

UDC 616-006(05)(497.1)

CODEN RDIUA 4

YU ISSN 0485-893X

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 23

1989

FASC. 4

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

LJUBLJANA



NYCOMED
Contrast Media

Mijelografija

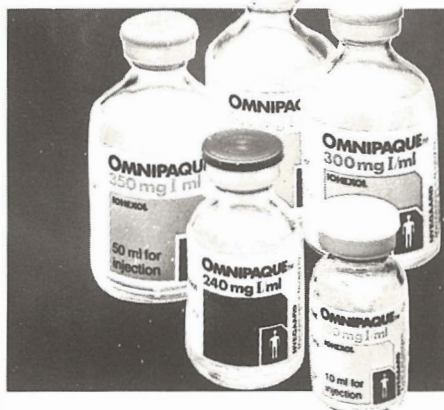
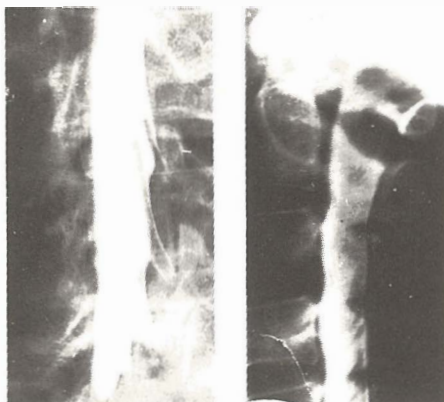
OMNIPAQUE™

joheksol

neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

GLAVNE PREDNOSTI OMNIPAQUEA U MIJELOGRAFIJI

- vrlo niska neurotoksičnost
- nikakvi ili klinički beznačajni učinci na EEG, kardiovaskularne parametre i rezultate laboratorijskih pretraga cerebrospinalnog likvora
- vrlo mala učestalost i slab intenzitet subjektivnih reakcija bolesnika
- odsustvo neočekivanih ili ireverzibilnih reakcija
- vrlo mala vjerojatnost kasnih upalnih reakcija (arahnoiditis)
- visokokvalitetni mijelogrami



IZ NYCOMEDA – INOVATORA U
PODRUČJU KONTRASTNIH
SREDSTAVA

Omnipaque je zaštićeno ime

SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U DIJAGNOSTIČKOJ RADIOLOGIJI

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

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

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:

REPLEK-MAKEDONIJA,

91000 Skopje, Jurij Gagarin bb, 091/237-266, 237-272, 232-222, 232-350

Zastupstvo 091/233-138, Telex 51431

angiomed®



RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

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

LJUBLJANA

ANNO 23

1989

FASC. 4

Redakcijski odbor — Editorial Board:

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

Glavni i odgovorni urednik — Editor-in-Chief:

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

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

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

Izdavači — Publishers:

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

Izdavački savet — Advisory Board:

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

Lektor za engleski jezik — Reader for English language:

Shrestha Olga

UDC i/and Key words:

mag. dr. Klemenčič Eva, Inštitut za biomedicinsko informatiku, Medicinska fakulteta, Univerza Edvarda Kardelja v Ljubljani

Tajnica redakcije — Secretary:

Harisch Milica, Ljubljana

Adresa redakcije — Address of Editorial Board:

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

Izlazi četiri puta godišnje — Published quarterly:

Pretplata — za ustanove 1.000.000 din, za pojedince 120.000 din.
Subscription rate — for institution 80 US \$, individual 40 US \$.
Primerak — za ustanove 250.000 din, za pojedince 30.000 din.
Single issue — for institutions 30 US \$, individual 20 US \$.

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

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

LB — Gospodarska banka — Ljubljana

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

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

Tisk — Printed by:
Kočevski tisk, Kočevje

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 23

1989

FASC. 4

SADRŽAJ/CONTENTS

Rendgenska dijagnostika — Diagnostic radiology

- Racionalizacija u spinalnoj radiodijagnostici sa algoritmom pregleda
Examination algorithm for rationalization of spinal radiodiagnostic procedures (orig sci paper)
Ledić S 333
- Obostrana multidivertikuloza bubrega
Bilateral renal multidiverticulosis (case report)
Goldner B 341
- Osteopetrosis (Albers — Schönberg) — Prikaz slučaja
Congenital osteopetrosis (Albers — Schönberg) — Case report (case report)
Frankić A, Stojnić E, Cvijetić M 345
- Osteosklerozni multipli mijelom
Osteosclerotic multiple myeloma (case report)
Goldner B, Suvajdžić N, Čolović M, Jovanović V, Dodić M 351

Ultrazvuk, MR — Ultrasound, MR

- Pomen ultrazvočne preiskave pri TNM razvršćanju malignih tumorjev na vratu
Real-time sonography in assesing neck metastases according to TNM classification (orig sci paper)
Lavrenčak B, Višnar-Perović A, Žargi M 357
- Ultrasonografija kuka odojčeta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti — Preliminarna iskustva
Ultrasonography of the infant hip joint in the primary health protection — Preliminary experiences (profess paper)
Jovanović G 361
- Identification of enlarged conal artery in tetralogy of Fallot with sector scan echocardiography (case report)
Robida A, Bricelj V 365
- Posttraumatic lesions of the spinal cord: evaluation with 0.5. MR imaging (orig sci paper)
Čavka K, Froment J-C, Lagrange C, Bonmartin A 369

Nuklearna medicina — Nuclear medicine

- In vitro testovi tireoidne funkcije kod bolesnika na hroničnom programu hemodijalize
In vitro thyroid function tests in patients undergoing maintenance hemodialysis (orig sci paper)
Đorđević Ž M, Paunković S N, Đorđević-Lalošević B V, Miladinović S J 375
- The interaction of ²⁰³Hg in aquatic medium with humic acids (orig sci paper)
Huljev D 379
- Radioreceptorski test za tireotropin — Priprema i testiranje komponenti
Radioreceptorassay for thyrotropin — Preparation and testing of components (profess paper)
Paunković N, Miladinović J, Nikolić K 383

Onkologija — Oncology

- Chemotherapy — a new approach in the treatment of verrucous carcinoma (orig. sci. paper)
Auersperg M, Us-Krašovec M, Lamovec J, Erjavec M, Benulić T, Porenta-Vraspir O 387
- Rezultati i prognostični faktori u radioterapiji invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura
Results and prognostic factors in radiotherapy of invasive carcinoma of the urinary bladder (orig sci paper)
Obračić N, Radović F 393

Zaštita od zračenja — Radiation protection

Izloženost radijaciji osoblja kod kardiovaskularne dijagnostike
The exposure of the staff to irradiation in cardiovascular diagnostics (profess paper)
Banduka M, Lovrinčević A 399

Osnovne preporuke za dozimetriju x-zračenja 40 kV—40 MV, gama-zračenja ^{60}Co i ^{137}Cs i elektrona 4—40 MeV
Basic recommendations for the dosimetry of 40 kV—40 MV x-rays, ^{60}Co i ^{137}Cs gamma-rays and 4—40 MeV electrons (profess paper)
Andrić S, Bistrović M, Cevc P, Spasić V, Vujnić V 403

Radiobiologija — Radiobiology

Linearno-kvadratični model frakcioniranja u radioterapijskoj primjeni
Linear-quadratic model of fractionation in radiotherapy (orig sci paper)
Bistrović M, Budihna M, Čepulić E, Kuzmanović Z, Škrk J 411

In memoriam: Prof dr Milan Špoljar 431



NYCOMED
Contrast Media

Kardioangiografija

OMNIPAQUE™

joheksol
neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

Glavne prednosti Omnipaquea u kardioangiografiji

- vrlo dobra podnošljivost nakon aplikacije u koronarne arterije
- nikakvi ili klinički beznačajni učinci na krvni pritisak, akciju srca i EKG parametre
- smanjena učestalost i intenzitet subjektivnih reakcija bolesnika u usporedbi s konvencionalnim ionskim kontrastnim sredstvima
- izuzetno rijetka pojava alergijskih reakcija
- visokokvalitetni angiogrami

IZ NYCOMEDA – INOVATORA U
PODRUČJU KONTRASTNIH
SREDSTAVA

Omnipaque je zaštićeno ime

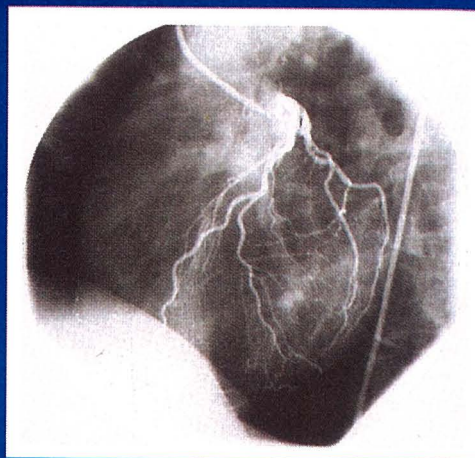
SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U DIJAGNOSTIČKOJ RADIOLOGIJI

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

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

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:
REPLEK-MAKEDONIJA,

91000 Skopje, Jurij Gagarin bb, 091/237-266, 237-272, 232-222, 232-350
Zastupstvo 091/233-138, Telex 51431





NYCOMED
Contrast Media

Periferna i visceralna arteriografija

OMNIPAQUE™

ioheksol

neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

GLAVNE PREDNOSTI OMNIPAQUEA U PERIFERNOJ I VISCERALNOJ ARTERIOGRAFIJI

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

**IZ NYCOMEDA – INOVATORA U
PODRUČJU KONTRASTNIH
SREDSTAVA**

Omnipaque je zaštićeno ime

SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U DIJAGNOSTIČKOJ RADIOLOGIJI

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

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

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:
REPLEK-MAKEDONIJA,

91000 Skopje, Jurij Gagarin bb, 091/237-266, 237-272, 232-222, 232-350
Zastupstvo 091/233-138, Telex 51431



RACIONALIZACIJA U SPINALNOJ RADIODIJAGNOSTICI SA ALGORITMOM PREGLEDA

EXAMINATION ALGORITHM FOR RATIONALIZATION OF SPINAL RADIODIAGNOSTIC PROCEDURES

Ledić S

Abstract — The proposed algorithm of spinal radiodiagnostic procedures is based upon the author's own experience as well as on relevant data from literature. This paper reports the results of an on-going trial in the field of rationalization in radiodiagnostic procedures with some papers already published for abdominal and urinary tract organs. This results prove that the classic methods are initial and diagnostic ally successful in the majority of cases, but the modern digital methods give more anatomo-morphologic information. Magnetic resonance is superior in the diagnostics of spinal pathology, specially in intramedullar tumours but its use in our country will be dependent upon economical factors.

UDC: 616.711—073.75

Key words: spine-radiography, algorithms

Orig sci paper

Radiol Jugosl 1989; 23: 333—9

Uvod — Pod racionalizacijom u neuroradiologiji pri pregledu kičme i struktura unutar vertebralnog kanala podrazumjevamo takav redoslijed u izboru klasičnih i digitalnih metoda koje same za sebe ili kombinirano mogu doprinjeti najefikasnijem postavljanju dijagnoze bolesti.

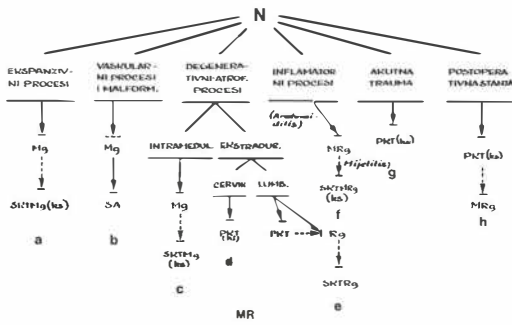
Nativan snimak kičmenog stupa (N), opisan još 1905. godine od Dessauera i Wiesnera, ostao je do danas nezamjenjiv u primarnoj spinalnoj dijagnostici jer otkriva promjene na koštanoj strukturi a koje se mogu reperkutirati na nervnim i vaskularnim strukturama unutar vertebralnog kanala. Kombiniran sa klasičnom tomografijom najčešće rješava etiologiju procesa na samim pršljenovima kod primarnih i metastatskih ekspanzivnih i inflamatornih oboljenja pa i kod primarno lokaliziranih intrakanalnih procesa. Poznate su arozije zadnje strane korpusa i pedunkula sa proširenim interpedunkularnom distancom (Elsberg van Dyke) ili proširenim intervertebralnim foramenom kod nekih tumora spore evolucije (meningeomi, neurinomi). Međutim, promjene u samom vertebralnom kanalu nisu dostupne bez intratekalne aplikacije kontrastnog sredstva (ks). Oko pola vijeka su bolesnici bili izloženi vrlo agresivnim toksičnim jodnouljanim a kasnije hidrosolubilnim jonskim ks za kaudalni dio kanala. Upotrebljavali smo ih s

nepovjerenjem i uzdržanošću zbog postmielografskih komplikacija i kasnijeg trajnog oštećenja bolesnika. Dijagnostički efekt ovih ks je bio zadovoljavajući.

Početakom osamdesetih godina nastaje nova era u radiologiji i velika nada za bolesnike. Pronalaskom uslovno netoksičnih nejonskih ks dobili smo mogućnost eksploracije cijelog vertebralnog kanala a digitalne tehnike predstavljaju novi kvalitetni skok dajući direktne anatomomorfološke podatke.

Cilj našeg rada je da odredimo najracionalniji pristup klasičnodigitalnim metodama pregleda kod najvažnijih oboljenja kičme i struktura vertebralnog kanala na osnovu vlastitog i iskustva drugih autora. Ovaj rad predstavlja nastavak istraživanja na polju racionalizacije u radiodijagnostici sa već publikovanim radovima racionalizacije abdominalnih i organa urinarnog trakta (1, 2).

Metod rada i rezultati — Na osnovu bolesničkog materijala naše ustanove i dugogodišnje retrospektive rada na spinalnoj patologiji izradili smo metodologiju u obliku šematskog algoritma sa slovniim simbolima pregleda (slika 1).



Slika 1 a, b, c, d, e, f, g, h — Algoritam spinalnih radiodiagnostičkih procedura.

Legenda: N — nativni vertebrogrami; Rg — radiculografija; Mg — mijelografija; MRg — mijeloradiculografija; PKT — primarna kompjuterska tomografija; SKTRg — sekundar. kompjuter-tomografska radiculografija; SKTMg — sekundar. kompjuter-tomografska mijelografija; SKTMRg — sekundar. kompjuter-tomografska radikulomijelografija; MR — magnetna rezonansa; SA — spinalna angiografija; ks — kontrastno sredstvo.

Fig. 1 a, b, c, d, e, f, g, h — Algorithm of spinal radiodiagnostic procedures.

Legend: N — plain vertebrograms; Rg — radiculography; Mg — myelography; MRg — myeloradiculography; PKT — primary CT; SKTRg — secondary CT-radiculography; SKTMg — secondary CT-myelography; SKTMRg — secondary CT-myeloradiculography; SA — spinal angiography; ks — contrast medium; MR — magnetic resonance.

Najveći dio ekstramedularnih ekspanzivnih procesa mogu se dijagnosticirati morfološki putem mijelografije (Mg). Međutim, mali intramedularni tumori, koji se na Mg prezentiraju morfološki kao lako proširenje medule ili nalaz odudara od neurološke simptomatologije, zahtijevaju dopunsku kompjuteriziranu tomografiju (KT). Ova se radi odmah poslije Mg i zovemo je sekundarna kompjuter-tomografska mijelografija (SKTMg) (slika 1a). Potrebna je i intravenozna aplikacija ks jer je medula spinalis slabije vidljiva na nativnom skenu, nešto bolje cervikalna od torakalne medule. Koeficijent apsorpcije normalne cervikalne medule iznosi 36—49 H a torakalne 16—38 H. Brzom infuzijom uz dodatni bolus ks mogu se u ciljanoj regiji otkriti dobro vaskularizirani tumori ili vaskularne malformacije a zemljinom težom dovedeno intratekalno ks može dobro ograničiti medulu cijelom cirkumferencijom i pokazati bližu lokalizaciju tumora (3, 4).

Od vaskularnih procesa (slika 1b) najčešće su a-v malformacije, sa većom učestalošću nego u intrakranijumu, u oko tri četvrtine praćene subarahnoidalnim krvarenjem (haematorrhachis). Njihova lokalizacija je ekstramedularna intraduralna, dorsalna od medule. Kod ovih malforma-

cija klinička slika pobuđuje sumnju na ekspanzivni proces pa je Mg inicijalni pregled kod koje uzdužni serpentinozni trakasti defekt (tzv. varicosis spinalis) pobuđuje sumnju na vaskularnu malformaciju. To je indikacija za selektivnu ili suprasedektivnu spinalnu angiografiju (SA) zavisno od visinske lokalizacije malformacije. Ovaj pregled treba izvoditi obzirivo što se tiče izbora i količine ks. Rijetki su venski varikoziteti na unutrašnjem venskom pleksusu, koji leži epiduralno. Neurološku simptomatologiju mogu izazvati samo oni lokalizirani na radikularnim venama, koje prate nervne korjenove a dokazuju se spinalnom flebografijom. Od drugih vaskularnih procesa spomenuli bismo samo one kod oboljenja krvnih sudova razne etiologije sa hematomijelijom i mijelomalacijom. Ova krvarenja idu pod slikom intramedularnih ekspanzivnih procesa, pa se tako i tretiraju (slika 1a).

Degenerativni i atrofični procesi (slika 1c) kod multiple skleroze i siringomijelije daju neurološku sliku intramedularnog ekspanzivnog procesa, pa se obrada ne razlikuje od one kod ekspanzivnih procesa. Na Mg ne nalazimo ništa kod multiple skleroze, a kod siringomijelije intumescentnu medulu na dužini nekoliko segmenata. Ovo proširenje medule možemo objasniti putem SKTMg (sa ks). Medula je proširena zbog širokog centralnog kanala kao posljedica hidromijelije koja pritiskom dovodi do atrofije medule. Pri ovom pregledu nalazimo široki centralni hipodenzitet sa uskom medulom koja potiskuje ks u subarahnoidalnom prostoru do ruba vertebralnog kanala. Zbog komunikacije sa četvrtom komorom ks se može pojaviti u kasnijoj fazi i u centralnom kanalu. To se ponekad i slučajno događa prilikom cervikolateralne punkcije direktnim ubacivanjem ks u centralni kanal. Slične promjene siringomijeličnim mogu dati i mijelomalatične posttraumatske pseudociste, ali su ograničene na jednom segmentu medule. Kod demijelizacionog procesa nalazimo atrofičnu medulu sa širokim subarahnoidalnim prostorom, što nije specifičan znak, jer ga nalazimo i kod amiotrofičnog sindroma.

U ovom poglavlju smo govorili samo o intramedularnim degenerativno-atrofičnim procesima, dok ćemo o degenerativnim ekstraduralnim procesima više posebno govoriti kasnije.

Inflamatorni procesi (slika 1f) mogu biti primarno lokalizirani na pršljenovima i sekundarno aficirati vertebralni kanal ili su primarno intramedularni odnosno na spinalnim ovojnicama. U prvom slučaju se najčešće radi o specifičnom ili septičnom spondilitisu, a u drugom o mijelitisu odnosno arahnoiditisu. N sa klasičnom tomografijom može riješiti problem kada je klinička simp-

tomatologija potpuno izražena, iako je period od četiri mjeseca latentni period za valjanu dijagnostiku kod infektivnog spondilitisa a dvostruko veći kod specifičnog spondilitisa (5), kada nalazimo klasične promjene na koštanoj strukturu pršljenova. Kod infektivnog spondilitisa je otežavajuća okolnost što ima sve više subakutnih i kroničnih oblika ove bolesti. Karakteristika za ovaj spondilitis je što se u ranoj fazi ove bolesti može naći edem paravertebralnih mekih struktura i već u drugoj nedjelji i paravertebralni apsces koji se kod specifičnog spondilitisa javlja mnogo kasnije. Zato je u ranoj fazi, kada na N nema promjena niti neuroloških simptoma osim subjektivnih, neophodna KT eksploracija.

Iako akutni transverzalni mijelitis daje sliku infektivnog oboljenja sa neurološkim deficitom zavisno od lokalizacije, ne može se isključiti ni neki drugi ekspanzivni proces, pa se putem Mg ovaj isključuje i nastavlja sa SKTMg (sa ks). Neki autori su pokazali da kod ovog oboljenja postoji hiperdenzitet u neurološki lokaliziranom segmentu medule (4).

Epiduralni fibrozitis (epiduritis) i arahnoiditis se u pravilu dijagnosticiraju putem mijelogramografije (MRg), o čemu će biti govora nešto kasnije.

Trauma kičme (slika 1g) po učestalosti je zastupljena u 0,5—1 % u odnosu na sve frakture a u 10—30 % je udružena sa povredama struktura vertebralnog kanala (6). Svaki nepravilan položaj pri transportu i manipulacije na rendgenskom stolu mogu izazvati sekundarnu traumu a bez N ne možemo lokalizirati povredu pa i obrada mora biti vrlo obazriva manipulacijom rendgenske cijevi a ne okretanjem bolesnika. Mg pregledom se to teško može izbjeći pa je primarna kompjuterska tomografija (PKT sa ks) metoda izbora. Kod svake povrede kičme sa neurološkim znacima lezije struktura vertebralnog kanala ovom metodom možemo sigurno izdiferencirati sve uzroke spaciokompresivnog djelovanja unutar vertebralnog kanala kao: fragmente kosti, prelome arkusa, strana tijela, traumatske prolapse intervertebralnog diska, hematome, paravertebralne strukture i dr. Sve su to elementi od kojih zavisi odluka o kirurškoj intervenciji (6, 7).

Izolirana povreda medule spinalis nije dijagnostički u prvom planu, jer će se i tako tretirati konzervativno. Većina autora se slaže da u ovom slučaju ne treba raditi Mg i da je nepoželjna (6, 7, 8) što je i naše mišljenje. Zato bi ove teške traume kičme sa povredom struktura vertebralnog kanala trebalo odmah hospitalizirati u velikim neurokirurškim centrima.

Kod postoperativnih stanja (slika 1h) poznata je etiologija i lokalizacija ranijeg procesa a kli-

ničko pogoršanje ukazuje da bi se moglo raditi o recidivu ranije bolesti ili se radi o drugim postoperativnim sekvelama. PKT (sa ks) može otkriti recidiv ranije bolesti kao i druge rane i kasne postoperativne komplikacije kao: hematomi, apsces, fragmente kosti i dr. Najčešće postlaminektomične komplikacije su stvaranje fibroznih epiduralnih ožiljaka i arahnoiditis. Epiduralni ožiljci se mogu na KT zamjeniti sa rekurentnim prolapsom intervertebralnog diska, ali postoji razlika u koeficijentu apsorpcije koja kod ožiljka iznosi 60—70 H a kod diska preko 90 H (9). Neki autori navode da su kod postoperativnih radikulografija našli 35 % epiduralnih ožiljaka (10). Jedna od čestih komplikacija je arahnoiditis koji se ranije većim dijelom pripisivao jonskim mijelogramovima. Burton i sar. (11) smatraju da je arahnoiditis odgovoran za 6—16 % postoperativnih rekurentnih simptoma.

Kod arahnoiditisa se može naći na KT zadebljanje dure (12), rjeđe i kalcifikacije (13). Ipak je jedino moguća dijagnostika epiduritisa i arahnoiditisa putem MRg. Tada vidimo u kaudalnoj regiji kod epiduritisa impresiju sa asimetričnim suženjem duralne kese na strani operacije, a karakterično za arahnoiditis je odsustvo prikaza perineuralnog prostora ili često upotrebljavan termin »amputacije« korjenova živaca. Jedna od rjeđih postoperativnih komplikacija je i pseudomeningokela kao posljedica nekorektnog kirurškog zatvaranja dure (ako je otvarana), pa se stvara šupljina ispunjena likvorom sve do mekih dijelova poslije laminektomije koja na Rg može komunicirati sa subarahnoidalnim prostorom a na KT se vidi kao likvorna hipodenzna pseudocista (14). Raskin i Keating (15) su upoređivali vrijednosti KT i Rg kod 42 ranije operirana bolesnika sa recidivom zbog kaudalne radikulopatije i našli saglasnost samo u 48 % a velike diskrepance u nalazu ili potpuno neslaganje u 33 % bolesnika, pa zaključuju da kod postoperativnih simptomatskih stanja treba raditi oba pregleda — KT i Rg.

O degenerativnim ekstraduralnim procesima (cervikalne i lumbalne regije (slika 1d e) govorićemo posebno i nešto opširnije, pošto se radi o najčešćim oboljenjima kičme savremenog čovjeka koja znatno utiču na kvalitet života i sposobnost za rad i privređivanje. Lumbalni bolni sindrom (lower back pain) sa kaudalnom radikulopatijom kao i cervikalna radikulopatija odnosno mijeloradikulopatija se mogu uspješno liječiti kirurškim putem a neuspjeh ove terapije je uglavnom posljedica deficitarne dijagnostičke obrade. Neki autori tvrde, da oko 30 % bolesnika nema zadovoljavajući postoperativni rezultat (16). Finneson (17) je analizirao veliku grupu ki-

rurški tretiranih bolesnika i našao da 80% njih nisu bili kandidati za kiruršku terapiju. Burton sa sar. (11) je na jednoj seriji operiranih bolesnika a dijagnosticiranih kao prolaps intervertebralnog diska (PID) našao u 56% PID ali udružen sa stenozom lateralnog recesususa ili samo stenozu recesususa bez PID, što znači više od polovine nepotpuno ili nepravilno dijagnosticiranih bolesnika. Ovi podaci govore o važnosti dobre dijagnostičke obrade i odgovornosti radiologa.

Kada su u pitanju cervikalni degenerativni ekstraduralni procesi (slika 1d) nema dileme o izboru metode pregleda. PKT (sa ks) otkriva sve koštane degenerativne promjene, PID i njihove odnose prema meduli i korjenovima živaca. Prema našem iskustvu i drugih autora (18) Mg u ovoj regiji daje manje relevantnih podataka nego u lumbalnom dijelu vertebralnog kanala.

Kod lumbalnog bolnog sindroma i kaudalne radikulopatije (slika 1e) etiologija može biti kompleksna, monotopska i politopska a bolovi posljedica degenerativnih promjena ili radikularne iritacije. Inicijalni pregledni N nam može dati mnogo podataka o koštanim promjenama ali ne sigurno o kompresivnom faktoru kod kaudalne radikulopatije. Medicinski je neopravdano, kao što se ponekad prakticira, na osnovu N davati mišljenje o »diskopatiji« ili »diskus herniji« na tom i tom nivou. Poznati klasični opisi promjena na N mogu govoriti za degenerativne promjene u samom intervertebralnom disku ali ne i o ekstruziji diska u tom nivou. Tako smo ispitivanjem promjena na intervertebralnom prostoru našli da je suženje tog prostora samo u oko trećine bolesnika odgovaralo i PID. Radikularna kompresija se može dokazati samo klinično-neurološkim simptomima i objektivizirati neurofiziološkim ispitivanjem putem EMG. Ti pregledi su glavni indikatori za svako daljnje radiološko ispitivanje. Bez EMG nalaza ne treba postavljati indikaciju za bilo koju radiološku metodu pregleda. Čak i pozitivni neurološki nalaz sa negativnom EMG nije indikacija za daljnji radiološki tretman i obrnuto minorni ili negativni neurološki nalaz sa pozitivnom EMG, koju nalazimo kod stenozu lateralnog recesususa (19, 20), je indikacija za daljnju radiološku obradu. EMG je vrlo osjetljiva metoda i omogućava određivanje visine, nivoa i stepena oštećenja perifernog motornog neurona (9).

Kada se radi o algoritmu radiodijagnostike, javljaju se dileme kojim metodi dati prednost — KT ili Rg, koja metoda je primarna u dijagnostičkom postupku i kada ih treba upotrijebiti komplementarno. Na osnovu naših ispitivanja i stečenog iskustva (9) i mnogih drugih autora (9, 15, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30) pokušaćemo

objasniti indikacije za svaki od ovih pregleda sa osvrtom na njihove pozitivne in negativne strane.

pozitivna strana KT je u mogućnosti izvođenja kod svakog bolesnika i u ambulantnim uslovima, komforna i bez kontraindikacija. Ova metoda daje više relevantnih anatomio-morfoloških podataka od Rg kao: lamine artikularnih nastavaka i apofizne zglobove, lateralne recesuse, korjenove živaca, epiduralne vene i masno tkivo, ligamenta flava, oba promjera vertebralnog kanala a PID vidimo u direktnoj projekciji. Negativna strana je što se ovaj pregled ne može rutinski izvoditi u svakoj ustanovi, deformacije kičme (naročito skolioza) onemogućava pravilnu aksijalnu projekciju zbog parcijalnog volumnog efekta, ne može diferencirati protruziju od manjeg prolapsa niti epiduralne ožiljke od prolapsa, a skoro nikako arahnoiditis. Ne treba zanemariti i ekonomski faktor kod neaktivnog upućivanja svakog bolesnika na ovaj pregled.

Prednost Rg je što se može izvesti i u manjim ustanovama koje imaju educiranog radiologa, za ovaj posao nije potrebna skupa aparatura a ova klasična metoda se rutinski danas izvodi u mnogim ustanovama sa mnogo manjim finansijskim troškovima. Ovom metodom se može dobro prikazati duralna kesa a cijeli intraduralni dio korjenova živaca pa i promjene na spinalnim ovojnicama, bolje razlikovati protruzija od prolapsa tehnikom funkcionalne Rg. Upotrebom nejonskih ks danas je ona neopasna ako se vodi računa o koncentraciji i količini ks (31). Negativna strana Rg je u manjoj komfornosti za bolesnika koji joj pristupa sa strahom zbog lumbalne punkcije i postpunkcionih teškoća koje su posljedica upotrebe igle neadekvatnog promjera, a mogu postojati kontraindikacije bilo kakve prirode. Najveći nedostatak je u indirektnom prikazu kompresivnog faktora na korjen živca a ne i samog anatomskog supstrata, naročito iz ekstraduralnog prostora kao: hipertrofiju lamine gornjeg artikularnog nastavka (facet sindrom) i apofiznu spondilartrozu, sindrom lateralnog recesususa i lateralni prolaps sa uklještenjem (entrapment) korjena živca u lateralnom recesusu. Dakle, daje mnogo manje informacionih podataka od KT, a ovi podaci odlučuju o načinu operativnog pristupa.

Zato bi naš predlog indikacija za PKT bio slijedeći:

- kod traume L-S dijela kičme,
- kod sumnje na ekspanzivni proces L-S dijela kičme,
- kod svakog pozitivnog kliničkog monoradikularnog i EMG nalaza, naročito u visini intervertebralnog prostora L-5 kao i kod svakog pozitivnog nalaza bez obzira na visinsku lokalizaciju

kada postoje razlozi protiv Rg pa i psihološke prirode,

- kod negativnog neurološkog a pozitivnog EMG nalaza zbog sumnje na stenozu lateralnog recesususa (bol u nogama kod hodanja i stajanja),
- kod svakog postoperativnog stanja sa rekurentnom simptomatologijom.

Proširenje ovih indikacija bez restrikcija zavisi od uslova, mogućnosti i stava svake ustanove.

Indikacije za funkcionalnu Rg bi bile slijedeće:

- svi gore navedeni slučajevi kada ne mogu biti selekcionirani za KT jer ne postoji mogućnost ove obrade,

- kada je KT neizvodljiv zbog jače skoliozične deformacije kičme,

- kada je KT nalaz lažno negativan u odnosu na pozitivan klinički i EMG nalaz ili se ne slaže sa visinom lezije,

- kod postoperativnih stanja sa negativnim KT nalazom a uzrok rekurentnih simptoma je najčešće epiduritis ili arahnoiditis,

- kada je potrebno izdiferencirati protruziju od prolapsa.

Kada je Rg primarno izvođena, a postoji mogućnost KT obrade, onda je SKTRg (bez ks), koristeći postojeće intratekalno ks, indicirana u slijedećim slučajevima:

- kada je Rg nalaz nesiguran, tehnički loš ili lažno negativan u odnosu na pozitivan klinički i EMG nalaz, naročito za visinu L-5,

- kada je korjen živca edematozan ili skraćen što upućuje na sindrom lateralnog recesususa ili lateralni prolaps,

- kada postoji sumnja na stenozu vertebralnog kanala jer se objektivno mjerenje može izvršiti samo na skenogramu.

Stenoza lateralnog recesususa postoji kada je njegova širina manja od 3 mm, širina 3—5 mm je sumnjiva uz kliničku potvrdu, a širina preko 5 mm odgovara normalnom recesusu (20). Sagitalni promjer vertebralnog kanala, mjeren na anatomo-patološkim preparatima i na KT, iznosi 11—27 mm, promjer od 10—12 mm je umjereno sužen a ispod 10 mm govori za stenozu vertebralnog kanala (32).

Iz predloženih indikacija za radiološku obradu kod kaudalne radikulopatije se vidi da se najčešće ne mogu izbjeći obe metode — KT i Rg, kada takva mogućnost postoji, zbog lažnih, nesigurnih ili nekompetentnih nalaza. Međutim, sigurno dokazana kompresija na intraduralni dio korjena živca na Rg je potpuno kompetentan nalaz za neurokirurga. Funkcionalna Rg u ante-fleksiji i retrofleksiji u LL poziciji daje bolju ilustraciju protruzije i PID a naročito tzv »loading« — Rg. Naime, Hillesheimer sa sar. (23) preporučuje opterećenje teretom od 10 kg u ispruže-

nim rukama za vrijeme snimanja, na koji način otkriva u 18 % bolesnika PID ili spondilolistezu koji nisu bili vidljivi na Rg bez opterećenja.

Komentar — Na prikazanom algoritmu radiodijagnostičkih pregleda u spinalnoj patologiji se vidi da je Mg inicijalni pregled kod najvećeg broja patoloških procesa a i kod svih procesa ostaće jedina metoda kada ne postoji mogućnost KT obrade. Mijelografija kao standardna metoda, naročito danas sa nejonskim ks, nije izgubila svoj značaj jer je ova metoda više od pola vijeka uspješno rješavala patologiju vertebralnog kanala. KT kao senzitivnija metoda daje više direktnih anatomo-morfoloških informacija koji utiču na taktiku operativnih zahvata. U našem algoritmu su ove dvije metode komplementarne osim kod akutne traume i cervikalnih ekstraduralnih degenerativnih procesa kod kojih je PKT (sa ks) inicijalna i jedina metoda pregleda.

Dopunjavanje Rg i KT je prisutno i u dijagnostici kaudalne radikulopatije a koja će od ove dvije metoda biti inicijalna ili jedina zavisice od predloženih indikacija, kompetentnosti nalaza a nekada od ukusa ili mogućnosti pojedine ustanove. Rg je i prije uvođenja KT davala relativno dobre i upotrebljive rezultate. U ovoj dijagnostici ne bi trebalo postavljati indikacije za Rg ili KT pregled bez EMG pozitivnog nalaza. Koliko su ove dvije metode dijagnostički pouzdane navešćemo neke statističke podatke. Prema Jan-koviću i sar. (24) saglasnost Rg sa EMG iznosi 82,2 % a prema Khatri-u i sar. (25) iznosi 78 % sa nešto više lažno negativnih od lažno pozitivnih nalaza. Isti autori navode da kod svih lažno negativnih KT nalaza, Rg nalaz je bio podudaran sa EMG. U jednoj analizi u našoj ustanovi na materijalu 31 operiranog bolesnika od kaudalne radikulopatije, podudarnost KT i Rg sa EMG nalazom je iznosila 52,9 %, podudarnost KT sa EMG kod 82,4 % a Rg sa EMG kod 70,6 % bolesnika (21). Raskin sa sar. (15) je našao podudarnost KT i Rg sa operativnim nalazom kod 69 % bolesnika sa 19 % velike diskrepance ili potpunog neslaganja, od čega se 26 % odnosi na intervertebralni prostor L-5. Fries sa sar. (22) navodi kod 188 operiranih bolesnika od PID podudarnost KT sa operativnim nalazom kod 92 % a Rg kod 88 % bolesnika (za L-5 prostor samo 70 %). Iako se rezultati razlikuju od autora do autora, oni ipak govore za visoke vrednosti obe ove metode. Rezultati zavise od više faktora a u prvom redu od pravilne interpretacije.

Kao što se vidi na slici 1 sve PKT i SKTMg radimo sa iv. aplikacijom ks (enhancement) radi bolje vizualizacije medule spinalis. Obično se

Literatura

brzo infundira 100—150 ml ks a na ciljanu regiju dodatni bolus od 50 ml za otkrivanje dobro vaskulariziranih ekspanzivnih procesa ili vaskularnih anomalija. Kod PKT lumbalne regije ne apliciramo ks za najčešće preglede lumbalnog bolnog sindroma. Neki autori (29) tvrde da, u ovom slučaju sporom infuzijom ks, dolazi poslije 40 min do bojenja PID sa dvostruko povećanim koeficijentom apsorpcije u odnosu na duralnu kesu. Mi smo mišljenja da je dovoljna nativna KT osim u slučaju sumnje na ekspanzivni proces u ovoj regiji. Kada se radi o intratekalnoj aplikaciji ks kod MRg, dolaze u obzir samo nejonska ks.

Nismo zaboravili ni najsavremeniju digitalnu metodu u dijagnostici spinalne patologije — magnetnu rezonansu (MR) koja je naznačena na slici našeg algoritma. Ta metoda je još uvijek bez našeg iskustva i upotrebe u našoj zemlji. Da li će ona moći supstituirati sve klasične i KT preglede i koliko će to biti ekonomski opravdano, pokazaće naša buduća iskustva. Najvjerovatnije će ti pregledi biti selektivni sa naglaskom na intramedularne procese.

Naša mjerenja ozračivanje bolesnika kod KT i Rg lumbalne regije (33) su pokazala skoro istovjetnu ekspanzivnu somatsku dozu oko 3,7 rema (37 mSv) što se slaže i sa rezultatima drugih autora (32). Treba imati u vidu da skeniramo uvijek intervertebralne prostore L-3, 4, 5. Međutim, kod Rg je veća izloženost krvotvornih organa i muških gonada a kod KT ženskih gonada. Ako uzmemo u obzir kompleksnu spinalnu dijagnostiku (N, Rg, KT), onda somatska doza može iznositi i 9—10 rema (90—100 mSv) sa velikom izloženošću kritičnih organa, pa je neophodna zaštita gonada kod svih ovih pregleda.

Na kraju treba reći da je ovaj predloženi algoritam pregleda kod spinalne patologije prihvaćen na Znanstvenom skupu radiologa u Puli 1985. godine a posebno algoritam kod traume kičme na XIII. Kongresu radiologa u Ohridu 1988. godine.

Sažetak

Autor predlaže algoritam pregleda u spinalnoj radiodijagnostici na osnovu vlastitog iskustva i iskustva drugih autora. Ovaj rad pretstavlja nastavak istraživanja na polju racionalizacije u radiodijagnostici sa već publiciranim radovima za abdominalne organe i urinarni trakt.

Ovi rezultati pokazuju da su u većini slučajeva klasične metode inicijalne i dijagnostički uspješne, ali savremene digitalne metode daju više anatomsko-morfoloških podataka. Magnetna rezonansa je superiorna u dijagnostici spinalne patologije, naročito u intramedularnih tumora, a njezina upotreba u našoj zemlji zavisiće od ekonomskih faktora.

1. Ledić S. Racionalizacija u radiodijagnostici abdominalnih organa. *Vojnosanit Pregl* 1986; 20(2): 113—26.
2. Ledić S. Racionalizacija u radiodijagnostici urinarnog trakta sa algoritmom pregleda. *Radiol Jugosl* 1988; 22(2): 125—35.
3. Sartor K. Computertomographie bei spinalen Tumoren. *Fortschr Röntgenstr* 1980; 132(4): 391—8.
4. Sartor K. Computertomography of the spinal cord. V: *Contrast media in computer tomography (International Workshop, Berlin, 1981)*. Amsterdam—Oxford—Princeton: Excerpta Medica, 1981: 177—82.
5. Uehlinger F. Die pathologische Anatomie der hämatogenen Osteomyelitis. *Chirurg* 1970; 41: 193—7.
6. Treisch J, Claussen C. Computertomographische Diagnostik von Wirbelsäuleverletzungen. *Fortschr Röntgenstr* 1983; 138(5): 588—91.
7. Sartor K. Computertomographie bei Verletzungen der Halswirbelsäule und der oberen Brustwirbelsäule. *Fortschr Röntgenstr* 1980; 132(2): 132—8.
8. Hammer B, Valancak E. Der Wert der Computertomographie mit intrathekaler Kontrastverstärkung (CT-Myelographie) beim Wirbelsäuletrauma. *Wiener Med Wochenschr* 1982; 11: 249—53.
9. Lifson A, Heithoff K B, Burton C V et al. High-resolution computer tomography scan of lumbosacral spine. V: *Contrast media in computer tomography (International Workshop, Berlin, 1981)*. Amsterdam—Oxford—Princeton: Excerpta Medica, 1981: 183—7.
10. Irstam L, Rosencrantz M. Water-soluble media and adhesive arachnoiditis. *Acta Radiol (Diagn)* 1974; 15: 356—66.
11. Burton C V, Kirkaldy-Willis W H et al. Causis of failure of surgery on the lumbar spine. *Clin Orthop* 1981; 157: 191—9.
12. Teplick J G, Haskin M. Computertomography of the postoperative lumbar spine. *AJR* 1983; 141: 865—84.
13. Barthelemy C R. Arachnoiditis ossificans. *J Computer Assisted Tomography* 1982; 6(4): 809—11.
14. Teplick J G, Peyster R G, Teplick S K et al. CT identification of postlaminectomy pseudomeningocele. *AJR* 1983; 140: 1203—6.
15. Raskin S P, Keating J W. Recognition of lumbar disc disease: comparison of myelography and computer tomography. *AJR* 1982; 139: 349—55.
16. Naylor A. The late results of laminectomy for lumbar disc disease. *J Bone Joint Sur. (Br)* 1974; 56: 17—29.
17. Finneson B E. A lumbar disc surgery predictive score card: a retrospective evaluation. *Spine* 1979; 4: 141—6.
18. Myasaka K, Izu T, Iwasaki J et al. High resolution computer tomography in the diagnosis of cervical disc disease. *Neuroradiology* 1983; 24: 253—7.
19. Ledić S, Lišanin Lj, Stojičić Lj i dr. Stenoza vertebralnog kanala kao uzrok lumbalne radikulopatije. *Vojnosanit Pregl* 1976; 33(5): 356—9.
20. Mikhael M, Ciric I, Tarkington A et al. Neurological evaluation of lateral recessus syndrom. *Neuroradiology* 1983; 140: 97—107.
21. Jovičić A, Petković S, Petrović Ž i dr. Korelacija elektromiografije, kompjuterizovane tomografije i radikulografije u dijagnostikovanju lumboišalgije. *Vojnosanit Pregl* 1986; 43(3): 209—12.
22. Fries J W, Abodeely D A, Vijungko J G. et al. Computertomography of herniated and extruded nucleus pulposus. *J. Computed Assisted Tomography* 1982; 6(5): 874—87.

23. Hillesheimer W, Schumacher S, Bien S. »Loading myelography« — a functional investigation in lumbar disc herniation, spondylolisthesis and lumbar stenosis. Abstract of XVI ICR, Hawaii, 1985: 323.

24. Janković S, Jerkunica L, Reić P. Korelacija mijelografskih i elektromiografskih nalaza kod sindroma lumbalne radikularne lezije. Radiol Jugosl 1984; 16(2): 99—102.

25. Khatri O B, Barnah J, McQuillen P M. Correlation of electromyography with computed tomography in evaluation of lower back pain. Arch Neurol 1984; 41: 594—7.

26. Lardé D, Mathieu D, Frija J et al. Spinal vacuum phenomenon — CT diagnosis and significance. J Computer Assisted Tomography 1982; 6(4): 671—6.

27. Raskin S. Computer tomographic findings in lumbar disc disease. Ortopedics 1981; 5: 419—23.

28. Risius B, Modic M T, Hardy R W. et al. Sector computer tomographic spine scanning in the diagnosis of lumbar nerve root entrapment. Radiology 1982; 143: 109—14.

29. Santis M, Crisi G, Folchi Vici F. Late contrast enhancement in the CT diagnosis of herniated lumbar disc. Neuroradiology 1984; 26: 303—7.

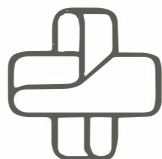
30. Williams A L, Haughton V M, Daniels D L et al. CT recognition of lateral disc herniation. AJR 1982; 139: 345—7.

31. Ledić S. Problem izbora kontrastnog sredstva i njegov uticaj na kvalitet i komplikacije u mijelografiji. Radiol Jugosl 1980; 14: 505—14.

32. Lackner K, Schroeder S. Computertomographie der Lendenwirbelsäule. Fortschr Röntgenstr 1980; 133(2): 124—31.

33. Ledić S. Ozračivanje bolesnika u radiodijagnostici. Radiol Jugosl 1988; 22(4): 407—18.

Adresa autora: Prof. dr Stanko Ledić, Partizanska 20, 11000 Beograd



TOSAMA

Proizvaja in nudi kvalitetne izdelke:

Komprese vseh vrst

Gazo sterilno in nesterilno

Elastične ovoje

Virfix mrežo

Micropore obliže

Obliže vseh vrst

Gypsona in mavčene ovoje

Sanitetno vato PhJ III

Zdravniške maske in kape

Sanitetne torbice in omarice

Avtomobilske apoteke



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, i flebografija, kao i selektivna koronarografija.

PAKOVANJA:

Hexabrix amp. (5 amp. \times 10 ml)

Hexabrix amp. (20 amp. \times 20 ml)

Hexabrix boč. (2 boč. \times 50 ml)

Hexabrix boč. (1 boč. \times 100 ml)

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

DIMER X ampule 5 \times 5 ml

— kontrast za lumbosakralnu mielografiju

TELEBRIX

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

PAKOVANJA:

Telebrix 300 amp. (20 amp. \times 30 ml sa špricom)

Telebrix 300 amp. (20 amp. \times 30 ml bez šprica)

Telebrix 380 amp. (20 amp. \times 30 ml sa špricom)

Telebrix 380 amp. (20 amp. \times 30 ml bez šprica)

Telebrix 380 za inf. (2 boč. \times 50 ml)

Telebrix 300 za inf. (2 boč. \times 50 ml)

Telebrix 30 za inf. (1 boca \times 100 ml)

Telebrix 45 za inf. (1 boca \times 250 ml)



**Byk Gulden
Pharmazeutika
Konstanz/SR Nemačka**



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

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

OBOSTRANA MULTIDIVERTIKULOZA BUBREGA

BILATERAL RENAL MULTIDIVERTICULOSIS

Goldner B

Abstract — Author describes two cases of bilateral renal multidiverticulosis as a very rare urographic finding. This condition was observed in a patient with Lawrence-Bardet-Moon-Biedl syndrome and in a patient with spina bifida on L₅ and S₁. Association of this entity with other congenital malformations includes it in the disorders of congenital origin.

UDC: 616.61—007.64

Key words: kidney diseases, diverticulosis

Case report

Radiol lugosl 1989; 23: 341—3

Uvod — Divertikulum čašice je prema urološkoj definiciji malena, kružna ređe ovalna solitarna vrećasta formacija u bubregu, povezana uzanim i kratkim spojem najčešće sa gornjom polarnom čašicom preko koje se drenira (3). Otkriva se slučajno pri urografskim pregledima i obično je bez kliničkog značaja. Može da se komplikuje infekcijom i kalkulozom u kojim slučajevima postaje klinički manifestan i zahteva odgovarajuće lečenje (2).

Udžbenici iz urologije, nefrologije i urološke rendgenologije ne navode u opisima divertikula bubrega mogućnost i multidivertikulne displazije. U radovima francuskih autora (1, 3) iz 1972. i 1975. godine po prvi put se u medicinskoj literaturi pojavljuje pojam multidivertikulne displazije bubrega uz detaljan opis devet slučajeva i jedinih koji su do sada publikovani.

U toku proteklih petnaest godina bavljena uroradiologijom imali smo priliku da otkrijemo multidivertikulozu u oba bubrega kod dva bolesnika, pa je cilj ovog rada prikaz ovog retkog urografskog entiteta čiji karakterističan rendgenografski nalaz isključuje bilo koju drugu bolest bubrega, a istovremeno ukazuje na potrebu iznalaženja i drugih urođenih malformacija.

Materijal i metode — veliki broj polikliničkih i stacionarnih bolesnika koji je bio podvrgnut urografskim metodama pregleda u našem rendgen odeljenju za proteklih 15 godina, čini populaciju sa raznovrsnim oboljenjima urinarnog sistema. U tako velikom broju urografski obrađenih pacijenata imali smo priliku da samo u dva bolesnika otkrijemo obostranu multidivertikulozu bubrega.

Prikaz slučajeva — Bolesnik P. J., 22 godine sa kliničkom dijagnozom sindroma Lawrence-Bardet-Moon-Biedl upućen je na urografski pregled zbog upornih i recidivnih urinarnih infekcija, a pod sumnjom na hronični pijelonefritis desnog bubrega, ali su istovremeno otkriveni brojni, obostrani divertikuli čašica (slika 1).

Bolesnica G. M., 23 godine pred udajom, dolazi na urografski pregled po ličnom zahtevu zbog čestog noćnog, nekontrolisanog mokrenja u postelji koje se povlači od detinjstva. Na nativnom snimku urotrakta nađena je spina bifida na L₅ i S₁ pršljenju, a na urografijama obostrana kaliksna divertikuloza (slika 2 i 2a).



Slika 1 — Ekskretorna urografija u bolesnika sa sindromom Lawrence-Bardet-Moon-Biedl prikazuje pijelonefritis u desnom bubregu i obostranu kaliksnu divertikulozu.

Fig. 1 — Excretory urography in a patient with Lawrence-Bardet-Moon-Biedl represents chronic pyelonephritis of the right kidney and bilateral calyceal diverticulosis.



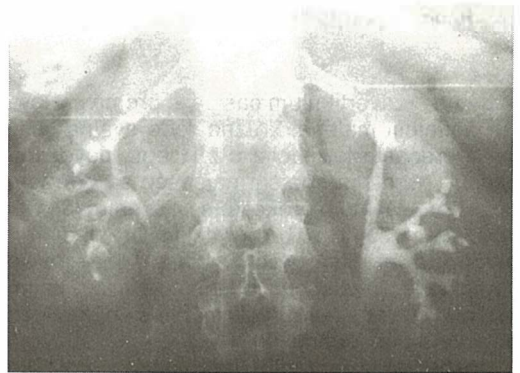
Slika 2 — Descendentna urografija u bolesnice sa spinom bifidom L₅ i S₁: obostrana kaliksna divertikuloza.

Fig. 2 — Descending urography in a patient with spina bifida L₅ and S₁: bilateral calyceal diverticulosis.

Diskusija — Prikazani slučajevi iz sopstvene kazuistike kao i oni do sada saopšteni u literaturi (1, 3) imaju zajednički imenitelj: multidivertikulne promene u oba bubrega, udruženost sa drugim urođenim malformacijama, slučajno otkrivanje i nalaz u mladoj dobnj grupi. Svi pobrojani parametri upućuju na kongenitalno poreklo divertikulma, odnosno da je njihov razvoj uslovljen

displazijom renalnog tkiva. Na intrarenalnu displaziju ukazuje izgled kaliksnog sistema jer je većina čašica izmenjenog oblika i veličine (hipoplazične). Mada oblici i veličine bubrega nisu izmenjeni, niti je narušena funkcija bubrega, ipak ovakvi bubrezi predstavljaju locus minoris resistentiae za šta svedoči nalaz hroničnog pijelonefritisa u jednog od bolesnika. Veća učestalost obostrane multidivertikuloze u bolesnika sa sindromom Lawrence-Bardet-Moon-Biedl koja se navodi u izveštaju francuskih autora (1) sigurno da nije koincidentna, jer je i mi nalazimo u jednog od dva bolesnika. Združenost više urođenih malformacija u istog bolesnika skreće pažnju na činjenicu da multidivertikuloza bubrega pripada plurimalformativnom sindromu.

Divertikuli u bubrezima su kao i solitarni karakterističnog izgleda, vezani su za čašice kratkim i uzanim vratovima i stoga se retko postavljaju u diferencijalnu dijagnozu sa sunderastim bubrezima, papilnom nekrozom, tuberkulozom bubrega i hroničnim pijelonefritsom. Svaka od navedenih bubrežnih bolesti ima određenu kliničku i urografsku simptomatologiju tako da su dijagnostične greške isključene.



Slika 2a — Ciljani snimak oba bubrega u iste bolesnice: sve male čašice su deformisane i komuniciraju sa divertikulima različitog izgleda i veličine.

Fig. 2a — Target x-Ray film of both kidneys in the same patient: All small calyces are deformed and communicate with diverticula of various shape and size.

Nalaz više divertikula u oba bubrega uključuje traganje i za drugim urođenim manama od kojih su one na koštanom sistemu najčešće zastupljene.

Zaključak — Obostrana multidivertikuloza bubrega je retka urođena malformacija iz grupe displazija, tj. strukturalnih anomalija. Često je

udružena sa drugim kongenitalnim promenama posebno u koštanom sistemu: spina bifida, poli-daktilija i sindaktilija — syndroma Lawrence-Bardet-Moon-Biedl. Karakterističnog je nalaza i lako prepoznatljiva na urografijama. Obično je asimptomatska, slučajno se otkriva, mađa komplikovana infekcijom i kalkulozom oglašava se poznatom kliničkom simptomatologijom.

Sažetak

Autor opisuje dva slučaja obostrane multidivertikuloze bubrega kao redak urografski nalaz. Ovakve promene nađene su u bolesnika sa sindromom Lawrence-Bardet-Moon-Biedl i u bolesnika sa spinom bifidom na L₅ i S₁. Udruženost ovog entiteta sa drugim urođenim malformacijama uvršćuje ga u poremećaje kongenitalne prirode.

Literatura

1. Brault B. Les signes radiologiques du syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. These Méd Paris, 1972.
2. Emmett JL, Witten DM. Clinical urography. Philadelphia, London, Toronto: W. B. Saunders Company, 1971. Third ed. Vol. I, 394—404.
3. Michel JR, Labrune M, Moreau JF, Brault B. Une nouvelle entité radio-clinique: La dysplasie rénale multidiverticulaire rapports avec le syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. Ann Radiol 1975, 18(5): 533—541.

Adresa autora: Doc dr Branislav Goldner, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKC u Beogradu. 11000 Beograd, ul. dr Subotića 13.



KOMPAS
JUGOSLAVIJA

Hertz



KOMPAS je ena beseda za popolni turistični servis!

- organizirane počitnice v domovini in v tujini
- turistična potovanja v domovini in tujini
- izleti, pikniki, ogledi znamenitosti z avtobusi, letali in hidrogliserji
- strokovna potovanja
- organizacija kongresov, seminarjev
- navtični turizem, lov, ribolov
- prodaja domačih in mednarodnih letalskih in železniških vozovnic
- posredovanje avtobusnih prevozov
- izposojevanje vozil Kompas Hertz rent-a-car
- zastopstvo Eurocard, Mastercard, JBC
- mejni turistični servis
- brezcarinske prodajalne
- hotelska in gostinska dejavnost: 22 hotelov, 3 moteli, 3 avtokampi, turistična naselja, 29 restavracij
- mreža predstavništev v tujini s sedežem firme KTI-Kompas Touristik International v Frankfurtu
- zastopnik Digital Equipment Corporation za Jugoslavijo

KOMPAS JUGOSLAVIJA, turistična in gostinska delovna organizacija, Pražakova 4, 61000 Ljubljana, tel. 061/327 771, teleks 31 209, telefaks 061/319 888.



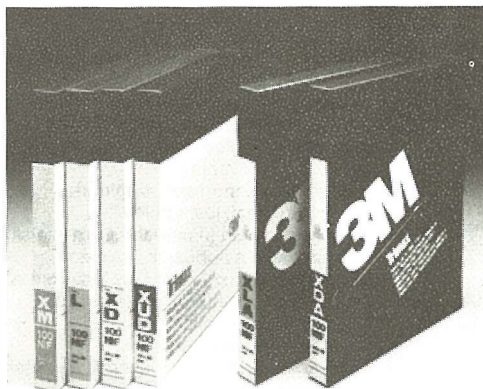
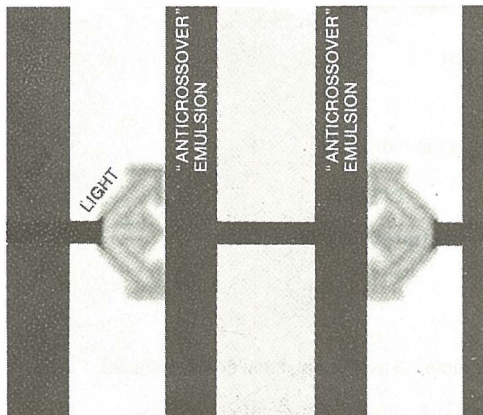
Dobavitelj

3M Trimax filmov/folij

Radiogrami visoke kakovosti
ob 90 % zmanjšanju žarkovne doze
v primerjavi z običajnimi sistemi

Pri **JC emulziji** (J-vezava in oglata zrna)
je uporabljena najnovejša 3M »anticrossover« tehnologija,
ki zagotavlja visoko ločljivost in veliko hitrost
ter s tem izboljšano kakovost posnetka.

1986 Film Trimax XD/A, XL/A "anticrossover" JC



34132 Trst — Italija, Piazza Libertà, 3, Tel.: 040/65577 — Tlx 461109 HELTS-I

OSTEOPETROSIS (ALBERS-SCHÖNBERG) — PRIKAZ SLUČAJA

CONGENITAL OSTEOPETROSIS (ALBERS-SCHÖNBERG) — CASE REPORT

Frankić A, Stojnić E, Cvijetić M

Abstract — A five-year-old girl with the mild form of congenital osteopetrosis (Albers-Schönberg disease) without clinical signs is presented. Laboratory findings are within the normal range as well as her physical and psychomotor development to date. The diagnosis is established on the basis of classical radiologic findings; these are osteosclerotic changes in the epiphyses and metaphyses of the long bones, and sclerotic changes in cortical margins of the vertebrae and pelvic bones. Bone scintigraphy using $Tc^{99m}DPD$ reveals increased activity accumulation in the epiphyseal and metaphyseal areas of the long and pelvic bones. Heredity is excluded because the patient's close family members and relatives are healthy.

UDC: 616.71-003.84-073.75

Key words: osteopetrosis-radiography

Case report

Radiol Jugosl 1989; 23: 345—9

Uvod — Kongenitalna osteopetroza (uobičajen naziv u literaturi) je rijetka, nasledna bolest koštanog sustava. Sinonimi za tu bolest su: Osteosclerosis, Morbus Albers-Schönberg, bolest mramornih kostiju (1, 2, 3, 4).

Prvi je tu bolest opisao njemački rendgenolog Albers-Schönberg 1904. godine (5, 6). Do sada je u literaturi objavljeno više od 400 slučajeva te bolesti (3, 5, 6, 7).

Bolest je nasledna; nasljeđuje se na dva načina: teži oblik se nasljeđuje autosomno recesivno, a lakši autosomno dominantno (2, 4, 5, 6, 8). Uzrok bolesti nije poznat, a osnovna patofiziološka karakteristika je insuficijencija osteoklasta. Zbog toga perzistira primarna spongioza u kojoj ne postoji normalna izgradnja i razgradnja koštanog sustava (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

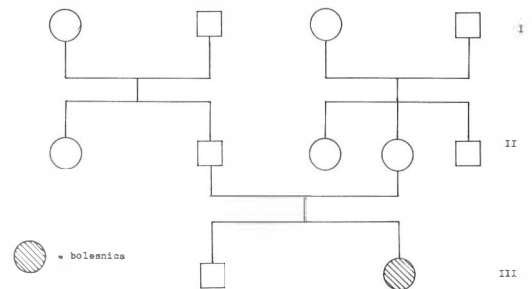
Bolest se najčešće prepoznaje i potvrđuje rendgenski po pojačanoj gustoći koštanog tkiva vidljivoj u gotovo svim kostima, posebno u dugim kostima i lubanjskoj bazi. Kostii gube elastičnost, izrazito su krhke pa su česte frakture uzrokovane i minimalnim traumama (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Ta skeletna displazija uzrokuje druge, prateće kliničke znake i simptome, kao što su pancitopenija, hepatosplenomegalija, kompresija kranijal-

nih živaca, slabljenje vida i sluha, poremećaj tjelesnog rasta i dr. (3, 4, 5, 6, 8).

Bolest je dosta rijetka, a s etiološkog i patogenetskog stanovišta i danas nejasna, pa je korisno svakog bolesnika detaljno obraditi i objaviti. Stoga objavljujemo i ovaj slučaj bolesti.

Prikaz bolesnika — Obiteljska anamneza prikazane bolesnice je bez osobitosti (slika 1.). Pri-



Slika 1 — Obiteljsko stablo bolesnice.

Fig. 1 — The patient's family tree.

kazana bolesnica H. I., stara je pet godina. Trudnoća je trajala devet mjeseci i protekla uredno. Porodaj je uslijedio u terminu (gestacijska dob

41 tjedan i 2 dana), protekao je uredno; porođajna masa 3 600 grama, a porođajna duljina 53 cm; obujam glave na rođenju 35 cm; Apgar indeks 10. Redovito cijepljena prema predviđenom kalendaru. Psihomotorički razvitak uredan, odgovarajući dobi.



Slika 2 — Profilna snimka lumbalne kralježnice: široke sklerotične pruge paralelno s pokrovnim ploham; izgled poput sendviča.

Fig. 2 — Lateral X-ray of the lumbar spine: wide sclerotics lines are parallel to cortical margins, having a »sandwich« appearance.

Osam mjeseci prije postavljanja dijagnoze bolesnica osjeća povremene bolove u desnoj nozi uz šepanje.

Opći klinički status je u granicama normale za dob i spol djeteta. Tjelesna visina 114 cm (80. percentila); tjelesna masa 18 kg (75. percentila); obujam glave 52 cm (65. percentila). Lokalni status je u granicama normale.

Klinički nalazi: RR = 13,5/10,5 kPa; elektrokardiogram u granicama normale. Pregledom očne pozadine nalazi se atrofija lakšeg stupnja lijeve papile nervi optici. Otokopski nalaz u granicama normale; tonalni audiogram obostrano u granicama normale.

Laboratorijski nalazi: sedimentacija eritrocita normalna; kompletna krvna slika: E=4,5 T/L, Hb = 121 g/L, MCV = 81, Htc = 0,37, L = 8,0 G/L; diferencijalna krvna slika u granicama normale; trombociti 210 G/L. Serumaska koncentracija bilirubina, ureje, kreatinina, mokraćne kiseline, Fe, UIBC, kreatinin kinaza, laktična dehidrogenaza, serumski elektroliti (Na, Cl, K, Ca, P), plinske ana-

lize, elektroforeza serumskih proteina, holesterin, trigliceridi, urin — sve u granicama normale. Alkalna fosfataza 93 U/L.



Slika 3 — Snimka desnog lakta pokazuje sklerotične promjene metafiznih dijelova humerusa i radiusa.

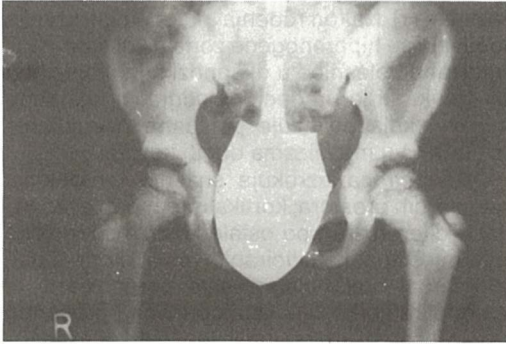
Fig. 3 — X-ray of the right elbow shows sclerosis of the metaphyseal portions of the humerus and radius.



Slika 4 — Snimka oba koljena: tipna kondenzacija metafizna i epifize femure, tibija i fibula; metafize femura zadebljane.

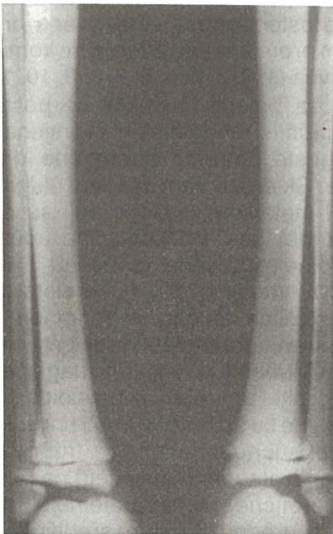
Fig. 4 — X-ray both knees demonstrates typical density of the metaphyses and epiphyses of the femur, tibia and fibula; the femoral metaphyses are thickened.

Radiološka obrada bolesnica uključila je profilnu snimku lumbalne kralježnice, koja pokazuje široke sklerotične pruge paralelne s pokrovnim ploham kralježaka (slika 2.). Snimka lakta pokazuje sklerozaciju metafiznih dijelova humerusa i radijusa (slika 3.). Na snimci koljena vidljiva je kondenzacija metafiza i epifiza femura, tibije i



Slika 5 — Na snimci zdjelice vide se široke rubne sklerozacije crijevnjače te sklerozacija krovova oba acetabuluma; sklerozacija zahvaća epifizne i metafize femura, koje su zdepaste.

Fig. 5 — X-ray of the pelvis shows wide marginal sclerosis of the sacral bone and sclerosis of both acetabular veults; sclerosis involves the epiphyseal and metaphyseal portions of the femur, which are flattened.



Slika 6 — Na snimci obih potkoljenice vidi se tipna sklerozacija epifiza i metafiza tibija i fibula.

Fig. 6 — X-ray of both legs shows typical sclerosis of the tibial and fibular epiphyses and metaphyses.

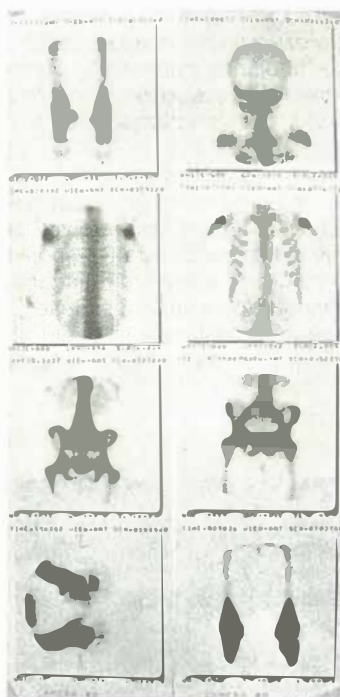
fibule (slika 4.). Rendgenska snimka zdjelice pokazuje sklerozaciju crijevnjača, posebno rubova i krova acetabuluma; sklerozacija zahvaća epifize i metafize femura (slika 5.). Na objema potkoljenicama vidi se sklerozacija epifiza i metafiza tibije i femura (slika 6. i 7.). Uz kijačasto zadebljanje okrajaka. Obrada je dovršena scintigrafijom skeletnog sustava; ona je urađena s $Tc^{99m}DPD$. Na scintigramima se vidi pojačano nakupljanje aktivnosti u području spoja rebra s hrskavičnim lukom te izrazito pojačano nakupljanje aktivnosti u području zdjelice te distalnom dijelu femura i proksimalnom dijelu tibije; pojačano nakupljanje aktivnosti je difuzne naravi (slika 8.).



Slika 7 — Na snimci kostiju donjih ekstremitata vide se vrlo karakteristične promjene osteoskleroze epifiza i metafiza uz kijačasto zadebljanje svih metafiza.

Fig. 7 — X-ray of the lower extremities shows characteristic osteosclerotic changes in the epiphyses and metaphyses with flask-like thickening of all metaphyseal ends.

Diskusija — Ovisno o dobi u kojoj se javljaju znaci i simptomi bolesti, te prema toku i prognozi, osteopetroza nije jedinstvena bolest. Mogu se razlikovati tri do četiri oblika ove bolesti: 1. Rani, maligni, infantilni, progredijentni oblik s tipičnom kliničkom slikom, uz izraženu lomljivost kostiju i anemiju. Javlja se u najranijoj životnoj dobi; tok je brz i fatalan. Ovaj oblik bolesti se počinje klinički manifestirati već u prvim danima života; smatra se da počinje još ranije — intrauterino. Nasljeđuje se autosomno recesivno.



Slika 8 — Scintigrafija skeleta: pokazuje pojačano nakupljanje aktivnosti u zdjeličnim kostima, distalnim dijelovima femura i proksimalnim tibije.

Fig. 8 — Scintiscans reveal increased activity accumulation in the area of the pelvic bones, distal parts of the femur and proximal parts of the tibia.

2. Drugi oblik bolesti se također karakterizira frakturama. Drugi znaci i simptomi bolesti nisu prisutni. Taj oblik se obično klinički manifestira u drugoj deceniji života. 3. Treći, benigni oblik bolesti se nasljeđuje autosomno dominantno. Ne uzrokuje pojavu kliničkih znakova i simptoma, pa se bolest slučajno otkrije rendgenskim pregledom. Postoje prelazni i miješani oblici s elementima nasljeđivanja i kliničkom slikom navedenih kliničkih oblika bolesti (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Prikazana bolesnica pripada trećem, benignom obliku bolesti, jer osim povremenih bolova u nogama nema drugih kliničkih znakova i simptoma. Smatra se, da se ovaj oblik nasljeđuje autosomno dominantno (1, 2, 5), što genetskim istraživanjem članova uže i šire obitelji ove bolesnice nije utvrđeno.

U prosječno 50% bolesnika bolest se otkrije slučajno, rendgenskim snimanjem zbog nekog drugog razloga; oko 40% bolesnika ima spontane frakture, 10% osteomijelitis, 20% bolove u kostima, kao i prikazana bolesnica, te 16% pa-

reze kranijalnih živaca zbog uklještenja u sklerotične i sužene otvore na lubanjskoj bazi (1, 2).

Postoji velika šarolikost u kliničkoj slici i nasljeđivanju ove olesti (1), što je vjerovatno uvjetovano različitim penetracijom i ekspresivnošću odgovornog gena (1, 6). Caffey (10) opisuje oblik regionalne osteopetroze u 4-godišnje djevojčice s rasutim regijama sklerozacije na inače normalnom skeletu. Dijagnoza bolesti se može ponekad postaviti već intrauterino pomoću ultrazvuka (1). Nakon rođenja, pomoću ultrazvuka uočavaju se hiperehogene zone u kostima (1). U prikazane bolesnice u dijagnozi nije primjenjen ultrazvuk, ali je urađena scintigrafija koštanog sustava, koja pokazuje pojačano nakupljanje $Tc^{99m}DPD$ u metafizama dugih kostiju.

Osteopetroza uzrokuje suženje i redukciju medularnih prostora; kortikalis je hipoplastičan i slabo diferenciran od ostale kosti, a spongioza nadomještena kalcificiranim matriksom. Zbog poremećaja rada osteoklasta poremećeno je remodeliranje kostiju. Unatoč obilja ugrađenog kalcija, kosti su krhke i lomljive. Redukcija medularnih prostora uzrokuje smanjenje količine koštane srži zbog čega se javlja intenzivna ekstra-medularna hematopoeza. To se klinički manifestira hepatosplenomegalijom, anemijom, trombocitopenijom i pojavom mladih oblika eritrocitne loze u perifernoj krvi. Sklerotične kosti sklone su osteomijelitisu. Zbog promjena na kostima lubanje, česta je atrofija optičkog živca, što je slučaj i u opisane bolesnice. Keith (citirajući prema Zergollern Lj. i Begović D.(1)) smatra da je slepoća kod osteopetroze uzrokovana primarnim atrofičnim promjenama retine, a ne kompresijom vidnog živca (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Dijagnoza bolesti najčešće se postavlja na osnovi tipičnih rendgenskih promjena kostiju; kosti su guste, amorfnosklerotične, dijafize su proširene. Skleroza zahvaća kod dugih kostiju epifizne i metafizne dijelove koji su često kijačasto zadebljani. Pri krajevima uočavaju se često brojne poprečne (ponekad i uzdužne) pruge. Na metakarpalnim, metatarzalnim i kostima zdjelice tipičan je fenomen »kost u kost«. Na kraniogramu se vide sklerotične promjene na bazi lubanje uz posebno naglašenu sklerozaciju orbitalnih rubova; mastoidi i paranasalne šupljine su slabo pneumatizirani. Posebno su karakteristične promjene na trupovima kralježaka, koji izgledom podsjećaju na sendvič jer široke sklerotične pruge paralelne s pokrovnim ploham uz urednu strukturu središnjih dijelova susrećemo na svim kralješcima. Rebra su u cijelosti sklerotična (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11).

Sve navedene rendgenske promjene na kostima nađene su i u opisane bolesnice. Opi-

sane radiološke promjene kostiju omogućavaju razlikovanje ove bolesti od slične koštane bolesti Camuratti-Engelmann (12, 13).

Patogeneza bolesti je nejasna. Eksperimentalnim istraživanjima je utvrđeno da se radi o poremećenoj funkciji osteoklasta (1, 2, 3, 4, 5).

I pored velikog broja objavljenih slučajeva ova bolest ostaje i nadalje velika nepoznanica u etiološkom, patogenetskom prognostičkom i terapijskom pogledu. I nadalje se dijagnoza prvenstveno zasniva na rendgenskom pregledu koštanog sustava, što je naglašeno i prikazom ove bolesnice.

Sažetak

Prikazana je petogodišnja djevojčica s kongenitalnom osteosklerozom (Albers-Schönberg). U bolesnice se radi o lakšem obliku, bez kliničkih znakova bolesti. Laboratorijski nalazi su u granicama normale, kao i dosadašnji tjelesni rast i psihomotorički razvitak. Dijagnoza je postavljena na osnovi klasičnih radioloških nalaza; to su osteosklerotične promjene epifiza i metafiza dugih kostiju, te sklerotične promjene pokrovnih ploha kralješaka i zdjeličnih kostiju. Scintigrafija kostiju s $Tc^{99m}DPD$ pokazuje pojačano nakupljanje aktivnosti u području epifiza i metafiza dugih kostiju i kostiju zdjelice. Nije dokazana nasljednost bolesti u prikazane bolesnice, jer su članovi njene uže i šire obitelji zdravi.

Literatura

1. Zergollern Lj, Begović D. Dijagnostičke i terapijske teškoće uz infantilnu osteopetrozu. *Acta Med lug* 1987; 41: 397—409.
2. Erak P, Kalafatić Z, Grčević N. Osteopetrosis (Albers-Schönbergova bolest). *Liječ Vjesn* 1952; 74: 102—6.
3. Tiefenbach A, Nutrizio V, Kos V, Dubravec Lj, Škarica R. Albers-Schönbergova bolest (Osteopetrosis). *Radovi Medicinskog fakulteta u Zagrebu* 1972; 20: 77—89.

4. Mates I. Albers Schönbergova bolest uz prikaz jednog slučaja. *Radiol lugosl* 1976; 10: 505—8.

5. Fanconi G. Obojlenja lokomotornog aparata. U: Fanconi G, Wallgren A, ur. *Udžbenik pedijatrije*. 4. izd. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1972: 860—903.

6. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. 6th ed. Baltimore: Hopkins Univ. Press, 1983: 880—91.

7. Chrzastek-Spruch H, Filiks-Litwin B. Choroba marmurowa u dzieci na podstawie obserwacji 3 chorych. *Ped Pol* 1986; 61: 588—92.

8. Goldner B, Jovanović M, Jovanović O, Korneti V. Promene u alveolarnoj kosti kod osteopetroze. *Radiol lugosl* 1983; 17: 567—72.

9. Dumić M. Bolesti koštanog sustava. U: Mardešić D, i sur. ur. *Pedijatrija*. 3. izd. Zagreb: Školska knjiga, 1986: 827—48.

10. Caffey J. *Pediatric X-ray diagnosis*. 7th ed. Chicago: Year book medical publishers, 1978: 1204—8.

11. Smokvina M. *Kosti i zglobovi*. Zagreb: JAZU, 1959: 504—7.

12. Frankić A, Stojnić E, Čizmić M. Osteopathia hyperstotica multiplex infantilis (Camuratti-Engelmannova bolest). *Arhiv ZMD* 1985; 29: 155—60.

13. Smokvina M, Kačić M, Nutrizio V. Osvrt na problematiku i patogenezu Camuratti; Engelmannovu bolest uz prikaz vlastitog slučaja. *Radovi Medicinskog fakulteta u Zagrebu* 1970; 18: 55—68.

Adresa autora: Prim. dr. Aleksandar Frankić, Djelatnost za radiologiju, Medicinski centar, 59000 Šibenik

Organizacijski odbor mednarodnega srečanja ALPE-ADRIA:

**NEW ACHIVEMENTS IN RADIOTHERAPY,
Ljubljana 20.—21. oktober 1989,**

se zahvaljuje za pomoč:

AVTOTEHNA, zastopstvo PHILIPS,
Ljubljana

IUV, Vrhnika

KOLINSKA, Ljubljana

ASTRA, Ljubljana

PETROL, Ljubljana

SLOVENIJALES, Ljubljana

AGROSTROJ, Ljubljana

METALKA, Ljubljana

KONUS, Slovenske Konjice

GAMBIT, Ljubljana

DRŽAVNA ZALOŽBA SLOVENIJE,
Ljubljana

CESTNO PODJETJE, Kranj

GORENJSKA OBLAČILA, Kranj

VELANA, Ljubljana

INA Nafta, Lendava

MELAMIN, Kočevje

ELTAK, Anton TREBEC, Kresnice

ing. Janez SMREKAR, Trzin

PROMONS, Ljubljana

SMELT, Ljubljana

LJUBLJANSKE MLEKARNE,
Ljubljana

FINEX, München

GLOBTRADE, München

JUGOTRADE, Wien

KRKA, Novo mesto

STOL, Kamnik

MESARIJA KAMNIK, obrat Domžale

ELAN, Begunje

IMP IZIP TOZD inženiring, Ljubljana

KOT, Ljubljana-Šmartno

KEMIJA IMPEX, Ljubljana

IBI, Kranj

RIKO, Ribnica

DELO, TOZD Revija, Ljubljana

TRIGLAV — konfekcija, Kranj

SLOVIN, Ljubljana

KO-TO, Koteks Tobus, Ljubljana

ONKOLOŠKI INŠTITUT, Ljubljana

Ekrem DUGIČ, Ljubljana

MITOL, Nova Gorica

LABOD, Novo mesto

OSTEOSKLEROZNI MULTIPLI MIJELOM

OSTEOSCLEROTIC MULTIPLE MYELOMA

Goldner B¹, Suvajdžić N², Čolović M², Jovanović V³, Dodić M⁴

Abstract — Skeletal destruction is the usual roentgenographic manifestation in patients with multiple myeloma and has been accepted as one of the major diagnostic criteria of this disease. Osteosclerotic form of multiple myeloma is a very rare lesion, but may appear as more or less well-circumscribed area of increased bone density.

Authors describe and demonstrate three roentgenographic patterns of osteosclerotic reaction in multiple myeloma: isolated purely osteosclerotic foci, diffuse or multiple sclerotic changes and sclerotic rings encircling a central bone defect. Osteosclerosis may be the only demonstrable lesion in the roentgenogram or may be associated with areas of osteolysis. Plasma cell neoplasia with osteosclerosis differs from classical multiple myeloma in several aspects. Skeletal pain is less common, whereas hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy and peripheral neuropathy are more common than in the osteolytic forms.

UDC: 616-006.447-06:616.71-002.28

Key words: multiple myeloma-complications, osteosclerosis

Case report

Radiol lugosl 1989; 23: 351—5

Uvod — Promene na kostima koje se viđaju u bolesnika sa multiplim mijelomom su obično osteolitične prirode i javljaju se u onom delu skeleta koji sadrži aktivnu kostnu srž (rebra, sternum, kičmeni pršljenovi, karlica, lobanja, ključne kosti, proksimalni i distalni okrajci dugih kostiju). Williams (1958) je čak dogmatski tvrdio da je plazmocitom diferencijalno dijagnostički isključen ukoliko se na rendgenskim snimcima kostiju uoče znaci osteoskleroze po obodu osteolitičkih ognjišta. Isti autor je ostavio mogućnost da se izvesna osteosklerotična reakcija može da javi ali sekundarno, kao posledica lokalne radioterapije zbog taloženja amiloida ili stvaranja kalusa na mestima patoloških fraktura, odnosno kao izraz rekalcifikacije posle primene hemioterapije (1).

Odelberg-Johnson (2) je prvi prikazao bolesnika sa multiplim mijelomom u koga su postojala ograničena sklerotična polja u kostima a u odsustvu osteolize i prethodne radioterapije. Od toga vremena do sada je u stručnoj literaturi objavljeno oko 100 prikaza bolesnika sa sklerotičnim oblicima multiplog mijeloma. Danas je već poznato da se osteosklerotične promene javljaju u oko 3 % svih mijeloma i da multipli mijelom nije jedinstveno, uniformno oboljenje, već grupa kliničkih sindroma kojima je zajednički imenitelj

postojanje malignog plazmocitnog klon. Razlika u biološkim osobenostima ovog klonu uzrokuje razlike u kliničkoj i radiološkoj slici (3).

Cilj ovog rada je prikaz rendgenografskih nalaza u četiri bolesnika sa sklerotičnim oblicima multiplog mijeloma s naglaskom na kakve se poteškoće može da naide u diferencijalnoj dijagnozi ukoliko se i na atipične-osteosklerotične oblike mijeloma ne pomišlja.

Materijal i metode — Populacija koja je obuhvaćena ovim prikazom pripada polikliničko-stacionarnim bolesnicima od kojih su neki i više puta hospitalizovani do postavljanja konačne dijagnoze. U svih bolesnika sprovedeno je detaljno kliničko, laboratorijsko, rendgenografsko i patohistološko ispitivanje. Sva ispitivanja su vršena s ciljem da se utvrdi etiologija sklerotičnih koštanih promena koje su se klinički i rendgenografski različito ispoljavale s napomenom da su u jednog od četiri bolesnika izolovana sklerotična ognjišta u karlici uočena kao slučajna, prateći nalaz.

Prikaz bolesnika — Bolesnik P. J., 50 godina primljen je na kliničko ispitivanje pod sumnjom na primarni hiperparatiroidizam, a zbog koštanih



Slika 1 — Antero-posteriorni snimak desnog lakta prikazuje pravilno ograničena transparentna polja sa sklerotičnim rubom u proksimalnom okrajku ulne. Osteoliza sa edostozom medijalnog epikondila humerusa bez proboja kortikalisa.

Fig. 1 — Antero-posterior roentgenogram of the right elbow shows well-defined translucencies with sclerotic margins in the proximal part of ulna. Osteolysis and edostosis in the medial epicondyle of the humerus without cortical perforation.

promena otkrivenih rendgenografskim pregledom. Bolest je počela 1981. godine učestalim epistaksama iz zapušene desne nozdrve i otežanim disanjem. Otorinolaringološkim ispitivanjem otkriven je tumor epifarinksa koji je prema patohistološkom nalazu sa uzetog isečka odgovarao anaplastičnom karcinomu. U vreme kada je tumor dijagnostikovao nije bilo vidljivih rendgenografskih patoloških promena u skeletu. Bolesnik je lečen zračnom a potom citostatskom terapijom posle kojih je došlo do potpune regresije tumora. Nepune dve godine kasnije javljaju se difuzni bolovi u kostima i zglobovima kao i znaci periferne neuropatije. Na načinjenim snimcima najugroženijih delova skeleta otkrivene su osteolitične kružne lezije sa sklerotičnim rubovima koje su protumačene kao cistične promene u hiperparatiroidizmu. Pri rendgenografskoj obradi u toku kliničkog ispitivanja nađena je difuzna poroza čitavog skeleta i retka osteolitična gnezda opasna sklerotičnim rubovima u okrajcima dugih kostiju, na šakama i stopalama (slika 1 i 1a).

U pljosnatim kostima nije bilo promena osteolize i skleroze. Pored izrazito ubrzane sedimen-



Slika 1 a — Snimak desnog kolena u istog bolesnika: sklerotični prsten oko osteolitičnih ovalnih polja u proksimalnom delu desne tibije.

Fig. 1 a — Plain film of the right knee in the same patient: sclerotic ring around osteolytic areas in the proximal part of the tibia.

tacije (90/140) u serumu bolesnika nađene su povišene vrednosti celokupnih proteina i M komponenta. Hematološkim ispitivanjem uz anemiju normohromnog i normosiderijskog tipa uočena je »rouleaux« formacija eritrocita te patološki plazmociti. Ponovo su pregledane pločice sa isečcima tumora uz epifarinksa i prethodna dijagnoza je izmenjena u plazmocitom.

Bolesnik M. F., 57 godina, upućen na rendgenski pregled vratnog i toraknog dela kičmenog stuba zbog trnjenja prstiju i oslabljene mišićne snage u rukama. Na snimcima vratnog dela kičmenog stuba nađena je izolovana kondenzacija C₇ pršljenog tela i polje skleroze na njegovom artikularnom nastavku (slika 2). Supraklavikularno desno uvećana dva limfna čvora smanjene pokretljivosti. Osim umerene anemije normohromnog tipa, ostali biohemijski i hematološki nalazi nisu odstupali od normalnih vrednosti. Neurološkim pregledom utvrđena je polineuropatija u oba gornja ekstremiteta. Traganje za primarnim osteofilnim malignomom nije se pokazalo uspešnim. Biopsijom limfnog čvora sa baze vrata i patohistološkim pregledom nađene su plazma ćelije.

Bolesnik J. P., 49 godina, dolazi na urografski pregled pod sumnjom na tuberkulozu bubrega. U nalazu intravenske urografije, obostrani hronični pijelonefritis. Na snimku mokraćne bešike kao slučajna nalaz polja kondenzovane kosti u

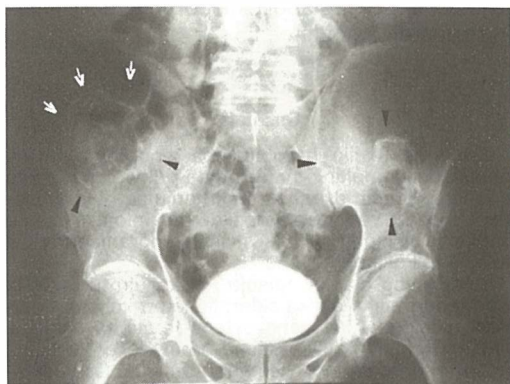


Slika 2 — Profilni snimak vratnog dela kičmenog stuba prikazuje osteokondenzaciju tela C₆ pršljena i osteosklerotično polje u njegovom artikularnom nastavku.
Fig. 2 — Lateral roentgenogram of the cervical spine shows osteocondensation of C₆ vertebral body and area of osteosclerosis in its articular process.

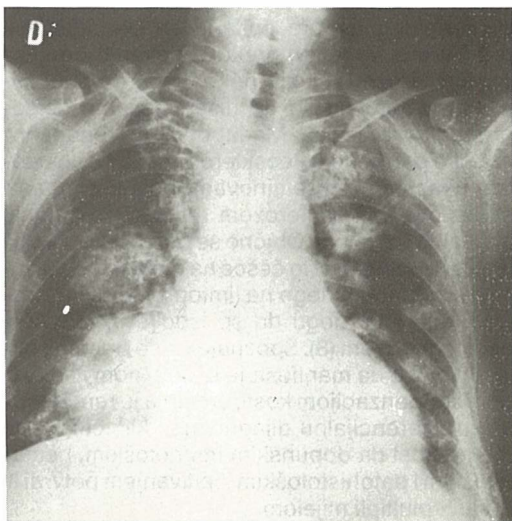


Slika 4 — Profilni snimak vratnog dela kičmenog stuba u bolesnika sa multiplim mijelomom prikazuje difuznu osteoporozu, osteosklerozu C₅, patološku frakturu osteosklerotično-osteolitično izmenjenog tela C₆ i sklerotični prsten oko osteolitičnog ognjišta u telu C₄.
Fig. 4 — Lateral view of the cervical spine in a patient with multiple myeloma shows diffuse osteoporosis, osteosclerotic vertebra C₅, pathologic fracture of osteosclerotic-osteolytic body C₆ and sclerotic ring around osteolytic area in the C₄ body.

kraljici (slika 3). Posle brojnih dijagnostičkih i diferencijalno dijagnostičkih lutanja urađena je punkcija desne ilijačne kosti i postavljena je dijagnoza plazmocitoma. Svi biohemijski i hematološki nalazi ponavljani u više navrata bili su u granicama normalnih vrednosti, osim mikrohematurije i tragova belančevina u mokraći.



Slika 3 — Intravenska urografija otkriva ograničene sklerotične lezije u obe ilijačne kosti kao slučajan nalaz (strelice).
Fig. 3 — Intravenous urography reveals circumscribed sclerotic lesions in both iliac bones as accidental finding (arrows).



Slika 4a — Postero-anteriorni snimak pluća u istog bolesnika prikazuje difuznu sklerozu rebara i osteolitične lezije u lateralnim okrajcima obe ključne kosti.
Fig. 4 a — Postero-anterior chest roentgenogram of the same patient shows diffuse sclerosis of the ribs and osteolytic lesions of the lateral part of both clavicles.

Bolesnik J. M., 62 godine primljen je na kliničko ispitivanje zbog anemije i ubrzane sedimentacije, bolova u vratnom delu kičmenog stuba, palpabilnih limfnih čvorova na vratu i periferno polineuropatije. Na snimcima vratnog dela kičmenog stuba pored difuzne poroze, vidi se izolovana skleroza C₅ pršljenkog tela i patološka fraktura C₆ (slika 4a). U ostalom delu skeleta radiografski nisu nađene patološke promene. U serumu i urinu identifikovani su patološki proteini (»M« komponenta), a patohistološki nalaz punktata kostne srži otkriva maligno bujanje plazmocitne loze. U daljem toku bolesti pored preduzetog lečenja dolazi do diseminacije sklerotičnih lezija uz pojavi osteolitičnih mijelomskih ognjišta (slika 4b).

Diskusija — Maligna proliferacija plazma ćelija u kostnoj srži može da ima i ostoeoproduktivni potencijal i da se u rendgenološkim nalazima prezentuje kao izolovana skleroza, difuzna osteoskleroza ili sklerotični prsten po obodu osteolitične lezije. Na ovakve, inače retke rendgenološke manifestacije bolesti ukazuju prikazi iz sopstvene kazuistike kao i nalazi oko stotine do sada objavljenih slučajeva iz svetske literature (1, 3, 4, 5, 6, 7).

Iz prikaza slučajeva vidi se različit početak i tok bolesti multiplog mijeloma, od solitarnog ekstramedulnog tumora epifarinksa bez koštanih promena u početku, preko izolovanih ognjišta osteoskleroze od kojih neka mogu da budi klinički asimptomatska do diseminovanih osteoproduktivnih lezija. Mada difuzne rendgenografske promene osteoskleroze sa ili bez osteolize ukazuju na diseminovanu bolest, slučajevi sa izolovanom sklerozom retko bude sumnju na multipli mijelom. Obično se pomišlja na druga maligna oboljenja i to češće na metastaze osteofilnih karcinoma nego na limfoproliferativne bolesti koje isto mogu da se ispolje izolovanom osteosklerozom (8). Spoznaja da se i multipli mijelom može da manifestuje izolovanom ili difuznom kondenzacijom kosti, proširila je rendgenološku diferencijalnu dijagnozu, a kliničaru dala mogućnost da dopunskim imunološkim, hematološkim i patohistološkim ispitivanjem potvrdi ili isključi multipli mijelom.

Mada mehanizam nastanka osteoskleroze kod multiplog mijeloma nije za sada poznat, pretpostavlja se da plazma ćelije nisu u mogućnosti da stvaraju citokine za koje je dokazano da predstavljaju snažne stimulatore koštane resorpcije (4). Smatramo, da se ovakvo tumačenje

može da prihvati samo kod isključivo sklerotičnih lezija u koštanom sistemu, ali ne može da objasni istovremeno postojanje sklerotičnih i litičnih promena u skeletu, šta više u istoj kosti. Oslanjajući se na savremena saznanja o lokalnim činiocima rasteinja u koštanom sistemu (1, 9), smatramo da je osteoproduktivna reakcija uslovljena biološkim osobenostima malignog, plazmocitnog klon. Spori rast malignog plazmocitnog ćelijskog niza sopstvenom sekrecijom određenih faktora rasteinja (bazni fibroblastni činilac rasteinja — bazni FGF, transformišući činilac rasteinja — TGF beta, morfogenetski koštani protein — BMP, beta₂ mikroglobulin) odnosno podsticajem koštanog tkiva da stvara lokalne činioce rasteinja stvara adaptivno-odbrambenu koštanu reakciju u vidu skleroze. Dokazano je da pobrojani činioci koštanog rasteinja deluju na sintezu kolagena, deljenje ćelija prekurzora osteoblastnog niza, da stimulišu sintezu DNA i ćelijsku replikaciju kao i mitogenu aktivnost osteoblasta (4).

Za sve prikazane slučajeve karakterističan je spori tok bolesti. Tri bolesnika su još živa a istorija njihove bolesti se proteže od 6—8 godina. Poslednji bolesnik u prikazu umro je četiri godine od postavljanja kliničke dijagnoze. Pored sporog toka bolesti, ovu grupu bolesnika karakteriše odsustvo ili smanjena bolnost vezana za koštani sistem, limfadenopatija i periferna polineuropatija (dva bolesnika) što je u klasičnom obliku mijeloma retkost (10). Periferna polineuropatija zastupljena je u klasičnom mijelomu s 4—10 % dok je u sklerotičnom obliku prisutna u oko 30 % bolesnika (7). Patogeneza periferno neuropatije nije još razjašnjena, mada se veruje da je posledica metaboličkih poremećaja u mijelinu zbog dizglobulinemije (7).

Sažetak

Osteodestrukcija je uobičajena rendgenografska manifestacija multiplog mijeloma i prihvaćena je kao jedan od glavnih dijagnostičkih kriterijuma bolesti. Osteoskleroza je veoma retka lezija u multiplom mijelomu i može da se ispolji kao više ili manje ograničeno pole povećane koštane gustine.

Autori ovog članka opisuju i prikazuju tri različita rendgenografska oblika sklerotična reakcije u multiplom mijelomu: izolovana osteosklerotična ognjišta, difuzne ili multiple sklerotične promene i sklerotični prsten oko centralnog koštanog defekta. Osteoskleroza može da bude usamljena lezija na rendgenogramu ili da bude udružena sa poljima osteolize. Plazmocitna neoplazma sa osteosklerozom razlikuje se od klasičnog oblika multiplog mijeloma u nekoliko aspekata. Bolovi u kostima su manje zastupljeni, dok su hepatomegalija, splenomegalija, limfadenopatija i periferna neuropatija češće nego u osteolitičnim oblicima multiplog mijeloma.

Literatura

1. Farley HG, Oxon DM, Jackson DC, McDonald P. Osteosclerosis in myelomatosis. Br J Radiol 1964; 37: 852—5.

2. Odelberg-Johnson O. Osteosclerotic changes in myelomatosis, report of a case. Acta Radiol 1959; 52: 139—44.

3. Driedger H, Pruzanski W. Plasmic cell neoplasia with osteosclerotic lesions. Arch Intern Med 1979; 139: 892—6.

4. Canalis E. Bone related growth factors. Triangle 1988; 1—2: 11—9.

5. Evison G, Evans KT. Bone sclerosis in multiple myeloma. Br J Radiol 1967; 470: 81—9.

6. Lowbeer L. Occurrence of osteosclerosis in multiple myeloma. Lab Med Bull Patholog 1969 December, 396—7.

7. Rodriguez AR, Lutcher CL, Coleman FW, Osteosclerotic myeloma. JAMA 1976; 16: 172—874.

8. Goldner B, Novaković P, Trbojević P, Jelić-Radošević Lj. Vertebra nigra. Zbornik rezimea XIII Kongresa radiologa Jugoslavije i V Kongresa radioloških tehničara, Ohrid 1988; 141

9. Garrett IR, Durie BG, Nedwin GE et al. Production of lymphotoxin, a bone-resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. N Engl J Med 1987; 317: 526—32.

10. Đurđević G, Todorović B, Miletić B i sar. Multipli mijelom-problem pravovremene dijagnoze. Srpski arhiv 1978; 1: 15—30.

Adresa autora: Doc. dr Branislav Goldner, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKC u Beogradu. 11000 Beograd, ul. dr Subotića 13.

TEKSTIL TOZD Tekstilna Medvode

je proizvajalec:



mokrih filcev in sušilnih sit za opremo strojev v papirnicah,



filtrrov za suho in mokro filtracijo v raznih industrijah,



filcev različnih debelin, izdelanih iz naravnih in sintetičnih vlaken.

ES 20 LET SALUS

DELOVNA ORGANIZACIJA ZA PROMET
S FARMACEVTSKIMI, MEDICINSKIMI,
VETERINARSKIMI IN DRUGIMI PROIZVODI

Sedež: Ljubljana, Mašera-Spasiča 10
v novih prostorih poslujemo od 7. 12. 1987

Osnovna dejavnost »SALUSA« je:

oskrba lekarn, bolnišnic, zdravstvenih domov
in drugih delovnih organizacij s farmacevtskimi,
medicinskimi, veterinarskimi in drugimi proizvodi
tako domačih kot tujih proizvajalcev.

Prodajna in dostavna služba posluje vsak dan neprekinjeno
od 7. do 16. ure, razen sobote.

P.O.B.
01-278

TELEGRAM:
SALUS—LJUBLJANA

TELEFON:
(061) 371-744, 371-568, 474-809,
374-981, 372-219, 374-436

TELEX: 31-336 YU SALUS

TEKOČI RAČUN PRI SBK LJUBLJANA
50102-601-20860

POMEN ULTRAZVOČNE PREISKAVE PRI TNM RAZVRŠČANJU MALIGNIH TUMORJEV NA VRATU

REAL-TIME SONOGRAPHY IN ASSESSING NECK METASTASES ACCORDING TO TNM CLASSIFICATION

Lavrenčak B*, Višnar-Perovič A**, Žargi M*

Abstract — Preoperative ultra-sound (US) examination in 60 patients with neck lymphadenopathies, surgically treated at the University Department of Otorhinolaryngology and Cervico-Facial Surgery in Ljubljana, was compared with physical examination and evaluated with regard to surgical findings. US examination proved to be a complementary method (tool) in TNM classification of neck tumors, particularly useful in assessing cancer spread to adjacent tissues and organs.

UDC: 616-006.6-073:611.93:534-8

Key words: head and neck neoplasm-secondary, ultrasonic diagnosis

Orig sci paper

Radiol lugosl 1989; 23: 357—9

Uvod — Uporaba ultrazvoka postaja vedno bolj pogostna tudi pri diagnostični obravnavi tumorjev na vratu. Še posebej bi lahko bila v pomoč pri odkrivanju skritih zasevkov in pri določanju razsežnosti metastatskega procesa, kar v dosedanjih poročilih še ni dokončno opredeljeno. Ti podatki so lahko kirurgu v veliko pomoč pri načrtovanju operativnih posegov na vratu. Po eni strani bi lahko pomagali pri načrtovanju obsega funkcionalne oziroma modificirane funkcionalne disekcije (1), oziroma pri velikih metastazah opredeljevali njihovo operabilnost. Ker je ultrazvočna preiskava (UZ) v primerjavi z računalniško tomografijo (CT) in magnetno resonanco (MR) za uporabo veliko bolj enostavna in tudi cenejša, smo poskušali oceniti njeno vrednost (2). Izvide UZ preiskave smo primerjali s stanjem, ki smo ga ugotovili pri operaciji oziroma z makro in mikroskopskim opisom pooperativnih preparatov.

Material in metoda — V letih 1987 in 1988 smo s pomočjo ultrazvoka na Univerzitetnem inštitutu za rentgenologijo v Ljubljani pregledali 60 bolnikov, ki so bili nato operirani na Univerzitetni kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani. Starost bolnikov je bila med 37 in 72 leti. Med vsemi pregledanimi so bile 4

ženske. Pregledali smo 54 bolnikov s karcinomom, od tega 28 s karcinomom žrela ali grla, 26 s karcinomom ustnega dna in jezika, z ali brez povečanimi področnimi bezgavkami. V študijo smo vključili 1 z ne Hodgkinovim limfomom, 2 s kroničnim limfadentitisom in 1 z metastazo malignega melanoma, pri katerih smo ob prvem pregledu posumili na metastaze karcinoma neznanega izvora.

Uporabljali smo visokofrekvenčno linearno sondo 7,5 MHz in konveksno sondo 3,5 MHz z brezodmevnim distančnim blokom za globlje ležeče strukture in aparat Toshiba SAL 77 A. Sistematično smo pregledovali strukture obeh strani vratu od ključnic do lobanjske baze. Določili smo lego, velikost, število povečanih bezgavk, njihovo ultrazvočno strukturo in odnos do velikih žil. Pri ocenjevanju prehodnosti jugularne vene smo si pomagali z Valsalvinim postopkom. Zabrisano ehogenost arterijske stene smo označili kot infiltracijo.

Po intraoperativni oceni so bili narejeni serijski histopatološki pregledi pooperativnih preparatov z vratu ter makroskopsko in mikroskopsko opisani. Primerjali smo izvide UZ preiskave s klinično oceno (otipanje vratu) in ocenili njihovo natančnost v skladu s pooperativno oceno.

Rezultati — Tabela 1 prikazuje primerjavo vseh pregledanih bolnikov po klinični in patološki TNM razvrstitvi malignih tumorjev (3) z ugotovitvami UZ pregleda. V klinično N₀ skupino smo uvrstili 12 bolnikov, po histopatološki pN pa smo 4 uvrstili v pN₂. Klinični izvid se je v tej skupini pri vseh pregledanih skladal z UZ izvidom. V N₁ skupino smo uvrstili 16 bolnikov, pri katerih smo po histopatološki razvrstitvi ugotovili pN₁ šestkrat, v 7 primerih smo histološko dokazali le vnetne bezgavke (pN₀), dvakrat pa več metastaz (pN₃), katerih velikost ni presežala 8 mm. Enkrat smo po UZ pregledu napačno ocenili prelaringalno maščobno tkivo za bezgavko (pN_x). V višjih skupinah razvrstitve metastaz ni bilo razlik med vsemi tremi preiskavami. Pri bolnici z metastazo malignega melanoma pa tako klinično kot s pomočjo UZ nismo dokazali metastaze na kontralateralni strani. V dveh primerih smo s pomočjo UZ preiskave pravilno ocenili, da je metastaza vrasla v jugularno veno. Rezultati klinične razvrstitve so bili v 71,6 % enaki histopatološki razvrstitvi, po UZ preiskavi pa smo pravilno histopatološko razvrstitev določili v 93,3 % (tabela 2).

Razprava in zaključek — Za UZ preiskave vratu smo se odločili predvsem zato, da pridobimo potrebne izkušnje pri ocenjevanju normalnih in patoloških struktur vratu in dobljene ugotovitve primerjamo z onimi, ki so opisane v literaturi. Ugotovili smo, da lahko z UZ pregledom zanesljivo razlikujemo mišice, velike arterije (a. carotis communis, bifurcatio, začetna dela zunanje in notranje a. carotis) in jugularno veno. Žile manjšega premera kot so zgornja tiroidna, lingvalna in facialna arterija, živce in normalne bezgavke pa ne moremo ultrazvočno razločevati. V večjem številu kot z otipanjem pa ultrazvočno razločimo patološko spremenjene bezgavke, večje od 5 mm. Še posebej je to pomembno pri načrtovanju operativnega zdravljenja karcinomov glave in vratu pri bolnikih s kratkim vratom in onih, ki so debeli, saj nam v teh primerih otipanje vratu praviloma ne daje zanesljive oziroma verodostojne ocene stanja. Včasih po ultrazvočni strukturi lahko ločimo vnete bezgavke od maligno infiltriranih (4). Za UZ razločevanje smo uporabljali naslednje kriterije: metastaze so običajno okrogle, heterogene strukture, nejasna zamejitev pa predstavlja inva-

Klinična razvrstitev Clinical classification	(število bolnikov) (No of patients)	Patološka razvrstitev Pathological classification	UZ pregled Ultrasound
N ₀	12	8/4 N ₂	12
N ₁	16	6/7 N ₀ , 2 N ₃ , 1 N _x	13/3
N _{2A}	6	4/2 N _{2B}	6
N _{2B}	6	6	6
N _{2C}	2	2	2
N ₃	14	14	14
Limfadenitis Inflamed nodes	2		
Ne-Hodgkinov limfom Non-Hodgkin's lymphoma	1		3/1
Metastaze malignega melanoma Metastases of malignant melanoma	1		

Tabela 1 — Primerjava kliničnih, patoloških in ultrazvočnih pregledov (60 bolnikov)
Table 1 — Comparison of clinical, pathological and ultrasonographical data (60 patients)

zijo kapsule prizadete bezgavke. Vnete bezgavke pa so podolgovate, izenačene, z odbojivimi strukturami. Velik pomen pri načrtovanju zdravljenja predstavlja možnost ultrazvočnega prikaza ekstranodalne tumorske infiltracije v arterijsko steno, kar se pokaže v zabrisani ehogenosti sicer ehogeno bogate arterialne stene. Stena ven pa je pretanka, da bi lahko ultrazvočno razločevali njeno infiltracijo. Zaporo z blastnim trombotom lahko posredno dokažemo z Valsalvinim manevrom in Doppler sonogramom

(5, 6). Prednost UZ preiskave pred CT, tudi če izvzamemo njeno cenenost, predstavlja uporabnost pri otrocih in bolnikih, ki pri pregledu ne sodelujejo, ker ni potrebna anestezija. Čas pregledov je krajši, uporaba kontrasta ni potrebna, ponovitve preiskave so nenevarne in zato lahko tudi pogoste. Velika prednost je tudi natančen prikaz žilne stene, saj ocena le-te s pomočjo CT ni zadovoljiva. Nasprotno pa CT bolje prikaže retrofaringalno področje in morebitno prizadetost kostnih struktur. MR predstavlja preiskavo

prihodnosti tudi pri ocenjevanju tumorjev na vratu. Odlikuje jo visoka ločljivost med mišicami. žiljem in bezgavkami, slabše pa prikaže kostne spremembe (7). Očitno zelo uporabno dopolnitev kliničnega (palpatornega) razvrščanja tumorjev na vratu po TNM klasifikaciji s pomočjo UZ predstavlja visok odstotek skladanja ultrazvočnih izvidov s patohistološko razvrstitvijo. Ta znaša po ocenah v literaturi od 89 do 92,6 % (8).

Seveda je pretirano pričakovati, da z omejenjo preiskavo lahko razločujemo že začetno zločesto infiltracijo bezgavke, zlasti če je ta manjša od 8 mm, ker v takih primerih še ne vidimo značilnih ultrazvočnih strukturnih sprememb. UZ preiskava vratu je vsekakor zanesljiva, varna in hitra preiskava. Naše ugotovitve se ujemajo z navedbami v literaturi. Je dopolnilna diagnostična metoda, ki nam lahko pri limfadenopatijah vratu odločilno pomaga pri načrtovanju zdravljenja.

Število bolnikov

No of patients

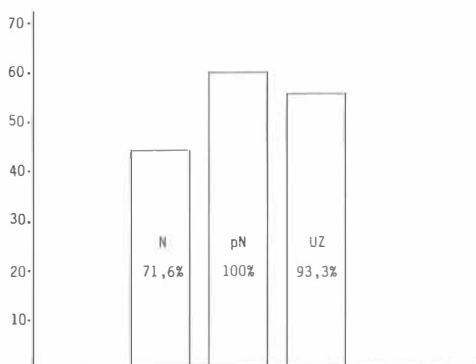


Tabela 2 — Primerjava kliničnih (N), patoloških (pN) in ultrazvočnih (UZ) pregledov

Table 2 — Comparison between clinical (N), pathological (pN) and ultrasonographical (US) examination

Povzetek

Avtorji ocenjujejo uspešnost UZ preiskave pri limfadenopatijah na vratu pri 60 bolnikih, ki so bili operirani na Univerzitetni kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani. Izvide palpacije vratu in UZ preiskave primerjajo s pooperativnimi izvidi pregledanih bolnikov. Ugotavljajo, da je UZ preiskava zanesljiva dopolnilna diagnostična metoda pri TNM razvrščanju malignih tumorjev na vratu. Še posebej je koristna pri ocenjevanju morebitnega razraščanja zaskov v sosednje strukture.

Literatura

1. Žargi M. Funkcionalna disekcija vrata. Zbornik radova XIII. kongresa ORL Jugoslavije (Priština) 1988; 121—5.

2. Bruneton JN, Roux Ph, Caramella E, Demard F, Vallicioni J, Chauvel P. Ear, nose, and throat cancer: ultrasound diagnosis of metastasis to cervical lymph nodes. *Radiology* 1984; 152: 771 — 3

3. UICC International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours; fourth, fully revised edition. Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo: Springer Verlag 1987.

4. Gritzmann N. Sonographie im HNO- und kieferchirurgischen Bereich. *Ultraschall Klin Prax* 1988; 3: 57—69.

5. Gritzmann N, Czembirek H, Hajek P, Karnel F, Türk R, Frühwald F. Sonographie bei cervicalen Lymphknotenmetastasen. *Radiologe* 1987; 27: 118—22.

6. Gritzmann N, Czembirek H, Hajek P, Karnel F, Frühwald F. Sonographische Halsanatomie und ihre Bedeutung beim Lymphknotenstaging von Kopf-Hals-Malignomen. *Fortschr Röntgenstr* 1987; 146, 1: 1—7.

7. Lindemann J, Steinbrich W, Mödder U, Rose KG. Magnetische Resonanztomographie (MR) bei Tumoren des Gesichtsschädels und des Halsbereiches. *HNO* 1986; 34: 241—7.

8. Bruneton JN, Roux Ph, Caramella E, Manzano JJ, Vallicioni J, Demard F. Tongue and tonsil cancer: staging with US. *Radiology* 1986; 158: 743—6.

Naslov avtorja: Laurenčak B, Univerzitetna klinika za otorinolaringologijo v Ljubljani, 61000 Ljubljana



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

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

Uz našu redovnu proizvodnju i snabdevanje korisnika pribora za in vitro ispitivanja:

**T3 — RIA
T4 — RIA
Insulin — RIA
HR — RIA**

u 1988. godini pustili smo u redovan promet:

ACTH — RIA

Služi za određivanje hipofunkcije adrenalnih žlezda (primarna i sekundarna) i hiperfunkcije adrenalnog korteksa (Conn-ov, Cushing-ov i adrenogenitalni sindrom).

U toku 1988. godine planiramo puštanje u promet novog preparata za in vitro ispitivanje

CEA — RIA

Pribor za određivanje karcinoembrionalnog antigena (CEA) u serumu metodom radioimunološke analize.

**ULTRASONOGRAFIJA KUKA ODOJČETA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ
ZAŠTITI — PRELIMINARNA ISKUSTVA**

**ULTRASONOGRAPHY OF THE INFANT HIP JOINT IN THE PRIMARY HEALTH
PROTECTION — PRELIMINARY EXPERIENCES**

Jovanović G

Abstract — Our first one-year experiences in infant hip joint ultrasonography using 3.5 MHz sector pivot mechanic scanner are presented. The intention of this simple work is to advocate routine hip joint ultrasonography in radiologic departments of extrahospital primary health protection in our country.

UDC: 616.728.2-073:534-8

Key words: hip joint, ultrasonic diagnosis, infant

Profess paper

Radiol Jugosl 1989; 23: 361—4

Uvod — Dom zdravlja »Ruma«, kao vanbolnička zdravstvena ustanova, obezbeđuje osnovnu zdravstvenu zaštitu stanovništva dve susedne opštine (Ruma i Irig — ukupno oko 75.000 stanovnika).

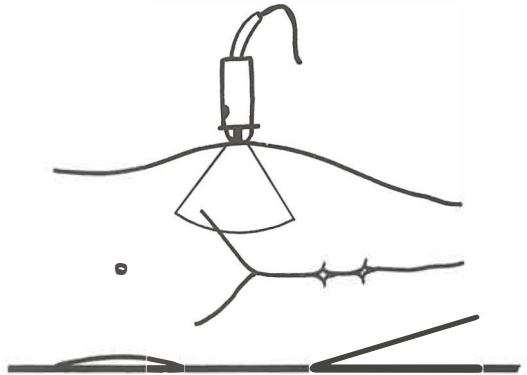
Ultrasonografski rad u Kabinetu za radiologiju započet je novembra 1987. godine, i istovremeno uz abdominalni i urološki ultrazvuk, prvo »eksperimentalno«, a zatim, nakon II jugoslovenskog osnovnog tečaja iz dijagnostike kongenitalne displazije kuka (decembar 1987.), i rutinski radimo preglede kukova odojčadi.

Materijal i metode rada — U saradnji sa Dečijim dispanzerom Doma zdravlja »Ruma«, indikuje se ultrasonografija kukova po sledećim kriterijumima (1):

1 — pozitivna porodična anamneza u smislu displazije kuka,
2 — sectio caesarea, stav zatkom pri porođaju, eventualne druge ortopedske anomalije i

3 — klinički nalaz na kukovima suspektan na displaziju ili kongenitalnu luksaciju zgloba kuka.

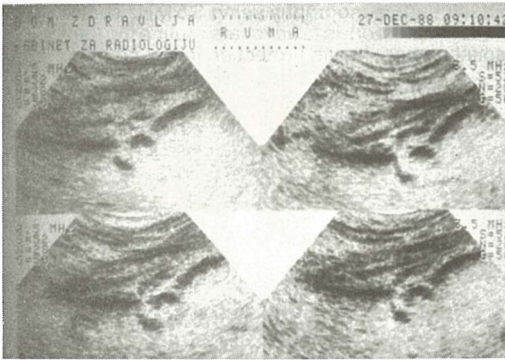
Metod pregleda je lateralni pristup po R. Graf-u (2), uz korišćenje posebne ležaljke (proizvodnja »Dunav« Novi Sad), pri čemu beba leži na jednom boku, dok se drugi kuk sondira u frontalnoj ravni (slika 1).



Slika 1 — Položaj bebe za ultrazvučni pregled kuka
Fig. 1 — Position of the baby for hip joint ultrasonic examination

Naš Combison 320 firme Kretz ima ugrađen program za određivanje parametara po Graf-u, a koristimo mehaničku sektorsku sondu pendularnog tipa od 3,5 MHz, bez upotrebe transsoničnih predložaka. Poznato je da je za mlađe bebe pogodnija linearna sonda od 5 MHz, kakve se za pregled kukova najčešće i koriste, ali nama ekonomske mogućnosti ograničavaju izbor (3).

Ustaljeno, uvek prvo pregledamo desni kuk, formirajući na levoj polovini četvorstruko podeljenog ekrana dve njegove slike, a zatim na drugoj polovini ekrana dve slike levog kuka: tako je, sigurnosti radi, svaki kuk praktično dva puta pregledan — gubitak vremena je minimalan (slika 2).



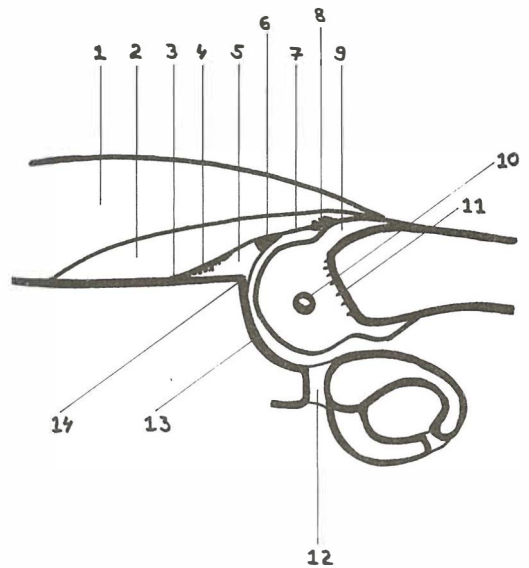
Slika 2 — Dvostruki prikaz oba zgloba kuka (vidi tekst)
Fig. 2 — Both hip joints — double image (see text)

Od anatomskih detalja (slika 3) koje treba jasno videti na ultrasonografskoj slici kuka (slika 4), problem nam, zbog niže frekvencije sonde, unekoliko predstavlja precizan prikaz čašične usne (labrum acetabulare), pogotovo kod sitnijih beba, tako da tu verovatno dobijamo odstupanja od tačne veličine ugla lateralizacije β , pa zbog toga pri (dvostrukom) merenju tog ugla namerno uzimamo veću vrednost za upisivanje u nalaz, i obavezno vršimo ponovni kontrolni pregled u slučaju graničnih vrednosti. U prilikama kada ne možemo jasno prikazati labrum, najvažniji nam je orijentir dobro prikazana zglobna čaura — znajući da je labrum sa njene unutrašnje strane izbegavamo veće greške (2, 3, 4, 5).

Koristeći Graf-ovu metodu, koristimo i njegovu klasifikaciju (I — IV sa podtipovima) (2). Nalaz upisujemo na poseban formular (slika 5), koji smo morali da pojednostavimo u odnosu na jedinstveni koji se inače preporučuje, jer nam ostali rutinski rad ograničava vreme.

Opisani deo ultrasonografskog nalaza kuka, tj. osnovne karakteristike spoljnjeg ugla acetabuluma, rskavičavog i koštanog dela krova i konstataciju odsustva ili prisustva jezgra glave femura, ubeležavamo na skice ultrasonografske slike kukova — desnog i levog — kako je pokazano na primeru levog kuka na formularu (slika 5).

Posle ultrasonografskog, obavezno vršimo i orijentacioni klinički pregled kukova, pa se i to



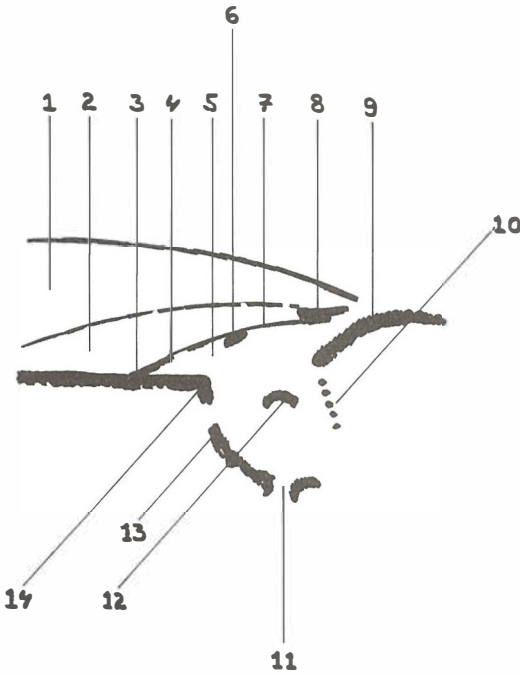
Slika 3 — Šematska anatomija zgloba kuka odojčeta
Fig. 3 — Schematic anatomy of the infant hip joint

1 M. Glutaeus medius, Middle gluteal muscle; 2 M. glutaeus minimus, Least gluteal muscle; 3 Granica periosteal-perihondrijum, Periosteal-perichondrial limit; 4 Perihondrijum, Perichondrium; 5 Rskavični krov acetabuluma, Cartilaginous roof of the acetabulum; 6 Labrum acetabulare, Acetabular lip; 7 Zglobna čaura, Articular capsule; 8 Nabor zglobne čaure, Capsular fold; 9 Rskavični veliki trohanter, Cartilaginous greater trochanter; 10 Osifikacioni centar glave femura, Ossification center of the femur head; 11 Metafiza, Metaphysis; 12 »Y« sinchondroza, »Y« synchondrosis; 13 Krov acetabuluma, Roof of the acetabulum; 14 Spoljašnji ugao acetabuluma, Lateral angle of the acetabulum.

unosu u formular zajedno sa generalijama i anamnestičkim podacima. Fotodokumentaciju obezbeđujemo u negativu slike sa ekrana, polaroid sistemom (slika 6) — tu smo vrlo štedljivi iz poznatih razloga, pa snimamo praktično samo patološke nalaze koji će biti prosljeđeni ortopedima — terapeutima.

Rezultati — U periodu od godinu dana ultrasonografski su pregledani kukovi 250 beba uzrasta od 1 do 12 meseci (novorođenčad nismo pregledali zbog sitnih struktura zgloba kuka i niske frekvencije naše sonde). Među njima je nađena displazija kuka (Graf II^a i II^b) kod 6 beba, subluksacija (Graf III^a ili III^b) kod 3 bebe, a kod jedne kompletna luksacija kuka (tip IV).

Bebe sa ultrasonografskim nalazom II^a—II^b su podvrgavane kontrolnom pregledu posle 6 nedelja uz konsultaciju dečijeg hirurga, i nije bilo pogoršanja ultrasonografskog nalaza, naprotiv,



Slika 4 — Šematska ultrasonografska slika kuka odojčeta
Fig. 4 — Schematic ultrasonic image of the infant hip joint

1 M. gluteus medius, Middle gluteal muscle; 2 M. gluteus minimus, Least gluteal muscle; 3 Granica periost-perihondrijum, Periosteal-perichondral limit; 4 Perihondrijum, Perichondrium; 5 Rskavični krov acetabuluma, Cartilaginous roof of the acetabulum; 6 Labrum acetabulare, Acetabular lip; 7 Zglobna čaura, Articular capsule; 8 Nabor zglobne čaure, Capsular fold; 9 Koštani veliki trohanter, Osseous greater trochanter; 10 Metafiza, metaphysis; 11 »Y« sinhondroza, »Y« synchondrosis; 12 Osifikacioni centar glave femura, Ossification center of the femur head; 13 Krov acetabuluma, Roof of the acetabulum; 14 Spoljašnji ugao acetabuluma, Lateral angle of the acetabulum.

većina je kasnije imala kukove tipa I^b. Bilo je 12 ovakvih slučajeva.

Dopunski (»za svaki slučaj«) rendgenski pregled kukova uradili smo samo jednom, i to prvih dana od početka primene ultrasonografske metode, a sada možemo reći da radiografiju kukova odojčadi kod nas praktično više ne vršimo, mada je se nismo tvrdo odrekli.

Bebe sa kukovima kojima je potreban specijalistički tretman upućujemo dečijem hirurgu koji dolazi u Rumu jednom nedeljno, ili dečijim ortopedima u Novi Sad ili Beograd. Terapeutima ostavljamo odluku o potrebi i eventualne radiografije.

ULTRASONOGRAFIJA KUKOVA
U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

The following form contains patient information and clinical findings:

The Province		Date
Name		Date
Married	Sex	Free protocol
Age	Sex	Protocol number
Appointing physician	(+) (-)	
Family diagnosis	(+) (-)	
Pediatric hospital	(+) (-)	
Pediatric diagnosis	(+) (-)	
Physician		
Clinical picture		

Below the form, there are handwritten notes and a diagram of the hip joint with labels: "USKO narrow", "double", "double good", and "double".

Formular za upisivanje ultrasonografskog nalaza

USKO narrow

double

double good

double

α 62°

β 47°

1. Ispisano (abdukcija savijeno) (arm) (abduction curved)

2. Abdukcija savijeno, kontrola na 6 nedeljni (abduction curved, six-week control)

3. Dečiji ispravljen/olopodu (a) (pediatric correction/orthopedist)

Slika 5 — Formular za upisivanje ultrasonografskog nalaza
Fig. 5 — Finding registration list



Slika 6 — Ultrazvučna slika normalnog kuka odojčeta (mehanička klateća sektorska sonda od 3,5 MHz)
Fig. 6 — Ultrasonic image of the normal infant hip joint (mechanic sector pivot scanner 3.5 MHz).

Kontrolne ultrasonografske preglede zakazujemo obično u razmaku od 6 nedelja.

Diskusija — Ultrasonografski pregled zgloba kuka odojčeta nesumnjivo nadmašuje radioografsku dijagnostiku zbog veće količine upotrebljivih podataka, jer, sem koštanih struktura, daje uvid u stanje važnih rskavičnih i fibroznih elemenata zgloba pa i u njegovu dinamiku, i zbog izbegnute jonizujuće procedure je danas praktično metoda izbora.

Ove činjenice naglašavaju svi koji se bave ultrasonografskom dijagnostikom kuka, a u to smo se, iako sa skromnim iskustvom, i sami uverili (6, 7).

S obzirom na vrstu naše sonde (sektorska od 3,5 MHz), rutinski rad pretežno u sferi abdominalnog ultrazvuka, profil naše zdravstvene ustanove i usmena saopštenja kolega pedijataru i ortopeda, smatramo da zadovoljavajuće izvršavamo zadatak rane dijagnostike i prevencije luksantne anomalije kuka u prvoj liniji zdravstvene zaštite.

Zaključak — Uz dobru volju, solidnu edukaciju i određeno iskustvo, radiolog i u manjoj, vanbolničkoj ustanovi koja ima ultrasonograf može proširiti dijapazon svog rada uvođenjem ultrasonografije kukova odojčadi.

Izbjegavanjem iradijacije beba čuvamo delić zdravlja naših novih naraštaja. Na to nas podseća i poslednji stav citata klasika evropske radiologije Albana Köhler-a o tri osnovna zadatka medicinske radiologije:

»Durch Strahlen sehen, mit Strahlen heilen und gegen Strahlen schützen«.

Zahvala: Autor se zahvaljuje ekipi voditelja II. Jugoslovenskog osnovnog tečaja ultrazvučne dijagnostike kongenitalne displazije kuka (Novi Sad, decembar 1987).

Sažetak

Predstavljeno je naše prvo jednogodišnje iskustvo u ultrasonografiji zgloba kuka odojčeta uz upotrebu mehaničke klateće sektorske sonde od 3,5 MHz. Namera ovog jednostavnog rada je da podrži primenu rutinske ultrasonografije kuka u radiološkim ustanovama vanbolničke primarne zdravstvene zaštite u našoj zemlji.

Literatura

1. Pajić D, Nikolić Lj, Popović L. Luksantna anomalija kuka na području Vojvodine. Novi Sad: Dnevnik, 1975.
2. Graf R, Schuler P. Die Säuglingshüfte im Ultraschallbild: ein Atlas. Weinheim: Edition Medizin, VCH, 1986: 6—13, 100—27, 25—71.
3. Matasović T. Ultrazvučna dijagnostika kuka. U: Matasović T. i suradnici: Ultrazvučna dijagnostika sustava za kretanje. Zagreb: Školska knjiga, 1988: 49—70.
4. Vrdoljak J. Ultrazvučna klasifikacija kuka (skripta). Zagreb: 1987.
5. Zieger M, Schulz R D, Wiese H. Die Bildanalyse bei der Hüftsonographie. Fortschr. Röntgenstr 1986; 145: 57—60.
6. Matasović T, Vrdoljak J, Breyer B. Prvi rezultati ultrazvučnih pregleda novorođenčadi i dojenačkih kukova. Acta Orthop Jugosl 1987; 18: 4—8.
7. Demšar M, Obrez I. Strategija upotrebe ultrazvučne tehnologije u radiološkim institucijama. Radiol lugos 1987; 21: 232—3.

Adresa autora: Dr. Gradimir Jovanović, Kabinet za radiologiju, Dom zdravlja »Rumak«, 22400 Ruma

IDENTIFICATION OF ENLARGED CONAL ARTERY IN TETRALOGY OF FALLOT WITH SECTOR SCAN ECHOCARDIOGRAPHY

Robida A, Bricelj V

Abstract — In a 9-month-old boy with tetralogy of Fallot, prominent conal branch of the right coronary artery traversing the right ventricular outflow tract was visualized with sector scan echocardiography. Angiography in the aortic root confirmed the echocardiographic diagnosis. The advantage of noninvasive diagnosis of these anomalies is in postponing angiocardiography and surgery in cases of tetralogy of Fallot when major branch of the coronary artery crosses the right ventricular outflow tract. An alternative palliative operation may be necessary in such patients.

UDC: 616.124.6-007.253-073.534-8

Key words: tetralogy of Fallot, coronary vessel anomalies, echocardiography

Case report

Radiol lugosl 1989; 23: 365—7

Introduction — In 5—9% of patients with tetralogy of Fallot, anterior descending coronary artery or another major branch crosses the right ventricular outflow tract (1, 2). When total correction is planned, the right ventricular outflow tract or transanular patch must be frequently used especially in infants. The anomalous artery can be severed at the time of right ventricular outflow tract incision and fatalities may occur. Thus preoperative delineation of coronary arteries is essential. Routinely employed aortic root angiography with a venous catheter passed through ventricular septal defect, or if this fails, with a retrograde catheter usually satisfactorily shows the coronary arteries.

Sector scan echocardiography has been used to assess the coronary arteries in transposition of great arteries (3).

In this report we describe the sector scan echocardiographic imaging of prominent conal artery branch of the right coronary artery crossing the right ventricular outflow tract in tetralogy of Fallot.

Case report — A 9-month-old boy with diagnosis of tetralogy of Fallot was presented to us at the age of 4 months with the episodes of cyanotic spells. At that time he was started on pro-

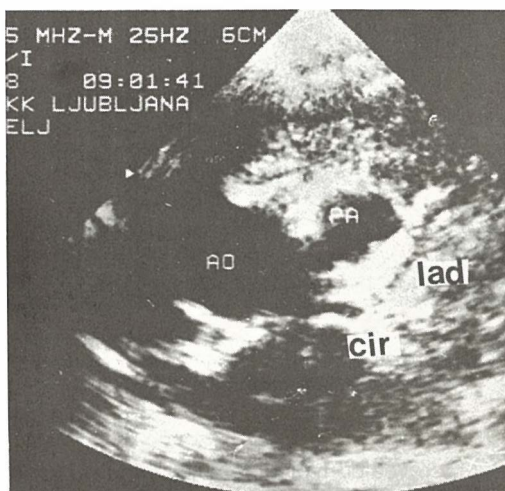


Fig. 1a — Short axis parasternal view of the left anterior descending coronary artery (lad) and circumflex branch of the left coronary artery (cir). AO = aorta, PA = pulmonary artery.

pranolol and received the transfusion of packed red cells because of anemia.

Cyanotic spells reappeared a few days before his second admission. Sector scan echocardi-

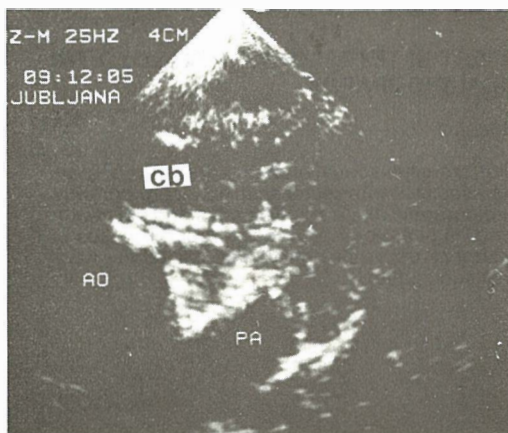


Fig. 1b — Short axis parasternal view of the conal branch (cb) of the right coronary artery crossing the right ventricular outflow tract. AO=aorta, PA=pulmonary artery.

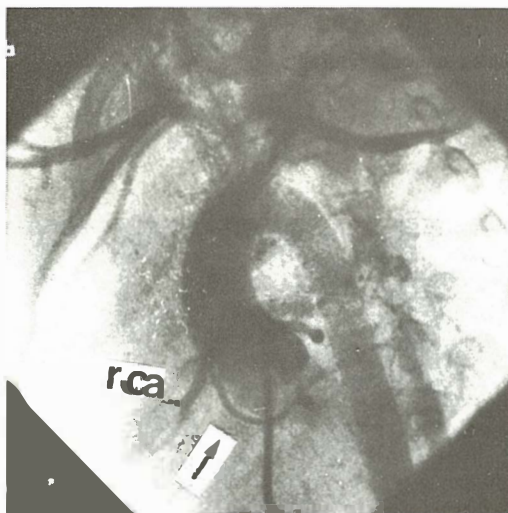


Fig. 2 — Aortic root angiography showing the conal branch (arrow) of the right coronary artery (rca) which crosses the right ventricular outflow tract.

graphy revealed typical features of tetralogy of Fallot with pronounced infundibular stenosis. Special attention was paid to the examination of the coronary arteries. We used 5 MHz medium focus transducer from high left parasternal short axis view just above the aortic valve (1). To see the left coronary artery the transducer was oriented inferiorly so that the pulmonary valve annulus was shown on cross section. Anticlockwise rotation of the transducer revealed prominent conal branch of the right coronary artery (Fig. 1

a, b). Cardiac catheterization and angiocardiography confirmed echocardiographic diagnosis of tetralogy of Fallot. Injection of the contrast medium into the aortic root in left anterior oblique projection of 45 degrees and cranial angulation of 20 degrees showed the right coronary artery and the conal branch crossing the right ventricular outflow tract (Fig. 2).

Discussion — Recent report on the echocardiographic examination of the anomalies of the coronary arteries in tetralogy of Fallot has identified coronary arteries in 78 % of studied children. Major obstacles for adequate imaging of coronary arteries in this defect have been poor penetration of ultrasound beam in large patients, concomitant pulmonary disease with persistent overlaying of lung tissue, and pulmonary artery atresia with severe hypoplasia of the right ventricular outflow tract. The anomalies have been found in 9 of 29 studied children.

Only in one patient a small conal branch has been visualized. It has not been considered abnormal (4). However, conal branch of the right coronary artery in tetralogy of Fallot tends to be long and swings lower over the right ventricular outflow tract instead of being short and high as is the case in normal situation. The enlarged conal artery is the response to right ventricular hypertrophy. It may render right ventriculotomy undesirable (1, 5). Surgeon can usually identify anomalies of the coronary arteries during surgery but sometimes these may be obscured by adhesions of previous operations or may run intramurally.

Thus the advantage of sector scan echocardiographic examination of the coronary arteries is in postponing the invasive investigation and surgery in cases of tetralogy of Fallot where major coronary artery crosses the right ventricular outflow tract. An alternative palliative operation may be indicated in such patients.

Povzetek

PRIKAZ POVEČANE KONUSNE ARTERIJE PRI TETRALOGIJI FALLOT Z DVODIMENZIONALNO EHOKARDIOGRAFIJO

Pri 9 mesečnem dečku s tetralogijo Fallot sva prikazala povečano konusno arterijo, ki je prečkala iztočni trakt desnega prekata z dvodimenzionalno ehokardiografijo. Diagnozo sva potrdila z angiografijo v aortni koren. Prednost neinvazivne ehokardiografske diagnostike prikaza koronarnih arterij je v preložitvi invazivne diagnostike in kirurškega posega pri bolnikih s tetralogijo Fallot, kjer večja koronarna arterija prečka iztočni trakt desnega prekata. Včasih je pri teh pacientih potrebno napraviti alternativno paliativno operacijo.

References

1. White I R, Frech R S, Castaneda A, Amplatz K. The nature and significance of anomalous coronary arteries in tetralogy of Fallot. *Am J Roentgenol Rad Therapy Nuclear Med* 1972; 114: 350—4.

2. Fellows K E, Smith J, Keane F. Preoperative angiography in infants with tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1981; 47: 1279—85.

3. Pasquini L, Sanders S P, Parness I A, Olan S D. Diagnosis of coronary artery anatomy by two-dimensional echocardiography in patients with transposition of the great arteries. *Circulation* 1987; 75: 557—64.

4. Berry J M, Einzig S, Krabill K A, Bass J L. Evaluation of coronary artery anatomy in patients with tetralogy of Fallot by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1988; 78: 149—56.

5. Hurwitz R A, Smith W, King H, Girod G A, Caldwell R L. Tetralogy of Fallot with abnormal coronary artery: 1967—1977. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 129—34.

Author's address: Robida Andrej M. D., University Clinical Center Ljubljana, Zaloška 2, 61000 Ljubljana.

27th Congress of the European Society of Paediatric Radiology

The European Society of Paediatric Radiology is holding its 27th Congress, May 14—19, 1990, in Munich, Germany. The meeting will have a well balanced scientific programme covering all aspects of paediatric radiology, state-of-the-art techniques in diagnostic and interventional imaging, quality assurance and professional practice. Special programmes include a »two days before« industrial visit to Siemens (May 11) and Philips (May 12) with subsequent city sightseeing tour of Erlangen-Nürnberg and Salzburg, a postgraduate course (May 14 & 15) based on the theme »Rational use of diagnostic imaging in paediatrics«, an international Symposium on »The Status of paediatric radiology in Europe«. Accompanying programmes include a companion's conference (May 16) on »Bavaria — History, art and modern life« and a post congress tour of the cultural and scenic highlights of Bavaria (May 19 & 20).

Deadlines: Papers and posters, Dec. 31, 1989; registration, March 1, 1990.

Fees (tentative): Postgraduate course: DM 250; Congress: Non-Members — regular DM 400 / reduced (students and trainees) DM 250; members of the ESPR — regular DM 350 / reduced DM 200.

Information: Dr. H. Fendel, Univ.-Kinderklinik, Röntgenabteilung, Lindwurmstr. 4, D-8000 München 2, Federal Republic of Germany, Fax. (89) 5160-5388, Tel. (89) 5160-3161.

danes najboljši kinolonski preparat

Cenin[®] - Ciprobay[®]

širokospektralni kemoterapevtik

- **hitro baktericidno delovanje na gram negativne in gram pozitivne mikroorganizme kakor tudi na problemske klice**
- **hiter terapevtski uspeh zaradi visoke učinkovitosti**
- **dobra prenosljivost**
- **največ dvakratna dnevna uporaba, kar pomeni veliko olajšanje v klinični in splošni praksi**
- **prednost zaradi oralnega zdravljenja**

Kontraindikacije: preobčutljivost za ciprofloksacin;
otroci in mladi v dobi rasti; nosečnost, dojenje;
previdnost pri starejših bolnikih in poškodbah osrednjega živčevja.



Bayer-Pharma Jugoslavija
Ljubljana

**POSTTRAUMATIC LESIONS OF THE SPINAL CORD:
EVALUTION BY 0.5 MR IMAGING**

Čavka K,* Froment J-C,** Lagrange C,** Bonmartin A**

Abstract — The authors present their experience with Magnetic Resonance Imaging (MRI) of spinal cord injuries. In the period from January 7, 1987. to February 10, 1988. 15 patients with suspected spinal cord injuries were examined.

Nine patients had chronic injuries, 2 patients had subacute injuries and 4 patients had acute injuries. Only in 2 patients with chronic spinal trauma, and 1 patient with acute spinal trauma all practically without neurological deficit, MRI was negative. In other patients who had neurological deficits, MRI was positive.

Recent injuries like epidural hematoma and contusion of the spinal cord, and old injuries such as disc herniation and post — traumatic syringomyelic cavity are presented.

When feasible, MRI is the method of choice for the examination of spinal cord trauma with neurological deficits.

UDC: 616.832-001.4:539.143.43

Key words: spinal cord injuries magnetic resonance imaging

Orig sci paper

Radiol lugosl 1989; 23: 369—73

Introduction — In the past ten years a new diagnostic method Magnetic Resonance Imaging (MRI) has been developed.

In contrast to other types of scanning, such as X-ray and ultrasound in which the physical property used to generate an image is relatively simple, the MR signal is rather complicated. This signal is influenced by at least the following properties: hydrogen density or spindensity (SD), spin-lattice relaxation time (T1), spin-spin relaxation time (T2) and mobility diffusion or flow (f) (1). The father of MRI was Professor LAUTERBUR from New York University. MR is a process undergone by nuclei with magnetic moments when placed in a strong magnetic field. When a static magnetic field is applied with the alignment and radiowaves (of a proper frequency, these special nuclei can be transformed into tiny radio transmitters. These nuclei »resonate« by absorbing and then reemitting a signal of the same frequency as the one applied (2).

The power of a modern MR unit with a super-conductive magnet ranges between 0.3 and 1.5 T.

Until the invention of MRI, CT myelography and plain radiography had been the methods of choice in the diagnosis of spinal trauma (3, 4, 5, 6).

In demonstrating spine parenchymal injuries MRI is superior to CT myelography and cervical myelography. It has the potential to directly show ligamentous disruption and major spinal cord injuries that may accompany cervical spine trauma. MRI compares unfavourably with high resolution CT myelography and plain radiography in the detection of cervical spine fractures, particularly those not involving the vertebral body (7, 8, 9).

Since the appearance of MRI, the diagnostics of spinal cord injuries has shown much improvement (8, 9, 10).

Materials and methods — From January 1987 to March 1988, 15 patients ranging in age from 7 months to 80 years were studied at the »Hospital Neurologique et Neurochirurgical Pierre WERTHEIMER« (LYON — FRANCE).

Of 15 patients, 9 had spinal injuries due to a traffic accident, 2 patients sustained injuries at work due to a fall from height, one patient was injured at skiing, one 18-month-old baby was accidentally injured to the neck by a bullet, and 2 patients fell from a horse back.

All patients had neurologic and plain radiographic examinations, performed 10 patients had prior CT imaging of the spine, and 8 were

examined by myelography, contrast material being injected lumbally. In 2 patients a MRI scan was previously done in some other clinic. During the above mentioned period, MRI was repeated once in 2 patients and twice in 1 patient.

Four patients with acute injuries were examined within the first three days; 2 patients were examined within fifteen days after the injury, in the subacute phase; for the remaining patients, the interval between the injury and MRI was longer than fifteen days. The shortest interval between the injury and MRI examination was 6 hours, and the longest 22 years.

All MRI examinations were performed with a superconductive magnet unit (GE-CGR) operating at 0.5 T, with a standard slice thickness of 7 mm, in the sagittal plane; in 2 patients the slice thickness was 5 mm. Apart from MR imaging in

the sagittal plane, in 2 patients MRI was performed in axial and coronal planes.

All patients were examined using T1-weighted (TR 500 msec, TE 26 msec in 13 patients, (TR 190 msec, TE 14 msec, in 2 patients) spin-echo images. Eleven patients were examined using T2-weighted (TR 2000 msec, TE 60, 120 and 180 msec) spin-echo images.

Results — MRI showed a spinal cord compression by a vertebral fragment in 5 patients (case 1, 4, 6, 8, 9). On the T2-weighted sequence, there was a medullary hypersignal at the level of the fracture due to a lesion of the spinal cord (contusion, disruption with hematoma, or ischemia) (Fig. 1, Table 1).

In 2 patients (case 2 — 12), the post traumatic compression of the spinal cord was due to a disc

CASE AGE	MECHANISM OF INJURY	NEUROLOGIC STATUS	INTERVAL BETWEEN TRAUMA AND MRI	MR FINDINGS
1/24/M	Ski accident	Paraplegia	3 years	Posterior displacement of T4. Intramedullary lesion
2/56/F	Motor vehicle accident (MVA)	Tetraplegia C5	3 days	C3—C4 disc herniation Intramedullary contusion
3/40/M	Fall from horse	Tetraplegia with recovery on date of exam	1.5 years	Normal
4/33/M	MVA	Paraplegia	10 years	Posterior displacement of L1-disruption of the signal cord
5/24/M	MVA	Fracture C7 with dorsal luxation Quadriplegia	1 day	Spinal cord contusion
6/80/M	MVA	Flaccid paraplegia	8 days	Cord compression C6—C7 Medullary contusion C5—T1
7/7 months/F	MVA	Paraplegia	19 days	Epidural hematoma
8/62/M	Fall from horse	Cervical syringomyelia syndrome Conus cauda syndrome	22 years	Posterior displacement of L1-Cord compression Syringomyelia C2—L1
9/46/F	MVA	Fracture C6 Left Brown-Sequard syndrome	12 hours	Compression C6-focalized medullary contusion
10/02/M	Bullet shot wound in the neck	Transitory tetraplegia	1 day	Normal cord
11/52/M	MVA	Conus cauda syndrome	4 months	Bone fracture L1-Intra-canalicular increased signal (T1)
12/38/M	Accident on work fall from 3.5 meters	Spastic quadriplegia	8 months	C5—C6, C6—C7, T1—T2 disc herniations
13/28/M	Accident on work	Sub-luxation C2—C3 Neurologically intact	10 months	Normal cord
14/35/F	MVA	C1—C2 luxation	4 months	Artefact (cervical metallic material)
15/2/M	MVA	Spastic quadriplegia	15 days	Posterior luxation of C2-Cord compression-Subarachnoid hematoma C6, C7

Table 1 — Patients classified according to age, sex, mechanism of injury, neurologic status, interval between trauma and MRI, and MR findings.



Fig. 1 — An 80-year old male. Traffic accident 8 days before. Paraplegia. Sagittal T2-weighted MRI: spinal cord compression in front of the C6—C7 cervical intervertebral space. Intramedullary increased signal from C5 to T1. Patho-histologic analysis: compression of the spinal cord resulting from the posterior displacement of a bone fragment of C7, with secondary spinal cord ischemia.

herniation. In one case (Fig. 2), there was a localized area of intramedullary hypersignal on the T2-weighted sequence at the level of the herniated disc, indicating a focalized post traumatic medullary contusion.



Fig. 2 — A 56-year old female. Motor-vehicle accident 3 days before. Tetraplegia. Sagittal T1 weighted MRI: C3—C4 disc herniation.

In one patient (case 5), MRI was performed after reduction of a post traumatic luxation, and a focalized contusion of the spinal cord was found.

In one case (case 14), it was impossible to visualize the spinal cord at the C1—C2 level, because of an artefact due to a metallic material.

An abnormal signal in the spinal canal was found in 3 cases (cases 7, 11 and 15). In one of these, the diagnosis of epidural hematoma was proved by surgery (Fig 3).

A post traumatic syringomyelia, extending from L1 to C2 was discovered in one patient 22

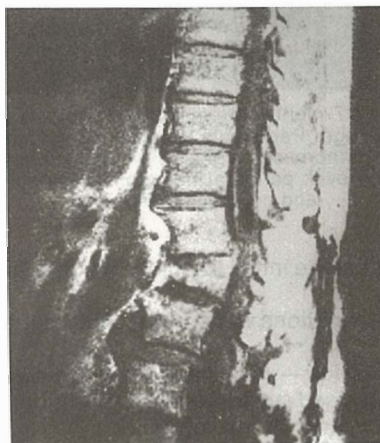


Fig. 3 and 4 — 62-year old male. Fall from a horse 22 years ago with consequent conus syndrome. Recent occurrence of cervical symptoms. Sagittal T1 weighted MRI: fracture of L1 with posterior displacement and compression of the spinal cord. Post traumatic syringomyelia extending from L1 to C2.



Fig. 5. — A 7-month old female. Motor-vehicle accident 19 days ago. Paraplegia. Sagittal T2-weighted MRI shows an increased signal in the spinal canal at the T8—T12 level: peridural hematoma was suspected, and confirmed on surgery.

years after the initial traumatism (case 8). (Fig. 4 and 5).

3 examinations were normal (cases 3, 10, 13).

Discussion — In spinal trauma, the diagnostic methods used more often are CT, standard myelography, and CT myelography.

Myelography is an invasive method requiring special equipment and turning of the patient (5, 11, 12).

CT has become a routine examination of acute spinal trauma. In the evaluation of the fractures involving the vertebral body, and particularly its posterior structures, CT has than advantage over MRI.

Another disadvantage of MRI is the duration of imaging, so that only clinically stable patients can be examined.

On the other hand CT analysis of the intraspinal soft tissues and injuries of the spinal cord lacks precision (4, 6). Mc ARDLE et al. (13) proved that MRI is superior to CT in the evaluation of injuries to the ligamentous system and to the spinal cord parenchyma as well as in the evaluation of an intervertebral disc herniation. In patients requiring cervical traction. Mc ARDLE et al. have suggested an original and simple solution (14).

Our results correspond to the results by KULKARIN et al. (7). Acute spinal hemorrhage is indicated by a hypodense signal on T2-weighted images if the examination is done within the first days after the injury. Imaging after a few days or

weeks results in hyperdense signals on T2 weighted images. GOMORI et al. (15) explain the hypodensity of the lesion by Fe²⁺ deoxyhemoglobine in the intact red blood cells. After a few days, extracellular methemoglobine becomes the dominant chemical combination (16).

An intramedullary hyperdense signal obtained on T2 weighted images at the acute phase may correspond to oedema, contusion, or ischemia of the spinal cord; results described by BALENTIN et al. (17, 18) also include petechial hemorrhaging.

At the chronic phase, MRI may diagnose a posttraumatic spinal cord cyst, myelomalacia, atrophy, or an intravertebral disc herniation (19, 20). Occurrence of new symptoms, a long time after the initial traumatism and far from the medullary compression is often due to a posttraumatic syringomyelia.

Conclusion — Despite the above mentioned disadvantages, MRI is the method of choice in the evaluation of spinal cord trauma. Data obtained by MRI will help to initiate an adequate and prompt management of spinal cord injuries. In near future, myelography and CT myelography will mostly be replaced by MRI; the process of imaging will be simpler and easier as there is no need to perform punctures in traumatized patients.

Our experience confirms the superiority of MRI to CT in cases of spinal cord trauma with neurologic deficit.

Sažetak

POSTRAUMATSKE LEZIJE LEDNE MOŽDINE PRIKAZANE MAGNETSKOM REZONANCOM — 0.5 Tesla.

Autori prikazuju vlastita iskustva sa magnetskom rezonancom (MR) kod povreda ledne moždine. Od 7. 1. 1987. god. do 10. 2. 1988. god. pregledano je 15 pacijenata sa suspektom ozljedom ledne moždine.

Devet pacijenata imali su kroničnu ozljedu, dva (2) pacijenta imali su subakutnu ozljedu, a kod četiri pacijenta radilo se o akutnoj ozljedi ledne moždine.

Kod dva pacijenta sa kroničnom i jednog pacijenta sa akutnom ozljedom ledne moždine i praktično bez neurološkog deficita nalaz magnetske rasonance bio je negativan. Ostali pacijenti razvili su neurološki deficit nakon spinalne traume, a nivo ozljede prikazan je pomoću MR.

Prikazujemo primjere svježje ozljede kao što su krvarenje i kontuzija (edem) ledne moždine kao i stare ozljede kao što su posttraumatska siringomijelija ili prolaps intervertebralnog diska.

Smatramo da je MR metoda izbora kod ozljeda ledne moždine sa neurološkim deficitom.

References

1. Hricak H, Margulis AR. Nuklearna magnetska rezonancija. U: Padovan I ed. Medicinska eciklopedija

drugi dopunski svezak. zagreb: JLZ »Miroslav Krleža«, 1986; 433—8.

2. Kramer CL, Buonanno FS. Physical principles of nuclear magnetic resonance and its application to imaging. U: Gonzales FC ed. Head and spine imaging. New York: John Wiley and sons, 1985; 859—87.

3. Cooper PR, Cohen W. Evaluation of cervical spinal cord injuries with metrizamide myelography-CT scanning. *J Neurosurg* 1984; 61: 281—9.

4. Handel SF, Ya-Yen L. Computed tomography of spinal fractures. *Radiol Clin North Am* 1981; 19: 69—89.

5. Post MJ, Green BA, Quencer RM, Stokes NA, Calahan RA, Eismont FJ. The value of computed tomography in spinal trauma. *Spine* 1982; 7: 417—31.

6. Post MJ, Green BA. Use of computed tomography in spinal trauma. *Radiol Clin North Am* 1983; 21: 327—75.

7. Kulkarni VM, McArdle BC, Kopanicky D, Miner M, Cotler BH, Ler KF, Harris M. Acute spinal cord injury: MR imaging at 1,5T. *Radiology* 1987; 164: 837—43.

8. Mirvis SE, Geisler FH, Jelinek JJ, Joslyn JN, Gelad F. Acute cervical spine trauma: evaluation with 1,5T MR imaging. *Radiology* 1988; 166: 807—16.

9. Tarr RW, Drolshagen LF, Kerner TC, Allen JH, Partain L, James AE, jr. MR imaging of recent spinal trauma. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 412—7.

10. Kadoya S, Nakamura T, Kobayashi S, Yamamoto I. Magnetic resonance imaging of acute spinal cord injury. *Neuroradiology* 1987; 29: 252—5.

11. Laasonen EM. Myelography for severe thoracolumbar injuries. *Neuroradiology* 1977; 13: 165—8.

12. Viraponge C, Kier EL. Metrizamide myelography in cervical spine trauma: a modified technique using lateral fluoroscopy. *Radiology* 1983; 144: 636—7.

13. McArdle CB, Crofford MI, Mirgakhraee M, Amparo EG, Calhun IS. Surface coil MR of spinal trauma: preliminary experience. *AJNR* 1986; 7: 885—93.

14. McArdle CB, Wright IW, Prerost WI, Dornfest DI, Amparo EG. MR imaging of the acutely injured patient with cervical traction. *Radiology* 1986; 159: 273—4.

15. Gomori IM, Grossman RI, Golderg MI, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Intracranial hematomas: imaging by high-field MR. *Radiology* 1985; 157: 87—93.

16. Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Hackney DB, Goldberg HI, Grossman RI. Head injury: early results of comparing CT and high field MR. *AJNR* 1986; 7: 757—64.

17. Balentine ID. Pathology of experimental spinal cord trauma. The necrotic lesion as a function of vascular injury. *Lab Invest* 1978; 39: 236—52.

18. Hackney BD, Asato R, Joseph MP, et al. Hemorrhage and edema in acute spinal cord compression: demonstration by MR imaging. *Radiology* 1986; 161: 387—90.

19. Bradway IK, Karanagh BF, Houser OW. Post-traumatic spinal cord cyst. *J Bone Joint Surg (Am)* 1986; 68: 932—3.

20. Quencer RM, Shelton II, Post MJD, et al. MRI of the chronically injured cervical spinal cord. *AJR* 1986; 147: 125—32.

Author's address: Čavka K., Klinika za traumatologiju, Jedinica za kompjuteriziranu tomografiju, 41000 Zagreb.

○ knjigotisk ○ ofset ○ knjigoveznica

kočevski tisk
kočevje

*Visoko učinkovit selektivni virostatik v obliki injekcij za infuzijo,
mazila za oči in kreme*

VIROLEX[®] (aciklovir)

za zdravljenje in preprečevanje infekcij, ki jih povzročajo virusi herpes simplex
tipa 1 in tipa 2 ter varicella zoster

- visoko selektivno deluje na viruse
- hitro zaustavi razmnoževanje virusov
- hitro odpravi simptome infekcije
- bolniki ga dobro prenašajo

VIROLEX[®] — injekcije za infuzijo

za zdravljenje

- infekcij s herpesom simplexom pri bolnikih z oslABLJENO imunostjo
- hudih oblik primarnega genitalnega herpesa simplex
- primarnih in rekurentnih infekcij z varicello zoster pri osebah z normalno in oslABLJENO imunostjo
- herpes simplex encefalitisa (fokalnega in difuznega)
- za preporečevanje infekcij s herpesom simplexom pri bolnikih z zelo oslABLJENIM imunskim sistemom (transplantacije, zdravljenje s citostatiki)

VIROLEX[®] — mazilo za oči

za zdravljenje

- keratitisa, ki ga povzroča herpes simplex

VIROLEX[®] — krema

za zdravljenje

- infekcij s herpesom simplex na koži in sluznicah

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.



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

IN VITRO TESTOVI TIREOIDNE FUNKCIJE KOD BOLESNIKA NA HRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE

IN VITRO THYROID FUNCTION TESTS IN PATIENTS UNDERGOING MAINTENANCE HEMODIALYSIS

Dorđević Ž M, Paunković S N, Dorđević-Lalošević B V, Miladinović S J

Abstract — In vitro thyroid function tests were investigated in 32 patients undergoing maintenance hemodialysis and sex-, age- and nutrition -matched control group, consisting of 32 healthy, euthyroid subjects. The patient group had significantly lower mean value of TT_4 , and high by significantly lower mean values of TT_3 and FT_4 and FT_3 (unbound analog assay method) compared with the control group. Serum rT_3 , TBG and TSH concentrations did not differ significantly between both groups. Relatively bad general health of hemodialysis patients (22 had concomitant non — renal, non — thyroid illnesses, 11 received transfusion within the last 7 days) could explain the low level of TT_4 .

UDC: 616.44-072.7:616.61-008.64-08

Key words: hemodialysis, thyroid function tests, in vitro

Orig sci paper

Radiol Jugosl 1989; 23: 375—8

Uvod — Bolesnici na hroničnom programu hemodijalize (HPHD), i pored kliničkog eutireoidizma, ispoljavaju značajne poremećaje in vitro testova tireoidne funkcije (1—18). Ovi poremećaji, kao i kod drugih bolesti (19), obuhvataju snižen ukupni trijodotironin (TT_3) (1—18), normalan (2, 3, 11, 12, 15) ili snižen (1, 6—8, 13, 14, 16, 17) ukupni tiroksin (TT_4) uz normalan nivo tiroksin stimulirajućeg hormona (TSH) (1—4, 6—8, 11—17). Međutim, dok je kod drugih poremećaja koji dovode do sindroma eutireoidizma obolelih sniženje TT_3 praćeno gotovo simultanim povišenjem reverznog trijodotironina (rT_3) (19), kod ovih bolesnika je zbog specifičnog poremećaja kinetike (3, 4) nivo rT_3 nepovišen (3, 4, 14, 16).

Zapažena je velika varijabilnost u tipu i stepenu opisanih poremećaja in vitro testova tireoidne funkcije. To bi mogla biti posledica neodgovarajuće kontrolne grupe ili uticaja dodatnih faktora koji bi mogli uticati na ekonomiju tireoidnih hormona kod bolesnika na HPHD.

Cilj istraživanja je da se uporede in vitro testovi tireoidne funkcije bolesnika na HPHD sa kontrolnom grupom zdravih subjekata slične uhranjenosti, polne i starosne strukture koji ne uzimaju medikamente koji utiču na ekonomiju tireoidnih hormona. Dodatni faktori koji bi mogli uticati na ekonomiju tireoidnih hormona i in vitro testove

(nerenalne, netireoidne bolesti, vreme na HPHD, nedavne transfuzije) su pažljivo definisani.

Ispitanici i metode — Ispitano je 32 bolesnika na HPHD i 32 subjekta kontrolne grupe. Osobine ispitivanih grupa prikazane su u tabeli 1.

	Bolesnici na HPHD Patients on MHD	Kontrola Control
Broj Number of cases	32	32
Muškarci / Žene Male / Female	23 / 19	23 / 19
Godine Age (years)		
$\bar{X} \pm SD$	56,5 ± 11,9	56,5 ± 12,3
raspon range	21—75	22—79
HBs Ag +	6	Ø

Tabela 1 — Opšte osobine ispitivanih grupa, HPHD — hronični program hemodijalize, \bar{X} — aritmetička sredina, SD — standardna devijacija

Table 1 — General features of studied groups, MHD — maintenance hemodialysis, \bar{X} — arithmetical mean, SD — standard deviation

Svi su bolesnici bili na hospitalnoj hemodijalizi 1—131 mesec (35,4 prosečno). Hemodijaliza je sprovedena 1—3 puta nedeljno. Etiološki uzroci

hronične bubrežne insuficijencije uglavnom nisu bili poznati. Dva bolesnika su imala neuspješne transplantacije bubrega a ni jednom nije rađena paratireidektomija. Nijedan bolesnik nije imao diabetes mellitus niti uzimao lekove koji remete ekonomiju tireodinih hormona (20). Ni jedan bolesnik nije imao palpabilno uvećanje štitaste žlezde niti je ispoljavao znake tireoidne disfunkcije. Deset bolesnika nije imalo pridruženih bolesti a ostali su imali 1—4 bolesti za koje se smatra da su značajne za stanje bolesnika na HPHD (21). Svi bolesnici su bili anemični i sa povišenim koncentracijama ureje i kreatinina u serumu. Jedanaest je bolesnika u toku poslednjih sedam dana dobilo transfuziju opranih eritrocira. Nijedan ispitanik nije bio hiperpiretičan niti je imao neku akutnu infekciju.

U kontrolnu grupu su uključivani zdravi, eutiroidni dobrovoljci koji zadovoljavaju kriterijume S. L. Burget-a i sar. (22) i koji klinički odaju utisak normalno uhranjenih ili lako pothranjenih osoba. Kontrolna grupa potpuno odgovara grupi bolesnika na HPHD po polnoj i starosnoj strukturi.

Uhranjenost je određivana antropometrijskim metodama po utvrđenoj metodologiji (23, 24). Sva merenja bolesnika na HPHD su vršena posle hemodijaliziranja jer se tako isključuje uticaj viška vode (24) a debljina kožnog nabora je merena na onoj strani gde nije fistula. Grupe bolesnika na HPHD i subjekata se ne razlikuju značajno po uhranjenosti (tabela 2).

	Bolesnici na HPHD Patients on MHD X ± SD		Kontrola Control X ± SD
Relativna telesna masa % Relative body mass %	98,2 ± 13,4	NS	96,0 ± 11,2
Quetelet-ov indeks g/cm ² Quetelet's index g/cm ²	2,47 ± 0,36	NS	2,37 ± 0,21
Sadržaj masti u telu % Body fat content %	21,5 ± 7,7	NS	23,8 ± 6,9

Tabela 2 — Stanje uhranjenosti ispitivanih grupa, NS — nije signifikantno

Table 2 — Nutritional status of studied groups, NS — insignificant

Uzorci krvi su uzimani u jutarnjim časovima, kod bolesnika na HPHD neposredno pre davanja heparina, posle najdužeg razmaka između dve hemodijalize. Svi uzorci su sakupljeni u roku od mesec dana.

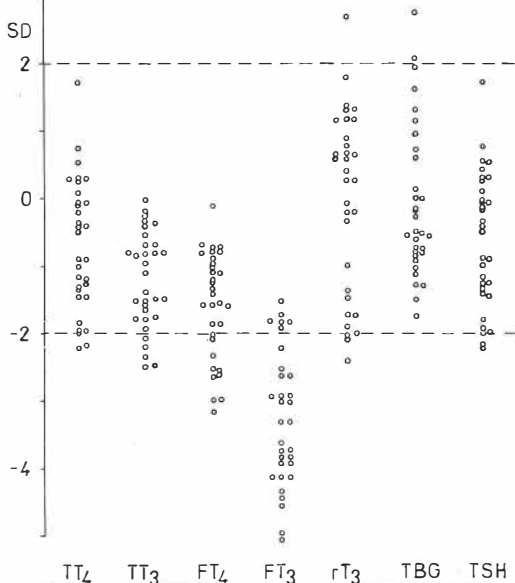
Svi hormoni su određivani radioimunološkim metodom, komercijalnim kompletima (TT₄, TT₃ — B. Kidrič, Vinča; TSH — INEP, Zemun; rT₃ — Biodata, Italija; TBG — Orbis, Francuska; FT₄, FT₃ — Amersham, V. Britanija). Sva određivanja vršena su u duplikatu, kod bolesnika na HPHD u dva a u kontrolnoj grupi u jednom uzorku. Kao prava vrednost je uzimana aritmetička sredina.

Rezultati — Srednje vrednosti in vitro testova tireoidne funkcije bolesnika na HPHD i subjekata kontrolne grupe prikazane su u tabeli 3 a individualna disperzija rezultata na slici 1.

	Bolesnici na HPHD Patients on MHD X ± SD	Kontrola Control X ± SD
TT ₄ nmol/L	78,23 ± 20,96 ^b	91,48 ± 21,35
TT ₃ nmol/L	1,10 ± 0,32 ^a	1,49 ± 0,36
FT ₄ pmol/L	9,53 ± 2,72 ^a	14,90 ± 3,45
FT ₃ pmol/L	2,47 ± 0,98 ^a	5,70 ± 0,99
rT ₃ nmol/L	0,235 ± 0,073 ^{NS}	0,234 ± 0,058
TBG mg/L	22,11 ± 5,32 ^{NS}	22,14 ± 5,36
TSH mJ/L	3,54 ± 1,37 ^{NS}	3,59 ± 1,75

Tabela 3 — In vitro testovi tireoidne funkcije u ispitivanim grupama, ^ap ≤ 0,01, ^bp ≤ 0,05, NS — nije signifikantno

Table 3 — In vitro thyroid function tests in studied groups ^ap ≤ 0.01, ^bp ≤ 0.05, NS — insignificant



Slika 1 — In vitro testovi tireoidne funkcije kod bolesnika na hemodijalizi, izraženi kao odstupanja od srednje vrednosti kontrolne grupe.

Fig. 1 — In vitro thyroid function test results in hemodialysis patients, expressed as SD from mean of the control group.

Nivo TT_4 u grupi bolesnika na HPHD je 88,5 % od nivoa u kontrolnoj grupi, što predstavlja statistički značajnu razliku ($p \leq 0,05$). Tri bolesnika imaju koncentraciju TT_4 u serumu za dve standardne devijacije (SD) nižu od srednje vrednosti kontrolne grupe. Grupe se statistički visoko značajno ($p \leq 0,01$) razlikuju u srednjim koncentracijama TT_3 , FT_4 i FT_3 u serumu. U grupi bolesnika je TT_3 73,8 % od onog u kontrolnoj grupi a FT_4 i FT_3 64 % odnosno 43 %. Pet bolesnika ima za više od dve SD niži nivo TT_3 od srednje vrednosti kontrolne grupe, deset bolesnika FT_4 a 26 bolesnika za dve SD niži nivo FT_3 . Nivo TSH, TBG i rT_3 se ne razlikuju značajno među grupama.

Diskusija — Hronična bubrežna insuficijencija utiče na više nivoa ekonomije tireoidnih hormona. Preuzimanje joda u štitastu žlezdu nije uvek poremećeno i ne korelira se parametrima tireoidne funkcije (5). Slobodna frakcija hormona je povišena i pored normalne konfiguracije TBG i pripisuje se hipotetičnom inhibitoru vezivanja. Inhibicija 5' monodejodinacije dovodi do sniženja konverzije T_4 u T_3 i sniženja T_3/T_4 proporcije ali je za razliku od drugih netireoidnih bolesti koncentracija rT_3 nepovišena (2—4). U hipofizi, međutim 5' monodejodinaza nije inhibirana pa je nivo TSH nepovišen ili nedovoljno povišen za stepen sniženja T_3 u cirkulaciji (25).

Ne ekonomiju tireoidnih hormona i in vitro testova tireoidne funkcije bolesnika na HPHD utiče i mnoštvo drugih faktora (pol, životna dob, farmakološki agensi, promene u okolini, disfunkcije i bolesti drugih organa...) (25). Poremećaji in vitro testova tireoidne funkcije ovih bolesnika retko izlaze iz opsega normalnih vrednosti za opštu populaciju (1—18) i zbog toga nije pogodno upoređivati ih sa referentnim vrednostima. Neophodno je precizno definisati grupu ispitanika i uporediti je sa što sličnijom kontrolnom grupom.

Neke od dosadašnjih istraživanja ne definišu osobine grupe bolesnika (5, 8, 17) i subjekata (6, 8, 17) dok neka uopšte nemaju kontrolnu grupu (5, 9, 10). Samo mali broj istraživanja precizno definiše i grupu bolesnika na HPHD i kontrolnu grupu po polu, životnoj dobi, uhranjenosti, pridruženim bolestima i medikamentoznoj terapiji (2—4, 15, 16). Najčešće nema podataka o uhranjenosti bolesnika (1, 5—8, 10—14, 17) i subjekata (1, 7, 8, 10—14, 17), kao ni o pridruženim bolestima bolesnika (1, 5—9, 13, 14, 17) i subjekata (7, 8, 11, 13, 14, 17) ali se izostavljaju i podaci o medikamentoznoj terapiji bolesnika (16). Grupe bolesnika i subjekata se uglavnom ne razlikuju po životnoj dobi i polnoj strukturi (izu-

zimajući ref. 3 i 4 gde kontrolnu grupu čine samo muškarci). Studije u kojima su uhranjenost i pridružene bolesti definisane, uhranjenost je normalna (3, 4, 15, 16) izuzimajući ref. 4, gde su subjekti gojazni a bolesnici na donjoj granici normalne uhranjenosti) a pridruženih bolesti nema (2—4, 12, 13, 15, 16). Određeni broj bolesnika u ref. 1, 4 i 9 uzima propranolol a u ref. 6 anabolike.

U ovom istraživanju je formirana kontrolna grupa koja grupi bolesnika potpuno odgovara po polu, starosti i uhranjenosti čime je isključen uticaj ovih faktora na uspostavljanje razlike među grupama.

Snižen nivo TT_3 (1—18) i nepovišen nivo rT_3 (3, 4, 14, 16), kao opšte karakteristike sindroma eutiroidizma obolelih kod bolesnika na HPHD, potvrđen je i ovim istraživanjem.

Nivo slobodnih hormona kod bolesnika na HPHD zavisi od metode određivanja. Metodom sa nevezujućim analogom (unbound analog assay) se dobijaju visoko značajno snižene vrednosti (12, 13, 17), što je slučaj i u ovom istraživanju.

Koncentracije TBG u serumu bolesnika na HPHD je slična onoj u kontrolnoj grupi što je uobičajen nalaz (1, 6, 7, 11, 14), mada su objavljene i povišene (3, 4) ili snižene vrednosti (12).

U ovom istraživanju je snižena koncentracija TT_4 u serumu bolesnika na HPHD. U grupi je 22 od 32 bolesnika sa nerenalnim, netireoidnim bolestima, 11 bolesnika je dobilo transfuziju u toku poslednjih 7 dana a prosečno vreme na HPHD je 35,4 meseci (raspon 1—131). U svim istraživanjima koja nalaze neizmenjen nivo TT_4 kod bolesnika na HPHD naglašava se da su bolesnici u dobrom opštem stanju i bez pridruženih bolesti (2, 3, 4, 12, 13, 15). Jedino istraživanje, gde je i pored dobrog opšteg zdravstvenog stanja snižen nivo TT_4 (16), bilo je na malom broju ispitanika i sa neodgovarajućom kontrolnom grupom. Takođe je primećeno (2) da je u grupama bolesnika na HPHD dobrog opšteg stanja, bez poremećaja uhranjenosti i pridruženih bolesti beznačajno poremećena kinetika T_4 (1, 2). Grupa Elain Kaptein (2) pretpostavlja da opšte zdravstveno stanje bolesnika na HPHD može biti značajna odrednica koncentracije TT_4 . Nađena je obrnuta proporcionalnost između dužine hronične hemodijalize i koncentracije TT_4 u serumu. Akutni uticaj transfuzije nije dosad ispitivan.

Sažetak

In vitro testovi tireoidne funkcije 32 bolesnika na hroničnom programu hemodijalize su upoređivani sa, po polu, životnoj dobi i uhranjenosti usklađenom, kon-

trolnom grupom od 32 eutireoidna subjekta. Grupa bolesnika ima značajno snižen nivo TT₄ a visoko značajno snižen nivo TT₃ i FT₄ i FT₃ merenih metodom nevezujućeg analoga. Nema značajne razlike između ispitivanih grupa u serumskim koncentracijama rT₃, TBG i TSH. Relativno lošim opštim stanjem bolesnika (22 ima pridružene bolesti a 11 je u toku poslednjih 7 dana dobilo transfuziju) se može objasniti snižen nivo TT₄.

Literatura

1. Lim VS, Fang VS, Katz AI, Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure, a study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetic of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest* 1977; 60: 522—34.
2. Kaptein EM, Kaptein JS, Chang EI, Egodage PM, Nicoloff JT, Massry SG. Thyroxine transfer and distribution in critical nonthyroidal illnesses, chronic renal failure, and chronic ethanol abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 606—16.
3. Kaptein EM, Feinstein EI, Nicoloff JT, Massry SG. Serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetic in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 181—9.
4. Kaptein EM, Feinstein EI, Nicoloff JT, Massry SG. Alterations of serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetic in chronic renal failure: Role of nutritional status, chronic illness, uremia, and hemodialysis. *Kidney Int* 1983; 24 (suppl 16): 180—6.
5. Senneseal JJ, Verbeelen DL, Jonckheer MH. Thyroid dysfunction in patients on regular hemodialysis: Evaluation of the stable intrathyroidal iodine pool, incidence of goiter and free thyroid hormone concentration. *Nephron* 1985; 41: 141—5.
6. Hershman JM, Krugman LG, Kopple JD, Reed AW, Azukizawa M, Shinaberger JH. Thyroid function in patients undergoing maintenance hemodialysis: Unexplained low serum thyroxine concentration. *Metabolism* 1978; 27: 755—9.
7. Ramirez G, O'Neill W, Jubiz W, Bloomer HA. Thyroidal dysfunction in uremia: Evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities. *Ann Int Med* 1976; 84: 672—6.
8. Gomez-Pan A, Alvarez-Ude F, Yeo PPB, Hall R, Evered DC, Kerr DNS: Function of the hypothalamo-hypophysial-thyroid axis in chronic renal failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979; 11: 567—74.
9. Kalk WJ, Morley JE, Gold CH, Meyers A. Thyroid function tests in patients on regular hemodialysis. *Nephron* 1980; 25: 173—8.
10. Spector DA, Davis PJ, Helderman JH, Bell B, Utiger RD. Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. *Ann Int Med* 1976; 85: 724—30.
11. Neuhaus K, Baumann N, Walsler A, Thölen H. Serum thyroxine and thyroxine-binding proteins in chronic renal failure without nephrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 395—8.
12. Davis FB, Spector DA, Davis PJ, Hirsh BR, Walshe JJ, Yoshida K. Comparison of pituitary-thyroid function in patients with endstage renal disease and in age- and sex-matched controls. *Kidney Int* 1982; 21: 362—4.
13. Forest J, Dube J, Talbot J. Thyroid hormones in patients with chronic renal failure undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 580—6.
14. Pagliacci MC, Pellicci G, Grignani F, Giammartino C, Fedeli L, Carobi C, Buonocristiani U, Nicoletti I. Thyroid function tests in patients undergoing maintenance

dialysis: Characterization of the »low-T₄ syndrome« in subjects on regular hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1987; 46: 225—30.

15. Kerr DJ, Singh VK, Tsakiris D, McConnel KN, Junior BJR, Alexander WD. Serum and peritoneal dialysate thyroid hormone levels in patients in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1986; 43: 164—8.
16. Lim VS, Zavala DC, Flanagan MJ, Freeman RM. Blunted peripheral tissue responsiveness to thyroid hormone in uremic patients. *Kidney Int* 1987; 31: 808—14.
17. Hardy MJ, Ragbeer SS, Nascumento L. Pituitary-thyroid function in chronic renal failure assessed by highly sensitive thyrotropin assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 233—6.
18. Danadona P, Newton D, Platts MM. Long-term hemodialysis and thyroid function. *British Medical Journal* 1977; 1: 134—6.
19. Chopra IJ: Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med* 1983; 98: 946—53.
20. Kaplan MM. Clinical and laboratory assessment of thyroidal abnormalities. *Med Clin North Am* 1985; 69: 863—80.
21. Hart LG, Evans RW. The functional status of ESRD patients as measured by the sickness impact profile. *J Chron Dis* 1987; 40, suppl 1: 117S-30S.
22. Burget SL, Anderson BS, Anderson CF. An evaluation of upper arm measurements used in nutritional assessment. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2136—42.
23. Simić BS. Medicinska dijetetika. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1977: 320—32.
24. Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Gutman RA et al. Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1567—85.
25. Ingbar SH: The thyroid gland. Willson JD, Foster DW eds. *Williams textbook of endocrinology*, 7th edition, Saunders Co, 1985: 682—815.

Adresa autora: Dr Miodrag Đorđević, Medicinski centar, Služba za nuklearnu medicinu, Rasadnička bb, 19000 Zaječar.

THE INTERACTION OF ^{203}Hg IN AQUATIC MEDIUM WITH HUMIC ACIDS

Huljev D

Abstract — The interaction of ^{203}Hg in aquatic medium with humic acids was studied by means of a radiotracer technique. Self-isolated humic acids in off-shore sediments from North Adriatic (Lim channel near Rovinj) were allowed to interact with mercury under various experimental conditions. Experiments were carried out in both filtered sea water and distilled water (pH 5). Pick-up processes were followed and the rate of these processes was investigated. This was a slow process. Loss of mercury from ^{203}Hg -humic acid complexes in the presence of various ions (Rb^+ , Li^+ , Hg^+ , La^+ , Fe^{3+} and Co^{2+}) in distilled and sea water medium was also investigated. The results of experiments indicate that it is not possible to replace completely humic acid-bound mercury with any other ions. Mercury was replaced, however, from humic acid complexes only by adding a fresh quantity of Hg^{2+} salts into the system. This indicates that mercury is strongly but reversibly bound to humic acids. The same process occurs in live organisms, which makes the elimination of mercury very difficult. Because of its specific chemical compound content, the humic acid molecule can serve as a model substance for the study of many biochemical reactions occurring in live organisms.

UDC: 551.35.054.3:621.039.85

Key words: seawater-analysis, mercury, humic acid

Orig sci paper

Radiol Iugosl 1989; 23: 379—81

Introduction — The aim of this work is to shed more light on the possible interaction of mercury with organic compounds (humic acid) and to search for the role of various physico-chemical factors upon this interaction. This is particularly interesting for natural systems where organic matter may play an important role, such as in lake and sea bays which are under the strong influence of terrestrial waters (1).

Humic acids are macromolecules through which trace metals are distributed in the soil — from minerals via microorganisms and plant to man (2). The chemical composition of these macromolecules shows that they are of vegetable and animal origin. As shown by their total hydrolysis, they contain more than 30% of amino acids and 3% of sugars. The same amino acids and sugars are found in every human cell (3).

Environmental contamination with mercury is increasing so rapidly in some regions that undesirable consequences have already been observed (4—6). Humic acids are materials capable of interacting with mercury and are an important component of soil, sediment and water systems (7).

Humic acids are important in off-shore sea water since they may play an important role in the distribution and fixation of certain metals.

It is well known that dissolved animal and plant organic matter is always present in the aquatic environment. Amino acid and sugars, as disintegration products of biological matter, are therefore common compounds found in continental and oceanic waters. On the other hand, the interaction of mercury with sugars and amino acids is of special interest from toxicological and physiological aspects (2, 3). The hydrolysis of humic acids (8) showed that humic acid contained 34.1% polypeptides (19—22 amino acids) and 3.1% carbohydrates (glucose, galactose, manose).

Material and methods — High activity ^{203}Hg was obtained from the Vinča reactor at the B. Kidrič Institute, Belgrade. All reagents were analytical grade.

The elementary composition of humic acids used in this work indicated that humic acid contained 49.8% C, 7.2% H, 6.0% N, 0.2% P, 2.2% S and 34.6% O, metals and ash. Hydrolysis showed that humic acids of North Adriatic origin contained 34.1% amino acids, 3.1% sugars, 3.3% phenolic acids and 59.6% polycyclic aromatics.

The concentration of individual metals increased in the following order: Cs (0.1 $\mu\text{g/g}$ -ppm), Ag

(0:2), Eu (0.2), Sc (1.0), Sb (3.0), Se (3.4), Co (4.0), Sr (36.0) and Fe (1700).

Humic acids were powdered and used for pick-up and loss experiments, which were prepared uniformly. For this purpose 50 ml of either distilled water or seawater were introduced into Erlenmayer flasks. After the addition of a known amount of humic acids, radioactive mercury was introduced. Such mixtures were allowed to stay and after convenient time intervals the radioactivity of the liquid phase was measured. The distribution coefficient (K_d) for the cation (Hg^{2+}) is defined as $K_d = \text{radioactivity of 1 g humic acids} / \text{radioactivity of 1 ml liquid phase}$. All experiments were carried out at pH 5 since in this pH region humic acids are not yet dissolved. To follow the behaviour of mercury in experiments, radioactive ^{203}Hg (HgO) of a known but highly specific activity in a sulphuric acid solution was introduced into all systems. Several sets of experiments were made to study the pick-up of mercury by humic acids under various experimental conditions in seawater and distilled water. After convenient time intervals, samples of 1 ml were taken from the systems. It was possible to calculate the pick-up rate from the decrease of radioactivity in the solution. The radioactivity measurements of the liquid phase were performed using a $1\ 1/2 \times 1\ 1/2$ inch NaI (T1) well-type scintillation crystal attached to an EKCO-electronic present-time counter.

Results — The results of pick-up and replacement experiments are presented as a distribution coefficient K_D and are shown in Figs. 1 and 2 as a function of contact time.

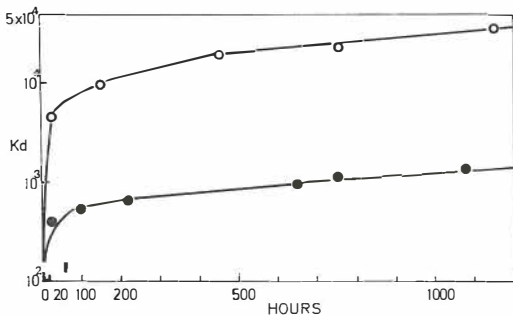


Fig. 1 — Pick-up of ^{203}Hg by humic acids in distilled and seawater at pH 5. ○, pick-up of ^{203}Hg in distilled; ●, pick-up of ^{203}Hg in seawater. K_d -distribution coefficient.

Slika 1 — Vezivanje ^{203}Hg s humusnim kiselinama u destiliranoj i morskoj vodi kod pH 5. ○, vezivanje ^{203}Hg u destiliranoj; ●, vezivanje ^{203}Hg u morskoj vodi. K_d — koeficijent distribucije.

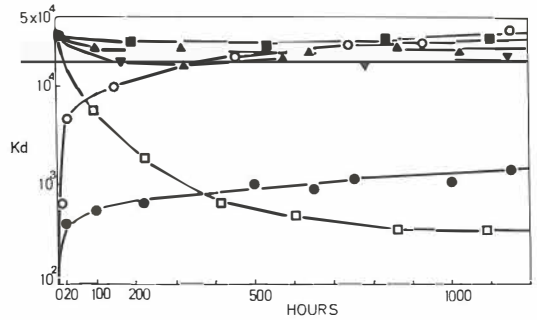


Fig. 2 — Replacement of ^{203}Hg associated with humic acids by counter ions of various charge and ionic radius at pH 5. Concentrations of counter ions in all cases was 10^{-3}M .

■, Na^+ , Rb^+ , Li^+ , Cs^+ ; Δ , Zn^{2+} , Co^{2+} , Mg^{2+} ; ∇ , La^{3+} , Fe^{3+} , Ce^{3+} ; □, Hg^{2+} (replacement); ○, vezivanje ^{203}Hg u destiliranoj i ●, morskoj vodi.

Slika 2 — Zamjena vezane ^{203}Hg na humusne kiseline s konkurentnim ionima različitog naboja i ionskog radiusa. Koncentracija konkurentskih iona u svim slučajevima 10^{-3}M .

There was a difference between these processes when performed in distilled or seawater media. This fact is well illustrated in Fig. 1. Even after 5 weeks of contact time, equilibrium conditions in a distilled water medium were not yet reached and in such systems the K_d values were higher than those measured for seawater. This indicates that sodium and chloride ions as representative constituents of seawater play an important role in the fixation processes of mercury and other ions.

The influence of other ions such as Rb^+ , Li^+ , Hg^+ , Co^{2+} , La^{3+} , Fe^{3+} and Hg^{2+} on the fixation of ^{203}Hg by humic acids were investigated. However, none of the ions mentioned were able to significantly substitute ^{203}Hg in humic acids systems, except Hg^{2+} . This process is illustrated in Fig. 2.

Discussion — Results illustrated that charge-dependent processes, such as ion exchange and sorption — desorption present a major interaction mechanism in the trace element — humic acid interaction (7).

Another important mechanism by which some trace elements are associated to humic acids seem to be chelation and creation organo-Hg compounds (2, 5). The presence of N, P and O atoms and related functional groups could make this possible. This fact observed previously (8) indicates that it is not possible to replace com-

pletely some trace metals from humic acids complexes. This is a portion of the trace metals that is chelated or created organo-metal compounds by certain functional groups or constituents of humic acids.

The pH of the system plays a very important role in the process of metal binding to the humic acid molecule. The pH of the medium influences the ion form of the metal, the functional macromolecule groups, and the ionic charge of macromolecule groups. An excess of hydrogen ion can affect the metals already bound to organic molecules by substituting for them or displacing them into the solution. Hydrogen and mercury ions are very strongly bound to organic molecules (high chemical affinity). Only hydrogen ions can displace (substitute) mercury ions from the mercury humic acid complex.

Conclusion — 1. Experiments have shown that mercury binds very firmly to humic acid molecules. The same process occurs in live organisms, which makes the elimination of mercury very difficult.

2. Humic acids is the most important molecule in the soil and sediments. Its role in the soil resembles that played by DNA in the cell.

Sažetak

MEĐUSOBNO DJELOVANJE ^{203}Hg I HUMUSNIH KISELINA U VODENOM MEDIJU

Interakcija ^{203}Hg u vodenom mediju s humusnim kiselinama istraživana je pomoću tehnike radioobilježivača. Humusne kiseline koje smo izolirali u priobalnom sedimentu Limskog kanala u sjevernom Jadranu blizu Rovinja stavili smo u interakciju s živom u različitim eksperimentalnim uvjetima. Eksperimenti se izvode u filtriranoj morskoj i destiliranoj vodi kod pH 5. Nastaje proces vezivanja i istraživan je njihov omjer. To je spor proces. Opuštanje žive iz ^{203}Hg -humusna

kiselina kompleksa je također mjereno u prisutnosti i različitih iona (Rb^+ , Li^+ , Hg^+ , La^{3+} , Fe^{3+} ; Co^{2+}) u destiliranoj i morskoj vodi. Eksperimenti pokazuju da nije moguće zamijeniti kompletno vezanu živu za humusnu kiselinu s bilo kojim ionom. Živu iz kompleksa s humusnim kiselinama je bilo moguće zamijeniti samo dodatkom Hg^{2+} u obliku neke topive soli. To pokazuje da se živa čvrsto ali reverzibilno veže za humusne kiseline. Isto se dešava sa živom u živim organizmima i vrlo je teško živu eliminirati iz organizma. Zbog specifičnog sadržaja kemijskih spojeva koji sadrži, molekula humusne kiseline može poslužiti kao model-supstanca za izučavanje mnogih biokemijskih reakcija koje se dešavaju u živim organizmima.

References

1. Strohal P, Huljev D, Lulić S, Picer M. Antimony in the coastal marine environment. *North Adriatic Estuar Coast Mar Sci* 1975; 3: 119—23.
2. Huljev D, Džajo M, Kristić N, Strohal P. The interaction of mercury (II) ions with sugars and amino acids. *Intern J Environ Anal Chem* 1983; 15: 53—9.
3. Huljev D. Determination of the stability of complex compounds found in essential parts of living cells. *Libri oncol* 1981; 10: 381—6.
4. Kurland L, Faro S, Siedler H. Minamata disease. *World Neurology* 1960; 1: 370—95.
5. Stary J, Havlik B, Kratzer K, Prašilova J, Hamušova J. Mercury circulation in aquatic environment. *Acta Hydrochim Hydrobiol* 1981; 9: 545—53.
6. Huljev D. The distribution of mercury in the organs and tissues of *Mytilus galloprovincialis* Lam. *Radiol Jugosl* 1988; 22: 399—401.
7. Huljev D, Strohal P. Physico-chemical processes of humic acid trace element interactions. *Mar Biol* 1983; 73: 243—6.
8. Huljev D. Trace metals in humic acids and their hydrolysis products. *Environ Res* 1986; 39: 258—64.

Author's address: Dr Damir Huljev, Central Institute for Tumors and Allied Diseases, Laboratory for Experimental Cancerology, Ilica 197, 41000 Zagreb

Novo antiulkusno zdravilo iz skupine blokatorjev H₂-receptorjev

ULFAMID[®] (famotidin)

tablete 40 mg
tablete 20 mg

- visoko učinkovit samo z eno tableto po 40 mg dnevno pred spanjem v akutni fazi bolezni
- preprečuje recidiv samo z eno tableto po 20 mg dnevno pred spanjem
- doslej niso ugotovili medsebojnega delovanja z nekaterimi zdravili (propranololom, diazepamom, varfarinom . . .)

Zdravilo, ki so ga bolniki zelo dobro sprejeli, ker je pokazalo:

- učinkovitost v zdravljenju
- hitro odpravo bolečine
- dobro prenašanje
- preprosto doziranje

Indikacije

Duodenalni ulkus, želodčni ulkus, Zollinger-Ellisonov sindrom, reflukсни ezofagitis in druga stanja, pri katerih je hiperacidnost huda motnja za bolnika.

Doziranje

Duodenalni in želodčni ulkus:

1 tableta po 40 mg dnevno pred spanjem, največ 8 tednov; zdravljenje prekinemo takoj, ko endoskopsko dokažemo, da se je ulkus zacelil.

Preprečevanje recidiva duodenalnega ulkusa:

1 tableta po 20 mg dnevno pred spanjem.

Zollinger-Ellisonov sindrom:

Začetna doza je 1 tableta po 20 mg vsakih 6 ur; doziranje prilagajamo resnosti klinične slike in količini hipersekrecije kisline.

Kadar je klirens kreatinina manjši od 30 ml/min ali so vrednosti serumskega kreatinina večje od 3 mg/100 ml, je treba dnevno dozo famotidina znižati na 20 mg.

Kontraindikacije

Preobčutljivost za famotidin.

Oprema

10 tablet po 40 in 20 mg

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.



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

RADIORECEPTORSKI TEST ZA TIREOTROPIN — PRIPREMA I TESTIRANJE KOMPONENTI

RADIORECEPTORASSAY FOR THYROTROPIN — PREPARATION AND TESTING OF COMPONENTS

Paunković N, Miladinović J, Nikolić K

Abstract — Authors are reporting an attempt to prepare and characterize components for radioreceptorassay for thyrotropin: thyrocyte membranes, radiolabelled TSH and nonradioactive hormone preparations. Simple laboratory techniques and available hormone preparations have been used. All characteristics have been compared with high quality commercial kit— TRAK assay (Henning). Based on this investigation, it has been concluded that thyrocyte membranes obtained by simple laboratory procedures (without ultracentrifuge, etc) show satisfactory reactivity with I—125 labelled TSH, but are not sensitive enough in the range of low TSH or antagonist (antireceptor antibodies) concentration; available hormone preparations of radiolabelled TSH (Calbiochem, INEP) used in radioimmunoassay are not satisfactory for radioreceptorassay; therapeutical preparation with thyrotropin action (Ambion) can be successfully used as nonradioactive ligand in radioreceptorassay.

UDC: 612.433.441.014

Key words: receptors thyrotropin, radioligand assay

Profess paper

Radiolugosl 1989; 23: 383—6

Uvod — Radioreceptorski test predstavlja in vitro model za testiranje hormonskih receptora. Za njegovo izvođenje su potrebne sledeće komponente: preparacije receptora, »obeženi« (radiojodirani) hormon, i neradioaktivni hormon (1). Osnovni uslov za funkcionisanje ovog modela je da su sve komponente biološki suficijentne (za razliku od radioimunog testa gde je dovoljna imunološka aktivnost sastojaka). Radioreceptorassay se primenjuje za testiranje: 1. receptora u tkivima (broj i afinitet); 2. autologih hormona (vezivanje na receptore); 3. heterolognih hormona (»spillover« fenomen); 4. antireceptorskih antitela; 5. biološke efikasnosti raznih hormonskih preparacija, itd. (1, 2, 3, 4).

Radioreceptorski test za TSH se danas najčešće primenjuje za testiranje autoantitela na receptore za TSH (TSl, TIAb, TGI) a ređe za ispitivanje receptora u tkivu štitnjače (5, 6, 7, 8). Dokazivanje antireceptorskih antitela predstavlja veoma koristan test za dijagnozu, kontrolisanje i prognozu obolelih od Bazedovljeve bolesti (5, 8, 9). Bilo bi neophodno da se i on rutinski izvodi, za šta je potrebno da se raspolaze jednostavnim i relativno jeftinim kompletima reagenasa, što za sada nije slučaj.

Cilj ovog ispitivanja je bio testiranje nama dostupnih komponenti, kao i pokušaj izvođenja ra-

dioreceptorskog testa uobičajenim postupcima.

Predmet rada bio je: priprema membrana tireocita, provera biološke aktivnosti (vezivanje na receptore) raspoloživih obeženih TSH, i ispitivanje »inhibicionog« delovanja raspoloživih terapijskih preparacija sa tireotropnim delovanjem. Posebna pažnja je posvećena preparaciji tireocitnih membrana, budući da su za to potrebni posebni aparati (mašine za seckanje tkiva, homogenizatori, ultracentrifuga) i postupci (zamrzavanje u tečnom azotu, separacija na gradijentu sukroze itd.) (8, 10, 11).

Materijal i metoda — a) Pripremanje komponenti se sastojalo u: 1. Pripremi membrana tireocita. — Štitnjača je uzimana u toku tireoidektomije bolesnika od Bazedovljeve bolesti, pri čemu je odmah potapana u ledeno ohlađen Tris-HC1-BSA pufer (pH 7,4). Odvajanje od vezivnog i masnog tkiva skalpelom vršeno je odmah nakon toga na ledu, a seckanje tkiva obavljeno je u komercijalnom mikseru za domaćinstvo. Posle filtriranja macerata kroz četveroslojnu gazu i dopunjavanja istim puferom, vršeno je prvo centrifugovanje na 800 obrtaja, a zatim centrifugovanje supernatanta na maksimalnoj brzini uobičajene laboratorijske centrifuge (oko 7.000 obrtaja/min), 30 minuta na sobnoj temperaturi.

Uziman je gornji sloj precipitata, razređen pufetrom i zamrzavan na -20°C do testiranja.

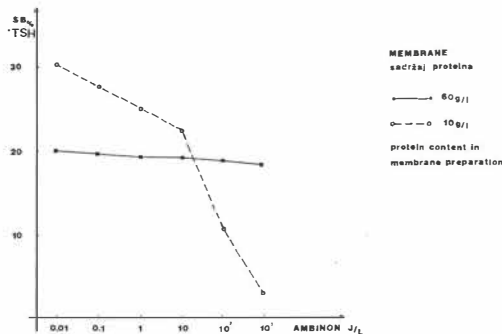
2. Ispitivanju komercijalnog J-125 TSH iz radioimunološkog kompleta za određivanje TSH (INEP-Zemun), i za ovu priliku obeleženog (IBK—Vinča, M. Ratković) TSH (Calbiochem), koji je takođe za RIA namenu.

3. Ispitivanju komercijalnog terapijskog preparata sa tireotropinskim delovanjem, Ambinon (Organon).

b) Radioreceptorski test je izvođen po nešto modifikovanom postupku koji koristi TRAK-assay (Henning) za detekciju antireceptorskih TSH antitela (9). Ukratko: preparacije membrana tireocita inkubiraju se sa J-125 tireotropinom uz dodatak rastućih koncentracija neradioaktivnog hormona, na temperaturi od 37°C u toku 60 min. Nakon inkubacije vrši se separacija »receptorske faze« dodavanjem hladnog 10% PEG-a, i centrifugovanjem na oko 4.000 obrtaja/min, u toku 20 min na sobnoj temperaturi. Testirane (»naše«) komponente smo ubacivali u komercijalni TRAK-assay radi poređenja. Budući da smo odmah potvrdili dobru »inhibicionu« aktivnost Ambinona, to smo njega često koristili kao neaktivni ligand, umesto odgovarajućih »standardnih« preparacija iz TRAK-assay.

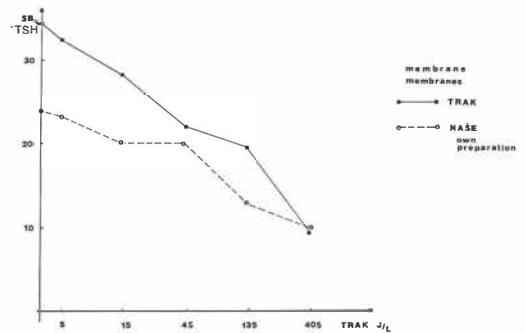
Rezultati — Rezultate radioreceptorskog testa smo predstavljali na »inhibicionoj krivulji«: procenat specifičnog vezivanja (SB%) obeleženog TSH u funkciji promenljivih »inhibitornih« koncentracija neradioaktivnih TSH preparacija.

Kvalitet tireocitnih membrana koje smo pripremili u zavisnosti je od njihove koncentrovanosti (merene u koncentraciji ukupnih proteina). Najbolji rezultati se dobijaju ako je ova koncentracija od oko 10 g/l ukupnih proteina (slika 1).



Slika 1 — Uticaj koncentracije membranske preparacije na specifično vezivanje obeleženog TSH
Fig. 1 — Influence of concentration of membrane preparation on TSH specific binding

Uporedne vrednosti radioreceptorskog testa komercijalnim preparacijama membrana tireocita (TRAK) i »našim«, prikazane su na slici 2.

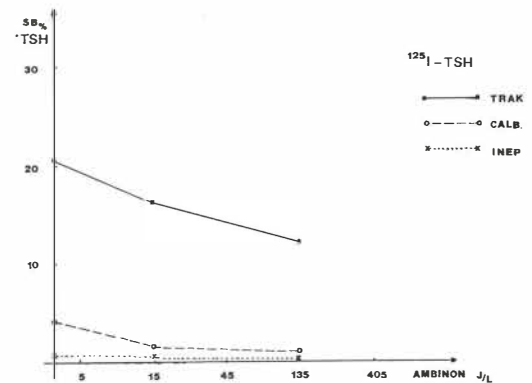


Slika 2 — Radioreceptorski test za TSH: ispitivanje membrana tireocita

Fig. 2 — Radioreceptorassay for TSH: Thyrocyte membrane testing

Membranska preparacija dobijena našim postupkom, čuvana zamrznuta na -20°C , održava zadovoljavajući kvalitet oko 40 dana (dokazano za četiri ovakve preparacije). Ni visoko kvalitetni TRAK-assay, čije su membrane rastvorene i liofilizirane, nije se u našem ispitivanju pokazao dugotrajniji.

Kvalitet ispitivanih preparacija »obeležениh« TSH (INEP, Calbiochem) bio je znatno ispod referentnog TSH (TRAK) koji je pripreman za radioreceptorsku primenu (slika 3).

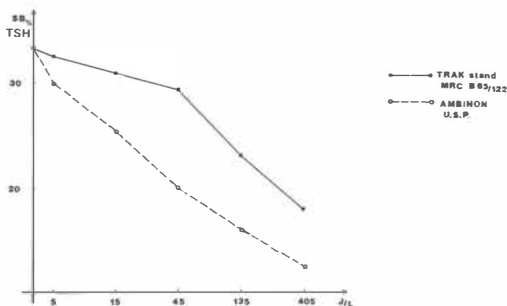


Slika 3 — Radioreceptorski test za TSH: ispitivanje obeleženog hormona

Fig. 3 — Radioreceptorassay for TSH: Labelled hormone testing

Najzad, neradioaktivna komponenta sistema, koja u radioreceptorskom testu služi za »inhibiciono« vezivanja obeleženog hormona na recep-

tore, na osnovu našeg ispitivanja sa uspehom bi mogla da bude lek sa tireotropnim delovanjem, Ambinon (slika 4).



Slika 4 — Radioreceptorski test za TSH: ispitivanje neobeleganog hormona

Fig. 4 — Radioreceptorassay for TSH: Unlabelled hormone testing

Diskusija — Testirali smo komponente koje ulaze u sastav radioreceptorskog testa za TSH. Posebno su ispitane preparacije membrana tireocita jer su iste proizvedene u našoj laboratoriji. Ocena njihovog kvaliteta ukratko je sledeća: pripremljene na opisani način membrane ispoljavaju dovoljno visoko specifično vezivanje obeleženog TSH. Međutim, inhibiciona krivulja u opsegu niskih koncentracija neobeleganog hormona nema dovoljan pad, što znači da bi test bio nedovoljno osetljiv u tom opsegu. Ovo je znatan ograničavajući činilac ako bi se test koristio za detakciju antireceptorskih antitela, jer su ona najčešće prisutna u tim nižim inhibicionim koncentracijama.

Preparacije obeleženih TSH koje se nalaze na našem tržištu za primenu u RIA postupcima ne zadovoljavaju za potrebe u radioreceptorskom testiranju. Neophodno bi bilo nabaviti biološki aktivne preparacije bovinog TSH i obeležiti ih specifičnijim (laktoperoksidaza) metodama (10).

Komercijalni preparat sa tireotropnim delovanjem, Ambinon (Organon), mada nije visoko prečišćen preparat TSH, pokazao se kao vrlo receptorski aktivan i pogodan za primenu u vidu »inhibitorne« komponente radioreceptorskog sistema.

Mada ovaj naš rad nije imao za rezultat dobijanje svih neposredno primenljivih komponenti radioreceptorskog testa za TSH, on je rešio brojne probleme. Dobili smo vrlo jednostavnim postupkom tireocitne membrane osrednjeg kvaliteta. Odabrali smo dostupnu preparaciju neradioaktivne komponente. Rešili smo i druga metodološka pitanja (sastav inkubacionog pufera, najbolji procenat PEG-a, najadekvatniju kon-

centraciju membrana, itd.) koja se najčešće ne pominju u uputstvima za rad sa komercijalnim priborima. Najzad, namerna nam je da ovim saopštenjem skrenemo pažnju znatno opremljenim institucijama od naše (nuklearni instituti, proizvođači radiofarmaceutika) na potrebu razvoja i proizvodnje ovog vrlo korisnog radioreceptorskog testa.

Sažetak

Pokušano je pripremanje i ispitivanje komponenti potrebnih za izvođenje radioreceptorskog testa za tireotropin: membrana tireocita, »obeleganog« hormona i neradioaktivne hormonske preparacije. Koristi su se jednostavni postupci kao i na domaćem tržištu lako dostupne hormonske preparacije. Testiranje pripremljenih komponenti vršeno je uporedivanjem sa kvalitetnim komercijalnim priborom (TRAK-assay, Henning). Na osnovu rezultata ovog ispitivanja zaključeno je: membrane tireocita dobijene jednostavnim laboratorijskim postupkom (bez ultracentrifugovanja, itd.) reaguju zadovoljavajuće sa obeleženim TSH, ali ne pokazuju potrebnu osetljivost za reagovanje sa niskim koncentracijama TSH ili antagonista (antireceptorska TSH antitela); dostupne preparacije »obeleganog« TSH (Calbiochem, INEP) koje se koriste u radioimunološkim metodama, ne zadovoljavaju zahteve za radioreceptorski test; i, terapijski preparat sa tireotropnim delovanjem, Ambinon (Organon), može da se sa uspehom koristi kao neaktivni ligand u radioreceptorskom testu.

Literatura

1. Gorden Ph, Wintraub B. Radioreceptor and other functional hormone assays. In: Williams RH: Textbook of Endocrinology, Grune & Stratton, New York, 1985; 133—146.
2. Kahn CR. Membrane receptors for hormones and neurotransmitters. J Cell Biol 1970; 70: 261—86.
3. Paunković N, Miladinović Dž. Inhibitorno dejstvo monokomponentnog insulina (Actrapid-Novo) na vezivanje obeleženog insulina na eritrocite u toku radioreceptorskog testa. Simpozijum: Moderna insulinska terapija, Ljubljana, 1985.
4. Roth, Grunfeld C. Mechanism of action of peptide hormones and catecholamines. In: Williams RH. Textbook of Endocrinology, Grune & Stratton, New York, 1985; 76—122.
5. Davies TF. Diseases of TSH receptor. J Clin Endocrinol Metab 1983; 12: 79—100.
6. Pinchera A et al. Immunoglobulines thyreostimulantes. Antigenes correspondants. Ann Endocr (Paris) 1982; 43: 534—47.
7. Smith BR, Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulines in Graves disease. Lancet 1974; 2: 287—91.
8. Zakarija M, Garcia A, McKenzie J. Studies on multiple thyroid cell membrane-directed antibodies in Graves' disease. J Clin Invest 1985; 76: 1885—91.
9. Paunković N, Miladinović J, Pavlović O. Determination of anti-TSH receptor autoantibodies in different phases of Graves-Basedow disease. Nucl Med 1986; 25: 129.
10. Carayon P, Guibout M, Lissitzky S. The interaction of radioiodinated thyrotropin with human plasma membranes from normal and diseased thyroid glands. Ann Endocr (Paris), 1979; 40: 211—27.

11. Djurica S, Mišković D, Ratković M, Ribarac-Stepić N. Interagovanje I-125 bTSH sa izolovanim tiroidnim čelijskim membranama »hladnog«, solitarnog nodusa. 4. kongres endokrinologa Jugoslavije, H. Novi, 1988.

Adresa autora: Prim. dr Nebojša Paunković, Medicinski centar »Zaječar«, Služba za nuklearnu medicinu, 19000 Zaječar

INA NAFTA LENDA

za male porabnike

VELIKA POMOČ V MALEM PAKETU

Veliki proizvajalci svoj proizvodni program v glavnem prilagajajo kupcem na veliko. Zato nam prihaja prijetna novost iz INA-Nafte Lendava o novi paleti proizvodov v mali lepo dizajnirani embalaži:

- LENDAPET C-1** — sredstvo za pranje v avtodelavnicah
— uporablja se za čiščenje in pranje motornih delov
- LENDAPET C-2** — petrolej za razsvetljava
- LENDAPET C-3** — sredstvo za vzdrževanje tekočega stanja dizel goriva pri nizkih temperaturah
- LENDABEN A-2** — bencin za gospodinjstvo
— namenjen za odstranjevanje oljnih madežev in za čiščenje zamaščenih predmetov
- LENDABEN B-1** — razredčilo za oljne barve in lake
- LENDABEN B-2** — sredstvo za razmaščevanje
— uporablja se za čiščenje zamaščenih in zamazanih strojnih delov
- DESTILIRANA VODA** — uporablja se za akumulatorje, hladilne sisteme, likalnike in pripravo raztopin

Vsi proizvodi se pakirajo v embalaži od 0,15—10 l.

Za vse informacije se obrnite na naslov:

INA-NAFTA LENDA, sektor Marketing
Rudarska 1
69220 LENDA
tel. 069/75-201 in 75-301, telex 35-226, telefax 069/75-621

CHEMOTHERAPY — A NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF VERRUCOUS CARCINOMA

Auersperg M,* Us-Krašovec M,* Lamovec J,* Erjavec M,* Benulič T,* Porenta-Vraspir O**

Abstract — From 1969 to 1986, 8 patients (7 males, 1 female) age 32-78 with advanced verrucous carcinoma were treated by chemotherapy. Five patients had extensive previously untreated tumors, in 2 patients repeated surgical interventions failed to control the disease, and one patient had a persistent tumor after irradiation. The tumor site was buccal mucosa in 4, lower alveolus, skin of the temporal region, plantar skin and cervix uteri each in one patient. Drugs which had proved to be effective in highly differentiated squamous carcinomas in our previous studies, i.e. Vinblastine, Bleomycin and Methotrexate were used in 6 patients in continuous infusions. In 2 patients Cisplatinium was added to achieve a complete response. In the first patient treated, only Methotrexate was used. Chemotherapy was applied intravenously in 6, intraarterially in 1 and a combination of i.v. and i.a. chemotherapy in 1 patient. Six out of 8 patients had a complete and 2 partial response to chemotherapy. Five patients are alive NED 31 months — 11 years after treatment, among them a patient who was treated with chemotherapy only and has been without evidence of disease 8 years already. Chemotherapy proved very effective in verrucous carcinoma, and could be used either preoperatively for tumor reduction or as an alternative to irradiation in inoperable tumors. This is to our knowledge the first report on an effective chemotherapy in a verrucous carcinoma. For development of ChT schedules cytophotometric DNA measurements and labeled Bleomycin accumulation curves were used.

UDC: 616-006.52-085

Key words: Verrucous carcinoma, Chemotherapy DNA measurements, Labeled Bleomycin

Orig sci paper

Radiolugosl 1989; 23: 387—92

Introduction — Verrucous carcinoma (VC) is a distinctive, rare variant of squamous cell carcinoma. It is a locally invasive tumor, regional metastases are exceptional (6, 21). Predilective sites are mucosa of the oral cavity and larynx (14, 19, 21) but VC can occur on cutaneous surfaces in the ano-genital region and extremities (6, 16, 18, 22, 25, 26). The clinical characteristics are slow growth of an exophytic, shaggy, gray-red lesion which can be locally invasive and destructive. Microscopically VC is composed of highly differentiated squamous epithelial cells lacking the usual cytologic criteria of malignancy. Therefore, a close cooperation of pathologist and clinician is mandatory to establish a correct diagnosis (6, 13). In our series patients had repeated biopsies elsewhere before a correct diagnosis of verrucous carcinoma was made.

The treatment of choice is surgery (6, 13, 19). The role of irradiation is controversial. Some authors consider irradiation contraindicated because of the danger of anaplastic transformation (1, 8, 12, 13, 23) and poor response to irradiation (13). Other authors failed to prove an increased anaplastic transformation after irradiation (20, 21, 24). The role of chemotherapy (ChT) in the treatment of VC is unknown. There are only few case reports in the literature describing the

use of chemotherapy which was mostly ineffective (9, 10, 17, 25).

Excellent results of individually planned chemotherapy in some of highly differentiated squamous cell carcinomas of non-verrucous type in our series (3) prompted us to explore the effectiveness of ChT in VC as well.

Material and Methods — From 1969 to 1986, 8 patients with verrucous carcinoma were treated by chemotherapy at the Institute of Oncology in Ljubljana. There were 7 male and 1 female patient, age 30—78 years. The tumor site was buccal mucosa in 4, the floor of mouth and lower alveolus, skin of the temporal region, cervix uteri and plantar skin in one patient respectively. The data on tumor site and stage are presented in Table 1. All but one patient had a long history of papillary growth, ranging from 2—12 years. Usually several biopsies were performed before a correct diagnosis could be established. Only one patient (No. 6, Table 1) gave a short history of one-month duration. The rationale for our using chemotherapy was inoperable tumor in 5 patients (No. 1, 4, 5, 6, 7, Table 1). The tumor in these patients involved more than one tumor site, i.e. buccal mucosa with infiltration of the muscles and skin, upper alveolus and floor of the mouth,

so that even by an extensive mutilating surgery the tumor would be difficult to eradicate. In one patient (No. 3, Table 1) the tumor recurred 3 weeks after radical mutilating surgery (with histologically free margins). One patient refused surgery (No. 2, Table 1) and in another one (No. 8, Table 1) there was a residual, deeply infiltrating tumor after repeated, non-radical surgery performed elsewhere. Five patients were previously untreated (No. 2—6, Table 1), 2 were previously operated on elsewhere (No. 7, 8, Table 1) and one patient (No. 1, Table 1) was repeatedly irradiated for uncontrolled VC of the buccal mucosa elsewhere. All patients had histologic confirmation of the diagnosis according to the criteria redefined by Batsakis (6).

Vinblastine (VLB) 2 mg or Cisplatinum (CDP) 50 mg/m² were infused continuously intravenously over 8—12 hours with the aim to perturb the cellular kinetics of the tumor. For an attempt of monitoring the changes in the cellular kinetics DNA cyto-photometric measurements of tumor cells and measurements of the accumulation of labeled Bleomycin in the tumor region were performed. For DNA measurements fine needle aspiration biopsies (FNAB) or scrapings of tumors were used. Smears were stained according to a Feulgen procedure described previously (3, 4). In brief: a hydrolysis in 4n HCl at 28 °C for 60 min was used. Measurements were performed on a Vicker's 85 microdensitometer at wave lengths 560 μm up to 250 tumor cells and 25 leukocytes were measured in each smear. The DNA values of leukocytes were used as a reference for di-

ploid DNA values. FNAB provided enough material for DNA measurements in 3 patients (No. 4, 6, 8, Table 1).

In addition to DNA measurements monitoring of changes in the cell kinetics of tumors was tried in vivo with an original non-invasive method of measuring labeled Bleomycin in the tumor. The accumulation of 99mTc labeled Bleomycin (TcBleo) was measured before and repeatedly after the infusion of VLB which was used with the aim to perturb the cellular kinetics of the tumor. As Bleo is a phase specific agent we assumed that accumulation of TcBleo in the tumor would increase at a certain time after VLB if perturbation of cellular kinetics occurred i. e. if the number of cells in a particular phase of the cell cycle increased. The method of TcBleo measurements was described in detail previously (2, 3, 4, 5). In brief: About 1 mCi (0.5 mg) of TcBleo was administered intravenously (i.v.). When a patient had measurements twice a day, the second dose of TcBleo was tripled and appropriate corrections were made for the residual activity on the basis of physical and biological disappearance of the first dose. The tumor region was imaged together with the standard and images processed by a computer. The peak value of TcBleo concentration in the tumor image was determined and time dependency curve of TcBleo covering a 3-day period after VLB infusion was drawn together with a baseline uptake value determined before VLB infusion. TcBleo accumulation curves were measured in 5 patients (No. 2, 3, 5, 6, 7, Table 1).

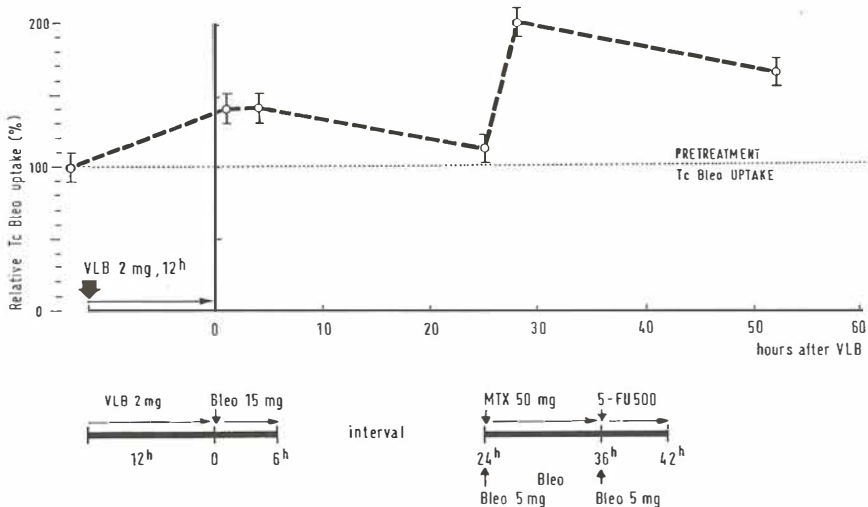


Fig. 1 — An individual 99 m Tc Bleomycin (Tc Bleo) accumulation curve after infusion of Vinblastine 2 mg over 12 hours. Values of Tc Bleo are normalized to the values of Tc Bleo before VLB infusion (case No. 5, Table 1, verrucous carcinoma of the buccal mucosa). Chemotherapeutic schedule is superimposed on Tc Bleo accumulation curve.

Chemotherapy: Drugs effective in highly differentiated squamous cell carcinomas, i.e. VLB, Bleo, Methotrexate (MTX) and 5-Fluorouracil (5-FU) were used. In 2 patients (No. 4, 8, Table 1) CDP was used in addition to achieve a complete response. Low-doses of drugs were used in continuous infusions with the aim to obtain prolonged exposures of tumor cells to the drugs. For the timing of drugs the data of DNA measurements and TcBleo accumulation curves were used. As we found with the DNA measurements performed during the increased TcBleo accumulation, an increased number of cells in S, G₂ + M compartment, we applied infusions of drugs effective in respective phases of the cell cycle, i.e. Bleo predominantly effective in G₂ + M, MTX and 5-FU in S phases, accordingly. As we have not enough measurements performed in VC we took into account also DNA measurements performed in highly differentiated squamous cell carcinomas. The DNA measurements showed changes in the DNA distribution pattern during approximately 60 hours after VLB. TcBleo accumulation in the tumors was increased for about the same time. Therefore, infusions of drugs were given over approximately 60 hours, with an individual interval between VLB, Bleo and MTX applications. An example of chemotherapeutic schedule for patient No. 7 (Table 1) is shown in Figure 2.

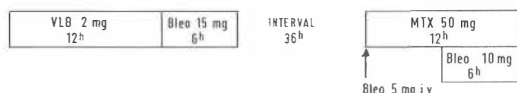


Fig. 2 — Chemotherapeutic schedule used in case No. 7 (Table 1) — VC of the buccal mucosa.

The effect of chemotherapy was evaluated by measuring two perpendicular diameters of tumors and was classified as: CR — complete disappearance of tumor, PR — 50—100% reduction of the product of two diameters, MR — less than 50% reduction of tumor.

Three patients were treated by chemotherapy only (2 for relapses, No. 1, 3, Table 1, and 1 previously untreated, No. 7, Table 1). In 4 patients ChT was followed by surgery (No. 2, 5, 6, 8, Table 1) and in 1 patient by irradiation (No. 4, Table 1).

Results — Clinical: Six out of 8 patients had a CR and 2 patients a PR after ChT. In the 3 patients treated by ChT only the duration of ChT effect could be evaluated: Patient No. 1 (Table 1) treated in 1969 with MTX only had a local relapse at 8 months and died 25 months after ChT of advanced recurrent tumor. Patient No. 3, Table

1) died 2.5 years after ChT of myocardial infarction with no evidence of tumor (NED), and patient No. 7 is alive with NED 8 years after ChT. Patient No. 4 (Table 1) with cervical carcinoma died 8 months after the beginning of ChT of respiratory distress with only microscopic residual disease. Five patients are alive with NED from 31 month + to 11 years + after treatment; 3 of them had surgical resections after chemotherapy.

Complications: One patient had fever during Belo infusion and drop of blood pressure during ChT. This patient (No. 7, Table 1) was suffering from hypopituitarism. Infusions and corticosteroids brought about a prompt relief of symptoms. Patient No. 4, (Table 1) died in respiratory distress with cardiac failure 8 months after the beginning of treatment. Pulmonary fibrosis was found at autopsy.

DNA measurements: Changes in the DNA distribution pattern were found in the DNA histograms after VLB or CDP infusions. A relative increase of cells in the S and G₂ + M compartments were seen both after VLB and CDP.

TcBleo accumulation curves: TcBleo accumulation was found increased up to 200% over the pretreatment level in 4 of 5 patients, up to 55 hours after VLB. In one patient only evaluation of 2 measurements succeeded.

Discussion — The role of chemotherapy in verrucous carcinoma is rarely addressed in the literature. There are only few case reports mentioning the use of chemotherapy, i.e. the topic use of 5-FU (9), an improvement with Bleo (17). In his compilation of 293 cases from the literature McDonald (20) found a patient treated with podophyllin for 6 years (effect not mentioned). According to Stehman (25) topic podophyllin and 5-FU were without effect. Edelstein described a stabilization of a VC in the temporal bone after high dose MTX for 6 months. In the same patient Cyclophosphamide had no effect. Another patient with the same tumor site failed to respond to ChT with CDP and Amsacrine (10). In summary, there are no reports in the literature on an effective chemotherapy of verrucous carcinoma. In our series of 8 patients, 6 had a CR after chemotherapy. These results are very promising, particularly, as it appears that the effects are long lasting, especially in patients receiving more than 3 courses of ChT (Table 1). The patient No. 7 (Table 1) with a huge carcinoma of the buccal mucosa invading muscles and skin is alive without recurrence 8 years after treatment with chemotherapy only.

No.	Age (yrs)	Tumor site TNM	Duration of symptoms	First treatment	Chemotherapy	Effect of ChT	Subsequent treatment	Follow up Survival (yrs)
1.	63	buccal mucosa rT4 NO MO	11 yrs	RTX	i.a. MTX 600 mg/34 days	CR	Ir ⁹² implant	Recurrence 8 mo dead 25 mo after IAC
2.	75	skin of the face T4 MO NO	2 yrs	i.v. ChT	VLB, MTX, Bleo 3 courses	CR	S	Alive, NED 8 yrs +
3.	70	buccal mucosa T4 NO MO	2 yrs	i.v. ChT VLB, MTX, Bleo 3 courses + S	i.a. ChT for recurrence VLB, MTX, Bleo, 5-FU 4 courses	CR	—	Dead 2.5 yrs after IAC (myocard. infarct.) NED
4.	78	cervix uteri, vagina T3a NO MO	5 yrs	i.v. ChT	VLB, MTX, Bleo — 2 courses CDP, MTX, VLB, Bleo 2 courses	CR	Ra application	Dead 8 mo after ChT (pulm. fibrosis) NED
5.	56	buccal mucosa T4 NO MO	12 yrs	i.v. ChT	VLB, MTX, Bleo, 5-FU 2 courses	PR	S + ChT i.v. 6 courses	Alive 11 yrs + NED
6.	54	lower alveolus T4 NO MO	1 mo	i.v. ChT	VLB, MTX, Bleo 2 courses	PR	S + i.v. ChT 6 courses	Recurrence 9 mo — salvage S
7.	32	buccal mucosa rT4 NO MO	5 yrs	S2X	VLB, MTX, Bleo 4 courses	CR	Biopsy — no Tu cells	Alive 8 yrs + NED
8.	62	plantar skin rT4 NO MO	2.5 yrs	S3X	VLB, MTX, Bleo 2 courses VLB, CDP, MTX, Bleo 4 courses	CR	S — no Tu cells	Alive 31 mo + NED

i.v. ChT — intravenous chemotherapy
 RTX — radiotherapy
 S — surgery

Table 1 — Characteristics of 8 patients with verrucous carcinoma treated by chemotherapy

ChT with low doses of drugs and continuous infusions was generally well tolerated. There is no proof that pulmonary fibrosis in patient No. 4 (Table 1) was a complication of ChT. The total dose of Bleo in this patient was only 90 mg, moreover, Bleo was applied in infusions so, pulmonary fibrosis related to the use of Bleo in such circumstances would be highly improbable.

Verrucous carcinoma is a slowly growing, very low-grade tumor, therefore we applied ChT in long infusions rather than in bolus. By this method we protracted the exposure of tumor cells to the drugs and probably overcame the »chemoresistance« of this tumor. In planning chemotherapy the DNA measurements and TcBleo accumulation curves were very useful. DNA measurements showed that the maximum changes in the DNA distribution pattern occur-

red rather late. In the measurements shown in Figure 3 the maximum changes occurred 52 hours after the end of VLB infusion. TcBleo accumulation curves showed as well a long lasting increase in the uptake of TcBleo in tumors after VLB. These measurements suggested a chemotherapeutic schedule with infusions of drugs covering the time from 0 hours to about 60 hours after VLB. Another reason for good results of ChT in this highly differentiated tumor is probably the incapacity of tumor to repair the damaged DNA. In our previous studies (3) we observed a better effect of ChT in highly differentiated squamous cell carcinomas in comparison with low differentiated ones. In well differentiated tumors cytology showed that the cell damage lasted longer than in low differentiated carcinomas (Us-Krašovec, unpublished data). Planning of ChT with relation to individual cell kinetics of tumors therefore seems to be rational.

Conclusions — Chemotherapy with low doses of drugs in long infusions was very effective in verrucous carcinoma of various sites. Cyto-photometric measurements and TcBleo accumulation curves were used in the planning rational chemotherapeutic schedules.

Povzetek

Od 1969 do 1986 smo zdravili s kemoterapijo 8 bolnikov (7 moških, 1 žensko), starih 32—78 let, ki so imeli verukozni karcinom različnih lokalizacij. Uporabili smo Vinblastin, Metotreksat, Bleomycin in 5-Fluorouracil v nizkih odmerkih in dolgih intravenskih infuzijah. Z Vinblastinom smo skušali vplivati na celično kinetiko tumorjev. Spremembe v celični kinetiki smo zasledovali s citofotometričnimi meritvami DNK in meritvami kopičenja markiranega Bleomycina v tumorjih. Na podlagi teh meritev smo skušali sestaviti individualne, racionalne sheme za kemoterapijo, ki so bile zelo uspešne. Pri 6 bolnikih je tumor popolnoma izginil, pri 2 pa se je zmanjšal za več kot 50 %. Tri bolnike smo zdravili samo s kemoterapijo, 3 so bili po uspešni kemoterapiji še operirani, 2 bolnika smo zdravili s kombinacijo kemo- in radioterapije. En bolnik je umrl zaradi karcinoma, 2 iz drugih vzrokov, 5 bolnikov je živih brez znakov bolezni 31 mesecev + do 11 let + po zdravljenju.

References

1. Abramson AI, Brandsma J, Steinberg B, Winkler R. Verrucous carcinoma of the larynx. Arch Otolaryngol 1985; 111: 209—15.
2. Auersperg M, Šoba E, Vraspir-Porenta O. Intravenous chemotherapy with synchronization in advanced cancer of oral cavity and oropharynx. Z Krebsforsch 1977; 90: 149—59.
3. Auersperg M, Erjavec M, Furlan L et al. Problemi kemoterapije tumorjev glave in vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut 1980 (raziskovalna naloga po pogodbi z RSS).
4. Auersperg M, Šoba M, Porenta O et al. Rational scheduling in multidrug chemotherapy with synchro-

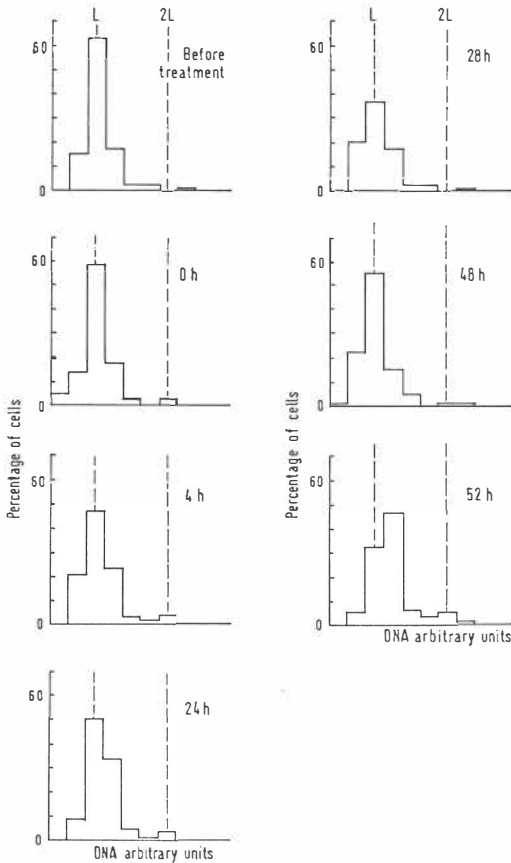


Fig. 3 — DNA histogram of a VC in the lower alveolus (patient No. 6, Table 1), before and after i.v. infusion of VLB 2 mg over 8 hours. There is a relative increase of cells in S and G₂ + M compartments at 4, 24 and 52 hours after VLB.

nization in advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. v: Čupar I, Padovan I eds. Current concepts of head and neck cancers: 2. international symposium on current concepts of head and neck cancers, Dubrovnik 1979. Zagreb: Jugoslavenska akademija znanosti i umjetnosti, 1981: 286—99.

5. Auersperg M, Erjavec M, Us-Krašovec M, Porenta-Vraspir O. Uptake of ^{99m}Tc bleomycin in human squamous cell carcinomas — an indicator of tumor response to chemotherapy. Book of conference abstracts. UICC conference on clinical oncology, Lausanne, 1981. Lausanne: 1981: 116.

6. Batsakis JG, Hybels R, Crissman JD, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: verrucous carcinoma, part 15. *Head Neck Surg* 1982; 5: 29—38.

7. Benedet JL, Clement PB. Verrucous carcinoma of the cervix and endometrium. *Diagn Gynecol Obstet* 1980; 2: 197—203.

8. Brandsma JL, Steinberg BM, Abramson AL, Winkler B. Presence of human papillomavirus type 16 related sequences in verrucous carcinoma of the larynx. *Cancer Res* 1986; 46: 2185—8.

9. Carson TE. Verrucous carcinoma of the penis: successful treatment with cryosurgery and topical fluorouracil therapy. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1546—7.

10. Edelstein DR, Biller HF, Smouha E, Kaneko M, Sacks SH, Parisier SC. Verrucous carcinoma of the temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 95: 447—53.

11. Fentanes de Torres SE. Verrucous carcinoma of the cervix uteri: report of a case. *Acta Cytol (Baltimore)* 1981; 25: 307—9.

12. Ferlito A, Recher G. Ackerman's tumor (verrucous carcinoma) of the larynx. A clinicopathological study of 77 cases. *Cancer* 1980; 46: 1617—30.

13. Ferlito A. Diagnosis and treatment of verrucous squamous cell carcinoma of the larynx: a critical review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94: 575—7.

14. Fonts EA, Greenlaw RH, Rush BF, Rovin S. Verrucous squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1969; 23: 157—60.

15. Jones MJ, Levin HS, Ballard IA Jr. Verrucous squamous cell carcinoma of the vagina. Report of a case and review of the literature. *Cleve Clin Q* 1981; 48: 305—13.

16. Kao GF, Graham JH, Helwig EB. Carcinoma cuniculatum (verrucous carcinoma of the skin). A clinicopathologic study of 46 cases with ultrastructural observations. *Cancer* 1982; 49: 2395—403.

17. Kapstad B, Bang G. Verrucous carcinoma of the oral cavity treated with bleomycin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42: 588—90.

18. Kathuria S, Rieker J, Jablokow VR, Broek van den H. Plantar verrucous carcinoma (epithelioma cuniculatum): case report with review of the literature. *J Surg Oncol* 1986; 31: 71—5.

19. McCoy JM, Waldron CA. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Oral Surg* 1981; 52: 623—9.

20. McDonald JS, Crissman JD, Gluckman JL. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg* 1982; 5: 22—8.

21. Medina JE, Dichtel W, Luna MA. Verrucous-squamous carcinomas of the oral cavity. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 437—40.

22. Partridge EE, Murad T, Shingleton HM, Austin JM, Hatch KD. Verrucous lesions of the female genitalia. II. Verrucous carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 419—24.

23. Perez CA, Kraus FT, Evans JC, Powers WE. Anaplastic transformation in verrucous carcinoma of the oral cavity after radiation therapy. *Radiology* 1966; 86: 108—15.

24. Schwade JG, Wara WM, Dedo HH, Philips TL. Radiotherapy for verrucous carcinoma. *Radiology* 1976; 120: 677—9.

25. Stehman FB, Castaldo TW, Charles EH, Lagasse LD. Verrucous carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Obstet* 1980; 12: 523—5.

26. Swanson NA, Taylor WB. Plantar verrucous carcinoma. Literature review and treatment by the Mohs' chemosurgery technique. *Arch Dermatol* 1980; 116: 794—7.

27. TNM classification of malignant tumors. 4th ed. Berlin: Springer, 1987.

Author's address: Prof. Marija Auersperg, MD, The Institute of Oncology, Zaloška 2, 61105 Ljubljana, Yugoslavia

REZULTATI I PROGNOŠTIČKI FAKTORI U RADIOTERAPIJI INVAZIVNOG KARCINOMA MOKRAČNOG MJEHURA

RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS IN RADIOTHERAPY OF INVASIVE CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER

Obralić N, Radović F

Abstract — The treatment results have been analysed in 89 patients with localized, invasive carcinoma of the urinary bladder, irradiated by a radical dose. Five-year disease free survival has been obtained in 28 % of cases. Univariate and multivariate analyses have been performed to evaluate the prognostic importance of 15 parameters, out of which, the following were pointed out as relevant: type of previous surgery, tumor stage, tumor grade of differentiation, hydronephrosis, CT finding of the bladder and serum copper values. Those parameters have to be taken into account during treatment planning.

UDC: 616.62-006.6:615.849

Key words: bladder neoplasms-radiotherapy, prognosis

Orig sci paper

Radiol lugosl 1989; 23: 393—7

Uvod — Totalna ili radikalna cistektomija se smatra standardnim tretmanom za invazivne tumore mokraćnog mjehura bez postojanja udaljenih metastaza. Petogodišnje preživljenje nakon ovih operacija je od 20 % do 58 % i korelira sa stadijem oboljenja i stepenom diferencijacije tumora (1, 2, 3, 4). Rezultati liječenja pokušavaju se poboljšati preoperativnom radioterapijom iako jasni dokazi o njenom doprinosu u preživljenju još nisu identifikovani (1, 5, 6, 7). Operacija je praćena gubitkom funkcije mokraćnog mjehura i seksualne funkcije kod muškaraca, učestalim infekcijama gornjih mokraćnih puteva i visokim morbiditetom (2). Radi toga, kao i zbog toga što je relativno veliki broj pacijenta inoperabilan radi starosti ili drugih oboljenja ili ne prihvata operaciju, radikalna radioterapija lokalizovanih, invazivnih tumora mjehura još uvijek ima značajno mjesto. Petogodišnje preživljenje je nisko, od 17 % do 38 % (1, 2, 7, 8, 9). Kombinovani tretman hemio i radioterapijom uz primjenu cistektomije kod onih slučajeva koji ne odgovaraju na pomenutu terapiju prema novijim izvještajima poboljšava rezultate liječenja uz mogućnost da se kod više od polovine pacijenata sačuva mokraćni mjehur. Prema preliminarnim vjestima stabilna kompletna remisija bolesti postiže se u oko 80 % slučajeva (8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

Cilj ovog rada je da:

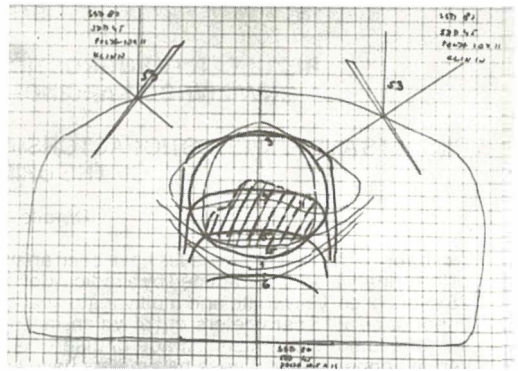
- evaluira rezultate radikalnog radioterapijskog tretmana kod naših pacijenata
- analizira prognostičke faktore u ovoj grupi pacijenata
- definiše prognostički lošiju grupu gdje je pored radioterapije potrebno primijeniti i druge modalitete liječenja.

Materijal i metode — Analizirana je dužina preživljenja bez recidiva (PBR) bolesti kod pacijenata sa lokalizovanim, invazivnim karcinomom mokraćnog mjehura (T₂, T₃, T₄, N₀, N₁, N_x, M₀) koji su ozračeni radikalnom dozom na Institutu za radiologiju i onkologiju u Sarajevu u vremenu od 1980. do 1985. godine. Od ukupno 108 pacijenata 19 je bilo isključeno iz studije radi nedostataka pojedinih parametara ili gubitka iz kontrole. Analizom je dakle obuhvaćeno 89 pacijenata od toga je 19 pacijenata liječeno u 1981. god. 16 u 1982., 18 u 1983., 17 u 1984. i 19 u 1985. godini.

U posmatranoj grupi pacijenata 74 su bili muškarci a 15 žene, mlađih od 50 godina bilo je 12, u dobi od 50 do 70 godina 40 pacijenata, a starijih od 70 godina 37. Tumor stadija T₂ imalo je 58 pacijenata, T₃ 17 a T₄ 14 pacijenata. Dobro i srednje diferenciranih tumora je bilo 78, a slabo diferenciranih 11.

Kod 30 pacijenata je prethodno bila urađena parcijalna cistektomija (PC); transuretralna resekcija tumora (TUR) kod 49 pacijenata, a kod 10 je radi lokalne uznapredovalosti tumora urađena samo biopsija. Većina pacijenata (54) je odbilo radikalnu operaciju, dok kod ostalih ona nije rađena radi starosti, opšte lošeg stanja ili lokalne uznapredovalosti procesa. Distribucija stadija po pojedinim vrstama operativnog zahvata prikazuje se na tabeli 1. Prije početka zračenja svi pacijenti su imali cistoskopski pregled, laboratorijsku obradu, intravenoznu urografiju, RTG kostiju ili scintigrafiju kostiju i CT abdomena i male zdjelice. Planiranje zračenja je vršeno prema CT (slika 1, 2). Pacijenti su zračeni iz tri polja uz upotrebu klinastih filtera dozom od 45 do 50 Gy u 5 sedmica na područje cijelog mokraćnog mjehura, prostate, prostatične uretre, distalnih dijelova uretera, vanjskih i unutrašnjih iliakalnih limfonoda. Nakon toga je dozračen sam mokraćni mjehur do doze od 60—65 Gy. Maksimalno vrijeme praćenja je 8 godina, minimalno 3, srednje 5 godina.

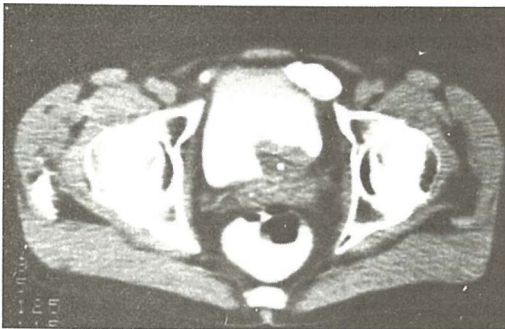
Krive preživljenja su konstruisane prema Kaplan-Meieru. Ispitivan je prognostički značaj sljedećih parametara: pol, dob, vrsta prethodne operacije, tumorski stadij-T, stupanj diferencijacije tumora, postojanje hidronefroze, CT nalaz,



Slika 2 — Izodozna distribucija napravljena na osnovu prethodnog CT skena: zadnje i dva prednja polja uz upotrebu klinastih filtera.

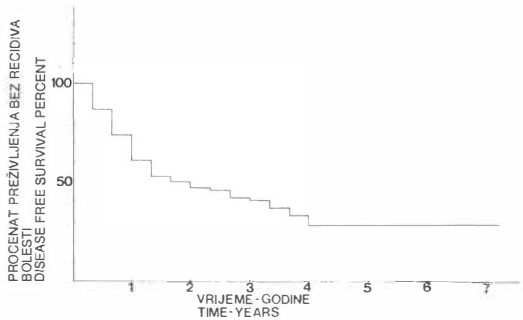
Fig. 2 — Isodose distribution based on a previous CT scan: one posterior and two anterior wedge fields

brzina sedimentacije eritrocita, vrijednost hemoglobina, serumskog željeza i bakra, albuminsko-globulinski odnos, urea, fibrinogen i alkalna fosfataza. Vršena je univarijantna analiza lifetable metodom sa log rank testom i multipla regresiona analiza.



Slika 1 — CT sken pokazuje neoplastični proces mokraćnog mjehura.

Fig. 1 — CT scan shows a tumor of the urinary bladder.



Slika 3 — Preživljenje bez recidiva bolesti za cijelu grupu pacijenata.

Fig. 3 — Disease-free survival for the complete group of patients.

Tip operacije Type of surgery	T ₂ stadij Stage T ₂	T ₃ stadij Stage T ₃	T ₄ stadij Stage T ₄
Parcialna cistectomy Segmental resection	21	9	0
Transuretralna resekcija tumora Transurethral resection	37	8	4
Biopsija Biopsies	0	0	10

Tabela 1 — Distribucija pacijenata po stadijima oboljenja i vrstu operativnog zahvata

Table 1 — Distribution of patients according to tumor stage and previous surgery

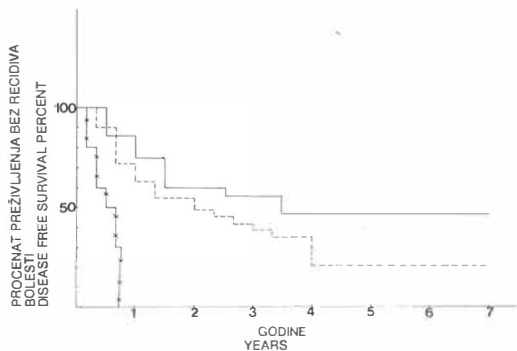
Rezultati — Petogodišnje PBR je 28 % uz medijanu od 19 mjeseci (slika 3). Najveći broj recidiva je bio u prvoj godini 29 %, u drugoj 14 %, trećoj 6 % i četvrtoj 11 %. Udaljene metastaze je imalo 6,7 % pacijenata, lokalni recidiv 40 % a oboje 11 %. Komplikacije u vidu opstrukcije crijeva koje su zahtijevale hiruršku intervenciju imalo je 3 pacijenta (3,3 %), a jako izraženu konstrikciju mjehura 2 pacijenta (2,2 %).

Od 53 pacijenata liječena zaključno sa 1983. godinom živih je 17 (31 %).

Univarijantnom analizom utvrđen je slijedeći prognostički značaj pojedinih parametara:

Pol: Od ukupnog broja pacijenata 74 su bili muškarci a 15 žene (odnos 4,9 : 1). Između njih ne postoji značajna razlika u PBR. **Životna dob:** Prosječna starost naših pacijenata je bila 63,5 godina (raspon 41—83 godine). Između grupe pacijenata mlađih od 50 godina (12 pacijenata) i grupe starijih od 50 godina (77 pacijenata) nema statistički značajne razlike u PBR.

Prethodno rađena operacija: U grupi pacijenata kod kojih je urađena PR mjehura petogodišnje PBR je bilo 47 %, u grupi sa TUR 21 % i u grupi gdje je rađena samo biopsija 0 %. Razlika u preživljenju između tri grupe je signifikantna ($p < 0,001$) i prikazana je na slici 4. između prve dvije grupe razlika je na nivou $p < 0,1$.

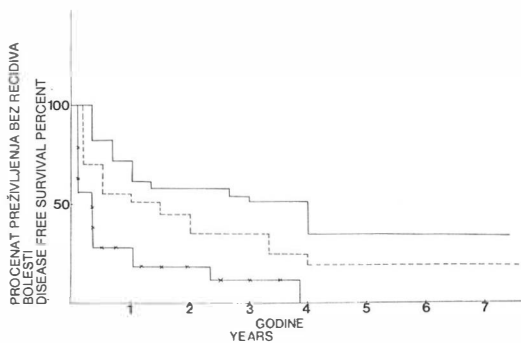


Slika 4 — Preživljenje bez recidiva u odnosu na prethodni operativni zahvat.

Fig. 4 — Disease-free survival according to previous surgery

Tumorski stadij: Tumore T2 stadija je imalo 58 pacijenata i petogodišnje PBR od 34 %. U T3 studiju je bilo 17 pacijenata sa PBR od 19 %, a T4 14 pacijenata sa PBR od 0 %. Krive PBR su prikazane na slici 5. i između njih postoji statistički značajna razlika ($p < 0,005$).

Stupanj diferenciranosti tumora: Dva pacijenta su imala karcinom građen od pločastoslojevitih ćelija, a ostali od ćelija prelaznog tipa.

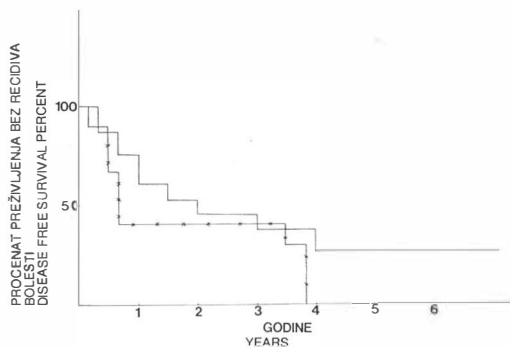


Slika 5 — Preživljenje bez recidiva bolesti u odnosu na stadij tumora: T2 (n 58), T3 (n 17); T4 (n 14).

Fig. 5 — Disease-free survival according to tumor stage.

Dobro i srednje diferenciranih je bilo 78, a slabo diferenciranih 11. Petogodišnje PBR u prvoj grupi je 34, a u drugoj 2 % ($p < 0,05$), (slika 6).

Postojanje hidronefroze prije početka zračenja: U grupi bez hidronefroze (80 pacije-



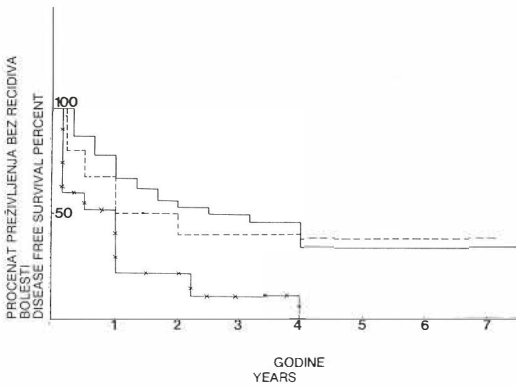
Slika 6 — Preživljenje bez recidiva u odnosu na stupanj diferencijacije tumora:

dobro i srednje diferencirani tumori (n 78)
slabo diferencirani tumori (n 11).

Fig. 6 — Disease-free survival according to tumor grade:

Good or moderate tumor differentiation
Poor tumor differentiation.

nata) PBR je bilo 30 %, a sa evidentiranom hidronefrozom (9 pacijenata) 0 %. Između kriva preživljenja postoji značajna razlika ($p < 0,01$). **CT nalaz:** Uredan nalaz je imalo 47 pacijenata (T₂ 39, T₃ 8). Kod 15 pacijenata nalaz je bio patološki u smislu zadebljanja zida mjehura ili postojanja intraluminalnog tumora (T₂ 2, T₄ 13). Kod 27 pacijenata nalaz je bio »suspektan« (T₂ 19, T₃ 7, T₄ 1). Grupa pacijenata sa patološkim nalazom je imala izrazito lošije PBR u odnosu na ostale dvije ($p < 0,001$), (slika 7).



Slika 7 — Preživljenje bez recidiva u odnosu na CT nalaz mjehura normalan nalaz (n 47); suspektan nalaz (n 27); patološki nalaz (n 15).

Fig. 7 — Disease-free survival according to the urinary bladder CT finding Normal (n 47); Suspected (n 27); Pathologic (n 15)

Brzina sedimentacije eritrocita SE: između grupe sa vrijednostima SE ispod 15 (60 pacijenata, PBR 29 %) i grupe sa povišenom SE (15 pacijenata, PBR 27 %) nema značajne razlike u preživljenju.

Vrijednost hemoglobina (Hb): Hb ispod 120 g/l imalo je 18 pacijenata (PBR 26 %) a iznad 71 pacijent (PBR 28 %). Razlike nisu značajne.

Serumsko željezo (Fe): Vrijednosti ispod 14 μmol/l imao je 21 pacijent a iznad te vrijednosti 67 pacijenata. Između njih nema značajne razlike u PBR. Serumski bakar (Cu): Normalne vrijednosti (ispod 22 μmol/l) imalo je 64, a povišene 25 pacijenata. Razlike u PBR nisu značajne.

Albuminsko-globulinski odnos (A/G): A/G inverziju je imalo 37 pacijenata i petogodišnje PBR 25%. U grupi od 52 pacijenta bez A/G inverzije petogodišnje PBR je 30 %. Razlika nije statistički značajna.

Multiplom regresionom analizom ispitan je uticaj 15 parametara kao nezavisnih varijabli na PBR kao zavisnu varijablu. Rezultati su prikazani na tabeli 2.

Nezavisna varijabla Independent variable	Koeficijent korelacije Correlation coefficient	Nivo signifikantnosti Statistical significance
Pol Sex	-0,025	NS
Godine starosti Age	-0,131	NS
Prethodna operacija Previous surgery	-0,361	p < 0,01
Stadij tumora Tumor stage	-0,163	NS
Stupanj pH diferencijacija pH differentiation grade	-0,014	NS
Postojanje hidronefroze Hydronephrosis	-0,130	NS
CT nalaz CT finding	-0,247	p < 0,05
Brzina sedimentacije eritrocita Erythrocyte sedimentation rate	-0,156	NS
Hemoglobin	-0,186	NS
Plasmatsko željezo Plasma iron	-0,020	NS
Plasmatski bakar Plasma copper	-0,240	p < 0,05
Urea	-0,036	NS
Galbuminsko-globulinski odnos Albumin/globulin ratio	-0,039	NS
Fibrinogen	-0,067	NS
Alkalna fosfataza Alkaline phosphatase	-0,060	NS

Tabela 2 — Rezultati multiple regresione analize prognostičkih faktora u radioterapiji invazivnog karcinoma mokraćnog mjehura

Table 2 — Results of multivariate regression analysis of prognostic factors in radiotherapy of invasive carcinoma of the urinary bladder

Diskusija — Petogodišnje PBR od 28 % je na nivou većine objavljenih rezultata (1, 2, 7, 8, 9). Prema life-table metodu sa log-rank testom od prognostičkog značaja su slijedeći parametri prethodno urađena PC, TUR ili samo biopsija, stadij tumora, diferenciranost tumora, postojanje hidronefroze i CT nalaz na mokraćnom mjehuru.

Prema multiploj regresionoj analizi statistički signifikantan prognostički značaj imaju: prethodno rađena intervencija (PR, TUR ili biopsija), CT nalaz mjehura i vrijednosti plazmatskog Cu.

Najčešće spominjeni značajni prognostički faktori kod tumora mokraćnog mjehura u literaturi su T stadij, grading tumora i postojanje hidronefroze (5, 7, 15, 18).

Na osnovu rezultata ove studije može se zaključiti da sama radioterapija daje prilično loše rezultate, pogotovo kod onih pacijenata kod kojih tumor nije mogao biti odstranjen PR ili TUR, ukoliko je tumor probio zid mjehura ili je slabo diferenciran, te, ako je prije iradijacije prisutna hidronefroza ili nenormalan nalaz na CT mjehura. Kod takvih pacijenata bi trebalo raditi radikalnu operaciju, ili radioterapiju kombinovati sa citostatskom terapijom uz cistektomiju kod onih koji ne pokazuju kompletnu remisiju nakon tog tretmana (8, 10, 11, 12, 13, 14).

Sama radioterapija je relativno uspješna ukoliko se radi o dobro diferenciranom tumoru koji je potpuno odstranjen PC ili TUR, te ako cistoskopski, radiološki i laboratorijski nalazi ne pokazuju prisustvo tumora.

Sažetak

Ispitivani su rezultati liječenja kod 89 pacijenata sa lokalizovanim, invazivnim karcinomom mokraćnog mjehura koji su ozračeni radikalnom dozom. Petogodišnje PBR bolesti je 28 %. Univarijantnom i multivarijantnom analizom ispitivan je prognostički značaj 15 parametara i kao značajni izdvojeni su slijedeći: vrsta prethodno rađene operacije, stadij tumora, stupanj diferencijacije tumora, postojanje hidronefroze, CT nalaz na mjehuru i vrijednosti serumskog bakra. Ove parametre je potrebno uzeti u obzir prilikom planiranja terapijskog pristupa.

Literatura

1. Riche JP, Shipley WU, Yagoda A. Cancer of the Bladder. U: De Vita VT, Hellman JS, Rosenberg AS. Cancer-Principles and Practice of Oncology, 1nd ed. Philadelphia, Lippincott Company, 1984; 915—27.
2. Caldwell WL. Carcinoma of the Urinary Bladder, U: Flechter GH. Textbook of Radiotherapy, 3rd ed London: Lee Febiger 1980; 852—67.

3. Easson EC, Pointon RCS. The radiotherapy of Malignant Disease: Genitourinary Tract (Pointon RCS) Springer-Verlag Berlin: 1985; 312—23.

4. Kvist E, Lauritzen AF, Bredesen J, Luke M, Sjolín KE. Comparative study of transitional cell tumors of the bladder and upper urinary tract. Cancer 1988; 61: 2109—12.

5. Ghoneim MA, Ashamalla AK, Awaad HK, Whitmore WF. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. Urol 1985; 134: 266—8.

6. Spera J, Whittington R, Littman Ph, Solin L, Wein A. Comparison of bladder cancer with interstitial iridium-192 implantation and external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14: 265—71.

7. Woon S, Sagerman R, Chung C, Dalal P, King G. Bladder carcinoma—experience with radical and preoperative radiotherapy in 421 patients. Cancer 1985; 56: 1293—99.

8. Shipley W, Kaufman SD, Prout GR. The role of radiation therapy and chemotherapy in the treatment of invasive carcinoma of the urinary bladder. Semin Oncol 1988; 15: 390—5.

9. Straus K, Littman Ph, Wein A, Whittinton R, Tomaszewski J. Treatment of bladder cancer with interstitial iridium-192 implantation and external beam irradiation. Int J Radiat Biol Phys 1988; 14: 265—71.

10. Frommhold H, Jakse G. Hyperfractionated accelerated radiochemotherapy of bladder carcinomas. Strahlenther Onkol 1988; 164: 24—6.

11. Hrushesky WJM, Roemeling RV, Wood P, Langevin TR, Lange P, Fraley E. High-dose intensity, circadian-timed Doxorubicin and Cisplatin adjuvant chemotherapy for bladder cancer. Cancer Treat Rep 1987; 71: 915—9.

12. Maatman TJ, Montie JE, Bukowski RM, Risius B, Geisinger M. Intra-arterial chemotherapy as an adjuvant to surgery in transitional cell carcinoma of the bladder. Urol 1985; 135: 256—60.

13. Marks L, Kaufman D, Prout G. Invasive bladder carcinoma: Preliminary report of selective bladder conservation by transurethral surgery, upfront MCV chemotherapy and pelvic irradiation plus Cisplatin. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15: 877—83.

14. Russell KJ, Boileau MA, Ireton R. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder: Histologic clearance with combined 5-FU chemotherapy and radiation therapy. Radiology 1988; 167: 845—8.

15. Sauer R, Schrit KM, Dunst J, Thiel H, Hermank P, Bornhof C. Preliminary results of treatment of invasive bladder carcinoma with radiotherapy and Cisplatin. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15: 871—5.

16. Thiel H, Dunst J, Bornhof C, Schrott K, Sauer R. Radiotherapy without and with cisplatin chemotherapy in bladder cancer. Strahlenther Onkol 1988; 164: 27—9.

17. Zincke H, Sen S, Hahn R, Keating J. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of bladder: Do local findings suggest a potential for salvage of the bladder. Mayo Clin Proc 1988; 63: 16—22.

18. Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. Cancer 1988; 62: 2016—20.

Adresa autora: Obralić dr Nermina, Institut za radiologiju i onkologiju UMC-a Sarajevo, Moše Pijade br. 25, 71000 Sarajevo.

**FIRST
INTERNATIONAL
CONFRONTATIONS
ULTRASOUNDS
LOCOMOTOR
APPARATUS**

ISDULA

**MONTPELLIER - FRANCE
MARCH 30th, 31st, APRIL 1st 1990**

IZLOŽENOST RADIJACIJI OSOBLJA KOD KARDIOVASKULARNE DIJAGNOSTIKE

THE EXPOSURE OF THE STAFF TO IRRADIATION IN CARDIOVASCULAR DIAGNOSTICS

Banduka M, Lovrinčević A

Abstract — In this article, the authors have analysed experimentally the dosimetric measurements of the working place — environment, where staff of cardiovascular diagnostics work. Irradiation dosimetry was performed for the most frequent parameters, used during examination.

Large series of measurements were made for the scatter distance variable. The results have been shown by horizontal sections at different levels.

In-vivo dosimetry was performed with TL-dosimeters, placed at the sites relevant for irradiation protection.

UDC: 616.1.-073:614.898.5

Key words: cardiovascular diseases-diagnosis, radiotherapy, health manpower**Profess paper****Radiol lugosl** 1989; 23: 399—402

Uvod — Kako se ova dijagnostika izvodi sa fotonskom radijacijom očekivati je, bez obzira i na adekvatno projektovanu zaštitu, da postoje određeni nivoi doze zračenja u ovim prostorima. Detektovana radijacija izvan primarnog snopa rendgenskih zraka je posljedica rasijanja zračenja na blendi aparata, pacijentu i ostalim strukturama kroz koje prolazi primarni snop.

Elektromagnetsko zračenje interaguje sa materijom kroz procese koji se sasvim razlikuju od procesa naelektrisanih čestica. Dok se kod naelektrisanih čestica energetska izmjena odvija postepeno, kod fotonske interakcije energija upadnih fotona može biti predana u jednom događaju. U energetske slici ovih procesa treba istaći komponentu energije koja vodi i do određenih oštećenja u biološkim sistemima i komponentu energije upadnog zračenja koja se rasijava na centrima rasijanja unutar te sredine. U teorijskoj slici ovih procesa treba istaći klasični pristup koji je razvio Thomson (1). Glavna karakteristika ovog pristupa je energetska invarijantnost. U kvantanomehaničkom pristupu su dobijena znatna poboljšanja u odnosu na klasičnu sliku (2). Ovaj pristup je koristio Diracovu relativističku teoriju elektrona primjenjenu na Comptonov model rasijanja (1). Poprečni presjek dobijen na ovaj način predstavlja vjerovat-

noću da primarni foton doživi rasijanje na elektronu za puni ugao. Kako je po Comptonovu modelu energiju upadnog fotona podijelio rasijani foton i uzmaknuti elektron moguće je na isti način odrediti poprečni presjek rasijanog zračenja (1). U ovom slučaju se koeficijent apsorpcije može dobiti kao razlika koeficijenta upadnog i rasijanog zračenja.

Uporedo sa istraživanjem u primarnom snopu raste interes i za istraživanje radijacije u prostoru oko pacijenta, kao posljedica rasijanja zračenja. Ovaj prostor je zapravo radni prostor medicinskog osoblja koje izvodi određenu radiološku dijagnostiku.

Yachinaga sa saradnicima je prvi predložio određivanje doze zračenja za koštanu srž i gonade za osoblje kod gastro-intestinalne dijagnostike gdje je korištena konvencionalna fluoroskopska oprema.

Mark H. i saradnici su 1974. godine pokušali komparirati nivo doze zračenja za ruku i očno sočivo kod ljekara koji su izvodili koronarne arteriografije brahialnom i femoralnom metodom.

Uvođenjem tehničkih inovacija u opremu (Overcouch, Undercouch, Rotacijona glava i pojačavač slike ———) upliviše se u dozimetrijsku sliku radnog prostora i čini je izuzetno složenom (3). Poteškoće oko generaliziranja metode su

očigledno velike zbog niza faktora koji na dozu zračenja utiče u svakom konkretnom slučaju. Stoga je u ovoj složenoj dozimetrijskoj slici neophodno utvrditi varijaciju niza fluoroskopskih pozicija koje se koriste u određenoj dijagnostici (4). Ova slika omogućava izvršiti korekciju organizacije rada same dijagnostike kao i kompariranu procjenu doze koju primi osoblje u tim radnim pozicijama. Integralnim mjerenjem u željenim strukturama je moguće procijeniti nivo doze u dinamičkoj slici ove procedure.

Materijal i metode — Ova dijagnostika se odnosi na angiokardiografiju lijevog i desnog srca i selektivnu angiografiju koronarnih arterija. Procedura se izvodi aparatom Philips Poly Diagnostic C Optimus M 2000 koji je opremljen pojačalom slike sa mogućnošću rotacije cijevi. Za mjerenje doze zračenja korišten je dozimetrijski sistem Ionex 2500/3 proizvodnje Nuclear Enterprises sa komorom od 600 cm^3 tipa 2511/3. Ova komora je prije mjerenja prošla kalibracionu proceduru a iz krive za energetska ovisnost određen je faktor komore koji iznosi 1.666 za područje 70 do 95 kV.

Uz ovaj dozimetar je korišten i monitor zračenja Vacumtronik VA-J-15 A čiji je vremenski odgovor manji od 20 sekundi za područje $2 \times 10^{-4} \text{ A/kg}$. Mjerenje doze radiosenzibilnih organa je izvedeno TL — dozimetrom (Toledo 654 Reader) sa $\text{Mg B}_4\text{O}_7$ rađen na bazi magnezijum borata. Ovaj dozimetar, visoke osjetljivosti, namijenjen je za mjerenje doze u obasti personalne dozimetrije. TL pik se javlja na temperaturi 210°C . Za simuliranje pacijenta je korišten vodeni fantom dimenzije $400 \times 300 \times 250 \text{ mm}$ koji je napravljen od materijala jedinačne gustoće.

U eksperimentalnom materijalu u ranijem radu (4) pokazana je zavisnost jačine doze zračenja

od distance rasijanja za navedene fluoroskopske kondicije. Izvođeci zavisnost $D(r_i)$ (gdje je i ... broj radijus vektora) (doze od distance rasijanja), moguće je spajanjem tačaka iste doze dobiti prostornu raspodjelu doze u cijelom radnom prostoru. Ova slika je data u nekoliko horizontalnih presjeka, počevši od prve ravni koja je izvedena na visini 60 cm od poda, pa do ravni na visini 160 cm kao posljednje. Razmak između ravni je 10 cm. Kako je gradijent doze zračenja u neposrednoj blizini stola jako visok, mjerenje doze sa komorom od 600 cm^3 je nepouzđano. Stoga je u ovom području korišten TL dozimetar.

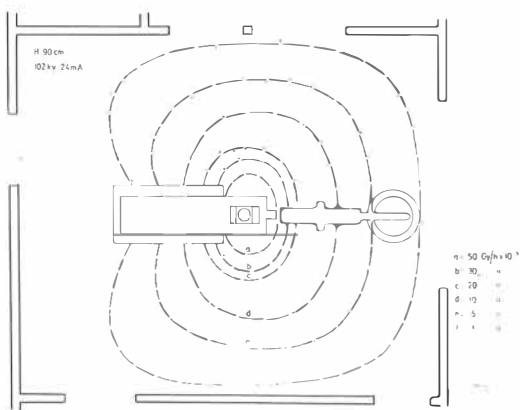
Vrijeme fluoroskopije (koje je zavisilo od programa pretrage stanja krvnih sudova, iskustva radiologa ---) iznosilo je u prošjeku 19 minuta po jedinici pretrage. Eksperimentalna procedura rada je izvedena na Institutu za radiologiju i onkologiju u Sarajevu.

Rezultati — Na slici 1 je data prostorna raspodjela doze zračenja u horizontalnoj ravni na visini 90 cm od poda, metodom koja je pomenuta naprijed. Ova procedura je inače izvedena i za presjeke na visini 70, 110, 140 i 160 cm uz korištenje napona od 102 kV i struje od 2,4 mA uz otvor polja 140 cm^2 na FTD (razmak između fokusa i stola) 45 cm. Doza zračenja koju prime pojedini dijelovi tijela osoblja izmjerene su pomoću TL dozimetra. Dozimetri su nošeni dovoljno dugo da se vrijednosti mjerene doze nalaze u području dobre pouzdanosti. Pročitane vrijednosti su svedene na jedinicu pretrage. Procjena godišnje doze je računata prema godišnjem protokolu od 110 pacijenata za godinu. Ove vrijednosti su date u tabeli 1. Na slici 2, je predstavljena izodozna raspodjela doze u neposrednoj blizini stola izvedena TL dozimetrima. Ova raspodjela je takođe rezultirala naponom od 102 kV i strujom 2,4 mA, veličinom 140 cm^2 i FTD 45 cm.

Anatomske strukture Anatomic structures	Voditelj pretrage Conductor of examination	Asistent voditelja Conductor assistant	Medicinska sestra Nurse	Rad. tehn. Radiographer
Čelo (iznad oka) Forehead (above the eye)	17	10,5	1,8	4,2
Štitnjača Thyroid gland	22	19	6,1	3,8
Sternum na zaštiti Sternum (at protection)	29	31	7,1	3,1
Gonade ispod zaštite Gonades (below protection)	3,6	3,5	—	—
Prsti ruke Fingers	20	22	—	2,8

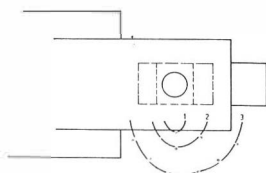
Tabela 1 — Godišnja vrijednost doze zračenja očitana na TLD u mSv

Table 1 — Annual irradiation dose value recorded on TLD in mSv



Slika 1 — Distribucija doze zračenja u ravni na 90 cm
Fig. 1 — Distribution of irradiation dose at the plane of 90 cm

H 110 cm
102 kv, 26 mA



Slika 2 — Distribucija doze zračenja u neposrednoj blizini rentgenske glave u ravni na visini 110 cm od poda

Fig. 2 — Distribution of irradiation dose near the x-ray head at the level of 110 cm above the floor

Diskusija — Izloženost osoblja radijaciji u radiološkoj dijagnostici sve je više predmet istraživanja. Analizom ponuđenih metoda se vidi da mnogi autori pokušavaju pronaći jedinstvenu proceduru koja bi u praksi mogla biti korištena kao rutinska. (3, 5, 6) Sve je više nove opreme novih tehničkih izvedbi koje obećavaju korak dalje u željenom cilju i kvalitetu pretrage. Na taj način radni prostor osoblja postaje sve složeniji zbog čega je opravdan razlog za utvrđivanje ukupne doze i uticaja mnogih parametara na njenu vrijednost u svakom konkretnom slučaju (7). Često je mjerena doza samo u nekim tačkama u kojima osoblje najčešće boravi (7). Ova mjerenja se izvode često samo monitorom zračenja (7, 8), što praktično ograničava broj mjernih tačaka zbog prevelikog izlaganja izvršioca, i daje nepotpunu sliku dozimetrije zračenja. Za vrijeme obavljanja radiološke pre-

trage osoblje mijenja svoje koordinate položaja u odnosu na izvor zračenja. Mnogi autori su razvili posebne metode za mjerenje doze pojedinih dijelova tijela, bez posebne dozimetrijske slike u prostoru za aparature koje su koristili (3, 9).

Radijaciona dozimetrija u ovom radu je izvedena za cijeli prostor oko rendgenske cijevi. Rezultati su predstavljeni preko izodoznih kriva za radni prostor u kome osoblje ove dijagnostike radi. Dozimetrijska slika prostora omogućava procijeniti dozu zračenja koju primi osoblje. Uvidom u prostornu raspodjelu moguće je izvršiti korekcije organizacije radiološke pretrage, kao i procijeniti adekvatnost zaštite od zračenja. Prostorna raspodjela je predstavljena horizontalnim presjecima koji su izvedeni za visine 70, 90, 110, 140 i 160 cm. Sa ovih presjeka se vidi da doza zračenja značajno pada na većim visinama, dok je najveća za presjeke 60 do 90 cm visine. Rasijanje zračenja na zidovima prostorije, apsorpcije zračenja u stolu, vidljivo su korigovali izodozne krive. Na osnovu ove slike moguće je čak procijeniti dozu koju će primiti pojedini organi (tkiva) osoblja u ovom prostoru. Ova raspodjela je izvedena za fluoroskopske kondicije koje se najčešće koriste. Svaka izmjena parametara kod uzastopnog pacijenta, zatim kondicija za pojedine strukture istog pacijenta, mijenja prostornu raspodjelu doze. Osim ovih promjena i promjene pozicija osoblja u odnosu na centar rasijanja, za vrijeme pretrage opravdava zahtjev za korištenje TL dozimetara. Ovom procedurom je moguće integrirati promjenljivu dozu zračenja koju primi određena struktura za određeno vrijeme na toj poziciji. Pokazuje se, da dozimetri nošeni iznad lijevog ili desnog oka ne pokazuju evidentnu razliku. Doza zračenja na ovim visinama se ne mijenja tako brzo. Štitnjača primi nešto veću dozu jer se nalazi na manjoj visini. Dozimetri nošeni na sternumu, su postavljeni na vrhu, koji nije dovoljno pokriven zaštitnom keceljom. Očitane vrijednosti su dosta različite što govori o nedovoljno zaštićenom dijelu sternuma. Ako se ne nose pravilno dimenzionirane kecelje, dešave se da nekada kecelja nekontrolisano spusti a dozimetar otvori i obratno. U nekim slučajevima doza na prstima ruke je bila izuzetno visoka, što govori da se nepažnjom uđe i u primarni snop.

Gonadalna doza je mjerena dozimetrom nošenim ispod kecelje. Nošenje dozimetra na kecelji daje vrijednosti koje ne uvažavaju zaštitu. Dozimetri ispod kecelje pokazuju stvarne vrijednosti doze koje su rezultat atenuacije snopa i doprinosa dozi od strane unazad rasutog zračenja. Iskustvo radiologa dominantno utiče na vrijeme

izvođenja pretrage, što se vidi u komparaciji nekoliko voditelja pretrage. Ostalo osoblje je primilo znatno manju dozu zbog pozicije gdje se nalazi u odnosu na izvor zračenja. Dobivene vrijednosti ekvivalentne doze koje su dobile određene strukture za godinu dana su ispod granice godišnje ekvivalentne doze (tabela 1) (Pravilnik o granicama iznad kojih stanovništvo i lica koja rade sa izvorima jonizirajućeg zračenja... sl. list 40/86), koja isključuje mogućnosti pojave nestohastičkih efekata. S obzirom da kod obe dijagnostike cijev rotira, te da se osim monitora u ovom prostoru nalaze i ostali uređaji koji prate hemodinamičke parametre, položaj tijela ovog personala u odnosu na izvor zračenja se mijenja. Iz ovih razloga osoblje se ozračuje uglavnom sa više strana. Zbirni efekat daje vrijednosti doze koja svodi stohastičke efekte na prihvatljiv nivo. Ovdje treba istaći, da godišnje vrijednosti doze zračenja treba cijeliti u kompletnoj slici svih parametara koji utiču na dozu pojedinih organa kao i dozu koju primi cijelo tijelo. Svako procjenjivanje ovih vrijednosti izdvojeno iz ove slike je nedopustivo.

Zaključak „— Prostorna raspodjela doze zračenja iznađena u ovom prostoru, kao posljedica rasijanja, je rezultat niza faktora među kojima treba istaći posebno fluoroskopske kondicije. Izodozna raspodjela omogućava izvršiti korekciju organizacije dijagnostike, lične zaštite kao i procijeniti dozu zračenja za pojedino osoblje. Dozimetrijom in vivo pomoću TL dozimetra smo u mogućnosti odrediti doze zračenja pojedinih organa (tkiva) i procjenjivati značaj.

Sažetak

U ovom radu eksperimentalnom procedurom je istraživana dozimetrijska slika radnog prostora sredine gdje boravi medicinsko osoblje kardiovaskularne dijagnostike. Radijaciona dozimetrija je izvedena za parametre koji se najčešće koristi pri izvođenju pretrage.

Velike serije smjerenja su izvedene za varijabilu — distance rasijanja. Rezultati su prikazani nizom horizontalnih presjeka na različitim visinama.

Dozimetrija in vivo je izvedena TL-dozimetrima koji su nošeni na strukturama, relevantnim sa aspekta zaštite od zračenja.

Literatura

1. Morgan KZ, Turner JE. Principles of Radiation protection. London: John Wiley, 1967.
2. Heitler W. The Quantum theory of radiation. Oxford University Press, 1954.
3. Stacey AJ, Davies R, Kerr IH. Personnel protection during cardiac catheterization with a comparison of the hazards of undercouch and overcouch x-ray tube mountings. Br J Radiol 1974; 47: 16—23.
4. Banduka M. Uticaj nekih parametara rendgenskog generatora na dozu u okolnom prostoru. Radiol lugosl 1988; 22 (Suppl. V) 97—100.
5. Ardran GM, Furstron PS. Radiation exposure to personal during cardiac catheterization. Radiology 1973; 106: 517—8.
6. Billings MS, Norman A, Greendfield MA. Gonad dose during Routine Roentgenography. Radiology 1957; 69: 37.
7. Herningson A, Lofroth O. Radiation protection in Fluoroscopy with an image intensifier. Acta Radiol Diagn 1978; 19: 1007—13.
8. Buchong SC, Harle TS. Personal monitoring of radiologists during fluoroscopy. Radiol Health Data Rep 1968; 9: 627—30.
9. Takashita K, Anatoku S, Sawada S. Exposure pattern, surface, bone marrow integral and gonadal dose from fluoroscopy. Br J Radiol 1972; 45: 53—8.

Adresa autora: dr. Banduka Milorad, Katedra za biofiziku-Medicinskog fakulteta u Sarajevu, Ul. Moše Pi-jade 6, 71000 Sarajevo.

OSNOVNE PREPORUKE ZA DOZIMETRIJU X-ZRAČENJA 40 kV — 40 MV, γ -ZRAČENJA ^{60}Co I ^{137}Cs I ELEKTRONA 4 — 40 MeV*

BASIC RECOMMENDATIONS FOR THE DOSIMETRY OF 40 kV — 40 MV X-RAYS, ^{60}Co AND ^{137}Cs γ -RAYS AND 4 — 40 MeV ELECTRONS

Andrić S, Bistović M, Cevc P, Spasić V, Vujnić V

Abstract — The equipment and procedures are recommended for obtaining an accuracy of $\pm 3,5\%$ (1σ) while determining the absorbed dose in radiotherapy. Recommendations touch the following points: the calibration of the dosimeter, the experimental arrangement, the correction and conversion factors, the definition and determination of the beam quality. The conditions of the quality assurance are summarized.

UDC: 615.849.5

Key words: radiotherapy, X-rays, dosimetry

Profess paper

Radiol Jugosl 1989; 23: 403—9

Uvod — Pridržavajući se preporuka koje slede, bit će, u svim našim radioterapijskim centrima, ostvareni preduslovi određivanja apsorbirane doze (u daljem tekstu — doze) mernom nesigurnosti $\pm 3,5\%$ (1σ). U ovim preporukama predlaže se:

1. Rečnik oznaka i mernih parametara
2. Izbor i kalibracija dozimetra
3. Određivanje jačine ekspozicije
4. Specifikacija i određivanje kvaliteta zračenja
5. Dokumentacija i provera uređaja za zračenje

1. Rečnik oznaka i mernih parametara

Posebne merne jedinice:

[j] — sekund, minut ili čas kod rendgenskih uređaja i uređaja za γ -zračenje: monitorski impuls kod akceleratora

[kg] — kilogram vazduha
 [u] — proizvoljne jedinice očitavanja na dozimetru

Ostale oznake:

C [J C^{-1}] — konverzioni faktori za komoru datu u tabeli 1 i izračunati u tabeli 4; primena u izrazu (6); C_x — za X-zračenje 40—300 kV; C_γ — za γ -zračenje; C_x — za X-zračenje ≥ 1 MV; C_e — za elektrone
 $\dot{D}(d)$ [Gy j^{-1}] — jačina doze na dubini d, na osi snopa u vodi; računa se izrazom (7)
 \dot{D}_m [Gy j^{-1}] — maksimalna jačina doze: $\dot{D}_m \equiv D(d_m)$; računa se izrazom (6)
 d [cm] — dubina na osi snopa u fantomu; sa brojnim indeksom, npr. d_{50} , podrazumeva dubinu na kojoj je PDD (d) = 50 %
 d_m [cm] — dubina d smeštaja komore, na kojoj X ima maksimum u odnosu na ostale dubine duž ose snopa; $d_m \equiv d_{100}$; $d_m(^{137}\text{Cs}) = 0,12$ cm; $d_m(^{60}\text{Co}) = 0,5$ cm
 $d_{m,p}$ [cm] — d_m u PMMA- fantomu; $d_{m,p} = 0,88 d_{m,v}$

* Predloženi tekst pripremila je tokom 1986—1988. godine Radna grupa Komisije za kliničku dozimetriju pri Saveznom zavodu za mere i dragocene metale. Komisiji i Radnoj grupi predsedavao je dr. P. Cevc.

$d_{m, v}$ [cm]	— d_m u vodenom fantomu	zračenja: $f_r = 1 + w/3$, a u akcelerator- skim snopovima: $f_r = 1 + w$;
d_p [cm]	— praktični domet elektrona u vodi; vidi definiciju na slici 2	ako je $f_r > 1,05$, komora nije po- godna za merenje u datom snopu
d_{ref} [cm]	— referentna dubina u vodi, na osi snopa γ - i X-zračenja; vidi defini- ciju u tabeli 2	ili je radni napon U preizak
E_0 [MeV]	— srednja energija upadnih elek- trona na površini vodenog fan- toma; računa se izrazom (4)	k [$\text{C kg}^{-1} \text{u}^{-1}$] — kalibracioni faktor komore, određuje se izrazom (1)
E_d [MeV]	— srednja energija elektrona na dubini d u vodenom fantomu; računa se izrazom (5)	\dot{M} [u j^{-1}] — prirast očitavanja po jedinici [j] na dozimetru; sa indeksom, npr. \dot{M}_{10} podrazumeva \dot{M} sa komorom smeštenom na dubinu $d = 10 \text{ cm}$ u vodi
F [cm]	— rastojanje od tačke P_{ef} komore do fokusa, duž ose snopa	\dot{M}_{kor} [u j^{-1}] — \dot{M} korigovano: $\dot{M}_{kor} = \dot{M} f_{p, t} f_a f_r$
FFD [cm]	— rastojanje od površine fantoma do fokusa, duž ose snopa	NAP [MV] — nominalni akceleracioni potenci- jal; definicija NAP putem TFO_{10}^{20} data je u tabeli 4
FKD [cm]	— fokusno-kožna distanca; rasto- janje od površine kože bolesnika do fokusa, duž ose snopa	PDD(d) [%] — procenat dubinske doze na du- bini d u vodi; $\text{PDD}(d_m) = 100\%$; graf ove funkcije je — kriva PDD; tabelarni prikaz funkcije su — ta- bele PDD
FPR	— faktor povratnog rasejanja; dat je u tabeli 3 radi primene u izrazima (3a) i (3b)	P_{ef} — efektivna merna tačka cilindrične komore; u snopu X-zračenja 40—300 kV, P_{ef} je u centru ko- more, na njenoj uzdužnoj osi, okomitom na osu snopa; u snopu γ -zračenja, X-zračenja 1—40 MV i elektrona, P_{ef} je od ose komore pomaknut za $R/2$ u smeru fokusa
FPV [mm Al] ili [mm Cu]	— filtarska poluvrednost X-zrače- nja; debljina aluminijuskog ($\leq 100 \text{ kV}$) ili bakarnog (100—300 kV) atenuatora (ap- sorbera) koja jačinu ekspozicije uskog snopa u vazduhu uma- njuje na 50% vrednosti u tački udaljenoj od atenuatora	PMMA — polimetil-metakrilat, perspeks, lucit, pleksigals
f_a	— faktor atenuacije u zidu cilin- drične komore; primenjuje se kod X-zračenja 40—100 kV, a u su- protnom se stavlja $f_a = 1$; vred- nosti f_a mere sa upoređivanjem s tankozidnom komorom; vred- nosti f_a za komoru predviđenu ovim preporukama date su u ta- beli 1; ako je $f_a > 1,05$, komora nije pogodna za merenje u datom snopu	R [mm] — spoljašnji radijus komore
$f_{p, t}$	— faktor korekcije na vazdušni pri- stisak p [mbar] i temperaturu t [$^{\circ}\text{C}$] mernog ambijenta; izračunava se izrazom $f_{p, t} = \frac{273,16 + t}{293,16} \frac{1013}{p}$	TFO_{10}^{20} — tkivno-fantomni odnos, para- metar kvaliteta X-zračenja 1—40 MV; sa nepromenjenim po- ložajem komore, $F = \text{konst.}$, meri se \dot{M}_{10} i \dot{M}_{20} ; dubina $d = 10 \text{ cm}$ i $d = 20 \text{ cm}$ postiže se pomica- njem vodenog fantoma na $\text{FFD} =$ $= F - 10 \text{ cm}$ i $\text{FFD} = F - 20 \text{ cm}$; veličina polja je $10 \times 10 \text{ cm}^2$ na distanci F od fokusa; računa se izrazom $\text{TFO}_{10}^{20} = \dot{M}_{20} / \dot{M}_{10}$
f_r	— faktor rekombinacije; primenjuje se kod merenja vrlo velikih jačina ekspozicije ($> 0,003 \text{ C kg}^{-1} \text{s}^{-1}$) i u akceleratorskom snopu, ako do- zimetar ima mogućnost promene radnog napona U ; u suprotnom se stavlja $f_r = 1$; računa se po- moću parametra $w = M_U / M_{U/2} - 1$, gde su M_U i $M_{U/2}$ — očitavanja kod napona U , odnosno $U/2$; u snopu X-zračenja 40—300 kV i γ -	\dot{X} [$\text{C kg}^{-1} \text{j}^{-1}$] — jačina ekspozicije u mernoj tački; određuje se izrazom (2)
		\dot{X}_m [$\text{C kg}^{-1} \text{j}^{-1}$] — maksimalna vrednost jačine eks- pozicije duž ose snopa, na dubini d_m ; određuje se izrazima (3)
		Odgovarajuće engleske kratice i termini
		FFD FPD: focus-phantom distance
		FKD FSD: focus-skin distance
		FPR BSF: back-scatter factor
		FPV HVL: half-value layer
		PDD PDD: percent-depth dose
		NAP NAP: nominal accelerating poten- tial
		TFO_{10}^{20} TPR_{10}^{20} : tissue-phantom ratio

2. Izbor i kalibracija dozimetra — Osnovni merni instrument za određivanje ekspozicije je dozimetar koji se sastoji od

— vazdušne jonizacione komore (dalje: komore),

— elektrometra i

— etalonskog radioaktivnog izvora.

Za merenje ekspozicije primenjuju se tan-kozidne komore u snopovima X-zračenja 40—100 kV (8), planparalelne komore u snopovima elektrona 4—15 MeV (1, 8, 11) i cilindrične komore (naprstak-komore) u snopovima X-zračenja 40 kV—40 MV, γ -zračenja ^{60}Co i ^{137}Cs i elektrona 4—40 MeV (1, 5, 6, 8, 10). Cilindrična komora predviđena za merenje opisana u ovim preporukama mora udovoljavati propisima (13, 14) a njene karakteristike (2, 12) date su u tabeli 1.

Elektrometar je instrument za merenje količine naboja disociranog jonizacijom u efektivnoj zapremini komore. Elektrometar treba zasebno kalibrirati u slučajevima kada je komora kalibrirana odvojeno od elektrometra.

Etalonski radioaktivni izvor (obično ^{90}Sr) primenjuje se za proveru vremenske stabilnosti dozimetra, tako da očitavanje za datu referentnu ekspoziciju varira u granicama ne većim od 0,5% tokom jedne godine.

Spoljašnja dužina	25,8 mm
Spoljašnji dijametar (2R)	7,0 mm
Unutrašnja dužina	24,1 mm
Unutrašnji dijametar	6,3 mm
Merni volumen	0,63 cm ³
Zid komore	čisti grafit
Debljina zida	0,065 g cm ⁻²
Bildap-kapa	PMMA
Debljina bildap-kape	0,465 g cm ⁻²
Maksimalni radni napon	400 V
Sadržaj komore	vazduh pod atmosferskim pritiskom, vlažnosti 30—70%

faktor atenuacije	f_a
FPV [mmAl]	f_a
1,0	1,052
1,5	1,035
2,0	1,026
4,0	1,013
5,0	1,010
10,0	1,000

Tabela 1 — Karakteristike cilindrične jonizacione komore (2, 12)

U radioterapiji se jačina ekspozicije \dot{X} određuje samo kalibriranim dozimetrom. Kalibracija je postupak određivanja kalibracionog faktora dozimetra i vrši se neposrednim upoređivanjem dozimetra sa etalonom koji može biti

primaran (upoređuje se u primarnoj etalonskoj laboratoriji), sekundaran (upoređuje se u sekundarnoj etalonskoj laboratoriji) ili radni (upoređuje se u radioterapijskom centru) (7). Radni etalon je dozimetar, kalibriran pomoću sekundarnog etalona, a njime se kalibrišu ostali klinički dozimetri. Radni etalon treba da bude kalibriran svake dve godine (13), a ostali klinički dozimetri češće.

Kalibracioni faktor nekog kliničkog dozimetra određuje se izrazom

$$k = \frac{\dot{X}_e}{\dot{M}_{kor}}, \quad (1)$$

gde je \dot{X}_e jačina ekspozicije u mernoj tački određena radnim etalonom. Dozimetar se kalibriše prema vrsti zračenja koje će njime biti mereno:

— za merenje X-zračenja 40—300 kV kalibriše se u vazduhu,

— za merenje γ -zračenja ^{60}Co i ^{137}Cs , X-zračenja 1—40 MV i elektrona 4—40 MeV kalibriše se u vazduhu, a ako se dijametri komora ne razlikuju za više od 15% može se kalibrirati u vodi ili PMMA

Kalibracioni faktori se sa sekundarnog etalona na radni etalon moraju preneti mernom nesigurnosti od 1% (1σ), a na ostale dozimetre mernom nesigurnosti od 2% (1σ).

3. Određivanje jačine ekspozicije — Pre merenja dozimetrom treba da prođe izvesno vreme da bi instrument i merni fantom dostigli termičku ravnotežu sa mernim ambijentom. Merni (vodeni ili PMMA) fantom treba da bude dovoljno velik, da izvan polja zračenja i iza komore uvek bude još 5 cm fantomnog medijuma.

Jačina ekspozicije u maksimumu \dot{X} uvek se određuje u nekoj mernoj tački u vazduhu, vodi ili PMMA, u koju treba smestiti komoru tokom merenja. Komora u toku merenja treba da bude smeštena tako da P_{ef} komore bude u mernoj tački. Jačina ekspozicije \dot{X} u mernoj tački, kada se komora ukloni, određuje se izrazom

$$\dot{X} = k \dot{M}_{kor} \quad (2)$$

Maksimalna jačina ekspozicije \dot{X}_m , određuje se na sledeći način. Najpre će se odrediti \dot{X} u mernoj tački definisanom standardnom geometrijom, zavisno o tipu i kvalitetu zračenja, a potom će se izračunati \dot{X}_m ovako:

A) za X-zračenje 40—300 kV odredi \dot{X} prema tabeli 2 (slučaj a) i slici 1a i izračunaj

$$\dot{X}_m = \dot{X} \text{FPR} [(FKD + R/2)/FKD]^2, \quad (3a)$$

gde su vrednosti FPR date u tabeli 3, a kvadratni izraz predstavlja korekciju zbog nezanemarljivih dimenzija komore;

B) za γ -zračenje, X-zračenje 1—40 MV i elektrone:

— ako se \dot{X} određuje u mernoj tački u vazduhu prema tabeli 2 (slučaj b) i slici 1b, tada izračunaj

$$\dot{X}_m = \dot{X} \text{ FPR}, \quad (3b)$$

gde su vrednosti FPR date u tabeli 3;

— ako je \dot{X} određen na dubini d_{ref} u vodenom fantomu prema tabeli 2 (slučaj b, c i d) i slici 1c, tada izračunaj:

$$\dot{X}_m = \dot{X} \frac{100}{\text{PDD}(D_{ref})}, \quad (3c)$$

— ako je \dot{X} određen na dubini d_m u vodenom ili PMMA-fantomu prema tabeli 2 (slučaju d, e i f) i slici 1d i 1e, tada je

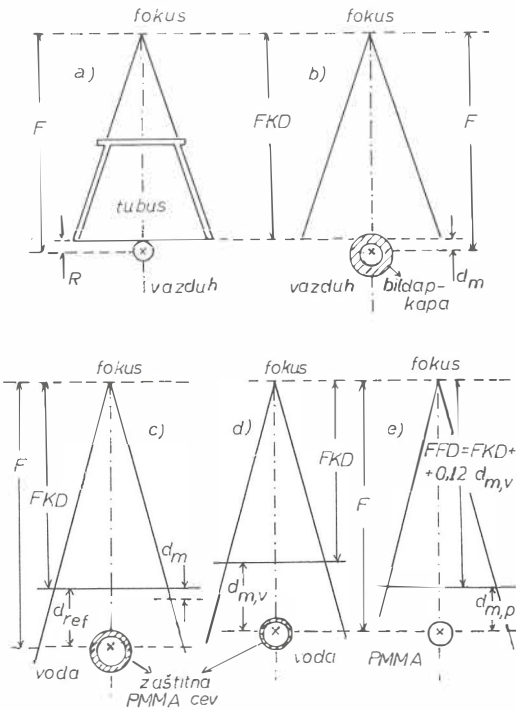
$$\dot{X}_m \equiv \dot{X} \quad (3d)$$

Tip zračenja	Medijum		
	vazduh	voda	PMMA
a) X-zračenje 40—300 kV	$F = \text{FKD} + R/2$ (slika 1a)	—	—
b) γ -zračenje i X-zračenje 1—3 MV	$F = \text{FKD} + d_m$ (slika 1b)	$d_{ref} = 5 \text{ cm}$ (slika 1c)	—
c) X-zračenje 3—10 MV	—	$d_{ref} = 7 \text{ cm}$ (slika 1c)	—
d) X-zračenje 10—40 MV	—	$d_{ref} = 10 \text{ cm}$ (slika 1c) ili $d_{m,v}$ (slika 1d)	$d_{m,p} = 0,88 d_{m,v}$ $\text{FFD} = \text{FKD} + 0,12 d_{m,v}$ (slika 1e)
e) elektroni 4—20 MeV	—	$d_{m,v}$ (slika 1d)	$d_{m,p} = 0,88 d_{m,v}$ $\text{FFD} = \text{FKD}$ (slika 1e)
f) elektroni 20—40 MeV	—	$d_{m,v}$ (slika 1d)	$d_{m,p} = 0,88 d_{m,v}$ $\text{FFD} = \text{FKD} + 0,12 d_{m,v}$ (slika 1e)

Tabela 2 — Smeštaj komore kod standardne geometrije merenja

Kvalitet snopa	Dijametar kružnog polja				
	3 cm	5 cm	10 cm	20 cm	30 cm
FPV [mm Al]					
0,5	1,06	1,07	1,08	1,17	
1,0	1,10	1,13	1,16	1,18	
1,5	1,12	1,16	1,20	1,25	
2,0	1,14	1,19	1,24	1,30	
3,0	1,16	1,22	1,29	1,36	
4,0	1,17	1,23	1,33	1,41	
FPV [mm Cu]					
0,25	1,17	1,23	1,33	1,41	
0,5	1,19	1,24	1,36	1,46	
1,0	1,15	1,20	1,34	1,46	
2,0	1,12	1,16	1,27	1,39	
3,0	1,10	1,13	1,22	1,32	
4,0	1,08	1,10	1,18	1,26	
^{137}Cs	1,02	1,02	1,04	1,06	1,08
^{60}Co i X-zračenje 1—3 MV	1,01	1,02	1,03	1,06	1,08

Tabela 3 — Faktor povratnog rasejanja, FPR, za razne kvalitete zračenja. Tabela izrađena na osnovu (3, 4, 8, 9)



Slika 1 — Standardna geometrija. Križicom (x) je označena tačka P_{ef} — efektivna merna tačka komore. a) X-zračenje 40—300 kV; komora u vazduhu, tik do tubusa. b) γ -zračenje i X-zračenje 1—3 MV; komora sa bildap-kapom namenjenom za mereni tip zračenja. c) γ -zračenje i X-zračenje 1—40 MV; komora je na dubini d_{ref} u vodi i u zaštitnoj PMMA-cevi. d) X-zračenje 10—40 MV i elektroni 4—40 MeV; komora je na dubini d_m u vodi i zaštićena PMMA-cevi. e) X-zračenje 10—40 MV i elektroni 4—40 MeV; kad je $d_{m,v} > 2$ cm treba izvršiti korekciju na elektronsku gustinu PMMA, $d_{m,p} = 0,88 d_{m,v}$, kod čega F zadržava istu vrednost kao kod merenja u vodi (uporedi sa slikom d); zbog toga je $FFD = FFKD + 0,12 d_{m,v}$.

4. Specifikacija i određivanje kvaliteta zračenja — Kvalitet snopa X-zračenja 40—300 kV specifikuje se (8) naponom na rendgenskoj cevi, sveukupnom filtracijom i prvom filtarskom poluvrednosti (FPV).

Kvalitet snopa γ -zračenja specifikuje se imenom radionuklida. ^{137}Cs emitira fotone energije 0,662 MeV, a ^{60}Co fotone srednje energije 1,25 MeV.

Kvalitet snopa X-zračenja 1—40 MV specifikuje se (1, 8) parametrom tkivno-fantomnog odnosa TFO_{10}^{20} i nominalnim akcelerationim potencijalom NAP. Međuzavisnost ova dva parametra data je u tabeli 4.

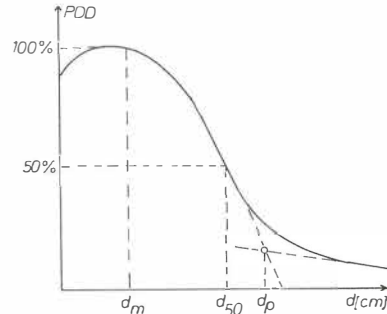
Kvalitet elektronskog snopa specifikuje se (1, 8) vrednostima srednje energije elektrona duž ose snopa u vodi. Srednje energije elektrona

izračunavaju se pomoću grafički definisanih parametara funkcije PDD (d) (slika 2). Srednja energija upadnih elektrona je

$$E_0 = 2,33 d_{50} \quad (4)$$

a srednja energija elektrona na dubini d u vodi

$$E_d = E_0(1 - d/d_p) \quad (5)$$



Slika 2 — Grafički prikaz funkcije PDD(d) — kriva PDD. Definicija parametara d_m , d_{50} i d_p .

5. Određivanje jačine doze u vodi — jačina doze u maksimumu \dot{D}_m računa se izrazom

$$\dot{D}_m = \dot{X}_m C \quad (6)$$

Konverzioni faktor C, sem kvaliteta zračenja, uračunava i perturbaciju usled prisustva komore i određuje se pomoću table 4, zavisno o medijumu u kome se nalazi merna tačka: C_x , C_x i C_y prema specifikovanom kvalitetu snopa, a C_e prema srednjoj energiji elektrona u mernoj tački.

Jačina doze duž ose snopa $\dot{D}(d)$ data je izrazom

$$\dot{D}(d) = \dot{D}_m \frac{PDD(d_{ref})}{100} \quad (7)$$

Funkcija PDD(d) može da se odredi merenjem u vodenom fantomu ili se koriste table PDD date u priručnicima (3, 4, 9).

6. Dokumentacija i provera uređaja za zračenje — Za radioterapijsku primenu, potrebno je na osnovu mernih podataka pripremiti kliničku dokumentaciju uređaja: table vrednosti \dot{D}_m (ili \dot{D}_m^{-1} [J Gy^{-1}]) i table PDD za izvestan broj klinički primenjivanih snopova. Tabelarni prikaz mora omogućiti da se podaci za ostale snopove mogu tačno izračunati interpolacijom. Table PDD dobivaju se merenjem, ili se, za X-

X-zračenje (kV)		C_x (voda)	
FPV			
0,5 mm Al		34,5	
1 mm Al		34,1	
2 mm Al		33,7	
4 mm Al		33,7	
0,3 mm Cu		34,1	
0,5 mm Cu		34,5	
1 mm Cu		35,3	
1,5 mm Cu		36,1	
2 mm Cu		36,4	
3 mm Cu		36,8	
4 mm Cu		37,2	
γ -zračenje		TFO_{10}^{20}	C_γ (voda)
^{137}Cs		—	37,5
^{60}Co		0,53	37,4
S_γ (PMMA)			
		37,5	
		37,4	
X-zračenje (MV)		TFO_{10}^{20}	C_x (voda)
NAP			
4 MV		0,65	37,3
6 MV		0,70	37,2
8 MV		0,73	37,0
10 MV		0,75	36,9
15 MV		0,77	36,6
20 MV		0,80	36,2
25 MV		0,82	36,0
35 MV		0,83	35,8
45 MV		0,84	35,6
C_γ (PMMA)			
		37,3	
		37,2	
		37,1	
		37,0	
		36,9	
		36,6	
		36,6	
		36,5	
		36,5	
		36,4	
elektroni		C_x (voda)	C_γ (PMMA)
E_d			
2 MeV		34,2	34,1
2,5 MeV		34,1	34,0
3 MeV		33,9	33,8
4 MeV		33,7	33,5
5 MeV		33,3	33,2
6 MeV		33,1	32,8
8 MeV		32,8	32,6
10 MeV		32,7	32,5
12 MeV		32,5	32,4
16 MeV		32,1	32,0
20 MeV		31,8	31,7
25 MeV		31,6	31,5
30 MeV		31,2	31,1
35 MeV		31,0	30,9

Tabela 4 — Vrednosti C-faktora [J C^{-1}], za komoru datu tabelom 1, izračunate na osnovu (1, 5), a vrednosti TFO_{10}^{20} i NAP određene prema (1)

-zračenje 40—300 kV i γ -zračenje, mogu upotrebiti prethodno proverene tabele iz priručnika (3, 4, 9).

Radi obezbeđenja zahtevane merne nesigurnosti, potrebno je povremeno proveravati ravnomernost poprečne raspodele doze (jednom mesečno) i vremensku stabilnost vrednosti \dot{D}_m te kvaliteta zračenja (jednom sedmično) u nekoliko referentnih snopova. Kod ^{60}Co i ^{137}Cs uređaja proverava se samo poprečna raspodela doze (jednom godišnje) uz uslov da se tabele vrednosti \dot{D}_m koriguju na radioaktivni raspad u vremenskim razmacima od cca 0,01 $T_{1/2}$ ($T_{1/2}(^{60}\text{Co}) = 5,26 \text{ g}$; $T_{1/2}(^{137}\text{Cs}) = 30 \text{ g}$). Merenja prilikom provera beleže se u dnevnik radi lakšeg uočavanja promena rada uređaja, a vrše se na sledeći način.

Poprečna raspodela doze može se proveriti bilo merenjem ekspozicije u ravni maksimuma doze, bilo denzitometriranjem prethodno eksponovanog filma. Film se eksponuje u PMMA-fantomu, u ravni maksimuma doze. Kod snopova X-zračenja 1—40 MV i γ -zračenja, uglovi svetlosne simulacije snopa se markiraju probadanjem filma ili drugačije. Doza se proverava u dva okomita smera, od kojih je jedan paralelan osi rotacije uređaja. U terapijski primenjivanom delu snopa, doza prema rubovima snopa ne sme da padne za više od 5% u odnosu na dozu u osi, a u tačkama simetričnim obzirom na osu snopa ne smeju se razlikovati za više od 3%. U snopovima X-zračenja 1—40 MV i γ -zračenja, doza na rubovima svetlosne simulacije mora biti $50 \pm 5\%$ one na osi snopa.

Stabilnost vrednosti \dot{D}_m i kvaliteta snopa može se proveriti u PMMA-fantomu, merenjem na osi snopa u dve dubine $d_A \geq d_m$ i $d_B > d_A$ tako da je $\dot{D}(d_B)/\dot{D}(d_A) \leq 0,75$.

Merene jačine ekspozicija upoređuju se sa onima koje su dobijene prilikom kalibracije uređaja pod potpuno identičnim uslovima, a odstupanje ne sme biti veće od 2%.

Pokažu li se odstupanja većim od dopuštenih, potrebno je tehnički proveriti i doterati uređaj, a potom izvršiti novu kalibraciju i obnoviti kliničku dokumentaciju.

Sažetak

Preporučeni su oprema i postupci radi postizanja merne nesigurnosti od $\pm 3,5\%$ kod određivanja apsorbirane doze u radioterapiji. Preporuke dotiču sledeća pitanja: kalibracija dozimetra, eksperimentalni razmeštaj, korekcion i konverzioni faktori, definicija i određivanje kvaliteta snopa. Ukratko su pobrojani uvjeti za obezbeđenje kvaliteta radioterapije.

Reference

1. AAPM (1983): A protocol for the determination of absorbed dose from high-energy photon and electron beams. *Med. Phys.* 10: 741—771.

2. Aird EG i Farmer FT (1972): The design of a thimble chamber for the Farmer dosimeter. *Phys. Med. Biol.* 17: 169—174.

3. British Journal of Radiology (1972): Central axis depth dose data for use in radiotherapy, Supplement 11.

4. British Journal of Radiology (1983): Depth dose tables for use in radiotherapy, Supplement 17.

5. HPA (1983): Revised code of practice for the dosimetry of 2 to 35 MV X-ray, and Caesium-137 and Cobalt-60 gamma-ray beams. *Phys. Med. Biol.* 28: 1097—1104.

6. HPA (1985): Code of practice for electron beam dosimetry in radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 30: 1169—1194.

7. IAEA (1979): Calibration of dose meters used in radiotherapy, TRS No. 185, Vienna.

8. IAEA (1987): Absorbed dose determination in photon and electron beams. An international code of practice, TRS No. 277, Vienna.

9. Johns HE i Cunningham JR (1983): The physics of radiology. Charles Thomas Publishers.

10. NACP (1980): Procedures in external radiation therapy dosimetry with electron and photon beams with maximum energies between 1 and 50 MeV. *Acta Radiol. Oncol.* 19: 56—79.

11. NACP (1981): Electron beams with mean energies at the phantom surface below 15 MeV. *Acta Radio. Oncol.* 20: 401—415.

12. Nuclear Enterprises Ltd. (1975): Instruction manual for Farmer dosimeter type 2502/3.

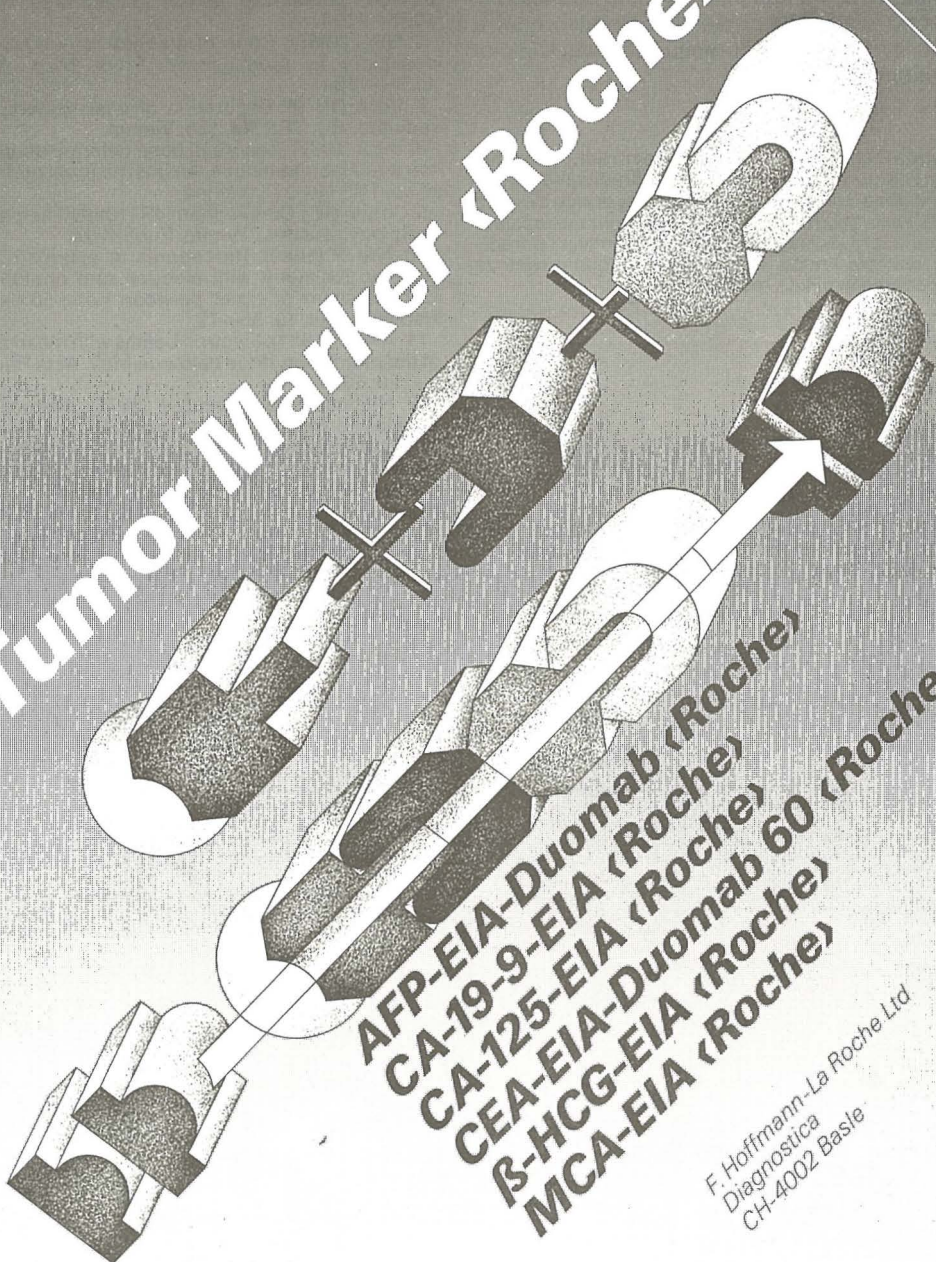
13. Savezni zavod za mere i dragocene metale (1984): Naredba o rokovima za periodične preglede etalona i merila. Službeni list SFRJ, br. 26: 734—739.

14. Savezni zavod za standardizaciju (1986): Pravilnik o tehničkim normativima za jonizacione komore koje se upotrebljavaju u radioterapijskoj dozimetriji. Službeni list SFRJ, br. 36: 1104—1108.



Diagnostica

Tumor Marker «Roche»



- AFP-EIA-Duomab «Roche»
- CA-19-9-EIA «Roche»
- CA-125-EIA «Roche»
- β-HCG-EIA «Roche»
- MCA-EIA «Roche»

F. Hoffmann-La Roche Ltd
Diagnostica
CH-4002 Basle

**LINEARNO-KVADRATIČNI
MODEL FRAKCIONIRANJA U RADIOTERAPIJSKOJ PRIMJENI**

LINEAR-QUADRATIC
MODEL OF FRACTIONATION IN RADIOTHERAPY

Bistrović M, Budihna M, Čepulić E, Habić M, Kuzmanović Z, Škrk J

Abstract — The new acquirements of tumor biology and radiobiology concerning the better understanding of fractionation are reviewed. The concept of the early and late responsiveness of tumors and tissues is explained. The differences of the survival curve shape were shown to be responsible for the selectiveness of the radiation action on tumor versus normal tissue. Examples of the effect evaluation using the ERD concept are demonstrated. The shape of the survival curve depends on the inherent radiosensitivity of cells, on the environmental conditions (PLD repair) as well as on the period of time left between fractions (SLD repair). The advantage of the new concept when used in clinical practice is shown. The possibility to evaluate the effect of hyper- and accelerated fractionation is discussed.

UDC: 616-006.6.-08:615.849.5

Key words: neoplasms-radiotherapy, radiotherapy dosage

Radiol lugosl 1989; 23: 411—29

Klinička i radiobiološka istraživanja tokom posljednjih deset godina znatno su pridonijela i našim znanjima u području kliničke radioterapije. Posljedica tog je suštinski nova koncepcija frakcioniranja zračenja — tzv. linearno-kvadratični ili LQ model — i napuštanje NSD modela iz razloga koji su često navođeni, npr. Barendsen (1982) (1). Stoga je u organizaciji Udruženja radioterapeuta Jugoslavije, u Zagrebu 22. 4. 1989. održan radni simpozij pod gornjim naslovom. Tekst pred čitaocem, osim što je jezgrovitiji, identičan je predavanjima na simpoziju.

Normalna tkiva, tumori i njihov odziv na zračenje. Razlikujemo dvije vrste normalnog tkiva. Prvoj vrsti pripadaju ona koja se razvijaju iz matičnih stanica. Naime matične stanice se podijele i nakon nekoliko uzastopnih generacija diferenciranja »sazrijevaju« za funkciju kojoj su namijenjene. Sam matični soj stanica ima dugačak ciklus i sporo se dijeli. Njegova je uloga sačuvati genetski nepromijenjena svojstva tkiva. Međutim, tranzitne stanice zriobenog slijeda imaju kratki ciklus zato da bi se u relativno kratko vrijeme formirao obnovljeni funkcionalni soj stanica koji je ograničenog vijeka i propada. Cijeli stanični sustav je u ravnoteži, u tzv. homeostazi, što znači da će smanjena produkcija zrelih stanica putem povratne sprege

stimulirati bržu diobu matičnih stanica. Uloga homeostaze je da osigurava i održava isti broj stanica tkiva. Primjeri ovako hijerarhijski organiziranog tkiva, tkiva H-tipa, je koštana srž (hematopojetički sustav), epidermis, gastrointestinalna sluznica i ostale sluznice.

Druga vrsta tkiva, fleksibilnog ili tzv. F-tipa, sastoji se od potpuno diferenciranih i funkcionalnih stanica, koje imaju vrlo dugačak životni ciklus ili su pak u G_0 fazi tj. uopće se ne dijele. Odumrle stanice se nadoknađuju diobom funkcionalnih stanica, koje zadržavaju stupanj diferenciranosti stanice majke. Tkiva F-tipa su, primjerice, pluća, ledna, moždina, jetra, bubreg, mozak, ureter.

Ozračene stanice mogu se oporaviti od radijacijskog oštećenja, što znači da će zadržati reproduktivnu sposobnost. Ako su jako oštećene uginut će tokom prve mitoze, a manje oštećene ostat će bez potomstva tek poslije više mitoze. Stoga svako tkivo ima karakteristično vrijeme latencije, a to je srednje vrijeme nakon kojeg se oštećenje tkiva manifestira.

U ozračenim tkivima H-tipa relativno se brzo dijele tranzitne stanice i one će prvo stradati. Međutim, nedostatak funkcionalnih stanica osjetit će se tek nakon isteka vremena zriobenog slijeda, nakon čega će matične stanice, zbog

homeostaze, ubrzano dijeliti da bi se nadoknađio manjak. Repopulacija tkiva, kako se zove ovaj fenomen, u koštanoj srži i crijevnoj sluznici počinje dan-dva nakon zračenja, dok se u epidermisu i sluznici javlja 14—21 dan nakon početka zračenja. Stoga se ova tkiva zovu i ra-noodzivna tkiva.

Vremena latencije u tkivima F-tipa su uslijed dugačkog ciklusa i zbog velikog broja stanica u G_0 fazi, vrlo duga. Tako se oštećenja mogu pojaviti tek nakon više mjeseci ili godina. Stoga su ova tkiva nazvana i kasnoodzivnim tkivima.

Tumorske stanice također prolaze kroz svojevrsni slijed diferencijacije, ali su nefunkcionalne i imaju prosječno kratak ciklus. Stoga će se ugibanje stanice nakon zračenja brzo manifestirati, pa se i tumori mogu smatrati rano odzivnim. Međutim, pored nefunkcionalnosti, bitna razlika između normalnih i tumorskih stanica je u stopi staničnih gubitaka (cell loss). U normalnim tkivima je stopa staničnih gubitaka 100 %. Naime u normalnom tkivu stalno se održava isti broj stanica, pa, koliko ih se novih producira, toliko će ih poslije nestati. U tumorima je stopa staničnih gubitaka uvijek manja od 100 %, jer je uvijek više novonastalih nego uginulih.

Kod primjene frakcioniranog zračenja, svakom se frakcijom uništi približno uvijek isti postotak vitalnih tumorskih stanica. Mjerenja su pokazala da doza od 2 Gy po frakciji uništi svaki put približno 50 % preživjelih stanica. Stoga se, za postizanje izlječenja, na masivnije tumore mora dati i veća cjelokupna doza. Tokom trajanja radioterapije tumorske stanice ne miruju nego se dalje dijele. Riječ je također o repopulaciji, međutim, ovdje je krajnji efekt repopulacije uvećanje tumorske mase pa se stoga ukazuje

potreba davanja većih tumorskih doza. Čim je dulje trajanje terapije tim će veća biti doza potrebna da uništi tumor. Zračenje, također, uništava i stanice normalnog tkiva pa ono reagira repopulacijom koja nastoji smanjiti radijacijsko oštećenje. Za uspješnu radioterapiju treba naći stanovitu srednju mjeru tj. takav režim zračenja, kojim se tumoru nanosi što veća šteta, a normalnim stanicama onoliko, koliko tkivo može najviše podnijeti a da se trajno ne ošteti.

Brzina tumorskog rasta određena je trima faktorima: a) duljinom ciklusa proliferirajućih stanica, T_c ; b) količinom proliferirajućih stanica u tumoru i c) gubitkom stanica tumora (cell loss).

a) Trajanje staničnog ciklusa različito je od tumora do tumora i reda je veličine od nekoliko dana. Zračenje za stanovito vrijeme odgađa diobu stanica (mitotic delay). Odgoda traje približno 10 % T_c po 1 Gy zračenja. Zračenje, također, može skratiti neke faze staničnog ciklusa pa time skratiti trajanje ciklusa u cjelini (Dene-kamp 1988) (2).

b) Veličina proliferirajuće ili klonogene frakcije stanica u različitim tumorima može se znatno razlikovati. Po Hallu (1978) (3) se kreće između 6 % u adenokarcinomu do 90 % u limfomâ. Kod planocelularnog karcinoma kreće se unutar granica od 20 %—50 % (Schiffer, 1987). Zračenje, također, može prouzročiti, da dio stanica iz subfrakcije vitalnih koje se ne dijele prijeđu u klonogenu subfrakciju, čime se ubrzava rast tumora (Schiffer 1987) (4).

c) Dio tumorskih stanica stalno se gubi iz tumora (cell loss). Uzrok gubitka može biti odumiranje stanica zbog slabe ishrane, prirodna smrt, defekt u reprodukcijom mehanizmu, metastatiziranje, ekfolijacija itd. Gubitak stanica iz tu-

frakcija rasta 20—30 % tumorske mase growth fraction 20—30 % of tumor mass	stanice neograničenog diobenog potencijala Cells of unlimited mitotic potential	KLONOGENE STANICE CLONOGENIC CELLS	izlječenje cure
	stanice ograničenog diobenog potencijala cells of limited mitotic potential	KLONALNA EKSPANZIJA CLONAL EXPANSION	inhibicija proliferacije proliferation inhibition
približno 50—80 % tumorske mase approx. 50—80 % of tumor mass	gubitak iz klonogene frakcije stanica cell loss from the clonogenic fraction	STANICE KOJE SE VIŠE NE DIJELE NON-DIVIDING CELLS	promjena tumorskog volumena tumor volume change
približno 70—90 % tumorske mase approx. 70—90 % of tumor mass	gubitak tj. cell-loss iz volumena tumora cell loss from the tumor volume	SMRT STANICA DRUGI GUBICI CELL DEATH AND OTHER LOSSES	

Slika 1 — Stanična kinetika u tumoru (planocelularni ca)

Fig. — Tumor cell kinetics (planocellular ca)

mora vrlo je velik i reda je veličine 70%—90%. Shema na slici 1 prikazuje staničnu kinetiku u tumoru.

Među raznim indikatorima regenerativnog potencijala tumora najdostupnija nam je brzina rasta tumora koju možemo procijeniti klinički. Izravnim promatranjem tumora ili putem rendgenograma plućnih metastaza, može se ustanoviti, da većina tumora udvostručuje svoj volumen u vremenu od 2—3 mjeseca (Hall, 1987) (3). Na osnovi podataka o trajanju staničnog ciklusa i postotku proliferacije subfrakcije vitalnih stanica, očekivali bismo bitno kraće vrijeme udvostručenja, tj. reda veličine od nekoliko dana. Uzrok razlici je gubitak velikog broja stanica (cell loss factor). Tumori s velikom frakcijom proliferirajućih stanica imaju, također, i velik regenerativni potencijal. Bezrazložno odugovlačenje trajanja radioterapije takovih tumora dopušta repopulaciju malignih stanica, zbog čega postaju neizlječivi. Međutim, u nekih tumora s velikom frakcijom proliferirajućih stanica mogu ići i veliki gubici stanica iz tumora. Stoga takovi tumori mogu klinički rasti sporije od nekog tumora s malom frakcijom proliferirajućih stanica, ali i malim gubicima stanica iz tumora. To znači da vrijeme kliničkog udvostručavanja tumorskog volumena ne mora odražavati regeneracijski potencijal tumora.

Mjerodavniji indikator regeneracijskog potencijala tumora je njegovo potencijalno reduplikacijsko vrijeme T_p (potential doubling time), tj. vrijeme udvostručenja broja vitalnih tumorskih stanica bez korekcije na stanični gubitak (cell loss). T_p se laboratorijskim putem može odrediti na slijedeći način. Komadić tumora, koji je dobiven biopsijom, uroni se na 30 min. u hranjivi medij s ^3H -timidinom. Nakon fiksiranja tumora u parafinu, mikrotomom se izrežu 4 μm debeli uzorci za mikroskopiranje i urone u fotografsku emulziju. Uzorci se drže u mraku 21 dan i potom fotografski razvijaju i fiksiraju. Rezultat ovog postupka jest, da se u stanicama, koje su tokom markiranja radioaktivnim timidinom bile u S fazi, izlučilo srebro. Nakon bojenja se brojanjem pod mikroskopom odredi indeks markiranja LI (labeling index kao

$$LI = \frac{\text{broj stanica sa srebrom}}{\text{sveukupni broj stanica}}$$

I konačno, T_p se izračuna kao

$$T_p = 0,8 \frac{T_s}{LI}$$

gdje je T_s srednje vrijeme trajanja S faze. U novije vrijeme se LI može odrediti znatno brže, ali i netočnije, pomoću flow-citometra. U tabeli 1 pri-

kazane su karakteristične vrijednosti LI za neke vrste tumora i iz njih izračunate vrijednosti T_p .

Tip tumora Tumor type	LI (%)	T_p (dani/ /days)
Hodgkin Hodgkin's disease	20	3
NHL »high grade«	20	3
NHL »low grade«	1,5	40
Mielom Myeloma	2,8	22
Mokraćni mjehur, ca gr. I Urinary bladder, ca st.	4	15
	II	7
	III	22
Mikrocelularni ca pluća Small-cell lung ca	16	4
Glava i vrat Head and neck	15	4
Cervix ca Cervical ca	15	4
Kolorektalni ca Colorectal ca	16	4
Dojka, ca: atipija jezgara Breast ca: nuclear atypia		
— minimalna minimum	1,2	50
— srednja medium	3,5	17
— jaka large	8	8
Astroцитom gr. II Astrocytoma st.	1	60
	III	5,3
Glioblastom Glioblastoma	10	6

Tabela 1 — Potencijalno reduplikacijsko vrijeme T_p za neke tipove humanih tumora (Kummermehr i Trott 1985). Pretpostavljeno je, da S-faza traje 18 sati.

Table 1 — Potential doubling time T_p for some types of human tumors (Kummermehr and Trott 1985). The duration of S-phase is presumed to be 18 hours.

Podaci slični onima u tabeli 1, za T_p , dobiveni su i na osnovi analize rezultata radioterapije tumora kojih je izlječenje krajnje osjetljivo na potpuno uništenje klonogene frakcije stanica. Naime, ako se prolongira radioterapija — bilo zbog manje dnevne frakcije bilo zbog pauze kod »split course« metode — treba povisiti i cjelokupnu tumorsku dozu da bi se postigla neumanjena vjerojatnost izlječenja. Tako npr. prema Budihni et al. (1980) (5) kod »split course« terapije glottisa i supraglottisa sveukupna doza od 60 Gy, dana konvencionalno u 30 frakcije tokom 40 dana, mora se povećati na približno 75 Gy tokom 70-tak dana zajedno s trojrednom pauzom. Iz razlike sveukupne doze,

$\Delta D = 75 - 60 = 15$ Gy, i vremena trajanja dvaju režima zračenja, $\Delta T = 70 - 40 = 30$ dana, može se izračunati koliko je potrebno povećati dozu po danu produžetka radioterapije

$$\frac{\Delta T}{\Delta I} = \frac{15}{30} = 0,5 \text{ Gy/dan}$$

i otuda i reduplikacijsko vrijeme (doubling time), $DT \approx 4$ dana, klonogene frakcije tj. proliferirajuće frakcije tumorskih stanica (vidi primjer 5). Tako procijenjena vrijednost DT vrlo je bliska vrijednosti T_p istovrsnog tumora (vidi tabelu 1). Otuda se može zaključiti da je riječ o istom parametru, pa se stoga laboratorijski određeni T_p može, umjesto DT , primijeniti pri korekciji doze za prolongiranje radioterapije.

$DT > T_c$, tj. reduplikacijsko vrijeme klonogene frakcije je dulje od trajanja staničnog ciklusa jer se dio klonogenih stanica diferencira i ne sudjeluje više u proliferaciji. Smatra se da je DT , pa tako i T_p , parametar koji adekvatno reprezentira maksimalni regenerativni potencijal nekog tumora.

Postavlja se pitanje da li zračenje utječe na duljinu DT klonogene frakcije. Zračenje, naime, u jednu ruku, uzrokuje odgodu dobe koja traje približno 10% T_c po 1 Gy tumorske doze (Denekamp, 1988) (2), a u drugu ruku može izazvati ubranu repopulaciju tumorskih stanica (Withers et al., 1988 a, b, c) (6, 7, 8). Budući da su pokusi pokazali da se vrijednost T_p prije i poslije početka radioterapije ne razlikuju značajno, pretpostavlja se da odgoda diobe vjerojatno biva kompenzirana ubranom repopulacijom. Stoga se, u prvog aproksimaciji, može smatrati da klonogena frakcija tumorskih stanica tokom radioterapije proliferira nepromijenjenom brzinom, jednakom onoj prije početka zračenja.

Sluznica, kožni epitel i koštana srž imaju sposobnost brze regeneracije. Repopulacija u tih tkiva počinje tek poslije stanovitog vremena latencije. Naime, letalno ozračena stanica propada tek kad dospije vrijeme diobe. Duljina vremena latencije ovisi o proliferacijskoj kinetici prije zračenja, o trajanju odgode diobe i o stupnju oštećenja stanica. Tkiva poput ovih rano reagiraju na zračenje i njihova je repopulacija vrlo brza. Laboratorijski se T_p tih tkiva teško može odrediti. Međutim, brzina repopulacije, npr. sluzokože ustiju, može se odrediti slično kao i u tumora, u dodatnoj dozi po dodatnom danu prolongiranja terapije. Naime, usporede se doze zračenja dvaju režima različitog trajanja, koji daju isti učinak na sluzokožu. Npr. Wang (1987) (9) zapaža da 34 Gy danih u vremenu od 11 dana, frakcijama od po 2 Gy, dvije frakcije dnevno, daje isti stupanj radiomukozitisa koji nastaje kod

doze od 70 Gy danog konvencionalnim režimom od 47 dana. Proračun dodatne doze za isti efekt daje (Withers, 1988 a, b, c) (6, 7, 8)

$$\frac{\Delta D}{\Delta I} = \frac{70-34}{47-11} = \frac{36}{36} = 1 \text{ Gy/dan}$$

To je znatno više nego što smo procijenili za repopulaciju tumora vrata i glave ($\approx 0,5$ Gy/dan), što ukazuje na mogućnost da je repopulacija sluznice znatno brža od one prosječnog karcinoma vrata i glave (pod pretpostavkom da je parametar α isti kako za tumor tako i za sluznicu, vidi primjer 5).

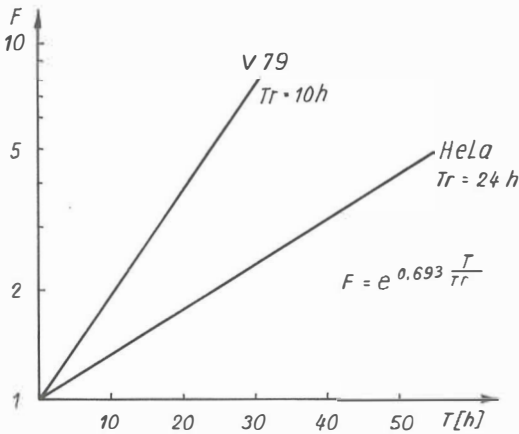
Nasuprot tome dermis, pluća, bubrezi i jetra su sastavljeni od stanica koje imaju dugu životnu dob, pa su na prvi pogled rezistentni na zračenje. Međutim, i njihove stanice propadaju, ali tek kad pristigne vrijeme diobe koje je, dakako, udaljenije. Neke stanice, također, ne ginu kod prve diobe, već poslije nekoliko njih. No, čim je doza veća, tim će biti manje dioba, pa će se utoliko ranije manifestirati oštećenje. Oštećenje se znade manifestirati poslije niza mjeseci i godina, pa je stoga, pri planiranju radioterapije, potrebno voditi računa o toleranciji ovih tkiva s obzirom na kasne efekte.

Linearno-kvadratični model krivulje preživljenja stanica. U celularnoj radiobiologiji najviše se eksperimentira umjetno izdvojenim sojevima stanica. Njima se jednostavno ostvaruju brojni radiobiološki pokusi. Lako ih je razdvojiti u pojedinačne, uzgajati u hranljivoj suspenziji i nasađivati u plastične petrijevke. Stanice u hranljivoj suspenziji potonu i zalijepe se za dno petrijevke. Ako ih inkubiramo u povoljnim uvjetima, u termostatu na 37 °C, stanice će se, nakon kraćeg zastoja zbog šoka presađivanja, dijeliti i oko svake od njih stvorit će se kolonija. Na kraju će se kolonije spojiti i stanice će prekriti cijelo dno petrijevke. Nakon početne »lag faze« mirovanja, broj stanica će eksponencijalno rasti. To znači da će se u jednakim vremenskim razmacima — T_r — njihov broj reduplicirati (slika 2). Faktor umnažanja broja stanica je:

$$F = e^{\ln 2 \cdot (T/T_r)} \quad (1)$$

gdje je $\ln 2 = 0,693$, a T_r vrijeme reduplikacije ili udvostručenja (doubling time). Najčešće se eksperimentira V 79 i HeLa stanicama s vremenima reduplikacije T_r ($V 79$) = 10 h i T_r (HeLa) = 24 h.

Pokusi preživljenja u opisanom eksperimentalnom sustavu vrše se ozračivanjem stanica neposredno nakon nasađivanja stanica i njihova priljepljivanja za dno petrijevke. Stanice se, prema potrebi, nasađuju gušće ili rjeđe, a stanovit broj uzoraka, tzv. kontrola, ostaje nezračena. Nakon zračenja uzorci se inkubiraju u termostatu 5—10 dana da bi oko svake preživjele sta-



Slika 2 — Rast broja stanica. Nakon kraćeg zastoja broj stanica eksponencijalno raste.
Fig. 2 — The cell number growth. After a short delay the number of cells increases exponentially.

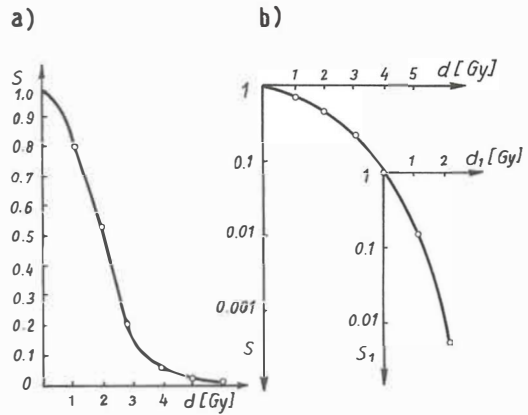
nice izrasla prostim okom vidljiva kolonija. Kolonije se oboje i prebroje. Svaka kolonija, dakako, reprezentira jednu preživjelu stanicu. Preživljanje $S \leq 1$ se definira kao kvocijent broja kolonija izraslih u zračenju, odnosno, nezračenju, kontrolnom uzorku. S je, dakle, faktor smanjenja broja stanica zbog letalnog učinka zračenja. Nanesemo li rezultate pokusa, u kojem smo razne uzorke ozračili raznim dozama, u koordinatni sustav (d, S), gdje je d — akutno dana doza, a S — preživljenje, dobit ćemo karakterističnu sigmoidalnu krivulju (slika 3a). Pokazalo se da je za prikazivanje rezultata većine radiobioloških pokusa najprikladniji tzv. linearno-kvadratični — LQ-model krivulje preživljenja dan funkcijom

$$S = e^{-(\alpha d + \beta d^2)} \quad (2)$$

gdje je $e = 2,713$, a α i β parametri karakteristični za određenu vrstu ili soj stanica. Naziv »LQ-model« dobio je po eksponentu $\alpha d + \beta d^2$ u kojem je prvi član linearan a drugi kvadratičan po d .

U radiobiološkim pokusima može se ići i do preživljenja od $S = 0,0001$, što je na prikazanom grafikonu teško očitati. Stoga se krivulja preživljenja prikazuje u tzv. lin-log sustavu (slika 3b), gdje isti pomak niz os ordinatu predstavlja uvijek isti faktor smanjenja preživljenja. Na ordinati se najistaknutije označuju preživljenja uvijek za po 10-puta manja. U tom sustavu nam LQ-model za krivulju preživljenja daje odsječak parabole (kosi hitac prema bolje) i svaki dio krivulje ispod određene razine S se može promatrati kao potpuno samostalna krivulja preživljenja u novom koordinatnom sustavu (d_1, S_1), transliranom niz krivulju. Sve strmiji i strmiji početni nagib krivulje

ukazuje da prethodno već primljena doza zračenja senzibilizira stanice na dalje dodavano zračenje.



Slika 3 — Krivulja preživljenja a) u lin-lin i b) u lin-log koordinatnom sustavu.
Fig. 3 — The survival curve in a) lin-lin and b) lin-log system of coordinates.

Grafički smisao parametra α i β prikazan je na slici 4. Parametar α odgovoran je za početnu strminu krivulje preživljenja, a parametar β za brzinu uvećanja strmine. Ako je $\alpha \neq 0$ i $\beta = 0$, tada bi se krivulja preživljenja svela na

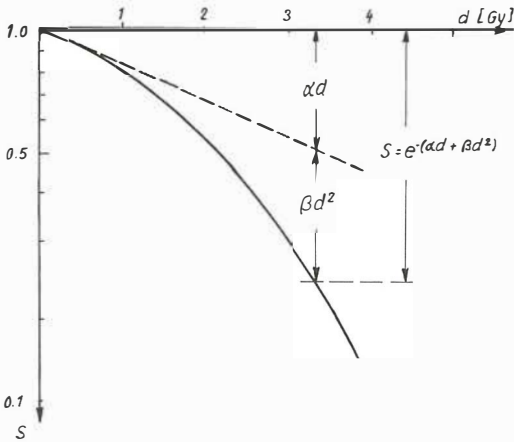
$$S = e^{-\alpha d}$$

i to je u lin-log sustavu pravac (slika 5a). Takvu krivulju preživljenja daju neutroni i teške čestice — tzv. gustoionizirajuće zračenje. Ako je $\alpha = 0$ i $\beta \neq 0$ tada je

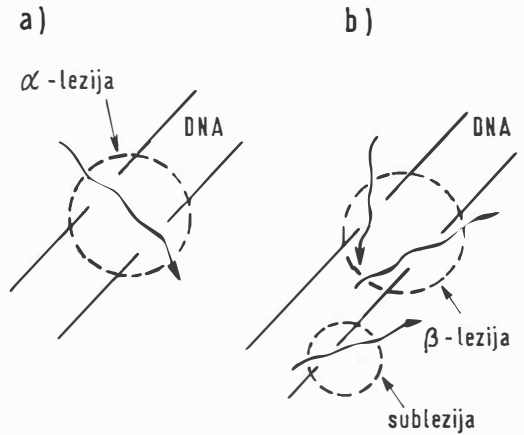
$$S = e^{-\beta d^2}$$

(vidi sliku 5b). Tada krivulja preživljenja nema početne strmine, ali se sa sve većom dozom sve jače ustrmljuje. Primjer s $\alpha = 0$ ima čisto akademski značaj jer početne strmine imamo u svih tipova zračenja, a rijetko ionizirajuća zračenja (X, γ, e^-) daju krivulje preživljenja poput one na slici 4.

LQ-model krivulje preživljenja proizašao je iz teorije o dualnom djelovanju zračenja (10, 11). Prema njoj susjedan lom oba lanca DNA je letalna, neoporavljiva ozljeda — zvat ćemo je lezija, dok je lom samo jednog lanca — zvat ćemo je sublezija — oporavljiva ozljeda, budući da je nasuprotni lanac sačuvan kao kalup za ugradnju komplementarnih nukleotida. Lezije mogu nastati na dva načina. Prvi način je tzv. jednodogađajna ili α -lezija (slika 6a), u kojoj ionizirajuća čestica prolazi blizu DNA i odjed-

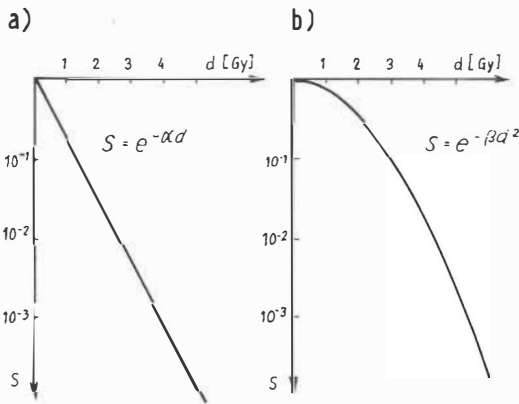


Slika 4 — Interpretacija uloge parametra α i β .
Fig. 4 — Interpretation of the role of parameters α and β .



Slika 6 — Ionizirajuće čestice mogu uzrokovati a) α -lezije i b) β -lezije iz dviju sublezija.

Fig. 6 — Ionizing particles may cause a) α -lesions and b) β -lesions from two sublesions.



Slika 5 — Parametar α odgovoran je za eksponencijalan oblik, a parametar β za paraboličan oblik krivulje preživljenja.

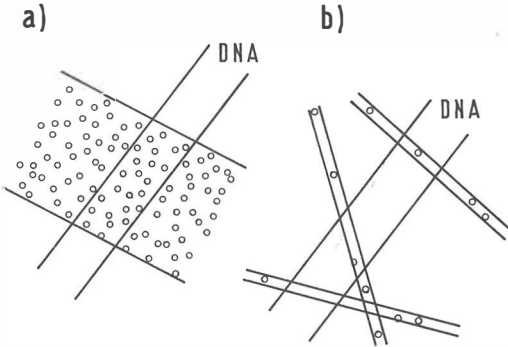
Fig. 5 — Parameters α and β are responsible for a) the exponential and b) the parabolic shape of the survival curve, respectively.

nom prekine oba lanca DNA na približno nasuprotnim lokacijama. Drugi način je tzv. dvodogađajna ili β -lezija (slika 6b), do koje dolazi u dva koraka. Najprije ionizantna čestica uzrokuje subleziju. Ako se u idućih nekoliko sati ne dogodi lom na lancu nasuprot subleziji, ona će se oporaviti. Razumije se da u svakom trenutku zračenja ima ogroman broj sublezija. Definiramo vrijeme poluoporavka sublezije $t_{1/2}$, kao vremenski period u kojem će se polovica sublezija oporaviti ako ne zračimo dalje. Za većinu stanica o kojima će ovdje biti riječ $t_{1/2} = 0,5 - 2$ h, što

znači da će se 87,5% sublezija oporaviti za $3t_{1/2} = 1,5 - 6$ H. Ako, međutim nastavimo zračiti, postoji znatna vjerojatnost da će za nastavit broj sublezija lom nastati i na nasuprotnoj lokaciji i time subleziju unaprijediti u β -leziju.

Prema ovoj teoriji veličina parametra α odgovorna je za produkciju α -lezija, a veličina parametra β za produkciju β -lezija. Iz teorije dualnog djelovanja zračenja proizlazi nekoliko važnih zaključaka. Ako se događaju samo α -lezije, krivulja preživljenja bit će čisto eksponencijalna, dakle čisti pravac. Takav slučaj imamo kod neutrona i ostalih gusto ionizirajućih čestica. To se objašnjava time da je širina pojasa ionizacije duž traga čestice širi od udaljenosti lanaca DNA (slika 7a), pa nastaju samo α -lezije, a vjerojatnost nastanka sublezije je gotovo zanemariv. Otuda proizlazi, budući da su sve α -lezije letalne, da preživjele stanice uopće nisu ozlijeđene i ponašaju se kao da zračenja nije bilo. Na to ukazuje i krivulja preživljenja — pravac — koji jednako izgleda iz bilo kojeg koordinatnog sustava transliranog duža nj. Ako, naprotiv, nastaju i β -lezije, dakle i sublezije, onda će u trenutku obustave zračenja postojati tim veći broj sublezija čim je veća doza već dana. Nastavimo li zračiti, tim će i vjerojatnost produkcije β -lezija biti veća. Otud slijedi, što je već rečeno, da prethodno dana doza senzibilizira stanice na daljnje zračenje i da se stoga krivulja preživljenja sve više ustrmljuje i da ima izraženo koljeno. Ali iz koljenastog oblika krivulje preživljenja proizlazi i to da će se sublezije potpuno oporaviti i da će preživjele stanice nakon nekoliko sati pauze reagirati na daljnje zračenje kao da prije nisu

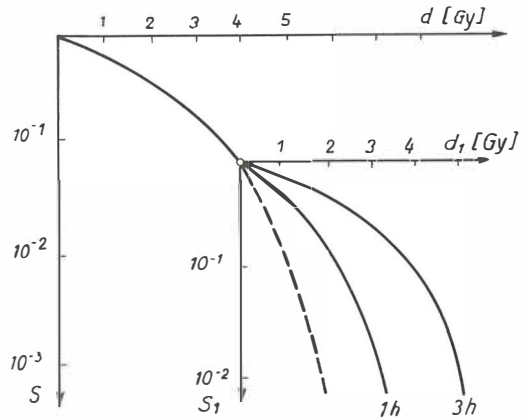
zračene. Koljeno ili parabolični oblik krivulje preživljenja karakterističan je za kvalitete zračenja u radioterapiji tj. za rijetko ionizirajuća zračenja.



Slika 7 — Razlika između a) gustoionizirajućeg i b) rijetkoionizirajućeg zračenja.

Fig. 7 — The difference between a) the densely ionizing radiation and b) the sparsley ionizing radiation.

Eksperimentalno se oporavak staničnih sublezija može registrirati na slijedeći način. Predozračimo sve uzorke npr. s 4 Gy. Time smo na krivulji preživljenja (slika 8) stigli do točke označene kružićem. Ako bismo daljnju dozu dali odmah, dobili bismo preživljenja prema sve strmijoj krivulji, zbog prisustva brojnih sublezija. Ako, naprotiv, ne zračimo stanice u slijedeća 2—3 h i dopustimo oporavak sublezija, preživjele stanice ponašat će se kao da ranije nisu zračene i preživljenja će slijediti krivulju s obnovljenim koljenom, poput one u nezračenim stanicama. Prisustvo koljena na krivulji preživljenja i sposobnost njegova obnavljanja iskazuje se u radiobiološkoj terminologiji kao »sposobnost stanica da akumuliraju i da repariraju subletalna oštećenja«. Termin »subletalno oštećenje« označava se s SLD, a njegova reparacija, zvana i Elkindova, kraticom SLDR. Kada je riječ o tkivima susrećemo se i s nazivom »brza reparacija« za razliku od »spore reparacije«, koja je povezana s reparatornom repopulacijom tkivnih stanica nakon zračenja, radi nadoknade uništenih. Zbog SLDR moramo razlikovati dva načina doziranja zračenja. Akutni način, u kojem je doza dana u vremenu $t \ll t_{1/2}$, pa se stanice ne dospiju reparirati za vrijeme trajanja zračenja. Drugi način je protrahirano doziranje, gdje je trajanje zračenja $t \approx t_{1/2}$. U takvim okolnostima efekt zračenja će biti manji zbog djelomične SLDR.



Slika 8 — Elkindova reparacija ili reparacija subletalnih oštećenja (SLDR).

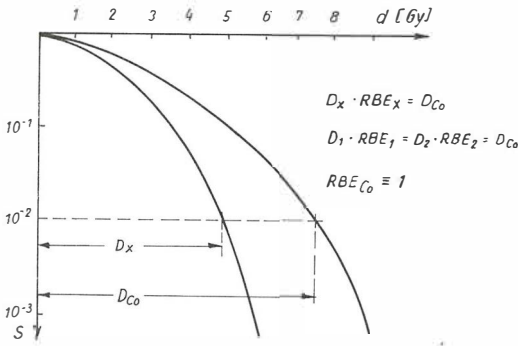
Fig. 8 — Elkind repair or the repair of sublethal damage.

Za sva rijetkoionizirajuća zračenja krivulja preživljenja ima izraženo koljeno, ali se vrijednosti parametara α i β , tj. oblik krivulje preživljenja može mijenjati. Za sve mekše X-zrake krivulja preživljenja je sve strmija ali ne gubi koljeno. To se tumači time (slika 7b) da se gustoća ionizacija duž traga, doduše, povećava ali bez proširenja traga. Time se proporcionalno povećava efikasnost produkcije i α -lezija i β -lezija a ne produkcija jedne na račun druge. Pokusi (Bistrović et al. 1986) (12) su pokazali da se krivulja preživljenja mijenja tako da dozu D_x dane kvalitete zračenja X, za dato preživljenje, treba pomnožiti faktorom RBE_x da bi se dobila doza koju treba dati referentnom kvalitetom za isto preživljenje. Kao referentno zračenje obično se uzima ^{60}Co γ -zračenje:

$$D_1 \cdot RBE_1 = D_2 \cdot RBE_2 = D \text{ (} ^{60}\text{Co-}\gamma \text{)} \quad (3)$$

(vidi sliku 9). Vrijednosti izmjerenih RBE dane su u tabeli 2. Pokusi su također pokazali da, za tipove zračenja koje koristimo u radioterapiji, RBE ovisi samo o kvaliteti zračenja a ne i o veličini frakcije. Na taj način se RBE, kao korekcijski faktor, može primijeniti i na sveukupnu danu dozu.

Ekstrapolirana odzivna doza pri potpunom SLDR. Jedan od najsloženijih radiobioloških problema je kako podijeliti sveukupno dano zračenje na male, akutno dane frakcije, pa da se postigne što bolji terapijski efekt na tumor uz što bolju toleranciju zdravog okoliša. U sklopu ovog problema treba odgovoriti i na pitanje, kako usporediti razne režime frakcioniranja glede terapijskog efekta i tolerancije. Pod tolerancijom se podrazumijevaju rani i



Slika 9 — Definicija RBE u odnosu na ⁶⁰Co-γ zračenje kao referentno.

Fig. 9 — Definition of RBE with respect to ⁶⁰Co-γ radiation as reference quality.

Kvaliteta zračenja Radiation quality	RBE
⁶⁰ Co γ-zračenje radiation	1
elektroni 5—40 MeV electrons	1
3—42 MV X-zračenje X-rays	1
200 kV X-zračenje X-rays	1,1
70 kV X-zračenje X-rays	1,2
20 kV X-zračenje X-rays	1,4

Tabela 2 — Vrijednosti RBE za razne kvalitete zračenja
Table 2 — RBE for various qualities of radiation

kasni efekti na zdravo tkivo. Na ovo pitanje pokušao je odgovoriti Ellis pomoću NSD-sustava, temeljenom na dugogodišnjem kliničkom iskustvu. Ellis je vremensku komponentu u NSD-sustavu tumačio »humoralnim efektom«. Barendsen je 80-tih godina predložio novi model zasnovan na LQ-krivulji preživljenja. Glavna teza novog modela jest da u osnovi oštećenja ili inaktivacije nekog tkiva stoji uništenje matičnog soja stanice iz kojeg ono izrasta i da se model tkivnog odziva na zračenje mora izvesti iz odziva pojedinačne stanice na zračenje. Drugim riječima, za svaki efekt odgovoran je status inaktivacije nekog tkiva, odnosno stupanj preživljenja njegovih matičnih stanica. Stoga se model »in vivo« ne može bitno razlikovati od uvjeta »in vitro« i mora se izvesti u skladu s LQ-krivuljom preživljenja, s podacima o reparaciji SLD i o proliferaciji stanica u toku i poslije zračenja. Na taj način, određeni efekt na tumor ili normalno tkivo

svest će se, naprosto, na istu razinu preživljenja stanica tumora ili matičnih stanica tkiva. LQ-krivulja preživljenja dana jednadžbom (1) ostaje, dakle, valjana i za neki tumor ili tkivo, s tim da su α i β karakteristični parametri za tip tumora ili tip tkiva. Jednaki efekt na tumor ili jednaka reakcija tkiva reprezentira se sada jednakom razinom preživljenja tumorskih ili matičnih stanica tkiva. Radi jednostavnosti računanja, efekt se, umjesto preživljenja S nakon akutno dane doze d, predstavlja veličinom $ef = -\ln S$, pa je pomoću jednadžbe (1):

$$ef = -\ln S = \alpha d + \beta d^2 = d(\alpha + \beta d) \quad (4)$$

Ako između frakcija akutno danih doza ima dovoljno vremena da se stanice potpuno oporave od subletalnog oštećenja, koljeno na krivulji preživljenja će se potpuno oporaviti. Najčešće je riječ o pauzi od 24 h, što je više nego dovoljno za potpuni oporavak. Pod uvjetima da je učinak proliferacije zanemariv, efekt ef bit će čisto aditivna veličina. Damo li N frakcija (slika 10), sveukupni efekt Ef će biti

$$Ef = N \cdot ef = N \cdot d(\alpha + \beta d) \quad (5)$$

Pomoću ove veličine definira se ekstrapolirana odzivna doza ERD (extrapolated response dose)

$$ERD = \frac{Ef}{\alpha} = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) = D \cdot RE \quad (6)$$

gdje je $D = Nd$, kao mjera sveukupnog radijacijskog efekta na tkivo ili tumor. ERD se jedino za faktor α razlikuje od logaritma sveukupnog preživljenja. Veličina

$$RE = 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} > 1 \quad (7)$$

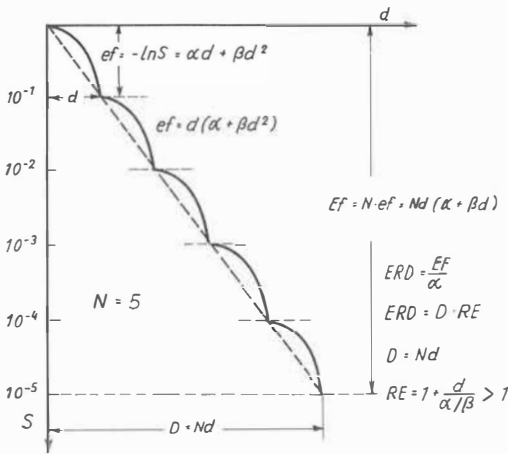
se zove relativna efikasnost (relative efficiency) i mjera je djelotvornosti sveukupne doze D u odnosu na sveukupni efekt. Vidimo da je RE ovisna o veličini pojedine frakcije i parametra α/β, koji ima karakteristične vrijednosti za razne tipove tumora, rane i kasne kožne efekte itd. Vrijednosti prikazane u tabeli 3 dane su na osnovi podataka u literaturi i treba ih uzeti s dozom rezerve.

Na slici 11 prikazana je razlika dviju krivulja preživljenja, jedne za kasne efekte $\alpha/\beta = 2,5$ Gy i druge za rane efekte $\alpha/\beta = 10$ Gy. Vidimo da je koljeno izraženije za kasne efekte što ukazuje na veću sposobnost reparacije subletalnog oštećenja, dok je u tumora i za rane efekte ta sposobnost umanjena.

Ako dva režima zračenja daju isti efekt tj. istu razinu preživljenja, to će značiti da je $ERD_1 = ERD_2 \equiv ERD$, gdje se indeksi odnose na dva razna režima. Na osnovi jednadžbi (6) i (7) je

$$D_1 \cdot RE_1 = D_2 \cdot RE_2 \equiv ERD \quad (8)$$

Ako, dakle, pomoću prvog režima izračunamo $ERD = D_1 \cdot RE_1$, moći ćemo izračunati sve-



Slika 10 — Definicija ERD (ekstrapolirana odzivna doza).

Fig. 10 — Definition of ERD (extrapolated response dose).

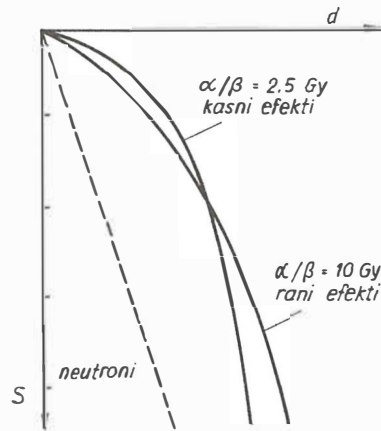
Tkiva Tissue	α/β (Gy)
ranoodzivna early-responding	
— tumor	10—20
— epiderm skin	10
— sluznica crijeva intestinal mucosa	8
— testis	12
— koštana srž bone marrow	10
kasnoodzivna late-responding	
— medula spinal cord	3
— bubreg kidney	3
— pluća lung	4
— jetra liver	3
— potkožno tkivo subcutaneous tissue	4

Tabela 3 — Orijentacijske procjene parametra α/β za raznovrsna ranoodzivna i kasnoodzivna tkiva

Table 3 — Rough estimates of parameter α/β for various early — and late-responding tissues

ukupnu dozu D_2 za drugi, izoeftkni režim, ako znamo veličinu pojedinačne frakcije d_2 :

$$D_2 = \frac{ERD}{RE_2}, \text{ gdje je } RE_2 = 1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta}$$



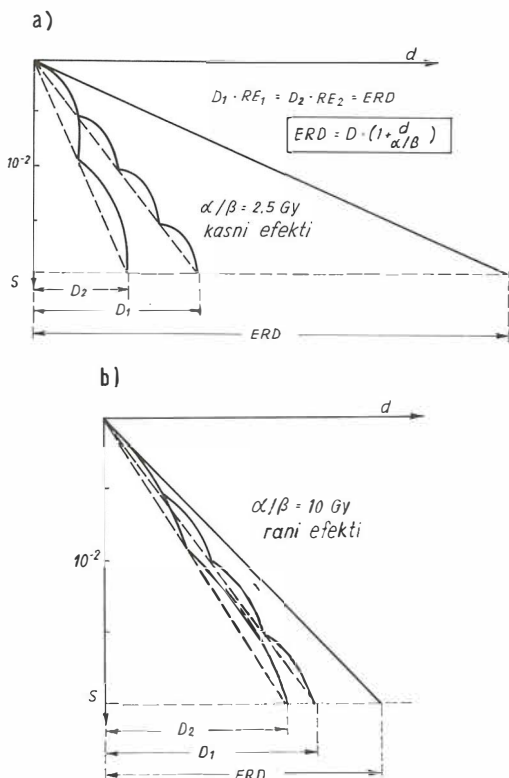
Slika 11 — Razlika krivulja preživljenja u kasnoodzivnih ($\alpha/\beta = 2,5\text{Gy}$) o ranoodzivnih ($\alpha/\beta = 10\text{Gy}$) stanica. Crtkanom linijom prikazana je zajednička krivulja preživljenja za neutrone.

Fig. 11 — Difference between the survival curves of late responding ($\alpha/\beta = 2,5\text{Gy}$) and early responding ($\alpha/\beta = 10\text{Gy}$) cells. The dotted straight line represents the common survival curve for neutrons.

Usporedbom jednadžbe (3) i (8) vidimo da bezdimenzionalna veličina RE ima sličnosti s RBE. Produkt $D \cdot RE$ daje ERD, izoeftknu dozu danu »referentnim režimom zračenja«. Referentni režim, je, zapravo, onaj za koji je $RE = 1$, a to je, kad veličina pojedine frakcije postaje beskrajno malenom tj. $d \rightarrow 0$. »Referentni režim« je, dakle, idealizirano ekvivalentna doza dana beskrajno malim frakcijama ili protrahirano, s vrlo malom jakošću doze i to uz pretpostavku da nema proliferacije. Na slikama 12a i 12b objašnjen je ERD kao izoeftkna doza dobivena ekstrapolacijom tangente na početni dio krivulje preživljenja i to a: za rane efekte i tumore i b: za kasne efekte. Tangenta je, ustvari, superpozicija beskrajno malih dijelova početnog dijela krivulje. Na slikama se također može vidjeti, kako ista promjena frakcioniranja uzrokuje drastične promjene u odnosu na kasni odziv, a neznatne glede ranog odziva i tumora.

Općenito uzevši, dva su važna preduvjeta valjanosti ERD-modela. Prvi je bio — dovoljna velika udaljenost frakcija radi dovršenja SLDR — i drugi — da nema proliferacije stanica. Pod gornjim uvjetima ERD-model je neovisan o vremenu i promjena režima ovisi jedino o — d — veličini pojedine frakcije. Proliferaciju, dakako, nije moguće zaustaviti, pa se, bez korekcije, ovaj model smije koristiti samo tako da sveukupno trajanje terapije u dva režima ostane približno nepromijenjeno. U daljnjem tekstu bit će pokazano kako

se u računici mogu uključiti reparacija i proliferacija.



Slika 12 — Odnos RE i ERD u a) kasnoodzivnih i b) u ranoodzivnih stanica.

Fig. 12 — The relationship between RE and ERD for a) late and b) early responding cells.

Primjer 1

Izračunaj ERD za režim 30F x 2 Gy bez korekcije na proliferaciju i to za a) kasne efekte (alpha/beta = 2 Gy) b) rane efekte (alpha/beta = 10 Gy) i c) efekt na tumor (alpha/beta = 10 Gy).

Rješenje:

a) kasni efekte $RE = (1 + \frac{d}{\alpha/\beta}) = 1 + \frac{2}{3} = 1,67$

$ERD = D \cdot RE = 30 \cdot 2 \text{ Gy} \cdot 1,67 = 100 \text{ Gy}$

b) rani efekte $RE = 1 + \frac{2}{10} = 1,2$

$ERD = 60 \text{ Gy} \cdot 1,2 = 72 \text{ Gy}$

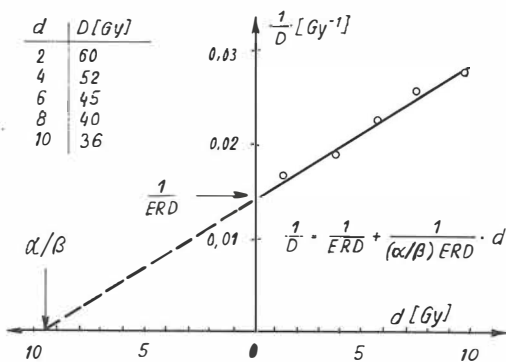
c) efekt na tumor $ERD = 72 \text{ Gy}$

Za one koji bi se odlučili samostalno odrediti vrijednost parametra alpha/beta za neki efekt — npr. eritem, induracije, oštećenje uretera, 90%-tna remisija tumora itd. — može se preporučiti slijedeća jednostavna metoda (Fowler 1984) (13).

Pretpostavimo da smo sa pet različitih frakcioniranja, danih u otprilike jednakom vremenskom periodu, postigli isti efekt tj. ERD ima konstantnu vrijednost. Prema Fowleru se jednačba (6) može napisati u obliku

$$\frac{1}{D} = \frac{1}{ERD} + \frac{1}{(\alpha/\beta) ERD} \cdot d$$

Budući da je ERD konstantna, ovisnost 1/D o d je linearna. To znači (slika 13) da u koordinat-



Slika 13 — Određivanje parametra alpha/beta prema Fowleru.

Fig. 13 — Determination of the parameter alpha/beta according to Fowler.

nom sustavu (d, 1/D) kroz dane točke mora proći pravac. Može se pokazati da je tada odsječak na osi d upravo traženi parametar -alpha/beta, a da je odsječak na osi 1/D zapravo -1/ERD.

Ekstrapolirana odzivna doza pri nepotpunom SLDR i pri ubrzanom rastu tumora. Kada vremenska perioda t između frakcije postane reda veličine t approx t1/2 ili ako se zrači protrahirano, stanice između frakcija ili u toku zračenja ne uspijevaju se reparirati od subletalnog oštećenja, pa u računici treba uključiti i stupanj neizvršene reparacije. Osnovna jednačba (6):

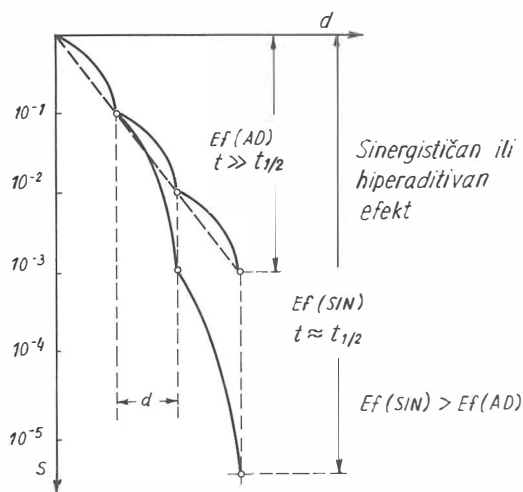
$ERD = D \cdot RE$

ostaje punovaljana s tim da je za ubrzano frakcioniranje (Dale 1986) (14) (slika 14):

$$RE = 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \cdot \frac{1}{N} \cdot \frac{N(1-k^2) - 2k(1-k^N)}{(1-k)^2} \quad (9)$$

gdje je $k = e^{-\mu t}$, a t — razmak među frakcijama, dok su vrijednosti za $\mu = (\ln 2)/t_{1/2}$ dane u tabeli 4.

U uvjetima nepotpune SLDR važno je voditi računa o tom da ERD nije više aditivan, pa ga upravo stoga treba računati gornjim izrazima. Međutim, ako je između više subrežima s nepot-



$$ERD = D \cdot RE$$

$$RE = 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \times \frac{1}{N} \times \frac{N(1-k^2) - 2k(1-k^N)}{(1-k)^2}$$

$$k = e^{-0,693 \frac{t}{t_{1/2}}}$$

$$ERD_5 = ERD_1 + ERD_2 + \dots$$

Slika 14 — Frakcioniranje u vremenskim intervalima od $t \approx t_{1/2}$ uzrokuje više nego aditivni efekt. Parcijalni ERD_i neaditivnih subfrakcioniranja su aditivni ako je u međuvremenu dovršena reparacija SLD.

Fig. 14 — Fractionation with time intervals $t \approx T_{1/2}$ causes more than an additive effect. partial ERD_i of non additive fractionations are additive if there is sufficient time between them for a complete sld repair.

Efekt, tkivo Effect, tissue	$t_{1/2}$ (h)	μ (h^{-1}) = $\frac{0,693}{t_{1/2}}$
rani efekti early effects	0,5	1,39
kasni efekti late effects	1,5	0,46
epiderm skin	2,17	0,32

Tabela 4 — Orijentacijske procjene parametara $t_{1/2}$ i μ
Table 4 — Rough estimates of parameters $t_{1/2}$ and μ

punim SLDR proteklo dovoljno vremena za potpunu SLDR, tada je ERD cjelokupnog režima jednak zbroju

$$ERD = ERD_1 + ERD_2 + \text{itd.}$$

parcijalnih ERD_i subrežima iz kojih je sastavljen.

Bliskost frakcija u ubrzanom frakcioniranju uvjetuje da je RE veći nego što bi bio aditivni RE u udaljenih frakcija, što znači da zbijanjem frakcija sveukupno dozu moramo smanjivati.

Primjer 2 (hiperfrakcioniranje)

Plan zračenja je 30F × 2 Gy, jedna frakcija dnevno. Da bi efekt na tumor bio veći, uz istu izloženost riziku kasnih reakcija i uz isto sveukupno trajanje, davat će se dnevno po dvije frakcije s 4 h pauze između njih. Kolika će biti pojedina frakcija d i sveukupna doza? ($\alpha/\beta = 3$ Gy, $\mu = 0,46$ h⁻¹)

Rješenje:

$$ERD = D_1 \cdot RE_1 = 60 \cdot (1 + 2/3) = 100 \text{ Gy}$$

a) bez uračunavanja reparacije: $D_2 \cdot RE_2 = ERD$; $60 \cdot d \cdot (1 + d/3) = 100$; rješenje ove kvadratne jednadžbe je $d = 1,19$ Gy; $D_2 = 60 \cdot d = 60 \cdot 1,19 = 71,6$ Gy.

b) s uračunavanjem reparacije: $t = 4$ h, pa dobivamo $k = e^{-\mu t} = e^{-0,46 \cdot 4} = 0,16$; s pomoću jednadžbe (9) i $N = 2$ možemo izračunati RE_{2F} za dvije bliske frakcije:

$$RE_{2F} = 1 + \frac{d}{3} \cdot \frac{1 - 0,16^2 - 0,16(1 - 0,16^2)}{(1 - 0,16)^2} =$$

$$= 1 + \frac{d}{3} \cdot 1,16$$

$ERD_{2F} = 2d \cdot RE_{2F}$; budući daje dulja pauza (20 h) dovoljno duga za potpunu reparaciju, ERD_{2F} se može smatrati aditivnim: $30 ERD_{2F} = ERD$; otuda se dobiva jednadžba $30 \cdot 2d \cdot (1 + \frac{d}{3} \cdot 1,16) = 100$; rješenje ove kvadratne jednadžbe je $d = 1,15$ Gy; sveukupna doza $D = 60d = 69$ Gy.

Protrahirano zračenje, tj. ono koje se daje kontinuirano sa konstantnom jakošću doze tokom određenog vremenskog intervala, treba u jednu ruku shvatiti kao frakcionirano s vrlo malim frakcijama, a u drugu ruku s vrlo kratkim vremenskim intervalima između frakcija. Pri tom količina α -lezija ne ovisi o jakosti doze već samo o sveukupnoj dozi. Naprotiv, pri nastanku β -lezija djeluju dva antagonistička činitelja koji ovise o jakosti doze, a to je s jedne strane produkcija sublezija — SLD — a s druge strane njihov oporavak SLDR. Čim je jakost doze veća tim manje dolazi do izražaja SLDR i efekt je sve sličniji jednokratno danoj dozi. S druge strane, čim je jakost doze manja, sve vidnije djeluje SLDR i sveukupno dana doza postaje sve bliskija ERD. Za protrahirano zračenje s konstantnom jakošću doze koristi se izraz (Dale 1985) (15):

$$RE = 1 + \frac{2R}{\alpha/\beta} \cdot \frac{1}{\mu} \left[1 - \frac{1}{\mu T} (1 - e^{-\mu T}) \right] \quad (10)$$

gdje je R [Gy h⁻¹] - jakost doze i T [h] — vrijeme trajanja terapije. Izraz (10) se za $10 \text{ h} \leq T \leq 100 \text{ h}$ pojednostavnjuju u

$$RE = 1 + \frac{2R}{\alpha/\beta} \cdot \frac{1}{\mu} \left(1 - \frac{1}{\mu T}\right) \quad (10a)$$

a za $T > 100$ h u

$$RE = 1 + \frac{2R}{\alpha/\beta} \cdot \frac{1}{\mu} \quad (10b)$$

Primjer 3

Odredi ERD za protrahirano zračenje od 60 Gy dano u vremenu od 168 h, dakle jakošću doze od $R = 60/168 = 0,36 \text{ Gy h}^{-1}$. Kolika su vremena za isti ERD kod jakosti doza $R = 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9$ i 1 Gy h^{-1} ($\alpha/\beta = 4 \text{ Gy}$, $\mu = 0,46 \text{ h}^{-1}$).

Rješenje:

Pomoću formule (10b)

$$RE = 1 + \frac{0,36}{4} \cdot \frac{1}{0,46} = 1,391;$$

$$ERD = 60 \cdot 1,391 = 83,5 \text{ Gy};$$

pomoću iste formule imamo

$$\frac{ERD}{1 + \frac{2R}{\alpha/\beta} \cdot \frac{1}{\mu}} = D = RT, \text{ i otuda}$$

$$T = \frac{83,5}{R(1 + 1,08696 R)}$$

izračunata vremena za dane jakosti doza prikazana su u tablici 5 u drugom stupcu, a u trećem

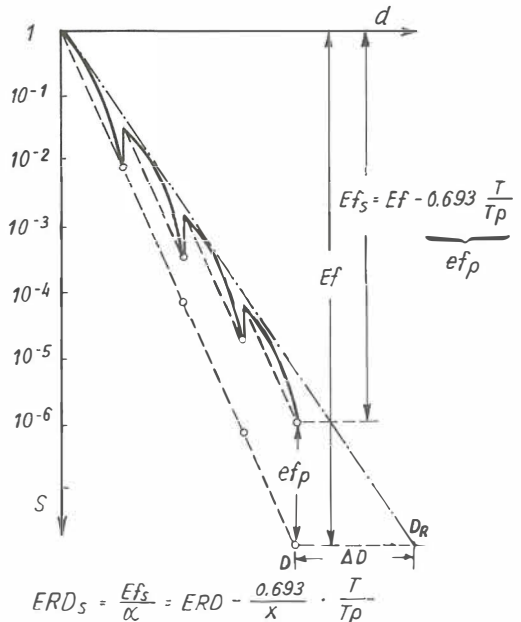
Jakost doze Dose rate $R \text{ (Gy h}^{-1}\text{)}$	Trajanje zračenja Exposure to irradiation prema LQ modelu by LQ model $T \text{ (h}^{-1}\text{)}$	Trajanje zračenja Exposure to irradiation prema Ellisu by Ellis $T \text{ (h}^{-1}\text{)}$
0,5	108,1	108
0,6	84,2	83,2
0,7	67,7	67
0,8	55,8	55
0,9	46,9	47
1,0	40,0	40

Tabela 5 — Vremena ekspozicije za postizanje istog efekta kod različitih jakosti doza, izračunate prema LQ-modelu i pomoću Ellisovih podataka

Table 5 — Exposure times for obtaining equivalent effects at various dose rates, as calculated according to LQ model or data given by Ellis

su vrijednosti koje bi se dobile primjenom Ellisovih tablica (osobno saopćenje) sastavljenih na osnovi dugogodišnje kliničke prakse; iz ovog primjera vidi se iznenađujuće dobro podudaranje kliničkog iskustva s LQ-modelom; vrijednost od $\alpha/\beta = 4 \text{ Gy}$ upućuje na to da se ekvivalencija odnosi na kasne efekte u potkožnom tkivu.

I ranije je bilo uočeno da se produžavanjem trajanja radioterapije efekat smanjuje i da se sveukupna doza mora povećati, želi li se postići isti učinak. Riječ je o tzv. »poštednom efektu«, koji je očito povezan s izvjesnim reparatormim mehanizmima u stanicama i tkivu. Kao što smo vidjeli, za kratke vremenske razmake od nekoliko sati, kao što je udaljenost među frakcijama, presudan je činitelj stanični SLDR ili tzv. brza reparacija. Kako su vremenski razmaci među frakcijama sve dulji, stanice se sve više repariraju i treba primijeniti sve veću dozu da se inaktiviraju. Za vremenske intervale pak reda veličine tjedana, kao što je to trajanje terapije, na scenu stupa tzv. spora reparacija povezana s repopulacijom stanica oštećenog tkiva ili tumora. Proliferacija i repopulacija stanica tumora karakterizirana je potencijalnim reduplikacijskim vremenom T_p (tablica 1) definiranom kao vrijeme u kojem se diobom producira još onoliko stanica koliko je vitalnih trenutno u tumoru. Poznavanje T_p tumora omogućuje da se ERD modificira na slijedeći način. Budući da se broj stanica prema jednadžbi (1) umnožava za faktor F, adekvatni proliferacijski efekt će biti



Slika 15 — Korekcija ERD-a na proliferaciju tumorskih stanica. Treba dodati dozu $\Delta D = D_R - D$ da bi se postigao isti efekt, zbog repopulacije.

Fig. 15 — Correction of ERD for the proliferation of tumor cells. A supplementary dose $\Delta D = D_R - D$ is necessary for obtaining the same effect due to proliferation.

$$ef_p = \ln F = -(\ln 2) \cdot \frac{T}{T_p}$$

a sveukupni efekt korigiran za proliferaciju će prema jednadžbi (5) biti (slika 15)

$$Ef_p = N \cdot ef + ef_p$$

Otuda je, nakon dijeljenja s α , korigirani ERD_p :

$$ERD_p = \frac{Ef_p}{\alpha} = ERD - \frac{0,693}{\alpha} \cdot \frac{T}{T_p} \quad (11)$$

Ako se, dakle, poznaju α i T_p , moguće je uračunati korekciju na proliferaciju. Proliferacija, kao što vidimo, umanjuje sveukupni efekt na tumor, pa je ovo svojevrsna reparacija tumorske mase. Stoga je potrebna dodatna doza da se poništi efekt uvećanja broja stanica.

Primjer 4 (akcelerirano frakcioniranje)

Procijeniti efekt na tumor kod akceleriranog frakcioniranja od $28F \times 2$ Gy danih u 28 dana, 2 frakcije dnevno vremenski udaljene 8 h (dovoljno za potpuni SLDR), s dvotjednom pauzom. Usporediti s konvencionalnim režimom od $30F \times 2$ Gy u 40 dana. ($\alpha/\beta = 10$ Gy, $\alpha = 0,3$ Gy⁻¹, $T_p = 4$ dana)

Rješenje:

a) konvencionalni režim

$$ERD_p = 72 - \frac{0,693}{0,3} \cdot \frac{40}{4} = 72 - 23,1 = 48,9 \text{ Gy};$$

b) akcelerirani režim: $D = 28 \cdot 2 = 56$ Gy; $RE = 1,2$;
 $ERD = D \cdot RE = 56 \cdot 1,2 = 67,2$ Gy;

$$ERD_p = 67,2 - \frac{0,693}{0,3} \cdot \frac{28}{4} = 67,2 - 16,2 = 51 \text{ Gy};$$

vidimo da je efekt u akceleriranom režimu veći iako je dana manja doza i s istim frakcijama.

Primjer 5

Prema Budihni et al. (1986) (5) kod »split course« terapije glottisa i supraglottisa sveukupna doza od $D_1 = 60$ Gy dana konvencionalno, 30 frakcija tokom $T_1 = 40$ dana, mora se, radi postizanja iste vjerojatnosti izlječenja, povećati na približno $D_2 = 75$ Gy u $T_2 = 70$ dana zajedno s trotjednom pauzom, uz isto frakcioniranje od 2 Gy dnevno. Odrediti T_p tj. DT klonogene frakcije.

($\alpha = 0,3$ Gy⁻¹)

Rješenje:

za konvencionalni režim:

$$ERD_{p1} = D_1 \cdot RE - \frac{0,693}{\alpha} \cdot \frac{T_1}{T_p};$$

za »split course« režim:

$$ERD_{p2} = D_2 \cdot RE - \frac{0,693}{\alpha} \cdot \frac{T_2}{T_p};$$

budući da je $ERD_{p1} = ERD_{p2}$, nakon odbijanja gornje jednadžbe od donje, uz pomoć oznake $\Delta D = D_2 - D_1$ i $\Delta T = T_2 - T_1$, dobivamo

$$T_p = \frac{0,693}{\alpha \cdot RE \cdot (\Delta D / \Delta T)} \cdot \frac{\Delta D}{\Delta T} = \frac{75 - 60}{70 - 40} = 0,5 \text{ Gy/dan};$$

otuda je $T_p = \frac{0,693}{0,3 \cdot 1,2 \cdot 0,5} = 3,85 \approx 4$ dana.

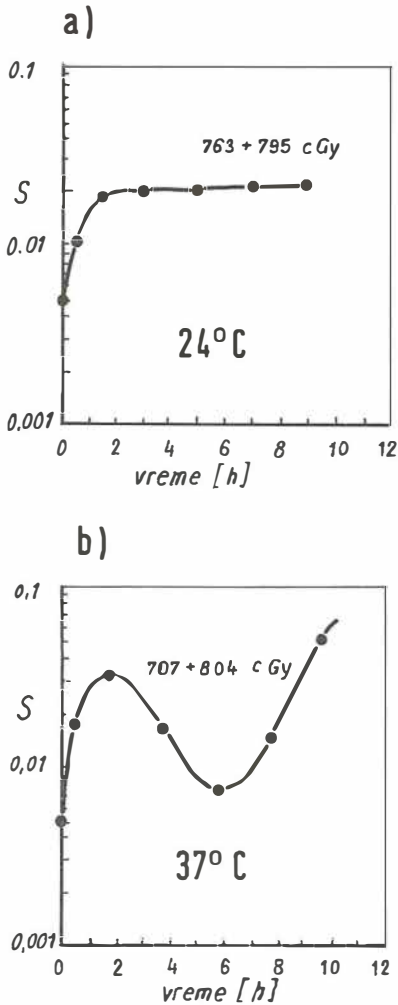
Oporavak subletalnog i potencijalno letalnog oštećenja tokom frakcioniranog zračenja. Različito frakcioniranje uzrokuje različite efekte na tkiva i stanice. Stoga su razlike postignute istom dozom, a različitim frakcioniranjem, dobra osnova za proučavanje naravi oštećenja i reparacije tkiva. Klinički je zapaženo, da određena doza X-zračenja, primijenjena brojnim frakcijama, uzrokuje manje tkivnih oštećenja nego ista doza dana manjim brojem frakcija. To je tumačeno tzv. »poštednim efektom«, kao posljedicom frakcionirano davane doze.

S druge strane, u pokusima sa stanicama »in vitro«, utvrđeno je postojanje subletalnih oštećenja — SLD — i njihova oporavka — SLDR — između dvije frakcije zračenja, a također i postojanje potencijalno letalnog oštećenja — PLD — i njegova oporavka — PLDR — pod utjecajem okolnih uvjeta u tumoru poslije zračenja.

Oštećenje stanica sisavaca možemo podijeliti u tri kategorije. Podjela se temelji na vanjskim manifestacijama navedenih oštećenja, jer još nije poznato, da li su mehanizmi djelovanja zračenja i oporavka isti i uključuju li iste stanične strukture. Ova pitanja predmetom su istraživanja. U principu se procesi oštećenja i oporavka povezuju s molekularnim mehanizmima reparacije genomnog DNA. Riječ je u slijedeće tri kategorije.

1) Letalno oštećenje. To je ireverzibilno neparabilno oštećenje koje neminovno dovodi do smrti stanice.

2) Subletalno oštećenje (SLD). To je oštećenje, koje se pod normalnim uvjetima može oporaviti u vremenu od nekoliko sati, osim u slučaju dodatnog subletalnog oštećenja (drugom dozom zračenja), s kojom se komplementira u letalno. Oporavak SLD — SLDR — možemo opisati porastom frakcije preživjelih stanica stanica S u ovisnosti o sve duljem vremenskom intervalu između dvije frakcije zračenja (slika 16). Ili pak, povećanjem ukupne doze zračenja potrebne za postizanje iste razine preživljenja (slika 8). Ako su, dakle, dvije doze zračenja primijenjene s razmakom vremena od nekoliko sati (npr. 6h), stanice su dovršile SLDR, pa će se zajednički efekt moći prikazati kao suma dvaju



Slika 16 — Preživljenje stanica kineskog hrčka ozračenih dvjema frakcijama X-zračenja u ovisnosti o vremenskom intervalu između njih. Tokom intervala stanice su bile inkubirane a) kod sobne temperature i bez proliferacije i b) kod 37°C s proliferacijom koja uzrokuje pad preživljenja S kod šestosatnog intervala zbog stanica koje su parcijalno sinhronizirane prvom frakcijom. Oporavak SLD.

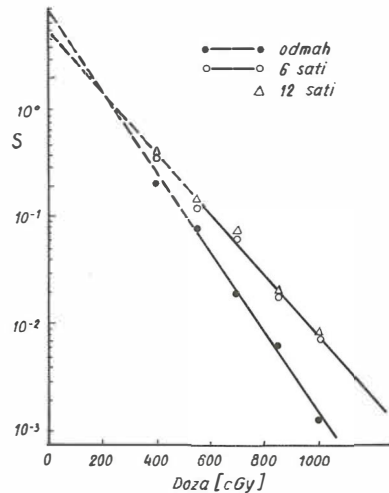
Fig. 16 — Survival of chinese hamster cells irradiated with two X-ray dose fractions as it depends on the time interval between them. During the interval cells were incubated a) at room temperature with no proliferation and b) at 37°C with proliferation which causes a decrease of S at 6h-interval due to the cells partially synchronized by the first fraction. SLD- or Elkind repair. (Hall, 1978)

neovisnih efekata svake doze za se. Naime, stanice koje prežive prvu dozu, neće, u trenutku davanja druge, sadržavati nikakvih oštećenja preostalih od prve. Npr. doza od 2 Gy reducira

broj preživjelih stanica na 50% tj. $S = 0,5$. Doza od 2×2 Gy, s vremenskim intervalom od 6 h, reducirat će preživljenje na 50% od 50% tj. $S = 0,5^2$, tri frakcije na $S = 0,5^3$ i n frakcija na $S = 0,5^n$.

Postojanje oporavka SLD dokazano je za gotovo sve stanice sisavaca uključujući i humane tumorske stanice. Potpuni SLDR traje približno 6 h.

3) Potencijalno letalno oštećenje (PLD) je ona komponenta radijacijskog oštećenja čiji oporavak ovisi o postiradijacijskim uvjetima stanične sredine. Ako npr. poslije zračenja, kulturu stanica održavamo neko vrijeme u neproliferacijskom stanju (npr. minimalan medij, kontaktna inhibicija ili medij s cikloheksamidom koji inhibira proteinsku sintezu), razina preživljenja stanica će biti veća (slika 17), nego u stanica kojima

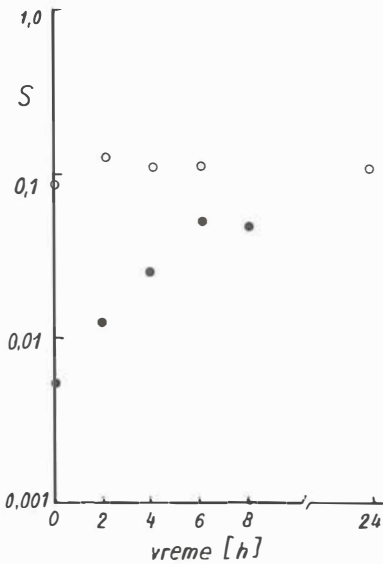


Slika 17 — Oporavak potencijalno letalnog oštećenja stanica (PLDR).

Fig. 17 — Repair of potentially lethal damage of cells (PLDR). (Hall, 1978)

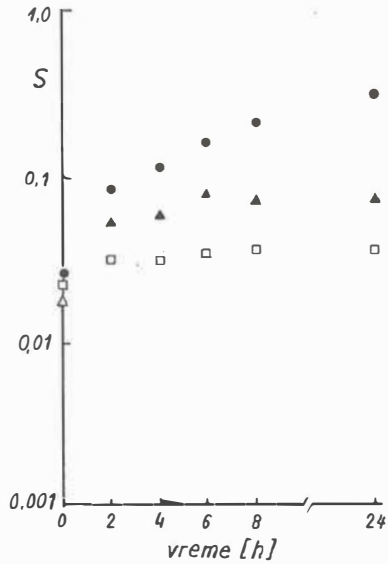
smo dopustili da neometano uđu u diobeni ciklus. Metodama »in vivo« transplantacije može se, također, pokazati tzv. »in situ« PLDR, tako da se transplantacija izvrši s vremenskim zakašnjenjem nakon zračenja. Rezultati pokusa s neproliferirajućim, normalnim stanicama (hepatociti, stanice dojke) bili su slični onima »in vitro«. Rezultati, također, pokazuju veći relativni prirast razine preživljenja kod manjih, nego kod većih doza, što nije nađeno u pokusima »in vitro«. Osim toga, stupanj PLDR nakon X-zračenja nije ovisna o fazi ciklusa u kome je stanica zračena, suprotno SLDR, koji je fazno ovisan.

Važnost PLDR za kliničku radioterapiju jest, dakle, u njegovu utjecaju na odziv neproliferirajućih stanica, koji je dvojak. U jednu ruku, može povećati toleranciju neproliferirajućih stanica npr. u normalnim, kasnoodživnim tkivima. U drugu ruku, u toku radioterapije se znatno mijenjaju uvjeti unutar tumora zbog reoksigenacije ranije anoksičnih stanica, zbog odumiranja dijela uništenih stanica itd. Stoga se, uslijed promjene okoline tumorske stanice, može promijeniti frakcijska odzivnost tokom trajanja radioterapije. Slične promjene okoline, zbog nanijetog oštećenja, mogu se očekivati i u stanica ranoodzivnih normalnih tkiva. PLDR će, dakle, imati izravan utjecaj na definitivni oblik krivulje preživljenja, dakle na parametar α/β , kako normalnih tako i tumorskih stanica »in vivo«.



Slika 18 — Vremenski tok PLDR za različite inherentne radiosenzitivnosti tumorskih stanica i s istim krajnjim preživljenjem.

Fig. 18 - PLDR with different inherent radiosensitivities of tumor cells and the same final survival. (Weichselbaum et al. 1985)



Slika 19 — Vremenski tok PLDR za jednake inherentne radiosenzitivnosti tumorskih stanica i s različitim krajnjim preživljenjem.

Fig. 19 — PLDR with same inherent radiosensitivities of tumor cells and different final survival. (Weichselbaum et al. 1985)

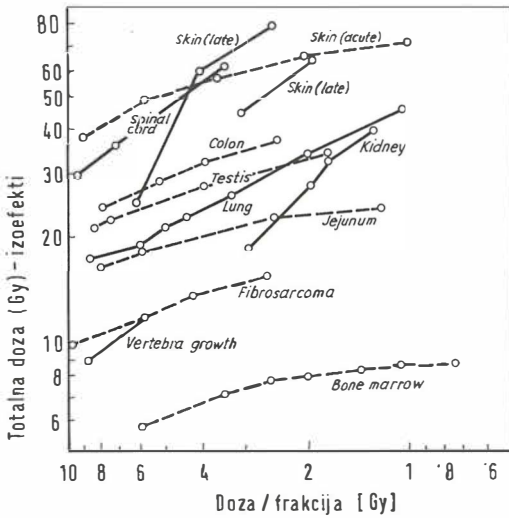
Sposobnost tumorskih stanica za SLDR i PLDR utječe, svakako, na radioterapijsku izlječivost tumora. SLDR i PLDR staničnih kultura humanih malignoma »in vitro« traje 6—8h. Weichselbaum i Little (1985) (17) ukazali su na mogućnost izravnog utjecaja sposobnosti PLDR tumora na njegovu izlječivost. Naime, tumorske stanice, različite inherentne radiosenzitivnosti,

nakon iste doze zračenja, mogu se odazvati istom konačnom razinom preživljenja, 24 h nakon zračenja (slika 18). Uzrok tome bila je veća sposobnost PLDR senzitivnijih stanica. Slično tome, stanice jednake inherentne radiosenzitivnosti mogu dati razno konačno preživljenje 24h nakon zračenja zbog različite sposobnosti PLDR (slika 19). U slučaju pak, da frakcionirano zračenje inducira tumorsku repopulaciju, slijedeći stanični ciklus brzo će fiksirati PLDR u letalno oštećenje i PLDR će izostati. Prisustvo PLDR pokazano je, također, i na humanim tumorima transplantiranim na miševe, koji su prethodno imunološki suprimirani. Pokusi, također, pokazuju, da hipoksične stanice imaju, doduše, reduciranu sposobnost SLDR, ali im je potpuno očuvana sposobnost PLDR.

Naposlijetku, moramo imati na umu da se proces SLDR i PLDR zbiva istovremeno i u tumoru i u normalnom tkivu. Najpovoljnije frakcioniranje bit će ovisno kako o razlici sposobnosti SLDR i PLDR, tako i razlici njihova trajanja. Stoga je eventualno uključivanje suprimiranja SLDR i PLDR u strategiju radioterapije moguće jedino u slučaju diferencijalno većeg učinka na tumor nego na normalno tkivo.

Kliničke implikacije linearno-kvadratičnog modela. Odziv tkiva na frakcionirano davano zračenje ovisi o njegovoj sposobnosti SLDR koja je različita za razna tkiva. Kasnoodzivna tkiva pokazuju veću sposobnost SLDR nego li ranoodzivna tkiva. Moguće objašnjenje te razlike je u tome što su uvjeti pod kojim se stanica nalazi unutar kasnoodzivnog tkiva drugačiji nego unutar ranoodzivnoga. Naime, unutar kasnoodzivnog tkiva je gotovo potpuno inhibirana proliferacija uslijed čega je izraženiji PLDR, koji će formirati krivulju preživljenja s vrlo izraženim koljenom. Vrlo izraženo koljeno, pak, znači veću sposobnost akumulacije SLD, tj. sublezijsa, a time i veću sposobnost SLDR.

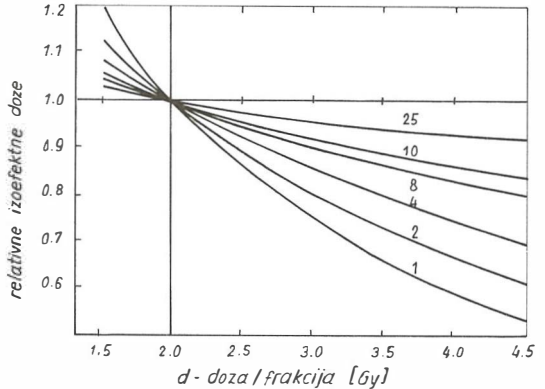
Na slici 20 prikazane su tzv. izoeftne krivulje u log-log (d, D) dijagramu, dobivene različitim frakcioniranjem, za različita tkiva. Strme izoeftne krivulje dobivene su za kasnoodzivna tkiva, u kojih dominiraju β -lezije, dakle ona s većom sposobnošću akumulacije SLD. Naprotiv,



Slika 20 — Izoefektna krivulja za razna normalna tkiva. Fig. 20 — Isoeffective curves for various normal tissues.

položene krivulje pripadaju ranoodzivnim tkivima, u kojih dominiraju α -lezije i sposobnost akumulacije i reparacije SLD je umanjena. Usporedba krivulja preživljenja prikazana je na slici 11, a odgovarajuće vrijednosti parametra α/β dane su u tabeli 3. Iz prikazanih krivulja proizlazi da se povećanjem doze po frakciji iznad stanovite doze praga, naglo povećava letalni efekt u stanica kasnoodzivnih tkiva. Visoke doze po frakciji, dakle, štetnije su za kasnoodzivna tkiva nego za ranoodzivna. To potvrđuju i kliničke studije. Npr. 20F×3Gy umjesto 20F×2Gy,

može prouzrokovati jake efekte na kasnoodzivno, npr. potkožno tkivo, dok, istovremeno, 60 Gy sveukupne doze daje gotovo isti učinak na tumor bila frakcija 2 Gy ili 3 Gy. To je još očitije prikazano na slici 21. Izoefektna krivulje kompa-

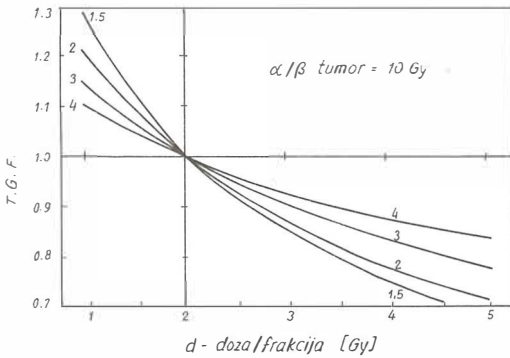


Slika 21 — Omjer tolerirane doze kod proizvoljnog frakcioniranja u odnosu na onu kod konvencionalnog režima ($d = 2$ Gy), za razne vrijednosti α/β , u ovisnosti o veličini frakcije d .

Fig. 21 — The ratio of the tolerance dose with respect to that one at classical regime ($d = 2$ Gy) for various α/β as it depends on the fraction size d .

riraju sveukupno dane doze u ovisnosti o veličini pojedinačne frakcije d . Sveukupna doza kod režima od 2 Gy/frakciji reprezentirana je jedinicom, a razne krivulje predstavljaju tkiva s raznim α/β . Otuda proizlazi da manje frakcije ($d < 2$ Gy) uvijek idu na ruku toleranciji, dok, naprotiv, veće frakcije ($d > 2$ Gy) na štetu tolerancije kasnoodzivnog tkiva. Stoga se frakcijama $d < 2$ Gy doza na tumor ($\alpha/\beta \approx 10$ Gy) može povećati za faktor terapijskog dobitka $TGF > 1$ (therapeutic gain factor), s tim da efekt na kasnoodzivno normalno tkivo ostane nepromijenjen (slika 22), a za frakcije $d > 2$ je $TGF < 1$, u odnosu na konvencionalno frakcioniranje od po $d = 2$ Gy. Tako npr. za $d = 1$ Gy, $TGF = 1,28$ ako imamo u vidu kasni efekt s $\alpha/\beta = 1,5$ Gy, dok je dobitak manji tj. $TGF = 1,1$ za kasni efekt s $\alpha/\beta = 4$ Gy. Strategiju zračenja moramo, dakle, prilagoditi vrijednosti parametra α/β kritičnog kasnoodzivnog tkiva.

Smanjenje veličine frakcije omogućilo bi, dakle, davanje vrlo visokih doza na tumor, ali bi, s druge strane, vodilo u odugovlačenje radioterapije, što ne bi bilo povoljno za brzo rastuće tumore. Stoga se za svaki tumor mora pažljivo odabrati režim koji bi adekvatno uravnotežio toleranciju normalnog tkiva i efekt na tumor. LQ-



Slika 22 — Faktor terapijskog dobitka (TGF) u ovisnosti o veličini frakcije d , pri nepromijenjenom trajanju radioterapije i α/β (tumor) = 10 Gy.

Fig. 22 — The dependence of the therapeutic gain factor (TGF) on the fraction size d at unchanged total duration of radiotherapy and α/β (tumor) = 10 Gy.

model nam omogućuje da procijenimo slijedeća dva režima frakcioniranja kao alternative konvencionalnom načinu: a) hiperfrakcioniranje i b) akcelerirano frakcioniranje.

Hiperfrakcioniranje znači primjenu povećanog broja frakcija s malim dozama u istom ili produženom vremenu, uz ukupno danu dozu koja može biti veća od standardne. Na taj način se može smanjiti kasno oštećenje uz isti efekt na tumor ili se pak može povećati efekt na tumor sa zadržavanjem rizika kasnih oštećenja na istoj razini. Rezultati liječenja postignuti ovakvim frakcioniranjem mogu biti i do 15 % bolji od standardnih. U primjeru 2 ilustriran je režim frakcioniranja u kojem je dnevna doza od 2 Gy podijeljena na dvije frakcije od po 1 Gy, što omogućuje znatno povećanje sveukupne doze na tumor. Naravno, ako je T_p tumora velik, frakcioniranje se može protegnuti i na dulje vrijeme. Tipična indikacija za hiperfrakcioniranje je rezistentan i voluminozan tumor čiji je T_p reda veličine trajanja radioterapije, npr. $T_p \approx 40$ dana i više.

Akcelerirano frakcioniranje znači primjenu konvencionalnih doza po frakciji (1,8–3 Gy) danih u skraćenom ukupnom vremenu i u 2–3 frakcije dnevno. Vremenski interval između frakcija ne bi smio biti kraći od 6 sati radi dovršenja SLDR. Naime, rana repopulacija većine zračenih tumora zahtijeva skraćivanje cjelokupnog trajanja radioterapije, jer se dobar dio tumorske doze troši u kompenziranje repopulacije (slika 15). S jednom frakcijom dnevno, trajanje radioterapije možemo skratiti jedino povećanjem dnevne frakcije. Ako, međutim, ne želimo previše oštetiti kasnodzivna tkiva, povećanu dozu valja podijeli-

liti u dvije ili više frakcija čime dobivamo — akcelerirano frakcioniranje. Njome su dobiveni povoljniji rezultati kod brzo rastućih tumora poput Burkittova limfoma (Norin 1977) (18), inflamatornog karcinoma dojke (Barker et al. 1980) (19), tumora glave i vrata (Van den Bogaert et al. 1982) (20), (Maciejewski et al. 1983) (21), (Parsons et al. 1984) (22), (Wang et al. 1987) (19), melanoma (Choi et al. 1985) (24). Akcelerirano frakcioniranje, najvjerojatnije, nije u prednosti kod karcinoma prostate (Parsons et al. 1980, Pino et al. 1981). Naravno da će akcelerirano frakcioniranje prouzročiti veća oštećenja tkivima s ranom repopulacijom t.j. ranodivnim tkivima. Kod planiranja ne smijemo prekoračiti njihovu toleranciju na zračenje što, dakako, ograničuje visinu sveukupne doze. Međutim, kod akceleriranog frakcioniranja može se značajnije smanjiti sveukupna doza zbog kraćeg trajanja repopulacije tumora. Time se, također, manje oštećuje i normalno tkivo.

U primjeru 4 ilustriran je režim akceleriranog frakcioniranja u kojem se frakcija od 2 Gy daje dvaput dnevno kroz 7 dana, a zatim, nakon 14 dana pauze, još jednom ponovi sedmodnevni režim. 14-dnevnu pauzu potrebno je napraviti da bi se smirile vrlo jake rane reakcije. Ako je u pitanju koža ili sluznica, u prvih 14 dana zračenja ne smije se premašiti doza od 40 Gy. Znamo, naime, da 14 dana poslije početka radioterapije počinje repopulacija epiderma i ona će se u pauzi morati oporaviti prije druge serije frakcija. Premašimo li tu dozu, epiderm se neće moći oporaviti i kod daljnjeg zračenja izazvat ćemo teška oštećenja kože. Tipična indikacija za akcelerirano frakcioniranje je radiosenzitivniji tumor, čiji je T_p reda veličine tjedna ili kraći.

Poznavanje repopulacijske kinetike stanica tumora i normalnog tkiva bitni su za određivanje radioterapijske strategije. U skoroj budućnosti, vjerojatno ćemo za svaki individualni tumor laboratorijski određivati T_p radi računice planiranja. Međutim, dok to nije dostupno, dobro će nam poslužiti i podaci o prosječnim T_p za razne vrste tumora (tabela 1). Bitno je voditi računa o tome da je rani odziv normalnog tkiva prvenstveno uvjetovan »vremenskim korakom«, tj. tempom frakcioniranja, dok je za kasni odziv odgovoran »dozni korak«, tj. veličina pojedine frakcije.

Završna napomena. Linearno-kvadratični model nam omogućuje da znatno bolje razumijemo što se događa s tumorom i s normalnim tkivima tokom radioterapijskog frakcioniranja. Vidjeli smo da za procjenu efekta u konkretnom slučaju treba poznavati nekoliko parametara α , β , T_p , μ karakterističnih za svaki

poseban tumor i normalno tkivo. Najpovoljniji slučaj bio bi da su ti parametri točno poznati za svaki individualan slučaj i da se ne mijenjaju tokom trajanja radioterapije. To, dakako, ne odgovara stvarnom stanju stvari. Vrijednosti parametara danih u tabelama treba shvatiti prvenstveno kao srednje vrijednosti u vremenu trajanja terapije, a zatim, kao dosta grube procjene, dakle s rezervom, jer novija mjerenja mogu ukazati na veće ili manje odstupanje od predočenih vrijednosti.

Sažetak

Prikazane su novije spoznaje s područja biologije i radiobiologije tumora radi boljeg razumijevanja frakcioniranja zračenja. Objašnjena je koncepcija kasne i rane odzivnosti tumora i normalnog tkiva. Pokazano je da su razlike u obliku krivulja preživljenja odgovorne za selektivnost djelovanja zračenja na tumor odnosno normalno tkivo. Prikazani su primjeri procjenjivanja efekta pomoću ERD koncepcije. Oblik krivulje preživljenja ovisi o inherentnoj radiosenzitivnosti stanica, o uvjetima okoline (PLD reparacija), kao i o vremenskom periodu između frakcija (SLD reparacija). Pokazana je prednost nove koncepcije u kliničkoj primjeni. Raspravljena je mogućnost procjene efekta pri hiper- i ubrzanom frakcioniranju.

Riječnik termina

cell loss, cell loss factor — stanični gubitak, faktor staničnog gubitka
 densely ionizing radiation — gustoionizirajuće zračenje
 doubling time — reduplikacijsko vrijeme — DT
 early responding tissue — ranoodzivno tkivo
 extrapolated response dose — ekstrapolirana odzivna doza — ERD
 fast repair — brza reparacija (oporavak)
 F-type tissue — tkivo F-tipa, fleksibilnog tipa
 growth fraction — frakcija rasta, klonogena frakcija
 H-type tissue — tkivo H-tipa, hijerarhijskog tipa
 labeling index — indeks markiranja — LI
 late responding tissue — kasnoodzivno tkivo
 linear-quadratic model — linearno-kvadratični model — LQ model
 PLD repair — reparacija (oporavak) potencijalno letalnog oštećenja — PLDR
 potential doubling time — potencijalno reduplikacijsko vrijeme — T_p
 potentially lethal damage — potencijalno letalno oštećenje — PLD
 radiobiological effectiveness — radiobiološka efektivnost — RBE
 relative efficiency — relativna efektivnost — RE
 SLD repair — reparacija (oporavak) subletalnog oštećenja, Elkindov oporavak — SLDR
 slow repair — spora reparacija (oporavak)
 sparsely ionizing radiation — rijetkoionizirajuće zračenje
 sublethal damage — subletalno oštećenje — SLD
 survival curve — krivulja preživljenja
 surviving fraction — frakcija preživljenja, preživljenje
 therapeutic gain factor — faktor terapijskog dobitka — TGF

Reference

1. Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and isoeffect relationships for normal tissue response. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982; 8: 1981—1997.
2. Denekamp J. Normal tissue response to radiation: experimental. U: Bleehen NM ed. *Radiobiology in radiotherapy*. London: Springer, 1988: 17—29.
3. Hall EJ. *Radiobiology for the radiologist*. 2nd ed. New York: Harper & Row, 1978: 247—72.
4. Schiffer LM. Cellular proliferation in tumor and in normal tissues. U: Perez CA, Brady LW eds. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1987: 56—66.
5. Budihna M, Škrk J, Šmid L, Furlan L. Tumor cell repopulation in the rest interval of split-course radiation treatment. *Strahlentherapie* 1980; 156: 402—8.
6. Withers HR. Biology of altered fractionation. U: Karcher KH ed. *Progress in radio-oncology IV*. Vienna: ICRO, 1988a: 181—4. (Proceedings of the fourth meeting on progress in radiooncology Vienna, 1988).
7. Withers HR, Thames HD. Dose fractionation and volume effects in normal tissues and tumors. *AM J Clin Oncol* 1988b; 11: 313—329.
8. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988c; 27: 131—46.
9. Wang CC. Accelerated hyperfractionation. U: Withers HR, Peters LJ eds. *Innovations in radiation oncology*. Berlin: Springer, 1987: 239—43.
10. Kellerer AM i Rossi HH. The theory of dual radiation action. *Current Topics in Radiation Research Quarterly* 1972; 8: 85—158.
11. Chadwick KH i Leenhouts HP. A molecular theory of cell survival. *Phys Med Biol* 1973 18: 78—87.
12. Bistrović M, Bišćan M i Viculin T. RBE of 20 kV and 70 kV X-rays determined for survival of V 79 cells. *Radiother Oncol* 1986; 7: 175—180.
13. Fowler JF. Review: Total doses in fractionated radiotherapy — implications of new radiobiological data. *Int J Radiat Biol* 1984; 46: 103—120, 1984.
14. Dale RG. The application of the linear-quadratic model to fractionated radiotherapy when there is incomplete normal tissue recovery between fractions, and possible implications for treatments involving multiple fractions per day. *Brit J Radiol* 1986; 59: 919—927.
15. Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Brit J Radiol* 1985; 58: 515—528.
16. Budihna M, Šmid L. Deljeno (split-course) obsevanje karcinoma epifaringksa. *Radiol Jugosl* 1986; 20: 391—8.
17. Weichselbaum RR et al.: Inherently radioresistant cells exist in some human tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4732—4735.
18. Norin T. Onyango J. Radiotherapy in Burkitt's lymphoma: conventional and superfractionated regime — early results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2: 399—406.
19. Barker JT, Montague ED, Peters LJ. Clinical experience with irradiation of inflammatory carcinoma of the breast with and without elective chemotherapy. *Cancer* 1980; 45: 625—9.
20. Bogaert van den W, Schuere van der E, Horiot JC et al. The feasibility of high-dose multiple daily fractionation and its combination with anoxic cell sensitizers in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1649—55.
21. Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Trott K-R. The influence of the number of fractions and of overall treatment time on local control and late complication

rate in squamous cell carcinoma of the larynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 321—8.

22. Parsons JI, Cassisi NJ, Million RR. Results of twice-a-day irradiation of squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984; 10: 2041—51.

23. Choi KN, Withers HR, Rotman M. Metastatic melanoma in brain: rapid treatment of large dose fractions. Cancer 1985; 56: 10—5.

24. Hliniak A, Maciejewski B, Trott KR. The influence of the number of fractions, overall treatment time and field size on the local control of cancer of the skin. Br J Radiol 1983; 56: 596—8.

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

SEKCIJA ZA DEČJU RADIOLOGIJU JUGOSLAVIJE

**PRVI JUGOSLOVENSKI SIMPOZIJUM
IZ PEDIJATRIJSKE RADIOLOGIJE
BEOGRAD 2. 11. 1989.**

Tema: Radiologija dojenčeta

- radiološki pregledi srca, gastrointestinalnog i uro trakta
- ultrazvučni pregledi centralnog nervnog sistema i abdomena

Predavači su eminentni jugoslovenski stručnjaci iz Ljubljane, Zagreba, Rijeke, Beograda i Skoplja

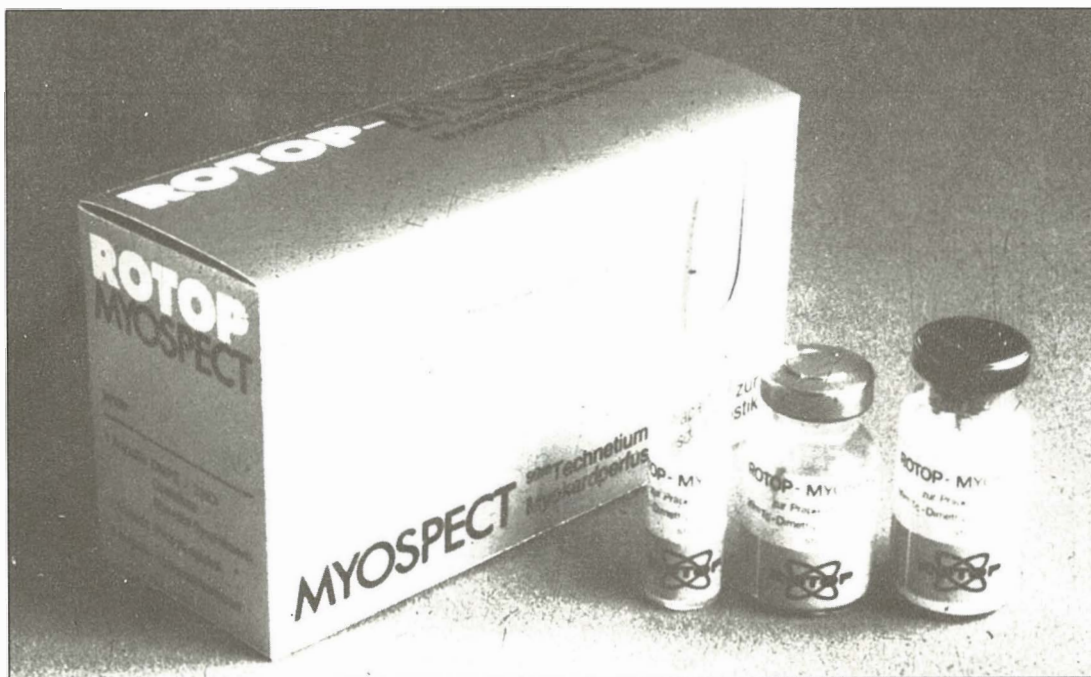
ORGANIZACIONI ODBOR

Predsednik: Prof. dr Nada Grivčeva-Janošević (Skoplje)

Sekretar: dr Pravdoljub Komar (Beograd)

Adresa: Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta SR Srbije
11070 Novi Beograd, Radoja Dakića 6

ROTOP Tehnecijum-99 m MYOSPECT -DPO-preparat za miokard - perfuzionu dijagnostiku



*Prolom u
oblasti
scintigrafije srca*

MYOSPECT je novi dijagnostički radio-farmakon.

On omogućuje efikasno korišćenje povoljnih svojstava preparata Tehnecijum-99 m u nuklearno-medicinskom ispitivanju perfuzije srca.

Karakteristike:

- niski troškovi i svakodnevna raspoloživost
- dobra stabilnost in vitro
- brzo upijanje u srca
- brzi krvni klirens
- kratko vreme upijanja

Imanentna svojstva MYOSPECT-a pružaju mogućnost trigerovanja.

Time je MYOSPECT radio-farmakon po izboru za SPECT-studije sa snažnim iskazom bez superpozicije slika optimalne oštine.

 **isocommerz**

VEB Außenhandel- und Binnenhandelsbetrieb
Robert-Rössle-Straße 10
Berlin
DDR - 1115

IN MEMORIAM
Prof. dr MILAN ŠPOLJAR
(1909—1988)



Dne 3. prosinca 1988. godine umro je prof. dr Milan Špoljar, jedan od pionira suvremene radioterapije i onkologije u nas, učitelj mnogih generacija radiologa-radioterapeuta i onkologa u našoj sredini. Preminuo je čovjek koji je svoj dugi i plodni životni i radni vijek posvetio medicini, svojoj struci, svojim bolesnicima, svojim suradnicima, svojim studentima, svojoj porodici.

Rođen u Novskoj 15. 11. 1909. godine, maturirao je na klasičnoj gimnaziji u Zagrebu 1929., a Medicinski fakultet u Zagrebu završio je 1935. godine. Nakon završenog pripravničkog staža radio je dvije godine na kirurškom odjelu Zakladne bolnice u Zagrebu. Zatim je bio preko dvije godine asistent Zavoda za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Po svojoj molbi odlazi za općinskog liječnika u Klinča selo u okolici Zagreba u želji da radi sa narodom i tu ga zatiče ratni vjhor. Još kao student i mladi liječnik zadojen naprednim idejama, već u lipnju 1942. godine odlazi u partizane. Bio je na različitim dužnostima u narodnooslobodilačkoj borbi: upravnik bolnice, šef kirurške ekipe, načelnik saniteta korpusa, te konačno načelnik saniteta armije. Sanitetski je pukovnik. Demobiliziran je u lipnju 1946. godine.

Prvo postaje asistent u Institutu za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu, a početkom 1947. godine izabran je za asistenta na Radium zavodu Medicinskog fakulteta.

Pošto je dobio stipendiju Svjetske zdravstvene organizacije boravio je tokom 1947/1948. go-

dine na usavršavanju iz radioterapije u Radium-hemmetu u Stockholmu i u Manchesteru u Engleskoj.

1962. godine odvaja se od Zavoda za radiologiju, i formira samostalni Zavod za kliničku onkologiju i radioterapiju medicinskog fakulteta na Rebru, čiji je predstojnik do svog umirovljenja 1978. godine. Velika je zasluga prof. Špoljara upravo kao utemeljitelja i osnivača prvog samostalnog onkološkog zavoda u Zagrebu.

Habilitirao je 1953. godine pa postaje prvo privatni, a zatim sveučilišni docent. Za izvanrednog profesora Medicinskog fakulteta izabran je 1960. godine, a 1974. godine za redovnog profesora.

Prof. Špoljar sudjeluje u nastavi na Medicinskom fakultetu preko 30 godina. U početku drži predavanja studentima iz opće i kliničke radioterapije. Na našem medicinskom fakultetu, među prvima u našoj zemlji, njegovom zaslugom započinje nastava iz predmeta: »Opća klinička onkologija« već ranih 70-tih godina.

Istovremeno, slijedeći trendove suvremene medicine i suvremene radiologije u svijetu, ukazuje na potrebu razdvajanja radiologije i stvaranja posebne struke i specijalnosti: radioterapije, u čemu, nakon dugog i upornog rada, konačno i uspijeva.

Upravo na ta tri područja: formiranja samostalnog onkološkog Zavoda, zatim uvađanja predmeta: »Opća klinička onkologija« na Medicinskom fakultetu, te konačno odvajanja radioterapije kao samostalne struke od radiološke dijagnostike, velike su i posebne zasluge prof. Špoljara, trajnih vrijednosti, koje će ga nadživjeti.

Odgaja mnoge liječnike, specijaliste radioterapeute-onkologe, posvećujući im puno pažnje i nastojeći im pružiti što više znanja iz radioterapije i kliničke onkologije. Odgaja i mnoge generacije rentgen tehničara sudjelujući u osnivanju škole za taj profil medicinskih radnika.

Prof. Špoljar bio je aktivni znanstveni radnik. Objavio je preko pedeset znanstvenih i stručnih radova, mnoge i u inozemnim časopisima. Bavio se je izučavanjem šireg područja radioterapije, posebno brahiterapije i implantacije radiumskih igala i radioaktivnih izotopa, te klinike malignih tumora. Pored toga mnogo radova posvetio je organizaciji borbe protiv raka u nas. Na taj način postiže veliki ugled u nas i u svijetu.

Vrlo je aktivan u društvenom radu. Sudjeluje u osnivanju Kancerološke sekcije ZLH 1959. godine. Aktivno sudjeluje u njezinom radu, pa je u jednom mandatu i njezin predsjednik. Aktivno surađuje i u mnogim drugim, onkologiji bliskim, sekcijama ZLH. Jedan je od osnivača i prvi predsjednik Kluba radioterapeuta Jugoslavije u

kojem želi okupiti radioterapeute iz cijele zemlje i povezati ih u aktivnom radu. Bio je član republičke i savezne komisije za rak. Član je i međunarodnih radioterapijskih udruženja, jedan od osnivača Internacionalnog kluba radioterapeuta u Parizu.

Za svoj rad odlikovan je ordenom zasluga za narod II stepena, te ordenom rada sa crvenom zastavom. Dobitnik je nagrade »Pavao Čulumović« i spomen diplome Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Redovni je član Medicinske akademije Hrvatske.

Prof. Špoljar bio je tih i po izgledu miran čovjek, ali u biti vrlo uporan borac za ostvarenje

ideja za koje je smatrao da su ispravne i napredne. Dugo je radio i stvarao, cijeli svoj radni vijek i kada se je povukao u zasluženu mirovinu. Kako je vrijeme išlo, dolazio je sve rjeđe i sve manje: polagano se je gasio jedan plodan život jednog tihog i upornog čovjeka koji će duhom trajno ostati s nama.

Prof. dr. sc. Željko Maričić

UPUTSTVA AUTORIMA

Revija Radiologia Iugoslavica objavlja originalne naučne radove, stručne radove, pregledne članke, prikaze slučajeva i drugo (preglede, kratke informacije, stručne informacije itd.) sa područja radiologije, onkologije, nuklearne medicine, radiofizike, radiobiologije, zaštite od radijacije i drugih sličnih područja.

Slanjem rukopisa redakciji, podrazumevamo da rad nije bio objavljen niti primljen za objavu u nekoj drugoj reviji; autori su odgovorni za sve tvrdnje i izjave u njihovom članku. Primljeni radovi ne smeju biti objavljeni u drugim revijama bez ovlašćenja redakcije.

Radove napisane na engleskom ili na nekom od jugoslovenskih jezika, slati na adresu redakcije: Radiologia Iugoslavica, Onkološki inštitut, Zaloška c. 2, 61105 Ljubljana, Jugoslavija.

Svi radovi su podvrgnuti uredničkom pregledu i pregledu dva recenzenta izabrana od strane redakcije. Radovi koji ne udovoljavaju tehničkim zahtevima revije, biće vraćeni autorima na popravak pre nego što se pošalju na pregled recenzentima. Odbijeni radovi (radovi koji nisu primljeni za štampanje) se vraćaju autorima i revija na snosi nikakvu odgovornost u vezi sa njima (u slučaju da budu izgubljeni). Redakcija zadržava pravo da pozove autore, da naprave gramatičke i stilske popravke, kao i promene u sadržaju u odnosu na primedbe recenzentata, kada je to neophodno. Dodatne troškove štampanja rada i separata po želji autora, snose autori.

Opšta uputstva

Rad treba kucati sa duplim razmakom, 4 cm od gornjeg i levog ruba papira formata A4; tekst mora biti gramatički i stilistički ispravan. Prilikom upotrebe skraćenica, nužno je podati njihovo obrazloženje. Tehnički podaci u rukopisu moraju biti u skladu sa SI sistemom. Rukopis, uključujući i pregled literature, ne sme imati više od 8 kucanih stranica, dok broj slika i tabela ne sme biti veći od 4. Preporučujemo da rukopisi sadržavaju: Uvod, Material i metode, Rezultati, Diskusija. Iznimno, rezultati i diskusija mogu biti zajedno. Svako od gore navedenih poglavlja moraju početi na posebnom listu papira označenom arapskim brojem.

Prva stranica

— ime institucije; prvo ime institucije, a zatim ime odeljenja za svakog autora

— naslov rada neka bude kratak i jasan bez skraćenica

— naslov rada napisati na jednom od jugoslovenskih jezika, a prevod na engleskom, ispod njega (za radove napisane u celini na engleskom jeziku, naslov rada napisati samo na engleskom)

— navesti prezimena i inicijale imena svih autora

— u sažetku ne sme biti više od 200 reči sa kojima se obuhvata sadržina rada i najznačajniji rezultati u radu.

Pored sažetka (Abstract-a) na engleskom jeziku, potreban je i prevod na jednom od jugoslovenskih jezika, na posebnom listu papira koji sledi za diskusijom.

Uvod je kratko i sažeto poglavlje u kojem je razložena svrha i ciljevi rada. U uvodu autor navodi rezultate objavljenih radova drugih autora u vezi sa istom problematikom. Uvod nije mesto za davanje preopširnog pregleda literature.

Material i metode uključuju dovoljnu količinu podataka neophodnih da se eksperiment ponovi.

Rezultate je potrebno napisati kratko i jasno, bez ponavljanja podataka koji su obuhvaćeni slikama i tabelama.

U **Diskusiji** ne ponavljati rezultate, nego ih objasniti i izvući zaključke. Rezultate i zaključke autor upoređuje sa rezultatima i zaključcima u drugim objavljenim radovima.

Grafički materijal (slike, table). Slike i table je potrebno poslati u tri primerka: original i dve kopije. Uzimaćemo u obzir za objavu samo jasne, čiste materijale. Podvlačenja, grafikoni i crteži, moraju biti urađeni tušem. Oznake na grafičkom materijalu moraju biti dovoljno velike, da posle smanjivanja na veličinu stupca, ostanu čitljive. Na fotografijama je potrebno prikriti identitet bolesnika. Slike je potrebno označiti na poledini sa imenom autora, prvih nekoliko reči naslova rada i brojem slike. Pored toga, potrebno je strelicom orijentisati položaj slike. Označivanje vršiti običnom olovkom i vrlo blago. Propratni tekst kao i legende za slike napisati na posebnom listu papira. Tabele otkucati i to bez vertikalnih linija. Propratni tekst za tabele napisati uvek ispod tabele. Tabele obeležiti na njihovoj poledini (kao gore navedeno za slike). Propratni tekstovi slika i tabela, kao i sam tekst u tabeli, moraju biti prevedeni na engleskom.

Literatura mora biti napisana u skladu sa Vancouver-skim odredbama, sa duplim razmakom, na posebnom listu papira. Redni brojevi članaka u pregledu literature moraju odgovarati redosledu citiranja članaka u tekstu. Za imena autora napisati naslov rada, naslov revije u skladu sa Index Medicus-om. Primeri za navođenje članaka, knjiga ili poglavlja iz knjiga:

1. Dent RG, Cole P. In vitro maturation of monocytes in squamous carcinoma of the lung. Br J Cancer 1981; 43: 486—95.

2. Chapman S, Nakielny R. A guide to radiological procedures. London: Bailliere Tindall, 1986.

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The journal *RADIOLOGIA IUGOSLAVICA* publishes original scientific papers, professional-papers, review articles, case reports and varia (reviews, short communications, professional information ect.) pertinent to radiology, radiotherapy, oncology, nuclear medicine, radiophysics, radiobiology, radiation protection and allied subjects.

Submission of manuscript to the Editorial Board implies that the paper has not been published or submitted for publication elsewhere; the authors are responsible for all statements in their papers. Accepted articles become the property of the journal and therefore cannot be published elsewhere without written permission from the Editorial Board.

Manuscripts written either in English or in one of the Yugoslav languages should be sent to the Editorial Office, *Radiologia Iugoslavica*, Institute of Oncology, Zaloška c. 2, 61105 Ljubljana, Yugoslavia.

All articles are subject to editorial review and review by two independent referees selected by the Editorial Board. Manuscripts which do not comply with the technical requirements stated here will be returned to the authors for correction before the review of the referees. Rejected manuscripts are generally returned to authors, however, the journal cannot be held responsible for their loss. The Editorial Board reserves the right to require from the authors to make appropriate changes in the content as well as grammatical and stylistic corrections when necessary. The expenses of additional editorial work and requests for reprints will be charged to the authors.

General instructions

Type the manuscript double space on one side with a 4 cm margin at the top and left hand sides of the sheet. Write the paper in grammatically and stylistically correct language. Avoid abbreviations unless previously explained. The technical data should conform to the SI system. The manuscript, including references, may not exceed 8 typewritten pages, and the number of figures and tables is limited to 4. If appropriate, organize the text so that it includes: Introduction, Material and methods, Results and Discussion. Exceptionally, the results and discussion can be combined in a single section. Start each section on a new page and number these consecutively with Arabic numerals.

First page

- complete address of institution for each author
- a brief and specific title avoiding abbreviations and colloquialisms
- family name and initials of all authors

— in the abstract of not more than 200 words cover the main factual points of the article, and illustrate them with the most relevant data, so that the reader may quickly obtain a general view of the material.

Apart from the English abstract, an adequate translation of this into one of the Yugoslav languages should be provided on a separate sheet of paper following the Discussion. For foreign writers the translation of the abstract will be provided by the Editorial Board.

Introduction is a brief and concise section, stating the purpose of the article in relation to other already published papers on the same subject. Do not present extensive reviews of the literature.

Material and methods should provide enough information to enable the experiments to be repeated.

Write the **Results** clearly and concisely and avoid repeating the data in the tables and figures.

Discussion should explain the results, and not simply repeat them, interpret their significance and draw conclusions.

Graphic material (figures, tables). Each item should be sent in triplicate, one of them marked original for publication. Only high-contrast glossy prints will be accepted. Line drawings, graphs and charts should be done professionally in indian ink. All lettering must be legible after reduction to column size. In photographs mask the identities of patients. Label the figures in pencil on the back indicating author's name, the first few words of the title and figure number; indicate the top with an arrow. Write legends to figures and illustrations on a separate sheet of paper. Omit vertical lines in tables and write the text to tables underneath. Label the tables on their reverse side.

References should be typed in accordance with Vancouver style, double spaced on a separate sheet of paper. Number the references in the order in which they appear in the text and quote their corresponding numbers in the text. The authors names are followed by the title of the article and the title of the journal abbreviated according to the style of the *Index Medicus*. Following are some examples of references from articles, books and book chapters.

1. Dent RG, Cole P. In vitro maturation of monocytes in squamous carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 1981; 43: 486—95.
2. Chapman S, Nakielny R. A guide to radiological procedures. London: Bailliere Tindall, 1986.
3. Evans R, Alexander P. Mechanisms of extracellular killing of nucleated mammalian cells by macrophages. In: Nelson DS ed. *Immunobiology of macrophage*. New York: Academic Press, 1976: 45—74.

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 radiologiju, MF u Prištini
- Institut za rendgenologiju, UMC-a Sarajevo
- Institut za rentgenologiju, UKC Ljubljana
- Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana
- Medicinski centar »Zaječar« u Zaječaru
- Onkološki inštitut, Ljubljana
- OOUR Institut medicinskih službi, Novi Sad:
- RJ Institut za patološku fiziologiju i laboratorijsku dijagnostiku u Novom Sadu
- RJ Institut za radiologiju u Novom Sadu
- RO Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, Vinča — OOUR Institut za radioizotope »RI«, Beograd
- Zavod za onkologiju i radioterapiju, KBC Rebro, Zagreb
- Zavod za radiologiju, KBC Rebro, Zagreb

Pomoć reviji i naručnici reklama — Donators and Advertisers:

- ANGIOMED, Karlsruhe, BRD
- BAYER PHARMA JUGOSLAVIJA, Ljubljana
- BYK GULDEN, Konstanz, SR Nemačka
- zastupstvo FABEG, Beograd
- EI — ELEKTRONSKA INDUSTRIJA, Niš
- FOTOKEMIKA, Zagreb
- F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., Basel, Švicarska
- zastupstvo JUGOMONTANA, Beograd
- HELVETIUS, Trst, Italija,
- ISOCOMMERZ/Interwerbung, Berlin, DDR
- OZEHA, Zagreb
- KRKA, Novo mesto
- KOMPAS, Ljubljana
- LEDIĆ Stanko (prof. dr.), Beograd
- MEBLO, Nova Gorica
- MEDEX, Ljubljana
- NYCOMED A/S Oslo, Norveška
- predstavništvo M.R. LECLERC & Co., Schaffhausen, Švicarska
- zastupstvo za Jugoslaviju REPLEX-MAKEDONIJA, Skopje
- RO INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ«, Vinča
- OOUR INSTITUT ZA RADIOIZOTOPE »RI«, Vinča
- SALUS, Ljubljana
- SANOLABOR, Ljubljana
- SIEMENS, Erlangen, BRD
- zastupstvo BANEX, Zagreb
- TISKARNA »KOČEVSKI TISK«, Kočevje
- TOSAMA, Domžale
- ZAVAROVALNA SKUPNOST IMOVINE IN OSEB »CROATIA«, Zagreb
- poslovna enota v Novi Gorici

SIEMENS



Der neue MR-Standard. Magnetom SP

Magnetom 42 SP, das Hochleistungs-MR-System für Bildgebung oder

Magnetom 63 SP, das Hochleistungs-MR-System für Bildgebung und Spektroskopie.

- Bildrekonstruktion unter 1 Sekunde
- Integrierte 3D Bildakquisition, inklusive aller 3D Bildrekonstruktionsmöglichkeiten
- Völlig neuartige, klinisch optimierte Benutzeroberfläche mit Maus- oder Trackball-Bedienung.

Siemens AG

Medical Engineering Group
Henkestraße 127,
D-8520 Erlangen

Banex

Trg Sportova 11,
Poštanski fah 48
YU-41000 Zagreb
Tel. (041) 31 33 34
Jurija Gagarina 216, Blok 61
YU-11070 Beograd
Tel. (011) 15 00 65

Banex-Mediterna

Novi Skopski Sajem,
Belasica bb, Rayon 40
YU-91000 Skopje
Tel. (091) 20 30 73

PROIZVODNI PROGRAM ZA MEDICINU



Za potrebe MEDICINSKIH SNIMANJA proizvodimo:

- medicinski rendgen film: — SANIX RF-90
 - HS-90-2
 - SANIX M (za mamografiju)
 - SANIX DENT 20 (zubni)
 - STATUS D (za panoramska snimanja čeljusti)
- film za koronarografiju: SANIX COR 17 i SANIX COR 21
- SANIX FNM-1 (za sve metode snimanja kod kojih se slika dobiva optičkim preslikavanjem sa katodne cijevi)

Kemikalije za strojnu i ručnu obradu medicinskih filmova.

Za potrebe MIKROGRAFIJANJA proizvodimo:

- MIKROFILM NEGATIV NF-2 16 mm i 35 mm s kemikalijama za obradu, prikladan za sve mikrofilmske kamere
- MIKROFILM N-1 nesenzibilizirani mikrofilm za izradu crno-bijelih dijapozitiva

NOVO!

NOVO!

NOVO!

SANIX ORTHO — medicinski rendgen film namijenjen snimanju s orthokromatskim folijama za pojačavanje. Smanjuje ukupnu dozu zračenja više od 50%.

SANIX RENDGEN CASSETTE

SANIX ORTHO POJAČAVAJUĆE FOLIJE

fotokemika®



RADNA ORGANIZACIJA ZA PROIZVODNJU FOTOGRAFSKIH MATERIJALA I OPREME,
VIDEO I AUDIO TRAKA S P.O. ZAGREB, HONDLOVA 2

PROIZVODNI PROGRAM:

ELEKTRONSKI RENDGEN GENERATORI

- Superix 1012 MP
- Superix 712 MP

RENDGEN GENERATORI

- Superix 1012
- Superix 1000
- Superix 500

POKRETNI RENDGENSKI GENERATORI

- Himobilix 2N
- Mobigraf 2
- Dentix

RENDGENSKI DIJAGNOSTIČKI STATIVI

- Telestatix
- Undistat 3
- Plafostat
- Rastix 2
- Bukistat 2N
- Bukimob
- Bukigraf 2
- Statix 100

ELEKTRONSKI POJAČAVAČ SLIKE

- Reikon sa Revimedom »N«

VISOKONAPONSKE HAUBE SA
RENDGENSKIM CEVIMA

PRIKLJUČNI RENDGENSKI PRIBOR

UREĐAJ ZA ANALIZU RENDGENSKIH
SNIMAKA

- Aneskop
- Multiprojektor

DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUČNI APARAT

- Ultrazvučni skener DRF 250

RENDGENSKI PRIBOR I ZAŠTITNA
SREDSTVA

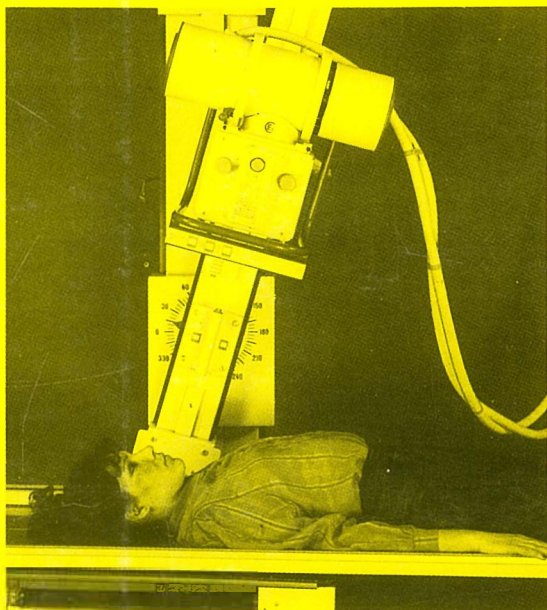
ELEKTRONSKA INDUSTRIJA

FABRIKA RENDGEN APARATA

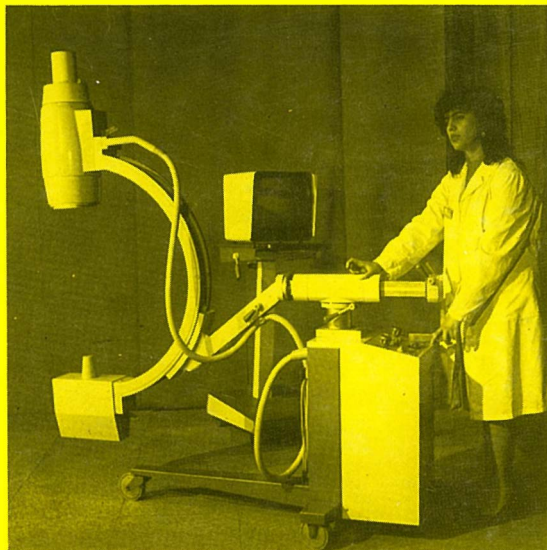
18000 NIŠ, Bulevar V. Vlahovića 84
KOMERCIJALA, tel. 018/326-494



BUKIGRAF 2



HIMOBILIX 2N



UNDISTAT 3

