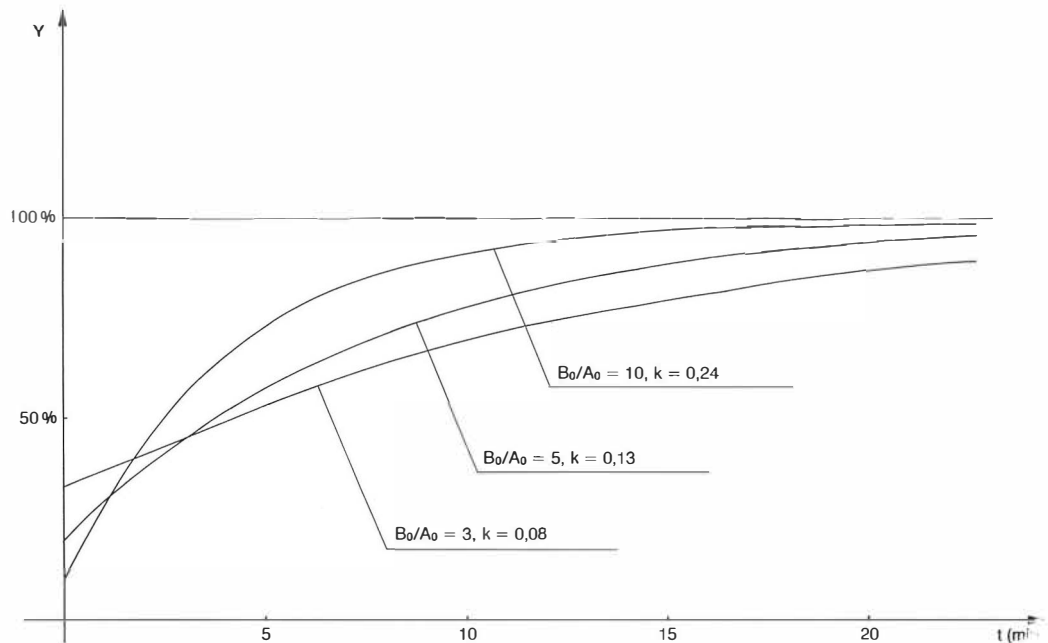
Iz svakog pojedinog mjerenja možemo izračunati omjer maksimalnog doprinosa od aktivnosti u jetri i maksimalnog doprinosa od aktivnosti u krvi tj. B_0/A_0 .

Budući da i maksimalna količina koloida u jetri ovisi o funkcionalnom stanju jetre, omjer B_0/A_0 mogao bi biti dijagnostički parametar. Omjer B_0/A_0 za 70 ispitanika od-



Slika 1 — Količina koloida u krvi opada prema izrazu $Y = A_0 e^{-kt}$, a istovremeno u jetri raste prema izrazu $Y = B_0 (1 - e^{-kt})$

Fig. 1 — Quantity of colloids in blood decreases according to equation $Y = A_0 e^{-kt}$. Activity in liver increases according to equation $Y = B_0 (1 - e^{-kt})$



Slika 2 — Krivulje nakupljanja koloida za tri ispitanika s različitim funkcionalnim stanjem jetre (različite vrijednosti parametra B_0/A_0 i konstante k)

Fig. 2 — Curves of accumulation of colloids for three patients with different functional state of liver (different values of parameter B_0/A_0 and "k" constant)

redili smo kompjuterskom obradom podataka. Rezultate smo obradili statistički. Izračunali smo srednje vrijednosti i pripadne standardne devijacije za oba parametra tj. za k i za B_0/A_0 . Za ispitanike s normalnim protokom krvi kroz jetru dobili smo srednju vrijednost parametra $k = 0,26 \pm 0,02$. Srednja vrijednost parametra B_0/A_0 za tu skupinu ispitanika iznosi $B_0/A_0 = 11,15 \pm 3,74$. Za ispitanike sa smanjenim protokom krvi kroz jetru srednja vrijednost parametra $k = 0,14 \pm 0,04$ a osrednja vrijednost $B_0/A_0 = 6,05 \pm 2,02$. Za ove dvije srednje vrijednosti parametra B_0/A_0 primjenili smo t-test i dobili da se značajno razlikuju na razini značajnosti od 5 %. Izračuna li se koeficijent varijacije za konstantu k i parametar B_0/A_0 vidi se da je znatno veći za parametar B_0/A_0 . Koeficijent varijacije za B_0/A_0 za zdrave ispitanike iznosi čak 33,5 %, a za konstantu k svega 7,7 %. Za skupinu bolesnika sa smanjenom konstantom k koeficijent varijacije je 28 %, a za B_0/A_0 je 30 %. Značajno veći koeficijent varijacije omjera B_0/A_0 proizilazi zbog ograničenih tehničkih uvjeta mjerenja.

Dijagnostičku vrijednost predloženog parametra trebalo bi ispitati na skupini zdravih ispitanika, odnosno i na skupini bolesnika s difuznom bolesti jetre. Kako način mjerenja bez γ -kamere ima velikih nedostataka pokušali smo ustanoviti postoji li korelacija između predloženog parametra i konstante k čija dijagnostička vrijednost je dokazana. Izračunali smo pripadne koeficijente korelacije za skupinu bolesnika s normalnim vrijednostima protoka krvi kroz jetru i za skupinu bolesnika sa smanjenim vrijednostima protoka.

Za smanjene vrijednosti protoka koeficijent korelacije između k i B_0/A_0 iznosi $r = 0,66$. Povezanost je značajna i pozitivna. To znači, ako je smanjena vrijednost protoka krvi kroz jetru smanjen je omjer B_0/A_0 , tj. sposobnost Kupfferovih stanica da nakupljaju koloide. Za normalne vrijednosti protoka nismo našli korelaciju. Razlog je vjerojatno veći raspon vrijednosti parametra k i B_0/A_0 za zdrave ispitanike.

Diskusija — Nesumnjiva zamjerka predloženom načinu određivanja parametra B_0/A_0

je nemogućnost ostvarivanja identičnih geometrijskih uvjeta zbog individualnih anatomskih varijacija oblika i položaja jetre. Pored toga što je detektorsku sondu nemoguće postaviti iznad identičnog mjesta jetre u svih bolesnika, potrebno je i da u toku čitavog 30 minutnog mjerenja sonda ostane na istom mjestu. Budući da se vrijednost A_0 dobiva ekstrapolacijom sumarne mjerne krivulje, važno je da se bolesnik ne pomakne u toku mjerenja. Unatoč sve-mu ovome signifikantna razlika u vrijednosti predloženog parametra ukazuje da smo na dobrom putu za definitivno dobivanje novog dijagnostičkog pokazatelja.

Prednost metode je što vrijeme mješanja koloida ne utječe na omjer B_0/A_0 , budući da predloženi parametar dobiva matematičkom obradom većeg broja kasnijih mjerenja (računa se B_0/A_0 za vrijeme od 5 do 20 minuta). Daljnja prednost određivanja predloženog parametra je što ne iziskuje posebno davanje aktivnosti bolesniku. Omjer B_0/A_0 određuje se iz mjernih podataka za određivanje konstante k .

Točnije vrijednosti parametra mogle bi se dobiti na kompjuteriziranoj gama kameri odabiranjem i nalaženjem regije interesa nad jetrom za koju bi predloženi parametar najmanje ovisio o anatomskim razlikama ispitanika. No taj način određivanja vezan je za značajne teškoće tehničke prirode.

Zaključak — Predloženi parametar B_0/A_0 koji karakterizira sposobnost Kupfferovih stanica da fagocitiraju koloide pokazuje signifikantno različite vrijednosti za bolesnike sa normalnim i one sa smanjenim protokom krvi kroz jetru. Unatoč zamjerkama načinu određivanja predloženog parametra, preliminarni rezultati ukazuju da smo na dobrom putu za dobivanje novog dijagnostičkog pokazatelja.

Sažetak

Kada dijagnostički parametar k pomoću kojeg se određuje protok krvi kroz jetru poprima granične vrijednosti nije moguće zaključiti da li je došlo do funkcionalnog oštećenja jetre bolesnika. U takvim bi slučajevima mogao pomoći predloženi parametar B_0/A_0 . Omjer B_0/A_0 izvodi

se iz mjernih podataka pri određivanju protoka krvi kroz jetru i karakterizira sposobnost Kupfferovih stanica da fagocitiraju koloidne čestice iz cirkulacije (B_0 predstavlja maksimalni doprinos plato-vrijednosti aktivnosti u jetri, A_0 maksimalni doprinos od aktivnosti u krvi koja je u vidnom polju detektora).

Unatoč zamjerkama načinu određivanja predloženog parametra (nemogućnost ostvarivanja identičnih geometrijskih uvjeta zbog anatomskih varijacija oblika i položaja jetre i mjerenja s vanjskim detektorom), preliminarni rezultati daju signifikantno različite vrijednosti za ispitanike s normalnim i smanjenim vrijednostima protoka krvi kroz jetru. Vrijednosti su $11,5 \pm 3,74$ za ispitanike s normalnim i $6,05 \pm 2,02$ za bolesnike sa smanjenim vrijednostima protoka krvi kroz jetru. Veća vrijednost parametra B_0/A_0 karakterizira veću fagocitarnu sposobnost Kupfferovih stanica. Koeficijent varijacije predloženog parametra značajno je veći od koeficijenta varijacije konstante k za obe skupine ispitanika.

Literatura

1. Dobson E. L., Jones H. B.: The behavior of intravenously injected particulate material. University of California, Berkley, 1952.

2. Halpern B. N., Biozzi G., Pequiquot G., Stiffel C., Delaloye B., Mouton D.: La cinétique de l'épuration sanguine des suspensions colloïdales comme mesure de la circulation hépatique. Rev. Fran. Etudes Clin. et Biol. 3: 549—557, 1958.

3. Halpern B., Biozzi G., Stiffel C., Fouqin N., Albot G.: La circulation sanguine hépatique dans les maladies du foie. Rev. Intern. Hep. 8-2: 28, 1968.

4. Ivančević D.: Određivanje protoka krvi kroz jetru pomoću radiokoloida zlata. Magistarski rad, Zagreb, 1966.

5. Little R. C., Kelly H. B.: Removal of Radioactive Gold Colloid by the Perfused Mammalian Liver. Am. J. Physiol. 173: 265—269, 1953.

6. McIntyre P. A.: The Reticuloendothelial System: Organization and Physiology. Johns Hopkins Med. J. 130: 61—67, 1972.

7. Nardi G. L., Palazzi H. M., Levy M.: Liver Blood Flow in Man; Studies Utilizing Radioactive Colloid. Gastroenterology 37: 295—298, 1959.

8. Sheppard C. W., Jordan G., Hahn P. F.: Disappearance of Isotopically Labelled Gold Colloids from the Circulation of the Dog. Am. J. Physiol. 164: 345—350, 1951.

9. Švarcer V.: Proučavanje kinetičkog modela koloida u ljudskom organizmu. Disertacija, 1976.

10. Švarcer V., Steiner A.: Razmatrane mogućih pogrešaka u metodi određivanja protoka krvi kroz jetru pomoću radiokoloida. Medicina, Acta Fac. Med. Flumin. 15: 27—29, 1978.

Adresa autora: Miroslava Radić-Veľfi, Zavod za fiziku Medicinskog fakulteta Sveučilišta »Dr Vladimir Bakari« u Rijeci, Olge Ban 22, 51000 Rijeka.

CEA-EIA test »Roche«

Prvi imuno-asej CEA sa monoklonalnim antitelima

Prva revolucionarna primena monoklonalnih antitela kod određivanja CEA predstavlja važan tehnološki napredak. Isti ima sledeće bitne prednosti:

Veća specifičnost

Sa CEA-EIA-testom »Roche« znatno se snižava procenat pogrešnih pozitivnih rezultata. Otkriva se do 36 % manje nemalighnih obolenja.

Odlična kontrola toka bolesti

Primena monoklonalnih antitela garantuje otkrivanje (obuhvatanje) istih determinanti. Time su obezbeđeni komparativni rezultati i optimalna višegodišnja kontrola pacijenata.

Rano otkrivanje

Sa CEA-EIA testom »Roche« mogu se u izvesnim slučajevima otkriti recidivi i do 3—4 meseca ranije.

Prednosti za laboratoriju

Nema odvajanja belančevina, a time ni centrifugiranja. Samo jedna imunološka inkubacija i prema tome samo jedno ispiranje.

Karakteristike testa

Normalne vrednosti (grupe davaoca krvi):	do 1,5 ng/ml
Osetljivost:	0,5 ng/ml
Mogućnost reprodukovanja intereseja:	1 ± 0,5 ng/ml
	6,7 ± 0,7 ng/ml
	10,8 ± 1,0 ng/ml

11001 BEOGRAD

Obilićev venac 4/III-IV

Telex: 11254 YU YUMONT

Telegram: JUGOMONTANA BEOGRAD

Telefon: 185-121

Predstavništvo:

LJUBLJANA, Župančičeva 10

Telex: 31653

Telefon: 212-490

OCENA PRVIH REZULTATOV DOLOČANJA INHIBICIJE VEZAVE 125-J TSH NA MEMBRANSKE RECEPTORJE

OUR INITIAL EXPERIENCES WITH TB II INDEX (THYROTROPIN BINDING
INHIBITORY IMMUNOGLOBULIN) MEASURING

Budihna N., Pavlin K.

Abstract — We studied the presence of positive TBII index (thyrotropin binding inhibitor IgG) in 48 healthy individuals, 121 patients with Graves' disease, 38 patients with hyperthyrosis with diffuse goiter without positive tg and microsomal autoantibodies, 13 hyperthyreotic patients with thyroid autonomy and 47 patients with various thyroid disorders. TBII index was positive in 72 % of untreated patients with Graves' disease, 67 % of untreated patients with diffuse goiter without positive tg and microsomal autoantibodies and in none of those with toxic adenoma. For the diagnosis of immunogenicity of hyperthyreosis the calculated specificity of TBII was 96 %, sensitivity 72 % and predictive value 87 %.

UDC: 616.44-002-073:539.163:612.444

Key words: thyroid diseases, thyrotropin, radioligand assay

Orig. sc. paper

Radiol. Jugosl. 19(4) 319—322, 1985

Uvod — Izkazano je, da so imunoglobulini, ki stimulirajo funkcijo ščitnice (TSI) dokazljivi pri večini bolnikov z nezdravljeno imunogeno hipertirozo (Fenzi et al 1978; Bech 1983; Chong Shing Teng et al 1980; Atkinson, Kendall-Taylor 1981). TSI dokazuje bodisi direktno z merjenjem enega od produktov tirociti ali indirektno z ugotavljanjem odstotka inhibicije vezave TSH po dodatku testnega seruma (TBII). Slednja metoda poleg TSI določa tudi blokirajoča protitelesa. Dolgotrajno zdravljenje z metimazolom zniža koncentracijo TSI v serumu bolnikov (Bliddal et al 1983), kar naj bi imelo pomen za napoved remisije hipertiroze (Pinchera et al 1982). Rezultati avtorjev se glede na uporabljeno metodo razlikujejo. Nekateri celo ugotavljajo, da med stopnjo hipertiroze in koncentracijo TSI oziroma TBII ni zadostne korelacije (Schleusner, Kotula 1983; Bech 1983). Želeli smo na lastnem materialu ugotoviti diagnostični pomen določanja TBII ob uporabi komercialno dostopnega kompleta reagentov.

Material in metode — a) Preiskovanci. Pregledali smo 48 zdravih in 219

bolnikov, ki se pri nas zdravijo ali pa so bili prvič pri nas zaradi bolezni ščitnice. Diagnozo smo pri bolnikih postavili na osnovi kliničnega pregleda, scintigrafije ščitnice, določitve ščitničnih hormonov, TBG in v nekaterih primerih tudi TSH. Skoraj pri vseh bolnikih smo določili tudi mikrosomska (mikr.) in tiroglobulinska (tg) avtoprotitelesa. Pri zdravih preiskovancih smo izključili bolezen ščitnice na osnovi kliničnega pregleda in določitve hormonov T₃, T₄, pT₄ (prosti tiroksin), TBG in TSH. Vsem preiskovancem smo določili TBII indeks. Na osnovi rezultatov vseh preiskav, razen TBII indeksa, smo bolnike razvrstili v 7 skupin:

1. 48 zdravih
2. 14 bolnikov z navadno difuzno golšo
3. 30 bolnikov z evtirozo ali hipotirozo ob limfocitnem tiroiditisu
4. 13 hipertirozikov z avtonomno golšo
5. 3 bolnike z endokrino oftalmopatijo brez hipertiroze
6. 38 bolnikov s hipertirozo ob difuzni golši brez pozitivnih tg ali mikr. avtoprotiteles
7. 121 bolnikov s hipertirozo z difuzno golšo. Od tega 38 bolnikov z oftalmopatijo

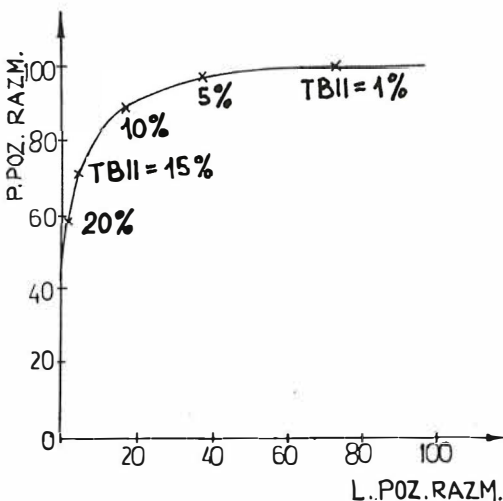
v aktivni fazi bolezni ali v remisiji med oziroma pred terapijo, ki so imeli pozitivna mikr. ali tg protitelesa.

Razen posameznih primerov hipertirotikov, ki so bili zdravljeni s perkloratom, so vsi, ki so bili zdravljeni s tirostatiki jemali metimazol (Favistan). Nekaj bolnikov je dobilo terapevtsko dozo 131-J, nekateri so bili operirani po metodi subtotalne, ena bolnica pa totalne strumektomije.

b) Merjenje indeksa TBII — Metoda TBII je bila podrobno opisana (Schewrig, Smith 1982). Načelo metode določanja TBII je kompeticija med 125-J govejim TSH in IgG seruma preiskovanca za vezavo na receptorje membran svinjskih tirocitov. Reagente smo nabavili kot komplet pri tvrdki Hennig (naziv kompleta je TRAK Hennig).

Rezultate izražamo v odstotkih oziroma v obliki indeksa inhibicije vezave TSH na membranske receptorje po odštetju nespecifične inhibicije kontrolnega, normalnega seruma. Normalna vrednost TBII indeksa je od 0 % do 15 %. Določili smo jo na osnovi ROC krivulje (slika 1). Pozitivni so tisti, ki imajo vrednost večjo od 15 %. Koeficient variacije v seriji je $\pm 0,4$ %, med serijama pa $\pm 5,6$ %.

c) Koncentracijo T4, T3, pT4, TBG in TSH v serumu smo določili po standard-



Slika 1 — Razmerje pravilno pozitivnega razmerja proti lažno pozitivnemu razmerju (ROC)
Fig. 1 — Receiver operating curve

nih radioimunskih metodah. Tg in mikr. avtoprotitelesa smo določili z metodo hemaglutinacije. Rezultate smo ocenjevali z oziroma na norme lastnega laboratorija. Scintigram ščitnice smo vršili na kameri gama ali vrstičnem scintigrafu po aplikaciji ^{99m}Tc ali ^{131}J .

d) Statistična obdelava podatkov — Računali smo poprečne vrednosti in standardno deviacijo TBII indeksa pri posameznih skupinah. Kjer je bilo število preiskovancev dovolj veliko, smo računali signifikantnost razlik po Studentovem testu. Računali smo odstotek pozitivnih TBII indeksov v posameznih skupinah. Računali smo ROC krivuljo oziroma razmerje pravilno pozitivnega razmerja proti lažno pozitivnemu razmerju. Izračunali smo specifičnost, senzitivnost in napovedno vrednost pozitivnega TBII indeksa za diagnozo imunogene hipertiroze.

Rezultati — Skupina 1 (zdravi). Poprečna vrednost TBII indeksa je: $\bar{x} = 7,06$ % $\pm 4,19$ %. Razpon vrednosti je od 0 % do 17 %. 4 % zdravih preiskovancev je imelo pozitiven indeks.

Skupina 2 (bolniki z navadno golšo). Skupina se ni statistično pomembno razlikovala od skupine normalnih. Razpon TBII je bil od 0 % do 12 %. 100 % bolnikov je bilo negativnih.

Skupina 3 (bolniki z limfocitnim tiroiditisom). Skupina se je statistično signifikantno razlikovala od skupine z imunogeno hipertirozo ($P < 0,005$). Razpon vrednosti je bil od 0 % do 76 %, pozitivnih je bilo 3 % bolnikov.

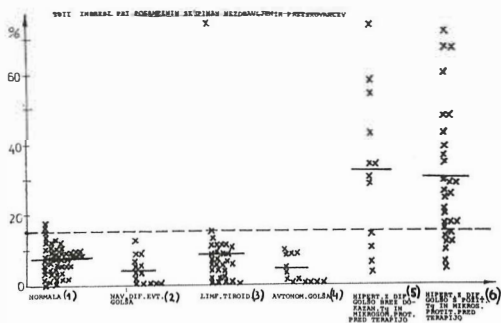
Skupina 4 (bolniki s hipertirozo z avtonomno golšo). Skupina se je statistično signifikantno razlikovala od skupine hipertiroz z difuzno golšo s pozitivnimi in negativnimi tg in mikr. avtoprotitelesi ($P < 0,005$). Razpon indeksa je znašal od 0 % do 9 %, 100 % bolnikov je bilo negativnih.

Skupina 5 (endokrina oftalmopatija brez hipertiroze). En bolnik je imel pozitiven (24 %), 2 bolnika sta imela negativen (8 % oziroma 4 %) TBII indeks.

Skupina 6 (hipertiroza z difuzno golšo brez pozitivnih tg ali mikr. avtoprotite-

lesi). 67 % bolnikov je imelo pozitiven TBII indeks (razpon od 6 % do 74 %).

Skupina 7 (hipertiroza z difuzno golšo in pozitivnimi tg in mikr. avtoprotitelesi z ali brez endokrine oftalmopatije). Pozitivnih je bilo 72 % bolnikov, razpon vrednosti indeksa TBII je bil 6 % do 72 %. 2—3 mesece po začetku zdravljenja s tirostatikom je bilo pozitivnih 37,5 % preiskovancev, razpon vrednosti TBII indeksa je bil od 0 % do 79 %, statistično se skupina ni razlikovala od skupine pred zdravljenjem. Hipertirozi te skupine so se statistično signifikantno razlikovali od skupine normalnih ($P < 0,005$), ni pa se skupina razlikovala od skupine 6 (slika 2). Skupine hipertirozov z difuzno golšo in pozitivnimi avtoprotitelesi med zdravljenjem po 2 mesecih do 10 let med seboj in od skupine pred zdravljenjem, se niso statistično signifikantno razlikovale.



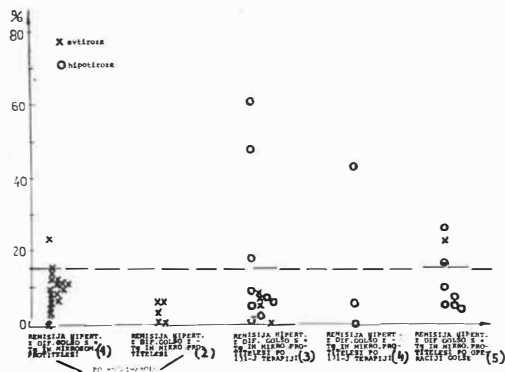
Slika 2 — TBII indeksi pri posameznih skupinah nezdravljenih preiskovancev

Fig. 2 — TBII indexes in normals (1), patients with diffuse goiter (2), patients with lymphocytic thyroiditis (3), toxic nodular goiter (4), hyperthyroidism with diffuse goiter without positive Tg and microsomal autoantibodies before therapy (5), hyperthyroidism with diffuse goiter and positive Tg and microsomal autoantibodies before therapy (6)

Skupina 7 — 19 bolnikov z remisijo hipertiroze po tirostatskem zdravljenju (slika 3) je imelo razpon TBII indeksa od 0 % do 23 %, 5,2 % preiskovancev je bilo pozitivnih. Remisija je trajala najmanj 5 mesecev in največ več od 2 let. Vrednosti TBII indeksa se glede na trajanje remisije med seboj niso razlikovale. Skupina se je signifikantno razlikovala od skupine z nezdravljeno hipertirozo z difuzno golšo in pozitivnimi tg in mikr. avtoprotitelesi.

Skupina 7 — 13 bolnikov z remisijo hipertiroze po ^{131}J zdravljenju. Razpon vrednosti TBII indeksa je bil od 0 % do 61 %, 23 % preiskovancev je bilo pozitivnih, 69 % preiskovancev je bilo hipotirotičnih (slika 3). Skupina se je signifikantno razlikovala od skupine z nezdravljeno hipertirozo in pozitivnimi tg in mikr. avtoprotitelesi ($0,01 < P < 0,025$).

Skupina 7 — 8 bolnikov z remisijo hipertiroze z difuzno golšo in pozitivnimi tg ali mikr. avtoprotitelesi po operaciji golše. 37 % bolnikov je bilo pozitivnih, razpon vrednosti je znašal od 4 % do 31 %. Po operaciji je minilo najmanj 2 meseca, največ več kot 2 leti. 85 % preiskovancev je bilo hipotirotičnih (slika 3). Skupina se je statistično signifikantno razlikovala od skupine nezdravljene hipertiroze s pozitivnimi tg in mikr. avtoprotitelesi ($0,01 < P < 0,025$). S tem, da smo upoštevali vse hipertirotične bolnike z difuzno golšo in pozitivnimi tg ali mikr. avtoprotitelesi z endokrino oftalmopatijo z ali brez nje, pred zdravljenjem kot bolne, skupino zdravih, skupino z navadno evtirotično golšo, limfocitnim tiroiditisom, hipertirozo z avtonomno golšo kot TBII »zdrav«, smo izračunali specifičnost 96 %, senzitivnost 72 % in napovedno vrednost 87 % za diagnozo imunogene hipertiroze.



Slika 3 — Vrednosti TBII indeksa med remisijo hipertiroze

Fig. 3 — TBII indexes during remission of hyperthyroidism with diffuse goiter and positive Tg and microsomal autoantibodies (1) and negative autoantibodies after methimazole therapy (2), after ^{131}J therapy with positive (3) and negative (4) Tg and microsomal autoantibodies, after operation with positive Tg microsomal autoantibodies (5)

Diskusija in zaključek — Naši rezultati se približno ujemajo s podatki v literaturi glede odstotka pozitivnih TBII indeksov pri imunogeni hipertirozi pred terapijo (Schiferdecker et al 1983, Bliddal et al 1983). Tudi naši bolniki z remisijo imunogene hipertiroze po operaciji ali radiojodni terapiji imajo podoben odstotek pozitivnih kot jih navaja literatura (Schiferdecker et al 1983), razlikuje pa se odstotek TBII pozitivnih bolnikov v remisiji po tirostatskem zdravljenju tako, da je pri naših bolnikih bistveno nižji. Ker je naša študija le delno prospektivna, smo isto populacijo bolnikov spremljali le 3 mesece po začetku zdravljenja. Opazili smo zmeren, a statistično nesignifikanten padec poprečne vrednosti TBII indeksa, vendar izrazit padec odstotka pozitivnih. Zanimivo je, da skupina bolnikov, ki so že več let zdravljeni s tirostatiki, ne kaže upadanja poprečne vrednosti in števila odstotka pozitivnih TBII indeksov. Tudi ta podatek, ki je v skladu s podatki v literaturi, navaja, da so bolniki z recidivom hipertiroze v 91 % pozitivni (Chopra, Solomon 1983). Visok odstotek visoko pozitivnih bolnikov v naši skupini kaže, da pri njih ni pričakovati spontane remisije med zdravljenjem s tirostatiki. Skupine bolnikov v remisiji po radiojodni terapiji oziroma operaciji, imajo signifikantno višje vrednosti TBII indeksa kot skupina v remisiji zaradi tirostatske terapije.

TBII indeks se je pri naših skupinah bolnikov izkazal kot visoko specifičen in zadovoljivo občutljiv za diagnozo imunogene hipertiroze. Skupina naših hipertirotikov z difuzno golšo brez oftalmopatije ali dokazanih tg in mikr. avtoprotitelesi ima zelo visok odstotek značilno pozitivnih TBII indeksov, kar kaže, da je spričo visoke specifičnosti te preiskave, verjetno tudi ta skupina v večini primerov imunogeno hipertirotična. Ugotovili smo, da je za diagnozo imunogenosti hipertiroze določanje TBII indeksa zanesljivejše od določanja ščitničnih tg in mikr. avtoprotiteles in kliničnega pregleda.

Povzetek

Analizirali smo glede na prisotnost inhibicije vezave TSH na membranske receptorje svinjskih tirocitov (TBII), s kompletom reagentov firme Hennig (TRAK ASSAY), serume 48 zdravih preiskovancev, 14 bolnikov z difuzno evtirotično

golšo, 30 bolnikov z limfocitnim tiroiditisom, 13 s hipertirozo ob avtonomni golši, 3 z endokrino oftalmopatijo, 38 s hipertirozo z difuzno golšo brez tg in mikr. avtoprotiteles in 121 bolnikov s hipertirozo z ali brez endokrine oftalmopatije in pozitivnimi tg in mikr. avtoprotitelesi. 72 % slednjih z nezdravljeno hipertirozo je imelo pozitiven TBII indeks. 67 % bolnikov z nezdravljeno hipertirozo ob difuzni golši brez pozitivnih tg in mikr. avtoprotitelesi je imelo pozitiven TBII indeks. Vsi bolniki s hipertirozo ob avtonomni golši so imeli negativen TBII indeks. Izračunali smo 96 % specifičnost, 72 % senzitivnost in 87 % napovedno vrednost TBII indeksa za diagnozo imunogenosti hipertiroze.

Literatura

1. Atkinson S., Kendall-Taylor P.: The stimulation of thyroid hormone secretion in vitro by thyroidstimulating antibodies. *J. Clin. endocrinol. metab.* 53: 1263—1266, 1981.
2. Bech K.: Immunological aspects of Graves' disease and importance of thyroid stimulating immunoglobulins. *Acta endocrinol.* 103 suppl. 254; 7—38, 1983.
3. Bliddal H., Bech K., Siersbaek-Nielsen K., Früs T.: The prognostic value of parallel measurements of thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins (TBII) and thyroid adenylate cyclase stimulating antibodies (TSAb) in Graves' disease after longterm antithyroid treatment. *J. endocrinol. Invest.* 6: 259—262, 1983.
4. Chong Shing Teng, Yeung R. T. T., Khoo R. K. K., Alagaratnam T. T.: A prospective study of the Changes in Thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins in Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy or radioactive Iodine. *J. Clin. endocrinol. and Metab.* 50: 1005—1009, 1980.
5. Chopra I. J., Solomon M. D.: Pathogenesis of hyperthyroidism. *Ann. Rev. Med.* 34: 267—281, 1983.
6. Fenzi G., Macchia E., Bartalena L., Mazzanti F., Baschieri L., De Groot L. V.: Radioreceptor assay of TSH: its use to detect thyroid-stimulating immunoglobulins. *J. Endocrinol. Invest.* 1: 17—23, 1978.
7. Pinchera A., Fenzi G. F., Machia E., Bartalena L., Mariotti S., Monzani F.: Thyroid-stimulating immunoglobulins. *Hormone Res.* 16: 317—328, 1982.
8. Schewrig G., B. Rees Smith: An improved radioreceptor assay for TSH receptor antibodies. *Clinical endocrinol.* 17: 409—417, 1982.
9. Schiferdecker E.: First experiences with a new TSH receptor antibody test kit. V. Advance abstract of papers XIV. *Acta endocrinologica congress Stockholm Sweden.* 1983; 108.
10. Schleusener H., Kotulla P.: Die Bestimmung schilddrüsenstimulierender Antikörper. *Deutsche Med. Wschr.* 108: 967—970, 1983.

Naslov avtorice: Budična Nataša, zdravnica, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Univerzitetna klinika za nuklearno medicino, Zaloška 7, 61000 Ljubljana.

NUMERIČKI POSTUPAK PROCJENE KAPACITETA VEZIVANJA HORMONA ŠTITNJAČE (T₃U-TEST)

A NUMERICAL PROCEDURE FOR THE ESTIMATION OF BINDING CAPACITY OF THYROID HORMONES (T₃U-TEST)

Kušter Ž., Lončarić S.

Abstract — In order to reduce experimental errors, results of the estimation of binding capacity of thyroid hormones (T₃ Binding Capacity, TBC) has to be expressed relatively, with respect to the binding capacity of reference serum.

The reference serum is previously standardized vs. serum obtained from the limited population of clinically euthyroid subjects.

An alternative procedure for the calculation of TBC-values has been suggested in this paper, where TBC-value of reference serum is given as refined parameter by the least squares method, using experimental data for three independent standardized sera (hypo, hyper and euthyroid range), each one of them having already determined TBC-value.

Applicability of this method was thoroughly tested on many assays for a long period of time, as well as by critical comparison with two practically existing methods:

(1) calculation with unrefined value of reference serum,

(2) linear interpolation with three standardized sera, by means of computer-simulated experimental data.

For the sample at the lower border of euthyroid range (TBC = 0,89) more accurate TBC-values are obtained in 66 % and 70 % of cases, respectively. For the sample at the upper border of euthyroid range (TBC = 1,12) proposed procedure is approximately as good as linear interpolation (51 % of cases), but more acceptable than remaining competitive method (67 % of cases).

It was confirmed that more reliable determination of TBC-values is achieved by the consistent application of proposed numerical method.

UDC: 616.44-002-073:539.163:612.444

Key words: thyroid disease, thyroid hormones, radioligand assay

Orig. sc. paper

Radiol. Jugosl. 19(4) 323—329, 1985

Uvod — Procjena kapaciteta vezivanja hormona štitnjače za proteinske nosače u serumu (T₃U-test) predstavlja korisnu analizu u dijagnostici različitih oboljenja štitnjače. Ovisno o funkcionalnom stanju štitnjače, dolazi do različite **in vitro** raspodjele ¹²⁵I-trijodtironina između slobodnih vezujućih mjesta na endogenom proteinskom nosaču i konkurentnom vezujućem adsorbentu.

Hamolsky, koji je prvi uveo ovaj test (1), kao vezujući adsorbent koristio je eritrocite. U potrazi za adsorbirajućom tvari koja omogućuje brže postizanje ravnotežnog reakcijskog stanja, bolje odvajanje i jedno-

stavniji eksperimentalni postupak, ispitani su: aktivni ugljen presvučen hemoglobinom (2—4), ionsko-izmjenjivačke smole (5—8) i čestice albumina (9).

Nepostojanje jedinstvenog nazivlja pojedinih testova hormona štitnjače i načina izražavanja njihovih rezultata, bio je poticaj međunarodnim institucijama za razrađivanje odgovarajućih prijedloga. Prema prijedlogu nomenklature testova hormona štitnjače u serumu, Komiteta Američkog društva za štitnjaču (10), rezultati T₃U-testa moraju se odnositi na vezivanje ¹²⁵I-T₃ za konkurentni adsorbent, što je kasnije promijenjeno (11). U skladu s tim, da bismo standar-

dizirali T₃U-test kao metodu, rezultate valja izražavati kao vezivanje obilježenih hormona za serumske proteine, preferentno u odnosu na vezivanje miješanog seruma eutiroidnih osoba. Štoviše, uključivanje »T₃« u ime ovog testa nije preporučljivo, budući da se T₃ u ovom slučaju koristi samo kao reagens (12) i ne odnosi se na određivanje T₃ u serumu.

U eksperimentalnoj provedbi testa kakva se danas obično primjenjuje, vezivanje obilježenih hormona za serumske proteine određuje se posredno: mjerenjem udjela obilježenih hormona vezanih za konkurentni adsorbent. Mjerenjem aktivnosti čvrste faze nakon izvršenog odvajanja, jednako za sistem sa i bez dodanog seruma, aktivnost obilježenih hormona vezanih za serumske proteine dobiva se kao razlika ovih mjerenja.

Udio vezanog ¹²⁵I-T₃ za određeni uzorak (y_{uz}) računa se prema jednadžbi (1):

$$y_{uz} = \frac{c_b - c_{uz}}{c_{tot}} \cdot 100 \% \quad (1)$$

- gdje je c_b — prosječna aktivnost epruvete bez dodanog seruma
- c_{uz} — prosječna aktivnost epruvete uzorka
- c_{tot} — prosječna aktivnost epruvete ¹²⁵I-T₃, korigirana za osnovnu aktivnost.

Kapacitet vezivanja hormona štitnjače procjenjujemo prema relativnom odnosu kapaciteta za nepoznati uzorak i referentni serum, korigirano za TBC vrijednost referentnog seruma:

$$TBC_{uz} = \frac{y_{uz} - TBC_{ref}}{y_{ref}} = \frac{c_b - c_{uz}}{c_b - c_{ref}} TBC_{ref} \quad (2)$$

- gdje je c_{ref} — prosječna aktivnost epruvete referentnog seruma
- TBC_{ref} — TBC vrijednost referentnog (točnije: standardnog) seruma.

Točnost vrijednosti TBC prema jednadžbi (2) određena je točnošću kojom određujemo c_b i c_{ref}. Granična apsolutna pogreška definirana je izrazom (3):

$$\Sigma_{gr} \approx \left| \frac{\delta TBC_{uz}}{\delta c_b} \right| \left| \Delta c_b \right| + \left| \frac{\delta TBC_{uz}}{\delta c_{ref}} \right| \left| \Delta c_{ref} \right|$$

$$\approx \frac{|c_{uz} - c_{ref}|}{(c_b - c_{ref})^2} TBC_{ref} \left| \Delta c_b \right| + \frac{TBC_{uz}}{c_b - c_{ref}} \left| \Delta c_{ref} \right| \quad (3)$$

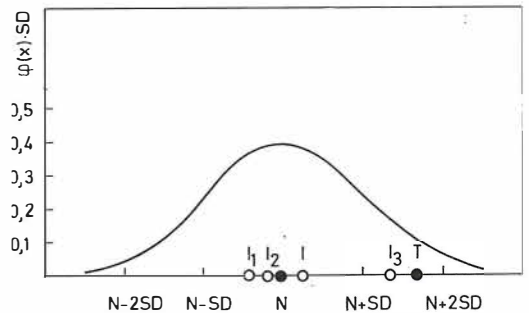
gdje su Δc_b i Δc_{ref} apsolutne (ukupne) pogreške argumenata.

Ako pretpostavimo da vrijedi Δc_b ≈ Δc_{ref}, onda je iznos Σ_{gr} određen parcijalnim derivacijama funkcije po c_b i c_{ref}. Ograničimo li se u razmatranju na području »normalnih« vrijednosti TBC (za naše eksperimentalne uvjete i populaciju iznose 0,89—1,12 (13)), uz c_{ref}/c_b ≈ 0,5, lako se uvjeriti da vrijedi

$$\frac{TBC_{uz}}{c_b - c_{ref}} > \frac{|c_{uz} - c_{ref}|}{(c_b - c_{ref})^2} TBC_{ref} \quad (4)$$

odnosno, točnost izračunatih vrijednosti TBC određena je prvenstveno parametrom c_{ref}.

Povećamo li brojnost mjerenja c_{ref}, srazmjerno se smanjuje udio slučajnih pogrešaka u vrijednosti Δc_{ref}, ali ostaje sistematski pomak prosječne (izmjerene) vrijednosti u odnosu na točnu vrijednost c_{ref} (slika 1).



Slika 1 — Raspodjela izmjerenih vrijednosti c_{ref} (ilustracija):

- l₁ — l₃ — izmjerene vrijednosti c_{ref}
- I — prosječna vrijednost c_{ref} iz tri mjerenja
- N — prosječna vrijednost c_{ref} iz n mjerenja
- T — točna (nepoznata) vrijednost c_{ref}

Fig. 1 — The distribution of measured c_{ref} values (illustration):

- l₁ — l₃ — measured c_{ref} values
- I — average c_{ref} value from three measurements
- N — average c_{ref} value from n measurements
- T — accurate (unknown) c_{ref} value

Vrijednosti TBC za pojedine serije pokazuje stoga odstupanje koje je približno konstantno i iznosi prosječno 2 % od vrijednosti TBC_{ref} (13). Relativni pomak prema rasponu normalnih vrijednosti TBC iznosi čak 10 %, zbog čega su vrijednosti TBC za veliki broj pacijenata pregrupirane iz skupa normalnih u skup patoloških, i obrnuto.

Od praktičnog interesa je, prema tome, smanjiti taj pomak i povećati time točnost rezultata.

Metoda — Sistematski pomak vrijednosti TBC_{uz} u mjernoj seriji izazvan je odstupanjem vrijednosti c_{ref} .

Ako se uz referentni serum u mjernoj seriji uvedu mjerenja dodatnih standardiziranih seruma (pri čemu svaki također pokazuje određeni pomak prema točnoj vrijednosti $c_{st, i}$), onda se određenim numeričkim postupkom može pronaći optimalni položaj referentnog seruma prema ostalim standardiziranim serumima, odnosno postiže se efektivno smanjenje odklona vrijednosti c_{ref} .

U tu svrhu potrebno je raspolagati s tri standardizirana seruma (uključivo referentni), kojima smo identično odredili vrijednosti $TBC_{izr, i}$ (npr. prethodnim određivanjem u 20 nezavisnih mjernih serija). Minimiziranjem sume kvadrata ($TBC_{izr, i} - TBC_{st, i}$) za sva tri seruma, možemo pronaći optimalnu vrijednost c_{ref} :

$$\sum_{i=1}^3 w_i \left(TBC_{izr, i} - \frac{c_b - c_{st, i}}{c_b - c_{ref}} TBC_{izr, i} \right)^2 = \text{minimum} \quad (5)$$

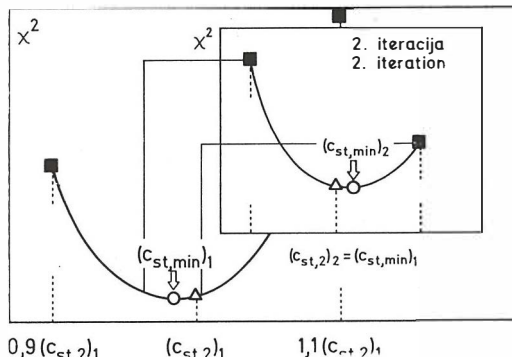
gdje je w_i — statistički koeficijent težine.

Neka je $c_{st, i}$ prosječna aktivnost standardiziranog seruma za područje hipotiroidnih vrijednosti TBC, a $c_{st, 3}$ prosječna aktivnost standardiziranog seruma za područje hipertiroidnih vrijednosti TBC, i neka je $c_{ref} = c_{st, 2}$. Rješavanjem jednadžbe (5) dobiva se utočnjena vrijednost c_{ref} (odnosno $c_{st, 2}$). Budući da eksplicitnog rješenja jednadžbe (5) nema, ono se dobiva numerički — metodom uzastopnih aproksimacija.

Za početnu vrijednost $c_{st, 2}$ dovoljno je uzeti izmjerenu (prosječnu) vrijednost c_{ref} , a konačno rješenje u pravilu je omeđeno granicama $0,9 c_{ref} - 1,1 c_{ref}$. Za uređenu troju vrijednosti $c_{st, i}$ valja izračunati poje-

dičačnu sumu kvadrata odstupanja χ^2 i zatim naći minimum polinom drugog reda, čime je određena utočnjena vrijednost c_{ref} . Konvergencija uzastopnih vrijednosti ($c_{st, 2}$) (i — broj iteracije) je **a priori** osigurana i postupak se ponavlja do željene točnosti (slika 2).

1. iteracija / 1. iteration



Slika 2 — Konvergencija uzastopnih vrijednosti $c_{ref}(c_{st, 2})$ tokom iteracijskog postupka

Fig. 2 — The convergence of consecutive $c_{ref}(c_{st, 2})$ values during the iteration procedure

Bitno je naglasiti da se cjelokupni postupak računanja može provesti za referentni serum koji ne mora nužno biti jedan od standardiziranih seruma (npr. c_{ref} može biti fiktivni serum za koji je $TBC_{ref} = 1$). Praktična je prednost predložene varijante, međutim, što se nakon provedenog računa utočnjena vrijednost c_{ref} može usporediti s početnom, izmjerenom vrijednošću, što može biti koristan pokazatelj pri kontinuiranoj kontroli kvalitete između pojedinih serija.

Rezultati i diskusija: Kritička procjena primjenjivosti opisane metode (metoda A) izvršena je usporedbom s rezultatima dvaju postojećih, konkurentnih metoda:

1. računanjem s nekorigiranom, izmjerenom vrijednošću referentnog seruma (metoda B),
2. metodom linearne interpolacije korištenjem tri standardizirana seruma (metoda C) (14).

U tu svrhu pomoću računala simulirano je 500 serija eksperimentalnih rezultata. U sva-

koj seriji generirane su vrijednosti $C_{st, i}$ za tri upotrebljena standardizirana seruma i prema njima izračunate su vrijednosti TBC za kontrolne serume sa ciljanim vrijednostima $TBC_1 = 0,89$ i $TBC_2 = 1,12$. Ulazne podatke za standardizirane serume, $\overline{C}_{st, i}$ sa pripadnim koeficijentom varijacije KV_i i $TBC_{izr, i}$, te kontrolne serume, TBC_i , dali smo na temelju višemjesečnih rezultata T_3U -testova.

Ulazno-izlazni podaci što se odnose na standardizirane serume, a dobiveni su metodom A i metodom B, prikazani su u tablici 1. Vidi se da obje metode daju jednake prosječne vrijednosti $\overline{TBC}_{st, i}$. Metoda B prema definiciji daje koeficijent varijacije $\overline{TBC}_{st, 2}$ jednak nula, dok su koeficijenti varijacije za preostala dva standardizirana seruma bitno veći od onih što ih dobivamo metodom A. Premda metodom A dobivamo

u pojedinim serijama različite TBC vrijednosti referentnog seruma, ukupna kolebanja vrijednosti $TBC_{st, i}$ oko prosjeka su manja.

Aktivnost kontrolnih seruma koji su tako odabrani da im ciljana vrijednost TBC bude na donjoj, odnosno gornjoj granici normalnog područja, nepromijenjena je za sve simulirane serije:

$$c_1 = 29.059 \text{ imp.}, c_2 = 23.647 \text{ imp.} \\ (\text{uz } c_b = 50.000 \text{ imp.}).$$

Uspoređene su ciljane i izračunate vrijednosti TBC za svaki kontrolni serum prema pojedinim metodama računanja za serije simuliranih vrijednosti $C_{st, i}$ (tabela 2).

Vidi se da metoda A daje vrijednosti TBC koje su bliže ciljanim u 66,20 %, odnosno 67,40 % serija, u odnosu prema metodi B. Možemo zaključiti: dosljedna primjena predložene metode jamči da ćemo u pri-

$C_{st, i}$ /impulsi	metoda A/method A		metoda B/method B	
	$TBC_{st, i}$	$KV_i/\%$	$TBC_{st, i}$	$KV_i/\%$
31176	0,80	3,03	0,80	4,19
26000	1,02	1,84	1,02	0
22941	1,15	1,51	1,15	2,92

Tabela 1 — Ulazno-izlazni podaci, što se odnose na standardizirane serume, za 500 serija kompjutorski simuliranih eksperimentalnih rezultata: kompjutorski simuliranih eksperimentalnih rezultata:

metoda A — predložena metoda,
metoda B — računanje s nekorogiranom, izmjerenom vrijednošću referentnog seruma.

Tab. 1 — Input-output data referring to standardized sera, from 500 series of computer-simulated experimental results:

method A — proposed method,
method B — calculation with unrefined, measured value of reference serum.

	metoda A je bolja od metode B method A is better than method B	metoda A je bolja od metode C method A is better than method C	metoda B je bolja od metode C method B is better than method C
$TBC_1 = 0,89$	331 (66,20 %)	351 (70,20 %)	254 (50,80 %)
$TBC_2 = 1,12$	337 (67,40 %)	255 (51,00 %)	198 (39,60 %)

Tabela 2 — Usporedba ciljanih i izračunatih vrijednosti TBC za kontrolne serume prema pojedinim metodama računanja:

metoda A — predložena metoda,
metoda B — računanje s nekorogiranom, izmjerenom vrijednošću referentnog seruma,
metoda C — linearna interpolacija korištenjem tri standardizirana seruma, za 500 serija kompjutorski simuliranih eksperimentalnih rezultata.

Tab. 2 — Comparison of target and calculated TBC-values for control sera, according to the particular method of calculation:

method A — proposed method,
method B — calculation with unrefined, measured value of reference serum,
method C — linear interpolation with three standardized sera, from 500 series of computer-simulated experimental results.

bližno 2/3 mjernih serija dobiti rezultat bliži točnom, odnosno, primjenjujemo li uobičajenu metodu računanja samo u 1/3 mjernih serija rezultat će biti bliži točnoj vrijednosti TBC.

Metoda A bolja je prema ovom kriteriju i u odnosu prema metodi C. Samo za kontrolni serum s ciljanom vrijednošću $TBC_2 = 1,12$ brojnost točnijih rezultata približno je jednaka za obje metode. Općenito, linearnom interpolacijom dobit ćemo tim bolje rezultate što je aktivnost uzorka bliža aktivnosti standardiziranog seruma. U ovom primjeru, aktivnost kontrolnog i standardiziranog seruma malo se razlikuju, pa linearnom interpolacijom dobivamo dobre rezultate.

Dok je točnost izračunatih vrijednosti TBC pri računanju metodom B određena prema jednadžbi (4) prvenstveno parametrom C_{ref} , koristimo li metodu C točnost rezultata određena je parametrima C_{ref} i $C_{st, i}$ ($i = 1$ i $i = 3$):

$$TBC_{uz} = \frac{TBC_{st, i} (C_{uz} - C_{ref}) + TBC_{ref} (C_{st, i} - C_{uz})}{C_{st, i} - C_{ref}} \quad (6)$$

Numerička metoda koju predlažemo u ovom radu daje vrijednost TBC_{uz} kao funkciju tri parametra: C_{ref} , $C_{st, 1}$ i $C_{st, 3}$. Odskok vrijednosti jednog parametra, bilo C_{ref} ili $C_{st, i}$, najviše će utjecati na točnost rezultata upravo konkurentnih metoda, što je jasno demonstrirano pomoću kompjutorski simuliranih serija.

Primjenjivost predloženog numeričkog postupka za procjenu kapaciteta vezivanja hormona štitnjače ispitana je na većem broju mjernih serija, kroz duže vrijeme, i postignuti su zadovoljavajući rezultati.

Mada se čini da zbog obimnijeg računa ovaj numerički postupak nije dostupan većem broju korisnika, treba uzeti u obzir da opseg računanja ovdje ne premašuje mogućnost boljeg programirajućeg džepnog računala. Svjedoci smo ubrzanog prodora suvremenih mikroročunala u svakodnevni život, čime su stvoreni uvjeti za njihovu neposrednu primjenu i u kliničko-laboratorijskoj dijagnostici, gdje se malenim ulaganjem može višestruko poboljšati točnost postojećih laboratorijskih analiza.

Zaključak — Kritičkom usporedbom s dvije postojeće konkurentne metode: računanjem prema nekorigiranoj vrijednosti referentnog seruma i linearnom interpolacijom s tri standardizirana seruma, koristeći kompjutorski simulirane eksperimentalne rezultate, dokazana je premoć predložene metode i njene nesumnjive prednosti.

Njenom dosljednom primjenom postižu se točnija i istovremeno dijagnostički pouzdanija određivanja vrijednosti TBC.

Sažetak

Da bismo smanjili eksperimentalne pogreške, rezultate procjene kapaciteta vezivanja hormona štitnjače (»T₃ Binding Capacity«, TBC) valja izražavati relativno u odnosu na kapacitet vezivanja referentnog seruma.

Referentni serum je prethodno standardiziran prema serumu koji je dobiven iz ograničenog skupa klinički eutiroidnih osoba.

U ovom radu predložen je alternativni postupak za izračunavanje vrijednosti TBC, pri čemu se TBC vrijednost referentnog seruma dobiva primjenom metode najmanjih kvadrata, kao uočnjeni parametar iz eksperimentalnih vrijednosti za tri nezavisna standardizirana seruma (hipo-, hiper- i eutiroidno područje), kojima smo prethodno odredili vrijednost TBC.

Primjenjivost je ispitana na većem broju mjernih serija kroz duže vrijeme, te kritičkom usporedbom s dvije postojeće metode:

(1) računanjem prema nekorigiranoj vrijednosti referentnog seruma,

(2) linearnom interpolacijom s tri standardizirana seruma, koristeći kompjutorski simulirane eksperimentalne rezultate.

Za uzorak na donjoj granici eutiroidnog područja ($TBC = 0,89$) dobivaju se točnije vrijednosti TBC u 66 %, odnosno 70 % slučajeva, dok je za uzorak na gornjoj granici eutiroidnog područja ($TBC = 1,12$) predloženi postupak približno jednako vrijedan kao i linearna interpolacija (51 % slučajeva), ali prihvatljiviji u odnosu na preostalu konkurentnu metodu (67 % slučajeva).

Potvrđeno je da se dosljednom primjenom predložene numeričke metode postiže pouzdanije određivanje vrijednosti TBC.

Literatura

1. Hamolsky M. W., Stein M., Freedberg A. S.: The Thyroid Hormone-Plasma Complex in Man. II. A New In Vitro Method for Study of »Uptake« of Labeled Hormonal Compounds by Human Erythrocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 17: 33—44, 1957.
2. Herbert V., Gottlieb C. W., Lau K. S., Silver S.: Adsorption of I¹³¹-triiodothyronine (T₃) from

Serum by Charcoal as an in Vitro Test of Thyroid Function. *J. Lab. Clin. Med.* 66: 814—821, 1965.

3. Braverman L. E., Foster A. E., Mead L. W.: The Charcoal T_3 Ratio, An in Vitro Test of Thyroid Function. *JAMA* 199: 469—472, 1967.

4. Irvine W. J., Standeven R. M.: Serum Triiodothyronine Uptake Using Coated Charcoal in the Assessment of Thyroid Function. *J. Endocr.* 41: 31—40, 1968.

5. Mitchell M. L., Harden A. B., O'Rourke M. E.: The in Vitro Resin Sponge Uptake of Triiodothyronine- I^{131} from Serum in Thyroid Disease and in Pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 20: 1474—1483, 1960.

6. Sterling K., Tabachnick M.: Resin Uptake of I^{131} -triiodothyronine as a Test of Thyroid Function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 21: 456—464, 1961.

7. Goolden A. W. G., Gartside J. M., Osorio C.: An Evaluation of the I^{131} -triiodothyronine Resin Sponge Test. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25: 127—133, 1965.

8. Gimlette T. M. D.: Use of Sephadex Column Chromatography in the Assessment of Thyroid Status. *J. Clin. Path.* 20: 170—174, 1967.

9. Rolleri E., Buzzigoli G., Plassio G.: Serum Triiodothyronine in the Assessment of Thyroid Function. *J. Nucl. Med.* 13: 893—898, 1972.

10. Solomon D. H., Benotti J., DeGroot L. J., Greer M. A., Pileggi V. J., Pittman J. A., Robbins J., Selenkow H. A.: A Nomenclature for Tests of Thyroid Hormones in Serum: Report of a Committee of the American Thyroid Association. *J. Clin. Endocrinol.* 34: 884—890, 1972.

11. McGowan G. K.: Nomenclature. *J. Clin. Path.* 28: 207—210, 1975.

12. Osorio C., Jackson D. J., Gartside J. M., Goolden A. W. G.: The Assessment of Free Thyroxine in Plasma. *J. Clin. Sci.* 23: 525—530, 1962.

13. Gregurić N., osobno saopćenje.

14. Daniels D. L., Henry H. W.: Selective Performance of the T_3 Uptake: A Practical Approach to Thyroid Function Studies. *Concise Communication. J. Nucl. Med.* 22: 606—609, 1981.

Zahvala — Autori zahvaljuju inž. N. Gregurić za izvršeno testiranje i pokusnu primjenu metode i dr M. Vlatkoviću na kritičkim primjedbama i korisnoj diskusiji.

Andresa autora: Željko Kušter, Zavod za nuklearnu medicinu KBC i Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Rebro, Kišpatičeva 12, 41000 Zagreb.

**ZAŠTITNO DEJSTVO HLAĐENJA NA RAZVOJ KLICE TREĆEG MOLARA
PACOVA OZRAČENIH VISOKIM DOZAMA X-ZRAKA**

THE PROTECTIVE EFFECT OF DEEP HYPOTHERMIA ON THE DEVELOPMENT
OF THE THIRD MOLAR IN RATS IRRADIATED WITH HIGH DOSES OF X-RAYS

Demajo M., Sedlecki-Gvozdinović S., Karadjov O., Milovanović O.

Abstract — The head region of 8-days-old rats was irradiated with 9,6 Gy of X-rays. One group of animals was irradiated under conditions of normal body temperature. The second group was irradiated during the state of deep hypothermia, while the third and fourth group were normal controls of which one group was subjected to deep hypothermia. Radiography of the lower jaws on the 18. day after head irradiation revealed that in all animals irradiated under normal body temperature, the third molar was absent and there was a lag in the development of the second and first molar. Irradiating the animals during the state of deep hypothermia enabled all three molars to develop almost completely in relation to the normal non-irradiated controls. Deep hypothermia by itself did not show any effect on tooth development.

UDC: 616.314.7-007.23:616-009.634+616-001.26

Key words: hypothermia, radiation effects, molar-growth and development rats

Orig. sc. paper

Radiol. Jugosl. 19(4) 329—332, 1985

Uvod — Ranija istraživanja na pacovima su pokazala da se ozračivanjem životinja bilo X ili gama-zracima izazivaju poremećaji u razvoju molara (10). Step en oštećenja zuba zavisi od starosti životinja u vreme ozračivanja i primljene doze (7). English (4) je pokazao da pri lokalnom ozračivanju regiona glave pacova starih 21 dan sa 1500 R X-zraka, dolazi do oštećenja fiziološki aktivnih odontogenih ćelija, što izaziva privremeni zastoj u razvoju zuba. Slični efekti se dobijaju ozračivanjem regiona glave pacova starih 21 i 40 dana frakcionisanim dozama X-zraka (6).

S obzirom na veliku primenu X-zraka u dijagnostičke i terapeutske svrhe u humanoj medicini i stomatologiji, ispitivanja zaštitnih efekata zaslužuju posebnu pažnju. U našim sadašnjim ispitivanjima mi smo proučavali zaštitno dejstvo duboke hipotermije na razvoj molara pacova čija je glava ozračena jednokratno visokom dozom X-

zraka, kada su bili stari 8 dana. Visoku dozu od 9,6 Gy X-zraka izabrali smo zato što ona daje izrazit efekat na razvoj zuba i namera nam je bila da vidimo koliko na taj izraziti efekat ispoljava svoje zaštitno dejstvo duboka hipotermija.

Materijal i metode — Region glave 32 ženke pacova Wistar soja starih 8 dana ozračen je jednokratnom dozom od 9,6 Gy X-zraka Philips-ovim rendgen aparatom pod sledećim uslovima: 200 KV, 16 mA, FOO 42 cm, filter 1,0 mm Al, brzina doze 0,7869 Gy/min. Tela ozračenih životinja bila su zaštićena olovnom štitom debljine 5 mm koji je dopirao do iza ušiju. Grupa od 18 životinja ozračena je u stanju normalne telesne temperature i istovremeno anestezirana Kemithal-om (thialbarbitone sodium) 10 mg/100 g telesne težine. Druga grupa od 14 životinja u trenutku ozračivanja bila je u stanju duboke hipotermije. Treća grupa od 8

životinja u stanju postignute duboke hipotermije nije ozračena i četvrta grupa od 10 životinja odgovarajuće starosti služile su kao normalne kontrole. Hipotermija je postignuta hlađenjem životinja u zatvorenoj staklenoj tegli zapremine 125 cm³, pri temperaturi od -4° C u trajanju od 30 minuta. Izmerena telesna temperatura ohlađene životinje u momentu ozračivanja bila je 5,96 ± 0,46° C (±SEM, n = 10). Ova metoda za postizanje hipotermije slična je onoj koju je opisao Andjus (1). Telesna temperatura životinja je merena uvlačenjem termopara tipa hrom-alumel kroz analni otvor a rezultat u voltima je registrovan na Hawlett-Packard-ovom multimetru tipa 3490 A, z zatim je vrednost u stepenima očitavana sa odgovarajućih tablica. Nije zabeležen nijedan slučaj smrtnosti niti kod životinja ozračenih u normalnim temperaturnim uslovima niti kod životinja ozračenih u uslovima duboke hipotermije.

Životinje su držane pod konstantnom temperaturom i pravilnim dnevno-noćnim režimom i dopunski hranjene mlekom i hlebom.

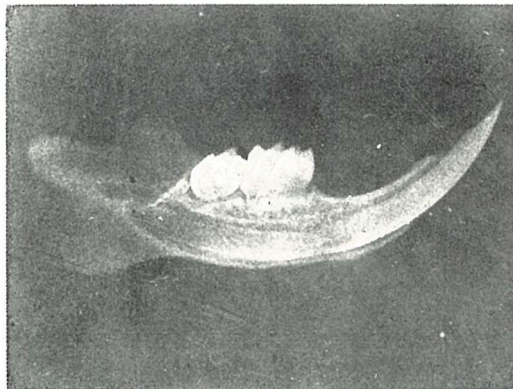
Pošto su životinje žrtvovane 18 dana nakon ozračivanja, njihove donje vilice su očišćene od mekog tkiva i radiografski snimane pomoću Siemens-ovog zubarskog aparata pod sledećim uslovima: 220 V, 50 do 100 Hz, 60 KW, 10 mA. Ekspozicija je trajala 0,5 s, a objekat je bio udaljen 1 cm.

Rezultati — Odsustvo trećeg molara i zastojanje u razvoju krunice i korena drugog i prvog molara je očigledno kod svih životinja žrtvovanih 18 dana posle ozračivanja sa 9,6 Gy (slika 1). Treći molar u svih životinja koje su bile u dubokoj hipotermiji za vreme ozračivanja nastavlja da raste sledećih 18 dana. Krunica trećeg molara hlađenih-ozračenih životinja se formira i dobija gleđ, ali je u odnosu na krunicu trećeg molara kontrolnih životinja u zastoju (slika 2, 3).

Korenovi prvog i drugog molara su u ozračenih životinja slabije diferencirani, dok su u hlađenih-ozračenih životinja bolje diferencirani. U poređenju sa kontrolnim životinjama, razvoj korenova prvog i drugog molara zaostaje u obe ove eksperimentalne

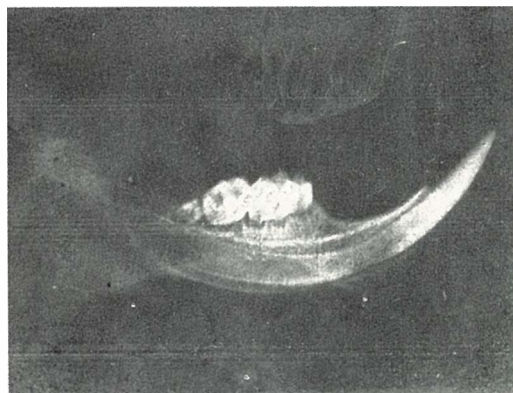
grupe, s tim što je kod nehlađenih-ozračenih ta razlika izražena u većoj meri nego u hlađenih-ozračenih životinja (slika 1, 2, 3).

Životinje koje su podvrgnute dubokoj hipotermiji 8. dana starosti a nisu ozračene praćene su kao i prethodne dve eksperimentalne grupe do 26. dana starosti. Nisu



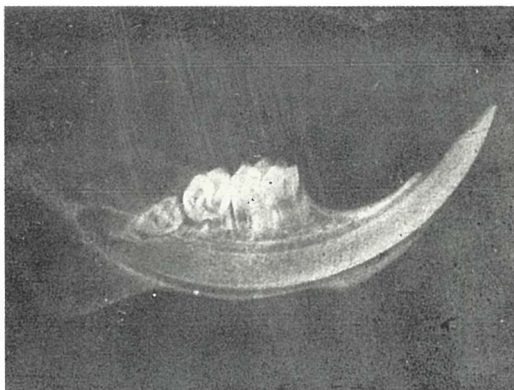
Slika 1 — Radiografija vilice pacova 18 dana nakon ozračivanja. Klica trećeg molara nije razvijena, koreni drugog i prvog molara nisu potpuno razvijeni. Uveličanje × 4,8

Fig. 1 — Radiograph of the rat jaw 18 days after irradiation. Germ of the third molar is not developed; the roots of second and first molar are not fully formed. Magnification × 4,8



Slika 2 — Radiografija vilice pacova 18 dana nakon ozračivanja a štice dubokom hipotermijom. Krunica trećeg molara je u fazi formiranja; koreni drugog i prvog molara formirani. Uveličanje × 4,8

Fig. 2 — Radiograph of rat jaw 18 days after irradiation under protection by deep hypothermia. Crown of the third molar is in the process of formation; roots of the second and first molar formed. Magnification × 4,8



Slika 3. Radiografija vilice neozračenog pacova-kontrole. Uveličanje $\times 4,8$

Fig. 3 — Radiograph of jaw from non-irradiated rat-control. Magnification $\times 4,8$

primećene nikakve promene u razvoju zuba u poređenju sa normalnim kontrolama.

Diskusija — Rezultati niza istraživanja (4, 6, 7) su pokazali da visoke doze X ili gama-zraka imaju štetno dejstvo na razvoj zuba ozračenih glodara starijih od 21 dan. Mi smo se odlučili da ozračimo 8 dana stare pacove pošto je u to vreme klica trećeg molara u fazi histodiferencijacije, dok su drugi i prvi molar u fazi formiranja krunice (8). Prema istim autorima, najosteljivija faza u toku razvoja zuba je za vreme sekrecije organske materije i histodiferencijacije ćelija. Analizirajući rezultate naših eksperimenata nakon ozračivanja glave 8 dana starih pacova sa 9,6 Gy X-zraka, vidi se potpun zastoj u razvoju trećeg molara i usporen rast drugog i prvog molara. S obzirom na činjenicu da snižavanje telesne temperature smanjuje osetljivost prema zračenju (2, 5, 9), mi smo primenili duboku hipotermiju na životinje u trenutku ozračivanja da bi smo videli do kojeg stepena hipotermija može da ispolji svoje zaštitno dejstvo na razvoj molara ozračenih jednokratno dozom od 9,6 Gy X-zraka. Prosečna telesna temperatura životinja u dubokoj hipotermiji bila je $5,96 \pm 0,46^\circ \text{C}$ ($\pm \text{SEM}$, $n = 10$) a ova vrednost telesne temperature je bila slična vrednosti objavljenoj u Storer-ovom radu (9) koji je pokazao da se povećava stepen preživljavanja infantilnih miševa koji su ozračeni X-zracima a bili šticeeni hipotermi-

jom. S obzirom na činjenicu da duboku hipotermiju koju smo mi primenili, prati i hipoksija, ovo zaštitno dejstvo nemožemo pripisati isključivo hipotermiji već udruženom delovanju oba ova agensa (3).

Duboka hipotermija kao zaštitni agens primenjena kratkotrajno, onoliko koliko je bilo potrebno da se održi dok traje ozračivanje životinje, nije ostavila nikakve posledice za razvoj zuba. Korenovi i krunice prvog i drugog molara su normalno razvijeni a i razvoj trećeg molara ne zaostaje u odnosu na normalne kontrole.

Zaključak — Doza od 9,6 Gy X-zraka usmerena na region glave pacova starih 8 dana, potpuno zaustavlja rast trećeg molara koji je u vreme ozračivanja bio u fazi histodiferencijacije ameloblasta, a drugi i prvi molar zaostaju u razvoju.

Duboka hipotermija, praćena anoksijom, u kojoj su životinje bile za vreme ozračivanja sa 9,6 Gy X-zraka, ima izrazito zaštitno dejstvo na razvoj trećeg molara. Zaštitno dejstvo duboke hipotermije i anoksije ogledalo se i u nesmetanom razvoju drugog i prvog molara donje vilice u svih ozračenih životinja.

Sama duboka hipotermija, primenjena kratkotrajno 8. dana po rođenju, nema nikakvog štetnog uticaja na razvoj zuba.

Sažetak

Region glave 8 dana starih pacova bio je ozračen sa 9,6 Gy X-zraka. Jedna grupa životinja je ozračena pod uslovima normalne telesne temperature. Druga grupa životinja je bila ozračena u stanju duboke hipotermije, dok su treću i četvrtu grupu predstavljale nezraćene kontrole od kojih je jedna bila podvrgnuta dubokoj hipotermiji. Radiografijom donje vilice izvršenom 18. dana nakon ozračivanja, pokazalo se da je u svih životina ozračenih pod uslovima normalne telesne temperature treći molar bio odsutan, a drugi i prvi molar su zaostali u razvoju. Ozračivanje životinja u stanju duboke hipotermije, omogućilo je da se sva tri molara skoro potpuno normalno razvijaju u odnosu na normalne nezraćene kontrole. Sama duboka hipotermija nije imala nikakvog štetnog uticaja na razvoj zuba.

Literatura

1. Andjus R. K., Smith A. U.: Reanimation of adult rats from body temperature between 0 and 1° C. *J. Physiol.* 128: 446—472, 1955.
2. Baclesse F., Marois M.: Sur la radiosensibilité du rat adulte en hypothermie. *C. R. Acad. Sci.* 238: 1926—1928, 1954.
3. Casarett A. P.: *Radiation Biology*. Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1968 (226—231).
4. English J. A., Schlack G. A., Ellinger F.: Oral manifestation of ionizing radiation. II Effect of 200 V X-ray on rat incisor teeth when administered locally to the head in the 1500 R dose range. *J. Dent. Res.* 33: 377—388, 1954.
5. Hajduković S., Herve A., Vidović V.: Diminution de sensibilité du rat adulte en hypothermie profonde. *Experientia* 10: 343—344, 1954.
6. Markitziu A., Horn Y., Ulmanský M.: Effect of single versus fractionated doses of X-radiation on developing molar in rats. *J. Dent. Res.* 53: 637—640, 1974.
7. Pearson A. E., Phelps T. A.: Radiation effects on mouse incisor teeth following whole-body doses up to 16 Gray. *Int. J. Radiat. Biol.* 39: 409—417, 1981.
8. Schour I., Massler M.: *The teeth U: The rat in laboratory investigation* (Farries J. E., Griffith Q. J., ed.), J. B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1949 (104—165).
9. Storer J. B., Hempelmann L.: Hypothermia and increased survival rate of infant mice irradiated by X-rays. *Amer. J. Physiol.* 171: 341—348, 1952.
10. Upton C. A., Buffet R. F., Furth J., Doherty D. G.: Radiation induced "dental death" in mice. *Radiat. Res.* 8: 475—479, 1958.

Adresa autora: Miroslav Demajo, Institut »Boris Kidrič« — Vinča, OOUR 090, P. F. 522, 11001 Beograd.

19. GODIŠNJI SASTANAK EVROPSKOG DRUŠTVA ZA RADIJACIJU BIOLOGIJU

Prag, 26—30. kolovoza 1985

Na ovom kongresu u Pragu (Čehoslovačka) okupilo se 380 znanstvenika iz 26 država Evrope, te iz Vietnama i Kanade. Referati su bili prezentirani u obliku kratkih usmenih izlaganja i postera u paralelnim sekcijama. Bilo je održano i jedno plenarno predavanje i nekoliko polsatnih izlaganja pozvanih predavača unutar pojedinih sekcija.

Rad se odvijao u osam sekcija:

1. Oštećenja DNA i njihova reparacija I—III
2. Patofiziologija radijacijskih oštećenja I—III
3. Radijacijska hematologija
4. Modifikacija djelovana zračenja I—II
5. Dozimetrija, LET (zračenja raznih energija), RBE (relativna biološka efikasnost) I—II
6. Zračenje tumora I—III
7. Kemijska radioprotekcija
8. Učinci niskih doza

Zadnjeg dana skupa održao se i posebni simpozij pod naslovom: Kasni efekti zračenja.

Specifičnost ovog skupa bilo je vrlo brojno sudjelovanje znanstvenika iz Sovjetskog Saveza, Čehoslovačke i ostalih socijalističkih zemalja. To je dalo priliku da se stekne uvid u vrlo opsežnu aktivnost koja se odvija na području radiobiologije u ovim zemljama, o čemu se nedovoljno zna, zbog neadekvatnog publiciranja takvih radova u svjetski arfirmiranim časopisima, te neredovitog sudjelovanja znanstvenika ovih zemalja na međunarodnim skupovima. Čak i na ovom kongresu u Pragu bilo je dosta otkaza već najavljenih radova autora iz Sovjetskog Saveza i nekih drugih zemalja.

U ovom izvještaju navodim određeni broj radova iz različitih područja radiobiologije, za koje smatram da su posebno zanimljivi.

Rješavanje problema radiorezistentnosti hipoksičnih frakcija u tumoru i dalje zaokuplja pažnju mnogih istraživača. Bilo je nekoliko važnih doprinosa:

Nias (Velika Britanija) govorio je o efektu hipotermije, koja se inducira u eksperimentalnih životinja, posebno miševa, uslijed primjene anestezijske ili dodavanja nekih kemijskih agensa, npr. radiosenzitizatora mizonidazola. Miševi imaju relativno slabo djelotvorne termoregulacijske mehanizme, te im tjelesna temperatura može pasti na 31° C nakon anestezije, odnosno na 33° C nakon dodavanja mizonidazola. Za vrijeme ovog privremenog perioda hipotermija dolazi do značajne redukcije metaboličke aktivnosti. To se sigurno dešava i u proporciji radiorezistentnih hipoksičnih stanica u tumoru. Ukoliko se radiosenzitizatori hipoksičnih stanica testiraju na miševima (što je čest slučaj), izazivajući hipotermiju može pridoneti učinku radiosenzitizacije u iznosu koji je aditivan na osnovni

radijacijsko-kemijski mehanizam, koji se ustvari ispituje. Do takve hipotermije međutim ne dolazi prilikom kliničke terapije, što znači da bi procjena efekata na osnovi rezultata s miševima dovela do precjenjivanja stvarnog učinka radiosenzitizacije. To je možda i jedno od mogućih objašnjenja za činjenicu da radiosenzitizatori kao što je mizonidazol, koji su pokazali obećavajuće rezultate na laboratorijskim životinjama, nisu u klinici dali očekivane rezultate.

Skupina sovjetskih istraživača (Pelevina i sur.) iznjela je podatke opsežnih polarografskih ispitivanja koncentracija kisika u raznim tipovima tumora različitih veličina. Ustanovili su da postoje vrlo velike varijacije u stupnju oksigenacije, a koncentracija kisika se općenito smanjuje tijekom rasta tumora, i pada s porastom udaljenosti od periferije tumora. Ovi su autori međutim ustvrdili da radiorezistentnost pojedinih frakcija tumora ne korelira sa stupnjem oksigenacije.

Siracka i Revesz (ČSSR i Švedska) diskutirali su o značaju vaskularizacije tumora za radioterapiju uz upotrebu hipoksičnih radiosenzitizatora. Analizom sastava tkiva većeg broja tumora grlića maternice pokazali su da postoje velike razlike u stupnju gustoće krvnih sudova između pojedinih tumora, kao i unutar samog tumora. Autori ističu potrebu kategorizacije pojedinih tumora u smislu stupnja njihove vaskularizacije, što bi omogućilo selekciju odgovarajućih slučajeva za radioterapiju uz primjenu hipoksičnog radiosenzitizatora. Samo slabo vaskularizirani tumori bili bi kandidati za ovakvu kombiniranu radioterapiju. Autori predlažu da se ulože dodatni napor za razvoj tehnika koje bi omogućile rutinske procedure određivanja stupnja vaskularizacije tumora kod većine pacijenata.

Chaplin (Kanada) je upotrebom aparature za elektronsko odjeljivanje frakcija stanica (flow cytometry) ispitivao karakteristike Lewisovog plućnog karcinoma kod miševa. Prema njegovim rezultatima, tumorske stanice u stanju akutne hipoksije predstavljaju veći problem za radioterapiju nego kronično hipoksične stanice.

Radiorezistentnost hipoksičnih stanica povezana je i s ulogom endogenih sulfhidrilnih spojeva (posebno glutationa). Tako su Frankenberg i sur. (SR Njemačka) pokazali da mutanti stanica kvasca s reduciranim sadržajem glutationa imaju smanjenu ovisnost radiosenzitivnosti o koncentraciji kisika. Čini se da je uzrok ovoj pojavi činjenica da ove stanice teže popravljaju dvostruke lomove u DNA inducirane zračenjem u aerobnim uvjetima, od istih oštećenja DNA induciranih u hipoksičnim uvjetima. Kod stanica kvasca divljeg tipa situacija je obrnuta; dvostruki lomovi DNA inducirani u aerobnim uvjetima repariraju se nešto lakše od onih induciranih u hipoksiji.

Edgren (Švedska) radila je s mutantima humanih fibroblasta sa smanjenim sadržajem endogenog glutationa i uspoređivala njihovu radiosenzitivnost s onom od normalnih humanih fibroblasta. Pri tome se koristila radioprotektorom ditiotreitolum, koji ima svojstvo otklanjanja

OH⁻ radikala (scavenger) induciranih zračenjem u aerobnim i u anoksičnim uvjetima, ali u anoksičnim uvjetima također je i donor H⁻ radikala. Zbog toga je ovaj protektor djelotvorniji u hipoksičnim uvjetima, a pri tome je pružao veću zaštitu stanicama deficitarnim na glutatone.

Vos (Nizozemska) se poslužio butioninsulfoksidom (BSO) da bi reducirao intracelularni sadržaj glutatona u HeLa stanicama. Ovaj tretman senzitivizirao je mnogo jače stanice ozračene u hipoksiji (od onih ozračenih u aerobnim uvjetima). Ovu pojačanu radiosenzitivnost autor je anulirao dodavanjem metilnog ili etilnog estera glutatona, dok sam glutatone nije dao povoljan efekt. Još veći protektivni učinak u BSO-tretiranim stanicama postignut je dodavanjem cisteamina. Autor je pokazao da ovaj spoj ne potiče porast sadržaja glutatona u stanici, te bi ovakav učinak mogao nastati neposrednim djelovanjem povišenih koncentracija samoq cisteamina u stanicama.

Biološka važnost određenih oštećenja DNA izazvanih zračenjem i način njihove reparacije izaziva i dalje veliku pozornost. I na ovom skupu bilo je nekoliko zanimljivih doprinosa:

Dosad se smatralo da se kinetika reparacije lomova u DNA ozračenih stanica sisavaca dijeli na dvije komponente, početnu fazu brze reparacije lomova i kasniju fazu sporije kinetike reparacije. Prva se faza tumačila popravkom jednostrukih, a druga popravkom dvostrukih lomova u DNA. Međutim Dikomey i Franzke (SR Njemačka) pokazali su da se ova prva faza reparacije sastoji u stvari iz dvije komponente, s $T_{1/2}$ od 2,3 minute i 15 minuta. Čini se da određena klasa lezija u DNA izazvanih zračenjem, vjerojatno oštećenja baza, kasnije se pretvara u lomove u lancu DNA, koji se zatim pravičinju kinetikom $T_{1/2}$ od 15 minuta.

Kiefer (SR Njemačka) diskutirao je o uzrocima smanjenja RBE (relativne biološke efikasnosti) kod zračenja vrlo velikog LET (linearnog transfera energije), tj. od preko 500 KeV/μm. Pažljivom analizom ustanovio je da stanice kvasca ili kineskog hrčka ozračene teškim ionima ne uqibaju prolaskom samo jedne partikule kroz staničnu jezgru, što sugerira da je smanjenje RBE (posljedica zasićenja na molekularnoj razini («molecular overkill»), a ne posljedica zasićenja na celularnoj razini (cellular overkill»), kao što se dosad smatralo. Lezije koje nastaju zračenjem teškim ionima mogu se popraviti, a vjerojatnost da dođe do popravka funkcija je međusobne blizine prvobitnih nastalih oštećenja.

Pohlit i Krämer (SR Njemačka) ispitivali su kinetiku popravka i neuspjelog pokušaja popravka (repair i misrepair) potencijalno letalnih oštećenja izazvanih zračenjem tumorskih stanica. Koristili su se tehnikom mjerenja preživljenja stanica, te ispitivanjem nastajanja tzv. mikronukleusa u individualnim stanicama. Autori su razvili poseban teoretski model popravka, koji predpostavlja produkciju ireparabilnih i reparabilnih lezija razdijeljenih u individualnim stanicama pravilnošću Poissonove distribucije. Rezultati kal-

kulacija bazirani na ovom modelu u suglasnosti su s eksperimentalnim podacima ako se predpostavi da postoji konstantna brzina reparacije, i da je neuspjeli pokušaj popravka proporcionalan kvadratu broja lezija nastalih u pojedinim stanicama. Autori zaključuju da je osnovni izvor neuspjelog pokušaja popravka pogrešno spajanje dvostrukih lomova u DNA.

Bilo je dosta radova koji su se bavili indukcijom kromozomskih oštećenja ili mutacija nakon zračenja. Istakao bih rad Cromptona i sur. (SR Njemačka) koji su demonstrirali postojanje značajno povećane indukcije mutacija u V79 stanicama kineskog hrčka nakon izlaqanja gama zračenju vrlo male brzine doza (8 i 5 mG/sat). Tako je kod 8 mGy/sat frekvencija mutacija za određenu apsorbiranu dozu bila čak 4 puta veća od one nakon 84 Gy/sat. Iz dosadašnjih radova drugih autora poznata je pojava da se redukcijom brzine doza na vrijednosti ispod 50 MGy/sat postiže smanjenje frekvencije mutacija, vjerojatno zbog omogućavanja reparacije subletalnih oštećenja; to su potvrdili i Crompton i sur. Međutim dosad se nije išlo na ispitivanje učinka još više reducirane brzine doza, i ovi rezultati predstavljaju neočekivanu novost i uzrok za zabrinutost. Autori argumentiraju da se ovu pojavu ne može pripisati redistribuciji stanica unutar staničnog ciklusa, niti indukciji tzv. »error-prone« reparacije (popravak sklon greški) ili smanjenju »error-free« reparacije (popravak bez greške).

Bilo je dosta radova koji su se bavili problemima radijacijske hematologije. Naročito se dosta govorilo o upotrebi raznih tzv. humoralnih činitelja, koji potiču oporavak hematopoetskog tkiva nakon zračenja. Zanimljiv je bio npr. rad Turdijeva i Usmanova (Sovjetski Savez), koji su postigli vrlo dobre rezultate upotrebom ekstrakta slezene centralnoazijske kornjače (Testudo horsfieldi). Tako se sastav stanica koštane srži miševa ozračenih letalnim dozama normalizirao u roku od 8 dana nakon injiciranja ekstrakta, a preživljenje se od 4,2 % popravilo na 71,2 %. Autori su ispitivali ekstrakt pomoću qel filtracije i odvojili frakciju koju su nazvali proteinski stimulator hematopoeze. Dalinjim radom uspjeli su pročititi ovaj protein i odrediti mu molekularnu masu, a zatim ga ponovo testirati na aktivnosti stvaranja kolonija hematopoetskih stanica.

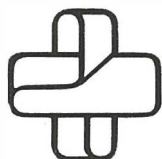
Problemu daljeg razvoja kliničke radioterapije bilo je posvećeno dosta zanimljivih diskusija. Merkele (DR Njemačka) govorio je o potrebi razvoja u smjeru individualizirane terapije za svakog pacijenta, što je sada opće prihvaćen koncept, jer obećava bitan napredak u liječenju tumorskih bolesti. Poznato je da individualnost raka postoji na razinama organa, tkiva, stanice, te odnosa tumor—domaćin. Već dosadašnji napredak u znanju na području biologije humanih tumorskih stanica omogućuje da se krene dalje od standardne TNM klasifikacije i histološkog tipiziranja. Saznanja na području stanične kinetike i sličnih parametara mogla bi omogućiti uvjete za izabiranje optimalnih načina frakcio-

niranja zračenja za svakog pacijenta. S druge strane, novorazvijene tehnike zornog ocrtavanja (imaging) tumora i tkiva daju već mogućnost da se prate promjene u značajkama tumora tijekom radioterapije. Te bi tehnike omogućile npr. precizniju definiciju volumena koji treba zračiti, a svako sužavanje ozračenog volumena dozvoljava povećanje totalne doze na tumor. Ovaj prilaz bi u prvoj fazi zahtjevao simultanu primjenu velikog broja novih, u pravilu vrlo skupih tehnika (CT, NMR i ultrazvučno skeniranje, skeniranje pomoću radioizotopa i drugo), da bi se tek kasnije odlučilo koje kombinacije samo nekih od novih tehnika bi bile dovoljne da se dobije kompletna slika za pojedinog pacijenta.

Na ovom sam skupu sudjelovao usmenim referatom, pod naslovom »The role of intrinsic, intracellular and extracellular factors in repair of potentially lethal damage: A possible mechanism for variations in radiosensitivity in vivo« (Korbelik M., Škrk J., Suhar A., Schauer P., Petrović D., Turk V). Sažetak ovog rada bit će, zajedno s ostalim sažetcima s ovog kongresa, publiciran u časopisu International Journal for Radiation Biology.

Organizacija samog skupa bila je zadovoljavajuća, iako ne toliko dobra kao u prošloodišnjem sastanku u Švicarskoj.

Dr. Mladen Korbelik



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

AMIPAQUE®

METRIZAMID

RENTGENSKO KONTRASTNO SREDSTVO ZA SUBARAHNOIDALNO PODRUČJE

Indikacijsko područje

LUMBALNA MIJELOGRAFIJA

TORAKALNA MIJELOGRAFIJA

CERVIKALNA MIJELOGRAFIJA

VENTRIKULOGRAFIJA

Pakovanje

kutija od 5 kompleta sadrži

- bočice sa 3,75 g. suve substance metrizamida
i bočice sa 20 ml sredstva za topljenje
(natriumbikarbonat otopina 50 ppm)

Kutija od 5 kompleta sadrži

- bočice sa 6,75 g. suve substance metrizamida
i bočice sa 20 ml sredstva za topljenje
(natrium bikarbonat otopina 50 ppm)



CILAG-CHEMIE AG · 8201 Schaffhausen/Schweiz

Zastupništvo za Jugoslaviju:
AGROPROGRES — Ljubljana, Kardeljeva cesta 16
Telefon: 061/219 122

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 šaljemo literaturu.

Potpune informacije sadržava stručni prospekt



Heinrich Mack Nachf.
Chem.-pharm. Fabrik
7918 Illertissen/Bayern
B. R. Deutschland



NYEGAARD
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

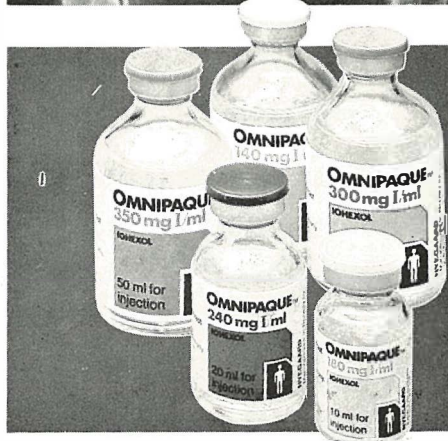
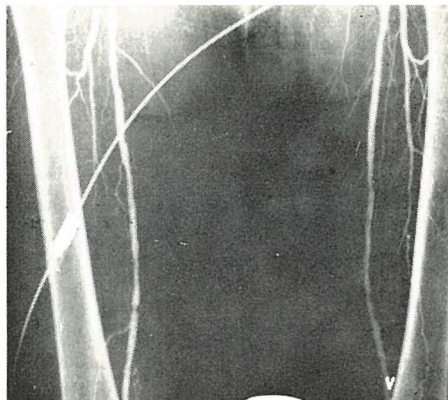
nikakvi ili klinički beznačajni učinci na
hemodinamičke i kardiovaskularne
parametre

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.

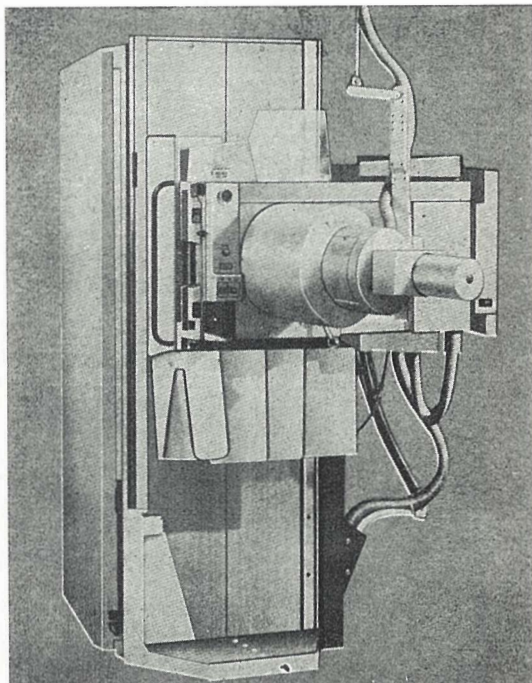
SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U RADIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI

Proizvođač Nyegaard & Co. 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.

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.

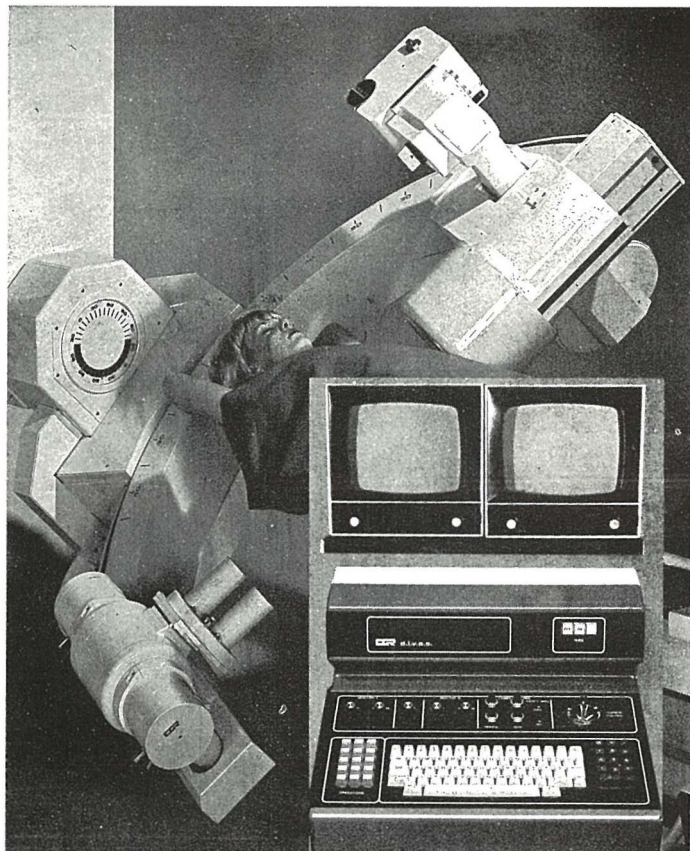
UNDISTAT 3 se može isporučiti i kao tele-stativ sa jednim ili dva rendgen zračnika, sa stubnim ili plafonskim stativom za nošenje rendgen zračnika.

ELEKTRONSKA INDUSTRIJA
FABRIKA RENDGEN APARATA — NIŠ
JUGOSLAVIJA

D. I. V. A. S.

DIGITALNI INTRAVENSKI ANGIOGRAFSKI SISTEM

sa dijagnostičkim rentgenskim aparatom
ARCOMAX-M/N



D. I. V. A. S.

najsuvremeniji
sistem
za
digitalno
prikupljanje,
pohranjivanje,
prikazivanje
i
obradu
slika
u
radiologiji

CGR

CGR KOCH & STERZEL · ESSEN
SR Njemačka

Generaini zastupnik:

FERIMPORT, Inozemna zastupstva, Zagreb, Praška 2/II
Tel.: 041/424 498

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

Za potrebe fotomikrografiranja:

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

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 snimanja u kolor tehnici kolor-negativ film
EFKECOLOR i EFKECHROME

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

fotokemika®

TVORNICA FILMOVA I FOTO-PAPIRA
ZAGREB, HONDLOVA 2

**Dragocen prispevek
k radioimunološki
laboratorijski diagnostiki**

HGH-RIA

**radioimunsko
določanje
človekovih rastnih hormonov
v serumu**

FSH-RIA

**radioimunsko
določanje
folikulostimulativnih
hormonov v serumu**

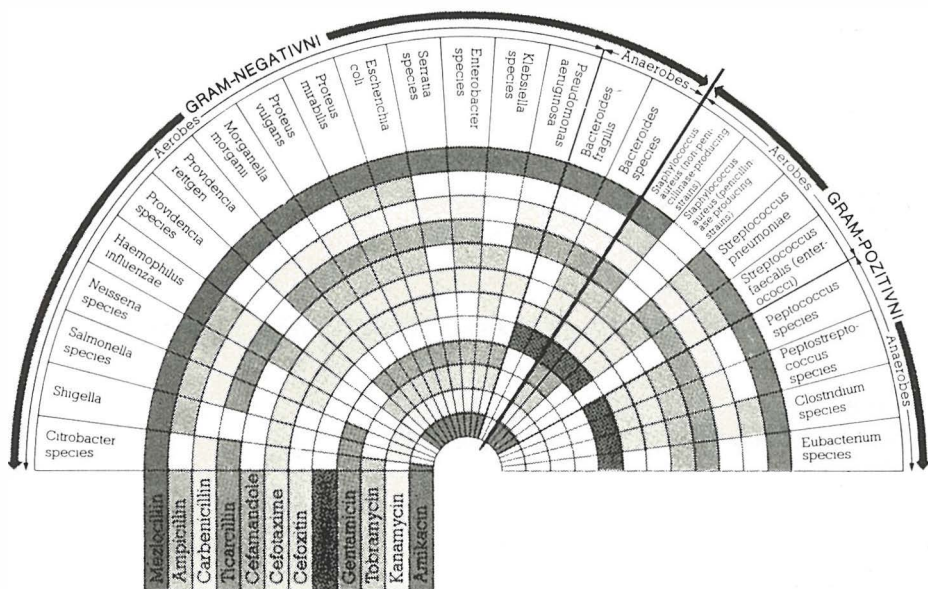
**enostavno
hitro
učinkovito**



isocommerz

GmbH · notranje in zunanjetrgovinsko podjetje
z radioaktivnimi in stabilnimi izotopi
DDR — 1115 Berlin, Lindenberger Weg 70
Nemška demokratična republika

Baypen[®] mezlocilin



ACILUREIDO PENICILIN koji se odlikuje:

- visokom djelotvornošću i proširenim spektrom djelovanja
- osobito dobrim djelovanjem na anaerobe i na tzv. problematične klice (klebsiela-enterobakter-seracija)
- odličnim odnosom doza/djelovanje
- dobrom podnošljivošću
- sinergističkim efektom u kombinaciji s aminoglikozidnim antibioticima
- visokim kliničkim uspjehom.

SASTAV: 1,074 g mezlocilin-natrija. 1 H₂O kao suha supstancija sadrži 1,0 g mezlocilina.

INDIKACIJE: sistemske i/ili lokalne infekcije, uključivo miješane infekcije koje su izazvane gram-negativnim ili gram-pozitivnim aerobnim ili anaerobnim uzročnicima.

KONTRAINDIKACIJE: Preosjetljivost na penicilin. Kod preosjetljivosti na druge beta-laktamske antibiotike, npr. na cefalosporine, treba paziti na moguću unakrštenu alergiju.

OGRANIČENJA U PRIMJENI: U bolesnika s alergijskom dijatezom općenito je potreban oprez pri parenteralnoj primjeni penicilina, jer u njih valja računati sa češćim reakcijama preosjetljivosti. U skladu s općim smjernicama za primjenu lijekova u trudnoći trebalo bi radi opreza postavljati indikaciju za primjenu vrlo pažljivo, pogotovo u prvom trimenonu.

NUSPOJAVE: Mogu nastati: dijareja ili mekane stolice, kožne promjene (egzantem, eritem) iritacije okusa za vrijeme primjene, prolazni porast transaminaza i/ili alkalne fosfataze, nauzeja, eozinofilija, vrućica i tresavica, leukopenija.



Bayer AG Leverkusen
Zastupništvo za SFRJ
BAYER PHARMA JUGOSLAVIJA
Ljubljana

Rezultat vlastite sinteze — Krkini benzodiazepinski preparati:

APaurin* (diazepam)

dražeje, tablete, injekcije

- benzodiazepinski preparat širokog spektra

MEDAURIN* (medazepam)

kapsule

- anksiolitik izbora za liječenje somatizirane anksioznosti

LEXaurin* (bromazepam)

tablete

- siguran dnevni anksiolitik

ODIPAM* (klobazam)

tablete

- suvremeni dnevni anksiolitik

FLUZEPAM* (flurazepam)

kapsule

- benzodiazepinski hipnotik

Detaljnije informacije i literaturu možete dobiti od proizvođača.

* zaštićeno ime



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

Blokira dopaminske receptore u predjelu gornjeg gastrointestinalnog trakta i hemoreceptorskoj okidačkoj (»trigger«) zoni, ne prelazeći hematoencefalnu barijeru.

Tametil*

(domperidon)

digestivni regulator i antiemetik

Indikacije

- digestivni poremećaji koji su uzrokovani prepolaganim pražnjenjem želuca ili ezofagealnim refluksom (mučnina, povraćanje, žgaravica, podrigivanje, meteorizam, osjećaj napetosti u abdomenu, osjećaj bola u abdomenu)
- mučnina i povraćanje različite geneze

Doziranje

Digestivni poremećaji

Odrasli: 1 tableta ili 1 ml kapi 3 puta na dan pola sata prije obroka, ev. još jednom prije spavanja (po potrebi doza se može udvostručiti).

Djeca: 1 kap na 1 kg tjelesne težine 3 puta na dan, ev. još jednom prije spavanja (po potrebi doza se može udvostručiti).

Mučnina i povraćanje

Odrasli: 1—2 ampule iv. ili im. (maksimalna dnevna doza: 1 mg na 1 kg tjelesne težine)

odnosno 2 tablete ili 2 ml kapi 3 puta na dan prije obroka, ev. još jednom prije spavanja (po potrebi doza se može udvostručiti).

Djeca: 2 kapi na 1 kg tjelesne težine 3 puta na dan prije obroka, ev. još jednom prije spavanja.

Oprema

30 ili 100 tableta po 10 mg

30 ml kapi (1 ml = 28 kapi = 10 mg)

10 ampula po 2 ml (2 ml = 10 mg)

Za detaljne informacije i literaturu obratite se proizvođaču.

* zaštićeno ime



KRKA

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

NALGOL* (etomidat)

ampule

nov intravenozni anestetik (hipnotik) s kratkotrajnim djelovanjem

- osigurava brzi nastup djelovanja (do 10 sekundi)
- narkoza traje kratko i ovisi o dozi (od 3 do 8 minuta)
- buđenje i oporavak nakon narkoze su brzi i bez mamurluka
- klinički ne utječe značajno na kardiovaskularni i respiratorni sistem
- ne uzrokuje oslobađanje histamina
- posjeduje veliku terapijsku širinu
- apsolutne kontraindikacije nisu poznate

Indikacije

Uvođenje u opću anesteziju i kratkotrajna intravenozna anestezija.

Doziranje

Efektivna doza Nalgola za indukciju je od 0,2 do 0,3 mg na kg tjelesne težine. Ampula od 10 ml (2 mg/ml) obično je dovoljna za spavanje odrasle osobe od 4 do 5 minuta.

Doza se mora obavezno prilagoditi tjelesnoj težini.

Etomidat se mora polako injicirati (10 ml u jednoj minuti).

Pošto etomidat nema analgetičko djelovanje, preporučuje se primjena 1 do 2 ml Fentanylja ili odgovarajuće doze drugog analgetika 1 do 2 minute prije injiciranja etomidata.

Oprema

5 ampula po 10 ml (2 mg etomidata na ml)

Za detaljnije informacije obratite se proizvođaču.

* zaštićeno ime



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

BAKTERICIDNI KEMOTERAPEUTIK SA SNAŽNIM DJELOVANJEM
NA OBLIGATNE ANAEROBE I PROTOZOE

EFLORAN[®] (metronidazol)

iv. infuzija 500 mg

tablete 400 mg

- široki spektar djelovanja koji obuhvaća obligatne anaerobe i protozoe
- brzo baktericidno djelovanje
- djelotvoran prema anaerobima koji su rezistentni na antibiotike
- ne dovodi do rezistencije bakterija
- dobra distribucija u tkiva i tjelesne tekućine, osobito u CŽS
- u terapijskim dozama netoksičan i gotovo bez popratnih pojava
- mogućnost liječenja trihomonijaze samo jednokratnom dozom
- Krkina sinteza i tehnologija

Indikacije

- liječenje i sprečavanje anaerobnih infekcija
- ulcerozni gingivitis
- infekcije izazvane Trichomonasom u oba spola
- amebijaza
- lamblijaza

Terapiju anaerobnih infekcija obično započinjemo intravenskom aplikacijom Eflorana kao polaganom intravenskom infuzijom. Parenteralnu terapiju treba promijeniti u oralnu čim je moguće.

Osobito želimo naglasiti mogućnost jednostavnog i pouzdanog liječenja trihomonijaze samo jednokratnom dozom:

5 tableta u jednokratnoj dozi ili 2 tablete ujutro i 3 tablete uvečer.

Neophodno je istodobno liječiti oba partnera.

Oprema

10 tableta po 400 mg metronidazola

bočica od 100 ml (500 mg) metronidazola za iv. infuziju

Za detaljne informacije i literaturu obratiti se proizvođaču!

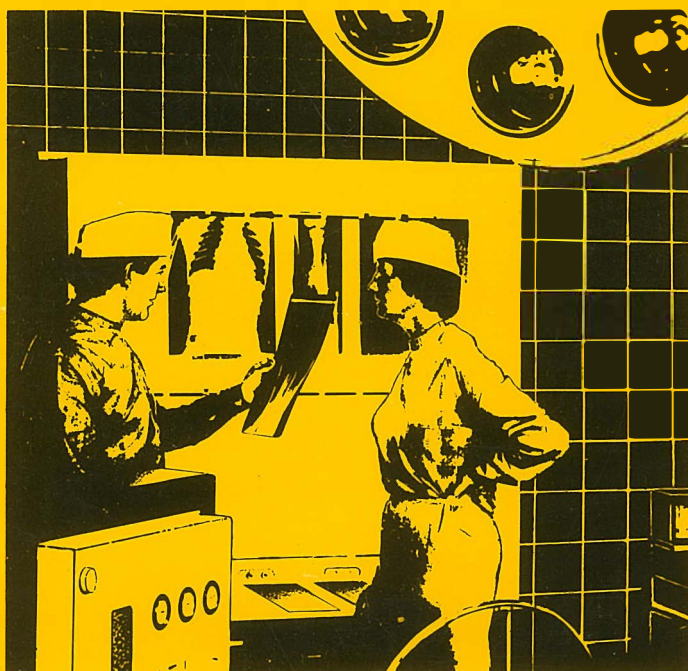


KRKA Krka, tovarna zdravil, n. sol. o., Novo mesto

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 FOTOHEMISCHE WERKE BERLIN
Preduzeće u VEB
Fotohemijском kombinatu Wolfen

OR WO

ORWO-EXPORT-IMPORT
Narodno preduzeće za spoljnu trgovinu
Nemačke Demokratske Republike