

## Zgodnje radiološko ugotavljanje gastrointestinalne perforacije

Sofić A, Bešlić Š, Linceder L, Vrcić D

**Izhodišča.** Namen raziskave je bil predstaviti radiološke preiskave pri zgodnjem odkrivanju gastrointestinalne perforacije, ki je pogost vzrok akutnega abdomna.

**Metode.** V obdobju enega leta smo nujno obravnavali 20 bolnikov z gastrointestinalno perforacijo. Pri vseh bolnikih smo opravili rentgensko slikanje ter ultrazvočno in CT preiskavo. Nekateri bolniki so opravili rentgensko preiskavo tudi z zaužitjem 250 ml kontrasta. Ultrazvočno preiskavo smo naredili z 3,5 MHz sondo in Siemensovim aparatom; CT preiskavo pa s štiri listnim računalniškim tomografom «Volume Zoom» in 2,5 mm širine. Vsi bolniki so imeli klinične znake akutnega abdomna.

**Rezultati.** V skupini 20 obravnavanih bolnikov je bilo 8 (40%) žensk in 12 (60%) moških, povprečna starost je bila 41 let (od 14 do 67). 7 (35%) jih je imelo predrtje želodca in 10 (50%) dvanajsternika. V enem primeru smo ugotovili predrtje transverzalnega dela debelega črevesa po poškodbi, v enem predrtje želodca po operaciji in v enem predrtje sigmoidnega črevesa zaradi malignega procesa. Pri 18 (90%) bolnikih je predrtje nastalo spontano. Rentgenska preiskava trebuha je pokazala nivoje prostega zraka v 16 (80%) primerih, ultrazvočna preiskava prosto tekočino v 18 (90%) in CT preiskava oba znaka bolezni v vseh primerih.

**Zaključki.** Zgodnje prepoznavanje gastrointestinalne perforacije je izjemno pomembno, saj običajno zahteva kirurško zdravljenje. Ob anamnezi je še vedno nativno rentgensko slikanje trebuha prva preiskava. Z razvojem novejših digitalnih aparatov, kot sta ultrazvok in CT, pa lahko natančno opredelimo zgodnje znake gastrointestinalne perforacije. V naši raziskavi smo ugotovili, da je ultrazvočna preiskava zelo koristna pri odkrivanju proste tekočine, s CT-jem pa smo ugotovili prosto tekočino in nivoje zraka v trebuhu tudi v tistih primerih, kjer jih ultrazvok in rentgensko slikanje nista pokazala.

## Pomen tricikličnih zdravil pri selektivnem proženju mitohondrijske apoptoze pri neoplastični gliji. Nova možnost zdravljenja malignih gliomov?

Pilkington G J, Akinwunmi J, Amar S

**Izhodišča.** Naše raziskave so že pokazale, da ima triciklični antidepresiv klomipramin *in vitro* specifičen pro-apoptotičen učinek na humanih malignih gliomskih celicah. Učinek je odvisen od koncentracije klomipramina in ga ni opaziti na normalnih humanih astrocitih. Zdravilo sproža apoptozo tako, da deluje na mitohondrije, kjer učinkuje na dihalno verigo. Čeprav so ob naših tudi druge raziskave pokazale, da imajo različni antidepresivi (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega prevzema serotonina – SSRI) vpliv na apoptozo pri limfomih in gliomih, je klomipramin najbolj učinkovit. Ugotavljali smo tudi pro-apoptotično aktivnost drugih tricikličnih zdravil in odkrili, da imata le dve takšni zdravili (amitriptilin in doksepin) enako ali boljšo učinkovitost kot klomipramin. *Per os* zaužiti zdravili klomipramin in amitriptilin se metabolizirata v desmetil klomipramin (norklomipramin) in nortriptilin. Menimo, da bi bilo potrebno testirati tumorske celice na omenjeni zdravili in na njuna metabolita. Učinkovitost obeh zdravil je namreč lahko močno zmanjšana zaradi odpornosti na zdravila (multidrug resistance), ki pa je pri obeh zdravilih različna. Ugotovili smo tudi, da ima metabolit klomipramina norklomipramin slabši pro-apoptotični učinek, medtem ko ima metabolit amitriptina nortriptilin enak učinek kot amitriptin.

**Zaključki.** Menimo, da bo potrebno v kliničnih raziskavah ugotoviti učinkovitost tricikličnih antidepresivov pri malignem gliomu, najprej kot dopolnilno zdravljenje.

## Clomipramin hidroklorid in ugotavljanje apoptoze na celičnih kulturah humanih malignih gliomov s pomočjo pretočne citometrije ob uporabi Annexina-V

Parker K, Pilkington GJ

**Izhodišča.** Predhodne raziskave v našem laboratoriju so pokazale, da klomipramin hidroklorid (CLOM), triciklični antidepresiv, ki ga uporabljamo že 30 let, *in vitro* selektivno ubija neoplastične glialne celice in pri tem ne prizadene normalnih možganskih celic. Namen naše raziskave je bil oceniti celične kulture malignega glioma, ki smo jih odvzeli različnim bolnikom. Želeli smo ugotoviti, ali so različno občutljive na CLOM. Posebno nas je zanimala apoptoza, saj CLOM deluje na mitohondrije tumorskih celic in na ta način sproži apoptozo. Pri tem smo uporabljali pretočno citometrijo in Annexin-V. Glede na koncentracijo zdravila in čas inkubacije smo želeli ugotoviti mehanizem celične smrti, ali ta nastane predvsem zaradi nekroze ali zaradi apoptoze.

**Metode.** Celice smo inkubirali do 6 ur z različno koncentracijo CLOM-a (20 $\mu$ M – 100 $\mu$ M). Sledila je priprava celic za pretočno citometrijo, kjer smo uporabili tudi Annexin-V FITC in propidium iodid.

**Rezultati.** Preiskavo smo naredili s petimi malignimi gliomi. Pri dveh so imele celice manj apoptoze, koncentracija CLOM-a je bila 60 $\mu$ M ali več. Pri treh, kjer smo uporabili zgodnje celične linije, pa smo opazili zelo izrazito apoptozo, koncentracija CLOM-a je bila do 100 $\mu$ M, inkubacija pa 6 ur. Vzporedno smo preiskovali normalne humane astrocite in ugotovili, da CLOM v omenjenih koncentracijah ni povzročil njihove smrti.

**Zaključki.** Preiskava z Annexinom-V bi lahko služila testiranju posamičnih bolnikov – ob analizi Bcl-2 in genskem CYP preiskovanju – ugotavljali bi lahko, ali so njihove tumorske celice občutljive na CLOM.

## Odpornost na komplement ovira onkološko zdravljenje

Konatschnig T, Geis N, Scultz S, Kirschfink M

**Izhodišča.** Različne *in vitro* raziskave, ki so bile narejene v zadnjih dveh desetletjih, jasno kažejo, da je odpornost človeških tumorskih celic na avtologi komplement pogojena z na membrano vezanimi regulatornimi proteini komplementa (mCRP). Takšna proteina sta CD55 in CD46, najpomembnejšo vlogo pa ima CD59. Ta imunska dogajanja zelo vplivajo na potek bolezni, kar potrjujejo novejša klinična raziskava. Odpraviti odpornost na komplement obeta izboljšanje zdravljenja bolnikov z različnim rakom, s tem pa tudi izboljšanje napovedi izhoda bolezni. V pričujočem kratkem preglednem članku podrobneje predstavljamo: (1) nevtralizacijo proteinov mCRP z monoklonskimi ali rekombinantnimi protitelesi in (2) strategijo »utišanja« genov za proteine mCRP z delovanjem na nivoju RNA ob uporabi siRNA.

**Zaključki.** Ker so proteini mCRP prisotni v vseh normalnih tkivih endotelnih celic parenhimskih organov (jetra, ledvica, itd...) in v krvnih celicah, je zelo pomembno, da je blokiranje delovanja proteinov mCRP selektivno in da tako ne prizadene zdravega tkiva. Čeprav so prvi rezultati ohrabrujoči, je vplivanje na delovanje proteinov mCRP, da bi izboljšali imunoterapijo, še vedno velik izziv v klinični praksi.

## Katepsini cisteinske skupine in njihovi inhibitorji pri raku glave in vratu: pregled raziskovalnega dela na Onkološkem inštitutu Ljubljana in Kliniki za otorinolaringologijo Kliničnega centra Ljubljana

Strojan P

Za odločitev o vrsti in intenzivnosti terapije, potrebne za uspešno ozdravitev raka, kot tudi za napoved izida bolezni je potrebna natančna ocena agresivnosti bolezni. Hipoteza, ki predpostavlja napovedni in prognostični pomen posameznih katepsinov in njihovih inhibitorjev, temelji na vpletenosti enih in drugih v obcelične proteolitične procese. Ti so sestavni del večine aktivnosti, povezanih z življenjem normalne celice, kot tudi procesov, povezanih z razgradnjo zunajceličnega matriksa med procesom invazije in zasevanja tumorskih celic. Vlogo katepsinov in njihovih inhibitorjev pri raku lahko razčlenimo na naslednje skupine: markerji za presejanje; markerji za napoved prisotnosti zasevkov v področnih bezgavkah; markerji za napoved odgovora na zdravljenje in ponovitev bolezni; prognostični markerji. Čeprav je raziskav s področja katepsinov in njihovih endogenih inhibitorjev pri raku glave in vratu malo, rezultati opravičujejo nadaljna preučevanja. V pričujočem pregledu smo predstavili naše izkušnje in rezultate iz desetletnega obdobja klinično usmerjenega raziskovalnega dela in podali mnenje o njihovi napovedni in prognostični vlogi za potrebe vsakodnevne klinične prakse.

## **Popolne letne tablice umrljivosti za Slovenijo po spolu, 1982-2004, in možnosti uporabe v javnem zdravju**

**Žagar T, Zadnik V, Pohar M, Primic Žakelj M**

Tablice umrljivosti se uporabljajo kot osnova za statistične izračune v mnogoterih znanstvenih strokah; tudi v javnem zdravju in epidemiologiji. V zadnjih letih jih v Sloveniji uporabljamo predvsem v analizah relativnega preživetja, za kar potrebujemo popolne momentne tablice umrljivosti za posamezna koledarska leta in ločene po spolu. Ker takšne tablice umrljivosti za Slovenijo še niso na razpolago, smo jih pripravili sami za obdobje 1982-2004. V pričujočem prispevku je opisana metodologija po kateri smo tablice izračunali in primeri, v katerih so takšne tablice umrljivosti uporabne. Tablice so bralcu na razpolago, če pošlje prošnjo na naslov [register@onko-i.si](mailto:register@onko-i.si). Objavljene so tudi v mednarodni bazi tablic umrljivosti (angl. Human Life-Table Database), ki je dosegljiva na internetu (<http://www.lifetable.de/>). Tudi v prihodnje nameravamo računati tablice umrljivosti, takoj ko bomo dobili potrebne podatke.

## Načrtovanje obsevanja možganskih sprememb s pomočjo 3T MR tehnike

Stanescu T, Hans-Sonke J, Stavrev P, Fallone BG

**Izhodišča.** Namen pričujoče raziskave je bil oblikovati postopek za načrtovanje obsevanja možganskih sprememb s pomočjo 3T magnetne resonančne preiskave (MRI), t.i. MRI simulacije.

**Metode.** Pri načrtovanju obsevanja s 3T MR načinom spremenimo MR slike v CT-ju podobne slike in pri tem uporabimo podatke elektronske gostote organov. Ker pri MR volumnih ugotavljam 3D izkrivljanje, smo razvili posebno korektivno metodo. Najprej smo MR volumne razdelili glede na anatomske strukture kot so možgani, kosti in koža ter pri tem uporabili orodja programa Pinnacle (Philips Medical Systems), ki je del sistema za načrtovanje obsevanja (treatment planning system – TPS). Izračun smo naredili, ko smo MR slikam določili tarčne volumne z elektronsko gostoto. Primerjali smo načrte obsevanja s pomočjo CT+MR tehnike in samo MR simulacije. Zanimala nas je razporeditev izodoz in doza-volumen histogrami (dose-volume histograms – DVHs). Ob ugotavljanju heterogenosti obsevanja smo ocenjevali verjetnost tumorske kontrole (tumor-control probability – TCP), kar ni zahtevalo poznavanje radiobioloških parametrov.

**Rezultati.** Pri vseh bolnikih smo ugotovili, da so obsevalni načrti s CT+MR tehniko in 3T MR tehniko podobni, bodisi ob primerjavi izodozne distribucije, bodisi DVHs in TCP. Razlike niso bile večje kot 1%, če smo upoštevali naše klinične kriterije.

**Zaključki.** Uporaba predlagane 3T MR tehnike načrtovanja obsevanja je enako natančna kot uporaba kombinacije CT+MR tehnike. MRI simulacija obsevanja lahko poceni obravnavo bolnikov in prihrani čas obravnave, če jo primerjamo s CT+MR tehniko, prav tako pa se lahko izognemo napakam, ki bi lahko nastale pri združevanju CT in MR slik.