

**12. IZOBRAŽEVALNI DAN IZ ONKOLOGIJE ZA  
MEDICINSKE SESTRE**

**DIAGNOSTIKA V ONKOLOGIJI**

**ONKOLOŠKI INŠTITUT  
IJUBLJANA, 1992**

**12. IZOBRAŽEVALNI DAN IZ ONKOLOGIJE ZA  
MEDICINSKE SESTRE**

**DIAGNOSTIKA V ONKOLOGIJI**

**ONKOLOŠKI INŠTITUT  
LJUBLJANA, 1992**

CIP -Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006-07(082)

IZOBRAŽEVALNI dnevi iz onkologije za medicinske sestre (1992; Ljubljana)  
Diagnostika v onkologiji / Izobraževalni dnevi iz onkologije za medicinske  
sestre, Ljubljana, september 1992; (uredniški odbor Marina Velepič, Jožica  
Bostič-Pavlovič, Olga Koblar). - Ljubljana: Onkološki inštitut, 1993

1. Gl. stv. nasl. 2. Velepič, Marija 3. Bostič-Pavlovič, Jožica. - I. Pavlovič,  
Jožica Bostič- glej Bostič-Pavlovič, Jožica  
36250368

Po mnenju Ministrstva za kulturo št. 415 - 125/94  
mb, z dne 14.2.1994, šteje knjižica med proizvode,  
za katere se plačuje 5% davek od prometa proizvo-  
dov (Zakon o prometnem davku - UR. list RS,  
št. 4/92).

# K A Z A L O

	Stran
POMEN CITODIAGNOSTIKE V ONKOLOGIJI <i>M. Us Krašovec , M. Bizjak Schwarzbartl</i>	5
PRIPRAVA VZORCEV ZA CITOPATOLOŠKE PREISKAVE <i>I. Kirbiš Srebotnik</i>	7
KAJ LAHKO POVE PATOLOG MEDICINSKIM SESTRAM? <i>R. Golouh</i>	12
PRIPRAVA TKIVA ZA MIKROSKOPSKI PREGLED <i>A. Kljun</i>	17
NUKLEARNOMEDICINSKE PREISKAVE V ONKOLOGIJI <i>J. Šuštaršič</i>	22
DELO VIŠJE MEDICINSKE SESTRE V IZOTOPNEM LABORATORIJU <i>A. Bobnar</i>	29
ENDOSKOPIJA V DIAGNOSTIKI IN ZDRAVLJENJU RAKA PREBAVIL <i>A. Markovič</i>	39
POMEN ULTRAZVOKA V ONKOLOGIJI <i>F. Guna</i>	44



# POMEN CITODIAGNOSTIKE V ONKOLOGIJI

*Marija Us Krašovec, Marija Bizjak Schwarzbartl*

Zdravljenje maligne bolezni je pogosto zelo agresivno, zato le izjemoma pričnemo zdraviti brez mikroskopske diagnoze. Ob klasični histopatološki preiskavi tkivnega vzorca, s katero natančno ugotovimo naravo patološkega procesa, se je po drugi svetovni vojni uveljavila citodiagnostika.

Celični vzorec za citopatološko preiskavo dobimo s punkcijo tumorja s tanko iglo premera 0,7 - 0,8 mm, (aspiracijska citodiagnostika), iz različnih fizioloških ali patoloških izločkov, z odstranitvijo celic s površin sluznice idr. (eksfoliativna citodiagnostika).

Vrednosti citodiagnostike, zaradi katerih se je uveljavila predvsem v onkologiji, so:

- Vzorec za preiskavo odvezamo hitro, na enostaven način.
- Odvzem opravimo večinoma v ambulanti, le pri instrumentalnih posegih (krtačenje bronha, lumbalna punkcija idr.) je bolnika potrebno sprejeti v bolnišnico.
- Tehnična obdelava celičnega vzorca je prav tako enostavna in hitra. V nujnih primerih lahko dobimo diagnozo v manj kot eni uri.
- Ker je odvzem celičnega vzorca neinvaziven in ne pušča posledic (brazgotine), preiskavo lahko večkrat ponovimo.
- Posega, ki je potreben za odvzem vzorca, pa naj bo to z aspiracijsko biopsijo ali na kak drug način, bolniki praviloma ne odklanjajo.

---

*Naslov avtoric: prof. dr. Marija Us Krašovec, Onkološki inštitut, Ljubljana, dr. Marija Bizjak Schwarzbartl, Onkološki inštitut, Ljubljana*

Kontraindikacij, predvsem za aspiracijsko biopsijo ni, ali pasovno izjemno redke.

- Pri bolnikih, kjer je operacija kontraindicirana, lahko edinoz aspiracijsko biopsijo pridemo do morfološke diagnoze.
- Zaradi enostavnega načina odvzema materiala in enostavne tehnične obdelave metoda cenena.

Eksfoliativna citodiagnostika je pomembna predvsem kot detekcijska metoda za odkrivanje raka na vratu maternice in za sekundarno preprečevanje tega, z odkrivanjem patoloških procesov, ki so predstopnja raka. Kot diagnostično metodo pa jo uporabljamo zlasti pri pljučnem, urološkem in gastrointestinalnem karcinomu ter pri pravočasnem odkrivanju ponovitve ali razvoja že zdravljenih bolezni (sečni mehur, genitalni trakt, izlivi v serozne votline).

Aspiracijsko biopsijo uporabljamo v predoperativnem diagnostičnem postopku pri vseh tumorjih. Morfološka diagnoza ki jo s tem postopkom lahko dobimo, racionalno usmerja nadaljnji diagnostični postopek in načrtovanje zdravljenja. Pri življenjsko ogroženih bolnikih je to edina metoda, s katero pridemo do morfološke diagnoze, ker je neinvazivna, prihrani bolniku večji diagnostičen poseg v primerih, ko operacija ni možna oz. ni indicirana. Pri bolnikih, pri katerih ne pričnemo zdraviti maligne bolezni z operacijo, omogoči citopatološka preiskava hitrejši začetek zdravljenja. Pri nekaterih organih (dojka, ščitnica) so številnejši benigni patološki procesi, ki se klinično manifestirajo kot tumor ali psevdotumor. Med temi primeri aspiracijska biopsija hitreje odbere bolnike za specifično zdravljenje. Zato je ta metoda v diagnostičnem postopku indicirana kot prva preiskava pri vseh tistih bolnikih, pri katerih sumimo, da gre za maligno bolezen. Šele če z njo ne uspemo priti do diagnoze, uporabimo kirurško biopsijo.

# PRIPRAVA VZORCEV ZA CITOPATOLOŠKE PREISKAVE

*Irena Kirbiš-Srebotnik*

## UVOD

Rak je bolezen, ki zahteva specifično zdravljenje. Zdravljenje je pogosto agresivno in ima lahko neprijetne stranske učinke. Zato je med drugim, tudi zato pomembna pravilna opredelitev patološkega procesa.

Le optimalno ohranjene celične sestavine omogočajo, da postavimo pravilno diagnozo. Zato moramo pri odvzemu, transportu in obdelavi bolnikovega vzorca upoštevati lastnosti celic v specifičnem materialu. Zavedati se moramo tudi, da v vseh fazah dela lahko pride do raznih administrativnih napak; te moramo preprečevati z dobro organiziranim delom in kontrolo kvalitete dela.

## POTEK DELA V CITOLOŠKEM LABORATORIJU

### *1. Sprejem vzorcev*

Ob sprejemu vzorcev v citološkem laboratoriju preverjamo, če je napotnica ustrezno (pravilno) izpolnjena, če je priložena napotnica za obračun in če se ujemajo podatki, navedeni na napotnici, s podatki, označenimi na prejetem vzorcu.

Napotnica mora vsebovati te podatke:

- podatke o bolniku (napisani čitljivo),
- klinično diagnozo,
- kratko anamnezo,

---

*Naslov avtorice: Irena Kirbiš Srebotnik, dipl. živilski tehnolog,  
Onkološki inštitut, Ljubljana*



- vrsto vzorca (urin, likvor, sputum, bris,...),
- način in mesto odvzema (aspiracijska biopsija, krtačenje),
- skico mesta odvzema,
- rumeno nalepko za bolnike, okužene s HIV ali HBV,
- napotnico za obračun.

Sprejemu sledi označevanje vzorcev, vpisovanje v protokolne knjige in obračun storitev.

## **2. Obdelava vzorcev**

Iz tekočih vzorcev je potrebno celice sedimentirati z navadno centrifugo ter pripraviti razmaze, ali pa celice iz vzorca sedimentiramo s pomočjo citocentrifuge.

## **3. Fiksacija**

Tako pripravljene razmaze je potrebno fiksirati, zato da:

- preprečimo razpad celic (zaradi avtolize, delovanja bakterij in gliv),
- stabiliziramo obliko in strukturo celic,
- preprečimo izgubo celičnih komponent,
- naredimo celično membrano permeabilno za barvila.

Uporabljamo dva načina fiksacije:

**MOKRA FIKSACIJA** - kot fiksativ uporabljamo:

- mešanico 95 % etanola in etra (1:1) ali
- 95 % etanol ali
- Delaunay (95 % etanol + aceton 1:1 + 0.5 ml TCA)

**SUHA FIKSACIJA** - sušenje na zraku

Pri mokri fiksaciji je zelo pomembno, da razmaz **TAKOJ** potopimo v fiksativ (v nekaj s). To je pomembno predvsem pri brisih porcije in materničnega vratu. Če razmazi niso takoj fiksirani, se kromatin v jedru slabše prikaže in citoplazma se neustrezno obarva. To onemogoča **ZANESLJIVO** interpretacijo celičnega vzorca.

Minimalen čas fiksacije je 15 min., optimalen 2 uri, nobene škode ni, če se preparati fiksirajo 24-48 ur. Pri nas, zaradi organizacije dela poteka fiksacija čez noč.

#### **4. Barvanje razmazov**

Naslednji dan se mokro fiksirani preparati barvajo po Papanicolaou metodi, suho fiksirani pa po Giemsa metodi. Sledi priprava trajnih preparatov, mikroskopski pregled vzorca ter tipkanje izvidov.

Pri OBICAJNEM poteku dela so torej izvidi na voljo naslednji dan.

Če gre za NUJEN primer, je mogoča vsaj okvirna postavitev diagnoze še isti dan. Postopek pa se podaljša, ko so potrebne še dodatne diagnostične metode. Pri nas uporabljamo citokemična barvanja, imunocitokemijo, pretočno citometrijo in elektronsko mikroskopijo.

### **ODPREMA POSAMEZNIH VRST VZORCEV V CITOLOŠKI LABORATORIJ**

#### **1. Ginekološki brisi**

Pomembno je, da so razmazi fiksirani TAKOJ, ker je le tako mogoča zanesljiva interpretacija vzorca.

V laboratorij se lahko dostavijo preparati v fiksirju (eteralkohol) ali se za predpisani čas fiksirajo, nato posušijo in pošljejo v laboratorij, seveda z ustreznimi ter pravilno in čitljivo napisanimi napotnicami.

Preparate je potrebno za transport PRIMERNO zaščititi pred mehaničnimi vplivi (trde škatle, dovolj zaščitnega materiala, vate ali staničevine).

## **2. Sputum**

Sputum naj pacient po predpisani pripravi izkašlja v POSODO S ŠIROKIM VRATOM.

Nefiksiran sputum mora biti dostavljen v laboratorij v nekaj urah. Če vemo, da bo dostava trajala dalj časa, je treba sputum fiksirati s 70 % etanolom.

## **3. Urin**

Za pošiljanje urina so primerne čiste steklene ali plastične stekleničke oziroma posodice (sanford stekleničke, sputumovke). Sestava urina poškoduje odlučene celice, zato ga je treba odnesti v laboratorij takoj, oziroma čimprej po odvzemu.

## **4. Likvor**

Celice v likvorju so še posebej občutljive, zato ga je treba TAKOJ dostaviti v laboratorij, in to na LEDU. Če to ni mogoče, je treba pripraviti preparate s pomočjo citocentrifuge, jih posušiti in nato poslati v preiskavo.

## **5. Izlivi v serozne votline**

To so tekočine, ki vsebujejo veliko beljakovin. Delujejo kot tkivne kulture, kar pomeni, da celice v njih še nekaj časa živijo. Če takega vzorca ni mogoče takoj poslati v laboratorij, ga lahko shranimo v hladilniku od 12-24 ur.

Če pa dostava traja več kot 24 ur, ga je treba prefiksirati z dodatkom 50 % etanola 1:1.

Optimalna količina izliva za citološko preiskavo je 300-500 ml. Maligne celice imajo veliko specifično težo in se vsedajo na dno, zato je treba pri obsežnejših izlivih celotno količino vzorca dobro premešati in poslati v preiskavo le 300-500 ml.

## IZDELAVA RAZMAZOV

### 1. Tehnika razmazov

V našem laboratoriju uporabljamo tole tehniko razmazovanja:

- objektno stekelce položimo na objektno stekelce z materialom in narahlo (uporablja se le teža objektnika) povlečemo v horizontalni smeri.

Različic razmazovanja je veliko, važno pa je:

- da naredimo tanek, enakomeren razmaz,
- da pri razmazovanju ne uporabljamo prevelike sile, ki bi poškodovala celice,
- da razmaz takoj potopimo v fiksativ (če uporabljamo mokro fiksacijo).

### 2. Objektna stekelca in označevanje

Za pripravo razmazov uporabljamo objektna stekelca, teh pa je več vrst.

- **Nepeskana objektna stekelca**; za označevanje le-teh se uporablja diamantni svinčnik oziroma svinčnik za pisanje po steklu(sveder). Flomaster moti pri postopku barvanja in ga ne smemo uporabljati.

- **Enostransko peskana stekla** označujemo z navadnim svinčnikom.
- Pomembno je, da sta razmaz in oznaka na isti strani.
- Na razpolago so tudi uvožena, **obojestransko peskana stekla**,

pri katerih ni potrebno paziti, katera je prava stran, seveda pa morata biti razmaz in oznaka na isti strani. Označujemo jih prav tako z navadnim svinčnikom.

Pri označevanju vzorcev je treba dosledno uporabljati enake oznake na stekelcih oziroma vzorcu in na napotnici - rimske, oz. arabske številke ali črke abecede.

# KAJ LAHKO POVE PATOLOG MEDICINSKIM SESTRAM

*Rastko Golouh*

Čeprav so prvi zapisi o raku znani že iz časov Babilona, Indije, starega Egipta in Grčije, lahko še danes, po tisočih let, na videz enostavno opredelimo maligne tumorje: maligni tumor je razmeroma nekontrolirana proliferacija celic, ki pa so le bolj ali manj podobne celici, iz katere so nastale. Če upoštevamo podatke iz humane medicine in iz živalskih poskusov in ugotovimo, da neoplastični proces ni samo motnja v proliferaciji celic, ampak tudi modifikacija njihove diferenciacije, je rak v resnici tragična burleska normalnega razvoja delov našega telesa. Prav podobnost med tumorskimi celicami in zdravimi tkivi nam po drugi strani omogoči specifično mikroskopsko diagnozo bolezni in napoved njenega razvoja.

Maligen tumor je torej rezultat avtonomne, ireverzibilne proliferacije "nenavadnih" celic, z dodatno agresivno lastnostjo, da vraščajo v okolna tkiva in se širijo z mezgo ali s krvjo v druge dele organizma. Tako nastala subpopulacija celic se na novem mestu zasidra, razmnožuje in na novo vrašča v okolico (zasevkov)

Ker se lahko rak spočne iz skoraj vsake celice našega organizma, poznamo mnogo vrst malignih procesov. Čeprav je bolezen praviloma monoklonska (tumor nastane s **transformacijo** ene same celice), pa je konkreten tumor sestavljen iz morfološke heterogene celične populacije, kar seveda še otežuje natančno mikroskopsko opredelitev bolezni. Že z navadno svetlobno mikroskopsko preiskavo lahko spoznamo več sto vrst rakavih bolezni, od katerih ima vsaka posebej svoje, za bolnika pomembne

---

*Naslov avtorja: prof. dr. Rastko Golouh, Onkološki inštitut, Ljubljana*

biološke značilnosti (hitrost rasti, frekvenca in način metastaziranja, rezistentnost ali občutljivost na različne načine zdravljenja). Temu moramo prišteti še spoznanje, da lahko vznikne karcinom enake mikroskopske zgradbe v različnih organih (papilarni karcinom jajčnika, dojke, ščitnice), da pa je prognoza take, na videz enake bolezni, v različnem okolju vsakič drugačna.

V praksi se rakave bolezni med sabo tako ločijo, da ima skoraj vsak bolnik svojo obliko neoplazme, s posebnim, težko predvidljivim obnašanjem. Prognoza in pravilna izbira zdravljenja (kirurgija, obsevanje, kemoterapija, hormonsko zdravljenje), posamič ali v različnih kombinacijah, sta odvisni od vrste bolezni, mesta primarnega tumorja, razširjenosti procesa po organizmu in drugih značilnostih tumorja, pa tudi od bolnikovih lastnosti.

Za bolnika z na novo odkritim rakom (in za njegovega zdravnika) bo torej prvo logično vprašanje pred začetkom zdravljenja: kakšne vrste je bolezen, kakšne so njene značilnosti in kateri načini zdravljenja bodo najbolj učinkoviti?

Odgovor na prvo vprašanje, ki pa vsebuje obenem tudi delne odgovore na drugi dve, skušamo najti s preiskavami bolnikovega tumorskega tkiva. Z ambulantno izvedeno citološko punkcijo ali z večjim ali manjšim kirurškim posegom dobljen celični ali tkivni vzorec mikroskopsko preiščemo. Tradicionalne metode, ki jih uporabljamo vsakodnevno, ugotavljajo morfološke in barvne značilnosti celičnih sestavin in medceličnine (amiloid, retikulinska, kolagena in elastična vlakna, lipidi, sluzi) tumorskega tkiva, kar je predpogoj za klasifikacijo oziroma za določitev vrste tumorja.

Zaradi iztirjene diferenciacije postane včasih organizacija tumorske celice enostavna. V tumorskih celicah takih anaplastičnih tumorjev ni več značilnih organel in drugih specializiranih citoplazemskih komponent matičnega tkiva, ki bi omogočile patologu klasificirati bolezen. Šele z uporabo bolj natančnih metod (encimska histokemija, elektronska mikroskopija), ki omogočijo odkrivanje kemičnih in submikroskopskih sprememb v tumorskih celicah, lahko spoznamo razlike med navidez enako grajenimi tumorji tudi v primerih, ko

so si celice različnih tumorjev med sabo povsem podobne. Z elektronskim mikroskopom lahko včasih dokažemo redke ohranjene strukture (dezmomi, filamenti, mikrovili), ki omogočijo ločiti med sabo karcinome, sarkome ali maligne limfome, torej bolezni, ki zahtevajo različno zdravljenje.

Razlike med tumorji so v resnici mnogo večje, kot smo lahko pričakovali ob uporabi dosedanjih metod. Raziskovalna radovednost, nove znanstvene discipline in nenehen, tudi ekonomsko podprt razvoj terapevtskih tehnik in novih drog je povzročil v zadnjem času skokovit razvoj diagnostične patologije.

Imunohistokemija in molekularna biologija sta povzročili v patologiji nepričakovano revolucijo, ne samo zaradi izjemnih možnosti diferenciacije in torej natančnejše opredelitve različnih tumorskih procesov, ampak zaradi globokih konceptualnih sprememb. Naše videnje in razumevanje nastanka raka in vzvodov, ki odločajo o dogajanjih v rakavih celicah se širi in zdi se nam, da smo šele na začetku resničnega spoznavanja bioloških procesov, značilnih za rakave bolezni. Doslej priznane dogme nadomeščajo skoraj vsak dan nova provokativna vprašanja, na katera moramo odgovoriti samo delno ali pa sploh ne.

Z imunohistokemijo lahko v celici s pomočjo antiteles določimo molekule, ki so značilne za posamezne vrste celic ali tkiv. Z znanimi markiranimi antitelesi odkrijemo v celici bolnikovega vzorca značilne, sicer nevidne beljakovine ali druge substance. Včasih nam za razločevanje slabo diferenciranega malignoma pomaga že identifikacija enega antigena (keratin je praviloma diagnostičen za tumorje epiteljske geneze), čeprav je to bolj izjema kot pravilo. Ker so posamični antigeni razširjeni mnogo bolj na široko, kot bi si v diagnostičnem delu želeli, uporabimo v analizi neznanega raka celo serijo - baterijo specifičnih antiteles. Natančnost diagnoze je odvisna od vrste celice, iz katere je nastal tumor, in od stopnje njegove diferenciacije. Z imunohistokemičnimi metodami določamo že celo vrsto keratinov in intermediarnih filamentov (vimentin, dezmin, GFAP, nevrofilament), epiteljske membranske antigene (CEA, EMA), histiocitne in limfoidne markerje, prostatične (PAP, PSA) in vaskularne antigene (F 8 antigen, Ulex Europeus), neuroendokrine

markerje (NSE, kromogranin, sinaptofizin), hormone ščitnice, hipofize in gastropankreatičnega sistema (gastrin, VIP, serotonin, glukagon, inzulin), placentarne hormone in steroidne receptorje. Pozitivne ali negativne reakcije na znane markerje nam pomagajo precizirati vrsto tumorskih celic, pomagajo pa tudi pri napovedi razvoja bolezni, neodvisno od drugih mikroskopskih značilnosti ali od razširitve bolezni. Večje število tumorskih celic s hormonskimi receptorji pomeni pri bolnici s karcinomom dojke odvisnost bolezni od hormonskega zdravljanje. Maligni melanom s povečano imunoreaktivnostjo na s-100 protein ima praviloma slabšo prognozo, podobno kot pomeni povečan delež celic karcinoma prostate z virusnim genskim produktom p21 ali s c-erb 2 proteinom pri karcinomu dojke agresivnejši tumor.

Z metodami molekularne biologije v tumorskih celicah ne analiziramo več samo proteinov, ampak lahko določimo zgradbo in količino DNA in RNA, "kreativnih" delov celičnega jedra, ki so odgovorni za zgradbo in lastnosti rakave celice bolnikovega tumorja. Zaradi visoko specifične vezave komplementarnih nukleotidov (adenin s timidinom in gvanin s citozinom) v dvojnih vijačnicah je možen stalen pretok genetskih informacij iz gena v jedru do ribosomov v citoplazmi. Prav ta značilnost nam omogoča, da z znanimi in posebej markiranimi komplementarnimi nukleinskimi kislinami lahko določimo v tumorski celici že dvajset vrst onkogenov. Onkogeni so deli dedne mase, ki vodijo sintezo jedrnih proteinov, odgovornih za ekspresijo genov(c-myc c-myb, c-fos), proteinov, vezanih na celično membrano (c-ras) in sintezo citoplazemskih proteinskih kinaz, ki sodelujejo pri prenosu fosfatnih skupin za tako pomembne snovi, kot so receptorji rastnih faktorjev (c-erb, c-ros in drugi). Danes že poznamo študije, ki kažejo na zvezo med ekspresijo nekaterih onkogenov in agresivnostjo tumorja.

Mnoge tumorske celice tvorijo podobne ali enake peptidne hormone kot zdrave endokrine žleze. Dokaz enega ali več hormonov nam v takem primeru omogoči, da diagnosticiramo tumor in predvidimo njegove lastnosti. Kadar sumimo na tumor take vrste, lahko v tumorski celici določimo imunohistokemično različne hormone, vendar le takrat, kadar so res v celici. Zgodi se, da v času operacije in odvzema tumorskega tkiva v celici ni



hormona zato, ker se je tik pred tem izločil, zaradi zavrte sekrecije, ali razgraditve, in bo zato imunohistokemična reakcija lažno negativna. V takem primeru lahko dokažemo z metodo in situ hibridizacije v tumorskih celicah z navadnim svetlobnim mikroskopom specifično RNA, ki vodi sintezo prav tega hormona, in tako odkrijemo njihovo pomembno, dotlej "zatajevano" značilnost.

V diagnostični patologiji so poseben problem rakave bolezni limfoidnega sistema - maligni limfomi in limfatična levkemija. Oboji so po eni strani mikroskopsko povsem podobni mnogim vnetnim in reaktivnim boleznim bezgavk, na drugi se celo med sabo le malo ločijo, čeprav je pri njih dolžina preživetja izrazito različna in zahtevajo različne načine zdravljenja. V nekaterih primerih niti z uporabo posebnega znanja in cele palete imunohistokemičnih reakcij ne moremo razločiti, ali gre za malignom ali ne, saj nobena od doslej znanih metod ni mogla zaznati diagnostično pomembne značilnosti - ali je pri takem bolniku proliferacija limfoidnih celic monoklonska ali ni. Ker nastaja pri monoklonski proliferaciji v primeru malignega limfoma nesorazmerno mnogo ene ali dveh vrst DNA, lahko s Southern blot analizo to z lahkoto odkrijemo in elegantno dokažemo, da je tumor malignen. S standardno analizo te vrste lahko zaznamo monoklonsko proliferacijo z 1- 5% senzitivnostjo (v našem vzorcu mora biti torej le 1 do 5 % monoklonskih celic), kar je dokaz, da je metoda mnogo občutljivejša kot sta morfologija ali imunologija. Občutljivost je tako visoka, da moramo odstopati od doslej priznanih kriterijev. Odkrivamo monoklonske ali oligoklonske celične proliferacije tudi pri boleznih, za katere smo bili pričani, da so benigne.

Vprašanje, kakšen je rak, ni več retorično. Nepričakovano eksploziven razvoj bazičnih znanosti je pripomogel, da lahko v bolnikovem tumorju odkrijemo mnoge prognostično pomembne "skrivnosti".

# **PRIPRAVA TKIVA ZA MIKROSKOPSKI PREGLED**

*Alenka Kljun*

## **UVOD**

Moderna patologija zahteva od laboratorijske strokovne ekipe vse bolj obdelane tkivne vzorce. Obenem je število preiskav vsako leto večje. V patologiji že dolgo uporabljamo veliko število barvnih tehnik, v zadnjem času so prav zaradi novih zahtev postale za patologa pomembne nove, natančnejše metode: encimska histokemija, imunohistokemija, elektronska mikroskopija, molekularna biologija. S temi metodami lahko patolog prepozna tkivne strukture mnogo natančneje, kakor jih je iz klasičnih barvanj. Za uspešno aplikacijo teh metod na tkivnih vzorcih je zelo pomembno dobro strokovno sodelovanje med hospitalnimi oddelki in oddelkom za patologijo.

Biopsijski vzorec dobimo v laboratorij skupaj z napotnico za histološko preiskavo. Na njej morajo biti natančno vpisani podatki, ki jih potrebuje patolog. Tkivne vzorce in napotnice na patologiji oštevilčimo z zaporednimi številkami, ki spremljajo vzorec med vso obdelavo.

Iz tkiva, ki ga z različnimi posegi odvzamejo živemu človeku (biopsija) ali pri obdukciji, izdelamo v laboratoriju histološke preparate. S histološkimi tehnikami, ki obsegajo številne postopke, pripravimo tkivo za mikroskopski pregled.

---

*Naslov avtorice: Alenka Kljun, ing. farmacije, Onkološki inštitut, Ljubljana*

## HISTOLOŠKE TEHNIKE

1. Histološki preparat je približno 3 mikrometre debela rezina tkiva na objektnem stekelcu, ki jo obarvamo po različnih barvnih metodah.

Osnovni postopki histološke tehnike, s katero iz tkivnih vzorcev izdelamo histološki preparat, so:

fiksacija, dehidracija, prepajanje, rezanje, barvanje.

2. Pravilna fiksacija je najpomembnejši postopek v izdelavi histoloških preparatov. Tkivo ohrani v čim bolj naravni obliki in ima naslednje učinke:

- prepreči avtolizo in gnitje tkiva,
- ohrani morfološko in kemijsko strukturo tkiva,
- daje tkivu primerno čvrstino.

Tkivo **takoj** po odvzemu fiksiramo v tistem fiksativu, ki je najprimernejši za vrsto postopkov in preiskav, ki potekajo v laboratoriju.

Najpogostejši in najprimernejši fiksativ je 10 % nevtralni pufran formalin (pH 7), ki ga uporabljamo tudi na našem oddelku. Priporočam, da ga laboratoriji za patologijo pripravljajo sami in ga razdelijo bolnišničnim oddelkom. Volumen fiksativa mora biti 10 x večji od volumna tkivnega vzorca.

3. Sveže tkivne vzorce takoj po prejemu označimo s številko, stehtamo in fiksiramo, ali pa shranimo v hladilniku pri 4° C.

Vzporedno s fiksacijo pripravimo pri nekaterih vrstah tumorjev tudi tkivo za dodatne postopke:

-Pri kirurško odstranjeni dojki vzamemo iz tumorja koščke za določitev estrogenih in progesteronskih receptorjev. Tkivo dojke mora biti prineseno v laboratorij na ledu, po odvzemu pa ga vložimo v tekoči dušik.

- Za elektronskomikroskopsko preiskavo in preiskavo kostnega mozga fiksiramo vzorce v glutaraldehidnem fiksativu.

- Nekatero tkivno komponente fiksativ delno ali povsem uniči. Za določanje teh komponent del tkivnega vzorca posebej pripravimo in shranimo na  $-70^{\circ}\text{C}$  za kasnejše imunohistokemične in druge preiskave.

- Pri nekaterih tkivnih vzorcih odvezamemo vzorec za pretočno citometrijo in ga shranimo pri  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Za vse te postopke imamo natančna navodila, ki jih moramo ob prejemu tkivnih vzorcev upoštevati.

4. Naslednje jutro patolog tkivne vzorce makroskopsko opiše, odzame reprezentativne koščke tkiva, jih vriše v skico in položi v perforirane plastične kasete. Te so označene s številko vzorca in imajo odgovarjajočo oznako. Že fiksirani, manjši tkivni vzorci gredo takoj v avtomatsko obdelavo (dehidracija, bistrenje, prepajanje s parafinom ali podobnim medijem). Reprezentativne koščke vzorcev, ki so bili čez noč v hladilniku, fiksiramo do naslednjega dne.

5. Avtomatska obdelava tkiva poteka v histokineti, kjer kasete s tkivom v kovinskem nosilcu potujejo skozi različne reagente do medija za vklop. To je lahko čisti parafin s tališčem od  $56-58^{\circ}\text{C}$ , vedno pogosteje pa uporabljamo za našo tehniko posebej prirejen sintetični parafin.

Avtomatska obdelava tkiva traja 22 ur.

6. Iz tkiva, parafina in dela kasete naredimo parafinske bloke. Koščke tkiva položimo v kovinske modelčke, ki so na topli plošči. Na modelček položimo del kasete z oznako in vse troje zalijemo s parafinom. Modelčke nato položimo na hladno ploščo ( $-15^{\circ}\text{C}$ ), kjer se parafin strdi. Po 10 minutah parafinski blok odstranimo iz modelčka. S tem je tkivo pripravljeno za rezanje.

7. Na mikrotomu z mikrotomskim nožkom iz žlahtnega jekla odrežemo s parafinskega bloka približno 3 mikrometre debelo rezino tkiva, ki jo v vodni kopeli razprostremo in ujamemo na objektno stekelce, označeno z odgovarjajočo številko in oznako. Stekelce s tkivom 30 minut sušimo pri 60° C in nato obarvamo po rutinski hematoksilin-eozin (H-E) metodi. Dehidrirano tkivno rezino nato prekrijemo s sredstvom za mikroskopiranje in pokrovnim stekelcem. Tako izdelamo histološki preparat, ki je pripravljen za svetlobno mikroskopiranje.

8. H-E metoda je osnovna tehnika v laboratoriju za patologijo. Hematoksilin obarva jedra, eozin pa citoplazmo in njene organele.

Ob tej metodi uporabljamo še vrsto drugih metod, ki pogosto zahtevajo drugačno obdelavo tkiva:

- Na našem oddelku barvamo tkivne vzorce po približno 40 barvnih metodah (histološka barvanja), s katerimi prikažemo posamezne tkivne komponente.
- Kosti in kalcinirane vzorce dekalciniramo - kalcij raztapljamo v 10 % triklorocetni kislini.
- Bioptične vzorce kostnega mozga vklopimo v akrilatno smolo in režemo na posebnem mikrotomu s steklenimi noži. S tem postopkom izvrstno ohranimo tkivno morfologijo.
- Za hitro postavljanje diagnoze med operacijo izdelamo preparat po metodi zmrzlega reza. Tkivo zmrznemo pri -15° C (fiksacija), odrežemo rezino in pobarvamo po H-E metodi v 10 minutah.
- Postopek zmrzovanja uporabimo tudi takrat, ko običajni postopki (fiksacija, dehidracija) uničijo tkivne komponente, ki jih želimo prikazati.
- Z metodo pretočne citometrije merimo količino DNA v tumorskih celicah in porazdelitev celic v posameznih fazah celičnega cikla. Ti podatki so dodaten prognostičen faktor in omogočajo spremljanje zdravljenja.

- Pri elektronskomikroskopski metodi s pomočjo prehoda elektronov skozi posebej obdelano tkivo opazujemo celične detajle, ki so povečani do 1.000 000-krat ali še bolj.

- Pomembno področje v histološki tehniki je imunohistokemija. Za to metodo je značilna reakcija med antigenom in specifičnim protitelesom, ki ga dodamo tkivu. Tako nastali kompleks (v neposredni ali večstopenjski reakciji) označimo z različnimi markerji in prikažemo mesto reakcije. Tkivni antigeni so občutljive tkivne komponente. Nepravilna obdelava tkiva jih lahko delno ali popolnoma uniči. Zato so prav rezultati imunohistokemijske tehnike ogledalo pravilnega in natančnega tehnološkega postopka v laboratoriju za patologijo.

V našem laboratoriju lahko z imunohistokemijsko tehniko dokažemo preko 100 antigenov.

8. Vse parafinske bloke in histološke preparate arhiviramo. Na našem oddelku imamo natančno voden in urejen arhiv histoloških preparatov (40 let), parafinskih blokov (35 let) in fiksiranih tkivnih vzorcev (15 let).

## **ZAKLJUČEK**

Postopek od fiksacije do izdelave histološkega preparata traja 3 dni (čas poteka preko nedelje, 5 dni). Postopka ne moremo skrajšati. Vsi vzorci, brez izjeme, gredo v obdelavo takoj, ko jih dobimo na oddelek in so obdelani v najkrajšem možnem času.

Hitra in pravilna fiksacija tkiva in drugi standardizirani postopki v laboratoriju za patologijo nam omogočajo, da lahko vse barvne in druge metode izvedemo brezhibno in dobimo zato dobre rezultate. Ves postopek, od odvzema tkiva do izdelave dobrega histološkega preparata, je natančno predpisan. Obe ekipi, tako klinična kot ekipa oddelka za patologijo, morata vedeti, da ne smeta narediti nobene napake.

# NUKLEARNOMEDICINSKE PREISKAVE V ONKOLOGIJI

*Janez Šuštaršič*

## UVOD

Tumorji ali neoplazme nastanejo s pretiranim nekontroliranim razraščanjem bolnikovih spremenjenih telesnih celic. Maligne tumorje odkrijemo vedno pozno. Ob odkritju so v premeru povprečno veliki en centimeter. Da doseže tumor to velikost, preteče lahko več let od trenutka, ko se pojavi sprememba v dedni zasnovi ene celice in postane s tem "tumorska", do trenutka, ko se poveča masa tumorja do velikosti, ko ga lahko odkrijemo.

## ODKRIVANJE TUMORJEV Z ORGANOTROPNIMI RADIOFARMAKI

Za odkrivanje tumorjev rabimo prvič ves arzenal radiofarmakov in preiskav, ki sodijo v diagnostiko nemalignih bolezni in drugič imamo preiskave z bolj ali manj specifičnimi radiofarmaki, ki jih zbira le tkivo tumorjev, v okolišnjem zdravem tkivu pa naj bi se čimmanj kopičili (Clarke 1991, Kim in Haynie 1984/).

Primer za prvo varianto so preiskave z organotropnimi radiofarmaki, kot so scintigrafije ščitnice, jeter, ledvic, itd., ki pokažejo tumorje na scintigramih preiskovanih organov v obliki **negativnega kontrasta - izpada radioaktivnosti**.

Nadalje sodi v to skupino tudi scintigrafija možganov z radiofarmaki, ki normalno ne prehajajo skozi hematoencefalno bariero. Tumorji v možganih se scintigrafsko prikažejo kot **žarišča** na relativno hladnem ozadju. Govorimo o **pozitivnem kontrastu**.

---

*Naslov avtorja: prim. Janez Šuštaršič, dr. med., Onkološki inštitut, Ljubljana*

Posebnost je scintigrafija okostja, ki je trenutno najpogostejša nuklearnomedicinska preiskava. Ta prikaže čisto destrukcijo kostnine po tumorju kot negativen kontrast, reparativno reakcijo zdrave kostnine na meji s tumorjem pa se kaže kot žarišče ali pozitiven kontrast.

Scintigrafija okostja je občutljivejša od rentgenskih preiskav skeleta in lahko npr. metastaze odkrijemo že mesece predno postanejo rentgenološko vidne. Ker pa se z vidika presnove mineralov obnašajo vsi procesi več ali manj enako, je scintigrafija nespecifična in največkrat ne more ugotoviti, za kakšno vrsto patološkega procesa gre.

Spremembe, ki jih vidimo na scintigramih z organotropnimi radiofarmaki, običajno niso značilne za določeno bolezen: omejen izpad radioaktivnosti na scintigramu organa ali pa omejeno žarišče je lahko tako posledica lokalizirane nekroze ali tumorja ali abscesa ali ciste itd. Scintigram lezijo samo lokalizira, stvar nadaljnje diagnostike pa je njena opredelitev.

## **ODKRIVANJE TUMORJEV S TUMOROTROPNIMI RADIOFARMAKI**

Pozitivni kontrast dajo nadalje tudi različni nespecifični in specifični tumorotropni radiofarmaki, ki jih rabimo samo v tej diagnostiki, saj se kopičijo v določenih vrstah tumorjev.

*Scintigrafija s 67-Ga-citratom:* radioaktivni galijev citrat, ki ga bolniku vbrizgamo intravenozno, se v bolnikovi plazmi veže na beljakovino transferin. Ta kompleks se prilepi na receptorje za transferin na tumorskih in drugih celicah. Končno se radioaktivni galij znajde v lizosomih tumorskih celic ali pa polimorfonuklearnih levkocitov. Radiofarmak rabimo torej za prikaz tumorjev in lokaliziranih vnetij. Kopičenje radioaktivnega galija v tumorjih ni specifično. Samo na osnovi galijeve scintigrafije ne moremo razlikovati med vnetnim žariščem in tumorjem.

Radioaktivni galij nabirajo nekateri hitro rastoči, dediferencirani malignomi, vendar brez trdnih pravil. Negativna preiskava z



galijem zato malignomov ne izključuje. Maligni tumorji, ki kopičijo radiogalij, to lastnost med kemoterapijo promptno izgube, zato je preiskava med kemoterapijo nesmiselna, razen morda v specialnih okoliščinah. Pri nas ga uporabljamo za prikaz razširjenosti limfomov, melanomov in karcinomov požiralnika.

**Scintigrafija s 57-Co-Bleomicinom:** Bleomicin so odkrili kot antibiotik, sedaj pa ga uporabljamo za kemoterapijo ploščatoceličnih tumorjev. Kadar je označen z radioaktivnim kobaltom se normalno nabira v hrustančevini, jetrih in ledvicah (izloča se z urinom). Kopiči se tudi v tumorjih iz večskladnega ploščatega epitelija (karcinom pljuč, požiralnika, cerviksa uteri itd./, v limfomih in drugod. Ni strogo specifičen za vrsto tumorja. Pri nas ga uporabljamo za lokalizacijo karcinomov požiralnika.

**Scintigrafija z 201-Tl-kloridom:** radioaktivni talij, ki ga vbrizgamo bolniku intravenozno, zamenja v bolnikovem metabolizmu naravni elektrolit kalij in označi s tem mesta živahnega prehajanja tega elektrolita v celice. Npr. pri ponavljajočih se depolarizacijah in repolarizacijah srčne mišice natrij-kalijeva črpalka v membrani mišične celice ne prepozna razlike med kalijem in talijem ter s tem omogoči scintigrafijo miokarda. Opazili so tudi kopičenje tega pripravka v metastazah raka ščitnice, vendar se tovrstna scintigrafija pri nas ni uveljavila.

**Scintigrafija z 131-J-natrijevim jodidom:** jodid nabira normalna ščitnica, pa tudi folikularni karcinomi ščitnice in tisti del papilarnih, ki vsebujejo folikularno komponento, so ohranili zmožnost kopičenja joda, ki ga nekateri tudi organificirajo in izločajo hormone.

Običajno je scintigrafija vsega telesa z radioaktivnim jodom uvod v metabolno radioterapijo folikularnega raka ščitnice. Isti radiofarmak, ki služi v diagnostiki, to je 131-J-jodid, damo v 50 do 100 krat večjem odmerku za terapijo. Pri tem izkoriščamo lastnost radioaktivnega joda, da seva poleg žarkov gama (pomembni za diagnostiko) tudi elektrone - beta delce (pomembni za radioterapijo), ki obsevajo rakavo tkivo "od znotraj"

**Scintigrafija z 131-J-metajodobencilvanidinom (131J-MJBG):** pripravek je po zgradbi podoben noradrenalinu, zanj pa vemo,

da se ga od celotne količine, ki se ob vzdraženju adrenergičnega nevrona sprosti v adrenergično sinapso, 70 % reabsorbir v presinaptične vezikule. Za scintigrafijo vbrizgamo bolniku 131-J-MJBG, ki zaradi sličnosti nadomesti noradrenalin v aktivnem transportu iz adrenergične sinapse nazaj v nevron. Na scintigramu vidimo razporeditev adrenergičnega sistema v telesu. Posebno dobro vidimo sredico nadledvičnih žlez, še bolje pa tumorje, ki izvirajo iz nje: feokromocitome. Pravzaprav zbirajo ta pripravki vsi tumorji, ki nastanejo iz tkiv, katerih predhodnik je v embrionalnem življenju nevralni greben: nevroblastom, karcinoid, medularni karcinom ščitnice itd. Glede na histokemične lastnosti jih imenujemo s skupnim imenom APUD-omi.

Preiskava s 131-J-MJBG se lahko zaplete na dveh mestih. Prvič, nekatera zdravila, ki delujejo na avtonomno živčevje, zavirajo kopičenje 131-J-MJBG v adrenergičnih vezikulah in posledica tega je lahko lažno negativen rezultat preiskave. Zato je pomembna terapevtska anamneza. Drug zaplet pa je posledica odcepljenja radiojoda od MJBG že pred injekcijo bolniku in vitro ter nato tudi in vivo. Odcepljen radiojod bo šel v organizmu po drugi poti kot 131-MJBG: nabiral se bo v ščitnici in če ga bo dovolj, bo lahko povzročil radiacijsko okvaro ščitnice. To preprečujemo tako, da bolnikov organizem pred injekcijo 131-J-MJUBG zasitimo s stabilnim jodom.

**Imunoscintigrafija tumorjev:** protitumorska protitelesa, ki so označena z radioaktivnim jodom (131-J) ali indijem (111-In) ali tehnecijem (99m-Tc), so doslej najspecifičnejši radioindikatorji, usmerjeni točno proti določeni vrsti tumorja. Pri nastanku tumorskih celic prihaja pod vplivom različnih agensov (fizikalnih, kemičnih, bioloških) do sprememb predvsem na genskem materialu celic (DNA, RNA), ki usmerjajo nadaljnji razvoj in obnašanje tumorskih celic. Med drugim opazimo nastanek novih beljakovin na površini celic, imenujemo jih tumorski označevalci ali antigeni. Poleg tega, rakave celice izločajo te tumorske označevalce v kri in njihova prisotnost v telesnih tekočinah kaže na rast tumorja v telesu. Protitelesa proti tumorskim antigenom, ki jih uporabljamo danes, so monoklonska, dobljena z genskim inženiringom. Pridobivajo jih tako, da miši imunizirajo s tumorskim antigenom (nekaj dni zapored jim vbrizgavajo izvleček iz določene vrste

tumorja). Nato živalim odvzamejo vranico, v kateri so limfociti B naučeni, da proizvajajo protitelesa proti tumorskemu antigenu. Te aktivirane limfocite B združijo v celični kulturi s celicami mišjega mieloma (vrsta mišjega tumorja, ki neprestano raste) in nastanejo hibridne celice, katerim je dala mielomska celica gensko informacijo, da se neskončno reproducirajo, limfocitom B pa gensko informacijo, da proizvajajo imunoglobuline (monoklonska protitelesa).

Celih molekul imunoglobulinov, ki kot velike molekule počasi izginjajo iz bolnikove krvi in počasi prodirajo v tumor, kjer se prilepijo le na njegovo površino, ne rabimo. Uporabljamo le dele protiteles, ki imajo na sebi prostorsko obliko odtisa prijemališča na antigenu tumorja. Takšne manjše molekule hitreje zapuščajo kri in globlje prodre v tumor in ga tako prej in učinkoviteje označijo.

Za imunoscintigrafijo torej vbrizgamo bolniku v periferno veno z radioaktivnimi nuklidi označena monoklonska protitelesa proti gornjim antigenom, ki se na osnovi imunske reakcije antigen - protiteles prilepijo na tumor in metastaze. S kamero gama vidimo, kje se v telesu nahaja tumor.

## **ODKRIVANJE ZAPLETOV MED TUMORSKO RASTJO IN USMERJANJE TERAPIJE**

Tudi tukaj potrebujemo ves arzenal preiskav, ki jih rabimo v diagnostiki nemalignih bolezni. Zamašitve ven odkrivamo z **radio-nuklidno venografijo**, zamašitve uretrov odkrivamo z **renografijo** ali **sekvenčno scintigrafijo ledvic** itd.

Nuklearnomedicinske preiskave se zaradi svoje neinvazivnosti in usmerjenosti v preiskovanje funkcije organov dobro obnesejo pri usmerjanju splošne in lokalne kemoterapije. Zdravila, ki uničujejo tumorske celice, so strupena tudi za zdrave telesne celice, zato s spremljanjem delovanja kritičnih organov odmerjamo dozo raznih kemoterapevtikov. **Merjenje ledvičnega klirensa  $^{131}\text{J}$ -hipurata**, s katerim objektivno ocenimo globalno funkcijo ledvic, usmerja kemoterapevta pri doziranju kemoterapije s platinolom,

ki poleg tumorja okvarja tudi parenhim ledvic in lahko v prevelikih odmerkih povzroči ledvično insuficienco. Drug primer so antraciklinski preparati, ki poleg tumorskih celic okvarjajo tudi zdrave srčne mišične celice, kar lahko povzroči smrt zaradi odpovedi srca. Med terapijo z anticiklini zato merimo črpalno funkcijo levega prekata z **radionuklidno ventrikulografijo**. Nekatere od preiskav so po tehnični izvedbi specializirane do te mere, da jih opišem podrobneje.

**Scintigrafija perfuzije po kožno žilnem vložku:** da bi se pri sistemski kemoterapiji izognili toksičnim učinkom na oddaljene zdrave organe, so uvedli regionalno kemoterapijo, pri kateri dovajajo citotoksično snov v tumor po katetru. Tega predhodno vstavi kirurg z enim koncem v nutritivno arterijo organa s tumorjem, drug konec katetra, ki ima sprejemno komoro za zdravilo, pa vsadi tik pod kožo. V to komoro vbrizgavajo zdravila v določenih časovnih razmakih tudi več tednov. Tak vsadek, ki ga imenujemo "kožno-žilni vložek", se seveda pogosto maši. Zato pred vsako aplikacijo zdravila kontroliramo lego in prehodnost katetra ter področje, kamor teče po katetru zdravilo, s sledilno dozo  **$^{99m}\text{Tc}$ -MAA**, ki jo apliciramo v komoro in posnamemo scintigram.

Kot smo videli zgoraj, so nekatere nuklearnomedicinske preiskave v veliko pomoč pri terapiji, ki jo izvaja internist-onkolog. Tudi kirurg včasih poseže po naših preiskavah. Omenimo le tiste s tumorotropnimi radiofarmaki vključno z imunoscintigrafijo. Pri zadnji preiskavi ima tudi to možnost, da s scintilacijsko sondo v sterilni zaščitni ovojnici znotraj operacijskega polja išče bezgavke, v katerih so metastaze, ki jih nato izreže.

**Radionuklidna limfografija pri malignem melanomu:** pokaže kirurgu pred operacijo melanoma kože pota dreniranja limfe do regionalnih bezgavk in možna mesta regionalnih metastaz v bezgavkah ter ga vodi pri operaciji.

Bolniku injiciramo intrakutano ali subkutano na večjih vbodnih mestih (npr. na 4 do 6 mestih 5 do 10 mm oddaljenih od roba kožnega tumorja ali pa okoli brazgotine po operaciji tumorja) z radioaktivnim tehnejem  $^{99m}$  označen mikrokoloid, ki se iz

medceličnine drenira po mezojnicah mimo regionalnih bezgavk, kjer ga makrofagi v bezgavkah delno zadržijo. Na scintigramih vidimo v zgodnji fazi preiskave mezojnice, v kasni fazi preiskave pa regionalne bezgavke.

**Interna mamarna limfografija** pokaže radioterapevtu razpored bezgavk v steni prsnega koša, ki jih mora zajeti v obsevalno polje po operaciji karcinoma dojke. **Scintigrafija s 57-Co- bleomicinom** ali **67-Ga-citratom** pokaže radioterapevtu gornji in spodnji rob ter lateralno razprostranjenost karcinoma požiralnika, kar mu zopet določi velikost obsevalnega polja. Obrisi ledvic ali jeter na koži po scintigrafiji z organotropnimi radiofarmaki mu pokaže lokalizacijo parenhimskih organov, ki jih ne sme uničiti z obsevanjem pri malignomih v abdomnu itd.

## ZAKLJUČEK

V prispevku so nakazane možnosti nuklearne medicine pri odkrivanju tumorjev in ugotavljanju njihove razširjenosti z organotropnimi in tumorotropnimi radiofarmaki. Nadalje je prikazan pomen nuklearnomedicinskih preiskav v splošni in lokalni onkološki internistični terapiji, kirurgiji in radioterapiji.

## Literatura

1. Clarke S.E.M.: *Tumour imaging*. V: Maisey M.N., Britton K.E., Gilday D.L.: *Clinical nuclear medicine*, 2nd Ed., Chapman & Hall Medical, London-New York-Tokyo-Melbourne-Madras, 1991, 426-450.
2. Kim E.E., T.P.Haynie: *Nuclear imaging in oncology*. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, Connecticut, 1984, 3-6.

# DELO VIŠJE MEDICINSKE SESTRE V IZOTOPNEM LABORATORIJU

*Albina Bobnar*

## UVOD

Na nuklearnomedicinskem oddelku Onkološkega inštituta se opravlja scintigrafska diagnostika in terapija samo "in vivo" (na bolniku). Delamo z odprtimi viri sevanja (radiofarmaki, radioizotopi) ter z radioaktivnimi snovmi, ki sevajo žarke gama in/ali beta. V bolnišnicah uporabljamo v diagnostične namene le radioaktivne izotope nizkih energij in aktivnosti, kar ne velja za zdravljenje. Kljub temu so za delo z njimi potrebni posebni preventivni ukrepi in znanje.

Nuklearna medicina se izredno hitro razvija. Preiskovalne metode se izboljšujejo na račun novih radiofarmakov in z razvojem tehnologije. Opuščajo se tiste preiskave, ki se v rutinski diagnostiki niso uveljavile ali niso zdržale konkurence z novimi tehnološkimi postopki, kot so UZ, CT, NMR in PET.

## DELO VIŠJE MEDICINSKE SESTRE (VMS) V IZOTOPNEM LABORATORIJU

Delo z radioaktivnim gradivom je povezano z raznimi nevarnostmi, zato se brez odgovarjajočega načina dela tudi najbolje načrtovan in opremljen izotopni laboratorij ne more izogniti nevarnosti kontaminacije. VMS je tista oseba, ki skrbi za dobro organizacijo in koordinacijo dela tako v laboratoriju kot na drugih bolniških oddelkih ter pri samih bolnikih. Samostojno opravlja nekatere zahtevne diagnostične nuklearno medicinske preiskave, aplicira radioaktivne substance, samostojno ukrepa v kritičnih situacijah,

---

*Naslov avtorice: Albina Bobnar, višja med. sestra, Onkološki inštitut, Ljubljana*

sodeluje pri pedagoškem in raziskovalnem delu, opravlja administrativna dela za svoje strokovno področje, skrbi za izvajanje, predpisov o varstvu pred ionizirajočim sevanjem. Pri delu mora biti vestna, natančna, sposobna realne presoje, emocionalno stabilna in ročno spretna. Sestra mora kasneje obvezno opraviti podiplomski študij iz nuklearne medicine, ki ga organizira Klinika za nuklearno medicino v okviru Medicinske fakultete. Študij traja eno leto (2 semestra) in obsega znanje medicine, radiofarmacije, radiacijske in jedrske fizike, kemije, radiologije, elektronike, matematike in računalništva.

Delovni pogoji so za medicinsko sestro dokaj težki. Ves čas dela je izpostavljena radioaktivnemu sevanju, različnim okužbam, vplivom kemikalij in ropotu, dela v zaprtem prostoru, pretežno stoje, z veliko obremenitvijo telesa in čutil.

Zaradi tega je na teh oddelkih delovni čas 36 ur na teden, ima pa tudi beneficirano delovno dobo (15 mesecev priznane delovne dobe v času enega koledarskega leta). Delo na teh oddelkih ni primerno za mladoletne osebe in nosečnice.

Delo, ki ga opravlja VMS v izotopnem laboratoriju ni mogoče popolnoma ločiti od dela ostalih delavcev.

V nadaljevanju članka so opisana najbolj specifična dela, ki jih opravlja medicinska sestra v sodelovanju z drugimi delavci laboratorija.

### ***Priprava bolnika***

Če je le mogoče, naredimo vse preiskave sproti. Z bolniki, ki prihajajo na preiskave od doma, se dogovorimo za točen datum in uro preiskave, hospitalizirane bolnike pa pokličemo po telefonu z oddelkov.

Pred preiskavo se je treba prepričati, da bolnik ni v kardiorespiratorni stiski, da nima bolečin, da ne bruha, da je zmožen mirno ležati ali sedeti. Drugih posebnih priprav za izotopne preiskave ni. Bolniki lahko jedo in pijejo, razen v posebnih

primerih (npr. za sken ščitnice morajo biti tešč, za renografijo je treba popiti pol litra tekočine pol ure pred preiskavo, veliko je treba piti tudi pri scintigrafiji skeleta; sken telesa z galijem pa zahteva temeljito čiščenje z odvajali).

Bolniku ob sprejemu razložimo, kaj je izotopna preiskava (test, ki s pomočjo majhne radioaktivnosti pokaže sliko in funkcijo preiskovanega dela telesa), kakšen je potek preiskave, koliko časa traja in kateri izotop bo dobil. Po prejetju izotopa mu povemo, kdaj bomo izvedli preiskavo, kje se med tem lahko zadržuje, kako se mora pripraviti na izvedbo preiskave. Povemo mu, da lahko je in pije ter da lahko neovirano jemlje predpisana zdravila. Pojasnimo mu, da preiskava ni boleča - razen injekcije, da injekcija ne uspava, da po preiskavi lahko vozi avto, da sevanje ob preiskavi ni nevarno. Na dan preiskave mora veliko piti, da se radioaktivna snov hitro izplavi iz telesa. Dobro je, da se tisti dan ne zadržuje v bližini otrok, da jih ne pestuje dlje kot pol ure. Če želi še kakšno pojasnilo, nas bolnik lahko vpraša še po preiskavi ali pa tudi naslednje dni oz. telefonično ali osebno.

### ***Priprava radiofarmakov***

Praviloma so radiofarmaceutiki pripravljene v obliki raztopin, suspenzij ali koloidnih sistemov. V trdni obliki so takrat, ko jih mora bolnik zaužiti, v plinastem stanju ali v obliki aerosolov pa takrat, ko jih mora vdihavati. Radiofarmaceutike pripravi farmacevt v vročem laboratoriju, za vsakega bolnika posebej. Doza radiofarmaceutika je odvisna od sevalnih lastnosti izotopa, od starosti, teže in zdravstvenega stanja preiskovanca, od občutljivosti detektorskega sistema in od informacije, ki jo želimo dobiti. Doza je večja pri dinamičnih preiskavah, manjša pri statičnih.

### ***Aplikacija radiofarmakov***

V našem izotopnem laboratoriju VMS aplicira radiofarmake. Radioaktivne pripravke vbrizgamo večinoma i.v., redkeje i.m., i.a., s.c., intratekalno ali intrakavitarno. Včasih jih bolniki vdihava-



vajo ali zaužijejo.

Po vbrizgu radiofarmaka je treba zabeležiti čas in mesto aplikacije na merilni zapisnik; zabeležiti je treba tudi mesta, kjer vbrizg predhodno ni uspel.

### ***Sevalna obremenitev zdravstvenega osebja***

Zavedati se moramo, da je bolnik z aplicirano radioaktivno snovjo kot "premični generator" - sevalec, zato moramo pri delu ob njem uporabljati vsa možna zaščitna sredstva. Našteli jih bomo kasneje, v nadaljevanju. Največja sevalna obremenitev osebja je v fazi, ko se radioaktivna snov aplicira. Po preiskavi je bolnik še vedno radioaktiven, vendar je v večini primerov obremenitev za zdravstveno osebje na drugih bolniških oddelkih, kamor se bolnik vrne, že veliko manjša. Vseeno pa je potrebno, da osebje ve, pri katerih bolnikih so bile opravljene preiskave z izotopi, ker je bolniku treba povedati, da naj se tisti dan drži bolj zase in da naj veliko pije, ker se na ta način izotop hitreje izloči skozi ledvice.

Pri nepokretnih bolnikih je treba delati z rokavicami, zato da preprečimo kontaminacijo rok; vse izločke hitro odstranimo. Bolnike, ki dobijo visoke doze izotopov, kar je običajno pri terapevtskih dozah, namestimo v ločenih in zaščitnih bolnišničnih oddelkih (pri nas je to brahiradioterapevtski oddelek). Tu ostanejo toliko časa, dokler je moč sevanja nad dopustno mejo. Na teh oddelkih dela osebje, usposobljeno za delo z radioaktivnimi snovmi.

Sevanje na oddelkih je manjše tudi zaradi tega, ker pri delu uporabljamo:

- majhne doze brez prekomernega obsevanja bolnika in okolice,
- kratkožive izotope, ki imajo kratko razpolovno dobo in
- ker težimo k temu, da bi optimalna radioaktivnost obstajala samo v času preiskav.

Edina stvar na katero ne moremo vplivati, je bolnikovo zdravstveno stanje (patološko kopičenje, ledvična odpoved). Npr. bolnik z

ledvično odpovedjo je sevanju bistveno bolj izpostavljen kot preiskovanec z normalnim delovanjem ledvic, ker je izločanje radioaktivne snovi skozi ledvice počasnejše.

### ***Izvedba preiskav***

Preiskave pri nas praviloma izvedejo rentgenski tehniki, vendar vedno bolj težimo k temu, da smo vsi, ki delamo v izotopnem laboratoriju, usposobljeni tudi za delo z merilnimi aparati in računalniki.

Med preiskavami bolniki ležijo zravnano na hrbtu, trebuhu ali na desnem oz. levem boku. Pri renografiji, funkcijski preiskavi ledvic, je treba sedeti na posebnem stolu.

S scintigrafiranjem prikažemo prostorsko in časovno porazdelitev radiofarmacevtskega preparata v bolniku, jo predstavimo v obliki števil, krivulj in klirensa ter v sliki. Zdravnik poda kvantitativno oceno funkcije opazovanih organov. Pri nas uporabljamo najčešče gama kamero, renaltron in scintilacijski števec. Pomagamo si tudi z računalnikom, ki je priključen na gama kamero, da pretvori analogne slikovne podatke v digitalne, arhivira zaporedje slik, predstavi slike, krivulje in rezultate ter obdela podatke po matematičnih metodah.

### ***Radioaktivni odpadki***

Opadki so produkt vsakične uporabe radioaktivnih snovi. Radioaktivni odpadki so neuporabljeni ostanki radiofarmakov v brizgalkah in iglah, kontaminirano gradivo, oprema, instrumenti idr. Pojavljajo se tudi v sanitarijah, kamor so zanešeni z urinom in blatom.

Temeljno načelo, ki ga je treba upoštevati, je, da se nobena radioaktivna snov ne sme svobodno spuščati v atmosfero, kanalizacijo ali med trdne neaktivne odpadke. Odpadke kontaminirane s kratkoživimi izotopi (tehnecij) zbiramo v svinčenih zabojih, izrabljene generatorje, ki vsebujejo molibden, pa hranimo v posebnem skladišču - bunkerju toliko časa, da pade stopnja

njihove radioaktivnosti na praktično ničlo (upoštevamo deset razpolovnih dob) in jih potem obravnavamo kot neradioaktivne odpadke. Isto velja za odpadke, ki vsebujejo  $J_{131}$ ,  $Tl^{201}$ ,  $Ga^{67}$ .

### *Zaščita pred sevanjem*

*Delo z radioaktivnim materialom predpisuje:*

- da upoštevamo vse znake in napise, ki opozarjajo na nevarnost;
- radioaktivne snovi morajo biti v zaprtih posodah v vročem laboratoriju; na njih mora biti označena vrsta izotopa, njegova aktivnost, datum merjenja;
- delovne prostore moramo dnevno nadzorovati z monitorji, ki zaznavajo morebitno kontaminacijo; v primeru kontaminacije se mora mesto takoj dekontaminirati;
- z viri ionizirajočega sevanja, z materialom, aktivnim preko dovoljene meje, smejo delati le osebe, ki so pred začetkom delovnega razmerja in kasneje enkrat letno opravile poseben zdravniški pregled;
- predpisano je nošenje dozimetrov, ki jih odčitavamo enkratmesečno;
- kadar ni potreben neposreden kontakt, naj se osebe ne zadržuje preblizu bolnika. Pomemben pa je tudi čas izpostavljenosti sevanju, zato je manipuliranje z radioaktivnimi izvori potrebno čim bolj skrajšati;
- delo opravljamo za svinčnim zaslonom, ki popolnoma oslabi vpliv radioaktivnega sevanja;
- uporabljamo posebne prijemalke za manipuliranje z radioaktivnimi snovmi in posebne škatle za njihov transport;
- vedno zaščitimo roke z gumijastimi rokavicami, ker so sevanju najbolj izpostavljene;
- uporabljamo zaščitni predpasnik s svinčeno gumo, ki absorbira del zdravju škodljivega sevanja;
- nosimo posebna očala s svinčnim steklom, ki prestrežejo do 90 % žarkov in uspešno preprečujejo nastanek katarakte,
- uporabljamo brizgalke in stekleničke za radiofarmacevtike s čim večjim premerom in jih vedno zaščitimo s svinčnim ščitnikom;
- delovno površino zaščitimo z debelo plastjo staničevine. V primeru kontaminacije je treba površino večkrat sprati z vodo. Ravno tako ravnamo tudi pri kontaminiranih delih telesa:

- kontaminirane odpadke, ki nastanejo pri delu z odprtimi viri ionizirajočega sevanja, odvržemo v svinčene zaboje in jih damo na "odležanje" v vroči laboratorij, dokler popolnoma ne razpadejo (10 razpolovnih dob);
- nosimo predpisano delovno obleko in obutev, ki ju je potrebne večkrat menjati;
- prepovedano je uživanje hrane, pa tudi kajenje v delovnih prostorih.

### ***Dozimetrija***

Pri delu v radioizotopnih laboratorijih je obvezno nošenje osebnih dozimetров. Uporabljamo filmske in termoluminiscentne dozimetre. Menjati ga moramo enkrat mesečno. Iz počrnitve filma je razvidno, kolikšni dozi sevanja je bil delavec izpostavljen v preteklem mesecu. Prejete doze izražamo v Sv(sievert). Dopuszna doza za delavce, ki so poklicno izpostavljeni sevanju, je do 4.0 mSv na mesec. Prejete doze za najbolj izpostavljene delavce na NM oddelkih so običajno od 0.2-0.8 mSv na mesec. Višje doze so posledica slabe zaščite, slabih pogojev dela in slabega ravnanja z viri sevanja, ali pa so posledica kontaminacije.

### ***Poklicne bolezni***

Kot smo že ugotovili, je delo z izotopi nevarno in odgovorno. Ob tem delu prihaja do nekaterih poklicnih bolezni.

Na seznamu poklicnih bolezni delavcev, ki imajo opraviti z ionizirajočim sevanjem, so bolezenska stanja, ki kažejo spremembe:

- v hematopoezi,
- kromosomih limfocitov,
- na očesni leči (katarakta),
- na respiratornem sistemu,
- na koži in drugih organih (maligne neoplazme).

V primeru ugotovitve katerega koli od naštetih bolezenskih stanj, je treba delavca premestiti na drugo delovno mesto.

## NUKLEARNO MEDICINSKE PREISKAVE

V radioizotopnem laboratoriju Onkološkega inštituta v Ljubljani opravljamo "in vivo" (na bolniku) radioizotopne preiskave, na kliniki za Nuklearno medicino (NM) v Ljubljani, pa tudi preiskave "in vitro" (na vzorcih bolnikove krvi).

*Z NM preiskavami lahko prikažemo:*

1. delovanje (iz stopnje kopičenja), obliko, velikost ter lego organov,
2. bolezenska mesta v organu (nekateri tumorji kopičijo več, nekateri manj kot ostala tkiva).

Prvo vrsto preiskav imenujemo **funkcijske preiskave**, ker ugotavljamo sposobnost organov in sistemov, drugo pa **scintigrafske preiskave** (radioizotopna slikanja), katerih rezultat so scintigrami (slike).

Nuklearno medicinske preiskave delimo, glede na aplikacijo, tudi na diagnostične in terapevtske.

Pri **diagnostičnih preiskavah** uporabljamo take radiofarmake, ki ne vplivajo na delovanje organov, ki jih preiskujemo. Najbolj univerzalen med njimi je Tc (99m) - tehnecij, ki ima kratko razpolovno dobo ( $t/2 = 6$  ur), primerno energijo gama žarkov (140 keV), za odkrivanje bolezni. Pridobivamo ga iz generatorja - svinčene posode, v kateri je kromatografska kolona z ionskim izmenjevalcem, na katerega je vezan predhodnik tehnecija (Tc) - molibden (Mo). Mo razpade v Tc, ki ga s fiziološko raztopino izperemo iz generatorja. Tehnecijev generator lahko uporabljamo 10 - 14 dni za različne preiskave, v obliki topnega Na pertehnetata, najčešče pa z njim označujemo radiofarmacevtike ali krvne elemente.

Poleg tehnecija uporabljamo v manjših količinah J (131 hippuran) za renografijo, J (131), In (111) za imunoscintigrafijo, Ga (67) za scintigrafijo vnetij in tumorjev, Cr (57) za meritve klirensov,

Co (57) za proučevanje absorbcije vitamina B12, Tl (201) za preiskave srca idr.

Za **terapijo** uporabljamo radiofarmake, ki se trdno vežejo le na tista tkiva, ki jih želimo uničiti. To so radioaktivni izotopi, ki pri razpadu sproščajo beta delce, delujejo predvsem lokalno, v obolelem organu ali tumorju. Biološki učinki sevanja so celične okvare ali celo smrt celice.

Najbolj razširjeno je zdravljenje difuzno povečane ščitnice ali avtonomnih adenomov (od 2 do 30 mCi J 131), uničenje ostankov ščitnice po operaciji karcinoma ali zdravljenje metastaz diferenciranega karcinoma (od 50 do 200 mCi J 131). Bolnik popije po slamici predpisano dozo joda, potem pa ga namestimo v posebno sobo na radijskem oddelku za toliko časa, da pade stopnja sevanja na dopustno mejo (3 do 4 dni). Za lajšanje bolečin pri kostnih metastazah vbrizgamo i.v. stroncij (Sr 89). Sinovioektomijo v velikih sklepkih zdravimo z itrijem (Y 90). Z itrijem zdravimo tudi nekatere neoplazme v peritonealnem in pleuralnem prostoru, vbrizgamo ga interperitonealno ali interpleuralno.

*Najbolj pogoste preiskave pri nas so:*

scintigrafija skeleta,  
renografija,  
sekvenčna scintigrafija ledvic,  
scintigrafija pljuč,  
flebografija,  
ventrikulografija,  
scintigrafija jeter in vranice,  
scintigrafija možganov,  
testiranje in scintigrafiranje ščitnice,  
scintigrafija telesa z galijem.

## ZAKLJUČEK

S pomočjo nuklearno medicinskih preiskav je odkrivanje in zdravljenje tumorjev veliko hitreje, temeljiteje, kvalitetnejše in timsko bolj uspešno.

Posebne predhodne priprave za nuklearno medicinske preiskave niso potrebne; metode so neinvazivne, kontraindikacij skorajda ni (razen nosečnosti), komplikacije so izredno redke.

Pred začetkom preiskave se moramo prepričati, če bolnik nima bolečin, če ne bruha, če ni v kardiorespiratorni stiski in če lahko mirno leži dalj časa.

Nuklearna medicina je razmeroma mlada veda in se vsakodnevno spreminja in razvija. Pri nas skušamo priti do čim natančnejših rezultatov in izdelati metode, ki bodo sprejemljive za bolnike in čim cenejše.

## Literatura

1. Cvelbar A, Fidler V, Prepadnik M. *Nuklearno-medicinska tehnologija*. Ljubljana: Medicinski razgledi, 1992. (XIII. Sodobna interna medicina).
2. Budihna N, Milčinski M, Porenta M, eds. *Klinična nuklearna medicina*. Ljubljana: Medicinski razgledi, 1992. (XIII. Sodobna interna medicina).
3. Clarke SEM, McKillop JH, Prescott MC, Williams ED. *Information for patients and staff concerning nuclear medicine*. *Nucl Med Commun* 1992;13:271-81.

# ENDOSKOPIJA V DIAGNOSTIKI IN ZDRAVLJENJU RAKA PREBAVIL

*Aleksandra Markovič*

Endoskopija je diagnostična metoda, ki omogoča pregledovanje notranjosti votlih organov. V zadnjih 35 letih je razvoj endoskopije sprožil revolucionarne spremembe tudi v zdravljenju velikega števila bolezni prebavil. Preiskava je stara več kot 100 let. Prvi instrumenti so bile trde neupogljive cevi, ki so jih v letu 1932 nadomestili polupogljivi (semifleksibilni) pripomočki. Razvoj vesoljskih raziskav je v letu 1957 omogočil uporabo fiber-endoskopijo. Z novimi, upogljivimi optičnimi vlakni je bilo možno izdelati popolnoma upogljive (fleksibilne) instrumente, ki dovoljujejo pogled naprej ali nazaj ter navzdol ali navzgor po celem obsegu kroga. Zadnja različica endoskopov so videoendoskopi, ki prenašajo sliko na televizijski zaslon in dovoljujejo velike povečave ter snemanje na video trakove, s tem pa tudi arhiviranje dokumentacije.

Endoskopi z vnaprej usmerjeno optiko (progradno) imajo kanale za insulflacijo, sukucijo in biopsijo ter omogočajo endoskopistu poleg pregleda še kleščni odvzem koščka tkiva in/ali krtačni bris lezij za citološki pregled.

V sedemdesetih letih so kanalu za biopsije dodali še operativni kanal, preko katerega je možno uvesti posebne sonde za elektrosekcijo polipov, nože za sfinkterotomijo Oddijevega in Wirsungianovega sfinktra, posebne košarice za odstranjevanje žolčnih kamnov, lasersko sondo za fotokoagulacijo in sklerozacijsko iglo za zaustavljanje krvavitev. S pomočjo endoskopov uvajamo v votle organe endoproteze - hranilne ali drenažne katetre.

---

*Naslov avtorice: doc. dr. Aleksandra Markovič, Onkološki inštitut, Ljubljana*



Endoskopijo lahko kombiniramo z rentgenskim slikanjem ali ultrazvočnim pregledom. Sondo uvedemo pod rentgensko kontrolo v žolčni ali pankreatični vod in oba slikamo. To preiskavo imenujemo ERCP (endoskopska retrogradna holangiopankreatografija). Kombinacija endoskopije z ultrazvokom - endoehosonografija je pomembna v diagnostiki tumorjev. S to preiskavo lahko določimo stadij bolezni: oceno infiltracije tumorja v steni ali prek nje (stadij T) ter prizadetost bezgavk (stadij N), upošteva pri tem TNM klasifikacijo tumorjev. Preiskava tako pomaga pri odločitvah o prvem zdravljenju tumorja; pove nam, ali je tumor še mogoče odstraniti, in tako ni potrebna eksplorativna "staging" operacija. Kolikor endosonografski pregled pokaže, da se tumorja kirurško ne da odstraniti, se odločimo za predoperativno obsevanje ali za kemoterapijo.

Zgornjo panendoskopijo sestavljajo ezofagoskopija, gastroskopija in duodenoskopija. Endoskopist lahko z aparatom doseže 2 del dvanajstnika. Z endoskopom si lahko ogleda sluznične spremembe, ki jih nato potrdi še s ciljanim kleščnim odvzemom in histološkim pregledom dobljenega tkiva.

## **UPORABA ENDOSKOPIJE ZA PREPREČEVANJE NASTANKA RAKA PREBAVIL**

Dolgotrajno endoskopsko in histološko spremljanje posameznih kroničnih sprememb sluznice prebavil je v gastroenterologiji pripomogla k spoznanju, katere spremembe so tiste, iz katerih se rak pogosteje razvije (prekancerozne lezije). Takšne spremembe so metaplazije in displazije (atipije), ki se od zdrave sluznice ločijo samo po barvi ali lesku in jih lahko odkrijemo s posebnim barvanjem sluznice med endoskopijo. Ta način preiskave imenujemo hromoendoskopija. Z rednimi in skrbnim pregledi bolnikov s tovrstnimi lezijami sluznice in s pravočasnim ukrepanjem - pri hujši obliki displazije največkrat s kirurškim posegom - preprečimo nastanek raka.

Metaplastična sluznica v požiralniku je Barrettov požiralnik; v njem se razvije adenokarcinom požiralnika. Epitel požiralnika zaradi dolgotrajnega refluxa kislega želodčnega soka zamenja želodčna sluznica (gastrična metaplazija). Endoskopsko se jasno

loči od normalne sluznice požiralnika. Posamezna gnezda displastičnih celic si lahko v požiralniku prikažemo z lugolom. Pod očesno kontrolo razpršimo lugol, ki displastične predele močnejše obarva. Lezije biopsiramo in če je displazija že močno razvita (stopnje III), je to že ca in situ, ko je bolnika treba operirati.

Podobno je v želodcu. Pri kroničnem atrofičnem vnetju postopoma propadajo želodčne žleze, nadomeščajo pa jih črevesne. To je intestinalna metaplazija; naslednja stopnja, ko se sprememba že razvija v rakavo, pa je displazija. Obe spremembi sta pri endoskopskem pregledu videti drugače obarvani, razliko lahko še poudarimo, če jih obarvamo z metilenskim modrilom.

Polipi želodca in debelega črevesa so benigne novotvorbe žleznega tkiva, ki se lahko maligno spremenijo. Polipi štrlijo nad raven okolišne sluznice in so endoskopsko lepo vidni. Z elektroresekcijsko zanko polip lahko odrežemo v celoti in ga nato histološko pregledamo. Kadar je polip adenom, pomeni, da je lezija prekancerozna. Z redno endoskopsko spremljavo in sprotno elektroresekcijo adenomov preprečimo nastanek raka.

Zgodnji rak požiralnika ali želodca raste lahko v ravni sluznice in ga opazi le izvežban endoskopist. V teh primerih je še posebej zaželjena preiskava kromoendoskopija.

Rak požiralnika v razvitih stadijih se pri endoskopski preiskavi kaže v obliki skledaste razjede, lahko pa raste infiltrativno in zožuje odprtino. Z ezofagoskopijo tumor pregledamo, odvzamemo gradivo za histološko preiskavo, dodatna endosonografija pomaga določiti stadij bolezni in način prvega zdravljenja. V primeru hude stenoze in neoperabilnosti bolezenskega procesa lahko z endoskopom vpeljemo tudi samoekspandibilni stent ali endoprotezo, z laserjem lahko stenozo zmanjšamo do take mere, da lahko bolnik uživa hrano.

V želodcu raste karcinom infiltrativno (linitis plastica), v obliki ulkusa ali kot polip. Prognoza je odvisna od velikosti tumorja in od prodora v globino, kirurški poseg pa poleg tega še od histološke slike tumorja. Gastroskopija pokaže tumorin nam pomaga oceniti, do kod sega navzgor ali navzdol; pokaže, ali

zožuje vhod v želodec (kardijo) ali izhod iz njega (vratar). Obenem nam nudi možnost odvzema tkiva za histološko potrditev in opredelitev bolezni. Tumori, ki zajemajo cel želodec ter vraščajo v kardijo ali pilorus, so običajno neoperabilni. Pri intestinalnem tipu želodčnega raka, ki je operabilen, se operater odloči za dvotretjinsko resekcijo želodca, pri histološki sliki difuznega raka za totalno odstranitev. Če hkrati delamo tudi endosonografijo, lahko že pred operacijo določimo T in N stadij bolezni ter se morda izognemo nepotrebni laparotomiji. Pri stenoznih tumorjih lahko z lasersko fotokoagulacijo stenoze rekanaliziramo in bolniku z enostavnim posegom močno izboljšamo kvaliteto življenja.

ERCP - endoskopska retrogradna holangiopankreatografija je metoda, pri kateri kombiniramo endoskopijo z rentgenskim kontrastnim slikanjem. S posebnim instrumentom - duodenoskopom s stransko optiko - pregledamo steno dvanajstnika, predvsem predel Vaterjeve papile. Po uvedbi sonde v žolčni ali pankreatični vod vbrizgamo kontrast in slikamo - to je holangiografija ali pankreatografija. Posebnega pomena je transendoskopska preiskava, ki pomaga pri razreševanju zaporne zlatenice. Slikanje pokaže mesto in vzrok ovire v pretoku žolča. Značilna rentgenska slika, ki kaže na rak žolčevoda ali trebušne slinavke, je prekinitev voda ali stenoza. Tumori dvanajstnika, ki zrastejo na Vaterjevi papili, pokaže pregled. Pri zaporni zlatenci, ki jo povzroči takšen tumor, lahko papilo prerežemo (papilotomija), preko endoskopa pa lahko uvedemo tudi drenažni kateter v žolčevod (endoproteza). Takšne endoproteze lahko celo menjavamo. Namesto endoproteze lahko uvedemo tudi samoekspandabilne kovinske stene.

Koloskopija je endoskopska metoda, ki omogoča pregled celotnega debelega črevesa in zadnji del tankega. Tumori v debelem črevesu rastejo nad površino sluznice - polipoidno. Zato jih z endoskopijo lahko odkrijemo.

K prekanceroznim lezijam, ki jih je treba skrbno nadzirati, štejejo poleg polipov še kronične vnetne bolezni črevesa - to sta Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis.

Rak debelega črevesa vidimo pri endoskopskem pregledu kot štrlečo, po površini največkrat nekrotizirano cvetačasto tvorbo, ki lahko tudi krvavi, vedno pa utesnjuje odprtino. Histološko ugotavljamo, da je ta rak najpogosteje adenokarcinom, redkeje limfom.

Rak danke vidimo že pri rektoskopiji. Z rigidnim aparatom lahko pregledamo danko vse do zavoja v sigmoidno črevo in še malo više, do višine 25 do 30 cm. Karcinomom v danki lahko z endosonografijo določimo stadij. Kolikor je tumor neoperabilen, ga lahko s predoperativnim obsevanjem zmanjšamo do meje operabilnosti. V teh primerih ima endosonografija še dodatno funkcijo: z njo ocenjujemo učinek zdravljenja.

# POMEN ULTRAZVOKA V ONKOLOGIJI

*Franc Guna*

Kot v večini medicinskih dejavnosti, se tudi ob napotitvi na ultrazvočno preiskavo bolnik pogosto najprej sreča z medicinsko sestro. Vsi poznamo pomembnost prvih stikov, kjerkoli že to je. Od medicinske sestre je torej odvisno, kakšno bo razpoloženje neredko zelo zaskrbljenega preiskovanca, ki največkrat ni prav nič seznanjen s potekom preiskave, na katero je bil poslan.

Da bi mogla sestra bolniku kar najbolj pomagati, mora najprej razumeti njegov problem: poznati mora značaj njegovih težav in potek preiskave. Zato mora pazljivo prebrati napotnico, da bo bolniku lahko posredovala ustrezna navodila, ga poučila o pripravi na ultrazvočno preiskavo in skušala čas preiskave uskladiti z morebitnimi ostalimi postopki, ki jih je predvidel njegov zdravnik.

Praviloma lahko z ultrazvokom slikamo vse organe in tkiva, kjer poti ultrazvočnega snopa ne ovirata kost ali plin. Tako največkrat ne moremo slikati lobanjskega prostora, pljuč in zaplinjenega želodca ali črevesja. Ultrazvočna slikovna preiskava je tomografska preiskava, kar pomeni, da diagnostik, ki drži v roki ultrazvočno sondo, dela z njo poljubne reze skozi izbrane dele telesa ter opazuje in po potrebi slika rezne ploskve. Tako dobi vpogled v strukturo preiskovanega področja. Postopek je podoben rezanju kruha: šele potem ko ga razkosamo, spoznamo njegovo notranjo strukturo.

Za ultrazvočno preiskavo trebuha mora biti preiskovanec tešč najmanj šest ur. V tem času lahko pije le navadno vodo ali čaj, nikakor pa ne mleka, sadnih sokov, penecih ali šumečih pijač.

---

Naslov avtorja: Franc Guna, dr. med., spec. internist, sonolog,  
Onkološki inštitut, Ljubljana

Takšna priprava je potrebna zato, da bi se žolčnik dovolj napolnil z žolčem in postal pregleden, hkrati pa naj bi se izpraznilo tudi črevesje, tako da njegova vsebina ne bi motila preglednosti drugih organov in predelov telesa. Od take priprave moramo seveda odstopiti, če gre za nujna stanja, pa tudi pri bolnikih, ki so zdravljeni z antidiabetiki, še zlasti z insulinom.

Za pregled prostora male medenice ali njenih organov mora imeti preiskovanec napolnjen mehur. S tem se zaplinjeno črevesje v mali medenici razmakne, napolnjen mehur pa deluje kot dober prevodnik ultrazvoka, ker skozenj lahko opazujemo prostor in organe za mehurjem. Preiskovanca moramo natančno poučiti, kdaj in koliko tekočine mora popiti, da bo mehur primerno napolnjen.

Prazen mehur se običajno zadosti napolni, če preiskovanec dve uri pred preiskavo popije 6 - 7 dl navadne vode ali čaja. Takšna priprava pa ni potrebna pri ginekološkem ultrazvočnem pregledu, ko pregledovalec uporablja vaginalno ne pa transkutano sondo. Za pregled površinskih organov in struktur (ščitnica, dojke, testisi...) preiskovanca ni treba posebej pripraviti.

Ultrazvočne preiskave trebuha ni mogoče opraviti takoj po kontrastni preiskavi želodca in črevesja in tudi ne takoj po gastroskopiji, saj uporabljena kontrastna sredstva ter insufliiran plin pri teh preiskavah lahko še nekaj dni motijo preglednost trebuha. Dobro je, da predvideno ultrazvočno preiskavo opravi bolnik pred drugimi preiskavami. Tudi limfografski kontrast moti preglednost limfatičnih regij, zato je ultrazvočno preiskavo pravitako opraviti pred limfografijo.

Naj nazadnje omenim še pomoč medicinske sestre pri ultrazvočno vodenih biopsijah, za kar je potrebna določena mera znanja, ki včasih presega zahtevnost dnevnega sestrskega dela. Vsekakor je potrebna skrbna priprava tako bolnika kot instrumentov, pravilno ravnanje z odvzetim gradivom in, ne nazadnje, vestno opazovanje bolnika po opravljenem posegu.

Uredniški odbor:  
*Marina Velepič, Jožica Bostič Pavlovič,*  
*Olga Koblar*

Izdal in založil:  
*Onkološki inštitut v Ljubljani*

Lektorica:  
*Mira Šekoranja*

Tehnično uredila:  
*Slavica Hodžič*

Naklada: 500 izvodov

Natisnil:  
*KING - commerce d.o.o. Ljubljana*





