

UDC 616-006(05)(497.1)

CODEN RDIUA 4

YU ISSN 0485-893X

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 21

1987

FASC. 2

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

LJUBLJANA

Radiol. Iugosl. 21(2) 105 - 200 April - June, 1987



NYCOMED
Contrast Media

Periferna i visceralna arteriografija

OMNIPAQUE™

joheksol

neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

GLAVNE PREDNOSTI OMNIPAQUEA
U PERIFERNOJ I VISCERALNOJ
ARTERIOGRAFIJI

dobra opća podnošljivost

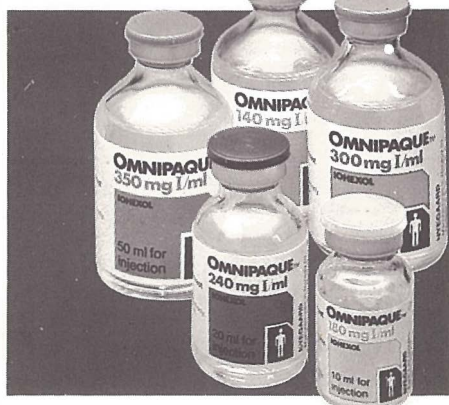
nikakvi ili klinički beznačajni učinci na
hemodinamičke i kardiovaskularne
parametre

značajno smanjena učestalost i težina
subjektivnih reakcija bolesnika u
usporedbi s konvencionalnim ionskim
kontrastnim sredstvima

nikakav učinak na enzime jetre i
gušterače

izuzetno rijetka pojava
alergijskih reakcija

visokokvalitetni angiogrami



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

Omnipaque je zaštićeno ime.

SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U RADIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

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

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:

REPLEK-MAKEDONIJA,
91000 Skopje, Jurij Gagarin b.b., 091/237-266, 237-272.



UREĐAJ ZA RAZVIJANJE RENDGEN FILMOVA MOF 610 Rtg

MOF – 610 Rtg

MOF – 610 Rtg je stroj za automatsko razvijanje svih vrsta rendgen filmova koji su podesni za strojnu obradu. Mogu da se razvijaju svi formati do širine 610 mm bez obzira na dužinu.

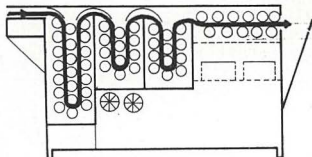
Visoke performanse stroja kao što su:

- bezprekorna regeneracija razvijачa i fiksira bazirana na konstantnom mjerenju širine i dužine (površine) materijala koji se obrađuje
- preciznom kontrolom temperature u kadama (razvijачa i fiksira) i sušnici, sa tolerancijom $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$
- podešljivim vremenom razvijanja u rasponu od 20–200 sek.
- štednja vode za ispiranje
- tri režima rada (stand by, ručni i automatski rad) omogućuje elektronsko upravljačka jedinica.

Konstrukcija stroja omogućava jednodnostorno ili dvodnostorno instaliranje.

TEHNIČKI PODACI MOF 610 Rtg

Dužina	140 cm
Visina	107 cm
Širina	95 cm
Električni priključak	3 × 380 V
Priključna snaga	6 KW
Zapremnina kade razvijачa	25l
fiksira	20l
vode	20l
Ulazna širina	610 mm
Vrijeme razvijanja u razvijачu	20–200 sek.
Temperatura razvijачa	20–40°C $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$
fiksira	20–40°C $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$
vode	20–60°C $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$
Minimalni format	7 × 10 cm
Suho/suho kod 60 sek. razvijanja	3,5 min.



Shema prolaza fotomaterijala kroz stroj



SOUR RUDI ČAJAVEC, RO PALOS, OOUR SPECIJALNA OPREMA
78000 BANJA LUKA, Ulica Braće Pavlića 25
telefon: 078/31-533, 31-730 · teleks: 45112

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

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

LJUBLJANA

ANNO 21

1987

FASC. 2

Redakcijski odbor — Editorial Board:

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

Glavni i odgovorni urednik — Editor-in-Chief:

Benulič T., Ljubljana

Tehnički urednik — Technical Editor:

Serša G., Ljubljana

Urednici — Editorial Staff:

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

Izdavački savet *- Advisory Board:

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

Izdavači – Publishers:

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

Glavni i odgovorni urednik – Editor-in-Chief:

dr. Tomaž Benulič, Ljubljana

Lektor za engleski jezik – Reader for English language:

Olga Shrestha, 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 rendgenijagnostiku, radioterapiju, onkologiju, nuklearnu medicinu, radiofiziku, radiobiologiju i zaštitu od ionizantnog zračenja – The review for radiology, radiotherapy, oncology, nuclear medicine, radiophysics, radiobiology and radiation protection.

Cena suplementa IV – za ustanove 15.000 din, za pojedince 3.000 din. Single issue supplementum – for institutions 40 US\$, individual 20 US\$.

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

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

LB – Gospodarska banka – Ljubljana

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

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

Tiskala – Printed by:

Tiskarna Slovenija, Ljubljana

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

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

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

Pomoć reviji i naručnici reklama – Donators and Advertisers:

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

UPUTSTVA AUTORIMA

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

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

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

Redakcija si pridržava pravo, da traži od autora dopune i izmenu sadržaja, te jezične i stilske ispravke. Sve troškove dodatne obrade rada sa strane redakcije (prevodenje, 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 (ukupno sa grafičkim materijalom i literaturom), sa proredom broj 2, levi rub mora biti 40 mm, gornji i donji rubovi 40 mm, desni rub 25 mm. Sve strane moraju biti numerisane arapskim brojevima.

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

UNIVERZITETSKO MEDICINSKI CENTAR
SARAJEVO
RO INSTITUT ZA RADIOLOGIJU
I ONKOLOGIJU

SEMINOMA — DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP

SEMINOMA — DIAGNOSTIC
AND THERAPEUTIC MANAGEMENT

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

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

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

UDC i Key words: određuje redakcija.

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

Grafički materijal (slike, tabele, grafikoni) slati u 2 primerka. Slike moraju biti čiste i kontrastne, tekst u slikama mora biti vidljiv i razumljiv i kod smanjenja na polovinu veličine. Na poledini mora biti olovkom označen arapski broj, prezime prvog autora i prve dve reči naslova rada te 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 članaka.

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

— Za citat članaka iz revije:

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

za citat (iz) knjige:

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

— za citiranje poglavlja iz knjige:

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

Referati se ne citiraju.

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

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

Rukopisa i grafičkog materijala ne vraćamo.

Redakcija revije
»RADIOLOGIA IUGOSLAVICA«

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 21

1987

FASC. 2

SADRŽAJ / CONTENTS

Rendgenska dijagnostika – Diagnostic Radiology

- Complications in cardiac catheterization and angiocardiography in infants and children
 Zapleti srčane kateterizacije in angiografije pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih (profess. paper)
 Robida A. 111
- Percutaneous transluminal angioplasty of an aortic recoarctation
 Perkutana transluminalna angioplastika aortne rekoarktacije (case report)
 Pavčnik D., Robida A. 117
- Triplikacija uretera
 Triplication of the ureter (case report)
 Smolković J., Temmer B., Bosnar M., Bašić M. 121

Kompjuterizovana tomografija – Computerized Tomography

- Indikacije za kompjuteriziranu tomografiju (CT) torakalnih organa
 Indications for CT of thorax (profess. paper)
 Dalagija F., Tvrković R., Lovrinčević A., Bešlić Š. 125
- CT evaluacija indeksa veličine oboljelog pankreasa
 CT evaluation of size index of a diseased pancreas (profess. paper)
 Lincender L. 131

Ultrazvuk – Ultrasound

- Tipizacija tumora dojke analizom histograma njihovog ehografskog izgleda
 Tissue characterization of breast tumors using histogram pattern analysis of its echographic presentation (orig. sci. paper)
 Vlaisavljević V. 135

Nuklearna medicina – Nuclear Medicine

- TSH-RIA metoda vlastite izvedbe
 TSH-RIA method of own modification (orig. sci. paper)
 Nöthig-Hus D., Lukinac Lj., Kusić Z., Spaventi Š. 139
- Naša prva iskustva sa plazmaferozom u tretmanu hipertireoze i egzoftalmusa
 Our first experiences with plasmapheresis in the treatment of hyperthyroidism and exophthalmos (orig. sci. paper)
 Musafija A., Haračić M., Sparavalo N., Hasagić D., Kocić D. 141
- Multiparameterska kvantitativna metoda talijumske 201-Tl scintigrafije
 Multiparametric quantitative method of 201-Tl scintigraphy (orig. sci. paper)
 Bošnjaković V., Pavlović S., Božinović Lj., Ostojić M., Dragičević E. 143

Platelet distribution in sites of sequestration and deposition in the heart after acute myocardial infarction in rats Sekvestriranje homoloških i heteroloških In-111-trombocita u tkivima i srcu pacova sa akutnim infarktom (orig. sci. paper)	149
Stojanova D., Nikodijević B., Tadžer I. S.	
Dijagnostičko značenje scintigrafije kosti kod osteomijelitisa u djece Diagnostic significance of bone scintigraphy in osteomyelitis in children (profess. paper)	153
Malčić I., Šimunjak B., Dodig D., Richter D., Tambić L.	

Onkologija, radioterapija – Oncology, Radiotherapy

Interstitialna radioterapija pri karcinomih jezika in ustnega dna na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v obdobju 1980–1986 Interstitial radiotherapy in cancer of the tongue and floor of the mouth at the Institute of oncology, Ljubljana in the period 1980–1986 (profess. paper)	159
Budihna M., Lešničar H.	
Postoperativno obsevanje neradikalno operiranih bolnikov z ne-mikrocelularnim rakom pljuč Postoperative radiotherapy in non-radically operated patients with non-small cell lung cancer (profess. paper)	163
Debevec M., Klevišar M.	
Vrijednost i uloga 5-fluorouracila u liječenju zloćudnih tumora The value and role of 5-fluorouracil in the treatment of malignant tumors (orig. sci. paper)	169
Roth A., Kolarić K.	

Radiofizika – Radiophysics

Specifikacija kvaliteta terapijskog snopa visokoenergetskih elektrona kod SL 75-20 akceleratora I deo: Merenje dubinske doze; određivanje energije Beam quality specification of high energy electron beams from SL 75-20 accelerator I – Depth dose measurements; energy determinations (profess. paper)	179
Andrić S.	
Specifikacija kvaliteta terapijskog snopa visokoenergetskih elektrona kod SL 75-20 akceleratora II deo: Izodozna merenja Beam quality specification of high energy electron beams from SL 75-20 accelerator II – Isodose measurements (profess. paper)	183
Andrić S.	
Specifikacija kvaliteta terapijskog snopa visokoenergetskih elektrona kod SL 75-20 akceleratora III deo: Output merenja Beam quality specification of high energy electron beams from SL 75-20 accelerator III – Output measurements (profess. paper)	189
Andrić S.	

Varia

Zajednički nazivnik loših recenzija i pseudoznanosti The common denominator of poor reviews and pseudoscience (review paper)	195
Rumboldt Z.	
Saopštenje – Communication	199

COMPLICATIONS IN CARDIAC CATHETERIZATION AND ANGIOCARDIOGRAPHY IN INFANTS AND CHILDREN

ZAPLETI SRČNE KATETERIZACIJE IN ANGIOKARDIOGRAFIJE
PRI NOVOROJENČKIH, DOJENČKIH IN OTROCIH

Robida A.

Abstract – Complications of cardiac catheterization and angiocardiology were reviewed retrospectively in 1074 neonates, infants, and children studied from 1st January 1981 to 31st December 1985. Overall complication rate was 5.2% (56 complications in 54 children). There were 3 cases of death (0.28%) without obvious complication at the time of catheterization. The incidence of major complications was 3.8% and was higher in infants younger than 4 months ($P < 0.001$), and in moderately and critically ill patients than in asymptomatic and mildly ill patients ($P < 0.001$). The highest proportion of major complications occurred in patients with truncus arteriosus communis, double outlet right ventricle, atrioventricular septal defect, univentricular heart, transposition of the great arteries, and tetralogy of Fallot. Arrhythmias were encountered in 66.1% of all major and minor complications. In minor complications the differences in frequency were not found between various age and clinical groups ($P > 0.05$).

The study showed that higher catheterization risk of major complications could be predicted from the age, clinical status, and heart defect of the patient.

UDC: 616.126.3-007-089.819.1-06:053.2

Key words: heart catheterization-adverse effects, angiocardiology-adverse effects, child, infant

Profess. paper

Radiol. lugosl. 21 (2) 111–115, 1987

Introduction – In 1968 the Cooperative study on complications in cardiac catheterization in infants and children was published (1). Since then technique of cardiac catheterization has improved. Later studies on this problem showed reduction in some of the complications (3).

The purpose of this preliminary report is to present a retrospective review of the complications in infants and children in our institution.

Materials and methods – 1074 cardiac catheterizations were performed from 1st January 1981 to 31st December 1985. Newborns were sedated with diazepam during the investigation. A mixture of chlorpromazine, promethazine, and pethidine was used in infants, and ketamine in older children prior to catheterization. Solution of heparin 5 units/ml of 5% glucose in water was used for flushing the catheter. Venous site of entry was used in all catheterizations, and arterial site in 461 investigations.

The classification of severity of illness used by Stanger and associates was modified (3):

A. Asymptomatic patients – without distress, cyanosis, hypoxemia, and congestive heart failure;

B. Mildly ill patients – without distress, nonacidotic, mildly hypoxemic ($pO_2 > 25$ mm Hg), or in controlled heart failure;

C. Moderately ill patients – hypoxemic ($pO_2 < 25$ mm Hg), but without acidosis, or in severe congestive heart failure that is only partly controlled with digitalis and diuretics;

D. Critically ill patients – with one or more of the following:

- ventilatory assistance,
- acidemia,
- poor peripheral perfusion and cardiogenic shock.

All the data were collected from hospital catheterization files, where complications during or after catheterization and angiocardiology had been documented. Children were routinely examined immediately, 1 and 4–6 hours, and the next morning after the invasive investigation.

Table 1 shows age distribution and clinical status of infants and children prior to catheteriza-

Age groups	Number of patients in various clinical groups				Totals
	asymptomatic	mildly ill	moderately ill	critically ill	
< 1 week	0	12	13	7	32
1 week – 1 month	1	21	11	3	36
1 month – 2 months	2	8	8	0	15
2 months – 4 months	2	21	10	0	33
4 months – 1 year	60	84	13	0	157
1 year – 4 years	295	110	11	1	417
4 years – 15 years	312	53	4	0	369
>15 years	14	1	0	0	15
Totals	686	307	70	11	1074

Table 1 – Age distribution and clinical status of patients

tion. Major and minor complications were divided in categories used previously in the Co-operative study on cardiac catheterization, in the works of Stanger and associates, and Cohn and associates (1–3). Chi-square test was used to test the differences between various groups.

Results – 56 complications occurred in 54 patients. Overall complication rate was 5.2%. Major and minor complications are shown in table 2.

Major complications – 53% of all complications.

The incidence of major complications was 3.8% and was significantly higher in infants younger than 4 months than in patients over 4 months of age ($P < 0.001$). The complications were distributed approximately equally in the groups of infants under 4 months of life and drop-

Major complications and number of cases	Minor complications and number of cases
1. Death within 24 h of catheterization without recognized complication – 3	1. Arrhythmias: not accompanied by hypotension, not requiring treatment, not requiring premature termination of catheterization – 18
2. Arrhythmias: any arrhythmia accompanied by hypotension; requiring treatment; or requiring termination of catheterization prematurely – 19	a. Supraventricular tachycardia – 3
a. Cardiac standstill – 3	b. Brief ventricular tachycardia with spontaneous resolution while catheter in the ventricle – 1
b. Ventricular fibrillation – 0	c. Sinus bradycardia – 6
c. Ventricular tachycardia – 1	d. 2 AV block – 3
d. Supraventricular tachycardia – 6	e. 3 AV block – 5
e. Atrial fibrillation or flutter – 2	2. Arterial problems – 0
f. Sinus bradycardia – 3	3. Myocardial staining – 0
g. 2 AV block – 0	4. Catheter problems – 1
h. 3 AV block – 4	a. Burst of Rashkind balloon catheter without evidence of embolism – 1
3. Profound hypotension – 0	5. Infections – 2
4. Arterial problems – 0	a. Superficial wound infection – 2
5. Perforation of the heart or vessel – 0	6. Allergic reactions urticaria – 4
6. Catheter problems (knotting, breakage etc.) – 0	a. Contrast – 4
7. Serious infections (sepsis, endocarditis, thrombophlebitis) – 0	7. Embolism – 0
8. Serious allergic reactions requiring drugs other than antihistamines – 0	8. Bleeding without requiring transfusion – 0
9. Embolism – 0	9. Other – 2
10. Cardiac complications – 1	Spasm of pulmonary vein – 2
a. Myocardial infarction – 0	Total = 27
b. Pulmonary edema – 0	
c. Hypoxic spells requiring morphine, bicarbonate or oxygen – 1	
11. Serious bleeding – 4	
a. Requiring surgical intervention – 0	
b. Requiring transfusion – 4	
12. Pneumothorax – 0	
13. Other – 1	
a. Combustion – 1	
Total = 29	

2 AV = second degree atrioventricular block, 3 AV = third degree atrioventricular block

Table 2 – Complications of cardiac catheterization

ped thereafter from about 15 % to about 2 % in the age groups between 4 months and 4 years of age. After 4 years of age no major complication occurred (table 3).

Age group	Number	% of major	% of minor
<1 week	32	15.6	3.1
1 week – 1 month	36	13.9	0
1 month – 2 months	15	20.0	0
2 months – 4 months	33	9.1	9.1
4 months – 1 year	157	2.5	1.9
1 year – 4 years	417	1.9	3.1
4 years – 15 years	369	0	1.9
>15 years	15	0	0

Table 3 – Major and minor complications in various age groups

Major complications were more frequent in moderately and critically ill patients than in asymptomatic or mildly ill patients ($P < 0.001$). The group of moderately and critically ill infants and children represented only 7.5 % of all catheterizations, nevertheless, 46.4 % of all major complications occurred in this group. The highest proportion of major and minor complications were noted in patients with truncus arteriosus communis, double outlet right ventricle, atrioventricular septal defect, univentricular heart, transposition of the great arteries, and tetralogy of Fallot (table 4).

Death within 24 hours after catheterization but without obvious complication at the time of in-

Diagnosis	Number of patients	Percentage of complications
Ventricular septal defect	259	4.2
Tetralogy of Fallot	143	9.1
Atrial septal defect	130	0.8
Coarctation of the aorta	67	4.5
D-transposition of the great arteries	62	9.7
Persistent ductus arteriosus	62	0.0
Pulmonary valvular stenosis	51	1.9
Aortic stenosis	50	2.0
Univentricular heart	38	10.5
Atrioventricular septal defect	36	13.8
L-transposition of the great arteries	22	0.0
Tricuspid atresia	18	0.0
Pulmonary atresia	17	5.8
Double outlet right ventricle	16	18.7
Truncus arteriosus	16	26.7
Normal children	15	0.0
Postoperative catheterization	15	0.0
Miscellaneous	57	0.0

Table 4 – Percentage of complications in various post-catheterization diagnostic categories

vasive investigation occurred in 3 patients which represented 0.28 % of all investigated children. The first patient was a two-day-old critically ill newborn with truncus arteriosus communis type 1. The second patient was a 7-month-old infant with complete form of atrioventricular septal defect and pulmonary arterial hypertension, and the third patient was a two-year-old child with atrial and ventricular septal defect in whom pulmonary arterial hypertension persisted despite previous pulmonary arterial bandage.

Type of the arrhythmia	Number of patients
Supraventricular tachycardia	9
Sinus bradycardia	9
Third degree atrioventricular block	9
Atrial flutter and fibrillation	2
Cardiac standstill	3
Ventricular tachycardia	2
Second degree atrioventricular block	3

Table 5 – Arrhythmias

The most common complications were arrhythmias (table 5). Major and minor arrhythmias represented 66.1 % of all complications. They were more frequent in infants than in children ($P < 0.001$). Cardiac standstill requiring resuscitation occurred in a three-week-old newborn with transposition of the great arteries, in a two-month-old infant with truncus arteriosus communis type 2, and in a two-year-old girl with complete form of atrioventricular septal defect and pulmonary arterial hypertension. All three episodes occurred after completion of catheterization. Resuscitation was successful. Other arrhythmias requiring medication were:

1. Ventricular tachycardia, in a fourteen-month-old child with transposition of the great arteries, was of short duration lasting less than 2 minutes. It was converted to sinus rhythm with lidocaine.

2. Third degree atrioventricular block was terminated after intravenous application of atropin or isoproterenol.

3. Sinus bradycardia resolved also after application of atropin and inspiration of oxygen. This arrhythmia and third degree atrioventricular block were most commonly encountered in patients with tetralogy of Fallot when the operator attempted to enter the pulmonary artery.

4. Supraventricular tachycardia, atrial fibrillation and flutter lasted from 10 to 45 minutes and were converted to sinus rhythm by electrical cardioversion or intravenous injection of digoxin

or catheter – induced ventricular premature contraction.

Bleeding from femoral vein cutdown in 4 newborns required blood transfusion.

Hypoxic spell occurred in an infant with tetralogy of Fallot but resolved with intravenous injection of bicarbonate and morphine.

Hypothermia was noted in the previously mentioned infant with truncus arteriosus communis type 2 after episode of cardiac standstill and resuscitation.

Accidental combustion of the calves occurred in a four-year-old child who lied on a hot pad during the investigation.

Minor complications – 48 % of all the complications.

There were no differences in the frequency of minor complications between the infants younger than four months and older children ($P > 0.05$).

The difference in frequency was also not found between various clinical groups ($P > 0.05$).

As in major complications arrhythmias were the most frequently encountered. Short episodes of sinus bradycardia were the commonest.

In a 5-day-old newborn burst of balloon of the atrioseptostomy catheter occurred without evidence of embolism.

Superficial wound infection not requiring surgical drainage occurred in two infants where cutdown of the great saphenous vein was used as the site of catheter entry.

Allergic reaction – urticaria to contrast medium was noticed in four children.

Two episodes of pulmonary vein spasm resolved spontaneously after 20 minutes.

Comment on major and minor complications

None of the death could be attributed directly to the catheterization procedure. In the 2-day-old newborn with truncus arteriosus type 2 bradycardia and hypotension developed and the child died 6 hours after investigation. In the child with complete form of atrioventricular septal defect and pulmonary arterial hypertension the cause of death was cardiogenic shock. The death in the third child with atrial and ventricular septal defect and pulmonary arterial hypertension after previous pulmonary arterial bandage was sudden and the reason for it unknown.

The number of arrhythmias was large but all resolved spontaneously or with simple measu-

res. Their absolute number was greater in infants than in children.

Bleeding was a problem in four newborns. Blood loss was noticed around the catheter in the isolated femoral vein. Blood replacement was needed in all of them. These episodes of bleeding might be prevented by securing the proximal end of the vein with untied suture upon which traction should be exerted.

Hypoxic spell did not pose a problem because it responded well to the application of morphine and bicarbonate.

Hypothermia occurred in an infant after prolonged resuscitation. It had to be avoided as it might influence the respiration.

After the accident with combustion the warm pad is not used anymore in older children. In infants the temperature of the water is strictly controlled.

Burst of the balloon catheter filled with contrast medium did not cause embolisation, however, it might be dangerous because part of the rubber material could detach and cause embolization.

Superficial wound infection could be prevented by proper dressing of the wound, and more importantly, by using percutaneous technique rather than cutdown whenever it is feasible.

Allergic reactions occurred after angiocardiology but were not serious. They responded immediately to intravenous medication.

Spasm of the pulmonary vein in 2 cases, when the catheter could not be pulled back to the left atrium, could cause rupture of the pulmonary vein if too much traction would be used.

Discussion – The overall incidence of complications was lower in this study than in the Cooperative study and in the study of Stanger and his colleagues (1, 3).

The frequency of death in the present study (0.28 %) was similar to that reported by Stanger and associates (0.26 %) and lower than in the Cooperative study (0.70–0.89 %). It was more frequent in infants than in older children (2, 3). Definite conclusion for the reason for death in my study could not be postulated, however, the young age, poor clinical condition, and the severity of congenital heart defect probably contributed to the fatal outcome.

The incidence of major complications was 3.8 % and was comparable to the study of Stanger and co-workers (2.9 %), Waldman and associates (3 %), and to that in the Cooperative study (3.9 %) (1, 3, 4).

The incidence is clearly lower after the age of 2 months, markedly reduced after 4 months of age, and non-existent after 4 years of age.

The major complications were more frequent in moderately and critically ill patients than in asymptomatic and mildly ill children indicating that severity of illness was a good predictor of the possibility of major complications. The same was not true for minor complications.

The arrhythmias were the most common complications and the findings in this study were in agreement with the data in literature (2, 3). All arrhythmias responded to simple therapeutic measures.

Perforation of cardiac chambers or vessels was not found probably because of the use of the balloon catheters in most newborns and infants.

The sheath was always used in retrograde arterial catheterization. The procedure was not employed in children weighing less than 7 kg.

Additional heparin was not infused after the catheter's entry into the artery. There were no arterial complications.

Conclusion – Some of the weaknesses of this preliminary report could be the retrospective nature of the study and limitation of the complications to those recognized clinically within 24 hours. It is likely that a prospective study would be a more exact way of data collection, and extension of observation period to more than 24 hours would probably discover more of the problems. However, the study provides the necessary data, which every catheterization laboratory must collect and assess periodically for modification and improvement of one's own technique and organization of catheterization procedure.

Povzetek

V retrospektivni študiji 1074 novorojenčkov, dojenčkov in otrok je avtor pregledal zaplete pri kateterizaciji srca in angiokardiografiji v obdobju od 1. januarja 1981 do 31. decembra 1985. Pogostnost vseh zapletov je bila 5,2% (56 zapletov pri 54 bolnikih). Smrt, brez vidnih zapletov med invazivno preiskavo, je nastopila pri treh (0,28%) bolnikih. Incidenca hujših zapletov je bila 3,8% in je bila večja pri dojenčkih mlajših kot 4 mesece ($P < 0.001$) in večja pri zmerno in kritično prizadetih bolnikih ($P < 0.001$). Največ hujših zapletov je bilo pri bolnikih s skupnim trunkusom arteriozuzom, izstopu obeh velikih žil iz desnega prekata, defektom preddvornoprekatnega pretina, univentrikularnim srцем, transpoziciji velikih žil in tetralogijo Fallot. Aritmije so predstavljale 66,1% vseh hujših in lažjih zapletov.

Pri lažjih zapletih ni bilo razlik v pogostnosti med posameznimi kliničnimi skupinami ($P > 0,05$).

S poznavanjem klinične prizadetosti, srčne anomalije in starosti otrok lahko napovemo tveganje pojavljanja hujših zapletov pri invazivnih srčnih preiskavah pri otrocih.

References

1. Braunwald E., Swan H. J. C.: Cooperative study on cardiac catheterization. *Circulation* 37 (suppl 3): 59–66, 1968.
2. Cohn H. E., Freed M. D., Hellebrand W. F., Fyler D. C.: Complications and mortality associated with cardiac catheterization in infants under one year: a prospective study. *Pediatr. Cardiol.* 6: 123–131, 1985.
3. Stanger P., Heyman M. A., Tarnoff H., Hoffman J. I. E., Rudolph M. A.: Complications of cardiac catheterization in neonates, infants, and children. *Circulation* 50: 595–608, 1974.
4. Waldman J. D., Young T. S., Pappelbaum S. J., Turner S. W., Kirkpatrick S. E., George L. M.: Pediatric catheterization with same-day same-day discharge. *Am. J. Cardiol.* 50: 800–803, 1982.

Acknowledgement

The author expresses his appreciation to his colleagues dr. D. Fettich and dr. D. Bartenjev who investigated many patients, and to I. Cerar for technical assistance with this paper.

The work was partly supported by the grant of Slovenian Research Community.

Author's address: Dr. Andrej Robida, Univerzitetna pediatrična klinika UKC Ljubljana, Vrazov trg 1, 61000 Ljubljana.

Novo neionsko kontrastno sredstvo

IOPAMIDOL

injekcije

za mijelografiju, angiografiju, urografiju, CT i DSA

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

Indikacije

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

Oprema

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

Za detaljne informacije i literaturu obratite se proizvođaću.



Krka, tovarna zdravil, n. sol. o., Novo mesto
u sćradnji s Braccom, Milano

PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL ANGIOPLASTY OF AN AORTIC RECOARCTATION

PERKUTANA TRANSLUMINALNA ANGIOPLASTIKA AORTNE REKOARKTACIJE

Pavčnik D., Robida A.

Abstract – Two cases of successful dilatation of recoarctation of the aorta due to a subclavian turn-down operation are reported. In both cases Grüntzig technique was used. The first patient, aged 10 months, had the gradient reduced from 40 mm Hg to 10 mm Hg. The second, aged 1 year, had the gradient reduced from 80 mm Hg to 30 mm Hg. In the second patient right femoral pulse disappeared after procedure and surgery (thrombarterectomy) was performed.

UDC: 616.132-008.17-089.844

Key words: aortic coarctation, angioplasty transluminal

Case report

Radiol. lugosl. 21 (2) 117–119, 1987

Introduction – Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) was originally developed by Dotter and Judkins (3) in 1964 for treatment of atherosclerotic peripheral vascular disease. Ten years later, Grüntzig and Hopff (5) developed balloon catheter for successful treatment of stenoses and occlusions throughout the vascular system.

Sos successfully dilated a postmortem specimen of coarctation in 1979 (14), and his success was confirmed by Lock in an excised human specimen (10). Following surgical repair of coarctation of the thoracic aorta, stenosis recurs in 6–48% of children (7, 15). Repeated surgery carries a high morbidity and mortality rate (2, 7), and the patient is often left with residual gradient. For these reasons Casteneda-Zuniga developed an experimental model to examine the feasibility of dilating recoarctation of the aorta (1). Lock reported on five patients who had dilation of post-operative coarctation (9). Despite a lower incidence of recoarctation following the subclavian turn-down operation, we had the opportunity to dilate two such restenoses.

Methods – The wire and 5 F cobra catheter was passed across the coarctation into the ascending aorta for pressure recording and injection of contrast material through the end hole of

the catheter. The gradient across the coarctation was measured just before the balloon was placed across the area of narrowing. The balloon was inflated by hand with 10cc syringe 5 times over 15–20 minute period. Each time balloon was inflated over 5-second period. Post-



Fig. 1 a – Aortogram before dilatation

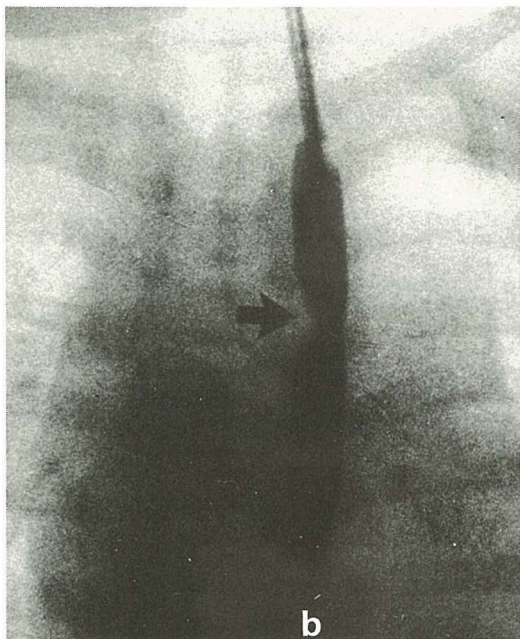


Fig. 1 b – Hourglass deformity of the balloon at the site of recoarctation

dilatation angiograms and pressure measurements were obtained. Heparin is indicated during the procedure to reduce thrombotic complications. We used 100 IU/kg body weight.

Case 1 – In a 10-month old girl with ventricular septum defect and mild pulmonary hypertension restenosis was dilated with a number 7 F, 7 mm balloon catheter. Percutaneous transluminal dilatation resulted in 70% enlargement of the coarctate areas (Fig. 1 a, b, c). Blood pres-

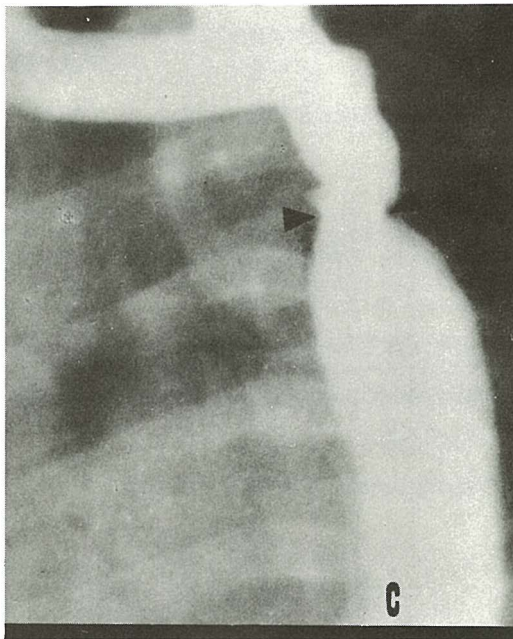


Fig. 1 c – Postdilatation aortogram

sure was 140/105 mm Hg in the right arm. Gradient was reduced from 40 mm Hg to 10 mm Hg (Fig. 2). After a few was days blood pressure was 110/90 mm Hg in the right arm and the patient had normal femoral pulses.

Case 2 – In a 1-year old boy after subclavian flap operation examination revealed a systolic murmur and aortic bruit. Blood pressure was 185/95 mm Hg in the right arm. There was a hypoplastic aortic arch and an eccentric narrowing of the aorta.

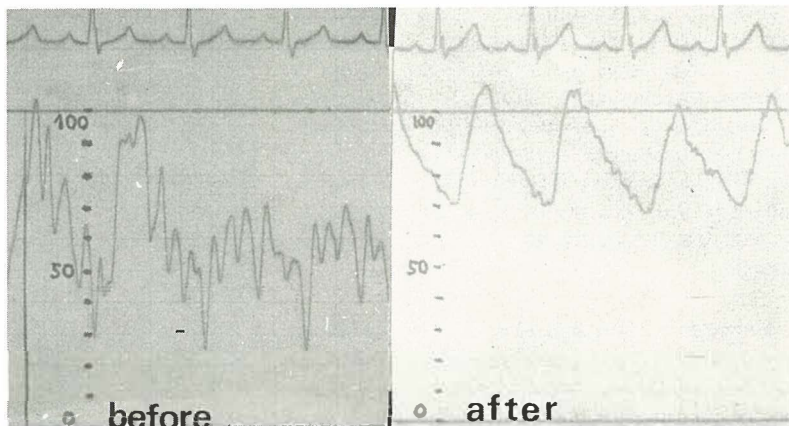


Fig. 2 – Pressure gradient measurements before and after dilatation

Restenosis was dilated with a number 8 F, 8 mm balloon catheter. The patient had an immediate reduction of gradient from 80 mm Hg to 30 mm Hg, with 40 % increase in diameter. In this patient a complication was noted. After the procedure, right femoral pulse disappeared and surgery (thrombariectomy) had to be performed. Next day blood pressure was 140/90 in the right arm.

Discussion – The surgical repair of coarctation of the aorta in infancy results in a significant incidence of restenosis, varying from 6 percent to as much as 48 percent in one report of excision and end to end reanastomosis (7, 15). Dissatisfaction with these results has led to alternative repairs, such as the subclavian turnout operation (12, 13). Since surgery for recoarctation entails considerable morbidity as well as mortality rate, advantages of PTA are obvious. Percutaneous transluminal angioplasty may well represent an alternative or initial method of therapy with decreased morbidity and mortality. Balloon dilatation of aortic recoarctation could be accomplished in the highest risk infant population (9).

Medical literature, up to 1986 reported several successfully dilated restenoses of aorta. Lock and coworkers reported on good results in five patients (9). Similar results were published by Fellows (4), Lorber (11), Hess (6) and Kan (8).

We had one complication-thrombosis at the site of puncture. The complication was recognised in time for successful emergency surgery. In this case number 8 F catheter was used. We find 8- and 9-F catheters to be too large for infants.

Povzetek

Poročava o dveh uspešnih dilatacijah restenoze aorte, ki sta nastali po »subclavia flap« operaciji. V obeh primerih sva uporabila Grünzigovo tehniko. Pri prvem bolniku, starem 10 mesecev, je bil gradient pritiska znižan s 40 mm Hg na 10 mm Hg, medtem ko je bil pri drugem bolniku, starem 1 leto, gradient pritiska znižan z 80 mm Hg na 30 mm Hg. Pri drugem bolniku je nastala komplikacija – tromboza na vbođenem mestu. Potrebna je bila tromboarteriektomia desne femoralne arterije.

References

1. Castaneda-Zuniga W. R., Lock J. E., Vlodaver Z., Rusnak B., Rysavy J. P., Herrera M., Amplatz K.: Transluminal dilatation of coarctation of the abdominal aorta. An experimental study in dogs. *Radiology* 143: 693–697, 1982.

2. Cerilli J., Lauridsen P.: Reoperation for coarctation of the aorta. *Acta Chir Scand* (129) 391–394, 1965.

3. Dotter C. T., Judkins M. P.: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 30: 654–670, 1964.

4. Fellows K. E.: Therapeutic procedures in CHD: Current status and future prospects. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 7: 170–177, 1984.

5. Grünzig A., Hopff H.: Perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilationskatheter. Modifikation der Dotter-Technik. *Dtsch Med Wochenschr.* 99: 2502–2505, 2511, 1974.

6. Hess J.: Percutaneous transluminal balloon angioplasty in restenosis of coarctation of the aorta. *Br Heart J* 55 (5): 459–61, 1986.

7. Ibarra-Pérez C., Castaneda A. R., Varco R. L., Liehei C. W.: Recoarctation of the aorta. Nineteen year clinical experience. *Am J Cardiol* 23: 778–784, 1969.

8. Kan J. S.: Treatment of restenosis of coarctation by percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation* 68 (5): 1087–94, 1983.

9. Lock J. E., Bass J. L., Amplatz K., Fuhrman B. P., Castaneda-Zuniga W. R.: Balloon dilation angioplasty of aortic coarctations in infants and children. *Circulation* 68: 109–116, 1983.

10. Lock J. E., Castaneda – Zuniga W. R., Bass J. L., Foker J. E., Amplatz K., Anderson R. W.: Balloon dilatation of excised aortic coarctations. *Radiology* 143: 689–691, 1982.

11. Lorber A. et al.: Balloon angioplasty for recoarctation following the subclavian flap operation. *Int J Cardiol.* 10 (11): 57–63, 1986.

12. Pierce W. S., Waldhausen J. A., Verman W., Whitman V.: Late results of the subclavian flap procedures in infants with coarctation of the thoracic aorta. *Circulation* 58 (suppl. 1): 178–182, 1978.

13. Ring E. J., McLean G. K.: *Interventional Radiology: Principles and Techniques.* Boston, Little, Brown, 1981 (227–239).

14. Sos T., Sniderman K. W., Rettlek-Sos B., Strupp A., Alonso D. R.: Percutaneous transluminal dilatation of coarctation of thoracic aorta post-mortem (letter). *Lancet* 1979 (2): 970–971.

15. Williams W. G., Shindo G., Trusler G. A., Dische M. R., Olley P. M.: Results of repair of coarctation of the aorta during infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79: 603–608, 1980.

Author's address: as. dr. Dušan Pavčnik, Institut za rentgenologijo UKC, Zaloška 7, 61000 Ljubljana.

Trijodno kontrastno sredstvo za urografije, angiografije
i druge pretrage

UROTRAST® 60% (diatrizoat)

UROTRAST® 75% (diatrizoat)

ampule, boce

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

Indikacije

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

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

Kontraindikacije

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

Potreban je oprez kod bolesnika sa visokom hipertenzijom.

Pakovanje

5 ampula od 20 ml Urotrasta 60 %

1 boca od 100 ml Urotrasta 60 %

5 ampula od 20 ml Urotrasta 75 %

1 boca od 100 ml Urotrasta 75 %

Za detaljnije informacije i literaturu obratite se proizvođaču.



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

TRIPLIKACIJA URETERA

TRIPPLICATION OF THE URETER

Smolković J., Temmer B., Bosnar M., Bašić M.

Abstract – Two cases of the ureteral triplication are presented, of the total of 51.000 excretory urographies performed from 1970 to 1985. The anomaly is very rare and is more frequent in women. It is usually unilateral and only exceptionally bilateral. It is often associated with some other anomalies of the urogenital tract, most often with the contralateral duplication of the renal canal system and ureter. The Smith's classification of the ureteral triplication is presented as well as its embryonal development clinical manifestation and x-ray symptomatology and diagnostics.

UDC: 616.617-007.62

Key words: ureter-abnormalities, triplication

Case report

Radiol. Jugosl. 21 (2) 121–124, 1987

Uvod – Budući da je urinarni trakt čovjeka predmet vrlo složenog embrionalnog razvoja, on predstavlja mjesto najbrojnijih anomalija ljudskoga tijela. Upravo su najčešće i najbrojnije anomalije pijelona i uretera. Podvostručenje kanalnog sistema bubrega i uretera nije rijedak nalaz, dok naprotiv triplikacija urinarnog trakta predstavlja vrlo rijetku i jednu od najrijedih anomalija (3, 7, 8, 11).

Lau i Henline su prvi 1931. g. u američkoj literaturi opisali ovu anomaliju (5), a do 1983. g. ukupno je objavljeno 84 slučaja (4). Ovome ukupnom broju možemo dodati i svega dva slučaja opisane kvadriplikacije uretera (10).

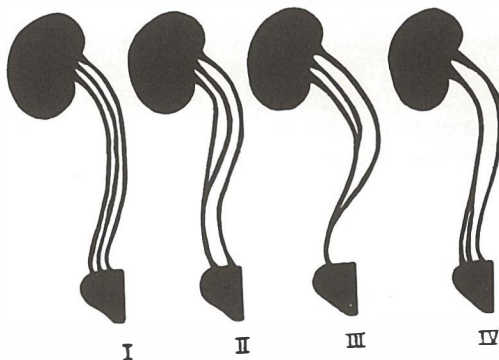
Kod triplikacije uretera postoje tri samostalna pijelona na jednoj ili izuzetno rijetko na obje strane, a u broju i obliku uretera postoji mogućnost nekoliko varijacija. U tom pogledu je Smith 1946. g. prezentirao vrlo jasnu i jednostavnu klasifikaciju ureteralne triplikacije (9), podjeljivši ju na četiri tipa (slika 1):

Tip I: Kompletna triplikacija (triple ureter), gdje postoje tri kompletna uretera sa tri ureteralna ušća.

Tip II: Dvostruki ureter, od kojih je jedan rascepljen, tako da iz bubrega izlaze tri uretera od kojih se dva spajaju. Postoje dva ureteralna ušća.

Tip III: Ureter trifidus, sa tri uretera koji izlaze iz bubrega ali se međusobno spajaju. Postoji samo jedno ureteralno ušće.

Tip IV: Dvostruki ureter sa inverznom »Y« bifurkacijom. Iz bubrega izlaze dva uretera od kojih se jedan grana, tako da postoje tri ureteralna ušća.



Slika 1 – Šematski prikaz tipova ureteralne triplikacije prema Smith-u

Fig. 1 – Types of ureteral triplication according to Smith

Embrionalni razvoj uretera normalno počinje u petom tjednu intrauterinoga života sa formiranjem pupoljka na dorzalnoj površini Wolffovoga kanala. Ovaj pupoljak predstavlja osnovu odraslog uretera i nazvan je ureteralni pupoljak. Kranijalnim rastom ureteralni pupoljak dostiže masu

nediferenciranog mezoderma koji postepeno formira renalni mezenhim ili osnovu vlastitog bubrega. Daljnjim grananjem kranijalnog dijela ureteralnog pupoljka, formira se preteća kaliksa, a mjesto bifurkacije postaje budući pijelon. U tom stadiju renalni mezenhim poprima definitivnu formu graha (2, 7, 12).

Općenito se smatra, da se ova anomalija razvija bilo zbog formiranja više ureteralnih pupoljaka, ili zbog pogreške u njihovom grananju. Neki su mišljenja da postoji i hereditarna sklonost nastanka ove anomalije (3, 7, 11).

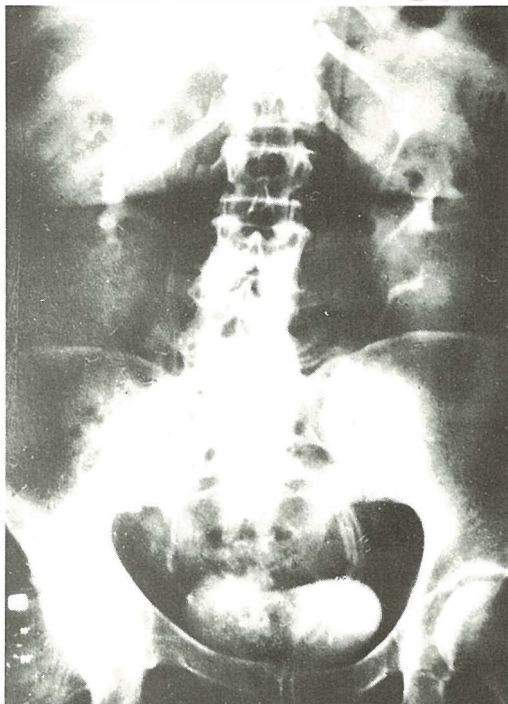
Simptomatologija je nekarakteristična, a anomalija može egzistirati kroz duže vrijeme bez bilo kakvih kliničkih simptoma. Simptomi se javljaju uslijed često prisutnih i drugih anomalija urogenitalnog trakta, a kod smetnji u drenaži urina javljaju se simptomi infekcije i mogućnost nastanka konkremenata.

Dijagnoza se postavlja ekskretornom urografijom, a u diferencijaciji tipa ureteralne triplikacije i u slučajevima komplikacija, nadopunjuje se cistoskopijom i retrogradnom ureteropijelografijom.

Materijal i metode – U razdoblju od 1970. do 1985. godine, na ukupno izvedenih oko 51.000 ekskretornih urografija, utvrdili smo u svega dva bolesnika triplikaciju uretera. U oba slučaja radilo se o ženskim osobama u dobi od 31 i 40 godina života. Kod jedne bolesnice ekskretorna urografija je izvedena u dva navrata, u razmaku od 6 godina i nadopunjena cistoskopijom. Retrogradnu ureteropijelografiju nismo izvodili.

Rezultati – Klinički simptomi u naših bolesnica, zbog kojih je i bilo zatraženo izvođenje ekskretorne urografije, bili su prezentirani povremenim dizuričkim smetnjama i bolovima u leđima, a nalazi pretrage urina bili su u granicama normale. Kod ekskretorne urografije utvrdili smo u jednom slučaju triplikaciju uretera na lijevoj, a u drugom slučaju na desnoj strani. U oba slučaja utvrdi se i kontralateralna duplikacija kanalnoga sistema i uretera, a funkcija bubrega je bila uredna, bez vidljivih znakova obstrukcije uropatije. Osim spomenutih anomalija, čašice su obostrano bile nježne i pravilne konfiguracije, a ureteri segmentno prikazani i urednog lumena.

Kod jedne bolesnice, kod koje je ekskretorna urografija bila izvedena u dva navrata, u razmaku od 6 godina (slika 2), nalaz je u funkcionalnom i morfološkom pogledu bio u potpunosti ne-



Slika 2 – Ekskretorna urografija pokazuje kompletnu triplikaciju uretera lijevo i duplikaciju kanalnog sistema i uretera desno

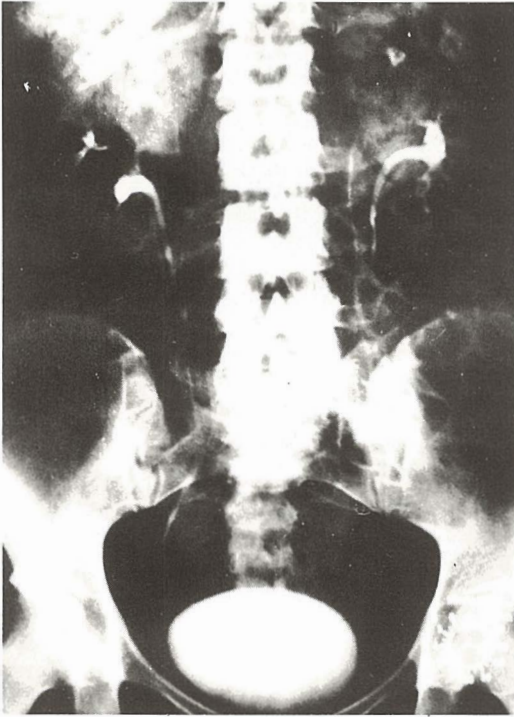
Fig. 2 – Excretory urogram demonstrates left complete ureteral triplication and right duplication of the renal canal system and ureter

promjenjen. Kod iste bolesnice učinjena je i cistoskopija, gdje se utvrde tri ureteralna ušća lijevo i jedno desno, što je potvrdilo dijagnozu kompletne triplikacije uretera tip I.

Kod druge bolesnice učinjena je samo ekskretorna urografija (slika 3), koja pokazuje triplikaciju uretera desno, te duplikaciju kanalnog sistema lijevo sa nježnim prikazom samo proksimalnih dijelova uretera, što ostavlja nerazjašnjenju mogućnost varijacije ureteralne triplikacije od tipa I do tipa III.

Diskusija – Triplikacija uretera je češća u žena, sa nešto učestalijom lokalizacijom na lijevoj strani (11). U oba naša slučaja radilo se o ženskim osobama, a lokalizacija anomalije bila je u jednom slučaju na lijevoj, a u drugom slučaju na desnoj strani.

Anomalija je često povezana sa drugim anomalijama urogenitalnog trakta. Jedna od najčešće susretanih anomalija je kontralateralna



Slika 3 – Ekskretorna urografija pokazuje triplikaciju uretera desno i kontralateralnu duplikaciju kanalnog sistema i uretera

Fig. 3 – Excretory urogram demonstrates right ureteral triplification and contralateral duplication of the renal canal system and ureter

duplikacija kanalnog sistema i uretera (3, 7), koja je bila prisutna i u oba naša slučaja. Uočava se i dosta česta pojava ektopije ureteralnog ušća, koju Kohri susreće u 18 pacijenata od ukupno analiziranih 75 slučajeva ureteralne triplikacije (3). Navodi se, da kompletna ureteralna triplikacija ima veću učestalost ektopije ušća (6, 7) od drugih tipova triplikacije, no mi ni u jednom našem slučaju nismo utvrdili prisutnost ove anomalije. Učestalost drugih anomalija je iznimno rijedak nalaz.

Triplikacija uretera je uglavnom unilateralna, dok je bilateralna ureteralna triplikacija izuzetno rijetka pojava. Do sada je prikazana u svega tri slučaja i jedini objavljeni slučaj kod potkovastog bubrega (3, 7). Napominjemo, da je opisana pojava i kvadriplikacije uretera i to samo u dva bolesnika. Prvi slučaj opisao je Begg 1953. godine (1), a drugi slučaj i to bilateralne kvadriplikacije uretera Soderdahl 1976. godine (10).

U pogledu učestalosti pojedinih tipova ureteralne triplikacije, a uvažavajući navode drugih autora, tipovi I, II i III pojavljivali su se sa približno podjednakim frekvencijama, a tip IV bio je najrijeđe zastupljen (3, 4, 7). U jednom našem slučaju utvrđena je kompletna triplikacija uretera tip I, a u drugom zbog nekompletne obrade nismo bili u mogućnosti klasificirati ovu anomaliju, te postoji mogućnost varijacije od tipa I do III.

Zaključak – Triplikacija uretera je najrijeđa anomalija urotakta. Opaža se češće u žena, sa nešto učestalijom lokalizacijom na lijevoj strani. Obično je unilateralna, a izuzetno rijetko bilateralna. Nerijetko je udružena sa drugim anomalijama urogenitalnog trakta, a najčešće sa kontralateralnom duplikacijom kanalnog sistema bubrega i uretera.

Prema Smith-u postoje četiri tipa ureteralne triplikacije, od kojih je tip IV najrijeđe zastupljen. Anomalija može egzistirati kroz duže vrijeme bez bilo kakvih kliničkih simptoma. Simptomi se obično javljaju uslijed često prisutnih i drugih anomalija urogenitalnog trakta, ili uslijed smetnji u drenaži urina.

Dijagnoza se postavlja ekskretornom urografijom, a radi diferencijacije tipa triplikacije kao i u slučajevima komplikacija potrebno je učiniti i cistoskopiju a nerijetko i retrogradnu ureteropielografiju.

Sažetak

Opisana su dva slučaja triplikacije uretera na ukupno izvedenih oko 51.000 ekskretornih urografija, u razdoblju od 1970. do 1985. godine. Anomalija je izuzetno rijetka, češća u žena, obično unilateralna, a samo iznimno bilateralna. Nerijetko je udružena sa drugim anomalijama urogenitalnog trakta, a najčešće sa kontralateralnom duplikacijom kanalnog sistema bubrega i uretera. Iznjeta je Smith-ova klasifikacija triplikacije uretera, embrionalni razvoj, klinička slika, te rendgenska simptomatologija i dijagnostika.

Literatura

1. Begg R. C.: Sextuplicitas renum: a case of six functioning kidneys and ureters in an adult female. J. Urol. 70: 686–689, 1953.
2. Harrison H. J., Gittes F. R., Perlmutter D. A., Stamey A. T., Walsh C. P.: Campbell's Urology. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1979 (1292–1296).
3. Kohri K., Nagai N., Kaneko S., Iguchi M., Minami K., Kadowaki T., Akiyama T., Yachiku S., Kurita T.: Bilateral trifid ureters associated with fused kidney, uterovesical stenosis, left cryptorchidism and angioma of the bladder. J. Urol. 120: 249–250, 1978.

4. Lago Miguelez C., Casellas Gaztambide J., Gonzales Camacho F., Graziano Maderna O., Diaz Sanchez F., Ruiz Lopez P., Perez Lopez GA: Ureteral Triplication and Duplicated Opposite Kidney With Refluxing Ureterocele. *J. Ped. Surg.* 18: 614–616, 1983.

5. Lau F. T., Henline R. B.: Ureteral Anomalies; Report of Case Manifesting Three Ureters on One Side with One Ending Blindly in Aplastic Kidney and Bifid Pelvis with Single Ureter on Other Side. *J.A.M.A.* 96: 587–591, 1931.

6. Parker R. M., Pohl D. R., Robison J. R.: Ureteral triplication with ectopia. *J. Urol.* 103: 727–731, 1970.

7. Perkins J. Patrick, Kroovand Lawrence R., Evans T. Arthur: Ureteral Triplication. *Radiol.* 108: 533–538, 1973.

8. Petrovčić F., Krivec O.: Triple ureter: With report of a case. *Brit. J. Radiol.* 28: 627–628, 1955.

9. Smith I.: Triplicate Ureter. *Brit. J. Surg.* 34: 182–185, 1946.

10. Soderdahl W. Douglas, Shiraki W. I., Schamber T. Dean: Bilateral Ureteral Quadruplication. *J. Urol.* 116: 255–256, 1976.

11. Spangler B. Ernest: Complete Triplication of the Ureter. *Radiol.* 80: 795–797, 1963.

12. Witten D. M., Myers G. H., Utz D. C.: *Emmett's Clinical Urography: an Atlas and Textbook of Roentgenologic Diagnosis.* Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1977 (568–569).

Adresa autora: Dr Josip Smolković, Zavod za radiologiju i onkologiju Kliničke bolnice Dr M. Stojanović, Zagreb, Vinogradska 29, 41000 Zagreb.

SEKCIJA ZA RADIOLOGIJU ZBORA LIJEČNIKA HRVATSKE

MEDICINSKI FAKULTET RIJEKA

ZAVOD ZA RADIOLOGIJU
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

**SEDMI ZNANSTVENI SKUP RADIOLOGA
SR HRVATSKE**

OPATIJA

22.—24. listopada 1987.

GRAND HOTEL ADRIATIC

SJEDIŠTE I TAJNIŠTVO SKUPA nalaziti će se od 19. listopada 1987. u hotelu ADRIATIC.

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

Prim. dr Milivoj Dujmović,
Zavod za radiologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka,
T. Stržića 3, Rijeka (51000), telefon (051) 441-899

INDIKACIJE ZA KOMPJUTERIZIRANU TOMOGRAFIJU (CT) TORAKALNIH ORGANA

INDICATIONS FOR CT OF THE THORAX

Dalagija F., Tvrtković R., Lovrinčević A., Bešlić Š.

Abstract – This paper is an attempt to present the status of indications for CT of the thorax. Firstly, the authors present a chronologic survey of indications from some foreign institutions and authors. Secondly, own additional indications and the suggestions for a complete list of indications for this investigation are presented. This suggestion is based on 8-year experience and data from literature. Contraindications and some difficulties were discussed shortly. Possibilities of CT were discussed in relation with superiority over conventional radiologic methods used in particular thoracic organ investigations. The conclusions point out the fact that all abnormalities of the thoracic organs and adjacent regions can present the indications for CT.

UDC: 611.94:616-073.756.8

Key words: thorax, tomography X-ray computed

Profess. paper

Radiol. jugosl. 21 (2) 125–129, 1987

Uvod – Klinička primjena CT mozga je otpočela 1973. godine i omogućila izvanredan napredak neuroradiologije. CT čitavog tijela je uvedena već 1975. godine i takođe dosta brzo postigla široku kliničku primjenu i dobre rezultate u dijagnostici abdominalne patologije – kod lezija jetre, slezene, pankreasa, bubrega, nadbubrega itd.

Primjena CT u dijagnostici oboljenja torakalnih organa, međutim, tekla je nešto drugačije. Naime, ova patologija može u izvjesnoj mjeri biti dosta adekvatno određena konvencionalnim dijagnostičkim radiološkim i ostalim kliničkim metodama, a prva generacija skenera je imala određene tehničke nedostatke i ograničenja (poteškoće u vezi sa respiratornim i vaskularnim pokretima). Stoga su početna iskustva primjene CT u ovoj oblasti navela neke autore – Evens (6), Sagel (21) i Stanley (24), 1976. godine – da nagovijeste da bi ona ovdje mogla biti od manjeg značaja nego u abdomenu. U slijedećim radovima, međutim, iznošeni su sve bolji rezultati, sve šire primjene CT i u oblasti torakalne dijagnostike (4).

Skoro istovremeno, otpočelo je i objavljivanje indikacija za CT torakalnih organa, koje su vremenom bile sve brojnije i specifičnije. Međutim, pošto su one u svakodnevnom radu naše usta-

novе još više proširene, a u posljednjih 3–4 godine u literaturi se o njima nije pisalo, to se ukazala potreba da se pokuša sagledati sadašnje stanje u ovoj problematici. Iz toga je proizišla i osnovna namjera ovog rada.

Cilj rada je da se pokuša dati uvod u sadašnje stanje u pogledu indikacija za CT torakalnih organa. Da bi se to postiglo potrebno je iznijeti hronološki pregled lista indikacija pojedinih stranih institucija i autora. Zatim, navesti vlastite dodatne indikacije i konačno dati prijedlog kompletne liste indikacija za ovu pretragu.

Ranije indikacije – Prve indikacije za CT torakalnih organa, istina malobrojne i uopštene, predložene su već 1977. godine od udruženja »The American College of Radiology« (pleura, medijastinum i plućni parenhim) (1).

Iste godine, »The Institute of Medicine of the National Academy of Sciences« (14), objavio je svoje, nešto šire indikacije (pleura, pluća, medijastinum, srce i veliki krvni sudovi).

Još specifičnije indikacije predložilo je 1979. godine udruženje »The Society for Computed Tomography« (pluća i torakalni zid) (23).

Vlastite liste indikacija predlagali su i pojedini strani autori:

1. za CT medijastinuma: Goldwin 1977. (7), Crowe 1978. (3), te Darras 1979. (5);

2. za CT torakalnih organa: Heitzman i Mc Loud 1979. (11, 19), Collard i Kutzen 1980. (2, 16), te Munro 1982. (20);

3. za CT torakalnih organa kod djece: Kirks i Korobkin 1980. (15) itd.

Međutim, po opštem mišljenju, najkompletniju listu indikacija za CT torakalnih organa predložio je 1981. godine Heitzman (12), podijelivši je na indikacije za pregled medijastinuma i to opšte i specifične, te za pregled pluća:

Medijastinum

1. Opšte indikacije

Evaluacija: lezija djelomično skrivenih od medijastinuma, tkivne gustoće lezija utvrđivanjem stepena gustoće, abnormalnih ili sumnjivo abnormalnih kontura na standardnim radiogramima, abnormalnih ili sumnjivo abnormalnih hilusa, opsega ili lokalizacije medijastinalnih tumora, specifičnih anatomskih area i struktura.

2. Specifične indikacije: aneurizme, mediastinitis i medijastinalni apsces, timom, paratireoidni adenom, karcinom ezofagusa.

Pluća

Evaluacija: plućnih nodula, bronhogenog karcinoma, gustoće plućnog parenhima, kavitarne bolesti, diferencijacija parenhimske od pleuralne bolesti.

Vlastite indikacije – Iako je navedena Heitzmanova lista, po opštem mišljenju, najkompletnija lista indikacija za CT torakalnih organa koja je dosada objavljena, ona je u svakodnevnom radu naše ustanove već odavno znatno proširena.

Zahtjevi za CT torakalnih organa, osim kod čisto intratorakalnih procesa, postavljaju se i u cilju evaluacije različitih procesa u susjednim regijama. To se odnosi na evaluaciju procesa u području vrata (farinks, larinks, štitnjača) i njihovog odnosa prema plućnim apeksima i gornjem medijastinumu. Zatim, na različite subdijafragmalne procese gornjeg abdomena prema bazalnim partijama pluća, te na procese u torakalnom zidu prema torakalnoj šupljini, kao i obratno – intratorakalnih procesa prema torakalnom zidu (4).

Na osnovu vlastitog osmogodišnjeg iskustva primjene CT u dijagnostici različitih oboljenja torakalnih organa i nalaza iz literature, indika-

cije za ovu pretragu bi se mogle sumirati na slijedeći način kao indikacije za pregled:

Medijastinuma

Determinacija uzroka proširenja medijastinuma diferenciranjem masa stepena gustoće: solidnog tkiva (granulom, fibrom, teratom, timom, aberalna struma, neurogeni tumori, karcinom ezofagusa, te posebno upalno ili neoplastično, primarno ili sekundarno uvećanje limfonoda itd.), masti (lipomatoza, epikardijalno masno jastuče, lipom, hernijacije omentuma itd.), tečnosti (ciste različitog porijekla), zraka, kalcija, krvnih sudova (prominencija, dilatacija, tortuoznost, kongenitalne anomalije, aneurizme, disekcije itd.).

Srca i perikarda

a) Evaluacija: aneurizmi ventrikula, tromba, tumora, kalcifikacija u valvulama i koronarnim arterijama, prolaznosti aorto koronarnih bypass graftova itd.

b) Evaluacija: perikardijalnog izljeva, adhezija, kalcifikacija, tumora solidnog tkiva, lipoma itd.

Pluća

Evaluacija: plućnih nodula, tomorskih masa stepena gustoće solidnog tkiva, masti, tečnosti, kavitarnih promjena (kaverne, bule), bronhogenog karcinoma, vaskularnih promjena, upalnih promjena (bronhiektazije), diferenciranje parenhimskih od pleuralnih patoloških procesa itd.

Pleure

Evaluacija: pleuralnog izljeva (eksudata, transudata, traumatskog, neoplastičnog), primarnih i sekundarnih neoplazmi, pneumotoraksa itd.

Torakalnog zida

Evaluacija: patoloških procesa (upalne, neoplastične ili druge etiologije) torakalnog zida, njihovog širenja u torakalnu šupljinu, odnosno zahvatanja torakalnog zida intratorakalnim procesima itd.

Susjednih regija

a) Vrata – evaluacija: patoloških procesa farinksa, larinksa in štitnjače, prema plućnim apeksima i gornjem medijastinumu;

b) Gornjeg abdomena – evaluacija: subdijafragmalnih procesa (subfrenične aero i/ili likvidne kolekcije, tumori jetre, tumori slezene, transdijafragmalne hernijacije i prolapsi različite etiologije itd.) prema bazalnim partijama pluća.

Kontraindikacije – Kompjuterizirana tomografija (CT) predstavlja relativno bezopasnu radiološku dijagnostičku metodu. Stoga, kontraindikacije za njenu primjenu praktično i ne postoje, odnosno samo su one zajedničke za sve radiološke metode u vezi sa opasnošću od jonizirajućih zračenja.

Poteškoće kod nemirnih, nekomunikativnih, subkomatoznih pacijenata i djece, rješavaju se sediranjem, odnosno kratkom opštom anestezijom.

Kod preosjetljivih pacijenata, mogu se javiti poteškoće prilikom intravenozne aplikacije jodnih kontrastnih sredstava, mada se one, zahvaljujući stalnom poboljšanju ovih sredstava, sve manje sreću.

Diskusija – Zbog relativno širokih mogućnosti konvencionalnih radioloških i ostalih kliničkih dijagnostičkih metoda u dijagnostici oboljenja torakalnih organa, kao i tehničkih nedostataka prve generacije skenera, neki autori su u preliminarnim izvještajima izrazili sumnju da bi CT ovdje mogla biti od manje koristi nego u abdomenu. U kasnijim radovima, međutim, iznošeni su sve bolji rezultati njene primjene i u ovoj oblasti (4).

Skoro uporedo s tim, pojedine strane institucije i autori počeli su objavljivati i indikacije za ovaj segment njene primjene, koje su u početku bile malobrojne i uopštene, a kasnije sve šire i specifičnije. Indikacije, koje je predložio Heitzman 1981. godine (12), smatraju se najkompletnijom listom koja je dosad objavljena. Međutim, kako je i ova lista u svakodnevnom radu naše ustanove već odavno znatno proširena, a u posljednje 3–4 godine u dostupnoj stranoj literaturi ovakve liste se nisu više objavljivale, to se ukazala potreba da se pokuša dati uvod u sadašnje stanje u pogledu ove problematike. Iz toga je proizašao i osnovni cilj ovog rada, u kome su iznesene vlastite dodatne indikacije, kao i prijedlog kompletne liste indikacija za CT torakalnih organa.

Mogućnost prikaza u transversalnoj ravni bez superpozicije pojedinih struktura i sposobnost diferenciranja manjih razlika u radiografskoj gustoći tkiva, su dva osnovna faktora koji CT čine superiornom nad konvencionalnim radiološkim dijagnostičkim metodama. Stoga se ona smatra upravo idealnom za ispitivanje posebno medijastinuma, te je vrlo brzo postala metoda izbora u evaluaciji njegovih različitih abnormalnosti.

CT omogućava diferenciranje masa stepena gustoće solidnog tkiva, masti, tečnosti, zatim zraka i kalcija, te krvnih sudova i limfonoda, uz jasan prikaz anatomske odnose, a pogotovo iza i.v. primjene kontrastnog sredstva u vidu infuzije i/ili bolusa (5, 19, 20).

Nadalje, ona daje znatno kvalitetniji prikaz različitih patoloških procesa torakalnih organa u pogledu tačnije lokalizacije, forme, veličine i kontura, zatim preciznijeg prikaza odnosa prema okolnim strukturama, kao i broja patoloških promjena u odnosu na konvencionalne radiološke dijagnostičke metode pregleda ovih organa (4).

CT je, između ostalog, veoma korisna i u prikazu primarnih malignih neoplastičnih procesa, a posebno njihovog odnosa prema susjednim strukturama i njihove proširenosti. To omogućava tačniju dijagnozu, precizniju klasifikaciju, a time i planiranje adekvatnijeg tretmana, kao i pouzdaniju kontrolu uspjeha terapije ovih patoloških procesa (3, 9, 12, 19, 22).

Razvojem CT skenera sa sve kraćim vremenom skeniranja (tzv. »brzi«, odnosno »dinamički« skeneri) uz aplikaciju kontrastnog sredstva, znatno su povećane mogućnosti ove metode i proširene indikacije za ispitivanje kardiovaskularnog sistema, a posebno srca. Moguća je evaluacija debljine miokarda, intrakavitarnih tromba i tumora, kalcifikacija u valvulama, prolaznosti by – pass graftova, ishemične bolesti srca, te valvularnih i kongenitalnih lezija (8, 9, 10, 17, 20, 25, 26).

Zahvaljujući mogućnosti vizualizacije perikarda zbog prisustva epikardijalne i perikardijalne masti, osim prikaza perikardijalnog izljeva, CT je indicirana i u dijagnostici perikardijalnih tumora, cista, lipoma itd. (3, 13, 17, 18, 22).

Kao neinvazivna i relativno bezopasna metoda, CT je veoma korisna i kod različitih urgentnih stanja, kao što su teške traume, koje zahvaćaju koštane, mekotkivne i vaskularne strukture. Takođe kod procesa koji se iz subfreničnih organa i prostora akutno propagiraju prema pleuropulmonalnim regijama, sa različitim oblicima teških konsekvativnih poremećaja endotorakalnih odnosa. Ovo tim više, što u takvim slučajevima prethodne uobičajene dijagnostičke metode pregleda mogu biti rizične.

Poteškoće u diferencijalnoj dijagnostici na koje se nailazi u svakodnevnoj primjeni CT mogu biti u vezi sa stepenom gustoće u procjeni tkivne konzistencije (na primjer: tumorska ma-

sa stepena gustoće solidnog tkiva prema kompliciranoj cisti pluća, recidiv neoplazme prema fibroznim promjenama, plućni nodul upalne naravi prema benignom tumoru odnosno metastazi, te proširenje hilusa u smislu postupalnih prema metastatskim promjenama itd.). Nadalje, poteškoće u prostornom razgraničenju supstrata (da li je proces supra ili infradijafragmalno, pleuralno ili subpleuralno, medijastinalno ili paramedijastinalno itd.). Zatim poteškoće u vezi sa volumnim efektom i debljinom presjeka (na primjer: nemogućnost prikaza dijafragme itd.). Navedene poteškoće su dijelom uslovljene i mogućnostima same aparature uz napomenu da noviji aparati imaju sve veće sposobnosti.

Uz sve navedene kvalitete i prednosti ove metode, treba istaći da ona nije specifična u smislu određivanja patohistološke dijagnoze. CT je veoma vrijedna, ali komplementarna radiološka dijagnostička metoda, te će najbolje rezultate dati samo uz ostale raspoložive dijagnostičke radiološke i kliničke metode (4).

Što se tiče mjesta CT u redosljedu radioloških dijagnostičkih metoda pregleda torakalnih organa smatra se da je treba primijeniti tek iza standardne radiografije u dvije projekcije. Ovisno o konkretnom slučaju, prethodno treba izvršiti i ostale vrijedne dijagnostičke, a pogotovo neinvazivne radiološke i druge kliničko-laboratorijske pretrage.

Zaključak – Na osnovu vlastitog iskustva, kao i nalaza iz literature, može se reći da praktično sve promjene u plućnom parenhimu, medijastinumu, torakalnom zidu i susjednim regijama vrata i gornjeg abdomena mogu predstavljati indikacije za CT torakalnih organa. Ipak, i pored svih kvaliteta i prednosti ove metode, CT treba primijeniti tek nakon standardne radiografije u dvije projekcije, koja i nadalje ostaje prva, osnovna radiološka dijagnostička metoda pregleda torakalnih organa.

Sažetak

Rad predstavlja pokušaj da se uvid u sadašnje stanje u pogledu indikacija za CT torakalnih organa. U tom cilju, prvo je iznesen hronološki pregled indikacija pojedinih stranih institucija i autora. Zatim su navedene vlastite dodatne indikacije, kao i prijedlog kompletne liste indikacija za ovu pretragu, koji je sačinjen na osnovu vlastitog osmogodišnjeg iskustva i nalaza iz literature. Kratko je rečeno o kontraindikacijama i nekim poteškoćama u njenoj primjeni.

Diskutovano je o mogućnostima metode CT, kao superiorne nad konvencionalnim radiološkim dijagnostičkim metodama u dijagnostici pojedinih oboljenja torakalnih organa.

Autori zaključuju da praktično sve promjene organa toraksa i susjednih regija mogu predstavljati indikacije za ovu pretragu.

Literatura

1. American College of Radiology: New policy outlines of CT. *Am. Coll. Radiol. Bull.* 33: 2–3, 1977.
2. Collard M., Brasseur P., Sukkarieh F.: Indications and limits of thoracic CT. *Ann. Radiol.* 23: 629–638, 1980.
3. Crowe J. K., Brown L. R., Muhm J. R.: CT of the mediastinum. *Radiology* 128: 75–87, 1978.
4. Dalagija F.: Determinacija metode kompjuterizirane tomografije u dijagnostici oboljenja torakalnih organa. Doktorska disertacija; Medicinski fakultet u Sarajevu, 1985.
5. Darras Th.: Tomodensitometrie du mediastin pathologique. *J. Belge. Radiol.* 62 (6): 575–580, 1979.
6. Evans R. G.: New frontier for radiology: computed tomography. *AJR* 126: 1117–1129, 1976.
7. Goldwin R. L., Heitzman E. R., Proto A. V.: CT of the mediastinum. Normal anatomy and indications for use of CT. *Radiology* 124: 235–241, 1977.
8. Guthaner D. F., Wexler L., Haertel G.: CT demonstration of cardiac structures. *AJR* 133: 75–81, 1979.
9. Haertel M., Tillmann U., Fuschs W. A.: Thorakale computer-tomographie. *Deut. Med. Wochenschr.* 104: 1610–1612, 1979.
10. Hatada J., Tada S., Arait T.: CT of the chest. I. Cardiovascular system. *Kyobu Geka* 32 (10): 726–731, 1979.
11. Heitzman E. R.: CT of the lungs and pleura. *J.C.E. Radiol.* 1 (6): 27–39, 1979.
12. Heitzman E. R.: CT of the thorax: current perspectives. *AJR* 136: 2–12, 1981.
13. Houang M.T.W., Arozena X., Shaw D. G.: Demonstration of the pericardium and pericardial effusion by CT. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 3 (5): 601–603, 1979.
14. Institute of Medicine: CT scanning. A policy statement. National Academy of Sciences, Washington, DC, 1977.
15. Kirks D. R., Korobkin M.: CT for chest examinations in children. *Pediatr. Ann.* 9 (5): 31–43, 1980.
16. Kutzen B.: CT of the chest. *The journal of the maine medical association* 71: 72–74, 1980.
17. Lackner K., Heuser L., Friedman G., Thurn P.: Computer cardiography for tumors of the left atrium. *ROFO* 129 (6): 735–739, 1978.
18. Lesar M. S., Orcutt J., Wehnt W. D., Bobcock T.: Pericardial tuberculoma. An unusual case of mediastinal mass. *Radiology* 138: 309–310, 1981.
19. Mc Loud T. C., Witenberg J., Ferrucci J. T.: CT of the thorax and standard radiographic evaluation of the chest. A comparative study. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 3 (2): 170–180, 1979.
20. Munro J. C.: CT of the thorax. *Radiography* 48 (569): 95–101, 1982.
21. Sagel S. S., Stanley R. J., Evans R. G.: Early clinical experience with motionless whole body computed tomography. *Radiology* 119: 321–330, 1976.

22. Sheldon J. J., Leborgne J. M., Viamonte M.: CT of the thorax. Rev. Interam. Radiol. 3 (1): 1–13, 1978.

23. Society for Computed Tomography: New indications for computed body tomography. Special report. AJR 133: 115–119, 1979.

24. Stanley R. J., Sagel S. S., Levit R. G.: Computed tomography of the body: early trends in application and accuracy of the method. AJR 127: 53–67, 1976.

25. Vasile N., Usdin J. P., Belloir C. et al.: Permeabilité des pontages aorto-coronaires explorés par tomodynamométrie. Arch. Mal. Coeur 72 (1): 1346–1351, 1979.

26. Vasile N., Feranne J., Le Cudonnet B. et al.: L'examen tomodynamométrique pour le diagnostic de certaines cardiopathies congénitales. Rapport préliminaire. Arch. Mal. Coeur 72 (5): 515–520, 1979.

Adresa autora: Dr sc. med. Faruk Dalagija, Institut za radiologiju i onkologiju, UMC-a Sarajevo, Moše Pijade br. 25, 71000 Sarajevo.

XIII KONGRES RADIOLOGA JUGOSLAVIJE

**Trinaesti kongres radiologa Jugoslavije održaće se
Maj — Juni 1988. godine, na Ohridskom jezeru**

Teme kongresa

A. Radiodijagnostika:

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

B. Radioterapija:

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

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

Predsednik organizacionog odbora: Doc. Dr Boris Jamakoski, s. r.

Adresa:

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



Byk Gulden Pharmazeutika Konstanz/SR Nemačka

RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA:

HEXABRIX

— kontrastno sredstvo niskog osmoaliteta, smanjene toksičnosti i gotovo bezbolan u primeni.

INDIKACIJE:

Sva arteriografska ispitivanja, zatim cerebralna angiografija, inflebografija, kao i selektivna koronarografija.

PAKOVANJA:

Hexabrix amp. (5 amp. × 10 ml)

Hexabrix amp. (20 amp. × 20 ml)

Hexabrix boč. (2 boč. × 50 ml)

Hexabrix boč. (1 boč. × 100 ml)

Hexabrix inf. (1 boč. × 200 ml bez pribora za infuziju)

DIMER X ampule 5 × 5 ml

— kontrast za lumbosakralnu mielografiju

TELEBRIX

— kontrast za urografije, angiografije, periferne i selektivne arteriografije.

PAKOVANJA:

Telebrix 300 amp. (20 amp. × 30 ml sa špricom)

Telebrix 300 amp. (20 amp. × 30 ml bez šprica)

Telebrix 380 amp. (20 amp. × 30 ml sa špricom)

Telebrix 380 amp. (20 amp. × 30 ml bez šprica)

Telebrix 380 za inf. (2 boč. × 50 ml)

Telebrix 300 za inf. (2 boč. × 50 ml)

Telebrix 30 za inf. (1 boca × 100 ml)

Telebrix 45 za inf. (1 boca × 250 ml)



**Byk Gulden
Pharmazeutika
Konstanz/SR Nemačka**



FABEG
Inostrana zastupstva
Beograd Kosovska 17/M
telefoni: 321-440 i 321-791

Predstavništvo:
Zagreb, Savska cesta 41/M
telefoni: 539-355 i 539-476

CT EVALUACIJA INDEKSA VELIČINE OBOLJELOG PANKREASA

CT EVALUATION OF THE SIZE INDEX OF DISEASED PANCREAS

Lincender L.

Abstract – Comparing normal pancreatic sizes with sizes of a diseased pancreas, we attempted to establish a correlation between the gland size and the presence of a particular pathologic process. More exactly, we tried to define the sizes which are indicative of a pancreatic disease. Evaluating pancreatic body length, we measured the sizes of particular pancreatic parts and found significant values for all three groups of diseased pancreas. Measuring AP diameters of the pancreatic head, body and tail, the values were also significant, with a lower significance for the group II.

UDC: 616.37-073.756.8

Key words: pancreatic diseases, tomography X-ray computed

Profess. paper

Radiol. Jugosl. 21 (2) 131–134, 1987

Uvod – Ispitujući veličine normalnog pankreasa na CT-u (kompjuteriziranoj tomografiji) u svom ranijem radu (9) dobili smo rezultate koji su podudarni sa veličinama Kreela et al (7), osim razlike za 1,6 mm u veličini AP dijametra repa pankreasa. Stanley et al., (14, 15) komparirajući svoje rezultate u dijagnostici oboljenja pankreasa, ističe da je na osnovu iskustva kao i primjenom brže i novije CT opreme došlo do evidentnog poboljšanja u dijagnostici pankreasa. Pored ocjene Sheedy-a (13), Stephens-a (17) i drugih da je riskantno koristiti maksimalne i minimalne veličine žlijezde za procjenu postojanja eventualnog oboljenja pankreasa, mišljenja smo da u dijagnostičkom postupku ipak značajnu ulogu ima procjena veličine. Upotrebom kontrastnih sredstava apliciranih per os i i.v. u vidu bolusa povećava se mogućnost preciznije procjene veličine i odnosa pankreasa u abdomenu na transversalnom presjeku CT-a. Kreel et al. (6, 7) ukazuje na prednost primjene kontrastnog sredstva per os i.v. da bi se okolni organi bolje razgraničili od pankreasa, te da bi vrijednosti veličina bile što preciznije.

Materijal i metoda – U namjeri da ustanovimo koje su to selektivne veličine normalnog i oboljelog pankreasa izvršili smo mjerenje vrijednosti veličina kod svakodnevnih kliničko-ambulantnih pacijenata sa diskete na Evaluskopu (9)

kod 100 pacijenata. U daljem radu u periodu od godinu dana analizirano je 250 pacijenata, od kojih je 200 imalo klinički manje ili više izražene tegobe od strane pankreasa, a 50 pacijenata je uz to imalo i znake opstruktivnog ikterusa. Pacijenti su bili podijeljeni u IV grupe. Pacijenti I grupe predstavljaju reprezentativan uzorak uzet metodom slučajnog izbora. Pacijenti II, III i IV grupe su bili hospitalizirani zbog znakova oboljenja pankreasa na Klinici za abdominalnu hirurgiju i Klinici za gastroenterologiju (tabela 1).

Dužina u mm Length in mm	GRUPA GROUP			
	I	II	III	IV
110–120	17	18	12	0
121–130	7	14	8	0
131–140	20	14	14	11
141–150	29	40	20	11
151–160	14	8	24	12
161–170	5	5	8	8
171–180	8	0	5	4
181–190	0	1	3	4
191–200	0	0	2	0
201–210	0	0	0	0
211–220	0	0	2	0
221–230	0	0	2	0
Ukupan broj pacijenata	100	100	100	50
Total number of patients				

Tabela 1 – Dužina tijela pankreasa
 Table 1 – Pancreas body length

Odnosom pacijenata prema određenim grupama od I do IV prilikom ispitivanja bili smo u mogućnosti da izvršimo mjerenje veličina normalnih i oboljelih pankreasa in da se izvrši upoređivanje dobivenih rezultata. Svi pacijenti su pregledani na CT Somatom SF. Nakon izvršene pretrage istom tehnikom vršena je evaluacija svakog pojedinog nalaza. Na taj način smo dobili parametre koje smo kasnije komparirali, a dobivene rezultate statistički obradili. Pregled je vršen uz prethodno uzimanje kontrastnog sredstva per os 300–500 ml. a po potrebi i 60 ccm i.v. u vidu bolusa da se razdvoje vaskularne strukture. Najčešće smo upotrebljavali Telebrix (uglavnom diatrizoate) kao 4 % rastvor per os a i.v. 60 ccm u vidu bolusa, po 30 ccm u kubitalnu venu uz istovremeno snimanje. Podjela pacijenata prema grupama je bila na osnovu sljedećih faktora:

- bez tegoba od strane pankreasa,
- sumnja na oboljenje pankreasa, pozitivna anamneza a laboratorijski nalazi u granicama normale,
- izražene tegobe, klinički i laboratorijski prisutni znaci oboljenja pankreasa,
- klinički i laboratorijski znaci opstruktivnog ikterusa.

Kao parametri su uzete sljedeće veličine, koje smo komparirali u odnosu I grupe sa vrijednostima veličina II, III i IV grupe:

- 1 – prva veličina – dužina tijela pankreasa,
- 2 – druga veličina – anteroposteriorni dijаметar glave pankreasa,
- 3 – AP dijаметar trupa je treća dimenzija koja je komparirana među grupama,
- 4 – AP dijаметar repa pankreasa,
- 5 – veličina distance trupa L-2 kralješka i stražnjeg ruba pankreasa,
- 6 – distanca abdominalne aorte i stražnjeg ruba trupa pankreasa.

Kao i u našem ranijem radu, koji predstavlja dio cjeline ovog rada, tako i u ovom radu za statističku analizu podataka korištena je metoda višedimenzionalnih tabela, koju je usavršio Fienberg (2). U radu su korištene samo dvodimenzionalne tabele. Testiranje signifikantnosti vršeno je na osnovu X^2 testa, koji je modifikovani X^2 test za poređenje višedimenzionalnih tabela. Obrada podataka je vršena na mini računaru PDP 11E 10. Analiza tabela realizovana u programskom jeziku BASIC (5).

Rezultati – U procjeni odnosa vide se rezultati statističke analize uzetih parametara u komparaciji među grupama i to I grupe sa II, I sa III i I sa IV grupom. Procjena je vršena između dužine tijela pankreasa i odnosa dužina među grupama. Posmatrane veličine su zavisne, jer je $p < 0,05$ tj. postoji signifikantna razlika u veličinama među grupama (tabela 2).

Odnos grupa Relation between the groups	Dužina tijela pankreasa Pancreas body length
I : II : III : IV	$X^2 = 66,7257 > 32,4624$ $p < 0,05$

Tabela 2 – Dužina tijela pankreasa
Table 2 – Pancreas body length

U procjeni dužine AP dijametara glave pankreasa među grupama, posmatrane veličine su zavisne jer je $p < 0,05$ tj. signifikantna razlika postoji (tabela 3).

Odnos grupa Relation between the groups	AP dijаметar glave pankreasa AP diameter of the pancreas head
I : II : III : IV	$X^2 = 164,522 > 28,7043$ $p < 0,05$

Tabela 3 – AP dijаметar glave pankreasa
Table 3 – AP diameter of the pancreas head

Procjena dužine AP dijametara glave u odnosu I na II, III i IV grupu veličine su zavisne $p < 0,05$. Signifikantnost je bila niska između odnosa I sa II grupom, a kod odnosa I sa III grupom signifikantnost je bila visoka, kao i u odnosu I sa IV grupom (tabela 4).

Odnos grupa Relation between the groups	AP dijаметar glave pankreasa AP diameter of the pancreas head
I : II	$X^2 = 12,0138 < 7,81$ $p < 0,05$
I : III	$X^2 = 92,6706 < 7,81$ $p < 0,05$
I : IV	$X^2 = 62,9322 < 7,81$ $p < 0,05$

Tabela 4 – AP dijаметar glave pankreasa, odnos I grupe sa ostalim grupama
Table 4 – AP diameter of the pancreas head, relation between the group I and other groups

Procjenom dužine AP dijametara trupa pankreasa I grupe u odnosu na ostale grupe posmatrane veličine su zavisne $p < 0,05$ (tabela 5).

Procjenom AP dijametara repa pankreasa I sa ostalim grupama dobili smo zavisne veličine jer je $p < 0,05$, pri čemu je niska signifikantna razlika između I i II grupe, dok je nivo signifikantne razlike između I i III grupe vrlo visok (tabela 6).

Odnos grupa Relation between the groups	AP dijametar trupa pankreasa AP diameter of the pancreas body
I: II	$X^2 = 33,9361 > 7,81$ $p < 0,05$
I: III	$X^2 = 113,098 > 7,81$ $p < 0,05$
I: IV	$X^2 = 46,7372 > 7,81$ $p < 0,05$

Tabela 5 – AP dijametar trupa pankreasa
Table 5 – AP diameter of the pancreas body

Odnos grupa Relation between the groups	AP dijametar repa pankreasa AP diameter of the pancreas tail
I: II	$X^2 = 29,5697$ $7,81$ $p < 0,05$
I: III	$X^2 = 127,806$ $7,81$ $p < 0,05$
I: IV	$X^2 = 47,8923$ $7,81$ $p < 0,05$

Tabela 6 – AP dijametar repa pankreasa
Table 6 – AP diameter of the pancreas tail

Procjenom distance trupa L-2 i stražnjeg ruba trupa pankreasa u odnosu na ostale tri grupe posmatrane veličine su nezavisne, jer nema sig-nifikantne razlike I i II i I i IV grupe, a kod I i III grupe postoji signifikantna razlika (tabela 7).

Odnos grupa Relation between the groups	Distanca između trupa L-2 i pankreasa Distance between the vertebral body L-2 and pancreas
I: II	$X^2 = 9,06533$ $15,5506$ $p > 0,05$
I: III	$X^2 = 49,4613$ $15,5506$ $p > 0,05$

Tabela 7 – Distanca između tijela L-2 i pankreasa
Table 7 – Distance between the vertebral body L-2 and pancreas

Procjenom distance abdominalne aorte i straž-njeg ruba trupa pankreasa u odnosu na ostale tri grupe vidi se da su posmatrane veličine nezavis-ne kod I i II grupe, a između I i III grupe ($p < 0,05$) postoji signifikantna razlika u veličinama, dok je nivo signifikantnosti I u odnosu na IV grupu niz-ak (tabela 8).

Odnos grupa Relation between the groups	Distanca pankreasa i aorte Distance between the pancreas and aorta
I: II	$X^2 = 4,09144 < 12,59$ $p > 0,05$
I: III	$X^2 = 33,2643 > 12,59$ $p < 0,05$
I: IV	$X^2 = 19,9827 > 12,59$ $p < 0,05$

Tabela 8 – Distanca pankreasa i aorte
Table 8 – Distance between the pancreas and aorta

Diskusija – Na osnovu veličina naših para-metara, kao i njihovih međusobnih odnosa, a sve u komparaciji sa veličinama pankreasa, pokušali smo odrediti veličinu normalnog, obo-

ljelog i izrazito bolesnog pankreasa kod 350 pacijenata koji su uzeti metodom slučajnog iz-bora.

U literaturi brojni autori kao Haaga (3), Stanley (15), Sheedy (13), Kreel (7), Marinšek Čičin Šain (11), Lovrinčević (10), Lincender (8), (9), Agbaba (1), Redman (12) ukazuju na moguće male in-filtrativne lezije koje bitno ne remete veličinu, konturu i strukturu pankreasa kao i odnos prema okolnim strukturama.

O mjerama veličine pankreasa su pisali Haaga (4), Kreel (7), Stanley (15, 16) i drugi. Lovrinčević (10) smatra da mjerenje veličine poboljšava dijagnostiku kod patoloških lezija, a Lincender (9) u radu na 100 pacijenata iznosi selektivne veličine normalnog pankreasa.

Jedan od ciljeva našeg rada je komparacija veličine normalnog pankreasa sa veličinama oboljelog pankreasa.

Prema rezultatima vidimo da su naši parametri zavisni među grupama i da je kod pacijenata III grupe u odnosu sa I grupom uvijek visok nivo signifikantne razlike, a kod pacijenata IV grupe signifikantna razlika je izražena. Kod pacijenata sa klinički i laboratorijski izraženim znacima obo-ljenja pankreasa imamo i na CT-u evidentne zna-ke bolesti. Svi parametri su bili najveći u toj grupi, što je uvjetovalo gore izražene rezultate.

Iz gore navedenih rezultata statističke ana-lize naših parametara, koji su nam poslužili da odredimo selektivnu tj. prosječnu veličinu nor-malnog pankreasa i komparirajući veličine tih parametara sa veličinama parametara oboljelih pankreasa, vidimo da su ti parametri sa najve-ćim nivoom signifikantne razlike kod pacijenata III grupe.

Prema tome, mjerenje veličina pankreasa na CT-u kod pacijenata sa abdominalnim tegoba-ma može da ukaže ili isključi eventualno obolje-nje pankreasa.

Svakako da uz pozitivnu anamnezu, laborato-rijske podatke, CT slika će ukazivati na stepen uvećanja pankreasa, proširenost lezije, kao i širenje procesa prema ostalim abdominalnim organima, uz to daje mogućnost praćenja toka bolesti, efekte terapije i prognozu bolesti.

Zaključak – Komparirajući veličinu normal-nog pankreasa sa veličinama oboljelog pankre-asa po grupama, dobili smo da su veličine pan-kreasa zavisne o stepenu oboljenja.

Na osnovu iznesenih rezultata statističke ana-lize uzetih parametara tj. njihove veličine koje

smo komparirali prema grupama, koje su formirane na osnovu anamneze, kliničkih podataka i laboratorijskih, možemo reći da mjerenjem veličine pankreasa dobijamo uvid u stanje pankreasa, tj. stepen zahvaćenosti pankreasa bolešću.

Sažetak

Komparirajući veličinu normalnog pankreasa sa veličinama oboljelog pankreasa pokušali smo da utvrdimo koliko promjene u veličini žlijezde mogu da ukazuju na prisustvo patološkog procesa, odnosno da ustanovimo koje su to veličine koje ukazuju na oboljenje pankreasa. Mjerenjem veličina pojedinih dijelova pankreasa u odnosu na veličine normalnog pankreasa našli smo da su te veličine zavisne, tj. značajne za sve tri grupe oboljelog pankreasa pri procjeni dužine tijela pankreasa, dok pri procjeni AP dijametra glave, trupa i repa pankreasa veličine su također značajne sa nižom značajnošću za drugu grupu.

Literatura

1. Agbaba M., Marinšek Čičin Šain V., Čičin Šain Š., Katusić M. i Kunštek N.: Kompjuterizirana tomografija u dijagnostici malignih tumora gušterače. *Lij. vj.* (102): 246–251, 1980.
2. Fienberg S. E.: *The Analysis of cross-classified categorical data* MIT Press. Cambridge 39–43, 1977.
3. Haaga J. R., Alford R. J., Zelch M. G., Meany T. F., Boller M., Gonzales L., Jeldan G.: In vivo CT scanning of the pancreas. *Radiology* (120): 589–595, 1976.
4. Haaga J. R., Reich N. E.: *Computed tomography of abdominal abnormalities* C. V. Mosby Company St. Luis, 639–680, 1978.
5. Kantardžić M., Mehanović F.: Programski paket za analizu višedimenzionalnih tabela. IV Bosanskohercegovački simpozijum iz informatike »Jahorina« 80, Sarajevo, 4–5, 1980.
6. Kreef L.: The EMI general purpose scanner in the evaluation of pancreatic disease, *Acta Gastroenterol. Belg.* 39: 394–401, 1976.
7. Kreef L., Haertel M. und Katz D.: Computed tomography of the normal pancreas. *J. Comput Assist Tomogr.* 1: 290–299, 1977.
8. Lincender L., Drino, Čalić I.: Naša iskustva sa CT-om u dijagnostici oboljenja pankreasa. *Digestivna kirurgija, Aktualnosti, Rijeka–Opatija*, 157–163, 1981.
9. Lincender L.: Evaluacija indeksa veličine oboljelog pankreasa na kompjuteriziranoj tomografiji. *Radiol. Jugosl.* (3): 219–223, 1984.
10. Lovrinčević A., Lincender L., Čengić F., Sabljak I.: Tomodenzitometrijsko mjerenje indeksa veličine i odnosa pankreasa u abdomenu. Rezime radova III Znanstvenog skupa radiologa SR Hrvatske, Split 1981 (34).
11. Marinšek Čičin Šain V., Agbaba M., Čičin Šain Š., Kunštek N., Katusić M.: Uloga kompjuterizirane tomografije u dijagnostici upale gušterače. *Radiol. Jugosl.* (14): 173–183, 1980.
12. Redman H. C.: Standard radiologic diagnostic and CT scanning in pancreatic cancer. *Cancer* 47: 1656–1661, 1981.
13. Sheedy P. F., Stephens D. H., Hattery R. R., Mac Carty R. L., Byru W.: Computed tomography of the pancreas. *Radiol. Clin. North. Am.* 15: 349–366, 1977.
14. Stanley R. J., Sagel S. S., Levitt R. G.: Computed tomography of the body: Early trends in applications and accuracy of the method. *AJR* (127): 53–67, 1976.
15. Stanley R. J., Sagel S. S., Levitt R. G.: Computed tomographic evaluation of the pancreas. *Radiology* (124): 715–722, 1977.
16. Stanley R. S.: *Computed Tomography of the pancreas*, ICR Brussels 1981 (208–225).
17. Stephens D. H., Sheedy P. F.: *Computed tomography. U: Alimentary tract radiology abdominal imaging* (Margulis A. A., Burhenne H. J.). The C. V. Mosby Company, St. Luis, Toronto, London, 1979. Chap. 17 (251–274).

Adresa autora: Doc. dr Lincender Lidija, Institut za radiologiju i onkologiju UMC Sarajevo, Moše Pijade 25, 71000 Sarajevo.

TIPIZACIJA TUMORA DOJKE ANALIZOM HISTOGRAMA NJIHOVOG EHOGRAFSKOG IZGLEDA

TISSUE CHARACTERIZATION OF BREAST TUMORS USING HISTOGRAM PATTERN ANALYSIS OF ITS ECHOGRAPHIC PRESENTATION*

Vlaisavljević V.

Abstract – The echographic characteristics of breast cancers (n = 23), adenofibromas (n = 16) and cysts (n = 10) were evaluated by means of computer assisted analysis of echoes. The relative frequency of different echoes inside the tumor tissue and the breast tissue behind the tumor were statistically evaluated using its histographic presentation. Histograms registered in cystic lesions differ essentially from those registered in solid breast tumors. It was established that the histograms in solid tumors do not differ in such a degree as to change the diagnostic value of qualitative diagnostic signs in the conventional image.

UDC: 618.19-006-073:534-8

Key words: breast neoplasms, ultrasonic diagnosis, adenofibroma, cysts

Orig. sci. paper

Radiol. lugosl. 21 (2) 135–138, 1987

Uvod – Ehografija je dijagnostička metoda koja se zasniva na slikovnom prikazu odjeka ultrazvoka pri prolazu kroz tkivo. Na slikovni zapis odbijenog signala utiču značajke tkiva koje u različitoj mjeri mjenjaju apsorpciju, refrakciju, transmisiju i rasap ultrazvučnog signala. Analiza ehograma zasniva se prije svega na kvalitativnim informacijama koje daje ehografski prikaz morfolologije, karakteristične za pretraživano tkivo odnosno organ. O tome, kako se vrednovanje kombinacije opisnih kriterija odražava na interpretaciju ehogramograma, već smo izveštavali (4).

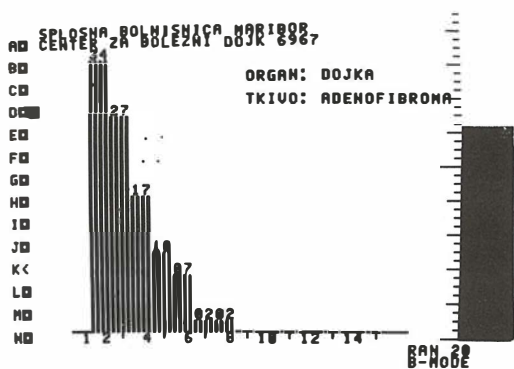
Kompjuterizirana obrada konvencionalnog ehografskog prikaza (slika B) najjednostavnija je kvantitativna analiza ehografskih značajki tkiva. Na taj način moguće je kvantitativnim parametrima izraziti gustoću i intenzitet odjeka u pretraživanom tkivu. O upotrebi ove metode izvještavalo je više autora koji su pokušali na ovaj način opredijeliti promjene u parenhimu jetre (2). Ovaj princip »nekrvave biopsije« željeli smo ispitati na tumorima dojke ne bi li na osnovi analize ehografskog uzorka tkiva mogli razlikovati zloćudne od dobroćudnih tumora.

Materijal i metode – Ehografske karakteristike 49 tumora dojke analizirali smo na aparatu

* Rad je omogućila Istraživačka zajednica Slovenije (RSS) 09-3176-334-85

Kretz Combison 202 R. Naprava posjeduje statičnu sivu sliku i kompjuterski program za analizu gustoće i intenziteta odjeka. Područje na ehogramu, zanimljivo za analizu, ograniči se posebnom olovkom (light-pen) na ekranu naprave. Nakon konverzije signala iz analognog u digitalni oblik aparat omogućava grafički prikaz učestalosti zabilježenih signala u izabranom vidnom polju. To je prikazano kao histogram za područje 16 sivih tonova (slika 1).

Ehogramograma tumora smo analizirali pri uvećanju 1:2. Za pretragu smo upotrebljavali



Slika 1 – Histogramski izgled solidnog benignog tumora dojke

Fig. 1 – Histographic presentation of solid benign breast tumors

vodenu kupku koja omogućava stalnu visinu vodnog stupca za vrijeme pretrage, te sondu frekvencije 4 MHz. Analizirali smo samo optimalno kvalitetni ehogram (5).

Olovkom smo ograničili područje unutar tumora i područje iza tumora. Zabilježenu učestalost svakog od tonova sive skale unosili smo u karton studije. Za statističku obradu upotrijebili smo samo podatke o onim tumorima, koje smo i histološki potvrdili kao solidne ili smo ih verificirali punkcijom kao ciste. U statističku obradu smo uključili 23 karcinoma, 16 adenofibroma i 10 cista dojke. Statističku značajnost između zabilježenih vrijednosti testirali smo t-testom.

Rezultati – Karakteristika histograma zloćudnog tkiva odražavala se je visokim brojem od-

jeka u području jedan i dva sive skale. Zabilježena učestalost u navednim područjima strmo pada, tako da je razlika među njima statistički značajna ($t = 6,29$, $p < 0,001$). Nakon toga tok krivulje je blaži. U adenofibroma našli smo krivulju sličnog oblika, ali s blažim nagibom. Razlike između pojedinih područja statistički su značajno različite do 4. tona. Najizrazitija je razlika između prvog i drugog tona ($t = 3,5$, $p < 0,005$), dok je između drugog i trećeg manja ($t = 2,68$, $p < 0,02$).

Histogrami odjeka u tkivu dojke iza tumora nisu se statistički bitno razlikovali u obje vrste solidnih tumora.

Analiza histograma cista dala je očekivane rezultate. Zabilježeni histogrami odražaju transo-

TUMOR		SIVA SKALA GRAY SCALE							
		1	2	3	4	5	6	7	8
KARCINOM CARCINOMA (n = 23)	\bar{X}	59,4	18,2	10,5	5,0	2,1	1,3		
	SD	28,0	14,0	9,9	5,1	3,4	2,4		
	M	60	17	9	5	1			
ADENOFIBROM ADENOFIBROMA (n = 16)	\bar{X}	48,5	24,3	13,11	6,5	6,3	3,5	2,8	1
	SD	25,5	12,4	7,7	6,5	5,5	4,4	1,4	1,2
	M	45	27	16	6	5,5	1,5	3	1
CISTA CYST (n = 10)	\bar{X}	85,0	13,3						
	SD	33,8	30,7						
	M	82	11						

\bar{X} = prosječna vrijednost – mean value

SD = standardna devijacija – standard deviation

M = srednja vrijednost – median value

Tabela 1 – Srednja vrijednost (\pm SD) učestalosti ehografskih signala zabilježenih nad različitim tonovima sive skale (RF) u malignih i benignih tumora dojke.

Table 1 – Mean value (\pm SD) of the relative frequency (RF) for echographic signals measured over various parts of gray scale for malignant and benign breast tumors.

TUMOR		SIVA SKALA GRAY SCALE													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
KARCINOM CARCINOMA (n = 23)	\bar{X}	21,7	11,9	12,9	10,1	10,2	7,3	9,1	5,9	5,7	2,9	1,4	0,6		
	SD	23,4	6,9	7,4	5,1	4,7	4,0	4,9	4,2	5,1	3,8	2,4	1,0		
	M	11	11	11	9	10	7	10	5	3	1	0,0	0,0		
ADENO- FIBROM ADENO- FIBROMA (n = 16)	\bar{X}	16,7	11,9	11,5	9,6	10,5	8,6	9,3	6,1	6,6	4,1	1,7	0,5		
	SD	21,8	9,5	6,2	4,9	5,1	6,4	4,8	4,5	4,6	2,9	1,8	0,9		
	M	8,5	9,5	11	10	11,5	8,5	10	6,5	7,5	4,5	1,5	0,0		
CISTA CYST (n = 10)	\bar{X}	8,3	3,9	4,0	3,5	7,16	7,33	13,8	10,3	9,3	6,0	5,2	4,2	5,7	16,5
	SD	6,5	3,3	3,9	2,4	3,2	4,13	8,1	8,3	4,9	1,7	1,3	2,0	4,2	8,4
	M	7	4	4	3	7	5	11	5	10	6	5	4,5	5,5	15,5

\bar{X} = prosječna vrijednost – mean value

SD = standardna devijacija – standard deviation

M = srednja vrijednost – median value

Tabela 2 – Analiza histograma odjeka u tkivu dojke nakon prolaska ultrazvuka kroz tumor

Table 2 – Hystographic analysis of echoes in the breast tissue behind the tumor

ničnost tekućine te akcentuaciju ultrazvuka iza ciste (tabela 1 i 2). Histogrami cista sastavljeni su samo iz prvog tona, dok je rijetko zabilježen i signal nad drugim i trećim tonom. Analiza područja iza tumora dala je histogram, u kojem su odjeci raspoređeni po cijeloj skali s vrhom u zadnjem, 14. tonu.

Prosječne vrijednosti odjeka zabilježenih nad cijelom sivom skalom ležale su oko pravca $y = -12,78 \times +57,38$ u karcinoma, i $y = -5,58 \times +38,37$ u adenofibroma. Koeficijent linearne regresije za krivulju karcinoma iznosio je $r_k = -0,86$, a adenofibroma $r_a = -0,85$.

Krivulje prosječnih vrijednosti odjeka, zabilježenih nakon prolaska ultrazvuka kroz tkivo bile su slične u obje vrste tkiva. I pri karcinomu ($y = -1,5 \times +18,07$) i pri adenofibromu ($y = -1,22 \times +16,03$) su koeficijenti linearne regresije imali slične vrijednosti ($r_k = -0,93$ te $r_a = -0,96$).

Diskusija – Savremene naprave za ehografsku dijagnostiku dostigle su takav stupanj tehničke usavršenosti, da ne možemo očekivati bitan napredak u povećanju razlučljivosti ultrazvuka, pošto je razlučljivost današnjih ehografa blizu teoretski postavljenih granica. Veći napredak očekuje se u analizi drugih parametara ehografske pretrage, koje danas rutinski ne bilježimo i analiziramo. To su atenuacija, brzina ultrazvuka u tkivu, frekvencija odjeka, akustična impedanca tkiva i sl. Prvi eksperimentalni, klinički neprovedeni rezultati s ovog područja već postoje. Na području dijagnostike tumora dojke Kossoff i sur. (3) prikazali su transmisijskom tehnikom brzinu ultrazvuka kroz dojku. Metoda se zasniva na karakteristici tkiva i bioloških tekućina da mjernaju brzinu ultrazvuka pri prolazu kroz tkivo. Slikovna rekonstrukcija tog parametra ehografske dijagnostike daje prikaz koji je uporediv s morfološkim osobitostima pojedinih dijelova pretraživanog organa.

Najjednostavniji oblik kvantitativne analize je kompjuterizirana analiza već postojećih informacija koje sadrži konvencionalna B slika. Zanimalo nas je da li je moguće na ovaj način odrediti karakter solidnih tumora dojke. Pri tom cistični tumori nisu bili zanimljivi u tolikoj mjeri kao solidni, pošto je već i na osnovi konvencionalne B slike moguće s visokom sigurnošću (98–100 %) odrediti narav lezije (4).

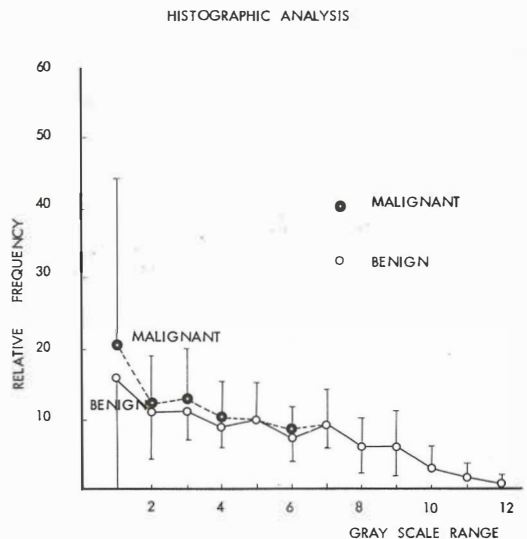
Razlučivanje dobroćudnih od zloćudnih tumora dojke zasniva se na analizi tri važne ehograf-

ske karakteristike: obliku tumora, odjecima u tumoru i karakteristici odjeka u tkivu iza tumora. Uspoređivanje zabilježenih histograma odjeka u tkivu tumora pokazalo je, da je zloćudno tkivo »jače« hipoehogeno nego tkivo dobroćudnih tumora. Osim toga, obje vrste tkiva razlikuju se i po opsegu sive skale, koja bilježi njihov slikovni prikaz. U benignim tumorima opseg skale je širi. Ove zaključke mogli bi djelimično prevesti u jezik »morfološkog« opisa tako, da bi kao benigne opredijelili tumore, koji su ispunjeni odjecima višeg intenziteta i gustoće (slika 2).

Analiza histograma odjeka nakon prolaza ultrazvuka kroz tumorsko tkivo nije dala očekivanih rezultata. Zbog očekivano više atenuacije i apsorpcije ultrazvuka u karcinomskom tkivu očekivali bi adekvatno tome primjeran ehografski kvantitativni zapis. Poznato je da je ova pojava izrazitija u karcinoma skirusnog tipa, dok u ostalih nije izražena u tolikoj mjeri.

Zbog malog broja analiziranih slučajeva nismo analizirali svaki histološki tip karcinoma posebno. Moguće je da bi analiza samo karcinoma skirusnog tipa dala izrazitije razlike u izgledu histograma. Ali, u praksi to i nije toliko bitno, pošto nas zanima svaki dijagnosticirani karcinom bez obzira na histološki tip.

Zaključak – Analiza ehografskog izgleda tumora dojke histogramima tonova sive skale nije



Slika 2 – Statistična analiza histogramskih krivulja u benignih i malignih tumora dojke

Fig. 2 – Statistical analysis of the histogram curves in benign and malignant breast tumors

metoda koja bi bitno povećala točnost dijagnostičkog postupka. U interpretaciji histograma još uvijek je prisutan jak utjecaj subjektivnih faktora odlučivanja. Najveći utjecaj na rezultat ima procjena kvalitete ehograma, izabranog za analizu, pošto je skoro u potpunosti ovisna od lične procjene. I udaljenost analiziranog tkiva od sonde ima važnu ulogu, pošto je time determinirana i udaljenost od fokusa sonde. Utjecaj ovog faktora je manji pri analizi velikih površina (kao npr. placente (1)) ili je u potpunosti eliminiran kad cijeli organ leži direktno pod sondom (npr. pri analizi tkiva dojke kao cjeline (5)). U analizi malih tumora ovaj zahtijev nije moguće uvažiti pošto tumori nisu jednako udaljeni od sonde.

Analiza rezultata mjerenja, izvršenih u solidnih tumora dojke, ne opravdava nadu da će na taj način biti moguće točnije opredijeliti narav analiziranih tumora. Nažalost naše rezultate ne možemo komparirati s rezultatima drugih autora pošto nam nisu poznate slične analize histografskih karakteristika tumora dojke. Na osnovi vlastitog iskustva smatramo da histografska analiza sive skale, koju danas posjeduju mnogi komercijalni ehografi, nema veliku praktičku vrijednost za diferencijaciju različitih vrsta tkiva.

Sažetak

Autor ocjenjuje ehografske karakteristike karcinoma ($n = 23$), adenofibroma ($n = 16$) i cista ($n = 10$) kompjutorskom analizom registriranih odjeka. Statistički je obradio histograme odjeka zabilježenih u tumoru i tkivu dojke iza tumora.

Histogrami zabilježeni u cista bitno se razlikuju od onih u solidnih tumora. Ustanovio je, da se histogrami benignih i zloćudnih tumora ne razlikuju u tolikoj mjeri da bi bitno doprinjeli dijagnostičkoj točnosti analize kvantitativnih parametara konvencionalnog slikovnog prikaza.

Literatura

1. Cristie S.: Recent advances in image processing. Recent advances in ultrasound diagnosis 6, Dubrovnik, 29.-30. 9. 1985.
2. Itoh K., Yasuda Y., Aihara T., Koyano A., Koniishi T.: Acoustic Intensity histogram pattern diagnosis of liver diseases. J Clin Ultrasound 13: 449, 1985.
3. Kossoff G., Jellins J., Reeve T. S., Koch R., Whiting J. F., Mc Caffrey J.: Progress in sonographic examination of the breast. Excerpta Medica ICS 640: 37, 1984.
4. Vlaisavljević V.: Analiza kriterija percepcijskih mogućnosti promatrača na ehografsku dijagnostiku tumora dojke. Jugoslav Ginek Opstet 23: 7, 1983.
5. Vlaisavljević V.: Ehografska tipizacija tkiva dojke z računališko analizom histogramov. Zdrav Vestn 54: 303, 1985.

Adresa autora: Dr Veljko Vlaisavljević, dr med., Splošna bolnišnica Maribor, Ginekološki oddelek, Ljubljanska c. 5, 62000 Maribor.

TSH-RIA METODA VLASTITE IZVEDBE

TSH-RIA METHOD OF OWN MODIFICATION

Nöthig-Hus D., Lukinac Lj., Kusić Z., Spaventi Š.

Abstract – Double antibody TSH-RIA method in the range of 0.96–123 mU/L is presented. The main characteristics of this assay which lasts two days, are: maximal binding of 40 %, nonspecific binding of 3–4 %, precision profile of 1.4–14.6 % (CV), intra-assay and inter-assay reproducibility of 5–10 % and 6–15 %.

UDC: 612.433.441.017.12

Key words: thyrothropin, radioimmunoassay

Oris. sci. paper

Radiol. jugosl. 21 (2) 139–140, 1987

Uvod – Radioimunološke tehnike koje primjenjuju polivalentne antiserume gube značenje pred metodama koje upotrebljavaju monoklona antitijela. Te nove izotopne (IRMA) i neizotopne metode kao što su enzimometrijske (EIA), fluorometrijske (FIA) ili luminometrijske (LIA) dobivaju zbog svoje osjetljivosti primat u odredi-

vanju koncentracije TSH (2). Weeks (3) navodi za LIA-TSH metodu osjetljivost od 0,004 mU/L. Unatoč sve većoj primjeni IRMA i sličnih kompleta, koncentracija TSH može se odrediti i primenom manje osjetljivih RIA metoda. Njima se može potvrditi eutireoza i hipotireoza te ukazati na mogućnost postojanja hipertireoze.

	Standardi Standards	Uzorci Samples	Kontrol. serum Control. serum	Pufer Buffer	Antiserum Antiserum	¹²⁵ I-TSH		Antiserum II	Pufer Buffer	PEG
	uL	uL	uL	uL	uL	uL		uL	uL	uL
Ukupna aktivnost Total activity	–	–	–	–	–	10		–	–	
Nespec. vezanje Nonspec. binding	100	–	–	100	–	100	18–24 sata, sobna temp. Incubation 18–24 hours, room temp.	–	100	500
Standard (1–8)	100	–	–	–	100	100		100	–	500
Kontrol. serum Control. serum	–	–	100	–	100	100		100	–	500
Uzorci Samples	–	100	–	–	100	100		100	–	500
									2 sata, sobna temp. Incubation 2 hours, room temp.	
										30 min. 3000 ok/min Centrifugiranje 30 min. 3000 rpm Mjerenje radioaktivnosti vezanog TSH Counting of binding TSH

Tabela 1 – Postupak određivanja koncentracije TSH metodom vlastite izvedbe
Table 1 – Protocol of own modification of TSH-RIA method

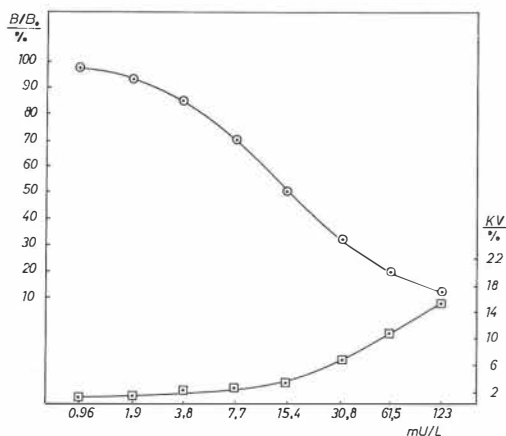
Materijal i metode rada – Korišteni materijal je bio: standard TSH 80/558 otopljen u konjskom serumu u koncentracijskom području od 0,96 do 123 mU/L, TSH antiserum (Biodata), ovčji IgG (Torlak), Na¹²⁵I(IMS-30, Amersham) za obilježavanje hTSH (Calbiochem) pomoću Chloramin-T i L-cisteina. Za taloženje kompleksa korišten je PEG-6000 (Merck). Pufer koji je upotrebljavan za otapanje nekih komponenata bio je fosfatni c = 50 mmol/L, pH = 7,3 s dodacima c(EDTA) = 10 mmol/L, c(NaNO₃) = 3,1 mmol/L, c(NaCl) = 77 nmol/L, (BSA) = 2 g/L, (TWEEN-20) = 5 mL/L.

Maksimalno vezanje Maximum binding	40,3 %
Nespecifično vezanje Nonspecific binding	3,7 %

Kontrol. serum	c mU/L	Reproducibilnost Reproducibility	
		Unutar testa Intra-assay	Između testova Inter-assay
		%	%
A	3,5	5,3	14,0
B	10,5	7,4	6,9
C	41,5	5,5	9,8

Tabela 2 – Opće karakteristike TSH-RIA metode (N = 6)

Table 2 – Main characteristics of the TSH-RIA method



Slika 1 – Prosječna baždarna krivulja i profil preciznosti (N = 6)

Fig. 1 – Average standard curve with the precision profile (N = 6)

Rezultati – Postupak određivanja TSH odvijao se prema propisu prikazanom u tabeli 1 (TSH-antiserum, liofiliziran, otopljen u 17 mL redestilirane vode, ovčji IgG razrijeđen puferom 1 : 50, ¹²⁵I-TSH 15000 imp/min). Maksimalno i nespecifično vezanje te reproducibilnost unutar i između testova, određena za tri kontrolna seruma, navedena su u tabeli 2. Prosječna baždarna krivulja (N = 6) i profil preciznosti (KV) prikazani su na slici 1.

Diskusija – Laboratorijsko utvrđivanje eutireoze i hipotireoze jednostavno se postiže primjenom klasičnih RIA-TSH metoda koje su uvedene još 1965. godine (4). Opisana metoda može također laboratorijski potvrditi eutireozu i hipotireozu, dok primjenom osjetljive RIA-TSH metode vlastite izvedbe (1) pomažemo u rješavanju klinički nejasnih slučajeva hipertireoze ili u stanju s promijenjenom koncentracijom TBG-a. Komercijalni TSH antiserum, koji se prema propisu otapa u 12,5 mL redestilirane vode, u našoj metodi upotrebljava se u većem razrjeđenju, što doprinosi pojeftinjenju metode. Prikazana metoda je jednostavna, reproducibilna, jeftina te zbog toga prihvatljiva u praksi.

Sažetak

Opisana je izvedba TSH-RIA metode dvostrukih antitijela s rasponom koncentracija od 0,96–123 mU/L. Osnovne karakteristike ove metode su: maksimalno vezanje od oko 40 %, nespecifično vezanje 3–4 %, profil preciznosti 1,4–14,6 % (KV), reproducibilnost unutar testa 5–10 %, te između testova 6–15 %.

Literatura

1. Lukinac Lj., Kurtz A.: RIA method for determination of TSH in human serum. *Radiol. lugosl.* 15: 597–511, 1981.
2. Spencer C. A.: Clinical utility of sensitive TSH assay. *Thyroid today* 9: 1–7, 1986.
3. Weeks I., Sturgess M., Siddle K., Jones M. K., Woodhead J. S.: A high sensitivity immunochemiluminometric assay for human thyrotropin. *Clinical Endocrinology* 20: 489–495, 1984.
4. Utiger R. D.: Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. *J. Clin. Invest.* 44: 1277–1286, 1965.

Adresa autora: Mr Dunja Nöthig-Hus, Klinika za nuklearnu medicinu i onkologiju, Klinička bolnica »Dr Mladen Stojanović«, Vinogradska c. 29, 41000 Zagreb.

NAŠA PRVA ISKUSTVA SA PLAZMAFEREZOM U TRETMANU HIPERTIREOZE I EGZOFTALMUSA

OUR FIRST EXPERIENCES WITH PLASMAPHERESIS IN THE TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM AND EXOPHTHALMOS

Musafija A., Haračić M., Sparavalo N., Hasagić D., Kocić D.

Abstract – Using plasmapheresis, euthyroid status was achieved after two sessions in 3 patients with resistant hyperthyroidism. After the plasmapheresis they were completely prepared for surgery. In 4 patients the attempt to improve exophthalmos with plasmapheresis failed.

UDC: 616.441-008.61-08:615.38

Key words: hyperthyroidism, exophthalmos, plasmapheresis

Orig. sci. paper

Radiol. Jugosl. 21 (2) 141–142, 1987

Uvod – U literaturi se nalaze pojedinačni primjeri upotrebe plazmafereze kod tireotoksične krize (1, 2, 4, 7, 8). Efekat te terapije je prolazno smanjenje ekstratireoidalnog hormonalnog poola (4, 7) i tireostimulirajućih imunoglobulina (8, 10).

Izvjestan broj pacijenata sa hipertireozom je rezistentan na medikamentoznu terapiju. To predstavlja indikaciju za operativni tretman, ali istovremeno i teškoće u pripremanju pacijenta za operaciju. Kod takvih slučajeva smo se odlučili da pokušamo pripremu za operaciju plazmaferezom.

Danas je opšte usvojeno da je endokrini egzoftalmus autoimuno obolenje (11, 13, 14), bez obzira da li se smatra da su odgovorni imunoglobulini identični (5, 11, 13, 15) ili različiti od onih koji izazivaju hiperfunkciju ili limfocitarnu infiltraciju štitaste žlijezde (6, 14).

To nas je navelo da pokušamo pomenute imunoglobuline odstraniti plazmaferezom i time utjecati na tvrdokorni egzoftalmus.

Materijal i metode – Plazmafereza je rađena na aparatima sa diskontinuiranim protokom HAEMONETICS M 30 centrifugalnog tipa i kontinuiranim protokom (COBE sa pločastom membranom i ORGANON sa špulom PLASMAFLUX pl).

Pripreme za operaciju su vršene sa dvije seanse, a kod egzoftalmusa su provodene 3 ili 4 seanse. Jedna seansa traje oko dva sata i tom prilikom se izdvoji oko dva litra plazme. Pristup pacijentu je sistemom vena-vena na ekstrakor-

poralnu cirkulaciju. Nakon završene plazmafereze daju se supstituenti (humani albumini, 0,9 % NaCl i Ringer laktat) i Sandosten-Calcium. Kao antikoagulansi služe heparinizovani fiziološki rastvor i ACD.

Plazmafereza je sprovedena kod tri pacijenta sa perzistirajućom hipertireozom nakon višemjesečne tireostatske terapije i kod četiri pacijenta sa upornim egzoftalmusom nakon sanacije hipertireoze. Ni u jednom slučaju nismo imali incidenta u toku i nakon plazmafereze.

Rezultati i diskusija – Kao što se vidi iz tabele 1 kod sva tri pacijenta je došlo do pada oba tireoidalna hormona u perifernoj krvi. TSH nije porastao, moguće se i on odstranjuje plazmaferezom. Kod jednog pacijenta su određena i anti-tireoglobulinska antitijela prije i poslije plazmafereze, bez signifikantnih promjena. Svi pacijenti su jedan dan nakon druge plazmafereze uspješno operisani na ORL klinici. Operacija i postoperativni tok su protekli uredno. Kod četiri pacijenta (2 muškarca i 2 žene) sa perzistirajućim jako izraženim egzoftalmusom nakon sanacije hipertireoze i rezistencijom na kortikosteroidnu terapiju izvršena je plazmafereza (kod jednog pacijenta tri, kod ostalih četiri seanse). Ni u jednom slučaju nije postignut značajniji terapijski efekat u smislu smanjenja proptoze. Kod sva tri pacijenta sa terapijski rezistentnom hipertireozom postignuto je smanjenje perifernih tireoidalnih hormona u serumu, pri čemu naglašavamo da je

Inicijali	Pol	Starost	Ukupni tiroksin u mmol/l		Ukupni trijodtironin u mmol/l		Slobodni tiroksin u pmol/l		TSH u mmol/l				
			Initials	Sex	Age	Total thyroxine in mmol/l		Total triiodothyronine in mmol/l		Free thyroxine in pmol/l		TSH in mmol/l	
						a	b	a	b	a	b	a	b
plazmafereze		plazmafereze		plazmafereze		plazmafereze		plazmafereze					
plasmapheresis		plasmapheresis		plasmapheresis		plasmapheresis		plasmapheresis		plasmapheresis			
BM	ž f	35	300	165	7	4,7	130	29	1,1	1,2			
VŽ	ž f	47	188	84	5,3	2,1			1,2	1,9			
Čl	m m	25	128	69	7,1	1,2			1	0,9			

Table 1 – Relevantni parametri u serumu kod hipertireoidnih pacijenata prije i poslije plazmafereze
Table 1 – Relevant serum parameters in hyperthyroid patients before and after plasmapheresis

postignuto i sniženje nivoa trijodtironina, iako se prema literaturi snižava isključivo nivo tiroksina (7). Svi ti pacijenti su ranije bezuspješno liječeni tireostaticima i indikacija za operaciju je bila rezistencija na medikamente. Svi pacijenti su izvanredno podnijeli operaciju i nakon strumektomije su definitivno eutireoidni.

Negativni rezultat plazmafereetskog tretmana kod egzoftalmusa počiva, vjerovatno, na činjenici da je uslijed dugotrajnog egzoftalmusa došlo do fiksnih anatomskih promjena u ekstraokularnim mišićima i orbiti (3, 9, 12), ali možda i na tome da hipotetsko udaljenje odgovornih imunoglobulina, što nismo bili u mogućnosti objektivno ustanoviti, ne znači i njihovo trajno odstranjenje.

Zaključak – Sprovedena je plazmafereza kod tri pacijenta sa hipertireozom rezistentnom na medikamente i kod svih je postignuto eutireoidno stanje u kome su uspješno strumektomirani. Kod četiri pacijenta sa tvrdokornim egzostalmusom nije došlo do značajnog poboljšanja.

Sažetak

Uspješno je primijenjena plazmafereza u preoperativnoj pripremi kod 3 pacijenta sa hipertireozom rezistentnom na medikamentoznu terapiju. Kod 4 pacijenta sa endokrinim egzostalmusom prvi pokušaji sa plazmaferezom nisu doveli do poboljšanja.

Literatura

- Ashkar F. S., Katima R. B., Smoak W. M. III, Gibson A. J.: Thyroid storm treatment with blood exchange and plasmapheresis. *JAMA* 214: 1275–1279, 1970.
- Cooper D. S., Ridgway E. C.: Clinical management of patients with hyperthyroidism. *Med. Clin. N. Am.* 69: 953–971, 1985.
- Donaldson S. S., Bagshav M. A., Kriss J. P.: Supravoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J. Clin. End. Metab.* 37: 276–285, 1973.

4. Emrich D., Bay V., Freyschmidt P., Hackenberg K., Herrmann J., v.z. Mühlen A., Pickardt C. R., Schneider C., Scriba P. C., Strubbe P.: Therapie der Schilddrüsenüberfunktion. *Dtsch. med. Wschr.* 102: 1261–1266, 1977.

5. Gamblin G. T., Harper D. G., Galentine P., Buch D. R., Chernow B., Eil C.: Prevalence of increased intraocular pressure in Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 308: 420–424, 1983.

6. Gorman C. A.: Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and diagnosis of thyrotoxicosis. *Mayo Clin. Proc.* 58: 515–519, 1983.

7. Herrmann J., Hilger P., Rusche H. J., Kruskemper H. L.: Plasmapherese in der Behandlung der thyreotoxischen Krise. *Dtsch. med. Wschr.* 99: 888–892, 1974.

8. Hipp F. X., Alolio B., Böttcher W., Kaulen D., Winkelmann W.: Oligosymptomatische thyreotoxische Krise und ihre Therapie durch Plasmapherese. *Med. Welt.* 33: 1171–1173, 1982.

9. Ivy H. K.: Medical approach to ophthalmopathy of Graves' disease. *Mayo Clin. Proc.* 47: 980–985, 1972.

10. Kiproff D. D.: An overview of therapeutic apheresis. *Dial. Transpl.* 14: 195–202, 1985.

11. Munro R. E., Lamki L., Row V. V., Volpé R.: Cell-mediated immunity in the exophthalmos of Graves' disease as demonstrated by the migration inhibition factor (MIF) test. *J. Clin. End. Metab.* 37: 286–292, 1973.

12. Riley F. C.: Orbital pathology in Graves' disease. *Mayo Clin. Proc.* 47: 975–979, 1972.

13. Solomon D. H., Chopra I. J., Chopra N., Smith F. J.: Identification of subgroups of euthyroid Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* 296: 181–186, 1977.

14. Wall J. R., Kuroki T.: Immunologic factors in thyroid disease. *Med. Clin. N. Am.* 69: 913–936, 1985.

15. Werner S. C., Coleman D. J., Franzen L. A.: Ultrasonographic evidence of a consistent orbital involvement in Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 290: 1447–1450, 1974.

Adresa autora: Prof. dr Albert Musafija, Zavod za nuklearnu medicinu, Univerzitetski medicinski centar, 71000 Sarajevo, Moše Pijade 25.

**MULTIPARAMETARSKA KVANTITATIVNA METODA TALIJUMSKE
201-TI SCINTIGRAFIJE***

MULTIPARAMETRIC QUANTITATIVE METHOD OF 201-TI SCINTIGRAPHY

Bošnjaković V., Pavlović S., Božinović Lj., Ostojić M., Dragičević E.

Abstract – The computerized method is developed introducing a new approach to quantitative interpretation of planar thallium scans. It is "anatomically oriented", based on ROI analysis of regional and overall left ventricular (LV) myocardial voxels. The method combines a new way of background (Bg) evaluation with relating regional and overall myocardial activities to the lung activity providing a new parameter called thallium cardiac-lung index (TCLI), as well as the other parameters of interest (Bg activity fraction, true myocardial to Bg activity ratio, external LV diameters). Preliminary results indicate that the advantages of the method should be potentials for intraindividual regional functional evaluation and interindividual global functional evaluation of 201-Tl myocardigrams.

UDC: 616.12-073:539.163

Key words: heart-radionuclide imaging, thalium

Orig. sci. paper

Radiol. iugosl. 21 (2) 143–147, 1987

Uvod – Planarna nuklearna miokardiografija talijumom-201 predstavlja osnov funkcionalne miokardne scintigrafije (8). Predloženo je više metoda sa kvantitativnim pristupom koji poboljšava njenu dijagnostičku tačnost (2, 3, 4, 5, 6, 7). Naša nova metoda za kvantitiranje planarnih talijumskih scintigrama (1) pripada grupi »anatomski orijentisanih«, zasnovanih na primeni »regiona od interesa« (ROI) u određenim segmentima leve komore. U metodi se kombinuje nov način evaluacije osnovne aktivnosti (»backgrounda« – Bg) sa određivanjem regionalne i ukupne aktivnosti u miokardu i plućima. Tako se dobija parametar nazvan »talijumski srčano-plućni indeks« (TCLI) kao i drugi parametri i podaci od značaja. Cilj rada je da prikaže principe metode i inicijalne kliničke rezultate.

Materijal i metode – Naša metoda zasniva se na analizi »voxela« u miokardnim, paramiokardnim i plućnim regionima snimljenim kompjuterizovanom scintilacionom kamerom (SK) u različitim položajima. Analiza »voxela« razmatra eksponencijalnu funkciju tkivne atenuacije za fotone talijuma-201 od 80 KeV-a. Integraljenjem eksponencijalne funkcije atenuacije, gde aktiv-

nost na nulnoj distanci, $A(D_n-0)$, uzimamo da je kao konstantna jednaka jedinici, dolazi se do vrednosti određenog integrala ove funkcije unutar određenih rastojanja koji ima pogodnu osobinu da se samo rastojanja distance uzete za računanje, tj. granice integrala pojavljuju u eksplisicnom obliku:

$$A(x, y) = \int_{D_n = x}^{D_n = y} e^{-\mu D_n} dD_n = (e^{-x\mu} - e^{-y\mu})/\mu \quad (1)$$

Ovakvo razmatranje daje osnov za izračunavanje funkcije aktivnosti unutar »voxela« od interesa čime se dobijaju relativne vrednosti aktivnosti u delovima miokarda i »backgrounda«. Ovim se principom omogućava izračunavanje stvarnih frakcija aktivnosti u miokardu i Bg-u na način kako je to šematski prikazano na slici 1, gde je F_e = efektivna (transtorakalna) frakcija, F_m = miokardna frakcija, F_{ac} = anterokardijalna frakcija Bg-a, F_{rc} = retrokardijalna frakcija Bg-a.

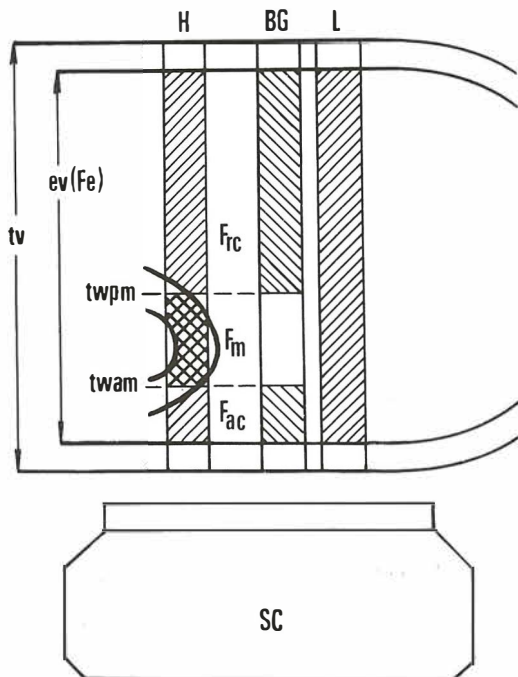
Odavde:

$$F_e = F_{ac} + F_m + F_{rc} = 1; F_{ac} + F_{rc} = F_{bg}; F_{bg} = 1 - F_m$$

Kompjuterizovanom SK pomoću sistema ROI-a mogu se dobiti prosečan broj imp. po regionalnim i globalnim miokardnim »voxelima«, »voxe-

* Rad je finansiran sredstvima Republičke zajednice nauke SR Srbije.

TCLI - QUANTITATIVE 201-TL METHOD



Slika 1 - Shematski prikaz transtorakalnih voksela ocrtanih ROI-ma u predelu srca - miokarda, Bg-a i pluća

Fig. 1 - Scheme of transthoracal voxels, drawn by ROI-s in heartmyocardial, Bg and lung regions

lima« Bg-a i pluća a takođe odrediti i distance (u cm) prednjeg i zadnjeg miokardnog zida od zida grudnog koša, sve ovo za svaki od položaja SK (1); merenjem pomoću pelvimetra mogu se dobiti i spoljni dijometri grudnog koša relevantno položajima SK.

Formiranje adekvatnog algoritma i njegovo programiranje omogućilo je interaktivnu računarsku multiparametarsku kvantitativnu evaluaciju miokardiograma na osnovu navedenih podataka. Osnovni parametar za regionalnu i globalnu evaluaciju, TCLI, dat je izrazom:

$$TCLI = M - (Bg \times (1 - Fm)) / L \quad (2)$$

gde su M, Bg i L vrednosti prosečnog broja imp. po miokardnom, Bg i plućnom »voxelu«, a Fm frakcija aktivnosti koja pripada miokardu unutar miokardnih »voxela«.

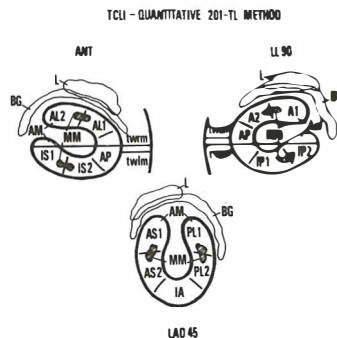
Moguće je takođe dobiti parametar stvarnog odnosa aktivnosti u miokardnom i »voxelu« Bg-a, TMBR, na osnovu izraza:

$$TMBR = M - (Bg \times (1 - Fm)) / Bg \times (1 - Fm) \quad (3)$$

zatim frakcije aktivnosti u miokardu i Bg-u unutar miokardnog »voxela«, kao i spoljne miokardne dijemetre za svaki od položaja SK.

Primenjen je standardni talijumski »stres-redistribucioni« test (posle 3 sata) sa submaksimalnim opterećenjem na bicikl-ergometru. Koristi se Angerova SK standardnog vidnog polja sa kolimatorom opšte namene, povezana sa digitalnim računarom. Snimanja su rađena u tri položaja SK: ANT, LAO 45 i LL 90, do nakupljanja 300.000 impulsa u svakom položaju (koristi se foton od 76-81 KeV).

Analiza ROI-a vršena je prema shemi na slici 2. Prva dva ROI-a u ANT i LL 90 položaju



Slika 2 - Shema postavljanja ROI-a u tri položaja SK
Fig. 2 - Scheme of ROI positioning in three SC views

(twim i twrm, odnosno twam i twpm) koriste se za merenje miokardnih rastojanja u ovim položajima. U svakom položaju SK ocrtano je sedam miokardnih ROI-a i to: 5 ROI-a koji ograničavaju karakteristične segmente, ROI maksimalne aktivnosti i ROI prosečne aktivnosti u svakom položaju koji je obuhvatio konturu cele leve komore; i na kraju regionu plućne aktivnosti i »background-a« (u obliku potkovice).

Klinička vrednost metode preliminarno je ispitivana na grupi kontrolnih (zdravih) osoba i koronarnih bolesnika. Mladi volonteri bez simptoma i sa normalnim EKG nalazom posle opterećenja služili su kao kontrolna grupa. Svim koronarnim bolesnicima urađena je koronarna angiografija, a kao značajno suženje uzimano je ono preko 50% na odgovarajućim koronarnim arterijama. Na osnovu toga bolesnici su podeljeni na grupe sa oboljenjem jednog, dva ili tri krvna suda.

Rezultati – U 4 kontrolna (normalna) slučaja i 18 koronarnih bolesnika primenjen je opisani metod. U 9 bolesnika postojalo je suženje sva tri krvna suda, u 6 jednog/a u 3 dva krvna suda.

Ispis rezultata normalnog (kontrolnog) slučaja dat je na slici 3. Prikazane su vrednosti TCLI u opterećenju (stres), mirovanju (rest), kao i odnos TCLI (stres)/TCLI (rest). Vrednosti TCLI za 5 karakterističnih segmenata ispisane su za svaki položaj SK, zajedno sa maksimalnom (MM) i prosečnom (AM) miokardnom vrednošću. Sve vrednosti TCLI u mirovanju niže su nego odgovarajuće vrednosti posle opterećenja, što daje vrednosti odnosa TCLI(S)/TCLI(R) iznad 1, indi-

cirajući normalan rezultat. Ispisani su računom i podaci o prosečnim vrednostima AM TCLI u sva tri položaja SK u stresu, mirovanju i odnosu stres/rest; o frakcijama aktivnosti »background«; o stvarnom odnosu aktivnosti miokard/background; o spoljnim dijametrima leve komore.

U patološkim slučajevima regionalne vrednosti odnosa TCLI(S)/TCLI(R) bile su niže od 1, ukazujući na segmentalne funkcionalne abnormalnosti. U 5 od 6 slučajeva sa oboljenjem jednog krvnog suda vrednosti odnosa TCLI(S)/TCLI(R) ispod 0,9 nađene su u odgovarajućim regionima (npr. u slučaju sa oboljenjem LPD arterije, u re-

```

*** NUCLEAR MYOCARDIOGRAPHY ***
QUANTITATIVE ANALYSIS OF THALLIUM 201-TL STUDY
=== REPORT ON 'THALLIUM CARDIAC - LUNG INDEX (TCLI)' ===

28-12-82
DR MIHIR PESIC, 450

                AP VIEW

TCLI (STRESS):
MM           IS1      IS2      AP        AL1      AL2      AM
2.92         2.29      2.49      2.7       2.76     2.45     2.41
TCLI (REST):
MM           IS1      IS2      AP        AL1      AL2      AM
2.17         1.74      1.77     1.64      1.89     1.79     1.74
TCLI(S)/TCLI(R):
MM           IS1      IS2      AP        AL1      AL2      AM
1.34         1.32     1.41     1.65      1.46     1.37     1.39

                LAD 45 VIEW

TCLI (STRESS):
MM           AS1      AS2      IA        PL1      PL2      AM
3.86         2.59      3.08     3.05      3.54     3.04     2.95
TCLI (REST):
MM           AS1      AS2      IA        PL1      PL2      AM
2.17         1.54     1.76     1.87      1.88     1.67     1.7
TCLI(S)/TCLI(R):
MM           AS1      AS2      IA        PL1      PL2      AM
1.78         1.68     1.75     1.64      1.88     1.82     1.73

                LL 90 VIEW

TCLI (STRESS):
MM           A1       A2       AP        IP1      IP2      AM
2.76         2.28     2.45     2.25      2.39     2       2.22
TCLI (REST):
MM           A1       A2       AP        IP1      IP2      AM
1.57         1.32     1.46     1.56      1.5      1.36     1.4
TCLI(S)/TCLI(R):
MM           A1       A2       AP        IP1      IP2      AM
1.75         1.72     1.67     1.44      1.59     1.47     1.58

AVERAGE 'AM' (THREE VIEWS) VALUES:
                TCLI (STRESS): 2.53
                TCLI (REST): 1.84
                TCLI(S)/TCLI(R): 1.57

BACKGROUND ACTIVITY FRACTIONS:
                ANT VIEW: .61
                LAD 45 VIEW: .78
                LL 90 VIEW: .87

TRUE AVERAGE MYOCARDIAL TO BACKGROUND RATIOS:
                ANT VIEW (STRESS): 3.7 :1
                ANT VIEW (REST): 2.2 :1
                LAD 45 VIEW (STRESS): 2.7 :1
                LAD 45 VIEW (REST): 2 :1
                LL 90 VIEW (STRESS): 2 :1
                LL 90 VIEW (REST): 1.3 :1

LEFT VENTRICULAR OUTSIDE DIAMETERS:
                ANT VIEW: 7.1 CM
                LAD 45 VIEW: 6.7 CM
                LL 90 VIEW: 6.4 CM

```

Slika 3 – Računarski ispis rezultata u normalnog slučaja

Fig. 3 – Computer printout of results in a normal case

```

*** NUCLEAR MYOCARDIOGRAPHY ***
QUANTITATIVE ANALYSIS OF THALLIUM 201-TL STUDY
=== REPORT ON 'THALLIUM CARDIAC - LUNG INDEX (TCLI)' ===

24-2-83
DRAGISIC JOVAN, 482

                AP VIEW

TCLI (STRESS):
MM           IS1      IS2      AP        AL1      AL2      AM
1.44         1.06     1.01     .78       1.06     1.13     1.03
TCLI (REST):
MM           IS1      IS2      AP        AL1      AL2      AM
2.82         1.9      2.11     1.14      1.49     1.67     1.64
TCLI(S)/TCLI(R):
MM           IS1      IS2      AP        AL1      AL2      AM
.51         .56     .48     .69       .71     .68     .63

                LAD 45 VIEW

TCLI (STRESS):
MM           AS1      AS2      IA        PL1      PL2      AM
1.89         .94     1.02     .97       1.3      1.37     1.11
TCLI (REST):
MM           AS1      AS2      IA        PL1      PL2      AM
2.66         1.38     1.99     1.55      1.84     1.83     1.66
TCLI(S)/TCLI(R):
MM           AS1      AS2      IA        PL1      PL2      AM
.71         .68     .51     .63       .71     .75     .67

                LL 90 VIEW

TCLI (STRESS):
MM           A1       A2       AP        IP1      IP2      AM
1.4         1.07     .76     .43       .69     .83     .79
TCLI (REST):
MM           A1       A2       AP        IP1      IP2      AM
1.99         1.58     1.15     .89       1.43     1.36     1.36
TCLI(S)/TCLI(R):
MM           A1       A2       AP        IP1      IP2      AM
.7         .68     .66     .49       .48     .61     .58

AVERAGE 'AM' (THREE VIEWS) VALUES:
                TCLI (STRESS): .98
                TCLI (REST): 1.55
                TCLI(S)/TCLI(R): .63

BACKGROUND ACTIVITY FRACTIONS:
                ANT VIEW: .54
                LAD 45 VIEW: .63
                LL 90 VIEW: .71

TRUE AVERAGE MYOCARDIAL TO BACKGROUND RATIOS:
                ANT VIEW (STRESS): 1.8 :1
                ANT VIEW (REST): 2.4 :1
                LAD 45 VIEW (STRESS): 1.5 :1
                LAD 45 VIEW (REST): 2.4 :1
                LL 90 VIEW (STRESS): .9 :1
                LL 90 VIEW (REST): 1.6 :1

LEFT VENTRICULAR OUTSIDE DIAMETERS:
                ANT VIEW: 9.9 CM
                LAD 45 VIEW: 9.1 CM
                LL 90 VIEW: 8.3 CM

```

Slika 4 – Računarski ispis rezultata u slučaju sa oboljenjem sva tri krvna suda

Fi. 4 – Computer printout of results in a case with triple vessel disease

gionima anteriornog i anteroseptalnog zida leve komore).

U slučajevima sa suženjem sva tri krvna suda (jedan od njih prikazan je na slici 4) niske vrednosti odnosa TCLI(S)/TCLI(R) nađene su praktično u svim regionima. Prosečna vrednost TCLI (stres) bila je najniža u tim slučajevima.

Vrednosti TCLI (stres) u smislu »indikatora težine oboljenja« analizirane su za sve tri grupe kao srednje vrednosti sa standardnim devijacijama. Statistički značajne razlike nađene su između grupe normalnih slučajeva i grupa sa suženjem sva tri krvna suda, kao i između grupa sa oboljenjem jednog i tri krvna suda; nije nađena značajna razlika između grupe sa oboljenjem jednog krvnog suda i grupe normalnih osoba.

Diskusija – Prikazani metod omogućava sveobuhvatniji uvid u kinetiku talijuma, dajući brojne parametre za funkcionalnu evaluaciju.

Odnos TCLI(S)/TCLI(R) trebalo bi da bude regionalni funkcionalni parametar sa normalnim vrednostima iznad 1 i patološkim ispod 1. Preliminarni klinički rezultati pokazuju da bi vrednosti ispod 0,9 trebalo da ukazuju na patološko stanje. Čini se takođe da bi prosečne TCLI(S) vrednosti trebalo da budu parametar koji ukazuju na težinu koronarne bolesti. Takva hipoteza u skladu je sa preliminarnim nalazima da je nađena statistički značajna razlika u srednjim vrednostima između zdravih i oboljenja sva tri krvna suda, kao i između obolenja jednog i tri krvna suda, dok nije bilo značajne razlike između oboljenja jednog krvnog suda i normalnih osoba. Veći broj ispitanih slučajeva daće odgovor na ovo pitanje.

Osetljivost i specifičnost novog TCLI testa u otkrivanju regionalnih abnormalnosti i proceni težine koronarne bolesti nije mogla da se evaluira zbog relativnog malog broja slučajeva.

Prikazani metod za kvantitiranje talijumskih scintigrama imao bi prednosti u tome što TCLI formula ne uključuje samo podatke koji se odnose na miokard ili »plućni indeks« (5) već daje vezu između globalne i regionalne aktivnosti u miokardu i u plućima.

Novi kvantitativni parametar omogućava:

– dobijanje »prirodnih« rezultata time što veće vrednosti TCLI ukazuju na normalnu perfuziju i obrnuto,

– povećava verovatnoću za odvajanje normalnih od patoloških vrednosti TCLI,

– potencijalno omogućava intraindividualnu regionalnu funkcionalnu evaluaciju, kao i interindividualnu globalnu funkcionalnu evaluaciju 201-Tl miokardiograma.

Zaključak – Razvijena je originalna kompjuterizovana metoda za kvantitativnu interpretaciju planarnih talijumskih scintigrama koja kombinuje novi način evaluacije »osnovne« aktivnosti sa stavljanjem u odnos regionalnih i globalne miokardne aktivnosti sa plućnom aktivnošću. Preliminarni rezultati indiciraju da novorazvijeni parametar, talijumski srčano-plućni indeks, omogućava kako intraindividualnu regionalnu funkcionalnu evaluaciju tako i interindividualnu globalnu funkcionalnu evaluaciju talijumskih scintigrama.

Sažetak

Razvijena je kompjuterizovana metoda koja predstavlja novi pristup kvantitativnoj interpretaciji planarnih talijumskih scintigrama. Metod pripada grupi »anatomski orijentisanih«, zasnovanih na analizi ROI-a u regionalnim i ukupnim miokardnim »vokselima« leve komore (LK). Metoda kombinuje novi način evaluacije osnovne aktivnosti (Bg) sa stavljanjem u odnos regionalne i globalne miokardne aktivnosti sa plućnom aktivnošću pružajući nov parametar nazvan talijumski srčano-plućni indeks (TCLI), kao i druge parametre od značaja (frakcija aktivnosti Bg-a, stvarni odnos aktivnosti miokard – Bg, spoljni dijametri leve komore). Preliminarni rezultati indiciraju potencijal metode za mogućnost kako intraindividualne regionalne funkcionalne evaluacije tako i interindividualne globalne funkcionalne evaluacije talijumskih 201-Tl miokardiograma.

Literatura

1. Bošnjaković V. B., Pavlović S., Božinović Lj., Grujić M., Ostojić M., Nedeljković S.: A Cardiac-Lung Activity Method for Quantitative Interpretation of 201-Tl Scans. Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, 16. Band, 2. Teil, Gasteiner Internationales Symposium, 1984.
2. Burow R. D., Pond M., Shafer A. W., and Becker L.: »Circumferential profiles«: A New Method for Computer Analysis of Thallium-201 Myocardial perfusion Images. J. Nucl. Med. 20: 771–777, 1979.
3. Garcia E., Maddahi J., Berman D. and Waxman A.: Space/Time Quantitation of Thallium-201 Myocardial Scintigraphy. J. Nucl. Med. 22: 309–317, 1981.
4. Goris M. L., Despit S. G., McLaughlin P. and Kriss J. P.: Interpolative Background Subtraction. J. Nucl. Med. 17: 744–747, 1976.
5. Kushner F. G., Okada R. D., Kirshenbaum H. D., Boucher C. A., Strauss H. W., and Pohost G. M.: Lung Thallium-201 Uptake Stress Testing in Patients with Coronary Artery Disease. Circul. 63: 341–347, 1981.

6. Lenaers A., Block P., Thiel E., Lebedelle M., Bectiveort P., Erbsmann F. and Ermans A. M.: Segmental Analysis of Tl-201 Stress Myocardial Scintigraphy. J. Nucl. Med. 18: 509–516, 1977.

7. Narahara K. A., Hamilton G. W., Williams D. L. and Gould K. L.: Myocardial Imaging with Thallium-201: An Experimental Model for Analysis of True Myocardial and Background Image Components. J. Nucl. Med. 18: 781–786, 1977.

8. Smalling W.: The Spectrum of Thallium-201 Imaging in Coronary Artery Disease. J. Nucl. Med. 24: 854–858, 1983.

9. Watson D. D., Campbell N. P., Read E. K., Gibson R. S., Teates C. D. and Beller G. A.: Spatial and Temporal Quantitation of Planer Thallium Myocardial Images. J. Nucl. Med. 22: 577–584, 1981.

Adresa autora: Prof. Dr Vladimir Bošnjaković, Laboratorija za primenu radioaktivnih izotopa u medicini Medicinskog fakulteta u Beogradu, 11000 Beograd, Dr Subotića br. 9.

**SEKCIJA ZA NUKLEARNO MEDICINO
SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO**

63000 Celje, Kersnikova 1
Telefon: 063/21-521 int. 412

ORGANIZACIONI ODBOR XXI GODIŠNJEG SASTANKA UNMJ

Obaveštavamo vas, da će se XXI godišnji sastanak održati
22.–26. septembra 1987. godine

Mesto sastanka: NOVA GORICA, Školski centar ISKRA DELTA.

Preliminirani program:

- Uvodni seminar o primeni računara u nuklearnoj medicini.
- Teme iz upotrebe računarske strojne i programske opreme.
- Slobodne teme.
- Teme sa područja tirologije uz osvrt i na racionalnu diagnostiku iz oblasti tireopatija.

Sažetke radova slati na našu adresu do 1. VIII 1987.

Radove pripremljene za štampanje će se skupljati za vrijeme sastanka u Novoj Gorici.

Službeni jezici: jezici naših naroda i engleski.

Simultano prevodjenje je predviđeno sa engleskog na srpskohrvatski jezik.

Tajnik organiz. odbora
Peter Predić, dr. med.

Predsednik organiz. odbora
prim. dr. Franc Fazarinc, dr. med.



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

11001 Beograd, p. p. 522
Telefon: (011) 438-134
Telex: YU 11563
Telegram: VINČA INSTITUT

Maja 1987. godine pušten je u redovnu proizvodnju

^{99m}Tc -DPD

Dikarboksipropandifosfonat, preparat za in vivo medicinsku dijagnostiku benignih i malignih oboljenja kostiju

Od početka 1987. godine nalaze se u redovnoj proizvodnji:

1. META-JOĐBENZILGVANIDINUM-J-131

Služi za dijagnozu feohromocitoma i neuroblastoma.
Isporučuje se u izotoničnom rastvoru.

2. Tc-99m – SUKRALFAT

Služi za otkrivanje i određivanje proširenosti intestinalnih ulceroerozivnih inflamatornih lezija u Crohnovoj bolesti u ulceroznom kolitisu.

Isporučuje se kao i ostali preparati za obeležavanje tehnecijumom-99m.

PLATELET DISTRIBUTION IN SITES OF SEQUESTRATION AND DEPOSITION IN THE HEART AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN RATS

SEKVESTIRANJE HOMOLOGNIH I HETEROLOGNIH IN-111-TROMBOCITA
U TKIVIMA I SRCU PACOVA SA AKUTNIM INFARKTOM

Stojanova D., Nikodijević B., Tadžer I. S.

Abstract – The distribution of a population of In-111 platelets at equilibrium was determined in 18 spontaneously hypertensive rats after isoproterenol induced acute myocardial infarction (AMI). The activity ratio of AMI/controls was 3.78 in the whole heart and 2.59 per g myocardial tissue. Heterologous (human) In-111-platelets presented lower accumulation ratios of infarcted versus control hearts, 2.04 in the whole heart and 1.66 per g tissue. The higher uptake rate of homologous In-111-platelets in the injured heart seems to be related to immunological compatibility.

Quantification of In-111-platelet deposition in the spleen is 37 %/g tissue, whereas the sequestration rate of heterologous platelets is 12 %/dose/g. Immunological matching appears to be important for the ability of spleen capture of In-111-platelets.

The uptake rate in the liver of both populations (homologous and heterologous) In-111-platelets was approximately 5 %/dose/g. Immunological compatibility of liver trapping mechanism of In-111-platelets is less important. On the other hand, sequestration of In-111-platelets in the lung and kidney is different. Homologous In-111-platelets deposition in the lung is 1.8 % dose and 1.8 % in the kidneys. The sequestration of heterologous platelets is very high 6.3 %/dose (lungs) and 12 %/dose (kidneys). The distribution of In-111-platelets at equilibrium presents three different patterns – spleen accumulates better immunologic compatible platelets, the liver capture is almost independent of immunologic matching of platelets, the trapping of heterologous platelets is intensive in the lungs and kidney.

Immunologic incompatible In-111-platelets are rather redirected to the lungs and kidneys, a phenomenon of platelets deposition seen after injection of injured platelets.

UDC: 616.127-005.8-092.9:616.155.25

Key words: hypertension, myocardial infarction-chemically induced, blood platelets

Orig. sci. paper

Radiol. lugosl. 21 (2) 149–152, 1987

Introduction – On the basis of Rona's (9) proterenol production of myocardial lesions in the rat, Stojanova (10) standardized this technique inducing isoproterenol myocardial infarction in Spontaneously hypertensive rats (SHR). This model has the advantage of intensive heart injury without the necessity for surgical exposition of a coronary vessel for ligation or direct introduction of thrombogenic material (11).

The aim of this study was to investigate cardiac deposition of In-111-labelled platelets (ILP) in acute myocardial necrosis in SHR using analogous (rat's) platelets or heterologous (human) platelets. The animals were sacrificed 20 hours after the injection of ILP at equilibrium. This gave us an additional opportunity to quantify the sites of sequestration of fully representative population of ILP from homologous (HO) and heterologous (HE) donors.

The introduction of ILP has contributed to extensive clinical investigations of cardiac thrombi (2). Most of the experimental work has been

done on dogs, hogs, baboons and other non-human primates (6). Exploitation on humans with the technology of the scintillation camera image analysis system permits in vivo quantification of the distribution sites of ILP. We referred previously to quantification of myocardial infarction by measuring the rate of heart-uptake of pyrophosphate-Tc-99m in SHR (11).

In this paper using the same experimental model we report a) about the uptake rate of ILP in AMI and b) on the distribution pattern of HO and HE ILP in the spleen, liver, lungs and kidneys as the major sites of platelet pooling.

Material and method – Experimental animals and AMI: thirty one SHR of either sex 250–300 g body weight were studied in this experiment. Blood pressure was controlled by a routine plethysmographic method. These animals had constantly elevated blood pressure (180–200 mm Hg). The original stock of SHR was provided by Okamoto and Aoki and

breded in the Department of Pharmacology, Medical Faculty in Skopje (7). AMI was produced in 20 SHR by intraperitoneal application of 80 mg/kg of isoproterenol and a second equal dose was injected 24 hours later. Almost all, but two, survived with extensive AMI. Eleven SHR were controls treated with saline. All animals were injected i.v. (24 hours after the second round of isoproterenol) with the same population of ILP. The animals were killed 20 hours later by guillotine decapitation. Heart, lungs, liver, spleen and kidneys were removed, washed in saline, blotted on filter paper and measured as »wet weight«. Radioactivity of each organ and tissue and injected dose was determined in a gamma-ray well-counter. Organ radioactivity was expressed as a percentage of dose activity (%/d).

Platelet labelling: a) Homologous (HO) blood was collected from the abdominal aorta of four donor normotensive rats with a heparinized syringe. Eighteen ml blood cocktail was transferred in a plastic syringe-tube (Monovette, Saarstedt) containing 7 ml acid-citrate dextrose (ACD), NIH formula A and centrifuged at 150 g for 20 minutes at 20–25°C. Platelet rich plasma was collected by pushing the movable bottom of the syringe upwards through a connected plastic tube in a round bottomed 50 ml glass tube. After a second centrifugation at 1000 g/10 min./20–25°C the platelets pellet was separated from the platelet-poor plasma. the platelets were resuspended in about 20 ml saline containing 2 ml ACD and were recentrifuged at 1000 g/10 min./20–25°C. Washed platelets were now incubated for 2–3 minutes at room temperature with 200 microCi (volume 0.2–0.3 ml) of a commercial preparation of In-111 complexed with oxine (produced by Radiochemical Centre, Amersham, U.K.). The In-111-oxine labelled platelets were washed

in 20 ml saline-ACD, centrifuged at 1000 g and the platelets pellet resuspended in 25 ml saline. The labelling efficacy was determined in a dose calibrator before and after washing and found to be over 80 %/d. The viability of ILP was assessed by the aggregation response to adrenaline which was prompt and involving at least 10 platelets in the aggregate. By this procedure red blood cell contamination was practically avoided. b) Heterologous (HE) platelets were labelled by the same procedure using human (18 ml from one donor) in a Movettesyringe of 25 ml containing 7.5 ml ACD. All animals were meticulously injected with 1 ml ILP in the tail vein. One ml contained approx. 3×10^8 ILP. One group (18) received HO ILP, the other group (13) was injected with HE ILP. All results were tested with t-test for paired data. Values are given as a mean ± 1 SD.

Results – The accumulation of both ILP populations HE and HO is increased (Table 1) in the infarcted heart. AMI versus control heart uptake is 0.416 %/d/0.11 %/d for HO ILP and 0.403 %/d versus 0.197 %/d for HE ILP. The values of ILP deposition per g heart tissue in AMI is 0.348 %/d and 0.11 %/d of HO ILP in controls. The accumulation of HE ILP is lower: in AMI 0.28 %/d/g and in controls 0.168 %/d/g. These results are statistically significant $p < 0.001$. Dividing the values of AMI by that of controls the higher uptake rate is stressed as 3.78 (HO platelets) and 2.04 (HE platelets) in the whole organ. The ratio per g heart tissue AMI/CONTROL is 2.59 for HO and 1.66 for HE ILP. The deposition of homologous (HO) ILP is higher in the whole organ and per g tissue than the accumulation rate of HE ILP as shown in Table 1.

Weight of heart	AMI n = 18	1.19 \pm 0.2 g	
	C n = 11	0.88 \pm 0.07	
UPTAKE %/dose	AMI/whole organ	0.416 \pm 0.11	p<0.001
HOMOLOGOUS (RATS)	C/whole organ	0.11 \pm 0.013	
PLATELETS n = 16	AMI/g tissue	0.348 \pm 0.106	p<0.001
	C	0.134 \pm 0.02	
	AMI/C RATIO = 2.597		
HETEROLOGOUS (HUMAN,	AMI/whole organ	0.403 \pm 0.1	p<0.001
PLATELETS n = 13	C/whole organ	0.197 \pm 0.07	
	AMI/g tissue	0.28 \pm 0.1	p<0.001
	C	0.168 \pm 0.03	
	AMI/C RATIO = 1.66		

Table 1 – Quantification of deposition of In-111-platelets in acute myocardial infarction (AMI) and controls (C). Mean \pm SD

Comparative activity measurement of an infarcted fragment and non-infarcted fragment in a single heart in this model of AMI was not feasible because of diffuse necrosing and insufficient demarcation of infarcted and intact areas in the AMI.

Table 2 shows the distribution of HO and HE ILP in organs expressed as a percentage of injected dose. At equilibrium the sequestration rate of HO ILP in the spleen is 20.24 %/dose/organ or 36.9 %/dose/g tissue, the uptake rate of HE ILP is substantially lower 7.13 %/organ, 11.7 %/dose/g tissue. The liver trapping of HO and HE ILP is not much different: HO platelets 52.5 %/dose organ and HE-platelets 5.4 %/dose. Spleen and liver are the main sites of platelet pooling and account for 70 % at equilibrium in all injected rats. In this experiment the liver trapping of thrombocytes does not seem to interfere with immunological matching.

The distribution sites of HO ILP in the lung and kidney is striking several times lower – 1.75 %/dose lungs, 1.77 %/dose kidneys – than HE ILP: 6.3 %/dose lungs and 12.1 %/dose kidneys. As in previous experiments we found an increased sequestration rate in the lungs and kidneys when platelets were less viable (12). We would like to speculate that decreased immunological compatibility of human (HE) platelets in the environment of rat's circulation causes deviation from the natural spleen pool to less physiological sequestration sites as the lungs and kidneys.

The deposition of HO and HE ILP in the brain and muscle tissue is less than 0.03 %/dose. This negligible activity could increase after 4 days, caused by macrophage phagocytosis in these tissues, as shown by Peters (8), but our study at equilibrium was not designed to distinguish this possibility.

Discussion and conclusion – AMI – uptake: we used isoproterenol in SHR to provide constant and extensive AMI. HO ILP accumulate intensively in the infarcted heart. HE ILP trapping is elevated in the injured heart, but less intensive. Immunological incompatibility seems to be important but the deposition of HE ILP in the injured heart is not impeded.

The incidence of platelet deposition found with In-111 in consecutive patients with acute infarction has been discussed in many clinical trials. In necropsy results (1) and in thrombi surgically induced on dogs, hogs, baboons high accumulation of ILP was found. The particularity in our experiment is the use of the intact rat without traumatic production of an extensive AMI for demonstration of increased cardiac uptake of HO and to some extent of HE ILP after drug-induced infarction. This experiment seems useful for studies of the natural history as well of drug intervention in AMI.

Distribution of ILP in other organs: in vitro measurement demonstrated that the liver and spleen were the major sites of deposition of ILP (Table 2). Similar results were reported by Heynes (4) on human applying an in vivo quantifications by using computer image analysis. Measurements of Kotze (6) in the baboon gave high uptake rate in the spleen and liver at equilibrium.

In our experiment high activity of the spleen is better shown as spleen/liver ratio per g tissue – 5.1. This corresponds to specific splenic accumulation of platelets where a reversible two-way physiologic pool of viable platelets is established (8). The rate of HO ILP deposition is higher. The quotient of HO/HE ILP in the spleen per g tissue is 3.1. We resume that the specific faculty of the mechanism of spleen trapping of HO ILP is dependent on immunologic compatibility.

ACTIVITY IN EXCISED ORGANS	HOMOLOGOUS In-111-PLATELETS n = 18	HETEROLOGOUS n = 13
%/DOSE SPLEEN	20.24 %/dose organ	7.13 %/dose organ
	36.9 %/d/g tissue	11.7 %/d/g tissue
LIVER	52.54 %/d organ	48.9 %/d organ
	7.2 %/d/g tissue	5.4 %/d/g
LUNGS	1.75 %/d organ	6.3 %/d organ
KIDNEYS	1.77 %/d organ	12.1 %/d organ
	p<0.001 in all organs between homologous and heterologous In-111-platelet uptake.	

Table 2 – Quantification of the distribution of homologous and heterologous In-111-platelets at equilibrium (20 hours after the injection). Percentage of dose

Hepatic uptake is considerably controlled by liver weight and bloodpool. Specific platelet accumulation appears to be less important (5). The almost equal retention rate of HO and HE ILP in the liver (Table 2) per g tissue is in favour of this assumption. The view of Freedman (3) of »non specific« hepatic retention for subsequent destruction is not fully supported. In accordance to Kotze's (6) results the hepatic ILP radioactivity at equilibrium is due to the blood perfusing this organ.

The activity of the lungs can be considered as retention of damaged platelets due to traumatic and toxic effects of the labelling procedure (12) and radiation by Augerelectron capture. The higher uptake rate in the lung could be in favor of this assumption. Relation of HE to HO ILP in the lungs is 3.7.

The trapping activity in the kidneys for HE ILP is higher, ratio HE/HO platelets is 6.8. Heterologous platelets are easily sequestered in the kidney.

Sažetak

Ogledi su izvođeni na 31 pacovu vrste Okamoto i Aoki sa spontanom hipertenzijom, pogodnom za izazivanje akutnog miokardnog infarkta pomoću dvo-kratne aplikacije izoproterenola (80 mg/kg). Odnos prihvata homolognih In-111-trombocita u infarktno srce prema kontroli je 3.7/celokupno srce i 2.59/gr/miokard. Akumulaciona vrednost heterolognih (humanih) In-111-trombocita u infarktnom srcu prema kontroli je isto povećana, ali relacija prema zdravoj kontroli je manja: 2.04/organ i 1.66 gr/miokard. Imunološka kompatibilnost povećava akumulaciju In-111-trombocita u akutnom infarktu miokarda.

Sekvestracija homologne populacije In-111-trombocita je visoka u slezeni 37 %/doza/gr tkiva. To ukazuje da su specifična sekvestraciona mesta trombocita u slezeni zavisna od imunološkog kompatibiliteta.

Jetra sekvestrira skoro jednako suspenziju homolognih i heterolognih In-111-trombocita. Sa druge strane pulmonalna i renalna sekvestracija In-111-trombocita daje značajne razlike: prihvata homologne suspenzije iznosi 1,8 %/doze (pluća) i 1,8 % (bubrezi), dok je prihvata heterolognih In-111-trombocita veoma visok sa 6,3 %/doze u plućima i 12 %/doze u bubrezima. Tri vida distribucije pool-ova u ekvilibrijumu se očitavaju: jetra ne diferencira prihvata homolognih i heterolognih In-111-trombocita, slezena akumulira prvenstveno imunološki kompatibilne In-111-trombocite, dok pluća i bubrezi prihvataju imunološki nekompatibilne In-111-trombocite veoma intenzivno.

Imunološka inkompatibilnost trombocita devira njihovu sekvestraciju kao i kod mehaničkih i radijaciono oštećenih trombocita prema plućima i renalnom tkivu.

Literatura

1. Anticoagulants in acute myocardial infarction. Veterans Administration Hospital Cooperative Clinical Study Group. JAMA (225): 724–729, 1973.
2. Eskowitz D., Burrow R. D., Heath P. W., Parker D. E.: Diagnostic accuracy of In-111-platelet scintigraphy in indentifying left ventricular thrombi. Am. J. Cardiol. (53): 1712–1716, 1983.
3. Freedman M. L., Altzuler N., Karpatkin S.: Presence of nonsplenic platelet pool. Blood (50): 419–425, 1977.
4. Heynes A du P., Badenhorst P. N., Lotter M. G.: Platelets imaging. U: The Measurement of Platelet Function, Eds. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 214–232, 1983.
5. Klonizakis J., Peters A., Fitzpatrick M., Kennet M., Lewis M. S.: Radionuclide distribution following injection of In-111-labeled platelets. Brit. J. Haematol. (46): 595–609, 1980.
6. Kotze H. F., Lotter M., Badenhorst P., Heynes du P.: Kinetics of In-111-labelled platelets in the baboon. Thromb. Haemostasis. Stuttgart 1985 (3), 408–410.
7. Nikodijević B.: Spontaneously Hypertensive rats. Acta Med. Yug. (24): 34–39, 1970.
8. Peters A., Klonizakis J., Lavender J. M., Lewis M. S.: Elution of In-111 from reticuloendothelial cells. J. Clin. Pathol. (35): 507–509, 1982.
9. Rona G., Chappel C. I., Balazc T. and Gaudry R.: An infarctlike myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. Arch. Pathol. (67): 443–449, 1959.
10. Stojanova D.: Myocardial lesions produced by isoproterenol in Spontaneous hypertensive rats (Doctorial thesis). University »Kiril and Metodij«, Skopje, 1977.
11. Stojanova D., Nikodijević B., Bogdanova V., Simova N., Šestakov G., Tadžer I. S.: Detection of acute myocardial infarction in Spontaneously hypertensive rats by Tc-99m-Stannous-pyrrhophosphate. Radiol. Jugoslav. (12): 537–538, 1978.
12. Tadžer I. S.: Labelling of platelets with In-111-Acetyl-acetone. Proceed. of Mallinckrodt workshop on cell labelling. Kranj, 1980.

Adresa autora: Dr D. Stojanova, Institut za patofiziologiju i nuklearnu medicinu, Vodnjanska 17, 91000 Skopje.

DIJAGNOSTIČKO ZNAČENJE SCINTIGRAFIJE KOSTI KOD OSTEOMIJELITISA U DJECE

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BONE SCINTIGRAPHY IN OSTEOMYELITIS IN CHILDREN

Malčić I., Šimunjak K., Dodig D., Richter D. i Tambić Lana

Abstract – The value of bone scintigraphy in the early diagnosis of osteomyelitis was tested in 20 children suspected on clinical grounds to have this disease. Fourteen eventually proved to have had osteomyelitis. The estimation was done using the Receiver operating characteristic analysis (ROC analysis). The results of scintigraphy were classified as positive, suspect or negative, and the referent point for the diagnostic test was the final diagnosis. The same was done for the bone x-ray. Both methods were tested in the early phase of the disease only. The sensitivity and specificity of the scintigraphy were 83 % and 57 %, respectively, on condition that both the definitely positive and the suspect results were regarded as positive. The value of the bone x-ray in the early phase is negligible. Hence, the authors conclude that bone scintigraphy represents the method of choice for the early diagnosis of osteomyelitis in children.

UDC: 616.71-002.1-073-053.2:539.163

Key words: osteomyelitis, bone diseases-radionuclide imaging, child

Profess. paper

Radiol. lugosl. 21 (2) 153–157, 1987

Uvod – Osteomijelitis je piogena infekcija kosti koja ima uvijek ozbiljnu prognozu, ako se ne započne rana terapija antibioticima. Zbog toga je potrebna i rana dijagnoza koju nije uvijek lako postaviti zbog brojnih diferencijalnodijagnostičkih dilema. Većinom je uzročnik piogeni stafilokok, ali mogu biti i druge bakterije (streptokok, pneumokok, gonokok, koliformni bacili, *Salmonella typhi*, *Haemophilus influenzae*) (1, 9, 16). Bolest se širi najčešće hematogeno (septički), rjeđe per kontinuitatem ili egzogenom infekcijom na otvorenoj rani (7, 12, 13). Najčešće zahvaća metafize dugih cjevastih kostiju (femur, tibija, humerus), ali mogu biti zahvaćene i sve druge kosti. Primarno pogađa djecu u dobi naglog rasta zbog dinamičkih zbivanja u epifizama dugih kostiju. Proces se razvija vrlo brzo i može u kratkom vremenu dovesti do ireverzibilnih promjena u kostima, pa i do potpune lize. Zato terapiju treba započeti odmah po postavljanju dijagnoze ili čak i prije (6, 11). Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike i laboratorijskih nalaza, a objektivna metoda za rano dokaz osteomijelitisa je scintigrafija kosti (2, 3, 14, 15).

Cilj istraživanja – Cilj istraživanja jeste procjena vrijednosti scintigrafije kosti Tc-99m metildifosfonatom (MDP) u ranoj detekciji osteomijelitisa u dječjoj dobi. Vrijednost scintigrafije kosti uspoređivana je s vrijednošću rentgenske dijagnostike osteomijelitisa u akutnoj fazi bolesti.

Materijal i metode – Istraživanje je provedeno kod 20 djece koja su hospitalizirana sa sumnjom na osteomijelitis na Klinici za dječje bolesti Šalata, Medicinskog fakulteta u Zagrebu u proteklih 8 godina. Bilo je 8 djevojčica i 12 dječaka, a sva su djeca bila po rasi bijelci. Dijagnoza osteomijelitisa postavljena je na osnovu ukupnog zbira kliničkih i laboratorijskih podataka (anamneza, fizikalni status bolesnika, tijek bolesti, sedimentacija eritrocita, status bijele krvne slike, hemokulture, kasni rentgenski nalaz na kostima), pa je konačna dijagnoza i služila kao referentna metoda za ispitivanje vrijednosti ranih metoda za dijagnosticiranje osteomijelitisa. Kriteriji prema kojima su izdvojeni bolesnici za istraživanje su slijedeći:

1. da su hospitalizirani sa sumnjom na osteo-

mijelitis (konačna dijagnoza nije morala biti osteomijelitis),

2. da je scintigrafija kosti Tc-99m MDP-om i rentgenska snimka kosti učinjena u prvih pet dana bolesti, a da djeca prije toga nisu primala terapiju.

Svi scintigrami učinjeni su u Zavodu za nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Kao radionukleid injiciran je metil-difosfonat obilježen Tc-99m u venu kubitalis. Scintigrami su snimljeni dva sata nakon injiciranja gama-kamerom LFOV (Large field of view). Zbog veće rezolucije učinjeni su parcijalni scintigrami. Snimano je u slijedećim projekcijama:

1. glava – lijeva i desna projekcija (A-P),
2. prsni koš – antero-posteriorna (A-P) i postero-anteriorna (P-A) projekcija,
3. lumbalna kralježnica i zdjelica – antero-posteriorna (A-P) i postero-anteriorna (P-A) projekcija,
4. ekstremiteti – antero-posteriorna (A-P) projekcija.

Od 20 ispitanika, kod 19-ero je učinjena scintigrafija kosti. Kod sviju je rađena rentgenska snimka kosti u akutnoj fazi. Od 20 bolesnika, kod 14-ero je konačna dijagnoza bila osteomijelitis.

Rezultati scintigrafije kosti i rentgenske snimke nominirani su s tri kvalitativne kategorije: pozitivan, suspektan i negativan nalaz.

Podaci su obrađeni ROC analizom. Na osnovu matrice odlučivanja (»decision matrix«) izraču-

nate su vrijednosti: specifičnost, osjetljivost, lažno pozitivni rezultati, lažno negativni rezultati, točnost, predikativnost i vjerojatnost* (8).

Dijagnostičkim testom I ispitana je vrijednost scintigrafije kosti u ranoj dijagnostici osteomijelitisa uz slijedeće kriterije:

- kriterij A – suspektni rezultati svrstani su u negativne (stroži kriterij),
- kriterij B – suspektni nalazi svrstani su u pozitivne (blaži kriterij).

Dijagnostička vrijednost rentgenske snimke kosti u ranoj fazi bolesti ispitivana je testom II s istim kriterijima.

Rezultati – Rezultati istraživanja prikazani su kroz analizu vrijednosti pojedinih parametara matrice odluke za obje dijagnostičke metode. Numeričke vrijednosti rezultata date su u tablici 1, a grafički prikaz rezultata ROC analize prikazan je ROC krivuljom (slika 1).

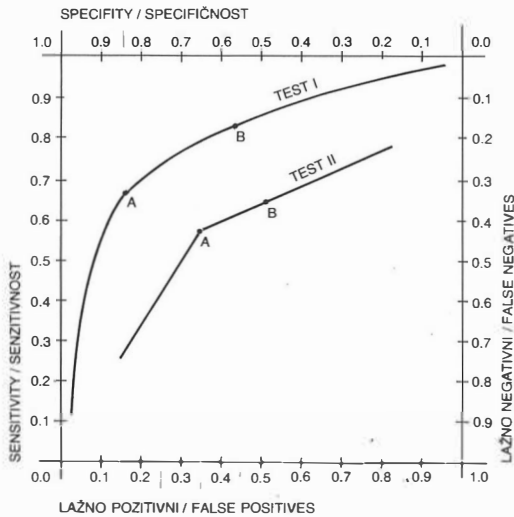
Senzitivnost scintigrafije kosti je 83,33 % prema blažem kriteriju, a tek 66,66 % prema strožem kriteriju. Ipak, senzitivnost scintigrafije i prema strožem kriteriju viša je od senzitivnosti rentgenske snimke prema blažem kriteriju. Kako nam je i jedna i druga pretraga bitna zbog dijag-

*Senzitivnost (SE) – broj bolesnih koje metoda raspoznaje kao bolesne, specifičnost (SP) – broj zdravih koje metoda raspoznaje kao zdrave, lažno pozitivni (LP) – broj onih koji su testom pozitivni a stvarno nemaju bolest, lažno negativni (LN) – broj bolesnika koji su testom negativni a stvarno imaju bolest.

Dijagnostička metoda Diagnostic method	Scintigrafija Scintigraphy %		Rentgenografija X-ray examination %	
Kriterij Criterion	A	B	A	B
Senzitivnost Sensitivity	0,6666 (66,66)	0,8333 (83,33 %)	0,5714 (57,14)	0,6428 (64,28)
Specifičnost Specifity	0,8572 (85,72)	0,5714 (57,14)	0,6666 (66,66)	0,5000 (50,00)
Lažno pozitivni False positives	0,1428 (14,28)	0,4286 (42,86)	0,3333 (33,33)	0,5000 (50,00)
Lažno negativni False negatives	0,3333 (33,33)	0,1666 (16,66)	0,4286 (42,86)	0,3571 (35,71)
Prediktivnost poz. Pos. predictivity	0,8888 (88,88)	0,7692 (76,92)	0,8000 (80,00)	0,7500 (75,00)
Točnost Predictive accuracy	0,7368 (73,68)	0,7368 (73,68)	0,6000 (60,00)	0,6000 (60,00)
Vjerojatnost Probability	2,22 %	2,21 %	1,33 %	1,20 %

Tabela 1 – Numerički prikaz vrijednosti parametara ROC analize za dijagnostički test I (scintigrafija) i dijagnostički test II (rentgenografija) u strožem (A) i blažem (B) kriteriju

Table 1 – Numerical values of ROC analysis parameters for the diagnostic test I (scintigraphy) and the diagnostic test II (X-ray) in strict (A) and mild (B) criterion



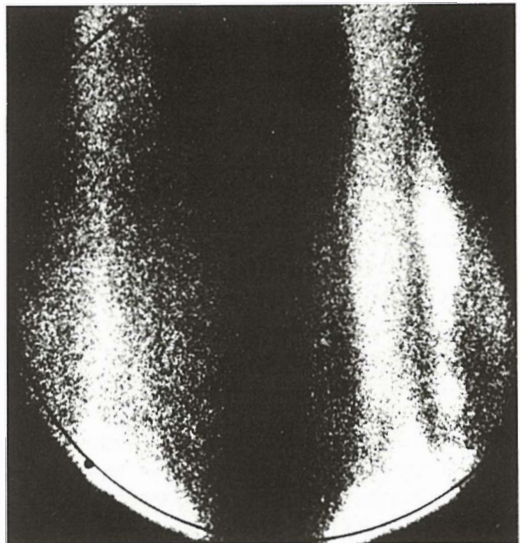
Slika 1 – ROC krivulje dijagnostičkih testova I i II

Slika je grafički prikaz ROC analize pomoću krivulja koje hipotetski dodiruju svakog bolesnika u grupi: Test I predstavlja vrijednost scintigrafije, a test II vrijednost rentgenske snimke kosti u ranoj fazi osteomijelitisa. Optimalna dijagnostička vrijednost nalazi se u točki 1,0 u gornjem lijevom kutu. Koliko je ROC krivulja neke dijagnostičke metode bliža točki 1,0, toliko nosi točniju informaciju o bolesti koja se njome dokazuje. Točke označene s A i B dobivene su pomakom kriterija od strožeg do blažeg prema nominalnim vrijednostima kojima su označene dijagnostičke metode

Fig. 1 – The ROC (curves) for the diagnostic tests I and II

The curves hypothetically include all the patients from the group: Test I represents the value of scintigraphy, test II represents the value of bone x-ray. The ideal diagnostic value is situated in point 1,0 in the left upper corner. The closer the ROC curve to this point the more reliable the information obtained by the method it stands for. Points A and B are obtained by shifting the criterion from the more stringent toward the more inclusive, according to the nominal values used to classify the results of the diagnostic methods

nostičke vrijednosti, a ne radi se kao screening, to je i senzitivnost ovdje bitnija od specifičnosti. Ipak, računski vrijednost specifičnosti je i prema blažem i prema strožem kriteriju za scintigrafiju kosti iznad specifičnosti rentgenske snimke kosti. Dapače, i senzitivnost i specifičnost rentgenske snimke kosti u ranoj fazi padaju na vrijednosti koje se ne mogu interpretirati kao pozitivne. Naime, broj lažno pozitivnih rezultata kao i broj lažno negativnih raste do granice od 50 %, što znači da takva metoda se može zanemariti u ranoj dijagnostici. Iz opisanih rezultata jasno je da scintigrafija kosti u ranoj dijagnostici osteomije-



Slika 2 – Scintigram potkoljenice

Na osnovu kliničke slike i rentgenske snimke nije se moglo razlučiti koja kost je pogođena upalom. Scintigrafijom se jasno lokalizira proces u fibuli

Fig. 2 – Scintigram of the leg

On the grounds of clinical manifestations and x-ray of the leg it was not possible to distinguish which bone was affected by inflammation process. Scintigraphy clearly shows the process in fibula

litis ima veliku prednost (slika 2). Zapravo, naši rezultati pokazuju da je rentgensku snimku kosti izlišno raditi u početnoj fazi bolesti.

Rezultati istraživanja mogu se zornije prikazati grafički ROC krivuljom (slika 1).

Diskusija – Scintigrafiju kao metodu za rano dokazivanje osteomijelitisa kod djece uveli su Bauer i Wendeberg 1959. godine (17).

Pojavom Tc-99m MDP-a scintigrafija kosti češće se koristi u dijagnostici koštanih bolesti djece. Ti spojevi se specifično nakupljaju u kostima i to osobito na mjestima gdje su brži i intenzivniji metabolički procesi. Osobito se intenzivno nakupljaju u zonama rasta (metafize) i na mjestima gdje je koštana masa obilnija (baza lubanje, maksila, akromion, korakoidni nastavak, donji kut skapula, sternum, krila ilijačnih kostiju, trohanteri femura, acetabulum). Kod očitavanja treba voditi računa o tome da se ova mjesta normalnog jačeg nakupljanja ne proglašavaju »vrućom zonom«, tj. mjestom pojačanog nakupljanja zbog patološkog procesa. Zbog toga je u

očitanju scintigrama važno uspoređivati dvije simetrične strane (2, 3, 4, 17).

Pravi uzrok pojačanog nakupljanja radionuklida na mjestima gdje je kost oštećena patološkim procesima se ne zna. Pretpostavlja se da važnu ulogu u tome ima pojačana prokrvljenost, ubrzani metabolizam i enzimska aktivnost u tom području (5, 14). Takozvanu »vruću zonu« nalazimo bez obzira radi li se o osteolitičkom ili osteoklastičkom procesu. Tumori i drugi procesi, koji su obilježeni nekrozom u središnjim dijelovima, također dovode do pojave »vrućih zona« (3).

Scintigrafija nam ne daje odgovor o prirodnom procesu. Njen zadatak je da nas što ranije upozori na postojanje patološkog procesa u kosti. Prednost scintigrafije kosti pred rentgenografijom u dijagnostici bolesti kosti je ta što daje rano pozitivan nalaz, kada rentgenske promjene još nisu vidljive (14, 17). Gilday je dokazao patološke promjene scintigramom kosti već 24 sata od pojave prvih simptoma (5). U našem istraživanju 33,33 % ispitanika (4 od 12 pacijenata) imalo je pozitivan scintigram u ranoj fazi, a da rentgenska snimka kosti nije pokazivala promjene niti u kasnoj fazi bolesti. Gelfand i Silberstein su imali kod 53 % ispitanika pozitivan scintigram kosti u ranoj fazi bolesti, a negativan rentgenogram u kasnoj fazi bolesti (4). Naravno da ovi pokazatelji ovise o vremenu uvođenja terapije. U studiji ovih autora senzitivnost scintigrafije je 84 %, a specifičnost 92 %. U našem istraživanju senzitivnost prema kriteriju po kojem se pozitivnim smatraju i suspektni nalazi iznosi 83,33 %, a specifičnost prema kriteriju da su pozitivni samo stvarno pozitivni rezultati iznosi 85,72 %. Vidimo da se vrijednosti značajnih parametara za vrednovanje scintigrafije kosti, dobivene u našem istraživanju, podudaraju s vrijednostima Gelfanda i Silbersteina.

Rano postavljanje dijagnoze akutnog osteomijelitisa omogućuje nam rano uvođenje ciljane antibiotske terapije. Takav terapijski pristup dovodi do brzog kliničkog oporavka (11). Rana primjena antibiotika rezultirala je kod nekoliko bolesnika zaustavljanjem upalnog procesa u začetku, tako da nije bilo moguće razlučiti radi li se o supurativnom osteoartritisu ili početku akutnog osteomijelitisa.

Od 20 ispitanika kod 14 je zbirom kliničkih i laboratorijskih nalaza dokazan osteomijelitis. Od 14 verificiranih osteomijelitisa, liječenih samo ranom primjenom antibiotika, 10 pacijenata (71,43 %) napustilo je kliniku izliječeno, tri pa-

cijenta (21,43 %) otpuštena su u zadovoljavajuće poboljšanom stanju uz nastavak terapije, a jedan pacijent (7,14 %) upućen je na kirurško liječenje.

Slijedeća prednost scintigrafije je u prikazu patoloških promjena na kostima trupa, zdjelice i lumbalne kralježnice. Na tim mjestima rentgenogram često uopće ne pokazuje osteomijelitičko žarište (2, 4, 5, 17).

Na kraju treba reći da je scintigrafija kosti neinvazivna i vrlo jednostavna dijagnostička pretraga.

Zaključak – Na osnovu vlastitog istraživanja i rezultata drugih autora može se zaključiti da je scintigrafija kosti danas najpouzdanija laboratorijska metoda za rano dokazivanje osteomijelitisa u dječjoj dobi. Zaključak je izveden na osnovu ROC analize scintigrafije kosti i rentgenske slike kosti u ranoj fazi bolesti, a grafički je prikazan ROC krivuljama. Autori smatraju da je rentgenska snimka kosti u ranoj fazi osteomijelitisa nepotrebna dijagnostička metoda.

Sažetak

Vrijednost scintigrafije kosti u ranoj dijagnozi osteomijelitisa ispitana je u 20-ero djece hospitalizirane s kliničkom sumnjom na ovu bolest. U 14-ero djece se konačno pokazalo da zaista boluju od osteomijelitisa. Vrijednost scintigrafije testirana je ROC analizom (Receiver operating characteristic analysis). Ishod scintigrafije nominiran je kao pozitivan, suspektan ili negativan, a referentna metoda u dijagnostičkom testu bila je konačna dijagnoza. Isto je učinjeno i za rentgensku snimku kosti. Obje su metode testirane samo u ranoj fazi bolesti. Senzitivnost scintigrafije je 83 %, a specifičnost 57 % uz kriterij po kojem se pozitivnim rezultatima smatraju bolesnici koji su označeni kao sigurno pozitivni i suspektni. Vrijednost rentgenske snimke u akutnoj fazi je zanemarivo mala. Zato autori zaključuju da je metoda izbora za rano dokazivanje osteomijelitisa u djece scintigrafija kosti.

Literatura

1. Bašćarević Lj.: Osteomijelitis. Medicinska knjiga, Beograd–Zagreb i Jedinstvo, Priština, 1981.
2. Dodig D., Dumić M., Kalafatić Z., Kačić M., Šimonović I.: Naša iskustva u dijagnozi koštanih oboljenja djece primjenom Tc 99m pirofosfata. Jug. pedijat. 21: 171–175, 1978.
3. Dumić M., Dodig D., Kalafatić Z., Kačić M., Šimonović I.: Scintigrafija kosti s Tc 99m pirofosfatom u djece. Jug. pedijat. 21: 165–170, 1978.
4. Gelfand M. J., Silberstein E. B.: Radionuclide imaging: Use in diagnosis of osteomyelitis in children. J.A.M.A. 237: 245–247, 1977.
5. Gilday D. L., Paul D. J., Paterson J.: Diagnosis of osteomyelitis in children by combined blood pool and bone imaging. Radiology 117: 331–335, 1975.

6. Grgić M., Prohić A., Malčić I., Taseski B.: Rjedi oblici osteomijelitisa. Arhiv ZMD 26: 103–112, 1982.

7. Jajić I., Starzyk A.: Osteomijelitis. U: Ortopedija (Ruszkowski I., ur.), Jumeņa, Zagreb, 1979 (147–150).

8. Malčić I.: Dijagnostičke vrijednosti radiokardio-grafije u djece s lijevo-desnim intrakardijalnim shuntom. ROC analiza. Lij. vjes. 107: 500–506, 1985.

9. Mardešić D.: Pedijatrija. Školska knjiga, Zagreb, 1984.

10. Nelson W. E.: Textbook of pediatrics. W. B. Saunders Co., Philadelphia 1979 (714–716).

11. Pitamic T., Grgić M., Šik T., Tkalčević T., Votava A.: Značaj rane dijagnoze u liječenju akutnog hemato-genog osteomijelitisa. Arhiv ZMD 18: 180–187, 1974.

12. Posinković B.: Koštane infekcije nakon osteo-sinteza. Vojnosanit. pregl. 37/1/: 22–25, 1980.

13. Robbins S. L.: Patologijske osnove bolesti. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1974 (1559–1561).

14. Subramanian G., McAfee J. G.: A new complex of Tc 99m for skeletal imaging. Radiology 99: 192–196, 1971.

15. The Merck Manual. Merck & Co., Inc., Rahwy, N. J., 1982 (1245–1247).

16. Tomić K., Vrtar Z., Cigit I.: Akutni hematogeni osteomijelitis u djece. Arhiv ZMD 22: 5–16, 1978.

17. Treves S., Khetry J., Broker F. H., et al.: Osteomyelitis. Early scintigraphic detection in children. Pediatrics 57: 173–185, 1976.

Adresa autora: Malčić I., Klinika za dječje bolesti Šalata, 41000 Zagreb.

European School of Oncology
Milano

and

Medical Faculty of University of
Zagreb

Seminar

NEW TRENDS IN THE TREATMENT OF ACUTE LEUKEMIA

September 24–25, 1987, Dubrovnik, Yugoslavia

Scientific programme: Acute Leukemia

Bone marrow transplantation in the treatment of acute leukemia

Chairmen: G. Prentice (UK), B. Labar (YU).

Speakers: V. Bogdanović (YU), C. D. Buckner (USA), M. Boranić (YU), A. Gratwohl (CH), N. C. Gorin (F), E. Henderson (USA), B. Jakšić (YU), B. Labar (YU), F. Mandelli (I), J. Ochs (USA), C. G. Schmidt (BDR), P. Stryckmans (B), A. Tiefenbach (YU), R. Zittoun (F), F. Zwaan (NE)

Seminar site: Inter-University Center for Postgraduate Studies (IUC)
Frana Bulića 4, 50000 Dubrovnik, Yugoslavia

Secretariat: Medical faculty of University of Zagreb, Clinical Hospital Centre Rebro,
Department of Internal Medicine, Division of Hematology
Kišpatićeva 12, 41000 Zagreb, Yugoslavia
Tel.: (041) 218-511

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 šalјemo literaturu.

Potpune informacije sadrжava stručni prospekt



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

INTERSTICIALNA RADIOTERAPIJA PRI KARCINOMIH JEZIKA IN USTNEGA DNA NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU V LJUBLJANI V OBDOBJU 1980–1986

INTERSTITIAL RADIOTHERAPY IN CANCER OF THE TONGUE AND FLOOR OF THE MOUTH AT THE INSTITUTE OF ONCOLOGY, LJUBLJANA IN THE PERIOD 1980–1986

Budihna M., Lešničar H.

Abstract – Twenty-six patients with squamous cell carcinoma of the oral tongue or floor of the mouth received an iridium (Ir^{192}) wire implant. Implants were done as a supplement to external radiation, except in two patients in whom it was the sole form of treatment. In 20 patients the treatment was given with curative intent and in 6 for palliation only. The total tumor dose ranged mostly from 110–130 TDF (tumor dose factor), 80 TDF usually given with external beam. Most of the time there was a 2–4 week interval between the external radiation and implantation. Most of the patients had advanced disease. The probability of surviving three years without local recurrence was 32 % in the whole group and 42 % for patients treated with curative intent. Radionecrosis was seen in 7 patients, in one causing death. Two patients developed distant metastases. A new primary tumor was seen in 4 patients.

UDC: 616.311.4-006.6:615.849.5

Key words: tongue neoplasms, mouth neoplasms, mouth floor, brachytherapy

Profess. paper

Radiol. lugosl. 21 (2) 159–162, 1987

Uvod – Intersticialno obsevanje ima prednost pred perkutanim obsevanjem v tem, a) da je obsevalni volumen pri intersticialnem obsevanju znatno manjši, b) da je razporeditev doze v tumorju boljša (anoksični center dobi višjo dozo kot boljše oksigenirana periferija tumorja) in doza izven tumorja naglo pade, c) da se tumorske celice v teku večdnevnega trajanja implantata radioaktivnih izotopov obsevajo v vseh fazah celičnega ciklusa, medtem ko se celice vezivnega tkiva, ki je nosilec kasnih komplikacij, obsevajo pretežno v mirujoči fazi (Go) celičnega ciklusa, v kateri so manj dovzetne za poškodbo po obsevanju.

Z rigidnimi radijskimi iglami, več ali manj fiksne dolžine, so bili napredovali tumorji in nekatere lokalizacije nedostopni za implantacijo. Nove tehnike implantiranja z uporabo gibkih cevk iz plastičnih snovi, v katere je mogoče napeljati najrazličnejše izvore, pa so razširile uporabnost tega načina obsevanja. V zadnjih 10–15 letih je prišlo v svetu do »renesanse« intersticialnega obsevanja.

Na Onkološkem inštitutu smo v zadnjih letih le malo uporabljali intersticialno obsevanje za tumorje ustne votline. Neoperabilne tumorje smo obsevali perkutano do polne tumorske doze v kombinaciji s citostatiki. Le izjemoma pa smo

kombinirali perkutano obsevanje z intersticialnim.

Namen te študije je prikazati rezultate zdravljenja tumorjev jezika in baze ust, ki smo jih zdravili (tudi) z implantacijo radioaktivnih žic.

Materijal in metode

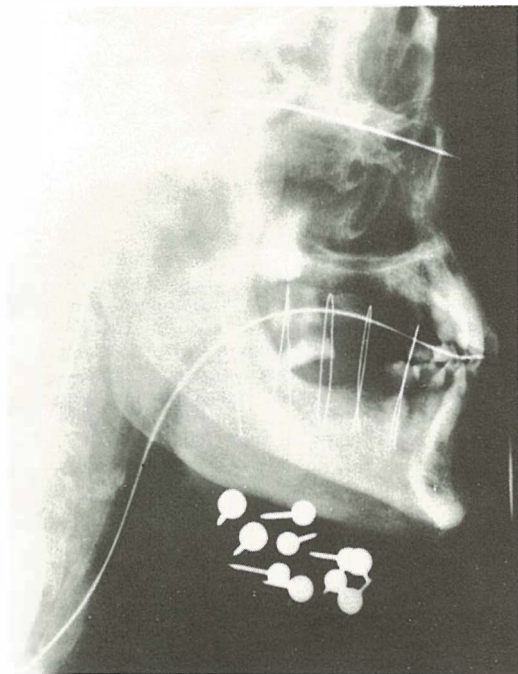
Bolniki – V razdobju od 1. januarja 1980 do 30. junija 1986 smo implantirali 25 bolnikov in eno bolnico, v razponu starosti 42–76 let, dve tretjini od njih v starosti med 50 in 70 let. Histološko so bili vsi tumorji ploščatocelični karcinomi.

Dobro diferenciranih karcinomov je bilo 14, srednje dobro diferenciranih 4, slabo diferenciranih 4. Pri 4 tumorjih stopnja diferenciacije ni bila opredeljena. V 18 primerih je karcinom izhajal z jezika, v 8 pa iz ustnega dna. Tumorje smo retrospektivno klasificirali po TNM sistemu, ki ga je priporočila UICC (14) – tabela 1.

	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	Σ
T ₁	1	–	–	1	2
T ₂	4	–	–	–	4
T ₃	2	1	1	–	4
T ₄	5	3	–	5	13
Σ	12	4	1	6	23

Tabela 1 – Porazdelitev bolnikov po T in N stadiju; treh recidiv po operaciji nismo vključili v tabelo

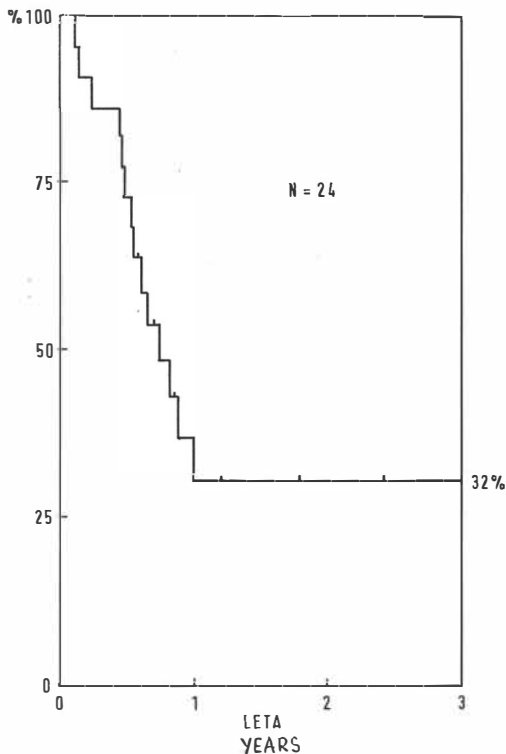
Table 1 – The distribution of patients by T and N stage. Three postoperative recurrences are not included in the table



Slika 1 – Rentgenski posnetek implantata karcinoma jezika, stranska projekcija

Fig. 1 – X-ray of the implant of carcinoma of the tongue, lateral view

Zdravljenje – V vseh primerih smo tumorje implantirali z iridijskimi žicami (Ir-192) aktivnosti 1–4 mCi/cm. Žice smo vlagali v teflonske cevke, ki smo jih uvedli v tumor v obliki zank narobe obrnjene črke U (slika 1) s pomočjo votlih kovinskih igel v medsebojni razdalji 1 cm. V implantat smo zajeli ves tumor oziroma njegov ostanek. Razpored in lego žic v implantatu smo določali s pomočjo dveh ortogonalnih rentgenskih posnetkov. S pomočjo izodoznih krivulj za posamezne žice smo nato narisali izodozno razporeditev v implantatu. Na izodozno krivuljo, ki je potekala približno 0,5 cm od roba tumorja (imenovana referenčna izodoza), smo preračunali celotno tumorsko dozo. Navadno se je ta doza ujemala z izmerjeno dozo na površini implantata. Tumorsko dozo smo izrazili v faktorjih tumorske doze (TDF) po Ortonu (11), ker smo hoteli izraziti biološki učinek obsevanja. Celotna tumorska doza perkutanega in intersticalnega obsevanja je znašala 100–140 TDF, pri dveh tretjinah bolnikov 110–130 TDF. Celotna tumorska doza perkutanega obsevanja je znašala 22–60 Gy, največkrat 50 Gy (81 TDF). Med per-



Slika 2 – Verjetnost 3-letnega preživetja brez lokalne recidive

Fig. 2 – The probability of 3-year survival without local recurrence

kutanim obsevanjem in implantacijo smo naredili premor 5–57 dni, največkrat 2–4 tedne. Zaradi repopulacije tumorskih celic v premoru med obsevanji, ki smo jo opažali pri tumorjih drugih lokalizacij karcinomov glave in vratu (2, 3), smo odšteli od celotne perkutano aplicirane tumorske doze 0,65 TDF za vsak dan premora in temu ustrezno podaljšali trajanje implantata.

Implantacija je bila nadaljevanje perkutanega obsevanja pri 19 bolnikih, pri 2 bolnikih je bila samostojno zdravljenje, pri 6 bolnikih pa smo jo napravili z namenom paliacije. Radikalna kirurška odstranitev tumorja (namesto obsevanja) ni bila izvedljiva pri nobenem bolniku iz naše serije bodisi, ker je bil tumor preveč napredoval bodisi, ker so bili preslabotni za tak poseg.

Rezultati – Popolno izginotje tumorja smo dosegli z implantacijo pri obeh bolnikih s T_1 tumorjem, pri 2 od 4 bolnikov s T_2 tumorjem, pri 1 od 4 bolnikov s T_3 tumorjem in pri 5 od 13 bolni-

kov s T₄ tumorjem. Verjetnost 3-letnega preživetja brez recidive v implantiranem področju je bila 32 %, če smo ocenjevali vse bolnike (razen dveh, ki sta se izgubila iz kontrole) (slika 2); če pa smo iz ocene izključili 6 bolnikov, ki smo jih zdravili le paliativno, pa je bila verjetnost preživetja 42 %.

Radiomukozitis po implantaciji smo navadno opažali še 1–3 mesece po zaključenem zdravljenju. Omejen je bil na implantirano področje in je bolnike manj motil kot tisti pri perkutanem obsevanju. Radionekroza je nastala pri 7 bolnikih, pri 5 bolnikih v kombinaciji s karcinomom, pri dveh pa brez karcinoma. Oddaljene metastaze (pljuča, jetra) smo našli pri 2 bolnikih.

Večina bolnikov je umrla zaradi neozdravljivega primarnega tumorja. Vzroki za smrt bolnikov brez karcinoma v implantiranem področju pa so bili: regionalne metastaze – 1 bolnik, nov primarni karcinom – 4 bolniki, radionekroza – 1 bolnik.

Diskusija – V moderni praksi zdravljenja napredovalih karcinomov glave in vratu se je multimodalna terapija (kombinacija operacije, obsevanja in citostatikov) kmalu uveljavila. Kljub temu pa je ostal odstotek uspešnosti zdravljenja teh tumorjev dokaj nespremenjen: 20–30 % (7, 9,

15, 16). Da bi izboljšali rezultate, so v preteklosti različni avtorji poskušali kombinirati perkutano obsevanje z intersticalnimi implantati radijskih igel, radonskih (Rn²²²) in zlatih (Au¹⁹²) zrn ter iridijskih (Ir¹⁹²) žic. Pierquin et al. (12), Delclos et al. (4), Botstein et al. (1) poročajo o odličnih rezultatih intersticalnega obsevanja razmeroma zgodnjih karcinomov v dostopnih predelih ustne votline, medtem ko so za napredovalnejše tumorje menili, da jih je težko implantirati zaradi tehnike implantacije, s katero so razpolagali. Z moderno tehniko, kakršno uporabljamo tudi na Onkološkem inštitutu, pa je mogoče te težave premagati. Tehnika je fleksibilna in omogoča implantacijo najrazličnejših predelov ustne votline, ki jih je zajel tumor. Rezultati zdravljenja, ki smo jih dobili pri naši seriji bolnikov, in komplikacije, ki smo jih pri tem imeli, so podobni rezultatom drugih avtorjev (tabela 2) pri podobnih štadijih tumorjev.

Zaključek – Število naših bolnikov je sicer majhno, vendar rezultati nakazujejo, da se intersticalnega obsevanja lahko poslužujemo v večji meri, kot smo se ga doslej.

Povzetek

Šestindvajset bolnikov s skvamoznim karcinomom jezika ali ustnega dna je bilo implantiranih z iridijskimi

Avtor (referenca) Author (reference)	regija region	štadij stage	opazovalno obdobje (leta) follow-up period (yrs)	popolna remisija (%) complete remission (%)	komplikacije (%) complications (%)
FAYOS et al. (5)	ustna votlina, orofarinks oral cavity, oropharynx	III, IV	3	42	18
LEES (10)	jezik tongue	T ₁ –T ₄	3	37	(?)
HORIUCHI et al. (8)	jezik tongue	T ₃	3	30	12
PUTHAWALA et al. (13)	jezik tongue	T ₃ , T ₄	2,5	46	26
HINTZ et al. (6)	jezik, ustno dno tongue, floor of the mouth	T ₂ , T ₃	3	44	44
Onkološki inštitut Ljubljana Institute of Oncology Ljubljana	jezik, ustno dno tongue, floor of the mouth	T ₁ –T ₄	3	vsi all brez paliacij without palliation 42	32 27

Tabela 2 – Primerjava rezultatov intersticalnega obsevanja tumorjev ustne votline nekaterih avtorjev z rezultati intersticalnega obsevanja na Onkološkem inštitutu v Ljubljani

Table 2 – Comparison of results of the interstitial radiotherapy of some tumours in the oral cavity obtained at the Institute of Oncology, Ljubljana, with the results of interstitial radiotherapy by some other authors

(Ir¹⁹²) žicami. Implantati so predstavljali dodatek k perkutanemu obsevanju, razen pri dveh bolnikih, kjer je bila implantacija samostojno zdravljenje. Dvajset bolnikov je bilo zdravljenih s kurativnim namenom, pri šestih pa je bilo zdravljenje le paliativno. Celotna tumorska doza je bila največkrat od 110–130 TDF (faktor tumorske doze), od česar je bilo 80 TDF navadno apliciranih perkutano. Med perkutanim obsevanjem in implantacijo je bilo največkrat 2–4 tedne premora. Večina bolnikov je bila v napredovalem štadiju obolenja. Verjetnost 3-letnega preživetja brez recidive je bila za celo skupino 32 %, za bolnike zdravljene s kurativnim namenom pa 42 %. Radionekrozo je bilo opaziti pri 7 bolnikih, pri enem od teh je povzročila smrt. Pri dveh bolnikih so se pojavile oddaljene metastaze. Nov primarni tumor je bilo najti pri 4 bolnikih.

Literatura

1. Botstein C., Silver C., Ariaratnam L.: Treatment of the carcinoma of the oral tongue by radium needle implantation. *Am. J. Surg.* 132 (4): 523–524, 1976.
2. Budihna M., Škrk J., Šmid L., Furlan L.: Tumor cell repopulation in the rest interval of split course radiation treatment. *Strahlentherapie* 156: 402–408, 1980.
3. Budihna M., Šmid L.: Deljeno (split-course) obsevanje karcinoma epifarinksa. *Radiol. Jugosl.* 20 (4): 391–398, 1986.
4. Delclos L., Lindberg R. D., Fletcher G. H.: Squamous cell carcinoma of the oral tongue and floor of the mouth. Evaluation of interstitial radiotherapy. *Am. J. Roentgenol.* 126 (2): 223–228, 1976.
5. Fayos J. V.: The role of radium implants in cancer of the oral cavity and oral pharynx. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6: 423–429, 1980.
6. Hintz B. L., Kagan R., Chan P., Rao A. R., Nussbaum H., Ryo M. C., Wollin M.: Proposed method to study the factors affecting local control with combined external beam and interstitial implantation of mobile tongue and floor of mouth. *J. Surg. Oncol.* 33: 273–283, 1986.
7. Hoopes J. E., Wolfert F. G., Wilkins G. H.: Five year results from treatment of cancer of the tongue. *Plast. Reconstr. Surg.* 43: 277–280, 1969.
8. Horiuchi J., Okuyama T., Shibuya H., Takeda M.: Results of brachytherapy for cancer of the tongue with special emphasis on local prognosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8: 829–835, 1982.
9. Kremer A. J.: Surgical management of cancer of the tongue. *Surg. Clin. No. Am.* 47: 1125–1129, 1967.
10. Lees A. W.: The treatment of carcinoma of the anterior two thirds of the tongue by radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1: 849–858, 1976.
11. Orton C. G.: Time dose factors (T.D.F.'s) in brachiradiotherapy. *Brit. J. Radiol.* 47: 603–607, 1974.
12. Pierquin B., Chassagne D., Baillet F., Castro J. R.: The place of implantation in tongue and floor of the mouth cancer. *J.A.M.A.* 215: 961–963, 1971.
13. Puthawala A. A., Syed A. M. N., Neblett D., McNamara C.: The role of afterloading iridium (Ir¹⁹²) implant in the management of carcinoma of the tongue. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7: 407–412, 1981.
14. TNM classification of malignant tumours. 3rd ed. International Union Against Cancer, Geneva, 1982.

15. Tulenko J., Priore R. L., Hoffmeister F. S.: Cancer of the tongue. Comments on surgical treatment. *Am. J. Surg.* 112: 562–568, 1966.

16. Whitehurst J. O., Droulias C. A.: Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue. Factors influencing survival. *Arch. Otolaring.* 103 (4): 212–215, 1977.

Naslov avtorja: Doc. dr. Marjan Budihna, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška c. 2, 61000 Ljubljana.

POSTOPERATIVNO OBSEVANJE NERADIKALNO OPERIRANIH BOLNIKOV Z NE-MIKROCELULARNIM RAKOM PLJUČ

POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY IN NON-RADICALLY OPERATED PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Debevec M., Klevišar M.

Abstract – Forty seven non-radically operated patients with non-small cell lung cancer were treated by radiotherapy from 1978 to 1982. In 17 of them microscopic examination confirmed the presence of tumor in the resection margins of the bronchus or tumorous invasion into the adjacent organs. Thirty patients had metastases in the mediastinal lymph nodes. Five-year survival of the patients was 20 %. The results of our study, as well as some data from literature, support the belief that the survival of non-radically operated patients with non-small cell lung cancer can be prolonged by radiotherapy.

UDC: 616.24-006.6-089.168.1:615.849.2

Key words: lung neoplasms-surgery, lung neoplasms-radiotherapy

Profess. paper

Radiol. Jugosl. 21 (2) 163–168, 1987

Uvod – Operacija je metoda izbora za zdravljenje ne-mikrocelularnega pljučnega raka, dokler je seveda možna in smiselna. Da bi bilo čim manj takih bolnikov, pri katerih ostane torakotomija le eksplorativna, je potrebna sistematska diagnostična obdelava, ki naj izključi oziroma potrdi najpogostejše vzroke inoperabilnosti. Kljub temu se šele pri sami operaciji ali pri histološkem pregledu odstranjenega tkiva pokaže, da je bil tumor bolj razširjen kot smo ocenili pred posegom. Operacija je torej narejena, vendar ni radikalna, oziroma je vsaj dvomljivo radikalna. V takem primeru imamo dve možnosti: čakati na klinične znake recidive in nato obsevani ali pa neposredno po operaciji poskušati z obsevanjem dopolniti radikalnost takrat, ko so ostanek tumorja oziroma njegove regionarne metastaze še mikroskopsko majhne ali čim manjše. Praviloma se odločamo za to drugo možnost, saj je mnogo bolj onkološka, ker vemo, da z enako dozo obsevanja dosegamo pri manjši tumorski masi, oziroma manjšem številu tumorskih celic, boljše rezultate. Kemoterapija je pri lokalno

in regionarno razširjenem ne-mikrocelularnem pljučnem raku manj uspešna in se zato rutinsko ne daje.

Material in metoda – Pregledali smo našo kazuistiko v minulem petletnem obdobju od leta 1978 do vključno 1982, da bi si predstavljali, kakšni bolniki so bili zdravljeni, koliko je bila bolezen razširjena, kakšna operacija je bila narejena, kako so bili obsevani in kakšna je bila usoda teh bolnikov. Doba opazovanja je zaključena z 31. 8. 1986. Skupno smo obsevali 47 bolnikov. Najmlajši je imel komaj 30 let, najstarejši pa 71 let. Večina bolnikov, 25, je bila starih 50–60 let.

Indikacije za obsevanje so bile: metastaze v mediastinalnih bezgavkah, mikroskopsko ugotovljen tumor na rezni ploskvi in mikroskopsko ugotovljeno vraščanje tumorja v mediastinum, v parietalno plevro, oziroma v strukture prsne stene (v mišico, v kost) ter v prepono. Med bolniki je bilo 40 moških in 7 žensk, kar odgovarja siceršnjemu razmerju med spoloma tovrstnega

raka v Sloveniji. Nekaj bolnikov, ki smo jih sicer tudi obsevali, smo bili prisiljeni iz obdelave izpustiti, ker nismo imeli verodostojnih podatkov o njihovi usodi po končanem obsevanju. Gre za bolnike iz drugih republik ali celo iz zamejstva. Za vse ostale bolnike smo dobili ustrezne podatke iz zapiskov kontrolnih pregledov na Onkološkem inštitutu in Kliniki za torakalno kirurgijo, iz obvestil bolnišničnega registra Onkološkega inštituta in republiškega registra za raka. Razen treh bolnikov, ki so bili operirani v mariborski bolnici, so bili vsi operirani na Kliniki za torakalno kirurgijo UKC v Ljubljani.

Najpogostejši histološki tip je bil epidermoidni rak – 22 bolnikov, žleznega raka je imelo 14 bolnikov, makrocelularnega raka 10 bolnikov. Pri

1 bolniku je bil ugotovljen mešani, to je epidermoidno-žlezni rak.

Najpogostejša operacija je bila lobektomija (tabela 1). Če upoštevamo še bilobektomije, je bilo levo in desno približno enako število lobektomij. Pnevmonektomij je bilo levo skoraj dvakrat več kot desno.

Shematični anatomski prikaz lege mediastinalnih bezgavk je prikazan na sliki 1. Mediastinalne oziroma po TNM klasifikaciji N₂ bezgavke so označene s številkami od 1–9. To so zgornje mediastinalne (bezgavke ob traheji spodaj in zadaj, označene s številkami 5 in 6) ter spodnje mediastinalne bezgavke (bezgavke pod razcepiščem sapnika, ob požiralniku in pljučnem ligamentu, označene s številkami od 7–9).

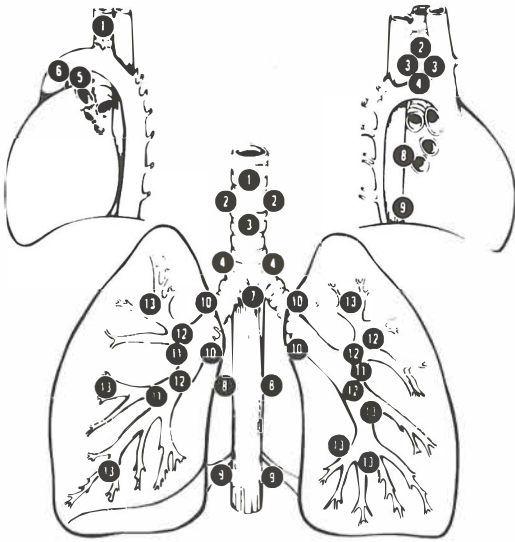
Tabela 2 prikazuje bolnike, razdeljene po pooperativni-patomorfološki TNM klasifikaciji: večina, 44 bolnikov je bila v stadiju III. Pri tem je bilo največ bolnikov T₂N₂, eden celo M₁. To je bolnik, ki je imel pozitivne hilusne bezgavke, ob prihodu na obsevanje pa je imel že metastaze v supraklavikularnih bezgavkah iste strani. Trije bolniki, eden v stadiju I in dva v stadiju II, so imeli mikroskopsko tumor na rezni ploskvi. Režim in doza obsevanja so bili dokaj standardni. Večina bolnikov je bila obsevana z dnevno dozo od 300 cGy s dvema opozitnima poljema po 150 cGy spredaj in 150 cGy od zadaj skozi mizo, tako da je bolnik ležal na hrbtu in smo obračali obsevalni aparat. To omogoča večjo natančnost, ker bolnik med obsevanjem ne spreminja položaja. Vsi so bili obsevani na linearnem pospeševalniku z žarki x, energije 8 MeV. Pri večini, to je pri 34, je bila obsevalna doza 3000 cGy, kar odgo-

lobektomija lobectomy	zgornja upper	leva left	7
		desna right	8
	spodnja lower	leva left	8
		desna right	2
	srednja medium		0
bilobektomija bilobectomy			5
pnevmonektomija pneumonectomy		leva left	11
		desna right	6
Skupaj Total			47

Tabela 1 – Vrsta operacije
Table 1 – Type of surgery

Stadij Stage		Število bolnikov No. of patients	
Stadij I Stage I	T ₂ N ₀ M ₀	1	(rezna ploskev) (resection margin)
Stadij II Stage II	T ₂ N ₁ M ₀	2	(rezna ploskev) (resection margin) (neodstranljive hilusne lgl.) (inoperable hilar lymph nodes)
Stadij III Stage III	T ₃ N ₀ M ₀	3	(vraščanje v parietalno plevro, v torakalno steno, v prepono) (invasion in the parietal pleura, thoracal wall and the diaphragm)
	T ₃ N ₁ M ₀	3	(vraščanje v plevro + rezna ploskev, v torakalno steno) (invasion in the pleura + resection margin, thoracal wall)
	T ₁ N ₂ M ₀	6	
	T ₂ N ₂ M ₀	22	
	T ₃ N ₂ M ₀	9	
	T ₂ N ₁ M ₁	1	(metastaze v scl. lgl.) (metastases in the supraclavicular lymph nodes)

Tabela 2 – Pooperativni – patomorfološki stadij
Table 2 – Postoperative – pathologic stage



N2 Nodes

Superior Mediastinal Nodes

1. Highest Mediastinal
2. Upper Paratracheal
3. Pre- and Retrotracheal
4. Lower Paratracheal
(including Azygos Nodes)

Aortic Nodes

5. Subaortic (aortic window)
6. Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes

7. Subcarinal
8. Paraesophageal (below carina)
9. Pulmonary Ligament

N1 Nodes

10. Hilar
11. Interlobar
12. Lobar
13. Segmental

Slika 1 – Regionalne bezgavke
Fig. 1 – The regional lymph nodes

varja 4000 cGy pri klasičnem obsevanju z dnevnimi dozami 200 cGy. Šest bolnikov je bilo obsevanih z dozami med 3 in 4500 cGy, štirje pa celo z dozami do 5400 cGy. To so bili bolniki, kjer je tumor vraščal izven pljuč v sosednje organe in smo smatrali, da gre zelo verjetno za ostanek tumorja. Ti bolniki so bili obsevani v režimu deljene doze, se pravi s 3–4 tedensko pavzo, da so obsevanje lažje prenesli. Hospitalizirani bolniki so bili obsevani šestkrat tedensko, ambulantni pa petkrat tedensko.

Z obsevanjem smo pričeli tri- do štiri tedne po operaciji, le pri enem bolniku prej in sicer 19.

dan. Taka operacija zahteva določeno rekonvalescenco po odstranitvi šivov in je večina bolnikov po odpustu s kirurgije nekaj časa prebila na ustreznem pljučnem oddelku, predno je bila sposobna za vsakodnevno obsevanje na trdi obsevalni mizi.

Da bi izzvali čim manj posledic obsevanja na pljučih in mediastinumu, smo obsevali z razmerno ozkim varnostnim robom in nismo obsevali poleg mediastinalnih še supraklavikularnih bezgavk. Zaradi možnosti, da so prizadete tudi supraklavikularne bezgavke, nekateri priporočajo poleg obsevanja mediastinuma še obsevanje supraklavikularnih kotanj, zlasti če gre za tumorje v zgornjih pljučnih režnjih. Zaradi določenih tehničnih težav (supraklavikularne regije se obsevajo na drugem aparatu, večkrat tudi v drugem času dneva), rutinsko nismo obsevali supraklavikularnih regij, dokler nismo verificirali metastaz v njih. Kasneje smo ugotovili metastaze v teh bezgavkah le pri sedmih od 47 bolnikov, oziroma le pri treh od 25 bolnikov, ki so imeli primarni tumor v zgornjih pljučnih režnjih. Zato se nam zdi, da ne bi bilo opravičljivo rutinsko »profilaktično« obsevanje teh regij pri vseh 47 bolnikih.

Rezultati – Ko smo ocenjevali potek bolezni po obsevanju, smo bili omejeni z razpoložljivimi podatki kontrolnih pregledov na Kliniki za torakalno kirurgijo, pregledov in nadaljnega zdravljenja na Onkološkem inštitutu ter podatkov obvestil, ki jih pošiljajo ustrezni zdravstveni domovi oziroma njihova patronažna služba na pismeni vprašalnik bolnišničnega registra Onkološkega inštituta. Datum smrti smo preverili v Registru za raka SRS. Žal nismo mogli oceniti točnega vzroka smrti, kajti pri vseh bolnikih je bil omenjen kot edini vzrok smrti oziroma osnovna diagnoza pljučni rak, ne da bi lahko zvedeli, ali je prišlo do recidive na pljučih, v mediastinumu ali do oddaljenih metastaz in bi tako lahko kritično ocenili vrednost postoperativnega obsevanja. Obduciranih na Onkološkem inštitutu je bilo le nekaj bolnikov.

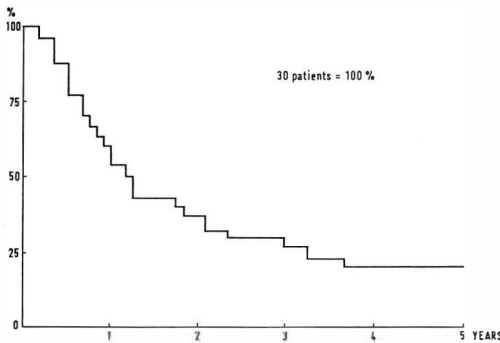
Neradikalno operiranih oziroma dvomljivo radikalno operiranih bolnikov je bilo 17. Gre za tumorje, ki so bili mikroskopsko ugotovljeni na rezni ploskvi bronhija ali so vraščali v sosedne strukture izven pljuč. Ker jih je premalo za predstavitev v uporabni krivulji preživetja, so njihova preživetja prikazana na tabeli 3 v mesecih po

operaciji za vsakega bolnika posebej. Trije bolniki so bili še živi blizu oziroma preko pet let. Najmanj, samo dva meseca, je preživel bolnik, ki je imel metastaze v supraklavikularnih bezgavkah

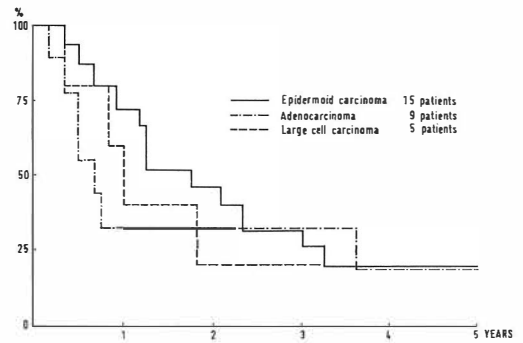
že ob pnevmonektomiji. Preživetje teh bolnikov je ali razmeroma kratko do približno enega leta, točneje 14 mesecev (12 od 17 bolnikov) ali pa skoraj štiri leta in več. Vmesnih preživetij ni bilo.

	preživetje v mesecih survival in months
tu na rezni ploskvi tu in the resection margin	6 45
tu na rezni ploskvi + metastaze v mediastinalnih bezgavkah tu in the resect. + metastases in the mediastinal lymph nodes	66 ž alive
metastaze v hilusnih (neodstranjenih) bezgavkah metastases in the remaining hilar lymph nodes	61 ž alive
vraščenje v parietalno plevro invasion in the parietal pleura	7 (+ rezna ploskev) (+ resection margin)
	8
	10
	13
	14 (+ paraezofagealne lgl.) (+ paraesophageal lymph nodes)
	55 (+ paraezofagealne lgl.) (+ paraesophageal lymph nodes)
	ž alive
	62 (+ perikard) (+ pericardium)
vraščenje v aorto invasion in the aorta	4
vraščenje v prepono invasion in the diaphragm	13
vraščenje v mediastinum (plevra, bezgavke) invasion in the mediastinum (pleura, lymph n.)	7
vraščenje v torakalno steno invasion in the thoracal wall	7 11
metastaze v supraklavikularnih bezgavkah metastases in the supraclavicular lymph nodes	2

Tabela 3 – Preživetje neradikalno operiranih in obsevanih bolnikov
Table 3 – Survival of non-radically operated and irradiated patients



Slika 2 – Preživetje bolnikov z metastazami v mediastinalnih bezgavkah
Fig. 2 – Survival in patients with mediastinal lymph node metastases



Slika 3 – Preživetje bolnikov z metastazami v mediastinalnih bezgavkah
Fig. 3 – Survival in patients with mediastinal lymph node metastases

Avtor Author	Doza cGy Dose cGy	Histologija Histology	Operacija Surgery	Operacija + obsevanje Surgery + irradiation	Preživetje Survival
Green 1975	5.000–6.000	vsi ne-mikrocel. all non-small cell	1/30	23/66	5 letno 5-year
		epidermoidni epidermoid	1/16	6/28	
		žlezni adeno ca	0/6	10/16	
Choi 1981	4.000–5.600	epidermoidni epidermoid	33 %	33 %	5 letno 5-year
		žlezni adeno ca	8 %	43 %	
Chung 1981	4.600	epidermoidni epidermoid	3/18	10/19	3 letno 3-year
		žlezni adeno ca	0/7	4/14	
Kirsh 1982	5.000–5.500	epidermoidni epidermoid	0/10	18/50	5 letno 5-year
		žlezni adeno ca	0/10	7/55	

Tabela 4 – Postoperativno obsevanje ne-mikrocelularnega pljučnega raka z metastazami v mediastinalnih bezgavkah

Table 4 – Postoperative irradiation of non-small cell lung cancer with metastases in the mediastinal lymph nodes

Bolnikov, ki so bili obsevani zaradi metastatičnih mediastinalnih bezgavk je bilo 30. Pri tem nismo posebej ločevali posameznih skupin mediastinalnih bezgavk, ker bi bilo pri tako majhnem številu to brez smisla. Te bolnike smo obsevali, četudi je operater odstranil vse makroskopsko sumljive bezgavke. Njihovo preživetje je razvidno iz krivulje preživetja na sliki 2. Eno leto je dočakalo 60 % bolnikov. Pet let je dočakalo 6, kar je 20 % bolnikov. Pet od njih je bilo še živih.

Primerjava preživetja po posameznih histoloških tipih nemikrocelularnega raka pokaže nekaj slabše kratkoročno preživetje žleznega raka v primerjavi z epidermoidnim. Po treh letih je preživetje pri vseh tipih nemikrocelularnega raka enako (slika 3).

Diskusija – Avtopsije bolnikov, ki so umrli neposredno po operaciji pljučnega raka, pokažejo visok odstotek histološko dokazljivega ostanka tumorja. Tako poročajo Matthews in sodelavci (3) o 202 bolnikih, ki so bili obducirani 30 dni po opravljeni zdravilni operaciji pljučnega raka. Med njimi so kar pri 24 mikroskopsko dokazali tumor. Če pa je ugotovljen tumor na rezni ploskvi bronhija ali drugod na meji odstranjenega tkiva, je recidiva vsekakor zelo verjetna. Z obsevanjem vsaj začasno odložimo, če že ne preprečimo lokalno recidivo.

Težje je to zanesljivo trditi pri N_2 bolnikih. Obstaja več studij, ki pa so žal vse retrogradne in niso randomizirane. Van Houtte (1) jih je zbral v tabeli 4. Ker gre za razmeroma majhne serije tako zdravljenih bolnikov, rezultati niso prepričljivi. Kažejo pa slabše preživetje samo operiranih v primerjavi s tistimi, ki so bili po operaciji tudi obsevani. Zato bo za dokončno oceno vrednosti postoperativnega obsevanja pri takih bolnikih potrebna obširnejša, solidno vodena randomizirana studija (2). Bolniki z žleznim rakom imajo slabše preživetje kot drugi bolniki z nemikrocelularnim pljučnim rakom. Vzrok temu je pogostejši hematogeni razsoj (4).

Sklep – Nepopolni podatki o poteku bolezni po končanem obsevanju nam onemogočajo, da bi prišli do točnejših ocen o primernosti višine tumorske doze, o odstotku lokalnih recidiv v obsevanem področju in o neposrednem vzroku smrti. Izkušnje, ki jih imamo z bolniki, ki pridejo na obsevanje zaradi lokalnih recidiv ali oddaljenih metastaz, kljub temu, da je bil stadij ob operaciji zgodnejši, se pravi, da še ni bilo N_2 stadija oziroma stadij še ni bil ocenjen kot III. stadij, pa nas utrjujejo v prepričanju, da je obsevanje po operaciji pri neradikalnih, dvomljivo radikalnih in pri N_2 bolnikih smiselno in koristno.

Povzetek

V petletnem obdobju od 1978 do vključno 1982 je bilo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani obsevanih 47 bolnikov z ne-mikrocelularnim pljučnim rakom, ki so bili predhodno operirani, vendar operacija ni bila radikalna. Pri 17 so bili mikroskopsko ugotovljeni tumor na rezni ploskvi bronhija oziroma vraščanje tumorja v sosednje organe. Pri 30 bolnikih so bile metastatične mediastinalne bezgavke. Petletno preživetje tako zdravljenih bolnikov je 20%. Rezultati te obdelave in podatki iz literature kažejo, da postoperativno obsevanje podaljša preživetje neradikalno operiranih bolnikov z ne-mikrocelularnim pljučnim rakom.

Literatura

1. Van Houtte P.: Place of radiation therapy in the management of squamous cell, glandular and large cell carcinoma of the lung. In: Lung Cancer. Cur-

rent trends and future prospects. Ed. J. Klustersky, 107–115. Service de medicine interne, Institut Jules Brodet, Centre des tumeurs de 1 Universite libre de Bruxelles, Brussels 1984.

2. Van Houtte P.: Pre-, post-operative and interstitial irradiation in lung cancer. Workshop on radiotherapy for lung cancer Ed N. M. Bleehen. I.A.S.L.C. Cambridge 1984.

3. Matthews M. J. et al.: Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. Cancer Chemother. Rep. 4: 63–67, 1973.

4. Mountain C. F.: Surgery of lung cancer including adjunctive therapy. In: Lung Cancer Ed. H. Hansen, M. Rørth 71–92. Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton 1980.

Naslov avtorja: Prof. dr. Miha Debevec, Onkološki inštitut v Ljubljani, Zaloška c. 2, 61000 Ljubljana.

UDRUŽENJE KANCEROLOGA JUGOSLAVIJE

VII KONGRES KANCEROLOGA JUGOSLAVIJE

Novi Sad, 14.–17. oktobar 1987

Stručni dio rada VII Kongresa kancerologa Jugoslavije:

A. Prva glavna tema:

KARCINOM DOJKE I GENITALNIH ORGANA ŽENE

B. Druga glavna tema:

MALIGNI TUMORI DIGESTIVNOG TRAKTA

C. Slobodne teme:

Iz svih oblasti onkologije i srodnih disciplina

D. Prateći simpozijumi:

1. Primjena kompjutera u planiranju radiološke terapije
2. Hemioterapija i hormonoterapija u lečenju malignih tumora
3. Delatnost Saveza društava i Lige za borbu protiv raka republika i pokrajina

E. Izložba – medicinske opreme i farmaceutskih proizvoda

Adresa: Organizacioni odbor VII Kongresa kancerologa Jugoslavije
Institut za onkologiju
Institutski put 4
21204 Sremska Kamenica
Tel.: (021) 623-784

VRIJEDNOST I ULOGA 5-FLUOROURACILA U LIJEČENJU ZLOČUDNIH TUMORA

THE VALUE AND ROLE OF 5-FLUOROURACIL IN THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS

Roth A., Kolaric K.

Abstract – In spite of the frequent and long-standing use of 5-fluorouracil in the treatment of malignant tumors, its place in oncology is still to be defined. Basic information on the chemical structure of 5-fluorouracil, the mechanism of its action, metabolism and pharmacokinetics are reviewed along with the commonest indications, and the results obtained in the treatment of malignant tumors. Tumors of the gastrointestinal tract have been covered in particular because they are the most frequent indication for treatment with combinations of cytostatic drugs including 5-fluorouracil. Head and neck, breast, bronchial and ovarian tumors are also discussed. Particular mention has been made of the latest knowledge acquired in the administration of 5-fluorouracil (modulation of action, sequential use with other cytostatic drugs, administration of high doses in i.v. drips) which appear to offer new fields of potential application. In spite of numerous new cytostatic drugs, 5-fluorouracil is still one of the commonest chemotherapeutic agents in the treatment of malignant disease, and in some cases it still has no substitute.

UDC: 616-006.6-085:615.277.3

Key words: neoplasms-drug therapy, fluorouracil

Orig. sci. paper

Radiol. Iugosl. 21 (2) 169–177, 1987

Uvod – 5-fluorouracil je vjerojatno najčešće upotrebljavani citostatik u liječenju solidnih zloćudnih tumora. I pored dugogodišnje primjene u onkološkoj praksi, svjedoci smo činjenice da se i danas otkrivaju nove indikacije i mogućnosti primjene tog citostatika, ali i neke nove, do sada nepoznate toksične, nepoželjne osobine. Prema tome i nakon dugogodišnje kliničke primjene i ogromnog broja publiciranih radova ne treba začuditi podatak da se i danas provode brojna ispitivanja kojima je cilj da otkriju neka nova, do sada možda nepoznata djelovanja tog citostatika – antimetabolita.

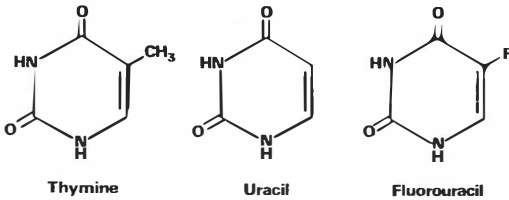
Paul Erlich tvorac je riječi kemoterapija. Upotrebio ju je za liječenje bolesti kemijskim supstancijama (59). Prvi citostatik koji je ušao u kliničku praksu bio je dušikov plikavac, a zadržao se je u kliničkoj upotrebi već više od 40 godina. Dušikov plikavac je bio prvi put testiran na ljudima 1943. godine na Yale univerzitetu, ali budući je to bila supstancija od ratnog interesa (bojni otrov iperit), taj rad je publiciran tek 1946. godine (hipoplazija koštane srži i limfatičkih organa) (21). Nakon dušikovog plikavca za-

počela su ispitivanja antagonista folne kiseline, 6-merkaptopurina, a zatim Karnofsky opisuje fluorouracil kao veliki novi lijek od praktičnog značenja (40). Njegove farmakološke osobine omogućavaju mu jednostavnu primjenu, a mehanizam djelovanja i mala toksičnost dozvoljavaju kombiniranu primjenu s brojnim drugim citostaticima.

U odnosu na tip tumora 5-fluorouracil se upotrebljava uglavnom u liječenju epitelnih neoplazija bilo kao pojedinačno primjenjen (ponekad u tumorima gastrointestinalnog trakta) ili upotrebljen u kombinacijama s brojnim drugim citostaticima.

Kemijska struktura – Aktivni sastojak Fluorouracila («Roche») je 5-fluorouracil, pirimidinski derivat koji pripada grupi citostatika poznatih pod imenom antimetaboliti. Godine 1954. Rutman je primijetio da uracil igra bitnu ulogu u sintezi nukleinskih kiselina u hepatomima štakora i u normalnih jetrenih stanica (71). 5-fluorouracil je sintetiziran 1957. godine (Dischinsky i Heidelberg) (23, 33), a kemijska struktura mu je vrlo

slična timinu i uracilu (23) (slika 1). Već prvi eksperimenti su pokazali izrazitu inhibitornu sposobnost te supstancije na rast mnogih transplantiranih tumora štakora i miševa.



Slika 1 – Strukturna formula timina, uracila i fluorouracila

Fig. 1 – Structural formula of thymine, uracil and fluorouracil

Mehanizam djelovanja – 5-fluorouracil ima najmanje dva biokemijska djelovanja koja su odgovorna za njegovu citotoksičnost. Djelovanje fluorouracila objašnjava se inhibicijom enzima timidilat sinteze. Taj enzim djeluje kao katalizator u metilaciji deoksiuridilne kiseline u timidilnu kiselinu koja preko timina sudjeluje u sintezi DNA. Prema tome antineoplastička aktivnost fluorouracila vezana je uz inhibiciju sinteze DNA. Inhibicija timidilat sinteze je uzrokovana metabolitom 5-fluorouracila fluorodeoksiuridin monofosfatom (33). Istovremeno 5-fluorouracil interferira s mehanizmom djelovanja RNA pomoću inkorporacije fluorouracila u ribonukleotide (58). 5-fluorouracil je citostatik koji u mitotskom ciklusu izgleda najintenzivnije djeluje u G₁ i S fazi (11, 51).

Metabolizam i farmakokinetika – Bez obzira na način primjene 5-fluorouracil se vrlo brzo distribuiru u tkiva. Metabolizam lijeka je sličan metabolizmu uracila. Katabolički put započinje u jetri gdje se fluorouracil reducira u dihidro-5-fluorouracil koji se postepeno razgrađuje do fluorouracilalanina, ugljičnog dioksida ureje i amonijaka (8). Prilikom intravenozne primjene lijek difundira vrlo brzo u sve tjelesne tekućine postižući vrh koncentracije gotovo odmah. Poluživot lijeka u plazmi je 10–20 minuta (7, 16, 18). Dva ili tri sata nakon brze intravenozne primjene 5-fluorouracil u plazmi više nije mjerljiv. Lijek prelazi barijeru krv-mozak i maksimalna koncentracija u mozgu nalazi se unutar dva sata (9).

Maksimalna koncentracija u krvi nakon oralne primjene postiže se između 15 i 60 minuta. Postoje suprotna mišljenja o tome da li se postižu

bitno drugačije koncentracije lijeka u plazmi obzirom na način primjene (peroralno ili intravenozno). Kod peroralne primjene na nivo u serumu može utjecati apsorpcija u crijevima. Arterijska perfuzija pojedinih organa (najčešće se upotrebljava u tumoru jetre) omogućava postizanje znatno veće koncentracije fluorouracila u određenom organu za razliku od koncentracije u perifernoj krvi (3, 26, 63, 65). Više od 50 % infundiranog lijeka razgradi se prilikom prvog prolaska kroz jetru. 5-fluorouracil može biti primjenjen i intrakavitarno, prvenstveno intrapleuralno i intraperitonealno.

Intraperitonealno se prvenstveno primjenjuje kod karcinoma ovarija. Postiže se visoka intraperitonealna koncentracija a spora apsorpcija lijeka u portalnu cirkulaciju, što ima za posljedicu malu sistemsku toksičnost.

Dva druga fluoropirimidina – FUdR i ftorafur podvrgavana su ekstenzivnim kliničkim ispitivanjima, ali nisu u kliničkoj upotrebi dosegli mjesto i ulogu 5-fluorouracila.

Klinička primjena – 5-fluorouracil, jedan od najčešće upotrebljivanih citostatika u onkološkoj praksi, primjenjuje se pojedinačno, u kombinaciji s drugim citostaticima, zatim sam ili s drugim citostaticima u kombinaciji sa zračenjem ili kirurškim zahvatom. 5-fluorouracil je ispitan i primjenjuje se u najrazličitijih zloćudnih tumora. Ima vrlo široku indikaciju u liječenju gastrointestinalnih tumora (želudac, kolorektum, jednjak, pankreas, jetra), karcinoma dojke, bronha, tumora glave i vrata, ovarija, mokraćnog mjehura, a rjeđe se upotrebljava u liječenju i nekih drugih zloćudnih bolesti.

Gastrointestinalni tumori – 5-fluorouracil se vrlo često upotrebljava u liječenju uznapredovalih tumora gastrointestinalnog trakta. To se posebno odnosi na tumore jednjaka, želuca, kolorektuma, jetre i gušterače.

Obzirom na činjenicu da se kirurgijom i radioterapijom ne postižu zadovoljavajući rezultati u liječenju karcinoma jednjaka, ne iznenađuje činjenica da i rezultati liječenja postignuti upotrebom 5-fluorouracila, kao i ostalih citostatika ne mogu zadovoljiti. Upotrebom 5-fluorouracila postiže se objektivna remisija bolesti u 10–15 % ispitanih bolesnika (24). Kombinacijom Cis-DDP, doxorubicina i 5-fluorouracila postignuto je 33 % objektivnih remisija (29), no izgleda da je kombinacija 5-fluorouracila u infu-

ziji i cis-DDP, mada u svega deset ispitanih bolesnika, najdjelotvornija s 80 % objektivne remisije bolesti (34).

U liječenju lokalno uznapredovalog karcinoma jednjaka često se primjenjuje kombinacija zračenja i jednog ili više citostatika. Kolarić i suradnici su na osnovu randomiziranih kliničkih studija došli do zaključka da je kombinacija zračenja s Bleomycinom i 5-fluorouracilom jedan od najuspješnijih kombiniranih pristupa u liječenju karcinoma jednjaka, jer je tom kombinacijom postignuta objektivna remisija bolesti u 75 % liječenih bolesnika, od čega je u 38 % remisija bila potpuna. Remisije su u prosjeku trajale 12 mjeseci (49). 5-fluorouracil je u kombinaciji s Bleomycinom i zračenjem primjenjivan i preoperativno. U 15 operiranih bolesnika liječenih spomenutom kombinacijom preoperativno u sedmice u reseciranom materijalu nije nađeno prisustvo tumora (52). Ovi se rezultati baziraju na in vitro i in vivo dokazanom sinergističkom učinku 5-fluorouracila i zračenja.

Karcinom želuca je u našoj sredini još uvijek po učestalosti drugi zloćudni tumor nakon karcinoma pluća. Spada u grupu slabije osjetljivih tumora na citostatike, iako je među tumorima gastrointestinalnog trakta najosjetljiviji. Fluorouracil je citostatik bez kojeg je teško zamisliti konzervativno (kemoterapijsko) liječenje tog karcinoma. I pored brojnih novih citostatika koji se svake godine ispituju u karcinoma želuca, 5-fluorouracil i dalje ostaje među nekoliko najuspješnijih citostatika, a uz to je i najmanje toksičan.

Upotrebom fluorouracila kao pojedinačnog citostatika postižu se remisije bolesti u 21 % liječenih bolesnika (73). Većina, gotovo sve kombinacije citostatika sadržavaju 5-fluorouracil. Najpoznatiji polikemoterapijski protokol za uznapredovali karcinom želuca je FAM (fluorouracil, adriamycin, mitomycin). Originalno primjenjen od MacDonalda 1979. g. postigao je objektivnu remisiju bolesti u 42 % bolesnika (56). Brojni drugi autori potvrdili su vrijednost te kombinacije citostatika sličnim rezultatima. Neki su autori modificirali FAM protokol bilo povišenjem doza, bilo skraćivanjem perioda između pojedinih primjena lijeka. Postigli su različite rezultate, koji su u nekih bili nešto bolji, u nekih nešto lošiji (6, 25, 28, 31, 43), ali ostaje činjenica da je FAM najuspješniji protokol u uznapredovalog karcinoma želuca. Posljednjih 12 provedenih ispitiva-

nja s originalnim ili modificiranim FAM protokolom pokazalo je da je u osam od njih objektivna remisija postignuta u više od 30 % ispitanika, dok je u četiri ispitivanja rezultat bio ispod 30 % (64). FAB protokol sadrži BCNU umjesto mitomycina, ali nije dosegao vrijednost FAM protokola (53, 54). Kolarić i suradnici su 1986. godine izvjestili da je kombinacija novog analoga adriamycina, 4-epi-doxorubicina i 5-fluorouracila zadovoljavajuće efikasna u liječenju uznapredovalog raka želuca. U kontroliranoj kliničkoj studiji (5-fluorouracil i 5-fluorouracil + 4-epi-doxorubicin) kombinacijom je postignuto 41 % objektivnih remisija, dakle istovjetno kao i s FAM protokolom, ali je toksičnost nove kombinacije manja (50). U Središnjem institutu za tumore u Zagrebu upravo je u toku klinička randomizirana studija koja će dati odgovor na pitanje da li se dodatkom mitomycina spomenutoj kombinaciji 5-fluorouracila i 4-epi-doxorubicina može taj rezultat još poboljšati (Roth i suradnici).

Adjuvantna postoperativna kemoterapija provodi se primjenom samog 5-fluorouracila (danas rjeđe) ili kombinacijom raznih citostatika, koje gotovo bez iznimke sadrže i 5-fluorouracil. Neki rezultati ispitivanja govore u prilog primjenjene adjuvantne kemoterapije (27), ali postoje i ispitivanja koja nisu potvrdila povoljnije preživljenje bolesnika na adjuvantnoj terapiji u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika koji nisu primali adjuvantnu terapiju postoperativno (38, 42). Potrebno je naglasiti da se adjuvantna kemoterapija ne treba provoditi ukoliko se histološki radi o ranom karcinomu želuca.

Druga po učestalosti zloćudna bolest probavnog trakta je rak debelog crijeva, koji spada u grupu izrazito kemorezistentnih tumora. Zbog toga se rezultati postignuti monoterapijom uopće bitno ne razlikuju od onih postignutih primjenom kombinacije citostatika. Najčešće primjenjivani citostatik u uznapredovaloj bolesti je 5-fluorouracil s povoljnim odgovorom (objektivnom remisijom bolesti) u oko 20 % liječenih bolesnika. Primjenjuje se najčešće intravenozno, ali primjenjuje se i peroralno s idejom da tako primjenjen lijek preko portalne cirkulacije ulazi u jetru gdje postižu višu koncentraciju. No, kako su metastaze u jetri prvenstveno hranjene arterijskim krvotokom i kako je resorpcija lijeka iz crijeva nepostojana, ta ideja nema jasne znanstvene osnove. Ispitivanjem raznih načina primjene došlo se je do zaključka da se najbolji rezul-

tati postižu primjenom 5-fluorouracila u petodnevnom ciklusima u dozi od 12 mg/dan (4). Noviji pokušaji modulacije biokemijskog efekta 5-fluorouracila istovremenom primjenom leucovorina i metotreksata pokazuju znatno veću aktivnost kombinacije nego što bi se moglo očekivati od primjene samog fluorouracila (35, 41, 57). O tim novijim pristupima bit će govora kasnije.

Upotrebom kombinacije citostatika u liječenju raka debelog crijeva ne postižu se značajno bolji rezultati nego upotrebom samog 5-fluorouracila. Tako se primjerice MOF protokolom (methyl CCNU, 5-fluorouracil, vincristin) prema ispitivanju na Mayo klinici postiže objektivna remisija u 43 % liječenih bolesnika (12). Primjenom istog protokola u Institutu za tumore postignuta je remisija bolesti u 33 % bolesnika (67). Međutim, kontrolirane kliničke studije nisu do sada pokazale značajnu prednost polikemoterapije u liječenju raka debelog crijeva, pa je 5-fluorouracil i danas najčešće primjenjeni citostatik u liječenju malignoma kolorektuma.

Hepatocelularni karcinom jetre – je daljnje indikaciono područje primjene 5-fluorouracila bilo u obliku monokemoterapije (uz adriamycin najčešće primjenjivani citostatik), bilo da se primjenjuje u kombinaciji s drugim citostaticima (najčešće derivati nitrozoureje i adriamycina). Jedna od najčešćih kombinacija je primjena adriamycina i 5-fluorouracila, koja se pokazala optimalnom u liječenju hepatoma (68).

Primjena citostatika u infuziji, kateterizacijom hepatalne arterije susreće se i kod primarnog karcinoma jetre, ali se češće primjenjuje kod metastatskog karcinoma jetre. Vrlo često se primjenjuje 5-fluorouracil sam ili u kombinaciji s drugim citostaticima. Cilj takve primjene je da se postigne veća koncentracija citostatika u jetri, ali takva upotreba citostatika danas još nema veću primjenu.

Karcinom pankreasa je izrazito kemoresistentan tumor. 5-fluorouracil je uz streptozotocin i mitomycin najčešće upotrebljavani citostatik koji upotrebljeni u obliku monokemoterapije postižu objektivnu remisiju između 21 % i 36 % (14, 20, 74).

U zloćudnih tumora gastrointestinalnog trakta ukoliko se radi o lokalno oznapredovaloj bolesti, dakle ukoliko ne postoje udaljene metastaze indicirana je primjena zračenja u kombinaciji sa citostaticima. To se posebno odnosi na zloćudne

tumore jednjaka, želuca, rektuma i pankreasa. Najčešće primjenjivani citostatik u tim slučajevima je 5-fluorouracil. On se vrlo često primjenjuje sam, rjeđe u kombinaciji s drugim citostaticima.

Tumori glave i vrata – Inicijalna terapija planocelularnog karcinoma glave i vrata je kirurgija i/ili zračenje. Takav tretman međutim ne dovodi u pravilu do odgovarajuće kontrole bolesti u velike većine bolesnika s uznapredovalom lokalnom i regionalnom bolesti. Lokalna rekurencija se pojavljuje čak do 60 % tih bolesnika, a rezistencija se razvija u 20–30 % (36).

Planocelularni karcinomi glave i vrata spadaju u skupinu malignoma u kojih je posljednjih desetak godina učinjen određen napredak u kemo-terapijskom liječenju bilo primjenom sisternne (intravenozne) kemoterapije, bilo primjenom lokoregionalne (intraarterijalne) terapije. Među dvadesetak kliničkih studija provedenih posljednjih nekoliko godina najčešće je upotrebljavana kombinacija 5-fluorouracila i cis-DDP, ili kombinacija 5-fluorouracila i metotreksata. Cis-DDP dovodi do objektivne remisije bolesti u 30–40 % bolesnika (78). Liječenjem s 5-fluorouracilom postiže se objektivna remisija bolesti prema raznim studijama između 15–31 % bolesnika (2). Eksperimentalni podaci potvrđuju sinergistički efekt kombinacije ova dva citostatika (72).

Provedene su kliničke studije koje u vrlo visokom postotku (i do 88 % objektivnih remisija) potvrđuju uspješnost ove kombinacije citostatika (44, 45, 46, 76) u tumora glave i vrata. Zabilježeni su visoki postoci objektivnih remisija bolesti i u slučajevima relapsa bolesti nakon prethodnog zračenja (69). Uobičajeno je da se 5-fluorouracil ordinira u dozi od 1000 mg/m² u infuziji od 4 sata (ili duže) kroz četiri uzastopna dana, a cis-DDP u dozi od 20–25 mg/m² kroz četiri uzastopna dana ili u dozi od 100 mg/m² prvi dan terapije. Nekoliko studija bavilo se je problemom redoslijeda primjene i vremenskim razmakom u primjeni metotreksata i 5-fluorouracila u liječenju tumora glave i vrata. Rezultati su kontroverzni, tako da nije jasno dokazano da li je bolje primjeniti najprije metotreksat, a zatim 5-fluorouracil ili obrnuto (10, 17).

Adjuvantna kemoterapija (najčešće primjenom cis-DDP i 5-fluorouracila) primjenjena nakon kirurškog zahvata (intravenozno ili intraarterijski) pokazala je također određenu vrijednost i poboljšala je preživljenje bolesnika (75).

Karcinom bronha – Jedino je mikrocelularni karcinom pluća osjetljiv na citostatike, dok su ostali histološki tipovi (planocelularni, makrocelularni i adenokarcinom) kemorezistentni tumori. Uloga 5-fluorouracila u liječenju karcinoma pluća je skromna i ograničena gotovo isključivo na nemikrocelularne tipove bolesti, posebno na adenokarcinom (gotovo isključivo). 5-fluorouracil se u tih bolesnika ne upotrebljava u monokemoterapiji, već u kombinacijama s brojnim drugim citostaticima (na pr. 5-fluorouracil, vincristin, mytomycin), a objektivne remisije se postižu u maksimalno jedne trećine bolesnika i traju svega nekoliko mjeseci (60, 62). Postoje pokušaji u liječenju nemikrocelularnog karcinoma pluća kombiniranjem citostatika sa zračenjem ili imunoterapijom, ali rezultati nisu zadovoljavajući.

Karcinom dojke – U najčešćem tumoru u žena, u fazi uznapredovale bolesti 5-fluorouracil od početka liječenja citostaticima do danas zauzima jedno od glavnih mjesta. Bolesnice s karcinomom dojke predstavljaju u većini onkoloških ustanova najveći broj bolesnika liječenih kemoterapijom. Postotak objektivnih remisija koje se postižu primjenom samog 5-fluorouracila iznosi na velikoj seriji bolesnica (1263) 26 % (15). 5-fluorouracil je ugrađen u brojne polikemoterapijske protokole, počam od vrlo dobrog Cooperovog protokola iz 1969. godine, koji se još i danas primjenjuje (uglavnom modificiran), pa do današnjih polikemoterapijskih pristupa u liječenju (13, 19, 61), kao i brojnih najnovijih ispitivanja među kojima treba posebno istaknuti ona koja se odnose na ispitivanja vrijednosti epirubicina i mitoksantrona (55). Među brojnim kombinacijama citostatika koje uključuju i 5-fluorouracil spomenimo samo neke: CMF (ciklofosamid, metotreksat, 5-fluorouracil), CAF ili FAC (ciklofosamid, doksorubicin, 5-fluorouracil) (37), CAP (ciklofosamid, adriamycin, cis-DDP) (48). Godine 1984. Israel je objavio rezultate liječenja s visokim dozama samo dva citostatika – ciklofosamidom i 5-fluorouracilom (39). Postignuta je objektivna remisija u 93 % bolesnika (28/30) sa 40 % kompletnih remisija bolesti. U četiri najčešće upotrebljavana polikemoterapijska protokola prema de Viti (1985). nalazi se 5-fluorouracil (32).

Sigurno je da je karcinom dojke uz karcinom gastrointestinalnog trakta najčešće indikaciono područje primjene 5-fluorouracila, jasno u uznapredovaloj fazi bolesti, ali i u adjuvantnoj kemo-

terapiji kada je ona indicirana nakon operativnog zahvata.

Karcinom ovarija – Karcinom ovarija spada u grupu kemosenzitivnih malignih neoplazmi, pa su prema tome rezultati liječenja uznapredovalih oblika bolesti zadovoljavajući. 5-fluorouracil se često susreće u kombiniranoj terapiji. Upotrebljen u monokemoterapiji postiže objektivnu remisiju bolesti u 32 % bolesnika (80). U kombinaciji 5-fluorouracila s heksametilmelaminom, ciklofosamidom i cisplatinom u jednoj odnosno metotreksatom umjesto cisplatine u drugoj kombinaciji, postižu se objektivne remisije bolesti u 75 % ispitanika s kompletnom remisijom (uključujući i patohistološki nalaz) bolesti u 20 % u prvoj kombinaciji, odnosno 33 % u drugoj kombinaciji citostatika (79). U ovom sjelju malignoma uobičajena je i intraperitonealna primjena kemoterapije za minimalnu rezidualnu bolest nakon operativnog zahvata. Jedan od najčešće primjenjivanih citostatika u tih bolesnika je 5-fluorouracil (80).

5-fluorouracil se upotrebljava rijetko i u nekim drugim lokalizacijama zloćudnih bolesti (na pr. genitourinarnim), ali su ranije navedene lokalizacije bolesti glavna indikaciona područja primjene 5-fluorouracila.

Neki noviji pristupi u primjeni 5-fluorouracila u kombiniranoj terapiji – Posljednjih nekoliko godina čine se pokušaji da se poboljša terapijski učinak 5-fluorouracila. Poznato je, a i ranije spomenuto, da 5-fluorouracil inhibira sintezu DNA, a istovremeno interferira s mehanizmom djelovanja RNA pomoću ugradnje fluorouracila u ribonukleotide. Dodatkom timidina pokušao se je modulirati metabolizam 5-fluorouracila i pojačati njegovo djelovanje na RNA, a dodavanjem folata modulirati metabolizam i pojačati djelovanje na DNA. Primjenom takvog postupka u bolesnika s kolorektalnim karcinomom dokazano je da modulacija metabolizma pomoću timidina nije poboljšala citotoksično djelovanje 5-fluorouracila, dok je to postignuto upotrebom folata, znači modulacijom djelovanja 5-fluorouracila na DNA. Rustum je u bolesnika s uznapredovalim karcinomom kolorektuma postigao upotrebom visokih doza folne kiseline i konvencionalnih doza 5-fluorouracila objektivnu remisiju bolesti u 40 % ispitanika (70).

Sličnom upotrebom folne kiseline u svrhu modulacije efekta 5-fluorouracila i sekvencijalnom

primjenom metotreksata i adriamycina uz 5-fluorouracil (metotreksat 1,5 g/m², sat kasnije 5-fluorouracil 1,5 g/m², 24 sata kasnije citovorom faktor 15 mg/m² svakih šest sati kroz 48 sati, te adriamycin u dozi od 30 mg/m² 14. dan) Klein je postigao objektivnu remisiju u 59 % bolesnika s karcinomom želuca (59/100), uz kompletnu remisiju bolesti u 12 % bolesnika (47). Sličnim protokolom, ali bez adriamycina druga grupa autora je postigla objektivnu remisiju u 19 od 43 bolesnika s karcinomom želuca uz napomenu da su dvadesetorojica bila prethodno tretirana (77). Potrebno je napomenuti da neki autori objavljuju znatno niže vrijednosti objektivnih remisija (1,30) upotrebom sličnih protokola. Interesantan je i pokušaj kronične kontinuirane infuzije 5-fluorouracila u dozi od 300 mg/m²/dan, kroz mjesec dana (5).

Činjenica je da su novi pokušaji u primjeni 5-fluorouracila sa ciljem da se poveća postotak remisija bolesti (upotreba visokih doza, sekvencijalna primjena u kombinaciji s drugim citostaticima i primjena folne kiseline) dali ohrabrujuće rezultate i otvorili nove mogućnosti u primjeni 5-fluorouracila.

Toksičnost – Primarna klinička toksičnost 5-fluorouracila proizilazi iz njegovog učinka na stanice koje se brzo dijele, a to se posebno odnosi na oralnu i intestinalnu sluznicu i koštanu srž. Nakon intravenozne primjene 5-fluorouracila, primjerice u petodnevnom ciklusu, eventualna supresija leukocita i trombocita pojavljuje se nakon 4 do 7 dana, a potpuni oporavak nakon 2 tjedna od posljednje primijenjene doze. Stomatitis i dijareja su najčešći nusjeffekti, posebno u bolesnika koji su primali petodnevne cikluse terapije. Kod primjene 5-fluorouracila u kontinuiranoj infuziji od 30 mg/kg kroz pet dana mijelosupresija je manje izražena, ali je gastrointestinalna toksičnost dominantna. Intrahepatalna infuzija 5-fluorouracila koja se primjenjuje kod intrahepatalnih metastaza dovodi do manje toksičnosti jer se najmanje 50 % citostatika »očisti« iz cirkulacije prilikom prvog prolaska kroz jetru. Prilikom takve primjene lijeka česte su komplikacije vezane uz kateter i njegovu primjenu.

Znatno rjeđe mogu se javiti neurološki simptomi (ataksija, somnolencija) koji su uzrokovani prvenstveno neurotoksičnim metabolitom 5-fluorouracila 5-fluorocitratom. Iako ne često, opisane su i pojave kardiotoksičnosti u obliku anginoznih smetnji (66). Akutni i kronični konjunktivitis je

rijetka komplikacija koja je potpuno reverzibilna nakon prestanka primjene lijeka.

Ako se vodi računa o ovim mogućim toksičnim nusjeffektima oni će biti rijetko jače izraženi i samo rijetko će dovesti do prekida terapije.

Diskusija – Nabrojena su najčešća indikaciona područja 5-fluorouracila. Svjesni smo činjenice da ovakav pregled teško može biti sveobuhvatan, odnosno uvijek izražava i subjektivan stav autora. Potrebno je uvijek imati na umu da prilikom uvršavanja 5-fluorouracila, kao i bilo kojeg drugog citostatika, u neki novi polikemoterapijski protokol treba zadovoljiti slijedeće kriterije:

1. Samo citostatici koji su pojedinačno pokazali antitumorsku aktivnost mogu biti izabrani za kombinaciju. Prednost treba dati onima koji češće dovode do kompletne remisije bolesti.
2. Kada imamo više potencijalnih citostatika, za kombinaciju treba odabrati one čiji se toksični nusjeffekti ne kumuliraju.
3. Izabrane lijekove treba upotrebljavati u njihovim optimalnim dozama.
4. Interval između ciklusa mora biti optimalan (što kraći), toliki da omogući oporavak najosjetljivijih tkiva ljudskog organizma.

Posebno je važno naglasiti potrebu pravilnog doziranja citostatika, u ovom slučaju 5-fluorouracila. Primjerice, u brzo rastućim eksperimentalnim tumorima postoji linearno-logaritamski odnos između doze i citotoksičnog efekta lijeka. Dvostruko veća doza izaziva deseterostruko veću smrtnost tumorskih stanica. Brojne studije su pokazale da smanjenje optimalne doze citostatika za cca 20 % smanjuje efekt liječenja za 50 %. Bonadonna je pokazao da je u adjuvantnoj terapiji (CMF) u bolesnica operiranih zbog raka dojke preživljenje bez recidiva bolesti signifikantno veće ako su bolesnice primale više od 75 % ukupne planirane doze citostatika u odnosu na one koje su primile manje od 75 % planirane doze (22).

Zaključak – Danas je teško zamisliti citostatsko liječenje bez 5-fluorouracila, jer praktički svaki drugi bolesnik liječen citostaticima prima ili će primiti 5-fluorouracil. Pored njegovog čestog prisustva u polikemoterapijskim protokolima potrebno je ponovno naglasiti njegovu jednostavnu primjenu, relativno nisku toksičnost koja je značajna prvenstveno za primaoca, ali i za osoblje koje barata citostaticima o čemu se u

posljednje vrijeme sve više govori i piše. To je prvenstveno posljedica činjenice da je 5-fluorouracil ampuliran u rastvoru, a ne kao većina citostatika u prahu, tako da je evaporacija citostatika prilikom primjene minimalna.

I pored dugogodišnje primjene u onkološkoj praksi čini se da nisu iscrpljene sve mogućnosti 5-fluorouracila. To se ne odnosi toliko na eventualne mogućnosti primjene u kombinaciji s novim citostaticima, koliko na činjenicu da izgleda upotrebom znatno viših doza (posebice u infuziji) od do sada upotrebljivanih kao i primjenom modulacije njegovog učinka primjenom nekog drugog citostatika (metotreksat), te primjenom zaštitnih faktora (leukovorin) učinak 5-fluorouracila može postati znatno bolji.

U zaključku je potrebno podvući da je i pored velikog broja novih citostatika koji svakim danom ulaze u kliničku praksu 5-fluorouracil ostao jedan od najčešće primjenjivanih citostatika, a u nekim je slučajevima čak nezamjenjiv.

Sažetak

Česta i dugogodišnja primjena 5-fluorouracila u liječenju zloćudnih solidnih tumora nije još uvijek dala definitivni odgovor o njegovom mjestu i ulozi u onkologiji. Nakon prikaza osnovnih podataka o kemijskoj strukturi 5-fluorouracila, mehanizmu djelovanja, metabolizmu i farmakokinetici, autori su prikazali najčešća indikaciona područja i rezultate u liječenju zloćudnih tumora. Posebno su obrađeni tumori gastrointestinalnog trakta jer su oni najčešća indikacija za liječenje kombinacijama citostatika koje sadrže i 5-fluorouracil. Nadalje su spomenuti tumori glave i vrata, dojke, bronha i ovarija. Posebno je istaknuta vrijednost novijih spoznaja u primjeni 5-fluorouracila (modulacija djelovanja, sekvencijalna primjena s drugim citostaticima, upotreba visokih doza u infuziji) koje pružaju nove mogućnosti njegove primjene. I pored brojnih novih citostatika 5-fluorouracil je još uvijek jedan od najčešće primjenjivanih kemoterapeutika u liječenju malignih bolesti, a u nekim slučajevima čak i nezamjenjiv citostatik.

Literatura

- Ajani J., Levin B., Gondeau P., Kanojia M., Faintuch I., Boman B.: Adriamycin with sequential methotrexate and 5-fluorouracil (AMF) for advanced gastric cancer. *Proceedings American Society of clinical Oncology* 1986 (89).
- Amer M. H., Al-Sarraf M., Voitkevicia V. K.: Factors that effect response to chemotherapy and survival of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer* 43: 2202–2206, 1976.
- Ansfield F. J. et al.: Further clinical studies with intrahepatic arterial infusion with 5-fluorouracil. *Cancer* 36: 2431–2435, 1975.
- Ansfield R., Klotz J., Nealon T.: Phase III study comparing the clinical utility of four regimens of 5-fluorouracil. *Cancer* 39: 34–40, 1977.
- Benedetto P., Bogos M., Morillo G., Stakianakis G.: Chronic continuous infusion of 5-fluorouracil (CCI-FU) in previously untreated patients (Pts) with measurable metastatic colorectal cancer (CRC). *Proceedings American Society of clinical oncology* 1986 (92).
- Bitran J. D., Desser R. K., Kozoloff M. F., Billings A. A., Shapiro C. M.: Treatment of metastatic pancreatic and gastric adenocarcinoma with 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin C (FAM). *Cancer Treat. Rep.* 63: 2049–2054, 1979.
- Boccardo F., Canobbio L.: I. 5-Fluorouracil, Twenty-five Years Later. An Appraisal. *Chemotherapia* 2 (2): 88–91, 1983.
- Bombardieri E., Boccardo F.: Metabolism and pharmacokinetics. In: *Fluoro-uracil (Roche)*. F. Hoffman-La Roche and Co. Limited Company, Basle, 1985 (13–16).
- Bourke R. S. et al.: Kinetics of entry and distribution of 5-fluorouracil in cerebrospinal fluid and brain following intravenous injection in a primate. *Cancer Res.* 33: 1735–1739, 1973.
- Browman G. P., Archibald S. D., Young J. E. M., Hryniuk W. M., Russell R., Kiehl K., Levine ? N.: Prospective randomized trial of one-hour sequential versus simultaneous methotrexate plus 5-fluorouracil in advanced and recurrent squamous cell head and neck cancer. *J. Clin Oncol.* 1: 787–791, 1984.
- Bruce W. R. et al.: Comparison of the sensitivity of hematopoietic colony forming cells in different proliferative states to 5-fluorouracil. *J. Natl Cancer Inst.* 38: 401–408, 1967.
- Buroker T., Kim P. N., Gropp C.: 5-FU infusion with mitomycin-C vs. 5-FU infusion with methyl-CCNU in the treatment of advanced colon cancer. *Cancer* 42: 1228–1233, 1978.
- Canellos G. P., Pocock S. J., Tylor S. G.: Combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. Prospective comparison of multiple drug therapy with L-phenylalanine mustard. *Cancer* 38: 1882–1886, 1976.
- Carter S. K., Comis R. L.: The integration of chemotherapy into a combined modality approach for cancer treatment. VI. Pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Treat. Rev.* 2: 193–214, 1975.
- Carter S. K.: Integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumors. *Cancer Treat. Rev.* 3: 141–174, 1976.
- Clarkson B. et al.: The physiologic disposition of 5-fluorouracil and 5-fluoro-2-deoxyuridine in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 5: 581–585, 1964.
- Coates A. S., Tattersall M. H. N., Swanson C., Hedley D., Fox R. M., Raghavan D.: Combination therapy with methotrexate and 5-fluorouracil: a prospective randomized clinical trial of order of administration. *J. Clin. Oncol.* 2: 756–761, 1984.
- Cohen J. L. et al.: Clinical pharmacology of oral and intravenous 5-fluorouracil (NSC-19893). *Cancer Chemother. Rep.* 58 (I): 723–730, 1974.
- Cooper R.: Combination chemotherapy in hormone resistant breast CA. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res. Am. Soc. Clin. Oncol. (abstract)* 10: 15, 1969.

20. Crooke S. T., Bradner W. T.: Mitomycin C: a review. *Cancer Treat. Rev.* 3: 121–139, 1976.
21. DeVita V. T.: The evolution of therapeutic research in cancer. *N. Engl. J. Med.* 298: 907–910, 1978.
22. DeVita V. T.: Principles of chemotherapy. In *Cancer – Principles and Practice of Oncology* (DeVita V. T. Jr. ed). J. B. Lippincott Company – Philadelphia 1985 (257–285).
23. Duschinsky R.: The synthesis of 5-fluoro-pyrimidines. *J. Am. Chem. Soc.* 79: 4559–4562, 1975.
24. Ezdinli E., Gelber R., Desai D., Falkson F., Moertel C., Hahn R.: Chemotherapy of advanced esophageal carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Cancer* 46: 2149, 1980.
25. Fornasiero A., Carlei G., Daniele O., Fosser Y., Florentino M. V.: FAM₂ regimen in disseminated gastric cancer. *Tumori* 70: 77–80, 1984.
26. Freckman H. A.: Chemotherapy for metastatic colorectal liver carcinoma by intrahepatic infusion. *Cancer* 28: 1152–1157, 1972.
27. The Gastrointestinal Tumor Study Group: Controlled trial of adjuvant chemotherapy following curative resection of gastric cancer. In: Jones S. E., Salmon S. E. (Eds). *Adjuvant Therapy of Cancer IV*, Grune and Stratton, New York, 1984 (457).
28. Gill D. G., Jones A. M., Abbott R.: Chemotherapy of advanced gastric cancer. *Aust. N. Z. J. Surg.* 53: 237–241, 1983.
29. Gisselbrecht C., Calvo F., Mignot L.: Fluorouracil, adriamycin and cisplatin combination chemotherapy of advanced esophageal carcinoma. *Cancer* 52: 974–978, 1983.
30. Greene H., Desai A., Levick S., Tester W.: Combined 5-fluorouracil (5-FU) infusion and high dose folinic acid (FA) in the treatment of metastatic gastrointestinal (GI) cancer. *Proceedings American Society of clinical oncology* 1986 (89).
31. Haim N., Eselbaum R., Cohen Y., Robinson E.: Further studies on the treatment of advanced gastric cancer by 5-fluorouracil, adriamycin (doxorubicin) and mitomycin C (modified FAM). *Cancer* 54: 1999–2003, 1984.
32. Harris J. R., Hellman S., Canellos G. P., Fischer B.: Cancer of the breast. In *Cancer – Principles and Practice of Oncology* (De Vita V. T. Jr. ed). J. B. Lippincott Company – Philadelphia 1985 (1119–1177).
33. Heidelberger C. et al.: Studies on fluorinated pyrimidines. XI. In vitro studies on tumor resistance. *Fed. Proc.* 18: 244, 1959.
34. Hellerstein S., Rosen S., Kies M.: Diamminedichloroplatinum and 5-FU combined chemotherapy of epidermoid esophageal cancer (abstr.). *Proc. ASCO* 2: 127, 1983.
35. Herrmann R., Manegold C., Holzmann K.: Sequential methotrexate and fluorouracil in metastasizing colorectal carcinomas. Results of a Phase II pilot study. *Dtsch. med. Wochenschr.* 107: 491–493, 1983.
36. Hong W. K., Bromer K.: Chemotherapy in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 38: 75–79, 1983.
37. Hryniuk W., Bush H.: The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2: 1281–1285, 1984.
38. Inokuchi K., Hattori T., Taguchi T., Abe O., Ogawa N.: Postoperative adjuvant chemotherapy for gastric carcinoma. Analysis of data on 1,805 patients followed for 5 years. *Cancer* 53: 2393–2396, 1984.
39. Israel L., Breau J. L., Aguilera J.: High-Dose cyclophosphamide and high-dose 5-fluorouracil: a new first-line regimen for advanced breast cancer. *Cancer* 53: 1655–1659, 1984.
40. Karnofsky D. A.: Chemotherapy of cancer and its present position in the management of neoplastic diseases. In *Chemotherapy of cancer*. (Plattner P. A. ed), Elsevier, Amsterdam 1965.
41. Kemeny N., Michaelson R.: Phase II trial of low-dose methotrexate and sequential 5-fluorouracil in the treatment of metastatic colorectal carcinoma (abstr.). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1: 95, 1982.
42. Kikuchi K., Inokuchi K., Hattori T., Inoue K., Taguchi T., Kondo T., Akiyama H., Abe O., Ito I., Nakajima T., Muto T., Kasai Y., Sugie S., Hayasaka A.: Multi-hospital randomized study on adjuvant chemotherapy with fltorafur and mitomycin-C for gastric cancer. III. Estimation of three year survival rate. *Jpn. J. Cancer Chemother.* 7: 1040–1045, 1980.
43. Kim N. K.: Chemotherapy of advanced gastric carcinoma with 5-fluorouracil, adriamycin, mitomycin C (FAM) and 5-fluorouracil, adriamycin, cisplatin (FAP) combination: experience in Korea. In *Adriamycin, its Expanding Role in Cancer Treatment* (Ogawa M., Muggia F. M., Rozenzweig M. Eds), Excerpta Medica, Amsterdam, 1984 (137).
44. Kish J., Drelichman A., Jacombs J., Hoschman J., Kinyie J., Loh J., Weaver A., Al-Sarraf M.: Clinical trial of Cisplatinum and 5-FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat. Rep.* 66: 471–474, 1982.
45. Kish J. A., Waver J. A., Jacobs J., Cummings G., Al-Sarraf M.: Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer* 53: 1819–1823, 1984.
46. Kisch J., Ensley J., Weaver A., Jacobs J., Cummings G., Al-Sarraf M.: Randomized trial of 96 hour 5-fluorouracil (5-FU) infusion vs. 5-FU bolus combined with cis-platinum (CACP) for recurrent and advanced head and neck cancer (HNC). In *Proceedings of the International Conference on Head and Neck Cancer* (Vidockler H. R. Ed), Lancaster Press, Baltimore MD, 1984 (109).
47. Klein H. O., Wickramanayake P. D.: 5-fluorouracil (5-FU), adriamycin (ADM) and methotrexate (MTX) – a combination protocol (FAMTX) for treatment of metastasized stomach cancer. *Second Congress of the Mediterranean Society of therapy*. Abstr. 1986 (102).
48. Kolaric K., Roth A., Vukas D., Červek J.: CAP (cyclophosphamide, adriamycin, platinum) vs CMFVP (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, vincristine, prednisolone) combination chemotherapy in untreated metastatic breast cancer: a preliminary report of a controlled clinical study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 13: 142–145, 1984.
49. Kolaric K., Roth A., Dujmovic I.: The value of two combined chemotherapy approaches in the treatment of inoperable esophageal cancer. *Tumori* 70: 69–73, 1984.
50. Kolaric K., Potrelica V., Stanovnik M.: Controlled Phase III clinical study of 4-epi-doxorubicin + 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil alone in metastatic gastric and rectosigmoid cancer. *Oncology* 43: 73–77, 1986.

51. Kovacs J. S. et al.: Effects of 5-fluorouracil on the cell kinetics and growth parameters of the hepatoma. *Br. J. Cancer* 32: 42–46, 1975.
52. Leichman L., Steiger Z., Seydel H. G., Dindogru A., Kinzie J., Toben S., MacKenzie G., S'heel J.: Pre-operative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: a potentially curative approach. *J. Clin. Oncol.* 2: 75–78, 1984.
53. Levi J. A., Dalley D. N., Aroney R. S.: Improved combination chemotherapy in advanced gastric cancer. *Br. Med. J.* 2: 1471–1474, 1979.
54. Lopez M., Perno C. F., DiLauro L., Papaldo P.: 5-fluorouracil, adriamycin and BCNU (FAB) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cancer chemother. Pharmacol.* 12: 194–197, 1984.
55. Loprinzi C. L., Carbone P. P.: Breast cancer. In *Cancer Chemotherapy/7* (Pinedo H. M. Ed.) Elsevier, Amsterdam–New York–Oxford, 1985 (396–416).
56. MacDonald J. S., Schein P. S., Woolley P. V.: 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin C (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann. Intern. Med.* 93: 533–539, 1980.
57. Machover D., Schwarzenberg L., Goldschmidt E.: Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-FU combined with high-dose folinic acid: A pilot study. *Cancer Treat. Rep.* 66: 1803–1807, 1982.
58. Mandel H. G.: The incorporation of 5-fluorouracil in the RNA and its molecular consequences. *Proc. Mol. Subcell. Biol.* 1: 82–86, 1969.
59. Marshall E. K. Jr.: Historical perspectives in chemotherapy. In *Advances in Chemotherapy*, Vol. 1 (Goldin A., Hawking I. F. Eds) Academic Press, New York, 1964 (1–8).
60. Miller T. P., McMahon L. J., Livingston R. B.: Extensive adenocarcinoma and large cell undifferentiated carcinoma of the lung treated with 5-fluorouracil, vincristine and mitomycin C (FOM). *Proc. AACR-ASCO* 21: 453, 1980.
61. Mouridsen H. T., Brahm T. P. M., Rahbek I.: Evaluation of single-drug vs. multiple-drug chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer Treat. Rep.* 61: 47–50, 1977.
62. Myers I. W., Livingston R. B., Coltman C. A. Jr.: Combination chemotherapy of advanced adeno and large cell undifferentiated carcinoma of the lung with 5-FU, vincristine and mitomycin C (FOMi). *Proc. AACR-ASCO* 21: 453, 1980.
63. Oberfield R. A.: Prolonged and continuous percutaneous arterial hepatic infusion chemotherapy in advanced metastatic liver adenocarcinoma from colorectal primary. *Cancer* 44: 414–418, 1979.
64. Ogawa M., Taguchi T.: Upper gastrointestinal tumors. In *Cancer Chemotherapy/7* (Pinedo H. M. ed.), Elsevier, Amsterdam–New York–Oxford, 1985 (322–331).
65. Petrek J. A.: Treatment of hepatic metastases by percutaneous hepatic arterial infusion. *Cancer* 43: 2182–2187, 1979.
66. Roth A., Kolarić K., Popović Š.: Cardiotoxicity of 5-fluorouracil (NSC-19893). *Cancer chemotherapy reports* 59: 1051–1052, 1975.
67. Roth A., Kolarić K.: Kliničko ispitivanje (faza II) kombinacije 5-fluorouracila, vinkristina i metil CCNU u bolesnika s uznapredovalim karcinomom debelog crijeva. *Lij. vjes.* 105: 244–246, 1983.
68. Roth A., Kolarić K., Županc D.: Kombinacija adriamycina i 5-fluorouracila u liječenju primarnog hepatocelularnog karcinoma jetre. *Gastroenterohepatol. arh.* 5: 1–5, 1986.
69. Rowland K. M., Taylor S. G., O'Donnel M. R.: Cisplatin/5-fluorouracil infusion chemotherapy in advanced recurrent cancer of the head and neck. *An ACOG Pilot Study. ASCO. Abst.* 717, 1984.
70. Rustum Y. M.: Mechanical and pharmacological basis for potentiation of 5-fluorouracil (5-FU) action by folates and cis-platin (DDP). *Second Congress of the Mediterranean Society of therapy. Abstr.* 1986 (35).
71. Rutman R. J.: Studies on 2-acetyl-amino-fluorene carcinogenesis; utilization of uracil-2-C by preneoplastic rat liver and rat hepatoma. *Cancer Res.* 14: 119–124, 1954.
72. Schabel F. M. Jr., Trader M. W., Laster V. R. Jr., Corbett E. H., Griswold B. P. Jr.: Cis-Dichlorodiaminoplatinum (II) combination. Chemotherapy and cross-resistance studies with tumor in mice. *Cancer Treat. Rep.* 63: 1459–1473, 1979.
73. Schein P. S.: Chemotherapy and combined modality treatment for gastric cancer. In *Diagnosis and Treatment of Upper Gastrointestinal Tumors* (Friedman M. M. ed.) Excerpta medica. Amsterdam–Oxford–Princeton, 1981 (419–427).
74. Smith F. P., Schein P. S.: Chemotherapy of pancreatic cancer. *Semin. Oncol.* 6: 368–377, 1979.
75. Spaulding M. B., Vasquez J., Khan A., Sundquist M., Lore J. M.: A nontoxic adjuvant therapy for advanced head and neck cancer. *Arch. Otolaryngol.* 109: 789–793, 1983.
76. Weswar A., Fleming S., Vondenberg H., Drelichman A., Jacobs J., Kinzie J. J. K., Loh J., Al-Sarraf M.: Cis-platinum and 5-fluorouracil as initial therapy in advanced epidermoid cancer of the head and neck. *Head and Neck Surgery* 4: 370–373, 1982.
77. Wickramanayake P. D., Klein H. O.: Chemotherapy protocol for metastatic colorectal carcinoma: methotrexate, 5-fluorouracil and cytarabine. *Second Congress of the Mediterranean Society of therapy. Abstr.* 1986 (104).
78. Wittes R., Heller K., Randolph V.: Cis-dichlorodiaminoplatinum (II) based chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck cancer. *Cancer Treat. Rep.* 63: 1533–1538, 1979.
79. Young R. C., Chabner B. A., Hubbard S. P.: Prospective trial of melphalan (L-PAM) versus combination chemotherapy (Hexa-CAF) in ovarian adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 299: 1261–1266, 1978.
80. Young R. C., Knapp R. C., Fuks Z., Disaia P. J. J.: Cancer of the ovary. In *Cancer – Principles and Practice of Oncology* (De Vita V. T. Jr. ed) J. B. Lippincott Company – Philadelphia 1985 (1083–1117).

Adresa autora: Roth Anton, Središnji institut za tumore i slične bolesti, Ilica 197, 41000 Zagreb.

MIACALCIC[®]

(CALCITONIN-SANDOZ)

Calcitonin, hormon iz C-ćelija štitnjače, sprečava aktivnost osteoklasta, odgovornih ćelija za razgradnju kostiju. On izaziva smanjenje mobilizacije kalcijuma iz kostiju i time sniženje povišenog nivoa kalcijuma u krvi.

Terapeutska primjena

Miacalcic-a zasniva se na njegova tri osnovna dejstva:

- antiosteolitično dejstvo
- hipokalcemično dejstvo
- analgetično dejstvo

Do sada su poznata klinička iskustva kod sljedećih oboljenja:

- akutna hiperkalcemija
- Morbus Paget
- Morbus Sudeck (algodistrofija)
- metastaze u kostima, praćene bolovima u kostima i hiperkalcemijom
- osteoporoza naročito akutno liječenje kod fraktura

Csobine Miacalcic-a:

- potpuno sintetski:
bez onečišćenja, konstantna aktivnost
- rastvor gotov za upotrebu
- za sva parenteralna davanja:
i. m., s. c., i. v., i. v.-infuzija

SANDOZ

SPECIFIKACIJA KVALITETA TERAPIJSKOG SNOPA VISOKOENERGETSKIH ELEKTRONA KOD SL 75-20 AKCELERATORA

I deo: Merenje dubinske doze; određivanje energije

BEAM QUALITY SPECIFICATION OF HIGH ENERGY ELECTRON BEAMS FROM SL 75-20 ACCELERATOR

I – Depth dose measurements; energy determinations

Andrić S.

Abstract – This paper is just an attempt to unite the most practical methods for specifying the electron beams quality based both on different International protocols and experimental results of depth dose measurements with RFA-3 at SL 75-20 accelerator. This is one of three separate papers related to energy determination, depth dose measurements, isodose and output measurements, where all specific parameters useful for beam specifications are described.

Simple theoretical consideration about energy determinations as well as depth dose measurements are presented. There is emphasized the importance of dosimetry under all conditions of different electron energies and field sizes used in the practice, as well as regular checking controle.

UDC: 543.52

Key words: nuclear generators, electrons, radiotherapy dosage

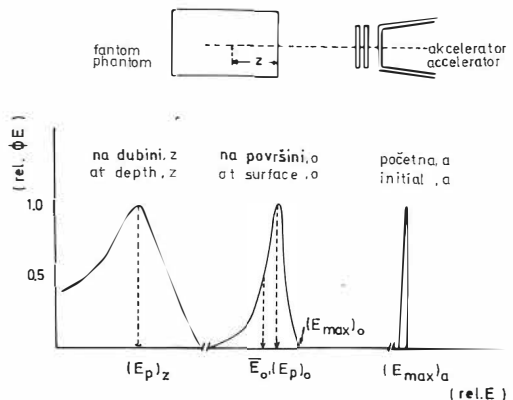
Profess. paper

Radiol. lugosl. 21 (2) 179–182, 1987

Uvod – Od prve primene elektrona visokih energija u našoj zemlji (Radiološki institut, Beograd, 1970) proteklo je punih 16 godina u toku kojih je instalirano još oko desetak novih akceleratorских uređaja u ostalim radioterapijskim centrima. Prilikom postavke osnovnih dozimetrijskih metoda kalibracije i kontrolnih postupaka, koriste se razni međunarodni protokoli (HPA, ICRU, SCRAD, NACP i dr.) koji su prečutna, neminovna osnova rada, prilagođena mogućnostima i potrebama, u okviru pomenutih institucija.

Osnovna fizička karakteristika snopa elektrona je konačan domet u absorbujućem medijumu, koji je proporcionalan energiji elektrona. Energija se ne može definisati kao jedinstven kvalitet jer, usled prisustva različitih absorbera u okviru kolimacionog sistema akceleratora i samog absorbujućeg medijuma, dolazi do degradacije energije i promene spektra elektrona nastalih u akceleratorскоj cevi.

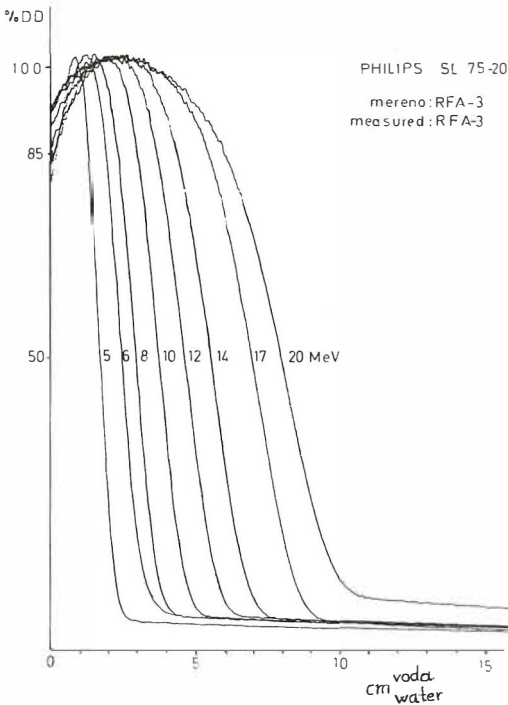
Na slici 1 je prikazana relativna distribucija energetskog spektra elektrona na izlazu iz akceleratorскоj cevi (a), na površini fantoma (o) i na dubini fantoma (z). Snop elektrona nastalih u



Slika 1 – Relativna distribucija energetskog spektra na izlazu iz akceleratorскоj cevi (a), na površini fantoma (o) i na dubini fantoma (z), (2, 6, 8)

Fig. 1 – Spectral distribution of high energy electrons in front of the accelerator's window (a), at the phantom surface (o) and at the phantom depth (z) (2, 6, 8)

akceleratorскоj cevi je skoro mono energetski a spektralna distribucija ima karakterističan uzani pik pa nije od radioterapijskog interesa. Eksperimentalna metoda određivanja početne, maks-



Slika 2 – Dubinske doze za polje 10×10 cm, FKD-95 cm merene sa RFA-3 za sve energije akceleratora SL 75-20

Fig. 2 – Depth dose measurements with RFA-3 for 10×10 cm, SSD-95 cm and all electron energies from SL 75-20

malne akceleratorске energije (E_{max})_a je metoda praga elektronuklearne reakcije (6, 10).

Energija na površini fantoma, koja je od radioterapijskog značaja, umanjena je za gubitak energije pri kolizionim i radijacionim procesima interakcije elektrona koji se događaju pri prolasku elektrona kroz celokupni kolimacioni sistem akceleratora (kolimatori, akceleratorски прозор, folije za rasejavanje, transmisiona komora itd.) (12).

Almond (2) ističe da se osnovna degradacija energije događa u folijama za rasejavanje odakle potiče i glavni deo X kontaminacije. Spektralna distribucija energije na površini fantoma može se okarakterisati sa maksimalnom energijom (E_{max})_o koja se eksperimentalno određuje metodom merenja Čerenkovljeve emisije (6), srednjom energijom elektrona \bar{E}_o , i najverovatnijom energijom (E_p)_o.

Srednja i najverovatnija energija elektrona predstavljaju primarnu specifikaciju kvaliteta

elektronskog snopa i određuju se preko poludomete, R_{50} i praktičnog ekstrapolisanoг dometa, R_p sa dubinske doze, koja predstavlja merenje relativne jonizacije u pravcu centralne ose snopa (6).

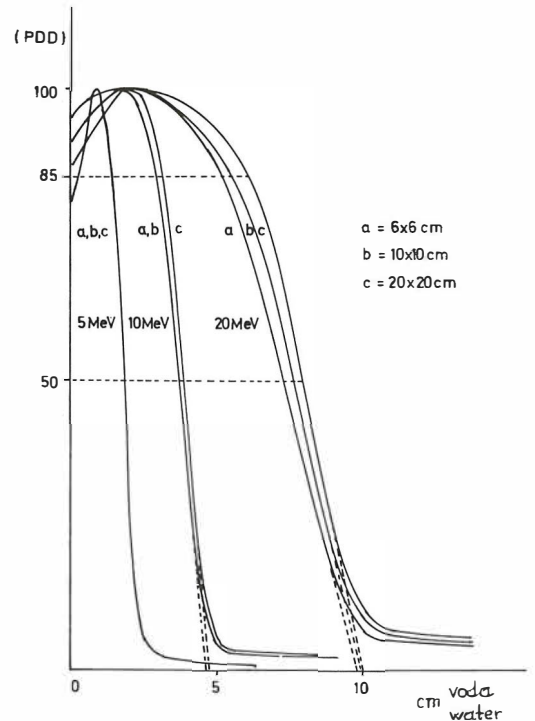
$$\begin{aligned} \bar{E}_o &= 2.33 R_{50} & (1) \\ (E_p)_o &= 1.92 R_p + 0.72 \end{aligned}$$

Energija absorbovana na dubini fantoma z, ima još širu spektralnu distribuciju usled nastanka interakcije elektrona sa materijalom fantoma i može se odrediti jednostavnim empirijskim izrazom.

$$\bar{E}_z = \bar{E}_o \left(1 - \frac{z}{R_p}\right) \quad (3)$$

Numeričke vrednosti konstanti u izrazima date su prema ICRU (6) a u literaturnim podacima se mogu naći neznatne razlike (5, 7).

Materijal i metode – Linearni akcelerator Philips SL 75-20 ima mogućnost fiksnog izbora ener-



Slika 3 – Dubinske doze za polja 6×6 cm, 10×10 cm i 20×20 cm, FKD-95 cm, merene sa RFA-3 za energije 5, 10 i 20 MeV akceleratora SL 75-20

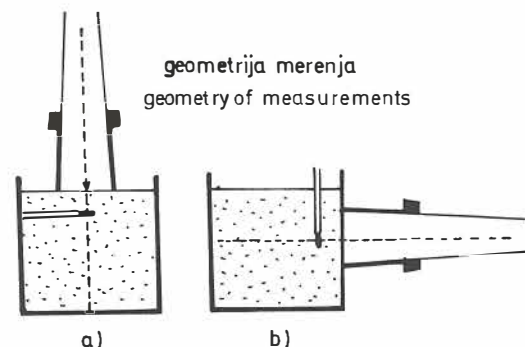
Fig. 3 – Depth dose measurements with RFA-3 for 6×6 cm, 10×10 cm and 20×20 cm, SSD-95 cm for 5, 10 and 20 MeV electron energies from SL 75-20

gije elektrona od 5 do 20 MeV (5, 6, 8, 10, 12, 14, 17 i 20 MeV), dve folije za rasejavanje elektrona i osam različitih veličina tubusa (od 6 × 6 cm do 20 × 20 cm) (4). Osnovna kalibracija akceleratora podrazumeva merenje dubinskih doza svih postojećih uslova zračenja. U radu su prikazani rezultati merenja dubinskih doza za referentno odabranu veličinu polja 10 × 10 cm, radi prikaza uticaja energije i sve energije elektrona. Takođe su prikazana merenja za tri različite veličine polja, 6 × 6 cm, 10 × 10 cm i 20 × 20 cm i tri energije, 5, 10 i 20 MeV, radi prikaza uticaja veličine polja na dubinsku dozu (slika 2 i 3).

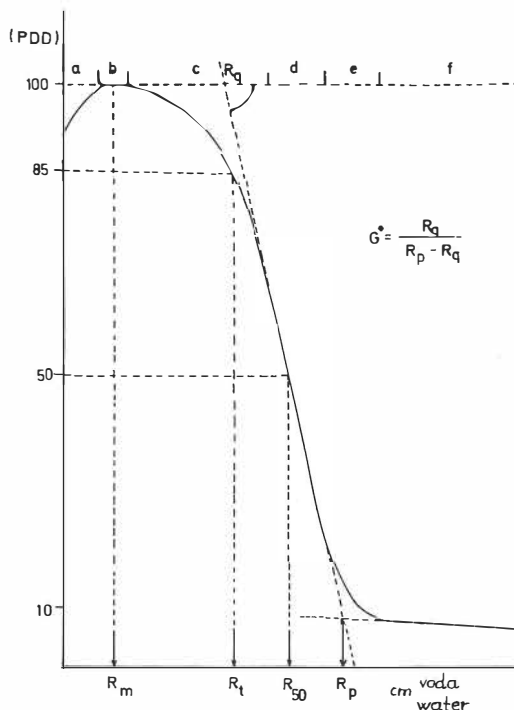
Merenja su vršena u vodenom fantomu automatskog analizatora polja, RFA-3 Therados, sa poluprovodničkim detektorima. Detektori imaju veoma malu zapreminu, koja omogućava preciznu definiciju položaja merne tačke i kompenzuje visok redni broj materijala poluprovodnika, veliku osetljivost i linearni odgovor absorbovane doze, nezavisno od energije elektrona (9). Geometrija merenja prikazana je na slici 4.

Rezultati i diskusija – Analizom dubinske doze izražene u relativnim procentima, PDD, mogu se izdvojiti teorijske oblasti vezane za karakteristične interakcije elektrona u vodi, i praktični parametri dometa, koji se koriste za definisanje energije i za obračunavanje uslova zračenja kod pacijenata (slika 5).

U prvom delu krive (a), build-up oblast, dominantan je doprinos sekundarnih elektrona koji povećavaju broj jonizacionih događaja sve do uspostavljanja ekvilibrijuma elektrona (b) na referentnoj dubini maksimuma, R_m . Iza ove dubina nastaje nagli pad PDD (c) usled gubitka energije primarnih elektrona. Na dubini 85 % doze definiše se terapijski domet R_t i predstavlja maksi-



Slika 4 – Geometrija merenja
Fig. 4 – Geometry of measurements



Slika 5 – Osnovni parametri dubinske doze koji se koriste za specifikaciju kvaliteta snopa
Fig. 5 – Referent depth dose parameters used for beam quality specification

malnu dubinu za koju se može upotrebiti odgovarajuća energija elektrona u terapijske svrhe. Pri kraju linearnog dela (d) koji je okarakterisan relativnim gradijentom doze, G^* i u okviru koga se definiše poludomet R_{50} (dubina 50 % doze), nalazi se oblast kombinovanog radijacionog doprinosa (e) a potom oblast čiste fotonske kontaminacije u kojoj više nema primarnih elektrona (f). Praktični ekstrapolisani domet, R_p dobija se ekstrapolacijom linearnog dela (d) (3).

Promenom energije elektrona, za istu veličinu polja, menjaju se svi parametri dubinske doze u build-up oblasti, linearnom delu i delu kontaminacionog repa, koji predstavljaju osnovu u specifikaciji kvaliteta snopa.

Za istu nominalnu vrednost energije oblik PDD varira sa veličinom polja (slika 3) kao i sa distancom od površine fantoma, folijama za rasejavanje i fantoma u kome se vrši merenje. Ista nominalna vrednost energije takođe varira između različitih vrsta akceleratora (11).

Prikazana razlika u obliku PDD za razne veličine polja može se objasniti uticajem sekundar-

nih elektrona. Doza po centralnoj osi se povećava sa porastom polja sve dok je rastojanje između ivice polja i merne tačke kraće od dometa sekundarnih elektrona. Efekat je izrazit kod polja čiji je dijametar manji od 10 cm a energija veća od 20 MeV (6). U tabeli 1 prikazani su parametri dubinske doze i vrednosti izračunate energije za dubinske doze prikazane na slici 3.

parametri parameters	5 MeV		10 MeV		20 MeV	
	a, b, c	a, b	c	a	b	c
R_m (cm)	0.9	2.0	2.0	2.7	2.7	2.7
R_l (cm)	1.2	2.8	3.0	5.2	5.5	6.1
R_{50} (cm)	1.7	3.6	3.8	7.3	7.6	8.0
R_p (cm)	2.3	4.7	4.8	9.4	9.5	9.6
E_0 (MeV)	3.96	8.39	8.54	17.00	17.71	18.64
$(E_p)_0$ (MeV)	5.14	9.74	9.94	18.77	18.96	19.15

Tabela 1 – Karakteristični parametri dubinskih doza prikazanih na slici 3

Table 1 – Specific parameters of depth doses presented at fig. 3

Zaključak – Obzirom na izrazitu zavisnost oblika PDD od različitih faktora, prilikom osnovne kalibracije radioterapijskog akceleratora je potrebno izvršiti merenje dubinskih doza za sve raspoložive uslove zračenja odgovarajućom jonizacionom komorom ili poluprovodničkim detektorom u vodenom fantomu. Usled specifičnosti nastanka elektrona u akceleratorskoj cevi i formiranja terapijskog snopa u kolimacionom sistemu, moguć je niz fluktuacija u kvalitetu snopa u toku korišćenja akceleratora, koje treba da budu pod redovnom dozimetrijskom kontrolom. U cilju rutinske kontrole energije preporučuje se periodično (mesečno a po potrebi i češće) merenje absorbovane doze jonizacionom komorom u fantomu od polistirola ili pleksiglasa na dve fiksne dubine (u oblasti R_m i R_{50}) pri kome odnos izmerenih vrednosti treba da bude konstantan (1, 5).

Potrebno je naglasiti da tačno poznavanje distribucije doze po centralnoj osi snopa omogućava pravilan izbor energije u terapiji elektronima i procenta absorbovane doze na određenoj dubini, koji je neophodan za obračunavanje uslova zračenja pacijenata, i da je eksperimentalna metoda merenja osnovni oslonac radioterapijskog planiranja.

Sažetak

U cilju specifikacije kvaliteta terapijskog snopa visokoenergetskih elektrona SL 75-20 akceleratora, izvršena su merenja dubinskih doza u vodenom fantomu automatskog analizatora polja, RFA-3, i data je analiza relevantnih parametara prema međunarodnim preporukama (5, 6, 7, 8, 10).

Dat je kratak teorijski osvrt definicija energije u relaciji sa parametrima dometa elektrona i eksperimentalno potvrđen uticaj energije elektrona i veličine polja na dubinsku dozu.

Prikazani rezultati predstavljaju deo celovitog eksperimentalnog pristupa pri kalibraciji i kontrolnom dozimetrijskom postupku, koji uslovljava radioterapijsku primenu akceleratora.

Literatura

- Almond P. R.: The Physical Measurements of Electron Beams from 6 to 18 MeV: Absorbed Dose and Energy Calibration. Phys. Med. Biol. 12 (1) 13–26, 1967.
- Almond P. R.: Dosimetry Consideration of Electron Beams. 14th Int. Congr. of Radiol. Rio de Janeiro, 1977.
- Brahme A., Svensson H.: Specification of Electron Beam Quality from Central Axis Depth Absorbed Dose Distribution. Med. Phys. 3 (2) 95–102, 1976.
- Bruinvis J. A.: A Physical Aspects of Electron Therapy up to 20 MeV. Medicamundi 24 (3) 119–126, 1979.
- HPA (The Hospital Physics Association): A Practical Guide to Electron Dosimetry (5–35 MeV). Report series No 4, London, 1971.
- ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements): Radiation Dosimetry: Electron with Initial Energies Between 1 and 50 MeV. Report 21, Washington D. C., 1972.
- NACP (Nordic Association of Clinical Physics): Procedures in Radiation Therapy Dosimetry with 5 to 50 MeV Electrons and Roentgen and Gamma Rays with Maximum Photon Energies Between 1 and 50 MeV. Acta Rad. Ther. Phys. Biol. (11) 603–623, 1972.
- NACP (Nordic Association of Clinical Physics): Procedures in External Radiation Therapy Dosimetry with Electron and Photon Beams with Maximum Energies Between 1 and 50 MeV. Acta Rad. Oncol. 19: 55–79, 1980.
- Rickner G.: Silicon Diodes as Detectors in Relative Dosimetry of Photon, Electron and Proton Radiation Fields. Thesis, Uppsala Universitet, 1983.
- SCRAD (The Sub-Committee on Radiation Dosimetry): Protocol for the Dosimetry of High Energy Electrons. Phys. Med. Biol. 11 (4) 505–520, 1966.
- Shulz J.: AAPM/HPA Survey of High-Energy Electron Depth Dose Data. Ann. of the New York Acad. of Sci. Ed. Laughlin 1969 (176–180).
- Svensson H.: Influence of Scattering Foils, Transmission Monitors and Collimating System on the Absorbed Dose Distribution from 10–35 Electron Radiation. Acta Rad. Ther. Phys. Biol. 10 (4) 443–453, 1971.

Adresa autora: Svetlana Andrić, dr sc., Institut za radiologiju VMA, Crnotravska 17, 11000 Beograd.

**SPECIFIKACIJA KVALITETA TERAPIJSKOG SNOPA VISOKOENERGETSKIH
ELEKTRONA KOD SL 75-20 AKCELERATORA**

II deo: Izodozna merenja

**BEAM QUALITY SPECIFICATION OF HIGH ENERGY ELECTRON BEAMS
FROM SL 75-20 ACCELERATOR**

II-Isodose measurements

Andrić S.

Abstract – The isodose measurements are the most important data for dose distribution planning in radiotherapy. In this paper the measurements with RFA-3 field analyser at SL 75-20 accelerator are presented for different field sizes and electron energies. On the bases of this measurements different parameters for beam quality specification are pointed out. The parameters are tabulated for showing the difference among all measurement conditions; field sizes, energies and angle of electron cone positioning. There are also presented two different ways of isodose measurements (film and semiconductor) wich have to be taken into consideration.

UDC: 543.52

Key words: radiotherapy dosage, electrons

Profess. paper

Radiol. Jugosl. 21 (2) 183–187, 1987

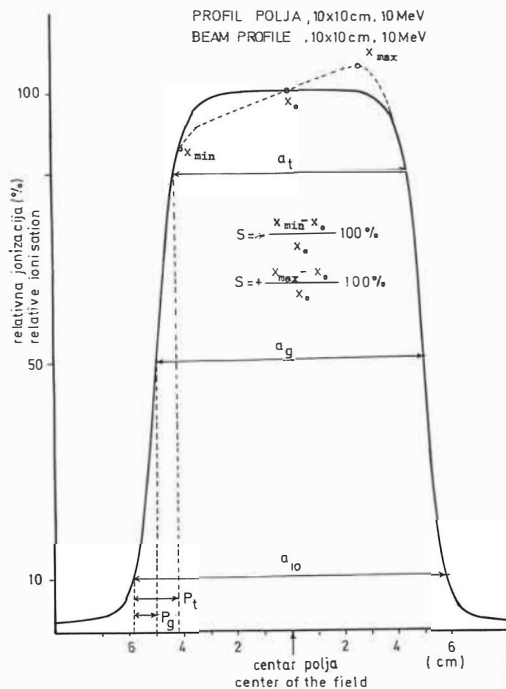
Uvod – Procentna dubinska doza je najznačajniji, ali nedovoljan, parametar kada je reč o savremenom planiranju zračenja u radioterapiji elektronima. Kod teorijskog tumačenja dubinske doze pomenuti su kolizioni i radijacioni procesi interakcije elektrona, koji su kao neelastični vid gubitka energije odgovorni za karakterističnu apsorpciju. Veoma specifičan način interakcije elektrona, naročito izražen kod nižih energija i materijala nižeg rednog broja, je elastično rasejavanje koje formira izrazitu razliku u distribuciji doze po centralnoj osi snopa i lateralnim ivicama (10). Iz tog razloga formira se karakteristična polusenka na dubini fantoma i lateralnim ivicama polja, koja je značajnija kod nižih energija elektrona (4).

Izodozna raspodela zavisi od istih parametara kao i dubinska doza, mada značajnu ulogu ima odnos otvora osnovnih dijafragmi kolimatora i veličine tubusa (9), kao i geometrija korišćenja zračnog snopa. Kod SL 75-20 akceleratora otvor unutrašnjih dijafragmi kolimatora se može podešavati prema otvoru tubusa, što utiče na izodoznu raspodelu na lateralnim ivicama. Što se

tiče geometrije korišćenja elektrona u radioterapiji značajno je naglasiti, da se ona najčešće razlikuje od geometrije merenja kada je tubus u potpunom kontaktu sa fantomom. U takvim slučajevima je potrebno koristiti odgovarajuće korekcije za nepravilnost anatomskih površina i anatomskih nehomogenosti (7).

Materijal i metode – Izvršena su merenja u vodenom fantomu automatskog analizatora polja, RFA-3, za referentni tubus 10×10 cm i 10 MeV SL 75-20 akceleratora. Na slici 1 je prikazan profil referentnog polja izmeren na dubini maksimuma (R_m), po osi koja se preseca sa centralnom osom snopa. Na slici 2 i 3 prikazana su izodozna merenja referentnog tubusa u upravnoj i transferzalnoj ravni, u geometriji kontakta tubusa sa fantomom i pod uglom od 20° .

Prikazano je komparativno izodozno merenje (izvršeno na Siemens betatronu za polje 8×6 cm i energiju 10 MeV) sa dozimetrijskim filmom (Gevaert N-51) u fantomu od pleksiglasa, koji je obraden na automatskom film denzitome-



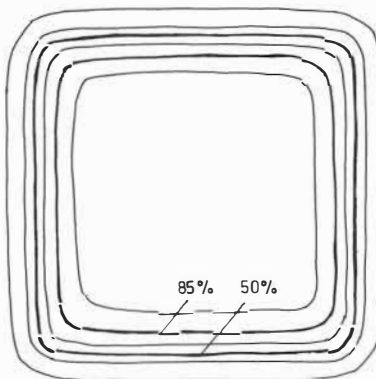
Slika 1 – Profil polja 10 × 10 cm, FKD 95 cm, meren u vodenom fantomu automatskog analizatora polja RFA-3, na dubini maksimuma za 10 MeV SL 75-20
 Fig. 1 – Beam profil measurement for 10 × 10 cm, SSD-95 cm, with RFA-3 at the depth of maximum for 10 MeV SL 75-20

tru postavljenim na kontrolnu konzolu RFA-3 (slika 4).

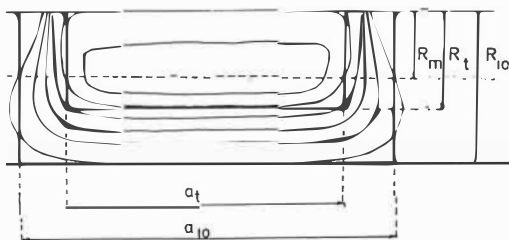
Izvršena su izodozna merenja za polje 6 × 6 cm, 10 × 10 cm i 20 × 20 cm i energije 5, 10 i 20 MeV SL 75-20 akceleratora (slika 5).

Diskusija – Profil polja je jednostavan eksperimentalni parametar kojim se definiše lateralno širenje snopa, tj. dimenzija zračnog polja, polusenka na dubini maksimuma i homogenost i simetričnost snopa. Dimenzije zračnog polja date su stranicom geometrijskog polja, a_g (širina profila u nivou 50 % relativne jonizacije), i stranicom terapijskog polja, a_t (širina profila u nivou 85 % relativne jonizacije). Lateralni pad doze izvan granice geometrijskog polja definiše se kao geometrijska polusenka, P_g (širina između 50 % i 10 % relativne jonizacije na dubini maksimuma), a lateralni pad doze izvan granica terapijskog polja definiše se kao terapijska polusenka, P_t (širina između 85 % i 10 % relativne jonizacije na dubini maksimuma). Obzirom na način nastanka elektrona i formiranja snopa u kolimacio-

- a) $0^\circ, 10 \times 10 \text{ cm}, 10 \text{ MeV}$, upravno na snop
 $0^\circ, 10 \times 10 \text{ cm}, 10 \text{ MeV}$, perpendicular to the beam



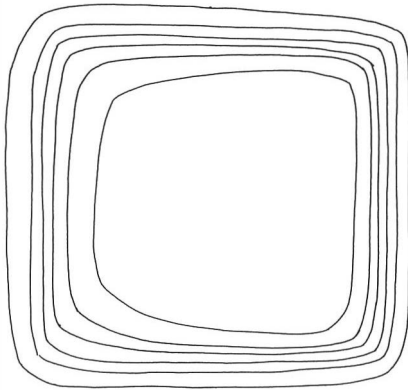
- b) $0^\circ, 10 \times 10 \text{ cm}, 10 \text{ MeV}$, u pravcu snopa
 $0^\circ, 10 \times 10 \text{ cm}, 10 \text{ MeV}$, at the beam direction



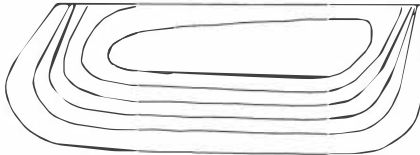
Slika 2 – Izodozna raspodela merena u transverzalnoj ravni i ravni pravca snopa za polje 10 × 10 cm, FKD-95 cm, merena u vodenom fantomu automatskog analizatora polja RFA-3
 Fig. 2 – Isodose distributions measured with RFA-3 in two plans for 10 × 10 cm, SSD-95 for 10 MeV SL 75-20

nom sistemu, u toku korišćenja akceleratora su moguće varijacije strujnih parametara koje mogu usloviti promene u izgledu profila u okviru a_t koje se izražavaju preko homogenosti (zaravlnosti) i simetričnosti profila polja (razlika maksimalnog i minimalnog odstupanja doze u okviru a_t od vrednosti u centru polja, x_0 , pri čemu je maksimalno tolerantno odstupanje $\pm 5\%$ i manje). Dozimetrijska verifikacija opisanih pojmova je veoma značajna sa aspekta planiranja terapije, a obzirom na mogućnost odstupanja mora biti praćena u okviru redovnih kontrola (8, 13). Jednostavna kontrolna merenja se mogu vršiti dozimetrijskim filmom postavljenim na referentnu dubinu maksimuma između ploča čvrstog fantoma, ili lateralnim pomicanjem komore u postupku

- a) 20°, 10x10cm, 10MeV, upravno na snop
 20°, 10x10cm, 10MeV, perpendicular to the beam



- b) 20°, 10x10cm, 10MeV, u pravcu snopa
 20°, 10x10cm, 10MeV, at the beam direction

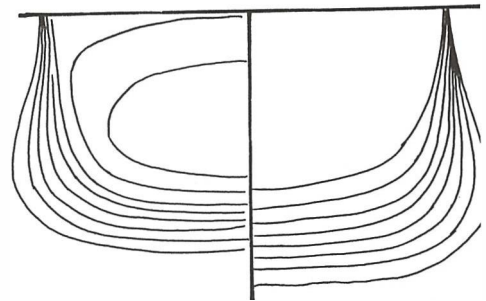


Slika 3 – Izodozna raspodela merena u transversalnoj ravni i ravni pravca snopa za tubus 10 x 10 cm pod uglom 20° u odnosu na površini fantoma

Fig. 3 – Isodose distributions measured with RFA-3 in two plans for 10 x 10 cm cone under 20° angle in relation to the phantom surface

merenja outputa (III deo). Izodozni presek polja u transversalnoj ravni definiše stvarnu veličinu geometrijskog i terapijskog polja na dubini maksimuma. Odnos terapijske i geometrijske

8 x 6 cm, 10 MeV, Siemens BTR



poluprovodnik, voda film, pleksiglas
 semiconductor, water film, plexiglass

Slika 4 – Izodozna raspodela merena na betatronu za polje 8 x 6 cm i energiju 10 MeV, sa filmom u čvrstom fantomu i u vodenom fantomu automatskog analizatora polja RFA-3

Fig. 4 – Isodose distributions measured in two different ways for 8 x 6 cm field size and 10 MeV electron energies from Siemens betatron

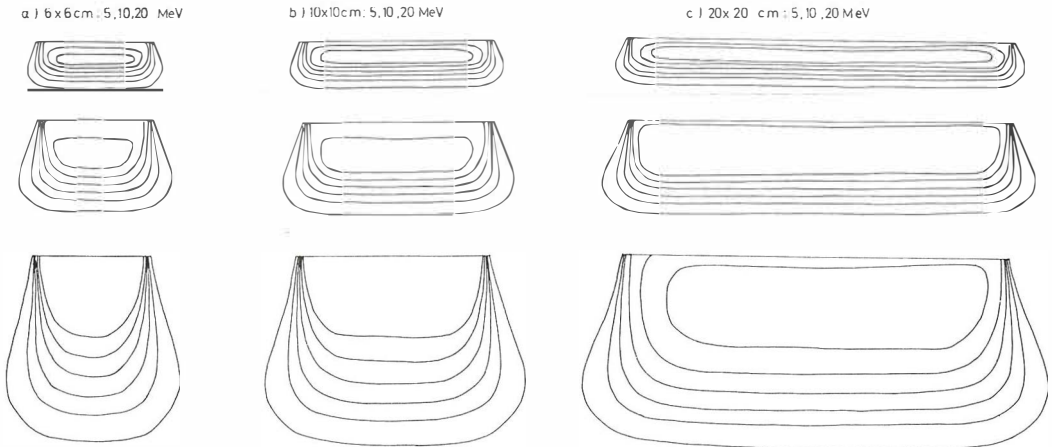
veličine polja predstavlja indeks uniformnosti koji treba da bude veći od 0.8 (11).

Analizom izodozne raspodele referentnog polja u pravcu centralne ose, a u cilju preciznijeg definisanja izodozne terapijske zone, koja treba da bude u okviru 85% izodoze, definisana je aproksimativna površina terapijske zone, $N_t = a_t R_t$, i aproksimativna izodozna površina, koja se poklapa sa površinom 10% izodoze, $N_i = a_{10} R_{10}$ (a i R parametri prikazani pri analizi dubinske doze i profila polja). Sve potrebne veličine za određivanje izodoznih parametara mogu se dobiti sa profila polja i dubinske doze što olakšava definisanje kvaliteta snopa u slučajevima poteškoća izodoznog merenja (dugo vreme anga-

	5 MeV			10 MeV			20 MeV			
	a	b	c	a	b (b)	c	a	b	c	
P_t	1.0	1.0	1.0	1.3	1.3	(2.0)	1.3	0.9	0.9	1.5
P_g	0.5	0.5	0.5	0.8	0.8	(1.1)	0.8	0.5	0.5	0.8
a_t	4.3	9.0	19.3	4.7	8.7	(8.2)	19.3	5.0	9.3	18.5
a_{50}	6.0	10.0	20.0	6.0	10.0	(10.7)	20.0	6.0	10.0	20.0
a_{10}	6.9	11.0	21.3	7.3	11.7	(12.5)	22.0	7.0	11.0	21.9
R_t	1.2	1.2	1.2	2.8	2.8	(2.8)	3.0	5.2	5.5	6.1
R_{10}	2.4	2.4	2.4	4.7	4.7	(4.7)	4.8	9.7	9.9	10.1
N_t	5.2	10.8	22.8	13.2	24.4	(23.)	57.9	26.0	51.2	112.9
N_i	16.6	24.6	51.1	34.3	55.0	(58.8)	105.6	67.9	108.9	221.2
I	0.31	0.44	0.45	0.38	0.44	(0.39)	0.55	0.38	0.47	0.51

Tabela 1 – Izodozni parametri za 6 x 6 cm, 10 x 10 cm i 20 x 20 cm veličine polja i energiju 5, 10 i 20 MeV. U zagradi su vrednosti za tubus pod uglom.

Table 1 – Isodose parameters for field sizes 6 x 6 cm, 10 x 10 cm and 20 x 20 cm and for energies, 5, 10 and 20 MeV. In parentheses are the values for angle condition.



Slika 5 – Izodozna raspodela merena u vodenom fantomu automatskog analizatora polja za 6×6 cm, 10×10 cm i 20×20 cm i energije 5, 10 i 20 MeV SL 75-20 akceleratora

Fig. 5 – Isodose measurements for RFA-3: 6×6 cm, 10×10 cm and 20×20 cm for, 5, 10, 20 MeV electron energies SL 75-20

žovanja akceleratora). Odnos površine terapijske zone N_t i izodozne površine N_i predstavlja izodozni indeks koji treba da bude veći od 0.5 (1). U tabeli 1 prikazani su relevantni izodozni parametri koji prate promenu u kvalitetu snopa promenom energije, veličine polja i geometrije merenja (vrednosti u zagradi odnose se na izodozno merenje referentnog tubusa pod uglom 20° u odnosu na fantom).

Za izodozna merenja u promenjenoj geometriji, koja imitira uslove zračenja pacijenata, veoma je podesno koristiti kalibrisan dozimetrijski film (3, 4), pomoću koga se u toku kratke ekspozicije dobija značajan podatak za zračno planiranje. Merenja sa filmom su indikativna ali je značajno znati korelaciju sa merenjem u vodenom fantomu da bi se mogla primeniti u preciznom planiranju (slika 4).

Zaključak – Osnovna prednost elektronske nad X i gama zračnom terapijom je u specifičnoj apsorpciji elektrona: konačnom dometu i specifičnom izodoznom obliku koji omogućava lokalizovano ozračivanje određene regije i nagli pad doze iza nje. U cilju sprovođenja zračne terapije elektronima neophodno je izodozno planiranje u transverzalnem preseku pacijenta (korišćenjem CT snimaka), koje je omogućeno izodoznom dozimetrijskom verifikacijom pod uslovima zračenja koji se primenjuju u praksi (uz odgovarajuće korekcije za tkivne i anatomske nehomogenosti koje nisu ovde prikazane). Obzirom na

veliki broj kombinacija veličine polja i energije kod radioterapijskih akceleratora, izodozna merenja u vodenim fantomima nisu uvek praktično izvodljiva (frekvencija u radu sa pacijentima), pa se analizom parametara profila polja i dubinske doze (jednostavniji eksperimentalni postupak) često mogu dobiti očekivane izodozne promene. U tom smislu je značajna definicija izodoznog indeksa koji indikativno ukazuje na izodozne promene pod promenjenim uslovima zračenja. Zbog mogućih fluktuacija u toku korišćenja akceleratora, obavezna je redovna kontrola profila polja, koja se obavlja paralelno sa kontrolom energije (I deo), obavezna je posle svake tehničke intervencije na akceleratoru.

Sažetak

U radu su prikazana izodozna merenja izvršena na SL 75-20 linearnom akceleratoru sa RFA-3 automatskim analizatorom polja, za razne veličine polja i energije elektrona. Na osnovu izodoznog merenja referentnog polja opisani su parametri koji se konvencionalno koriste za specifikaciju kvaliteta snopa i data je definicija izodoznog indeksa. Takođe su prikazana izodozna merenja u položaju referentnog tubusa pod uglom u odnosu na fantom. U zaključku je istaknut značaj i potreba izodoznog merenja, uz odgovarajući dozimetrijski postupak, kod planiranja radioterapije.

Literatura

1. Andrić S.: Izodozne karakteristike visokoenergetskih elektrona u tkivo-ekvivalentnom materijalu. Doktorska disertacija. Elektrotehnički fakultet, Beograd, 1986.

2. Brahme A., Svenson H.: Depth Absorbed Dose Distributions for Electron. Phys. Med. Biol. 21: 304–322, 1976.

3. Dutrex J., Dutrex A.: Film Dosimetry of High Energy Electrons. Ann. of New York Acad. of Sci. Ed. Laughlín, 1969 (33–43).

4. Dutrex A.: Clinical Dosimetry of Electron Beams. 14th Int. Congr. of Radiol. Rio de Janeiro, 1977.

5. Goede M. R., Gooden D. S., Ellis R. G., Brickner T. J.: A Versatile Electron Collimation System to be used with Electron Cones Supplied with Varian's Clinac 18. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 2: 791–796, 1977.

6. Lerch P., Hoang H. T.: Determination of the Isodose in Water of High Energy Electron Beams. Symp. on High Energy El.: Montreux (Switzerland) Ed. A. Zuppinger and G. Poreti. Springer Verlag, 1965 (92–95).

7. Khan. F. M.: The Physics of Radiation Therapy. Williams and Wilkins, Baltimore, London, 1984 (299–348).

8. Marbach J., Almond P.: Optimisation of Field Flatness and Depth Dose for Therapy Electron Beams. Phys. Med. Biol. 26 (3) 435–443, 1981.

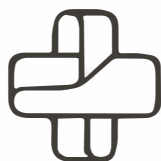
9. Millar I. C.: Electron Beam Collimation in the SL 75-20 linear accelerator. Medicamundi 24 (2) 75–81, 1979.

10. Nahum A.: The Computation of Dose Distribution in Electron Beam Radiotherapy. Ed. Alan E. Nahum. Umea University, 1985 (27–71).

11. Svensson H.: Dosimetric Measurements at the Nordic Medical Accelerators: Absorbed Dose Measurements. Acta Rad. Ther. Phys. Biol. 10 (6) 631*–654, 1971.

12. Von Arx A.: Continuous or Periodical Control of Field Homogeneity. Symp. on High Energy El. Montreux (Switzerland). Ed. A. Zuppinger and G. Poreti. Springer Verlag, 1965 (85–88).

Adresa autora: Svetlana Andrić, dr sci., Institut za radiologiju VMA, Crnotravska 17, Beograd.



TOSAMA

Proizvaja in nudi kvalitetne izdelke:

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

Za primenu

in vitro i in vivo

u nuklearnoj medicini:

Radioimunoloski testovi

precizni - jednostavni - brzi

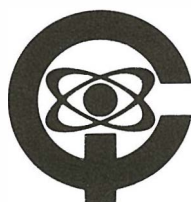
FSH - RIA	za odredjivanje hormona koji stimulisu hormone
LH - RIA	za odredjivanje luteinizirajućeg hormona
Prolactin - RIA	za odredjivanje luteotropnih hormona
Digoxin - RIA	za odredjivanje srčanog glikozida digoksina
Insulin - RIA	za odredjivanje imunoreaktivnog inzulina

Radiofarmaceutike

pouzdana - specifične - vrlo ciste

99mTc-, 113mIn- i 132I-generatori i instrumenti za markiranje za preparaciju lekova

131I-kapsule i rastvori za terapiju i dijagnozu



isocommerz

VE Außen- und Binnenhandelsbetrieb Robert-Rössle-Straße 10
Berlin DDR 1115 Deutsche Demokratische Republik

**SPECIFIKACIJA KVALITETA TERAPIJSKOG SNOPA VISOKOENERGETSKIH
ELEKTRONA KOD SL 75-20 AKCELERATORA
III deo: Output merenja**

**BEAM QUALITY SPECIFICATION OF HIGH ENERGY ELECTRON BEAMS
FROM SL 75-20 ACCELERATOR**

III – Output measurements

Andrić S.

Abstract – Output measurements, for all field sizes and electron energies of SL 75-20 accelerator, have been performed with Farmer 0.6 ccm Ionisation chamber. All correction and conversion factors are explained as well as new dosimetric concept with planparallel chamber. There was pointed out the great importance of method choice, and reproducibility of dosimetric measurements with regular use of correction, and obligations for routine controls.

UDC: 543.52

Key words: radiotherapy dosage, electrons

Profess. paper

Radiol. jugosl.: 21 (2) 189–193, 1987

Uvod – Output kod akceleratorskih uređaja nema konvencionalni značaj brzine doze već se odnosi na korelaciju monitorskih jedinica i absorbovane doze. Merenje absorbovane doze u kliničkoj dozimetriji vrši se kalibrisanim jonizacionim komorama koje omogućavaju, za razliku od ostalih metoda (hemijska dozimetrija, kalorimetrija, TL dozimetrija) reproduktivnu geometriju i brzu obradu podataka, što je neobično značajno u merenju velikog mnoštva podataka (svi tubusi i energije akceleratora), praćenom oscilacijama u toku korišćenja akceleratora.

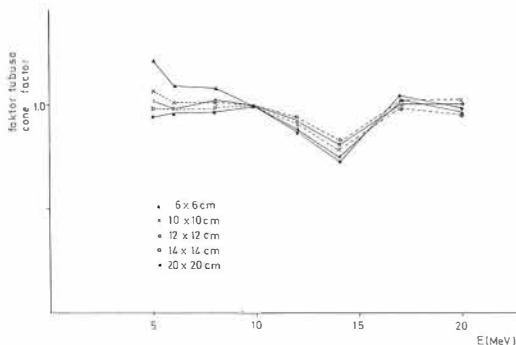
Materijal i metode rada – Output merenja kod akceleratora SL 75-20 vršena su Farmer ci-

lindričnom 0,6 ccm jonizacionom komorom na dubini maksimuma u fantomu od pleksiglasa. U tabeli 1 je dat prikaz srednje vrednosti 5 merenja ($\pm 3\%$) za referentno polje 10×10 cm i ostale tubuse. Na slici 1 prikazano je odstupanje outputa u odnosu na tubus 10×10 cm, praćeno u periodu od godinu dana.

Cilindrična, Farmer jonizaciona komora posebno je konstruisana za potrebe kliničke dozimetrije u velikom energetskom opsegu (40–180 kV; 2–8 MeV x zračenja i gama zračenja kobalta). Predstavlja sekundarni standard koji se koristi u dozimetriji elektrona uz odgovarajuće faktore korekcije. Komora je kalibrisana u Nuclear Enterprises Calibration Center, a permanentna kon-

opseg range	E:	5 MeV	6 MeV	8 MeV	10 MeV	12 MeV	14MeV	17 MeV	20 MeV
	R_m :	1 cm	1 cm	1,5 cm	2 cm	2,5 cm	2,5 cm	3 cm	3 cm
	CF:	0.944	0.940	0.937	0.924	0.917	0.910	0.894	0.882
6 × 6 cm		108.9	101.5	101.8	99.7	92.0	88.7	88.2	85.4
10 × 10 cm		108.0	99.5	100.0	99.9	99.9	97.7	99.6	99.6
12 × 12 cm		104.1	97.8	95.7	97.5	100.6	104.4	100.9	102.9
14 × 14 cm		107.6	102.3	98.0	100.0	103.8	111.4	107.2	109.3
20 × 20 cm		105.9	103.7	96.3	98.5	104.3	114.5	111.8	111.9

Tabela 1 – Srednja vrednost 5 merenja outputa za razne veličine polja i energije SL 75-20 akceleratora. CF = kC_E
Table 1 – Output measurements for different field sizes and energies of SL 75-20 accelerator. CF = $K C_E$



Slika 1 – Odstupanja u merenju outputa za razne veličine polja i energije SL 75-20, izražena preko faktora u odnosu na referentni tubus 10 × 10 cm i praćena u periodu 1984. – 1985. godine

Fig. 1 – Output factor variations for different field sizes and energies in relation to 10 × 10 cm referent cone during 1984–1985

trola pouzdanosti kalibracionog faktora vrši se prema ⁹⁰Sr standardu, koji je sastavni deo kompletnog dozimetra (2).

Absorbovana doza na referentnoj dubini fantoma za zadati broj monitorskih impulsa određuje se prema izrazu:

$$D = M k C_E p b \tag{1}$$

M je čitanje instrumenta korigovano za pritisak i temperaturu $(273.2 + t)/293.2 \times 1013/P$, rekombinaciju jona i polarizacioni efekat. Efektivna merna tačka određena je faktorom radijalnog pomeranja 3/4 radijusa od površine komore (3, 5, 7), k je kalibracioni faktor komore (1.042); C_E je konverzioni faktor za absorbovanu dozu u vodi. Bazira se na ekvivalentnosti zida komore sa vazduhom, dat je u literaturi na osnovu teoretskih i eksperimentalnih studija (3, 5, 7, 9, 10, 16). U radu je korišćen C_E konverzioni faktor prema ICRU-21 (7); p – je faktor perturbacije elektrona koji uključuje razliku u pomoći zaustavljanja i rasejavanja elektrona unutar komore i materijala fantoma. Efekat je značajan kod elektrona nižih energija gde dominantni proces rasejavanja povećava jonizacionu struju unutar vazdušne šupljine komore. Faktor se može izračunati prema radijusu komore, r, i energiji elektrona na dubini fantoma, E_z:

$$p = \frac{1}{J_p/J} \tag{2}$$

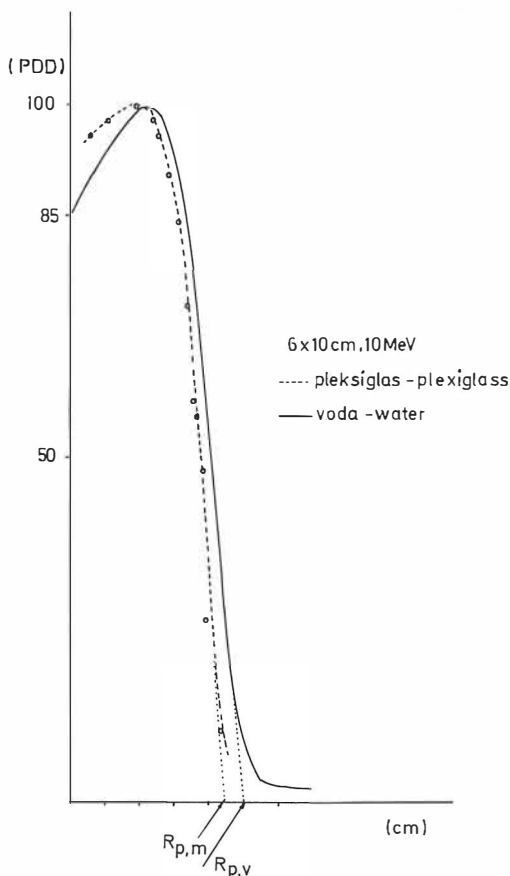
$$J_p/J = 1 + (2/5) \frac{C r^{1/2}}{\pi} \tag{3}$$

$$c = 1.096 \frac{E_z + 0.511}{E_z (E_z + 1.022)} \tag{4}$$

b je faktor fantoma koji se može odrediti iz odnosa ekstrapolisanog dometa za vodu i odgovarajući materijal fantoma (15).

$$b = \frac{R_{p,v}}{R_{p,m}} = \frac{\rho_m}{\rho_v} \times \frac{(Z/A)_{eff,m}}{(Z/A)_{eff,v}} \tag{5}$$

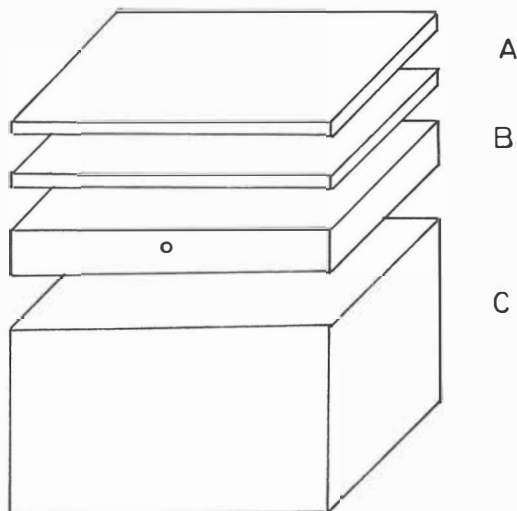
Izraz važi za (Z/A)_{eff} manje od 4 i energije elektrona do 15 MeV. Z, A su redni broj i atomska težina materijala, a ρ (gr/cm³) gustina materijala. Na slici 2 je prikazana dubinska doza za tubus 6 × 10 cm merena sa RFA-3 u vodi za 10 MeV elektrone SL 75-20 akceleratora i Farmer komo-



Slika 2 – Dubinske doze merene za polje 6 × 10 cm i energiju 10 MeV u vodi i pleksiglasu radi određivanja faktora čvrstog (pleksiglas) fantoma prema izrazu 5
Fig. 2 – Depth dose measured for 6 × 10 cm cone and 10 MeV electron energy from SL 75-20 for fantom factor determination

rom u fantomu od pleksiglasa, na osnovu koje je $b = 1.11$. Potrebno je naglasiti da još uvek ne postoji idealna komora za dozimetriju elektrona koja bi anulirala faktore korekcije koji potiču iz kompleksnih interakcija elektrona: radijacionih efekata pri kojima se daljom interakcijom formiraju novi elektroni, brza promena energije sa dubinom (2 MeV/cm), efekti polarizacije, rekombinacije, itd. Prema novim preporukama NACP i AAPM (3, 15) planparalelna jonizaciona komora je u potpunosti potisnula cilindričnu komoru u dozimetriji elektrona energija ispod 15 MeV. Specifičnom konstrukcijom komore eliminisan je uticaj faktora radijalnog pomeraja kao i faktora perturbacije, i primenjen nov koncept određivanja absorbovane doze, koji bazira na zameni C_E konverzionog faktora sa relativnom moći zastavljanja elektrona, a kalibracioni faktor k zamenjen je kerma kalibracionim faktorom (3, 9, 12, 13, 14, 15). Prema novim HPA (5) preporukama, kerma kalibracioni faktor se primenjuje i kod cilindrične jonizacione komore.

Svi literaturni podaci faktora konverzije i merenja distribucije doze dati su za vodu, materijal koji po elementarnom sastavu, Z_{eff} i absorpcijskim koeficijentima najviše odgovara tkivu. U slučaju merenja outputa, pozicioniranje komore u vodi teže se postiže, pa se preporučuje primena čvrstih fantoma sličnih osobina. U tabeli 2 su date osnovne karakteristike preporučenih materijala za izradu fantoma (4, 6, 7) a na slici 3 je dat šematski izgled konstrukcije fantoma. Dimenzije fantoma treba da zadovolje uslove optimalne apsorpcije $30 \times 30 \times h$, $h = 1 + E/2$ (cm) (5). Fantom se sastoji od tri dela: A – ploče različitih debljina, čijom kombinacijom se postiže referentna dubina, R_m (obzirom da dubinska doza zavisi od veličine polja, položaj R_m može varirati, pa se preporučuje opseg A dimenzije) (7); B – sadrži



Slika 3 – Šematski izgled čvrstog fantoma za merenje outputa elektrona

Fig. 3 – Design of the solid phantom for output measurements

otvor dimenzije komore, a C je deo za unazad rasuto zračenje.

Diskusija – Korelacija monitorskih jedinica i absorbovane doze merene na dubini maksimuma zavisi od mnogih faktora vezanih za kompleksan način formiranja terapijskog snopa, sa jedne strane i za izbor metode merenja i interpretacije rezultata sa druge strane. Formiranje snopa je pod višestrukim uticajem strujnih parametara, emisione katode, transmisione komore, itd. kao i pod uticajem kolimacionog sistema koji se naročito ogleda u zavisnosti outputa od veličine polja. Mada kod većine akceleratorskih uređaja postoji tehnička mogućnost podešavanja težine monitorskih jedinica, zavisnost od veličine polja potiče od promenjenih geometrijskih uslova za formiranje sekundarnih elektrona sa osnovnog kolimatora i ivica tubusa. Iz tog razloga ne postoji generalno pravilo (kao kod X-zračenja) zavisnosti outputa od veličine polja, već se vrši redovno merenje kod svih postojećih uslova zračenja. Ovo podrazumeva i merenje modifikovanih veličina polja, koja se često primenjuju u radioterapiji.

U većini međunarodnih protokola za dozimetriju elektrona preporučuje se svakodnevna kontrola outputa koja se obično vrši za referentno odabrani tubus. Na taj način se dobija uvid u stabilnost rada mašine i reproduktivnost doze

materijal material	hem. sastav chem. compos.	(gr/cm ³)	(Z/A) _{eff}	b
voda water	H ₂ O	1.00	0.555	1.000
polistir. polystyr.	C ₈ H ₈	1.05	0.538	1.018
perspeks perspex	C ₅ H ₈ O ₂	1.18	0.540	1.148

Tabela 2 – Osnovne karakteristike preporučenih materijala za izradu fantoma (6, 7)

Table 2 – The basic characteristics for recommended phantom materials (6, 7)

zračenja. Što se tiče izbora metode merenja, prednosti planparalelne nad cilindričnom komorom se kod nas još uvek ne koriste, uglavnom zbog specifičnog postupka kalibracije komore.

Zaključak – Potrebno je naglasiti značaj eksperimentalne metode, kod određivanja relativne distribucije doze i absolutne vrednosti absorbovane doze, merene na dubini maksimuma, kao osnovnog oslonca i metode izbora u radioterapijskom planiranju zračenja. U tom smislu treba istaći, da od pravilnog izbora metode merenja i sprovođenja dozimetrijskog postupka u najvećoj meri zavisi radioterapijski ishod. Merenje outputa obavezno je za sve uslove zračenja koji se koriste u radioterapijske svrhe, jer ne postoji generalno pravilo kojim bi se mogla transformisati vrednost outputa jednog polja u drugo, kao i zbog fluktuacija akceleratora u toku korišćenja.

uslovi condit.	energija energy	profil polja beam profile	output
vel. polja field size	PDD	izodoza isodose	referentno reference
fantom phantom	voda water	voda water	
	čvrst solid	čvrst solid	čvrst solid
	čvrst solid	čvrst solid	čvrst solid
dubina depth	R_m/R_{50}	R_m R_m R_m	R_m
učestalost frequency	mesečno monthly	mesečno monthly	nedeljno weekly
tolerancija toleration	$< \pm 0.5 \text{ MeV}$	$< \pm 5 \%$	$< \pm 5 \%$
Napomena: Jonizaciona komora mora redovno biti kontrolisana u ^{90}Sr standardnu; podvrgnuta povremenom postupku interkomparacije sa ostalim komorama i redovnom postupku kalibracije u ovlašćenoj ustanovi.			
Notice: Ionisation chamber have to be both regularly controled with radioactive standard ^{90}Sr and intercompared with other available chambers. Recalibration of the chamber's factor have to be done in specialised laboratory.			

Tabela 3 – Predlog za primenu postupka periodične dozimetrijske kontrole kvaliteta terapijskog snopa akceleratora

Table 3 – Proposal for beam quality periodical dosimetric controle

Metode merenja opisanih parametara, koji se koriste za specifikaciju kvaliteta terapijskog snopa, vezane su za izbor dozimetrijske opreme. Minimum odgovarajuće opreme, koji je potreban da zadovolji sve dozimetrijske vidove kalibracije je: dve jonizacione komore (obavezna interkomparacija) uz odgovarajući čvrsti fantom, automatski analizator polja sa vodenim fantomom (tipa RFA-3) i film denzitometar.

Predlog periodične dozimetrijske kontrole kvaliteta terapijskog snopa dat je u tabeli 3.

Sažetak

Primena relativnih merenja distribucije doze po osi i u ravni snopa (I i II deo) moguća je tek posle merenja i izračunavanja absolutne vrednosti absorbovane doze u fantomu. U radu je prikazan postupak korišćenja cilindrične i planparalelne jonizacione komore, uz odgovarajuće faktore korekcije i konverzije, i izbor tkivu ekvivalentnog fantoma od čvrstog materijala prilikom merenja outputa akceleratora (korelacija monitorskih jedinica i absorbovane doze). Izvršeno je merenje outputa za tubus $10 \times 10 \text{ cm}$ i sve energije SL 75-20 akceleratora sa kalibrisanom Farmer jonizacionom komorom na dubini maksimuma za svaku energiju u fantomu od pleksiglasa.

Dat je predlog periodične dozimetrijske kontrole akceleratora, koji podrazumeva merenje svih parametara koji se koriste za specifikaciju kvaliteta elektronskog snopa, uz odgovarajući izbor dozimetrijske opreme, uz obavezu kalibracionih kontrola.

Literatura

- Arndt J.: Control Programe for Accelerators (Photon and Electron Beams). Post Grad. Dosim. Course for Cl. Phys. Stockholm, 1977
- Aird E. G., Farmer F. T.: The Design of a Thimble Chamber for the Farmer Dosimeter. Phys. Med. Biol. 17 (2) 169–174, 1972.
- Almond P. R., Svensson H.: Ionisation Chamber Dosimetry for Photon and Electron Beams: Theoretical Considerations. Acta Rad. Ther. Phys. Biol. 16 (2) 177–186, 1977.
- AAPM (American Association of Physics in Medicine): A Protocol for Determination of Absorbed Dose from High Energy Photon and Electron Beams. Task Group 21. Med. Phys. 10 (6) 741–771, 1983.
- Code of Practice for Electron Beam Dosimetry in Radiotherapy. Working Party of HPA. Phys. Med. Biol. 30 (11) 1169–1194, 1985.
- HPA (The Hospital Physics Association): Phantom Materials for Photon and Electrons. Scientific Report series 20, 2–28, 1977.
- ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) Radiation Dosimetry; Electron with Initial Energies Between 1 and 50 MeV. Report 21. Washington D. C., 1972.

8. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements): Dose specification for Reporting External Beam Therapy with Photons and Electrons. Report 29. Washington D. C., 1978.

9. Johansson K. A.: Studies of Different Methods of Absorbed Dose Determination and Dosimetric Inter-comparison at the Nordic Radiotherapy Centres. Thesis, Göteborg, 1982.

10. Kartha M., McDonald J. C. F.: Dose Conversion Factors for use with Ionisation Dosimeters for 6 to 35 MeV. Electron Beams. Br. J. Radiol. 43, 549–553, 1970.

11. Massey J. B.: Manual of Dosimetry in Radiotherapy. IAEA (International Atomic Energy Agency) Tech. Rep. No 110, Vienna, 1970.

12. Morris W. T., Owen B.: An Ionisation Chamber for Therapy Level Dosimetry of Electron Beams. Phys. Med. Biol. 20 (5) 718–727, 1975.

13. Mattsson L. O., Johansson K. A., Svensson H.: Calibration and use of Planparallel Ionisation Chamber for Determination of Absorbed Dose in Electron Beams. Acta Rad. Oncol 20, 385–399, 1981.

14. Nahum A., Svensson H.: The new Nordic Dosimetry Recommendations for External Beams Therapy. 15th Intern. Congr. of Radiol., Brussels, 1981.

15. NACP (Nordic Association of Clinical Physics): Electron Beams with Mean Energies at Phantom Surface Below 15 MeV. Acta Rad. Oncol. 20, 402–415, 1981.

16. Shiragai A.: A Proposal Concerning the Absorbed Dose Conversion Factor. Phys. Med. Biol. 23 (2) 245–252, 1978.

Adresa autora: Svetlana Andrić dr sci., Institut za radiologiju VMA, Crnotravska 17, 11000 Beograd.

EUROPEAN SCHOOL OF ONCOLOGY

u suradnji sa

ONKOLOŠKIM INSTITUTOM U LJUBLJANI

prireduje kurs
pod naslovom

PRINCIPLES AND PRACTICE OF RADIOTHERAPY

(principi i praksa radioterapije)

Theme: Radiotherapy 1987: Achievements and limits to progress. External Beam Irradiation: Physical basis and new developments. Interstitial and intra-cavitary radiotherapy: physical consideration. Radiobiology relevant to clinical practice including hyperthermia, sensitizers, fractionation and combined chemo-therapy. Management 1: Breast and lung tumors. Management 2: head and neck and gynaecological cancer. Management 3: pediatric tumors, lymphomas and testicular cancer. Management 4: genito-urinary and rectal cancer, central nervous system.

Fakulteta: M. J. Peckham, London. J-C Horiot, Dijon. E. van der Schueran, Leuven. J. Yarnold, London. D. Spooner, Birmingham. A. Dutreix, Paris. J. Overgaard, Aarhus.

Kurs će se održati od 26. do 29. oktobra 1987. godine na Onkološkom institutu u Ljubljani. Predavanja i diskusija će se održati na engleskom jeziku.

Ovaj kurs je podesan u prvom redu za specijalizante i specijaliste radioterapeute, a i za ostale stručnjake s područja onkologije kao hirurge, interniste i druge.

Informacije:

Mira Klemenčič, Onkološki inštitut, Vrazov trg 4, 61000 Ljubljana.
Telefon: (061) 327-955

Za potrebe medicinskih snimanja proizvodimo:

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

Za potrebe fotomikrografiranja:

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

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

Za potrebe fotolaboratorija:

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

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

fotokemika®

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



MEDICINSKI FAKULTET SPLIT,
KBC FIRULE, INTERNA KLINIKA

**ZAJEDNIČKI NAZIVNIK LOŠIH RECENZIJ
I PSEUDOZNANOSTI**

THE COMMON DENOMINATOR OF POOR
REVIEWS AND PSEUDOSCIENCE

Rumboldt Z.*

UDC: 61:001.92:050.1

Key words: science, medicine, periodicals, publishing

Review paper

Radiol. lugosl. 21 (2) 195–199, 1987

Non multa sed multum

Dobar biomedicinski časopis ima širok krug čitalaca, što osigurava zanimljivošću i aktualnošću objavljenih tekstova, za čiju kvalitetu jamči u prvom redu znalačka i objektivna recenzija primljenih rukopisa. Riječ recenzija latinskog je porijekla (od recensare – pažljivo pregledati, prikazati) i označava pismeni prikaz i kritičku ocjenu određenog djela. Podsjetimo se da riječ »kritički« dolazi od grčke riječi krino (lučim, sudim, biram); radi se dakle o analitičkom, trijeznom i što objektivnijem ocjenjivanju djela u pitanju. Među osnovne zadatke recenzenta idu ocjena izvornosti (originalnosti) i znanstvene prihvatljivosti (vjerodostojnosti, validnosti) razmatranog rukopisa te provjera navođenja referencija iz literature (relevantnost, recentnost, adekvatnost). Ne treba dakako zanemariti ni jezične osobine rukopisa. Kao podsjetnik mogu poslužiti ova pitanja na koja bi recenzent trebao odgovoriti:

1. Da li rad donosi nove, izvorne poruke? Novost se naravno procjenjuje po svjetskim, a tek izuzetno po lokalnim mjerilima. Znanost je naime univerzalna i mogla bi se definirati kao zajedničko, koherentno, organizirano i sistematizirano znanje ljudskog roda.

2. Je li sadržaj djela značajan (relevantan)? Drugim riječima, valja procijeniti kakva je važnost poruke za većinu potencijalnih čitalaca i čemu dobiveni podaci služe (npr. razumijevanje patofiziološkog mehanizma, praktična primjenjivost rezultata).

3. Je li razina prikaza prihvatljiva? Pritom treba razmotriti nekoliko osobina, od kojih su bar četiri nezaobilazne: znanstvena prihvatljivost (npr. adekvatnost primijenjenih metoda i mjerenja, sukladnost rezultata i rasprave, ispravnost zaključivanja, primjereno citiranje literature**); dokumentacijska prihvatljivost (kvaliteta tablica i slika, prikladnost statističke obrade, ispravno navođenje referencija); jezična prihvatljivost (npr. razumljivost teksta, ispravnost terminologije, stilska i ortografska dotjeranost) te formalna prihvatljivost (npr. da li naslov odgovara sadržaju, je li rukopis sastavljen prema propozicijama časopisa, sadrži li sve potrebne dijelove).

* Preuzeto iz časopisa Medicina 22: 19–24, 1986, dozvolom autora i Uredničkog odbora.

** Osim neizbježnih angloameričkih radova naši autori nažalost u pravi još citiraju sebe i svoje pretpostavljene, dok ostatak jugoslavenske stručne i znanstvene publicistike mahom ignoriraju.

Uredništvo »Liječničkog vjesnika« šalje recenzentu uz rukopis i uputu o radu recenzenta ovakvog sadržaja:

»Uredništvo će Vam biti zahvalno ako se prihvatite recenzije i vratite rukopis za 2 tjedna. Ako ne možete recenzirati priloženi rad, molimo Vas da rukopis vratite odmah i da nam pomognete predlaganjem drugog, mjerodavnog recenzenta. Ako smatrate da bi osim Vas trebalo konzultirati još nekog recenzenta (multidisciplinarna ili granična tema), navedite to u recenziji i predložite odgovarajućeg stručnjaka.

Recenzentski posao je vrlo odgovoran i delikatan, jer se na njemu najčešće osniva odluka Uredništva i sudbina rada. Recenzenti svojim sugestijama i ocjenama doprinose poboljšanju kvalitete našeg časopisa. Prema odluci Savjeta Liječničkog vjesnika, recenzent ostaje nepoznat autoru i obratno.

Ako ocijenite da rad ne treba objaviti u Liječničkom vjesniku, molimo Vas da navedete sve argumente zbog kojih rad zaslužuje negativnu ocjenu. Negativno ocijenjene radove, prema ustaljenom postupku, zajedno s recenzijom (dakako anonimnom), upućujemo na ocjenu još jednom recenzentu, što nikako ne valja shvatiti kao izraz nepovjerenja prema prvom recenzentu.

Molimo Vas da uzmete u obzir da radove upućuju i vrlo mladi autori, koji žele prvi put objaviti svoja zapažanja u Liječničkom vjesniku, te da im treba sugestijama pomoći ukoliko je njihov rad neprikladan u formalnom smislu, a sadržava inače vrijedna opažanja i poruke.

Od recenzenta očekujemo da odgovori na pitanja iz obrasca, te da utvrdi da li se autor držao uputa o izradi rada koje objavljujemo u svakom broju Liječničkog vjesnika, da provjeri da li su iznesene tvrdnje i misli vjerodostojne. Nadalje valja procijeniti metodologiju i dokumentaciju te upozoriti redakciju na eventualne propuste, pogotovo u zaključcima.

Recenzenti se ne treba upuštati u lektorski ili korektorski posao, premda nije naodmet ako upozori i na greške takve prirode. Posebno Vas molimo da obratite pažnju: da li je naslov rada jasan i sažet i da li odgovara sadržaju, da li sažetak prikazuje bitne rezultate rada, da li autor citira najnoviju literaturu, da li spominje domaće autore, koji su o istoj temi pisali u domaćim časopisima ili Liječničkom vjesniku (treba se koristiti bibliografijom Liječničkog vjesnika 1877–1977), da li autor izostavlja one autore koji se ne slažu s njegovim mišljenjima, da li navodi tude misli bez citiranja, jesu li literaturni podaci točni i nema li propusta. Potrebno je provjeriti dostupne reference. Isto tako treba ocijeniti da li su slike, tablice i grafikoni informativni i nužni, da se u tablicama ne ponavlja ono što je rečeno u tekstu. Da li su svi ti prilozi prikladni za reprodukciju? Potrebno je provjeriti da u tablicama nema nejasnih kratica, da se brojčani podaci u tablicama slažu s tekstom, da nema pogrešaka.

Ako recenzent smatra da rad zavređuje osvrt ili da ga može nadopuniti svojim osvrtom (podacima iz literature i vlastitim iskustvima), dogovoriti će se s urednikom da se takav osvrt objavi u istom broju s priloženim radom.

Na obrascu za ocjenu »Liječnički vjesnik« traži od recenzenta ne samo kratku ocjenu (prihvatiti bez izmjena, prihvatiti nakon izmjena, prije prihvaćanja znatno preraditi, odbiti), već i kategorizaciju članka (izvorni znanstveni članak, prethodno priopćenje, pregledni

A) Ocjena izvornih radova

Znanstvena informacija je

1. nova, vrlo važna
2. potvrđna, vrlo važna
3. nova, manje važna
4. potvrđna, manje važna
5. od manje vrijednosti

Znanstvena validnost je

1. besprijekorna
2. slaba u pojedinim dijelovima (komentirati!)
3. loša (komentirati!)

B) Ocjena preglednih i stručnih radova

1. prikazuju se nova, značajna dostignuća
2. navodi su točni
3. očekivani je odjek širok
4. sadržaj je zastario
5. navodi su netočni (komentirati!)
6. nedostaju važni podaci
7. očekivani je odjek ograničen

C) Konačni zaključak

1. prihvatiti bez izmjena
2. prihvatiti nakon određenih izmjena
3. ponovo ocijeniti nakon većih izmjena
4. odbiti

Tablica 1 – Ocjena rukopisa za »Annals of Internal Medicine«

članak, stručni članak, izlaganje sa znanstvenog skupa) te preporuku za objavljivanje u određenoj rubrici (npr. uvodnik, klinička zapažanja, lijekovi i metode, osvrti, pregledi).

Na obrascu za ocjenu rukopisa uredništvo »Annals of Internal Medicine« traži od recenzenta da decidirano odgovori na niz pitanja zaokruživanjem brojeva pred odgovarajućom tvrdnjom (tablica 1).

U znanstvenim i u stručnim časopisima objavljuju se, znači, nekoliko vrsta članaka. Obično se razvrstavaju (kategoriziraju) u pet skupina:

1. izvorni znanstveni članci,
2. prethodna priopćenja,
3. pregledni članci,
4. izlaganja sa znanstvenih skupova,
5. stručni članci.

Ostali prilozima koje časopisi objavljuju (npr. dopisi čitalaca, osvrti, prikazi, vijesti) posebno se ne kategoriziraju, već samo raspoređuju po odgovarajućim rubrikama.

Znanstvenim djelima se mogu smatrati samo izvorni znanstveni i pregledni znanstveni članci, a u pravilu i naručena predavanja za izlaganja na znanstvenim skupovima. Naime, da bi se neko djelo moglo proglasiti znanstvenim, ono mora biti originalno, tj. donositi izvorne podatke (u slučaju preglednog znanstvenog članka to su originalni pristupi problematici, nove hipoteze i otvaranje perspektiva za nova istraživanja) i pružiti mogućnost provjere rezultata (jasno navođenje upotrijebljenih metoda i dobivenih podataka). Da ponovim drugim riječima već spomenuto, osobine dobrog članka prokazuju se i sadržajem i oblikom. Sadržajne odlike kvalitetnog znanstvenog rada su dobra hipoteza, prihvatljiva metodika, pravilno rasuđivanje te navođenje adekvatnih referencija. Formal-

ne odlike su u prvom redu sažetost i koherentnost teksta, ali ne treba zaboraviti ni na svrsishodnu dokumentaciju (tablice, grafikoni, slike), na tečno izražavanje i na gramatičku dotjeranost.

Poznato je da ocjena i klasifikacija djela u rukopisu pada u prvom redu na leđa recenzenta, koji mora biti visoko stručan, objektivn i ekspeditivan. Uredništva časopisa često nisu dovoljno stručna za takva, ponekad delikatna prosuđivanja. To naravno ne znači da urednička tijela ne trebaju vršiti primarno razvrstavanje rukopisa i da na recenziju smiju upućivati tekste koji nisu sačinjeni prema pravilima konkretnog časopisa (ona se naime redovito objavljuju kao obavijesti pod naslovom »Upute autorima« ili sličnim), koji su sadržajno očito manjkavi ili koji ne odgovaraju naravi časopisa. Razumljivo je da objektivna i kompetentna, jednom riječju dobra recenzija znatno olakšava i poboljšava rad uredništva. Tako se osim toga pomaže autorima da dotjeraju svoje djelo, a čitaoci štite od ne-kvalitetnih napisa. Ujedno se podiže ugled časopisa i njegov utjecaj na medicinsku misao. Recenziranje je prema tome odgovoran javni posao: ne smije biti ni površno ni paušalno. Na javnu odgovornost ove djelatnosti upućuju i nedavni događaji u našem društvu kad su recenzenti snosili nemale posljedice za olako propuštanje djela s neprihvatljivim političkim implikacijama!

Ako je pisanje recenzija ozbiljan i odgovoran posao, postavlja se pitanje tko je pozvan da piše recenzije znanstvenih ili stručnih radova. Budući da mnogi časopisi recenzente ne honoriraju, ocjenjivanje rukopisa predstavlja u prvom redu znanstvenu, stručnu i javnu čast ali i moralnu obavezu onog stručnjaka kojemu se obraća uredništvo jednog poznatog časopisa. Recenziranje ne oduzima samo mnogo vremena već zahtijeva i vrsno poznavanje problematike kojom se ocjenjivano djelo bavi. Podsjetimo se da je poznati američki kardiolog Paul Doodley White svoje recenzije ubrajao u originalne radove (11). To mu očito nije trebalo da bi povećao kvantum vlastite znanstvene produkcije, već je time htio upozoriti na kreativnu narav dobrih recenzija. Nepovoljan sud recenzenta može jako pogoditi pisca odnosno pisce negativno ocijenjenog članka. Iako shvaćaju da stavovi recenzenta nemaju osobne note te da nisu emocionalno obojeni (tako bi bar trebalo biti), autori ponekad teško prihvaćaju gole argumente ako nisu potkrijepljeni autoritetom ocjenjivača. Zato recenzenti moraju imati stručni i znanstveni ugled. Konačno, dobra recenzija treba odrediti mjesto i značenje analiziranog djela u aktualnoj medicinskoj misli kod nas i u svijetu. Zbog svih navedenih razloga držim da recenzije mogu i trebaju pisati, mahom za svoje uže područje djelatnosti, samo iskusni i osvjedočeni stručnjaci, koji su i sami istaknuti znanstveni radnici i medicinski pisci. Tu ima malo mjesta za mlade i neiskusne, premda perspektivne znanstvenike. Razumljivo je da moralnoj ili čak materijalnoj ovisnosti na relaciji autor – recenzent ne smije biti ni traga. Zato recenzent ne može biti iz iste ustanove, a u pravilu ni iz istog mjesta odakle potječe članak koji se podvrgava ocjenjivanju.

Nemalim brojem recenzija, znači recenzenata, u našoj suvremenoj biomedicinskoj publicistici nažalost ne možemo i ne smijemo biti zadovoljni. Očito je da sporost, površnost i paušalnost u ocjenjivanju rukopisa nisu prihvatljive. Recenzije međutim znaju biti

i stručno insuficijentne. Tu je većinom u pitanju neadekvatno argumentiranje recenzentovih stavova, ali se iznenada prokaže i neočekivana neobaviještenost, tj. nepoznavanje znanstvenih činjenica. Naši recenzenti su ponekad neopravdano strogi, ali su nerijetko pretjerano blagonakloni, upravo udvojnički. Takve se anomalije javljaju i u drugim sredinama, što je jedan od razloga da većina kvalitetnih časopisa zahtijeva dvojni recenziju. Ako su ocjene dvojice recenzenta suprotne, rukopis se upućuje na prosudbu trećem stručnjaku.

U ovom bih osvrtu želio posebno upozoriti na jedan od najčešćih propusta naših recenzenta, na loše kategoriziranje članaka. Kao što spomenuh, radovi se prije objavljivanja svrstavaju prema sadržaju u više skupina, od kojih su najpoznatije izvorni znanstveni članak i stručni članak. Prikaz bolesnika spada npr. u stručne članke. U našoj sredini uopće većina članaka spada u red stručnih, razrađuje, naime, već poznate činjenice. Da bi se mogao kategorizirati kao znanstveni, rad treba imati znanstveni cilj i koristiti znanstvenu metodiku, a sadržaj mu mora biti nov, istinit, važan i razumljiv (3). Poznavaoči otprilike sadržaj i domete dobrog dijela naše biomedicinske publicistike, na prvi pogled začuduje zašto i koliko naši autori nastoje da im se rad kvalificira kao izvorno znanstveni, u čemu im pomažu i »dobronamjerni«, zapravo loši i licemjerni recenzenti. Kao što spomenuh, širenje i obzlaganje već poznatih informacija u pravilu ne predstavlja znanstveni već stručni rad, koji samim time nije manje vrijedan! Ipak, nerijetko se upravo nauezantno inzistira na pridavanju znanstvenih obilježja. Čini mi se da treba izdvojiti bar dva »krivca« za takva neopravdana stremjenja, koja u krajnjoj liniji krnje ugled autora, časopisa, pa i naše medicinske publicistike.

Izgleda da su prvi »krivci« naši medicinski fakulteti, koji za izbor u određena znanstveno-nastavna zvanja traže od kandidata stanovit broj znanstvenih radova (za docenta obično desetak, za profesora tridesetak). Ovo inzistiranje na broju, na kvantiteti znanstvene produkcije,* stimulatивно je nažalost u pogrešnom pravcu. Time se potiče objavljivanje pod svaku cijenu, što je jedan od uzroka za pokretanje velikog broja medicinskih časopisa, od kojih mnogi nemaju praktički nikakvog odjeka u medicinskoj javnosti, a recenzija im je u pravilu loša (doista, izgleda da odjek časopisa usko korelira s kvalitetom recenzije). Takvi minorni časopisi onda služe uglavnom za objavljivanje »znanstvenoidnih« (13) članaka bez objektivne vrijednosti, koji se ne bi mogli probiti u kvalitetniju periodiku. Na taj način ispodprosječni ali uporni stručnjaci s vremenom skupe odgovarajuću količinu publikacija i dobivaju toliko željena (zašto, da li samo zbog »titulomanije«?) znanstveno-nastavna zvanja. Naime, o kvaliteti objavljenih radova se na znanstveno-nastavnim vijećima naših fakulteta u pravilu ne raspravlja (posebice na tzv. »mladim« fakultetima). Zato pitanje vrednovanja znanstvenog djela i znanstvene aktivnosti uopće predstavlja kod nas otvoreni i akutan problem. Čitav taj sklop okolnosti pridonosi inflatornim kretanjima u našoj biomedicinskoj publicistici. Procjenjuje se da na svijetu izlazi preko 50.000 znanstvenih časopisa,

od čega oko 18.000 otpada na biomedicinu (5), ali se preko 90 % bitnih znanstvenih informacija objavljuje u svega nekih 1000 časopisa (3). Drugim riječima, više od 90 % znanstvene publicistike moglo bi prekinuti objavljivanje, a da svjetska znanost to praktički ne osjeti! U našoj zemlji izlazi preko 400 znanstvenih i stručnih publikacija, od kojih više od 110 otpada na biomedicinu (12). Ekstrapolirajući svjetske podatke ispada da bi desetak dobrih časopisa s područja biologije i medicine bilo za nas sasvim dovoljno. Čemu onda služe preostali, ako im je odjek u medicinskoj javnosti gotovo zanemarljiv? U prvom redu, čini se, hiperprodukciji pseudoznanstvenika (8). Dok imamo oko 25.000 formalno priznatih znanstvenih radnika, doprinos naše zemlje svjetskoj znanosti iznosi svega 0,2–0,3 % (9). Prema ocjeni Ilije Vukovića, profesora beogradskog Univerziteta (15), »nema na svetu manje zemlje a većeg broja akademika. Hiperprodukcija akademika u nas ide tako paradoksalnim tokom da ne bi bilo veliko čudo ako akademije nauka niknu i u mesnim zajednicama. Trebalo bi već jednom javno reći da smo učinili sve da devalviramo i ojadimo to u svetu svuda časno naučno zvanje...« Da budem jasan, nije ovdje ključni problem u kvantiteti (dapače, bilo bi bolje da imamo više znanstvenih radnika, deklarativno se zalažemo za brojku od 15 znanstvenika na 10.000 stanovnika), već u kvantiteti te produkcije. Takvi nam nepovoljni odnosi onda diktiraju i kadrovsku politiku (ili iz nje proistječu?) pa izbor u znanstveno-nastavna zvanja favorizira prosječno starije, razmjerno marljive ali bezidejne stručnjake. Ne namjeravam tvrditi da su u tom sklopu okolnosti recenzenti prvi i najveći krivci, ali je očito da postojećim odnosima stječećno sve više nekvadratnih stručnjaka i nekvadratnih recenzenata, što se zatvara u circulus vitiosus pozitivne povratne sprege!

Drugi »krivac« netočnog i rekao bih intelektualno nepoštenog klasificiranja objavljenih radova proizlazi iz načina financiranja naših stručnih i znanstvenih časopisa. U financijskoj oskudici (koja je dijelom posljedica pretjerano velikog broja nekvadratnih, znači nepotrebnih časopisa) uredništva se obraćaju radi sufinanciranja brojnim društvenim organizacijama, posebno SIZ-ovima za znanost, u našoj Republici konkretno SIZ-u V. U Pravilniku o sufinanciranju znanstvenih časopisa stoji da takve publikacije moraju imati bar 30 % izvorno znanstvenih priloga (uz neke druge kriterije, kao redovito izlaženje, neovisna recenzija) da bi se mogle natjecati za sufinanciranje. Zato gotovo svako stručno glasilo kod nas postaje na brzinu znanstveni časopis: ističe neovisnu recenziju i posebnu rubriku »Izvorni znanstveni članci« na koje otpada preko 30 % teksta. Blago nama kad bismo doista imali takvo bujanje istinskih znanstvenih saopćenja! Objektivno stvari nažalost stoje mnogo lošije, a lažno predstavljanje postalo je gotovo prihvaćena društvena norma. »Znanstvenost« pod svaku cijenu je dakle višestruki imperativ trenutka, koji dovodi do inflacije bezvrijednih, pseudoznanstvenih publikacija u smislu »dobre, domaće nauke« (6). Drugim riječima kreativnost, originalnost i kvaliteta se kod nas ne stimuliraju odgovarajućim mehanizmima selekcije, od kojih je recenzija jedan od važnijih, već se naglasak stavlja na kvantitetu objavljenih umotvorina. Naravno, u takvoj su situaciji i recenzenti izloženi naročitom pritisku. Na neadekvatno ocjenjivanje rukopisa navode ih kako autori (radi dobivanja potrebnog kvantuma birokratski definirane znan-

* U klimi nekritičnog vrednovanja publikacija i upravo grotesknog kategoriziranja u »znanstveno« očito nekvadratnih članaka sumnjive pismenosti, donekle je opravdan stav fakultetskih vlasti da u nedostatku kvalitativne idu bar na kvantitativnu ocjenu objavljenih radova.

stvenosti) tako i uredništva časopisa (radi dobivanja društvenih sredstava čija je namjena usmjerena za pravo suprotno, na stimuliranje objektivno kvalitetnih radova). Povoljna recenzija je tako u našim pseudo-znanstvenim krugovima postala gotovo znak dobre volje i uljudnosti ocjenjivača prema piscu. Stvari se dakako još više kompliciraju kad se za recenzenta odabere nekompletan stručnjak, koji ne samo da nedovoljno poznaje tematiku ocjenjivanog rada, već nije upućen ni u ciljeve recenzije. Zato se nerijetko događa da sama uredništva trebaju neke izrazito stršće rukopise iz znanstvene prekategorizirati u neku drugu skupinu, suprotno ocjeni recenzenta.

Da vidimo na konkretnom primjeru kako kategoriziranje članaka izgleda u praksi. Analizirao sam zadnja tri broja »Medicinskih anala« (tj. »Anale Opće bolnice Split« br. 1 i 2 za 1984. godinu i »Medicinske anala« br. 1 za 1985. godinu). U ta je tri sveska objavljen ukupno 31 kategorizirani članak. Trinaest ih je uvršteno u izvorno znanstvene članke, 14 u stručne i 4 u ostale. Uzimajući u obzir osnovne atribute znanstvenog rada, tj. znanstveni cilj i znanstvenu metodiku, izvršio sam naknadno klasificiranje i utvrdio da se među znanstvene može ubrojiti samo 6 članaka (5 izvorno klasificiranih i jedan preklasificiran iz rubrike »stručni članci«), da stručnih ima 22, a ostalih 3. Drugim riječima, umjesto 41,9% izvorno znanstvenih članaka, analizirani brojevi »Medicinskih anala« imali su najviše 19,4% takvih priloga (tablica 2)! To znači da bi se znanstvenima moglo proglasiti manje od 50% (točno 46,2%) tako kategoriziranih radova! Da ne bi bilo zabune, valja naglasiti da se slični podaci mogu dobiti i analizom drugih, srodnih časopisa. Tako sam pregledavanjem raspoloživih brojeva časopisa »Medicina« iz Rijeke (brojevi 1 i 2 za 1982. godinu, broj 3 za 1984. i broj 2 za 1985. godinu) utvrdio da je objavljen ukupno 41 rad, od kojih je 14 razvrstano među izvorno znanstvene, 19 među stručne i 8 među ostale. Pokušajem reklasificiranja među znanstvene sam mogao ubrojiti svega 7 (tj. 50%)! Razmatranjem zadnjih pet brojeva »Medicinskog vjesnika« iz Osijeka, od 77 kategoriziranih članaka, njih je 23 uvršteno u izvorno znanstvene, 35 u stručne i 19 u ostale. Ponovnim razvrstavanjem utvrdio sam da se u znanstvene radove može ubrojiti samo 13 članaka (tj. 56,5%). Drugim riječima, u analiziranih devet brojeva »Medicine« i »Medicinskog glasnika«, gdje je objavljeno ukupno 118 članaka, umjesto 37 znanstvenih radova, s udjelom od 31,4%, nakon reklasificiranja ostaje svega 20 takvih djela s udjelom od 16,9%. Može se zaključiti da se u prikazanim brojevima spomenutih časopisa među znanstvene radove kategorizira bar dva puta više rukopisa nego što je to opravdano.

	Znanstveni	Stručni	Drugo
broj 1/1984.	5 (2)	5 (9)	2 (1)
broj 2/1984.	3 (1)	5 (7)	1 (1)
broj 1/1985.	5 (3)	4 (6)	1 (1)
ukupno	13 (6)	14 (22)	4 (3)

(brojevi izvan zagrada označavaju članke kako su objavljeni, a u zagradama kako su rekategorizirani)

Tablica 2 – Kategoriziranje članaka u zadnja tri broja »Medicinskih anala«

Moja se kategorizacija ne mora prihvatiti kao potpuno točna, prije bih rekao da je preblaga nego prestroga. Svaki čitalac uostalo može vrlo lako provesti vlastitu procjenu objavljenih radova i podvrgnuti kritici moju. Ipak, činjenica da oko polovice radova objavljenih pod nazivom izvorno znanstvenih ne zaslužuje taj epitet upozorava na alarmantno stanje stvari u tom području.

Uz neadekvatno klasificiranje rukopisa ovom bih prilikom ukratko upozorio na dva dodatna problema, koji dobrim dijelom idu u nadležnost recenzentata. Jedan je usitnjavanje znanstvenih publikacija. Naime, u trci za kvantitetom, istraživači nerijetko upućuju na objavljivanje atomizirane podatke, kako bi iz jednog projekta izvukli što veći broj publikacija. U borbi protiv takve vrste inflacije Garfield (4) je uveo termin »least publishable unit« ili LPU (najmanja jedinica informacije koja se smije objaviti). Recenzent dakle treba procijeniti da li se stanoviti rukopis može objaviti u podnesenom obliku ili ga treba uključiti u jedno šire saopćenje. Ovamo spada i ponovno objavljivanje već tiskanih podataka, bez novih informacija koje bi iz njih proizlazile.

Drugi je problem procjena autorstva (7). Naime, sve više članaka se objavljuje s potpisom petorice, desetorice pa i više autora. To može biti dobro i u redu je ako odražava multidisciplinarni pristup određenom problemu. Većinom se ipak radi o »kolegijalnom« dopisivanju imena šefova ili onih kolega kojima je potreban stanoviti kvantum autorskih naslova, a nerijetko je uvjetovano i načinom financiranja naših istraživačkih projekata na osnovi »glavarine« (naime, veći broj formalno prijavljenih znanstvenika dobiva i veća materijalna sredstva, što se onda pokriva mnogoautorskim publikacijama). Treba znati da autor članka može biti samo ona osoba koja je sudjelovala u planiranju istraživanja, u analizi i tumačenju rezultata, koja je osobno pisala bar dio članka ili bitno pridonijela njegovu intelektualnom profilu te koja je spremna preuzeti javnu odgovornost za njegov sadržaj (2). Prisjetimo se samo velikog skandala u SAD oko lažnih podataka o hipertrofičnoj kardiomiopatiji i prolapsu mitralnog zalistka, čiji su se autori naknadno odcicali odgovornosti za objavljeno (1, 10). Autorstvo je, znači, u prvom redu odgovornost za javnu tvrdnju, a tek potom pravo i čast. Uredništvo treba, znači, inzistirati na pismenim izjavama o autorstvu, a recenzenti moraju u tome pomagati više nego dosada (anonimnost recenzenta i autora otežava taj posao pa bi u dogledno vrijeme valjalo razmišljati i o ukidanju anonimne igre skrivača, koja se konačno ipak obznani, i to mahom u najnezgodnijem trenutku).

Da rezimiram izneseno. Recenzija dobrog dijela naše biomedicinske publicistike je insuficijentna. Tome pridonose kako deklarirani stavovi akademskih institucija i samoupravnih interesnih zajednica za znanost tako i nekompetentnost samih recenzentata. Time se kvaliteta objavljenih članaka snižava, a nezavidan ugled naše znanstvene produkcije još više smanjuje. Što valja raditi? Čini mi se da bi trebalo djelovati na nekoliko pravaca:

1. Trebamo prekinuti s praksom da znanstvenicima prebrojavamo objavljene radove; moramo krenuti s vrednovanjem sadržaja tih radova.

2. Financijski trebamo podupirati samo izrazito prokulzivne znanstvene časopise, koji već imaju ili obeća-

vaju značajan odjek. To dakako ne znači da bolnice ili medicinski centri ne smiju izdavati svoja stručna glasila, ali se te publikacije ne smiju brkati sa znanstvenim časopisima.

3. Treba podignuti društveni ugled recenzenta i postaviti tu djelatnost među uvjete za akademsko napredovanje (pojedini dakako traže razradu).

4. Za recenzente smijemo birati samo objektivne i ekspeditivne, osvjeđene znanstvenike s određenog područja, a časopisi bi periodički (npr. na kraju svake godine) morali objavljivati popis recenzenata za to razdoblje.

5. Čini mi se da bi na današnjem stupnju našeg razvoja i društveno-ekonomskih odnosa posao recenzenta trebalo honorirati. Time bi ovaj odgovoran društveni posao dobio i materijalno priznanje, a ocjenitelje bismo mogli ugovorno čvršće obvezati na kvalitetu i ekspeditivnost.

Sažetak

Osvrt raspravlja o suvremenim problemima znanstvene i stručne biomedicinske publicistike u našoj zemlji. Istaknuta je ključna uloga kompetentnih recenzenata koji moraju vršiti objektivnu i pouzdanu provjeru rukopisa, kako bi se širilo samo relevantne i nove informacije, a osujetilo bujanje bezvrijednih članaka usmjerenih na proizvodnju pseudoznanosti.

Abstract – Discussed are the actual problems of scientific and professional biomedical periodicals in this country. Underscored is the key role of competent reviewers who should validate the submitted manuscripts objectively and reliably in order to disseminate only relevant new information to the medical community and to prevent the proliferation of worthless papers, i.e. the production of pseudoscience.

Literatura

- Altman L., Melcher L.: Fraud in science. *Br. Med. J.* 286: 2003–2006, 1983.
- Anonimno: Editorial consensus on authorship and other matters. *Lancet* 2: 595, 1985.
- DeBakey L.: The scientific journal: editorial policies and practices. Mosby, St. Louis 1976 (cit. prema 6, str. 13).
- Garfield E.: Journal selection for Current Contents: editorial merit vs. political pressure. *Curr. Cont.* 11 (March 18): 3–11, 1985.
- Igić R.: Kako se pišu saopštenja o medicinskim istraživanjima. V. Masleša, Sarajevo 1980, str. 13–63.
- Kamenar B.: Rasprava uz predavanje Herak M. O nekim nedorečenostima u raspravama o znanosti u nas. *JAZU, Zagreb* 1984 (svez. 52), str. 33.
- Mouloupoulos SD, Sideris DA, Georgilis KA.: Individual contributions to multiauthor papers. *Br. Med. J.* 287: 1608–1610, 1983.
- Poljak Ž.: Znanost i pseudoznanost. *Liječ. Vjesn.* 105: 329–330, 1983.
- Poljak Ž.: Naš doprinos svjetskom znanju iznosi samo 0,2 do 0,3 %. *Liječ. Vjesn.* 106: 324–325, 1984.
- Relman AS.: Lessons from the Darsee affair. *N. Engl. J. Med.* 308: 1417, 1983.
- Rumboldt Z.: O pisanju prikaza novih knjiga. *Liječ. novine* 48: 11, 1982.
- Silobrčić V.: Kako sastaviti i objaviti znanstveno djelo. *Jumena, Zagreb* 1983, str. 61–62.

13. Silobrčić V.: Znanstveni i »znanstvenoidni« članak. *Liječ. Vjesn.* 105: 384, 1983.

14. Težak B.: Rasprava na IV savjetovanju o naučnim publikacijama na nacionalnom i internacionalnom planu. *Sci. Yug.* 3: 38, 1977.

15. Vuković I.: Orlovi i pilici iredentizma. *Intervju* 116: 39–43, 1985.

Naslov autora: Rumboldt Zvonko, internist, profesor Medicinskog fakulteta, Interna klinika, KBC Firule, Split.

BIBLIOGRAFIJA MAKEDONSKOG MEDICINSKOG PREGLEDA (1946–1985.)

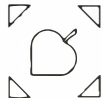
Prvi medicinski časopis u istoriji makedonskog naroda »Makedonski medicinski pregled« (MMP) je povodom svog 40-godišnjeg jubileja izdao i svoju bibliografiju, koja obrađuje najveći deo izdate medicinske literature na ovom jeziku. Redakcijski odbor ovog časopisa i Predsedništvo Saveza Udruženja Lekara Makedonije, čiji je organ i spomenuti časopis, su time objelodanili plodonosni rad generacija lekara, članova redakcija, recenzenata i saradnika, te pregledno sabrali makedonsku medicinsku periodiku u jedno delo.

Bibliografski je obrađen izdani materijal MMP – sadržan u 132 svezaka (pojedinačnih brojeva, dvo-ili trobroja) sa 2300 radova i 14.000 pečačenih stranica. Obrađeni su svi originalni, eksperimentalni i stručni radovi, osvrti iz svih oblasti medicine i stomatologije, članci iz istorije medicine, NOB-a, društvene hronike, prikazi knjiga, iz makedonske medicinske terminologije i dr. Obrađeni su i posebni brojevi MMP-a koji sadrže radove iz nacionalnih medicinskih kongresa, 1953, 1967 i 1974 g.

Bibliografija je sastavljena od 3 dela: indeks radova, indeks autora i indeks predmeta. Prvi sadrži 3287 bibliografskih jedinica poredanih po azbučnom redu autora i hronološki, citirani prema Vankuverskim propisima iz 1978 g. Indeks autora sadrži 1420 prezimena autora po azbučnom redu zajedno sa radnim brojem njihovih radova. Predmetni indeks, predstavljen sa po najmanje 2–3 deskriptora, sadrži ukupno 1350 deskriptora poredanih takođe po azbučnom redu.

Bibliografija će korisno poslužiti dubljem upoznavanju naše medicinske prošlosti i sadašnjosti, sadašnjeg stvaralaštva na tom polju i potpunijem budućem razvitku pisane medicinske misli kod nas.

Prof. dr B. Vanovski



tiskarna slovenija

61001 Ljubljana, Bravničarjeva 18

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

V naših proizvodnih prostorih
izdelujemo:

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

Za naročila se priporočamo!



industrija pohištva in notranje opreme
nova gorica

65001 nova gorica
jugoslavija
telefon: 065/22 611
telex: 34316 yu meblo

 **MEBLO**

Za opremo vseh bivalnih prostorov
sistemsko pohištvo forma 83, kosovno pohištvo, JOGI vzmetnice, JOGI
postelje, spalnice, rustikalno in kolonialno pohištvo, oblazinjeno pohištvo,
izdelki iz plastičnih mas (cvetličnjaki, stoli, mize), svetila

Kemoservis-fotomaterial p. o.

LJUBLJANA, TRG OSVOBODITVE 2

Telefon: 214 500

Žiro račun: 50100-601-10500

Telex: 31240 yu kefo

p. p.: 270

delovna organizacija za promet s fotografskim in laboratorijskim blagom
s prodajalnami:

Cankarjeva 7, tel. 210 060

Kardeljeva 4, tel. 221 981

Titova 40 — Atrij, tel. 315 981

Trg osvoboditve 2, tel. 214 471

nudi iz širokega asortimana blaga domačega, inozemskega porekla za laboratorije
v bolnišnicah, ostalih zdravstvenih ustanovah in inštitutih po blagovnih skupinah:

- kemikalije vseh čistoč, reagensi in radiofarmaceutiki domačih
in tujih proizvajalcev,
- laboratorijsko steklo, plastika, porcelan,
- kovinski pribor za zobozdravstvo, kirurgijo in laboratorije,
- laboratorijsko opremo in pohištvo,
- filter papir in ves laboratorijski pribor, ki se uporablja v laboratorijih,
- blago za fotografijo, polaroid filmi, barvni in črno beli filmi, pribor
in potrošni material,
- proizvodnja blaga v sodelovanju z malim gospodarstvom za laboratorije,
medicino in fotografijo,
- prek poslovne skupnosti IRIS posredovanje zunanjetrgovinskih storitev.

Dostava blaga kupcem na področju Slovenije z lastnimi prevoznimi sredstvi.

OR WO

Röntgenfilm HS 90

Standardni rentgen film za medicinsku rentgen dijagnostiku.

Razvija se zajedno sa folijom za pojačanje.

Prilagođen za brzu obradu kao i za sporiju obradu
u automatima za razvijanje rentgen filmova
i za ručnu obradu.



Visoki sjaj
Optimalni sadržaj informacije
Konstantni parametri kvaliteta

Rentgen filmovi iz Nemačke Demokratske Republike

Generalni zastupnik za SFRJ Interimpex-promet, Skopje

Za vreme Lajpciškog sajma (prolećnog i jesenjeg) posetite nas u sajamskoj zgradi »Bugra«-Gutenbergplatz
gde ćete dobiti kompletne informacije.

VEB FOTOHEMISCHE WERKE BERLIN
Preduzeće u VEB
Fotohemijskom kombinatu Wolfen

OR WO

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