

YU ISSN 1450-6688
UDK 616.24

ČASOPIS UDRUŽENJA PULMOLOGA SRBIJE
JOURNAL OF THE SERBIAN RESPIRATORY SOCIETY

PNEUMON

Vol 40 2002/2003

<http://www.ups-bgd.co.yu>; <http://www.ipb-ild.ac.yu>; <http://www.grudnahirurgija.com>



S A D R Ž A J

ORIGINALNI RADOVI

Dijagnostika i tretman medijastinalnih tumora videoasistiranim torakoskopijom <i>Aleksandar Milovančev, Miloš Koledin, Dejan Ilinčić, Milorad Bijelović Dejan Đurić, Sava Nenić.....</i>	7
Transtorakalna iglena biopsija pluća vođena ultrazvukom <i>Milić-Medenica, Dragutin Savjak, J. Utješinović, D. Živković, O. Đurović.....</i>	15
Komparacija kliničke i posthirurško-patološke procene zahvaćenosti limfnih čvorova kod obolelih od karcinoma bronha <i>Miodrag Pavličić, Živka Eri, Milan Mijović, Aleksandar Radović.....</i>	19
Citološka dijagnostika karcinoma pluća u aspiratima <i>Miodrag Pavličić, Mirko Stanetić, Živka Eri, Radoslav Gajanin</i>	25
Hirurško lečenje mikrocelularnog karcinoma bronha <i>Miodrag Pavličić, Živka Eri, Radoslav Gajanin, Mirko Stanetić</i>	29
Karakteristike tuberkuloze u osoba mlađe životne dobi (tinejdžera) - inicijalno lečenje i ishod <i>Milan M. Radović, DV Đorđević, DS Živković, SM Golubović, GJ Pejović, ZP Stamenković</i>	33
Radioterapija u inoperabilnih bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha <i>Svetlana Jovanović, Branislav Perin, Evica Budišin, Vukašin Čanak, Branislava Vuković.....</i>	39
Konkurentna terapija u lečenju inoperabilnog karcinoma bronha <i>Svetlana Jovanović, Branislav Perin, Evica Budišin, Sanja Hromiš, Violeta Vučinić.....</i>	45
Metastaze različitih patohistoloških tipova karcinoma bronha u regionalnim i udaljenim limfnim žlezdama <i>Ivan Kopitović, Zdravko Kosjerina, Jovan Matijašević.....</i>	53
Metastaze različitih patohistoloških tipova karcinoma bronha u plućima i udaljenim organima i tkivima <i>Ivan Kopitović, Zdravko Kosjerina, Jovan Matijašević.....</i>	57
Rehabilitacija respiratornih bolesnika u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici - poređenje 1986, 1996. i 2002. godine <i>Momir Milojević, Vesna Kuruc</i>	63
Infekcija pluća i pleure kod bolesnika sa hematološkim malignitetima <i>Tatjana Adžić, Gordana Radosavljević-Ašić, Dragana Jovanović, Nada Suvajdžić</i>	67

OPŠTI PREGLED

Epidemiologija karcinoma pluća na teritoriji okruga Sombor u periodu od 2002-2003. godine <i>Jovanka Andrić, Tatjana Stanković.....</i>	73
Amiloidoza donjih disajnih puteva <i>Mirna Đurić, Đorđe Považan, Tamara Vasić, Živka Eri</i>	77

PRIKAZ SLUČAJEVA

Nepovoljan tok sarkoidoze koja je dovela do letalnog ishoda <i>Mirna Đurić, Đorđe Považan, Ištvan Klem, Dejan Vučković</i>	83
---	----

Adultni respiratorni distres sindrom - prikaz slučaja <i>Grozdana Pejović, Slavica Golubović, Milan Radović, Zoran Stamenković</i>	87
Hemangiopericitom <i>Jadranka Vučićević-Trobok, Miroslava Trifković, Biljana Bogdanov, Branislav Perin, Živka Eri, Borislav Baroš</i>	93
Urođeni deficit proteina C kao uzrok recidivantne plućne tromboembolije <i>Jadranka Vučićević-Trobok, Biljana Bogdanov, Miroslava Trifković, Dušanka Obradović</i>	97
Hamartoma pulmonum - prikaz slučaja <i>Olga Supić, Miloš Stojanović</i>	101
Neuobičajena radiološka slika plućnih metastaza kolorektalnog karcinoma - prikaz slučaja <i>Miloš Stojanović</i>	105

AKTUELNI PROBLEMI

Populaciona metoda odvikavanja od pušenja <i>Stevan Somborac, Jaroslava Hovan-Somborac</i>	113
Prihvatanje programa odvikavanja od pušenja <i>Ika Pešić</i>	119

VESTI

Vesti o dešavanjima.....	123
--------------------------	-----

IZVEŠTAJ SA KONGRESA

Izveštaj sa Kongresa (IUATLD) u Vankuveru 2002. godine <i>Eva Panić</i>	125
Izveštaj sa 9-og godišnjeg radnog sastanka o kontroli tuberkuloze u Evropi - održanog 14-18. maja 2003. godine u Hagu <i>Gordana Radosavljević-Ašić</i>	127
Izveštaj sa 23. internacionalnog simpozijuma iz intenzivne nege i urgentne medicine <i>Dušanka Obradović</i>	135
Globalna akcija za budućnost bez duvana <i>Andelka Dželetović</i>	137
Izveštaj sa X svetskog kongresa o karcinomu bronha u Vankuveru 2003. godine <i>Tatjana Šarčev</i>	139
UPUTSTVO SARADNICIMA	141
INDEKS AUTORA I KLJUČNIH REČI.....	145

C O N T E N T S

ORIGINAL PAPERS

Diagnosing and treatment of mediastinal tumors by video-assisted thoracoscopy <i>Aleksandar Milovančev, Miloš Koledin, Dejan Ilinčić, Milorad Bijelović Dejan Đurić, Sava Nenić.....</i>	7
US-guided transthoracic needle biopsy of the lungs <i>Milić-Medenica, Dragutin Savjak, J. Utješinović, D. Živković, O. Đurović.....</i>	15
Clinical and postsurgical histopathologic assessment of lymph node involvement in lung cancer patients: comparative analysis <i>Miodrag Pavličić, Živka Eri, Milan Mijović, Aleksandar Radović.....</i>	19
Cytologic confirmation of lung cancer in aspiration samples <i>Miodrag Pavličić, Mirko Stanetić, Živka Eri, Radoslav Gajanin</i>	25
Surgical treatment of small cell lung cancer <i>Miodrag Pavličić, Živka Eri, Radoslav Gajanin, Mirko Stanetić</i>	29
Tuberculosis (tb) in teenagers - initial treatment and outcome <i>Milan M. Radović, DV Đorđević, DS Živković, SM Golubović, GJ Pejović, ZP Stamenković</i>	33
Radiotherapy of inoperable non-small cell lung cancer <i>Svetlana Jovanović, Branislav Perin, Evica Budišin, Vukašin Čanak, Branislava Vuković.....</i>	39
Inoperable lung cancer management: concurrent therapy <i>Svetlana Jovanović, Branislav Perin, Evica Budišin, Sanja Hromiš, Violeta Vučinić.....</i>	45
Regional and distant lymph node metastases of diverse lung cancer histologic types <i>Ivan Kopitović, Zdravko Kosjerina, Jovan Matijašević</i>	53
Metastasizing of different lung cancer histologic types into the lungs and distant organs and tissues <i>Ivan Kopitović, Zdravko Kosjerina, Jovan Matijašević</i>	57
Rehabilitation of respiratory patients in the Institute of Lung Diseases in Sremska Kamenica; comparative analysis of the years 1986, 1996 and 2002. <i>Momir Milojević, Vesna Kuruc</i>	63
Infections of lung and pleura in patients with hematological malignancies <i>Tatjana Adžić, Gordana Radosavljević-Ašić, Dragana Jovanović, Nada Suvajdžić</i>	67
PRELIMINARY REPORTS	
Epidemiology of lung cancer on territory of Sombor in period from 2000 – 2002. <i>Jovanka Andrić, Tatjana Stanković.....</i>	73
Amiloidosis of the low respiratory organs <i>Mirna Đurić, Đorđe Považan, Tamara Vasić, Živka Eri</i>	77

CASE REPORTS

Bad course sarcoidosis with a fatal outcome

Mirna Đurić, Đorđe Považan, Ištvan Klem, Dejan Vučković 83

Adult respiratory distress syndrome- case report

Grozdana Pejović, Slavica Golubović, Milan Radović, Zoran Stamenković 87

Hemangiopericitoma

Jadranka Vučićević-Trobok, Miroslava Trifković, Biljana Bogdanov, Branislav Perin, Živka Eri, Borislav Baroš 93

Congenital protein c deficiency inducing recurrent pulmonary thromboembolism

Jadranka Vučićević-Trobok, Biljana Bogdanov, Miroslava Trifković, Dušanka Obradović 97

Hamartoma pulmonum - case report

Olga Supić, Miloš Stojanović 101

Lung metastasis of the colorectal carcinoma: unusual radiologic presentation

Miloš Stojanović 105

CURRENT PROBLEMS

Population based methodology for smoking cessation

Stevan Somborac, Jaroslava Hovan-Somborac 113

Acceptance of the smoking quitting programme

Ika Pešić 119

NEWS

News

CONGRESS REPORTS

IUATLD Conference, Vancouver 2002: A Report

Eva Panić 125

9th Annual Wolfheze Workshop on TB Control, the Hague, 14-18 May 2003: A Report

Gordana Radosavljević-Ašić 127

23rd International Symposia on Intensive Care and Urgent Medicine: A Report

Dušanka Obradović 135

Global Campaign for the Tobacco-Free Future

Andelka Dželetović 137

10th World Conference on Lung Cancer, Vancouver 2003: A Report

Tatjana Šarčev 139

Instructions to Authors 141

Index of Authors and Key Words 145



DIJAGNOSTIKA I TRETMAN MEDIJASTALNIH TUMORA VIDEOASISTIRANOM TORAKOSKOPIJOM

DIAGNOSING AND TREATMENT OF MEDIASTINAL TUMORS BY VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPY

Aleksandar Milovančev, Miloš Koledin, Dejan Ilinčić, Milorad Bijelović,
Dejan Đurić, Sava Nenić

Klinika za grudnu hirurgiju, Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U radu je izvršena evaluacija primene videoasistirane torakoskopije u dijagnostici i tretmanu medijastinalnih tumora. Retrospektivno su analizirane dokumentacije 88 pacijenata, kod kojih su izvedene dijagnostičke i terapijske VATS procedure zbog medijastinalnih tumorskih masa, radi procene uspešnosti i komplikacija metode. Od februara 1996. godine do februara 2003. godine je izvedeno 712 videoasistiranih torakoskopskih procedura, 88 zbog medijastinalnih tumorskih masa. U dijagnostičke svrhe je urađena 71, a u terapijske svrhe 13 VATS procedura. Konverzija u anterolateralnu torakotomiju je bila potrebna u 4 slučaja (u dva navrata zbog masivnih adhezija u pleuri, u jednom slučaju zbog hemostaze, u jednom slučaju radi dovršavanja resekcije nakon ex tempore dobijenog nalaza malignog timoma). Svi pacijenti su, u opštoj anesteziji, intubirani dvolumenskim Carlen's tubusom. U položaju lateralnog dekubitus-a izvođena je VATS procedura kroz 3 radna porta ili uz dodatni četvrti port, ili pomoćnu anteriornu minitorakotomiju. U svim dijagnostičkim VATS procedurama je dobijen histološki tip medijastinalne tumorske mase, osim u 4 slučaja kod kojih je viđena aneurizma aorte. Od 71 dijagnostičke procedure u 37 slučajeva su dijagnostikovane metastaze plućnog ili drugih karcinoma u medijastinalne limfne žlezde. Primarni medijastinalni maligni tumor je dijagnostikovan u 4 slučaja a maligni limfom u 12 slučajeva. Od 13 resekcija u celosti izvedenih videoasistiranim torakoskopijom ili uz pomoćnu anteriornu minitorakotomiju, u 6 slučajeva se radilo o benignim solidnim medijastinalnim tumorima, a u 7 slučajeva o medijastinalnim cistama. Videoasistirana torakoskopska hirurgija je efektivna dijagnostička i terapeutska metoda koja se može uvrstiti u rutinsku primenu u tretmanu medijastinalnih masa. Videotorakoskopija se može primenjivati bezbedno, kao procedura sa niskom stopom komplikacija koja smanjuje troškove i dužinu bolničkog lečenja.

Ključne reči: videoasistirana torakoskopija, medijastinalni tumori, dijagnostika, tretman

SUMMARY

The paper evaluates videoassisted thoracoscopy as a diagnostic and therapeutic method in the management of mediastinal tumors. To assess the effectiveness and complications of the method, the retrospective analysis included medical files from 88 patients submitted to diagnostic and therapeutic VATS procedures due to a mediastinal tumor mass. Over the period from February 1996 to February 2003, there were 712 video-assisted thoracoscopies performed in total, 88 of them indicated by a mediastinal tumor. Of them, 71 were diagnostic and 13 therapeutic VATS procedures, while four required

to be converted into the anterolateral thoracotomy (due to massive pleural adhesions in two cases, or homeostasis and completion of the resection following the frozen-section established diagnosis of a malignancy in 1 case respectively). All the patients were intubated by a two-lumen Carlens tube in total anesthesia. VATS was performed with the patients in the lateral decubitus position, via three working portos, or using the additional fourth porto, or assisting anterior minithoracotomy. All diagnostic VATS procedures established the histologic type of the examined tumor mass except in four cases, where the aorta was seen to be involved by an aneurysm. Metastases from a pulmonary or other primary tumors into the mediastinal lymph nodes were diagnosed by 37 of 71 diagnostic VATS procedures. A primary mediastinal malignancy or malignant lymphoma were established by four and 12 VATS respectively. Of 13 resections entirely completed by VATS or requiring an assisting minithoracotomy, benign solid mediastinal tumors were involved in six and mediastinal cysts in seven cases. Video-assisted thoracoscopic surgery has been evaluated as an effective diagnostic and therapeutic procedure to be routinely applied in managing mediastinal tumors. It is a painless procedure with a low rate of complications, which also reduces the treatment costs and duration

Key words: video-assisted thoracotomy, mediastinal tumors, diagnostics, treatment

Pneumon, 2002/2003; 40:7-13

Dr Aleksandar Milovančev, hirurg, Klinika za grudnu hirurgiju, direktor Instituta za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Medijastinalni solidni tumori i ciste nisu retki i predstavljaju heterogeni skup različitog patohistološkog izgleda i porekla. Distribucija medijastinalnih tumora i cista obrađena je u 13 različitih serija na 2440 pacijenata koje su sabrali Davis, Oldham i Sabiston (1). Uprkos razlikama u različitim studijama u incidenci primarnih medijastinalnih neoplazmi, najčešći medijastinalni tumori su: neurogeni tumori (20%), timomi (19%), limfomi (13%), maligni tumori porekla germinativnih ćelija (10%), ostali (38%).

Mnogi medijastinalni tumori su smešteni na karakterističnim anatomskim lokalizacijama. Radi anatomske orijentacije, medijastinum delimo na četiri dela:

- **gornji medijastinum** (iznad zamišljene ravni kroz spoj manubrijuma i tela sternuma napred i tela TH4 pozadi)
- **donji medijastinum**, koji je perikardom podeljen na:
 - **prednji medijastinum** (ispred perikarda)
 - **srednji medijastinum** (čine ga srce i veliki krvni sudovi zajedno sa perikardom, kao i deo traheobronhijalnog stabla sa limfnim žlezdama)
 - **zadnji medijastinum** (iza perikarda, uključujući kostovertebralni ugao)

Medijastinalni tumori mogu biti u bliskom kontaktu sa vaskularnim strukturama, jednjakom, perikardom, trahejom i bronhima, ili sa više struktura istovremeno.

Dijagnostika medijastinalnih masa se zasniva na CT pregledu grudnog koša koji je osnovna

metoda, važna za prikazivanje morfološke mase - denziteta, granica, odnosa sa okolnim strukturama, vaskularizacije. Hirurška biopsija je najvažnija metoda za dobijanje patohistološke dijagnoze.

Metode hirurške biopsije medijastinalnih masa su:

1) *transtorakalna iglena biopsija*

Zbog odnosa medijastinalnih masa sa velikim krvnim sudovima ovaj pristup je često potencijalno rizičan, čak i pod "C-look-om". Ovom metodom se retko dobiju dovoljni tkivni uzorci sa korektnom celularnom arhitekturom za dijagnostiku limfoma i tumora porekla germinativnih ćelija. Ovi tumori su visoko reaktivni na hemoterapiju i ne tretiraju se hirurškom eksicijom, ali je korektna patohistološka tipizacija neophodna.

2) *cervikalna medijastinoskopija (Carlens, 1959.) (2).*

Cervikalna medijastinoskopija omogućava siguran pristup gornjem medijastinumu, pretrahealnom i paratrahealnom prostoru i subkarinalnim limfnim čvorovima. Ova tehnika se često koristila u dijagnostici primarnih medijastinalnih masa i određivanju stadijuma (staging) primarnih plućnih karcinoma. Obezbeđuje dovoljan tkivni uzorak za postavljanje korektnе dijagnoze. Minimalna hirurška trauma tokom izvođenja ove metode je povezana sa brzim oporavkom pacijenta i kratkim bolničkim tretmanom. Nedostaci su limitirana operativna preglednost i činjenica da je često nedovoljna za procenu odnosa medijastinalnih masa sa okolnim strukturama i procenu resekabilnosti.

3) parasternalna medijastinotomija (McNeil and Chamberlain, 1966.) (3).

Obezbeđuje pristup prednjem medijastinumu, subaortnim i periaortnim limfnim čvorovima, aortnom prozoru. Ova metoda je najinvazivnija, praćena je većom stopom komplikacija. Napuštena je ili potisnuta drugim metodama u većini grudnohirurških ustanova.

4) videoasistirana torakoskopska hirurgija (VATS)

Omogućuje adekvatan pristup celom medijastinumu, dovoljno prostora za gotovo sve manevre za disekciju, kao i bolju preglednost anatomske odnosa tumora (4). Obezbeđuje dovoljan tkivni uzorak za postavljanje korektne dijagnoze. Često je dovoljna za procenu resekabilnosti. Minimalana hirurška trauma tokom izvođenja ove metode je povezana sa brzim oporavkom pacijenta i kratkim bolničkim tretmanom. Primena VATS-a je ograničena kod postojanja masivnih pleuralnih adhezija. Proširenje primene VATS-a u dijagnostici i terapiji medijastinalnih masa je u poslednjih nekoliko godina predmet brojnih svetskih istraživanja (5, 6, 7, 8).

Primena VATS-a u dijagnostičke i terapeutske svrhe kod benignih solidnih tumora i cista medijastinuma

U odnosu na usvojenu i široku primenu VATS-a kao standardne procedure u dijagnostici pleuralnih bolesti, intersticijalnih plućnih bolesti i u terapiji spontanog pneumotoraksa, njegova primena u medijastinalnoj hirurgiji je još uvek predmet istaživanja. Aktuelno je VATS koristan alternativan pristup za resekciju različitih benignih medijastinalnih masa (neurogeni tumori, bronhogene ciste, perikardijalne ciste, inflamatori pocesi...). Primena VATS-a kod timektomije u hirurškom tretmanu miastenije gravis postaje standard u mnogim svetskim ustanovama. Rutinsku primenu ograničava dugotrajna kriva učenja za postizanje dovoljnog operativno-tehničkog nivoa hirurga. U cilju radikalne resekcije malignih tumora u medijastinumu upotreba VATS-a nije onkološki opravdana.

MATERIJAL I METODE

Studija je izvedena na Klinici za grudnu hirurgiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Retrospektivno je analizirano 88 od 712 videotorakoskopija izvedenih od februara 1996. do februara 2003. godine, tabela 1.

Tabela 1.

VOS proveriti (VTS?)	269
Thoracoscopio	172
PNX	44
Decorticatio	27
Biopsio mediastini	71
Fenestratio pericardi	32
Resectio atypica pulmonum	12
Extirpatio tumoris	22
Evacuatio hematomatis	14
Biopsio pulmonum	5
Sympatectomia	4
Conversio	46
Ukupno	712

Analizirani su podaci iz medicinskih dokumentacija kod pacijenata kod kojih je medijastinalna tumorska masa inicialno otkrivena radiografijom ili CT pregledom grudnog koša. Broj muškaraca je 65 (73%), a žena 23 (27%). Prosečna starost pacijenata je bila 45 godina (od 17 do 71) u obe grupe.

Od 88 videotorakoskopskih procedura kod pacijenata sa medijastinalnom tumorskom masom 71 (80,5%) je izvedena u dijagnostičke a 13 (15%) u terapijske svrhe. Konverzija u anterolateralnu torakotomiju je izvedena u 4 slučaja (4,5%) - u dva navrata zbog masivnih adhezivnih promena u pleuri, u jednom slučaju zbog zbrinjavanja masivnog krvarenja iz pulmonalne arterije i u jednom slučaju radi dovršavanja resekcije nakon ex tempore dobijenog nalaza malignog timoma.

Dijagnostičkim procedurama smo nazivali biopsiju i ili steidžing tumora u cilju dobijanja dijagnoze i ili procene mogućnosti i indikacija za kompletnu resekciju. Terapijskim procedurama nazvane su one kojima je medijastinalni tumor u potpunosti odstranjen. Dijagnostičke procedure su u većini slučajeva izvođene kod pacijenata sa medijastinalnom limfadenomegalijom, a dobijeni materjal se odmah slao na ex tempore patohistološki pregled. U 37 slučajeva su otkrivene metastaze plućnog ili drugih karcinoma u medijastinalne limfne žlezde. Primarni maligni tumor medijastinuma je dijagnostikovan u 4 slučaja a u 12 slučajeva je dijagnostikovan maligni limfom. U 4 slučaju je viđena aneurizma descedentne aorte koja predhodno nije bila dijagnostikovana, pa su pacijenti upućeni kardiohirurzima sa videozapisom. Terapijske procedure su izvođene kod pacijenata sa benignim tumorom ili cistom medijastinuma.

Sve procedure su izvođene u opštoj anesteziji. Svi pacijenti su intubirani dvolumenskim Carlens tubusom, uz mogućnost ventilacije jednog pluća. VATS procedura je izvođena u položaju anterolateralnog dekubitusa. Ispod pacijenta, u

nivou vrha lopatice, postavljan je valjkasti jastuk radi obezbeđivanja maksimalnog širenja interkostalnih prostora. Monitor je postavljan kod uzglavlja pacijenta tako da svi članovi ekipe imaju dobar pregled Hirurški instrumenti potrebni za urgentnu torakotomiju su bili pripremljeni na stolu sa VATS instrumentima. Videotorakskopska resekcija medijastinalnih tumora generalno podrazumeva sve korake kao i tokom otvorene hirurgije, uz različit taktički pristup u zavisnosti od lokalizacije i veličine tumora. VATS procedura je izvođena kroz 3 radna porta ili uz dodatni četvrti port, ili uz pomoćnu minitorakotomiju. Pomoćna minitorakotomija je izvođena kod tumora koji se nakon resekcije nisu mogli ukloniti kroz portove zbog svoje veličine a tokom operacije se koristila za uvođenje klasičnih instrumenata, a takođe je obezbeđivala potencijalno koristan urgentan pristup u slučaju akcidenta prilikom VATS procedure. Tumor je pre odstranjenja, po potrebi, postavljan u plastičnu kesu radi isključenja mogućnosti rasejanja. Kod svih pacijenata je na kraju procedure preko jednog od videotorakskopskih portova u pleuralni prostor postavljan torakalni dren (18F do 36F), prikopčan na podvodni sistem za drenažu.

REZULTATI

Dijagnostičke i terapijske VATS procedure izvedene su u 88 pacijenata sa medijastinalnom tumorskom masom, tabela 2.

Tabela 2.

Dijagnostika	71
Resekcija	13
Konverzija	4
Ukupno	88

Konverzija u klasičnu anterolateralnu torakotomiju izvedena u 4 slučaja, u dva navrata zbog masivnih adhezivnih promena u pleuri. Prisustvo pleuralnih adhezija je otežavajuća okolnost za izvođenje videotorakoskopije, bilo da se radi o dijagnostičkim ili o terapijskim procedurama, toliko da ponekad potpuno onemogaćava pristup medijastinumu.

Konverzija u klasičnu anterolateralnu torakotomiju je u jednom slučaju izvedena zbog zbrinjavanja akcidentalnog masivnog krvarenja iz pulmonalne arterije, a u drugom slučaju radi dovršavanja resekcije nakon ex tempore dobijenog nalaza malignog timoma.

Dijagnostičke procedure su izvođene u slučaju nedokazane etiologije medijastinalne mase, tabela 3. Materijali su slati na ex tempore patohistološki pregled. Patohitološka dijagnoza je dobijena u svim osim u 4 slučaja, kada je viđena aneurizma aorte i biopsija nije rađena

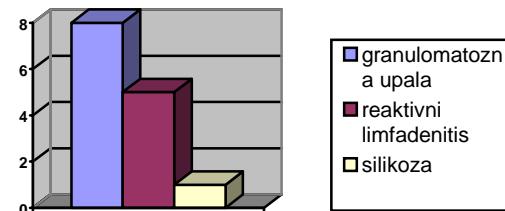
Tabela 3.

Benigna etiologija	14
Maligna etiologija	53
Aneurizma aorte	4
Ukupno	71

Kod 14 pacijenata dokazana je benigna etiologija medijastinalne limfadenomegalije, tabela 4: u 8 slučajeva sarkoidoze, u 5 slučajeva reaktivni limfadenitis, u jednom slučaju silikoza, grafikon 1.

Tabela 4.

granulomatozna upala	8
reaktivni limfadenitis	5
silikoza	1
Ukupno	14

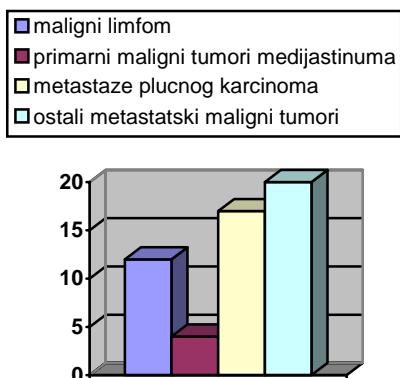


Grafikon 1.

Maligna etiologija medijastinalne tumorske mase utvrđena je kod 53 pacijenta, tabela 5: u 37 slučajeva radilo se o metastazama plućnog ili drugih karcinoma u medijastinalne limfne žlezde, u 4 slučaja je dijagnostikovan primarni maligni medijastinalni tumor, a u 12 slučajeva postavljena je dijagnoza malignog limfoma, grafikon 2.

Tabela 5.

maligni limfom	12
primarni maligni tumori medijastinuma	4
mikro	9
adeno	8
ostali metastatski maligni tumori (germinativni, lucidocelularni, ca dojke...)	20
Ukupno	53

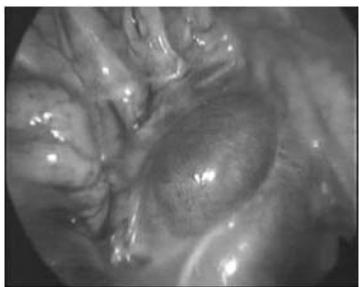


Grafikon 2.

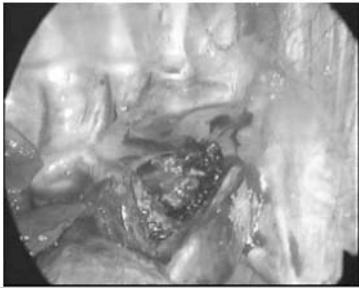
Resekcije tumora su u celosti, ili uz pomoćnu minitorakotomiju, izvedene VATS-om kod 13 pacijenata, tabela 6.

Tabela 6.

Solidni tumori	6
Medijastinalne ciste	7
Ukupno	13



Slika 1. Medijastinalna cista



Slika 2. Stanje nakon odstranjenja ciste

Na slici 1 se vidi medijastinalna cista u ugлу uliva vene azigos u gornju šuplju venu, dpk slika 2 prikazuje stanje nakon odstranjenja ciste.

Solidni tumori su u 4 slučaju bili porekla nervnog tkiva. U 2 slučaju radilo se o medijastinalnom lipomu.

Prosečna dužina bolničkog lečenja nakon videotorakoskopske ekstirpacije medijastinalnog tumora ili ciste bila je 7 dana (2-21 dan). Na dužinu bolničkog lečenja je prvenstveno uticala veličina akcesorne minitorakotomije, a u jednim slučaju gubitak vazduha preko drenova zbog lezije visceralne pleure prilikom odvajanja pleuralnih adhezija. Blag posrooperativni bol kupiran je uobičajenim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima ne duže od 5 dana.

DISKUSIJA

Medijastinalna patologija obuhvata širok spektar bolesti od kojih svaka zahteva drugačiji hirurški pristup, sa različitom stepenom složenosti - od jednostavnih dijagnostičkih procedura i resekcije pedunkularnih tumora, do složene resekcije velikih medijastinalnih masa kaje su u bliskom kontaktu ili su vezane čvrstim adhezijama, ili infiltruju medijastinalne strukture.

Klasična torakotomija ili sternotomija je disproporcionalno agresivan pristup u odnosu na jednostavnu dijagnostičku biopsiju medijastinalne tumorske mase. Videoasistirana torkoskopija pruža adekvatan pristup celom pleuralnom prostoru i medijastinumu i obezbeđuje dovoljan hirurški manevr prilikom izvođenja procedure.

Medijastinalna tumorska masa može biti dijagnostikovana radiografskim metodama, pre svega CT pregledom grudnog koša koji nam pruža dovoljno podataka o morfologiji tumora, dentizetu, vaskularizaciji, prisustvu kapsule i odnosu sa strukturama medijastinuma. Za postavljanje definitivne patohistološke dijagnoze neophodna je hirurška biopsija (9). Postoji nekoliko metoda hirurške biopsije medijastinuma. Transtorakalna iglena biopsija je vrlo rizična metoda s obzirom na blizak odnos medijastinalnih tumorskih masa sa velikim krvnim sudovima medijastinuma, a uzorci dobijeni ovom metodom su nedovoljni za tipizaciju nekih tumora (10, 11, 12). Osnovni nedostatak medijastinoskopije je limitirana operativna preglednost i činjenica da je često nedovoljna za procenu odnosa medijastinalnih masa sa okolnim strukturama i procenu resekabilnosti. Parasternalna medijastinotomija je najinvazivnija metoda praćena visokom stopom komplikacija. Napuštena je ili potisнутa drugim metodama u većini grudnohirurških ustanova. Postoje različite studije koje porede efikasnost transtorakalne iglene biopsije i medijastinoskopije u odnosu na videoasistiranu torakoskopiju (13, 14). Prospektivna studija Gossot-a i saradnika (15) upoređuje medijastinoskopiju sa torakoskopijom kod biopsije medijastinalnih tumora, pri čemu je efikasnost metoda podjednaka, a učestalost

komplikacija i dužina bolničnog lečenja su u korist medijastinoskopije. Furrer i saradnici (16) su poređili dijagnostičku efikasnost cervikalne medijastinoskopije, prednje medijastinotomije i videoasistirane torakoskopije. VATS-om je dobijena dijagnoza u 100% slučajeva, dok je u prve dve tehnike dijagnoza dobijena u 88% slučajeva. U studiji Callejas-a i saradnika (17), kojom je analizirana dužina bolničkog lečenja nakon dijagnostičke eksploracije medijastinuma jednom od tri metode (cervikalnom medijastinoskopijom, prednjom medijastinotomijskom ili VATS-om), autori demonstriraju da je za sve procedure moguće smanjiti dužinu hospitalizacije ispod 24 časa.

Naše je mišljenje da je cervikalna medijastinoskopija procedura izbora za biopsiju tumora u gornjem medijastinumu, paratrahealnih ili subkarinalnih. VATS omogućava efikasan pristup medijastinalnim tumorima kojima se ne može pristupiti cervikalnom medijastinoskopijom (18).

Videoasistirana torakoskopija postaje standardan dijagnostički pristup medijastinumu. Rutinska upotreba ove tehnike i dovoljno iskustvo dovode do toga da je upotreba ove metode jednostavna i efikasna. U našoj seriji su kod svih medijastinalnih tumorskih masa dobijeni adekvatni tkivni uzorci za postavljanje patohistološke dijagnoze. Jedini limitirajući faktor je prisustvo masivnih pleuralnih adhezija koje onemogućavaju pristup medijastinumu.

Terapijska primena VATS-a je limitirana na benigne tumore medijastinuma, kada postoji jasan "klivaž" između tumora i medijastinalnih struktura, pre svega vaskularnih, koje se moraju jasno vizualizirati (6, 19). Kod malignih tumora medijastinuma terapijska primena VATS-a nije onkološki opravdana i visoko je rizična zbog neadekvatne vizualizacije infiltracije medijastinalnih struktura, a s obzirom na činjenicu da ova metoda isključuje mogućnost palpacije. Terapijski pristup malignim tumorima medijastinuma videoasistiranom torakoskopijom je kontraindikovan (19).

U većini grudnohirurških kuća videotorakoskopska timektomija postaje standard u slučaju benigne bolesti (8). Miastenija gravis je obično povezana sa hiperplazijom timusa, ili ređe sa timomom. U slučaju hiperplazije, videotorakoskopska timektomija je još jednostavnija zato što nema tumorske mase koja otežava manevar. Obično se primenjuje bilateralni pristup zbog potrebe za odstranjnjem celokupnog masnog tkiva u kome se ponekad nalaze plaže timičnog tkiva. Timus se odstranjuje kroz pomoćnu minitorakotomiju.

Metoda nije potpuno bez rizika. Najčešće komplikacije su intraoperativno krvarenje, ponekad takvo da je potrebna urgentna konverzija u torakotomiju. U literaturi su opisane rupture intermedijarnog bronha tokom disekcije, lezije nerava ili diafragme, produženi gubitak vazduha, infekcije na mestu insercije troakara, lezije stelatnog ganglion-a (10, 19, 20). Međutim, ni druge minimalno invazivne metode, kao što je medijastinoskopija i prednja medijastinotomija, nisu bez komplikacija (21).

ZAKLJUČAK

Videoasistirana torakoskopska hirurgija je efektivna dijagnostička i terapeutska metoda koja se može uvrstiti u rutinski primenu u tretmanu medijastinalnih masa.

Videotorakoskopija se može primenjivati bezbedno, kao procedura sa niskom stopom komplikacija koja smanjuje troškove i dužinu bolničkog lečenja.

LITERATURA

- Davis RD, Oldham HN, Saliston DC. The mediastinum in surgery of the chest. In: Saliston DC, Spencer FC (Edts). *Nedostaje naziv knjige*, 5th Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1990.
- Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. Chest 1959;36:343-352.
- McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. Ann Thorac Surg 1966;2:532-539.
- Rendina EA. Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy and mediastinotomy for the mediastinal biopsy. Ann Thorac Surg 1994;57:992-995.
- Bousamra M, Hassler GB, Patterson GA, et al. A comparative study of thoracoscopic vs removal of benign neurogenic mediastinal tumors. Chest 1996;109:1461-1465.
- Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Mack MJ, et al. Thoracoscopic resection of mediastinal cysts. Ann Thorac Surg 1993;56:659-660.
- Horita K, Sakao Y, Itoh T. Excision of a recurrent pericardial cyst using video-assisted thoracic surgery. Chest 1998;114:1203-1204.
- Sugarbaker D. Thoracoscopy. in the management of anterior mediastinal masses. Ann Thorac Surg 1993;56:653-656.
- Capoferri M, Furrer M, Ris HB. Surgical diagnosis and therapy in patients with mediastinal space-occupying lesions: a retrospective analysis of 223 interventions with special reference to long-term course. Swiss Surg 1998;4:121-128.
- Chiba W, Sawai S, Ishida H, et al. Diagnosis of mediastinal neoplasms using mediastinoscopy and CT guided needle biopsy supported by gene analysis. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 1993;41:603-609.
- Zafar N, Moinuddin S. Mediastinal needle biopsy. Cancer 1995;76:1065-1068.

12. Kohman LJ. Approach to the diagnosis and staging of mediastinal masses. *Chest* 1993;103(suppl): 328S-330S.
13. Liu X, Zhang R, Zhang D. Mediastinoscopy value in diagnosis of middle mediastinal masses. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih* 1995;33:510-512.
14. Mouroux J, Maalouf J, Perrin C, et al. Current surgical methods for the etiological diagnosis of mediastinal adenopathies. *J Chir (Paris)* 1994;131:473-477.
15. Gossot D, Toledo L, Fritsch S, et al. Mediastinoscopy vs thoracoscopy for mediastinal biopsy: results of a prospective non randomized study. *Chest* 1996;110:1328-1331.
16. Furrer M, Striffler H, Ris HB. Invasive diagnosis of mediastinal space-occupying lesions: on differential indications between cervical mediastinoscopy, parasternal mediastinotomy and videothoracoscopy. *Chirurg* 1995;66:1203-1209.
17. Callejas MAP, Canalis ECA, Ramirez JR, et al. Contribution of transcervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy to the diagnosis of mediastinal lymphomas. *Ann Med Interne* 1993;10:228-231.
18. Solaini L, Bagioni P, Campanini A, et al. Diagnostic role of videothoracoscopy in mediastinal diseases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:491-493.
19. Roviaro G, Rebiffat C, Varoli F, et al. Videothoracoscopic excision of mediastinal masses: indications and technique. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1679-1684.
20. Cho DG, Kwack MS. Video-assisted thoracoscopic closure of the delayed bronchial rupture after thoracoscopic resection of mediastinal bronchogenic cyst. *Chest* 1999;115:257-259.
21. Ginsberg RJ. Extended cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin North Am* 1996;6:21-30.



TRANSTORAKALNA IGLENA BIOPSIJA PLUĆA VOĐENA ULTRAZVUKOM

US-GUIDED TRANSTHORACIC NEEDLE BIOPSY OF THE LUNGS

Milić Medenica, Dragutin Savjak, J. Utješinović, D. Živković, O. Đurović

Specijalna bolnica za plućne bolesti, Brezovik – Jugoslavija

SAŽETAK

Glavna indikacija za aspiracionu biopsiju tankom iglom (fine needle aspiration biopsy - FNAB) je dijagnostika čelijskog tipa karcinoma pluća ukoliko su prethodno citološka i bronhološka obrada bile negativne. FNAB se može raditi na slijepo, pod kontrolom fluoroskopa, CT-a ili ultrazvuka. U našoj bolnici smo se odlučili za zadnji način vođenja perkutane aspiracione iglene biopsije iz više razloga: precizno lociranje perifernih plućnih promjena, izuzetno mali procenat komplikacija, izbjegnuto zračenje pacijenata i medicinskog osoblja. U vremenskom periodu 1997-2001. g. urađene su 92 perkutane iglene biopsije vođene ultrazvukom. U ovom vremenskom periodu dijagnoza karcinoma pluća je u našoj bolnici postavljena kod 1026 bolesnika. Kod 81,4% pacijenata kod kojih je rađen FNAB verifikovana je histopatološka dijagnoza perifernih plućnih promjena i to epidermoidni karcinom (44,7%), adenokarcinom (13%), mikrocelularni karcinom (11%), (4) plazmocitom (4%), (5) sarkom (2,2%), (6) bronhoalveolarni karcinom (2,2%), nekroza (4%), meta lezije (1,1%), inflamacija (6,6%), nereprezentativni uzorci (14,1%).

Ključne reči: karcinom pluća, transtorakalna iglena biopsija, ultrazvuk

SUMMARY

Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is mainly indicated for the purpose of diagnosing lung cancer and its histologic type in case former bronchologic and cytologic diagnostic procedures fail to establish the definite diagnosis. FNAB can be performed blindly, or under the fluoroscope, CT or ultrasound control. In our hospital the ultrasound assisted FNB has been selected as the method of choice due to its recognized comparative advantages achieved: precise localization of peripheral lung lesions, exceptionally low rate of complications and irradiation avoidance of both the patient and the medical staff. Over the period 1997-2002 there were 92 percutaneous ultrasound-assisted FNABs performed in our hospital. In this period there were 1029 patients with the diagnosis of lung cancer. In 81.4% of the patients submitted to FNAB peripheral lung lesions were histologically verified as: epidermoid carcinoma (44.7%), adenocarcinoma (13%), small-cell lung cancer (11%), plasmacytoma (4%), sarcoma (2.2%), bronchioloalveolar cancer (2.2%), necrosis (4%), metastases (1.1%), inflammation (6.6%) and nonrepresentative samples (14.1%).

Key words: lung cancer, us-guided transthoracic fine-needle biopsy

Pneumon, 2002/2003; 40:15-18

dr Milić Medenica, Specijalna bolnica za plućne bolesti, Brezovik

UVOD

Transtorakalna iglena biopsija (TTP) je opšte prihvaćena metoda koja se indikuje u cilju dijagnostike solidnih lezija ili nodula, čija se senzitivnost kreće od 75-95% (1). Ova tehnika ima manju senzitivnost u dijagnostici benignih lezija (2) koja se značajno poboljšava ukoliko se primenjuje pod kontrolom CT-a, i to koaxialnom transtorakalnom iglenom biopsijom sa automatskim iglama (3).

Glavna indikacija FNAB je karcinom, sa ciljem dijagnosticiranja njegovog ćelijskog tipa, ukoliko su prethodno citološka i bronhološka obrada bile negativne. Takođe se primenjuje ukoliko su prisutne solitarne ili multiple tumorske mase sa poznatim primarnim extratorakalnim karcinomom u cilju potvrđivanja metastatske bolesti.

U stejdžingu (staging) torakalnog maligniteta moraju biti identificirani kontralateralni plućni noduli, medijastinalne, hepatične i suprarenalne tumorske mase. U procjeni operabilnosti veoma je značajna biopsija ovih lezija. Ova tehnika je takođe utemeljena kao osnov dijagnostike Pancoast tumora. Međutim, uloga biopsije solitarnih tumorskih masa ili nodula je kontroverzna. Ukoliko je klinički i radiološki prisutan veliki stepen sumnje na malignitet, tada se pacijentu može direktno indikovati hirurško lijeчењe. Međutim, ukoliko je solitarna tumorska masa, klinički i radiološki vjerovatno benigna, sledeći koristan dijagnostički korak je biopsija. Aspiracija ili biopsija tankom iglom se sve više primenjuju, osobito kod imunokompromitovanih bolesnika, u cilju bakteriološke dijagnostike. Sve češće je perkutana biopsija indikovana kod hilarnih i medijastinalnih lezija, što je alternativa transbronhijalnoj biopsiji ili medijastinoskopiji (5).

Praćenje parametara koagulacije je indikovano kod pacijenata kod kojih su verifikovane hepatične metastaze, kod alkoholičara i pacijenata koji su na antikoagulantnoj terapiji. Hidatidne ciste takođe mogu biti indikacija za biopsiju ali je kod ove grupe pacijenata značajno povećan rizik od anafilatične reakcije.

Može biti upotrebljeno mnogo različitih igala, ali uopšteno se upotrebljavaju tzv. »fine needles« za citologiju ili "cutting needles" za histologiju. Tanke igle za aspiraciju uključuju Westcott igle, Chiba igle, Franseen ili igle kao što su Rotex. Ove igle su obično veličine (gauge) 20-23 i njima se dobija materijal za citološku i **kulturelnu** obradu. Tanke igle imaju prednost s obzirom da uzrokuju manji broj komplikacija, ali su fleksibilnije i njima je teško doći do centralne lezije. Westcott igle

imaju prednost jer se njima često dobijaju mali fragmenti tkiva.

Dobijeni aspirati su pogodni za lokalnu citopatološku expertizu. Igle veličine 18-20 omogućavaju dobijanje histološkog uzorka i imaju veću čvrstinu, što omogućava bolju kontrolu u plasiranju, ali imaju veću incidencu komplikacija, osobito krvavljenja (7). "Cutting" igle imaju **samo okidajući** mehanizam, napr. Bard Bipty Biopsy ili Bauer Temno biopsy. Različitih su veličina od 14, 18 i 20 (gauge). Pneumotoraks ovisi o broju prolazaka kroz pleuru koji se može smanjiti korištenjem koaxialnog sistema kroz koji se uvodi igla (veličine 18 ili 19). Kroz ovaj sistem se može plasirati tanka igla. Izbor igle je veoma važan i prvenstveno je uslovljena bezbjednošću pacijenta.

Fluoroskopija je metoda kojoj preferira perkutana iglena biopsija s obzirom da je brza, jeftina i omogućava lociranje lezija frontalnim i lateralnim skrinjngom. Male lezije se fluoroskopijom teško vizualiziraju, posebno lateralnim skrinjngom. U tim slučajevima CT daje mnogo više informacija o lokalizaciji lezije, posebno u odnosu na fiksne strukture npr. kao pršljenove. Komplikacije kao što su pneumotoraks u vezi su sa brzinom obavljanja procedure. Ultrazvučno vođenje je korisno ukoliko je lezija locirana periferno i naliježe na pleuru. Tada je identifikacija lezije laka.

CT se osobito koristi za nodule koji nisu videni fluroskopski i lezije medijastinuma, što omogućava znatno preciznije postavljanje igle, i u odnosu na vaskularne strukture. Ova procedura traje duže i dovodi do većeg broja komplikacija, što se posebno odnosi na male lezije koje su locirane centralno ili u donjim lobusima, s obzirom da se inspiracijom mijenja i lokacija lezije.

Pacijent mora biti informisan da u toku procedure može dobiti pneumotoraks ili hemoptizije. Ako se biopsija radi pod kontrolom fluoroskopa, lokacija lezije se označi fiksiranjem metalnog diska na koži. Posteriorni pristup je povoljniji jer su kretanja stražnjih okrajaka rebara pri respiraciji manja. Ukoliko je pacijent anksiozan, prije biopsije može intravenski dobiti sedativ. Procedura se obavlja u potpuno sterilnim uslovima. Lokalno se instilira 10ml 1% Lidokaina ili 5ml 2% tako da se izbjegne ubod visceralne pleure ili pluća a da se anestezira pleura.

Igra se instilira u trenutku zaustavljenje respiracije, brzim pokretima, da se izbjegne veća trauma parenhima. Ako je lezija eskavirana, tada se uzorak uzima sa periferije. Broj pasova se kreće između jednog i tri (manje kod pacijenata sa većim rizikom). Cilj biopsije je dobijanje dijagnoze ali je

prevashodno bitna bezbjednost pacijenta.

Uvijek se mora izvagati koji je rizik za pacijentnu u odnosu na korist od dijagnostičke procedure. Smrt nakon aspiracije je rijetka (1/5000 –10000 biopsija) a obično je posljedica kardijalnog aresta, vazdušne embolije, tenzionog pneumotraksa i hemoragije. Procenat pneumotoraksa nakon FNAB i "cutting" iglene biopsije je sličan. Kod pacijenata se obično javlja bol u grudnom košu, što je znak pneumotoraksa. Obično je pneumotoraks parcijalan. Jednom od šest pacijenata je potrebno liječenje. U urgentnim situacijama je korisno primijeniti jednosmjernu valvulu (Heimlich valve). Kod 70% pacijenata aspiracija kateterom veličine 18 je uspješna tako da smanjuje potrebu za instilacijom drena (9). Tenzioni pneumotoraks se javlja unutar nekoliko minuta i predstavlja urgentno stanje. On je rijedak i javlja se kod pacijenata sa emfizemom.

Hemoragija se najčešće javlja kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom. Hemoptizijama često prethodi kašalj. Ukoliko su masivne, mogu ugroziti život. Vazdušna embolija se rijetko javlja. Ukoliko pacijentu tokom pregleda disanje postane dublje i kolabira, tada se mora posumnjati na vazdušnu emboliju. Kašalj tokom iglene aspiracije ukazuje na ovu moguću komplikaciju. Ako se tokom pregleda javi kašalj, iglu treba odmah izvaditi. Liječenje se sastoji u primjeni 100% kiseonika, obaranje glave pacijenta prema dole i lijevi lateralni dekubitus. Ukoliko je moguće, transportovati pacijenta u hiperbaričnu komoru.

MATERIJAL I METODE

Analizirali smo citološke nalaze perkutane iglene biopsije pluća koja je urađena kod 92 pacijenta u vremenskom periodu 1997–2001. godina. U ovom vremenskom periodu dijagnoza plućnog karcinoma je postavljena kod 1026 bolesnika. FNAB je urađen kod 9% bolesnika kod kojih je postavljena sumnja na karcinom pluća.

Indikacije za FNAB je postavljana nakon prethodno urađene radiološke i bronhološke obrade koja nije dala pozitivan histološki rezultat. Rađena je iglama za spinalnu punkciju veličine 20. Mjesto za transtorakalnu iglenu biopsiju je prethodno locirano ultrazvučnim pregledom, nakon čega je data lokalna anestezija 2% xylocainom.

Tabela 1. Kontraindikacije za perkutanu iglenu biopsiju

Kontraindikacije	Komentar
Relativne	Nekooperabilni pacijenti, nekontrolisani kašalj, nemogućnost pronacije ili supinacije tijela
	Loša plućna funkcija/chronične opstruktivne plućne bolesti (forsirani expiratori volumen u 1 sec < 1) L ili multiple bule
	bolesti krvavljenja
	Plućna hipertenzija
	Noduli manji od 5 mm u dijametru
	Hidatidna bolest (rizik anafilaktične reakcije)
Apsolutne	Arterovenske malformacije sa visokim plućnim arterijskim pritiskom

Richard A, Stephen S. Other Biopsy Procedures. Comprehensive Respiratory Medicine. 1999;S2.

Tabela 2. Moguće komplikacije perkutane iglene biopsije

TIP	KOMPLIKACIJA
Rane komplikacije	Pneumotoraks, 5-50% Hemoptizije, 5-10% Hemoragija, 10-40% Vazdušna embolija, rijetko
Kasne komplikacije	Rasijavanje tumora, izuzetno rijetko Empijem Bronhopleuralna fistula
Povećan rizik od pneumotoraksa	Ako pacijenti imaju: chroničnu opstruktivnu plućnu bolest/bule nekontrolisani kašalj tokom biopsije mala centralna lezija multiple naslage na pleuri koje prolongiraju proceduru

Richard A, Stephen S. Other Biopsy Procedures. Comprehensive Respiratory Medicine, 1999;S2.

Kod 81,4% pacijenata kod kojih je rađen FNAB verifikovana je histopatološka dijagnoza (tabela 3).

Tabela 3.

Epidermoidni karcinom	44,7%
Adenokarcinom	13,0%
Mikrocelularni karcinom	11,0%
Plazmocitom	4,0%
Sarkom	2,2%
Bronhoalveolarni karcinom	2,2%
Nekroza	4,0%
Meta lezije	1,1%
Inflamacija	6,6%
Nereprezentativni uzorci	14,1%

Kod 40 pacijenata postavljena je dijagnoza epidermognog karcinoma (44,7%), kod 12 adenokarcinoma (13%), mikrocelularnog karcinoma kod 9 (11%), plazmocitoma kod 3 (4%), sarkoma i bronhoalveolarnog karcinoma kod po dva pacijenta (2,2%), meta lezija kod jednog pacijenta (1,1%).

Znaci upale su nadeni kod 6 pacijenata (6,6%).

Nekrotično tkivo, tj. tkivo koje nije bilo pogodno za citološku interpretaciju, nadjeno je kod 3 pacijenta a nereprezentativni uzorci kod 14 pacijenata (14,1%)

Kod dva pacijenta su se nakon pregleda javile hempotizije (2,2%). Ni kod jednog pacijenta nije registoravn penumotoraks kao komplikacija pregleda.

DISKUSIJA

Rezultati našeg istraživanja su potvrdili da je TTP visoko specifična dijagnostička tehnika koja ima istu vrijednost kao i bronhoskopija i praktično je bezopasna procedura kada se vodi pod kontrolom ultrazvuka. FNAB-om i "cutting" iglenim biopsijama dobija se zadovoljavajući uzorak za citološku ili histološku analizu čak u 75–95% slučajeva (6) ako su u pitanju i nodularne

sjene, što je u saglasnosti sa rezultatima postignutim u našoj bolnici. Ukoliko se ne postavi dijagnoza, biopsija se ponavlja. U benignim oboljenjima FNAB ima ograničenu vrijednost, s obzirom da se dobija mali uzorak (senzitivnost je od 20–50%). Korištenjem "cutting" igala senzitivnost se povećava na 70%, ali su i komplikacije češće.

Dijagnostičke poteškoće se javljaju u lezijama koje imaju veći stepen fiboze, npr. u metastatskom karcinomu dojke i Hodgkinovoj bolesti.

Male "core" biopsije u benignim bolestima obećavaju veću senzitivnost, kao npr. dijagnostika bronhiolitis obliterans organizirajuće pneumonije, Wegenerove granulomatoze i u nekim infekcijama.

LITERATURA

- Westcott JL. Direct percutaneous needle aspiration of localised pulmonary lesions: results in 422 patients. Radiology. 1980;137:31-5.
- Tarver RD, Conions DJ. Interventional chest radiology. Advances in chest radiology. Radiol Clin North Am. 1994;32:686-709.
- Klein JS, Satoman G, Stewart EA. Transtroacic needle biopsy with a coaxially placed 20 gauge automated cutting needle: results in 122 patients. Radiology. 1966;198:715-20.
- McLoud TC. Pulmonary infections in the immunocompromised host. Radiol Clin North Am. 1989;27:1059-66.
- Protopas Z, Westcot JL. Transthoracic needle biopsy of mediastinal lymph nodes for staging lung and other cancer. Radiology. 1996;199:489-96.
- Westcott JL, Rao N, Colley DP. Transthoracic needle biopsy of small pulmonary nodules. Radiology. 1997;202:97-103.



KOMPARACIJA KLINIČKE I POSTHIRURŠKO-PATOLOŠKE PROCENE ZAHVAĆENOSTI LIMFNIH ČVOROVA KOD OBOLELIH OD KARCINOMA BRONHA

CLINICAL AND POSTSURGICAL HISTOPATHOLOGIC ASSESSMENT OF LYMPH NODE INVOLVEMENT IN LUNG CANCER PATIENTS: COMPARATIVE ANALYSIS

Miodrag Pavličić, Živka Eri, Milan Mijović, Aleksandar Radović

SAŽETAK

Sprovedena studija je dijelom retrospektivna a dijelom prospективna i obuhvata 122 bolesnika obolela od karcinoma bronha sa klinički ustanovljenim stadijumom bolesti, a nakon toga operisanih u Kliničkom centru Crne Gore u Podgorici u periodu od aprila 1997. godine do aprila 2001. godine. Ispitivana grupa obuhvata 97 muškarca prosječne starosti 57,34 godina i 25 žena prosečne starosti 50,75 godina. Simptomi bolesti su bili prisutni kod 119 (97,5%) bolesnika dok su asimptomatična bila samo 3 (2,5%). Najzastupljeniji simptom je bio kašalj (85,7%). Ispitivanje se odnosilo na upoređivanje kliničkog stadijuma bolesti (kTNM) i patološkog odnosno posthirurškog stadijuma (pTNM) sa posebnim osvrtom i analizom u proceni zahvaćenosti limfnih čvorova. Najveći broj obolelih je bio u kliničkom IB stadijumu bolesti (41%) i IIB stadijumu (30,3%). Podudarnost između kTNM i pTNM stadijuma bolesti je nađena u 47 (39,5%), precjenjenost u 16 (13,6%) i podcenjenost u 56 (47,20%) bolesnika. Wilcoxon test ekvivalentnih parova pokazuje da je komponenta "N" klinički precenjena u 8 operisanim (6,7%) a potcenjena u 43 slučaja (36,1%). Podudarnost između kN i pN je nađena u 68 odnosno 57,2% slučajeva. I pored primjene svih savremenih dijagnostičkih procedura može se konstatovati da je procenat nesaglasnosti kliničkog (kTNM) i posthirurško-patološkog (pTNM) stadijuma bolesti još uvijek signifikantna i to u značajnom procentu zbog loše preoperativne procene zahvaćenosti limfnih čvorova. To znači da se pored radiografskih metoda u proceni zahvaćenosti limfnih čvorova moraju koristiti i hirurške dijagnostičke metode kao što su medijastinoskopija i video asistirana torakoskopija.

Ključne reči: karcinom bronha, stadijum bolesti, metastaze u limfne čvorove

SUMMARY

This retrospective-prospective study includes 122 lung cancer patients submitted to surgery following the clinical staging of the disease at the Clinical Centre of Montenegro in Podgorica over the period April 1997 - April 2001. The examined group includes 97 male patients at the mean age of 57.34 years and 25 females at the mean age of 50.75 years. 119 (97.5%) patients were presented by symptoms of the disease and only 3 patients (2.5%) lacked any. The most common symptom was cough (85.7%). The clinical staging of the disease (cTNM) was correlated and compared to the postsurgical histopathologic one (pTNM). The majority of the patients belonged to the clinical IB (41%) or IIB (30.3%) stage of the disease. All the patients were submitted to surgery and postsurgical histopathologic staging (pTNM).

cTNM and pTNM staging of the disease coincided in 47 (39,5%) patients, while coincidence of the T staging component was found in 84 operated patients (70.6%). Wilcoxon test of equivalent couples revealed the component "N" to be clinically overestimated in 8 (6.7%) operated patients and underestimated in 43 (36.1%) cases. The coincidence between cN and pN was found in 68 (57,2%). In the spite of all modern diagnostic procedures applied, it can be concluded there is a significant disagreement between the clinical (cTNM) and postsurgical histopathologic (pTNM) staging of lung cancer, primarily due to a poor preoperative assessment of the lymph node involvement. Besides radiographic methods, surgical diagnostic procedures like mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopy should therefore be also applied to obtain a reliable assessment of the lymph node involvement.

Key words: lung cancer, staging, lymph node metastasis

Pneumon, 2002/2003; 40: 19-24

dr Miodrag Pavličić, grudni hirurg, Klinički centar "Crna Gora" u Podgorici

UVOD

Revidirana verzija internacionalnog sistema za određivanje stadijuma karcinoma pluća sadrži novu klasifikaciju medijastinalnih, hilarnih i intrapulmonalnih limfnih čvorova kombinujući karakteristike dva sistema korišćenih ranije (American Joint Committee on Cancer and American Thoracic Society) i sublimirajući ih u jedinstvenu šemu (1). Razlike koje su postojale u klasifikaciji mesta limfnih čvorova kod predhodna dva sistema dovodili su do konfuzije u interpretiranju rezultata lečenja.

Posmatrajući anatomske, svi limfni čvorovi unutar medijastinalne pleuralne refleksije se označavaju kao N2, dok svi limfni čvorovi distalno od medijastinalne pleuralne refleksije pripadaju kategoriji N1. Postoji četvrnaest obelježenih mesta za klasifikaciju statusa regionalnih limfnih čvorova.

Medijastinalni limfni čvorovi su obeleženi jednocifrenim brojevima od 1 do 9 dok su intrapulmonalni limfni čvorovi, u koje se podrazumevaju i hilusni, odredjeni dvocifrenim brojevima od 10 do 14 (2).

Iako se tačna procena zahvaćenosti limfnih čvorova može uraditi samo nakon kompletne disekcije limfnih čvorova mora se naglasiti da je postojeća mapa limfnih čvorova od velike koristi za određivanje kliničkog stadijuma bolesti kao i za komparativne dijagnostičke studije i ocene pojedinih preoperativnih radioloških dijagnostičkih metoda.

MATERIJAL I METODE

Studija je dijelom retrospektivna a dijelom prospективna i obuhvata 122 bolesnika obolelih od karcinoma bronha od kojih je 119 operisano u Kliničkom centru "Crna Gora" u Podgorici u periodu od aprila 1997. do aprila 2001. godine.

Kod svakog bolesnika su ispitivani

- starost i pol
- simptomi
- klinička TNM klasifikacija (po kriterijumima Revizije stejdžinga karcinoma bronha iz 1997. god.)
- veličina limfnih čvorova u cm (određivanje na konvencionalnim rentgenskim snimcima, kompjuterizovanoj tomografiji i resektatu pluća)
- **posthirurško-patološka TNM** klasifikacija (po gore navedenom sistemu).

Svi navedeni podaci su prikupljeni iz istorija bolesti bolesnika, hirurških i patohistoloških protokola.

Ispitanici su prema Reviziji novog intrrnacionalnog stejdžinga za karcinom bronha iz 1997. god. klasifikovani u IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB i IV stadijum bolesti odnosu na kliničku klasifikaciju (kTNM) u koju su uključeni svi dijagnostički postupci osim torakotomije i u odnosu na posthirurško-patološku klasifikaciju (pTNM) koja je bazirana na nalazima u toku torakotomije (STNM) i definitivnom patomorfološkom pregledu operativno odstranjenog materijala. Okultni karcinom i stadijum 0 su isključeni iz istraživanja jer su vrlo rijetki u praksi.

Statistička obrada podataka je uradena kompjuterski. Korišćena su srednja vrednost, Wilcoxon test ekvivalentnih parova i Spearman koeficijent korelacije ranga.

CILJ RADA

Cilj rada je poređenje kliničkog i **hirurško-patološkog** stadijuma bolesti po najnovijem TNM internacionalnom sistemu za određivanje stadijuma karcinoma bronha sa posebnim osvrtom i analizom pre- i postoperativne procene zahvaćenosti limfnih čvorova na nivo "N1" i "N2".

REZULTATI

U ispitivanoj grupi je bilo 97 muškaraca prosečne starosti 57,34 godina (najmladji 32, najstariji 79 godina) i 25 žena prosečne starosti 50,75 godina (najmladja 34 godine, najstarija 67 godina).

Od 122 bolesnika samo su 3 (2,5%) bolesnika bila bez ikakvih tegoba i bolest je otkrivena slučajno. Simptome je imalo 119 (97,5%) bolesnika.

Ustanovili smo da je najzastupljeniji simptom bio kašalj (85,7%) u bolesnika sa simptomima i po podacima iz istorija bolesti najčešće je to bio produktivan kašalj sa mukopurulentnom ekspektoracijom (u 76 od 102 bolesnika). Ostali simptomi su se javljali skoro ravnomerno osim intratorakalnog bola koji se postojao u 55,4% odnosno ekstratorakalnog bola kao najredjeg simptoma koji je registrovan u 14 bolesnika.

Radiografijom grudnoga koša su viđene promene u 112 (91,8%) bolesnika. Kompjuterizovana tomografija (CT) je preoperativno radjena kod 69 (56,6%) bolesnika.

Karcinomi su bili češće lokalizovani u desnome pluću (73,5%) nego lijevome (26,5%). U odnosu na plućne režnjeve karcinom je nadjen u 41% u desnom gornjem, 23,1% u desnom donjem, 17,9% lijevom gornjem, 9,4% u srednjem desnom i, najredje, u lijevom donjem režnju u 8,5%.

Bronhoskopija je preoperativno uradjena u svih 122 bolesnika ali je dijagnoza karcinoma postavljena u 68 (65,7%) oboljelih. U 3 (2,5%) bolesnika je dijagnoza karcinoma postavljanja iz materijala dobijenog transtorakalnom punkcijom tankom iglom (FNAB). Ukupno je preoperativno patološka dijagnoza postavljena u 68,2% bolesnika.

Nakon sprovedenih kliničkih ispitivanja je određen KLINIČKI stadijum bolesti (kTNM) prema važećoj internacionalnoj TNM klasifikaciji za karcinom bronha, tabela 1.

Najveći broj oboljelih je bio u IB stadijumu bolesti (41%) a zatim u IIB (30,3%) jer je RTG i CT pregled limfnih čvorova ukazivao na povećanje hilarnih i bronhopulmonalnih limfnih čvorova sa iste strane (N1) iznad 10 mm u dijametru.

ZAKLJUČAK

Sarkidoza je granulomatozna, sistemska bolest nepoznate etiologije i patogeneze, koja najčešće zahvata mediastinalne i periferne limfne žlezde, pluća, jetru, slezinu, kožu, oči, falange i parotidne

žlezde. Sarkoidozne lezije mogu biti prisutne u svim sistemima i organima, ali i pored proširenosti bolesti loš tok generalizovane sarkoidoze koja vodi letalnom ishodu ipak se retko javlja. To nas navodi na zaključak da i pored odsustva simptoma od strane pojedinih organa, moramo biti oprezni i uvek misliti na podmukli i nepovoljni tok ovog granulomatoznog oboljenja.

Tabela 1. Klinički TNM stadijum bolesti

Stadijum		broj	%	Ukupno
0	TisNo	2	1,6	2
IA	T1No	18	14,8	18
IB	T2No	50	41,0	50
IIA	T1N1	4	3,3	4
IIB	T2N1	26	21,3	37
	T3No	11	9,0	
IIIA	T3N1	6	4,9	
	T2N2	3	2,5	11
	T3N2	2	1,6	
UKUPNO		122	100,0	

U 2 bolesnika je klinički određen 0 stadijum karcinoma (TisNo).

Histološki tip karcinoma bronha u resektatima pluća je određivan prema najnovijoj histološkoj klasifikaciji tumora pluća Svetske zdravstvene organizacije iz 1999. godine. Tipovi karcinoma i njihova učestalost su prikazani na tabeli 2.

Tabela 2. Histološki tip karcinoma (WHO, 1999.godina)

Tip	Broj	%
Carcinoma squamosum	77	64,7
Adenocarcinoma	28	23,5
Carcinoma adenosquamosum	5	4,2
Carcinoma macrocellulare	4	3,4
Carcinoma microcellulare	3	2,5
Carcinoma squamosum in situ	2	1,7
UKUPNO	119	100,0

Nakon torakotomije, makroskopskog i mikroskopskog pregleda operativno odstranjenog plućnog parenhima i limfnih čvorova kao i drugih okolnih struktura zida grudnoga koša i mediastinuma je u 119 operisanih bolesnika određen posthirurško-patološki (pTNM) stadijum bolesti, tabela 3.

Prema pTNM klasifikaciji najveći broj operisanih je bio u IB stadijumu (28,6%) ali za njim sledi IIIA stadijum (26,1%). U postoperativnom određivanju stadijuma bolesti pojavljuje se i IIIB stadijum u 6 (5,0%) bolesnika.

Tabela 3. Posthirurško - patološki TNM stadijum bolesti

Stadijum		broj	%	Ukupno
0	TisNo	2	1,7	2
IA	T1No	15	12,3	15
IB	T2No	34	28,6	34
IIA	T1N1	3	2,5	3
IIB	T2N1	16	13,4	28
	T3No	12	10,1	
IIIA	T3N1	1	0,8	
	T2N2	24	20,2	31
	T3N2	6	5,0	
IIIB	T4No	3	2,5	6
	T2N3	3	2,5	
UKUPNO		119	100,0	119

Wilcoxon test ekvivalentnih parova je pokazao da su stadijumu bolesti u kliničkoj klasifikaciji precenjeni u 16 (13,4%) odnosno podcenjeni čak u 56 (47,20%) ispitanika. Podudarnost između kTNM i pTNM stadijuma bolesti je nadjena u 47 (39,5%) operisanih bolesnika.

Spearmanov koeficijent korelacije ranga: $z=0,549$ ukazuje da je nadjena razlika statistički značajna ($p<0,001$).

S obzirom na značajnu nepodudarnost stadijuma bolesti u kTNM i pTNM klasifikaciji a koja ukupno, bez obzira da li je u pitanju podcenjenost ili precenjenost, iznosi 60,76% analizirali smo posebno "N" komponentu na bazi preoperativne odnosno postoperativne procene.

Wilcoxon test ekvivalentnih parova pokazuje da je komponenta "N" klinički precenjena u 8 operisanih (6,7%) a potcenjena u 43 slučaja (36,1%). Podudarnost između kN i pN je nadjena u 68 odnosno 57,2% slučajeva.

Spearmanov koeficijent korelacije ranga: $z=4,968$ ukazuje da je nadjena razlika statistički vrlo značajna ($p<0,001$).

Tabela 4. Poređenje kN i pN komponente

Posthirurško-patološka klasif.	Klinička klasifikacija			Ukupno
	N0	N1	N2	
N0	58	8		66
	87,9%	12,1%		100%
	72,5%	23,5%		55,5%
N1	14	6		20
	70,0%	30,0%		100%
	17,5%	17,6%		16,8%
N2	8	18	4	30
	26,7%	60,0%	13,3%	100%
	10,0%	52,9%	80,0%	25,2%
N3		2	1	3
		66,7%	33,3%	100%
		5,9%	20,0%	2,5%
Ukupno	80	34	5	119
	67,2%	28,6%	4,2%	100%
	100%	100%	100%	100%

DISKUSIJA

U ispitivanoj grupi od 122 bolesnika operisana od karcinoma bronha polna i starosna struktura, simptom, način otkrivanja, radiološki nalaz i hiruški operativni zahvati se poklapaju sa brojnim podacima iz literature (3, 4, 5, 6).

Gdeedo (7) je podudarnost između imaging TNM (iTNM) i pTNM našao samo u 35,1%. Primarni tumor (T) je bio korektno odredjen u 54,1%, podcenjen u 27,0% i precenjen u 18,9% bolesnika. Invazija zida grudnoga koša, perikarda i velikih mediastinalnih struktura (T3, T4) nije bila pouzdano detektovana na CT skenovima. Nodalni faktor (N) je korektno detektovan na CT skenovima u 35,1%, podcenjen u 44,6% i precenjen u 20,3% bolesnika.

U ispitivanoj seriji smo našli podudarnost između kTNM i pTNM stadijuma u 42,8% ispitanika. Podcenjenost stadijuma bolesti smo imali u 43,7% a precenjenost u 13,4% oboljelih od karcinoma bronha. Analizirajući pojedine stadijume bolesti uočili smo da je podudarnost u IA stadijumu 44,4%, u IB 46,9%, u IIB 36,1% i IIIA 63,6%. Okultni i IIA klinički stadijum su 100% podcenjeni. Ovo je rezultat loše preoperativne procene zahvaćenosti limfnih čvorova naročito na nivou kN1. Postoperativno je čak u 52,9% kN1 prešlo u pN2. Takodje, pN0 je nakon operacije u 14 slučajeva (17,5%) prešlo u pN1 odnosno u 8 slučajeva (10,0%) u pN2.

Naruke i sar. (8) u seriji od 3043 bolesnika, po kliničkoj klasifikaciji, nalaze da su 3 bolesnika imala okultni karcinom, 786 bolesnika IA, 759 bolesnika je imalo IB, 54 bolesnika IIA, 469 bolesnika IIB, 582 bolesnika IIIA, 211 bolesnika IIIB, i 179 bolesnika IV stadijum. Nakon hirurškog zahvata je određen posthirurško - patološki stadijum: 7 bolesnika je klasifikованo u stadijum 0, 610 u IA, 506 u IB, 114 u IIA, 432 u IIB, 702 u IIIA, 448 u IIIB, i 224 u stadijum IV. Primetno je povećanje pIIA i pIIIB stadijuma skoro za 50% kao i pIIIa i pIV stadijuma za oko 25%, što znači da je klinički stadijum u velikom broju podcenjen.

Preoperativna procena stanja mediastinalnih limfnih čvorova na radiogramu grudnoga koša, CT i NMR je vrlo značajna za što tačnije kliničko određivanje stadijuma bolesti i određivanje početne terapije (2).

Postoje tri nivoa zahvaćnosti limfnih čvorova koji su označeni kao N1, N2 i N3.

U našoj ispitivanoj seriji kao i brojnim objavljenim velikim serijama, primećeno je da postoje znatne poteškoće u dijaganostikovanju intranodalnih metastaza kada je dimenzija limfnoga čvora do 1 cm.

Isto tako, prisustvo uvećanih limfnih čvorova na radiografiji grudnoga koša, CT i NMR ne znači

da se radi i o metastazi. Njihovo povećanje može biti posledica reaktivne hiperplazije, zapaljenja ili nekog drugog patološkog procesa. Zato u slučajevima kliničkog nalaza uvećanja limfnih čvorova na nivou N2 treba patohistološki ili citološki potvrditi prisustvo metastaza. Iako je prisustvo metastaza u N2 limfnim čvorovima prognostički nepovoljan znak (2, 8, 9, 10, 11) brojne studije su pokazale opravdanu primenu preoperativne hemoterapije kod bolesnika sa N2 lezijama ako su potencijalni kandidati za operativno lečenje.

Vrlo značajno mesto u proceni medijastinalnih limfnih čvorova ima CT. Libshitz i McKenna (12) su 1984. godine objavili CT senzitivnost i specifičnost od 67% odnosno 66% koristeći veličinu od 1 cm za razlikovanje limfnih čvorova bez metastaza od onih sa metastazama. Medjutim, u 1992. godini McLoud i sar. (13) u seriji od 143 bolesnika nalaze CT senzitivnost od 64% i specifičnost od 62%. Takodje nalaze da 37% limfnih čvorova veličine 2-3 cm nemaju metastaze nakon torakotomije i patohistološke analize. Obe serije su pokazale porast lažno pozitivnih limfnih čvorova u bolesnika sa opstruktivnim pneumonitismom.

Djurilizbarić i Eri (14) su u seriji 127 operisanih bolesnika pregledali 255 operativno odstranjenih limfnih čvorova, veličine od 0,3 do 4,2 cm i našli metastaze u 27,1%. Najveći broj limfnih čvorova je bio veličine do 1,0 cm (129 odnosno 50,6%). U toj grupi su nadnjene metastaze u 26 (20,2 %) limfnih čvorova. Drugi po učestalosti su limfni čvorovi od 1,1 do 1,5 cm. Bilo ih je 67 (26,3%) a metastaze su nadnjene u 20 (29,8%) čvorova. Čvorovi veličine 3 i više cm su imali metastaze preko 50%.

Perin i sar. (15) od 120 operisanih u 1996. godini u proceni N statusa nalaze: 66 podudarnost 55%, 33 precenjen 27,5% i 21 potcenjenih 17,5%.

Nema signifikantne razlike u mogućnostima CT i NMR u detekciji N2 i N3 medijastinalnih metastaza (13).

ZAKLJUČCI

1. Klinička klasifikacija stadijuma bolesti kod oboljelih od karcinoma bronha u odnosu na hirurško-patološku klasifikaciju stadijuma bolesti pokazuju:

- podudarnost u 42,8%
- podcenjenost u 43,7%
- precenjenost u 13,4%

2. Podcenjenost u kliničkoj klasifikaciji proširenosti bolesti se manifestuje značajnim povećanjem IIIA (11 preoperativno, 31 postoperativno), IIIB (nijedan preoperativno, 6

postoperativno) stadijuma bolesti i 8,2% neočekivanih eksplorativnih torakotomija u hirurško-patološkoj klasifikaciji.

Podcenjenost kliničkog stadijuma bolesti je najčešće posledica preoperativne loše procene "N1" komponente: podudarnost u 17,6%, podcenjenost u 48,9%.

Neophodna je preoperativna bolja procena prisustva metastaza u limfnim čvorovima nivoa N1 kao i ipsilateralnim medijastinalnim i subkarinalnim limfnim čvorovima ("N2" komponente) ne samo na osnovu radiografije grudnoga koša i CT nego i određenih hirurških dijagnostičkih metoda kao što su medijastinoskopija i asistirana video-torakotomija.

LITERATURA

1. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-17.
2. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718-23.
3. Perin B. Nemikrocelularni karcinom pluća-monografija. Univerzitet u Novom Sadu-Medicinski fakultet Novi Sad 1999.
4. Haugen A. Etiology of lung cancer. In: *Textbook of lung cancer*. Heine H. Hansen Martin Duntz Ltd 2000;1:1-12.
5. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Am Rev Resp Dis* 1990;141:640-7.
6. Wu A, Fontham E, Reynolds P. Previous lung disease and risk of the lung cancer among lifetime nonsmoking women in the USA. *Am J Epidemiology* 1995;141:1023.
7. Gdeedo A, Vaan Shil P, Corthouts B, et al. Comparasion of imaging TNM/(i)TNM/ and pathological TNM/pTNM/ in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12(2):224-7.
8. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM- staging classification : the Japanese experience. *An Thorac Surg* 2001;71(6):1759-64.
9. Jassem J, Skokowski J, Dziaduszko R, et al. Results of surgical treatment of non small-cell lung cancer: validation of the new postoperative phatologic TNM classification. *J thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(6):1141-6.
10. Van Rens MT, de la Rivera AR, Elbers HR, et al. Prognostic assessment of 2361 patients who underwent pulmonary resection for non small-cell lung cancer, stage I, II and IIA. *Chest* 2000; 117(2):374-9.
11. Koike T, Terashima M, Takizawa T, et al. Results of surgery for primary lung cancer based on the new international staging system. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47(7):313-17.

12. McKenna RJ, Libshity HI, Montain CF, et al. Rentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer. *Chest* 1985;88:206-10.
13. MC Loud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992;182:319-23.
14. Džulizibarić J., Eri Ž., Vitorović N.: Vreme preživljavanja bolesnika operisanih od karcinoma bronha. "Saopštenja" 1987;1-2:65-71.



CITOLOŠKA DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PLUĆA U ASPIRATIMA

CYTOLOGIC CONFIRMATION OF LUNG CANCER IN ASPIRATION SAMPLES

Miodrag Pavličić, Mirko Stanetić, Živka Eri, Radoslav Gajanin

Klinički centar "Crna Gora", Podgorica

SAŽETAK

Kod endoskopskih indirektnih znakova malignosti ili periferno lokalizovanih promjena materijali za citološku i histološku analizu su često negativni. Cilj istraživanja je potvrditi pretpostavku da materijal dobijen fleksibilnom iglom omogućuje definitivnu citološku dijagnozu malignog oboljenja u visokom procentu. U toku izvođenja fiberbronhoskopije, kod 50 bolesnika je uziman materijal za citološku analizu. U poređenju sa endoskopskim nalazom, analizirani su rezultati citološke analize materijala dobijenog kateter aspiracijom i aspiracijom kroz fleksibilnu iglu (fine needle aspiration - FNA) proizvođača Olympus sa oznakom Na-IC-1. Od ukupnog broja, kod 40 bolesnika endoskopski nalaz je govorio u prilog malignog oboljenja. Od ovog broja u 2 slučaja je bakteriološki i histološki dokazano da se radi o tuberkulozi. Kod 38 bolesnika, punkcioni aspiracioni materijal dobijen fleksibilnom iglom, dao je citološku potvrdu bolesti u 32 slučaja (84%), a materijal dobijen kateterom u 13 slučajeva (34%). Prema endoskopskom nalazu koji je označen kao indirektni znaci malignosti u 28 slučajeva, citološka potvrda bolesti u materijalu dobijenog iglom je bila u 22 slučaja (78,5%). Kateter aspirat je bio pozitivan u 9 slučajeva (32,1%). Kod endoskopskog perifernog nalaza je u svih 6 slučajeva materijal dobijen fleksibilnom iglom bio pozitivan (100%) dok je kateter aspirat bio negativan. Kod endoskopskog direktno viđenog tumora u 4 slučaja materijal dobijen iglom i kateterom bio je pozitivan. Punkcijom fleksibilnom iglom aspirirani sadržaj u visokom postotku daje sigurnu citološku dijagnozu karcinoma kod endoskopskih indirektnih znakova malignosti i endoskopski urednog nalaza tj. periferne lokalizacije.

Ključne riječi: karcinom pluća, aspiraciona punkcija sa fleksibilnom iglom, kateter aspirat, citologija

SUMMARY

Endoscopy samples of indirect or hardly reachable lung lesions often have negative cytologic and histologic findings. The study was aimed at confirming a presumption that the samples obtained by flexible-needle aspiration (FNA) could provide a definite cytologic diagnosis of a malignancy.

The samples for cytologic analysis were obtained in the course of fiber bronchoscopy performed in 50 patients. Endoscopy findings were correlated to cytology of the samples obtained by catheter (CA) or flexible-needle (Olympus Na-IC-1) aspiration. In 40/50 patients the endoscopy finding pointed to a malignancy. Bacteriologic and histologic confirmation of tuberculosis was obtained in 2/40 patients. A positive cytologic finding of FNA and CA samples was obtained in 32/38 (84%) and 13/38 (34%) patients respectively. Of 28 patients with an endoscopy finding designated as "indirect signs" of a malignancy, the PA sample provided the cytologic confirmation of a malignant disease in 22 (78%) patients and the CA sample in 9/28(32,1%) patients. All the six patients with a peripheral endoscopy finding had a positive

FNA finding (100%) and a negative CA finding. In four patients with a tumor directly seen on endoscopy both FNA and CA samples confirmed the diagnosis of lung cancer. Flexible-needle aspiration can provide reliable samples for a definite cytologic confirmation of lung cancer in case indirect tumor signs or peripheral tumor localizations are involved.

Key words: lung cancer, flexible-needle aspiration biopsy, catheter aspiration, cytology

Pneumon, 2002/2003; 40: 25-28

Mr sci. med. dr Miodrag Pavličić, grudni hirurg, Klinički centar "Crna Gora", Podgorica

a

UVOD

Broj oboljelih od malignog oboljenja respiratornog trakta u stalnom je porastu. Iako na našem području zbog nepostojanja kvalitetnih podataka, nije moguće izračunati specifičnu stopu incidence, pretpostaviti je da je visoka kao i u drugim zemljama

Na osnovu kliničkih iskustava, stiže se utisak da je broj obolelih i kod nas veliki. Zbog stalne izloženosti faktorima rizika za nastanak ove bolesti, očekivati je i dalji porast broja obolelih. Nameće se potreba za što kvalitetnijom i ekonomičnijom dijagnostikom, koja bi omogućila i racionalniji terapijski pristup (1).

U rutinskom dijagnostičkom postupku, pored anamneze, radiološke obrade, endoskopski pregled traheobronhialnog stabla predstavlja metodu izbora za dobru inspekciju ali i za dobijanje kvalitetnog materijala za citološku i histološku analizu (2).

CILJ RADA

Potvrditi prepostavku da aspiracioni materijal dobijen fleksibilnom iglom predstavlja reprezentativniji uzorak u odnosu na kateter aspirat jer omogućuje postavljanje definitivne citološke dijagnoze malignog tumora respiratornog trakta u znatno većem procentu i to naročito kod promena koje su endoskopski označene kao "indirektni znaci malignosti" ili "negativan nalaz".

MATERIJAL I METODE

Serija obuhvata 50 bolesnika liječenih u Klinici za plućne bolesti Kliničkog Centra Banja Luka i Klinickog centra "Crna Gora" u Podgorici. Bolesnici su primljeni na bronhološku obradu, na osnovu kliničkog toka bolesti i radiološkog nalaza, sa sumnjom na maligno oboljenje. Poslije kraće pripreme koja se uglavnom odnosila na dodatnu radiološku obradu, svi bolesnici su bronhoskopirani. Bronhoskopija je rađena fiberbronhoskopom, proizvođača Olimpys (T 30), u lokalnoj anesteziji sa xylocainom.

U svim slučajevima je u toku bronhoskopije pored bioptičkog materijala za histološku analizu

uziman i materijal za citološku analizu kateter aspiracijom i aspiracionom punkcijom uz pomoć fleksibilne igle, Olympus sa oznakom Na-1C-1.

Sav materijal za citološku analizu je bojen metodom May-Grünwald-Gimsa (MGG), potom analiziran na svjetlosnom mikroskopu sa standardnim uvećanjima proizvođača Nippon Optical Works.

Na osnovu endoskopskog nalaza formirane su tri grupe ispitaniaka:

- grupa sa endoskopski indirektnim znacima malignosti,
- grupa sa endoskopski negativnim nalazom - radiološki perifernom lezijom i
- grupa sa endoskopski direktnim znacima malignosti.

Pod direktnim znakovima malignosti su smatrani oni gdje je jasno uočena tumorska masa. Indirektni znaci malignosti su smatrani oni gdje je uočen gubitak sluzničkog reljefa uz infiltrativne promjene, zadebljale karine, znakovi ekstramuralne kompresije. Kod negativnog endoskopskog nalaza, u području dostupnom inspekciji nisu viđene patološke promjene iako je radiološki jasno vidljiva infiltrativna promjena periferno lokalizovana unutar plućnog parenhima.

Komparirana je pozitivnost i citološka tipizacija u materijalima dobijenim aspiracijom fleksibilnom iglom i kateterom. Analizirana je pozitivnost pojedinih aspirata u zavisnosti od endoskopskog nalaza tj. lokalizacije i makroskopskog načina rasta malignog tumora u plućima.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Od 50 bronhoskopiranih bolesnika, u 40 slučajeva su radiološki i endoskopski nalazi govorili u prilog malignog oboljenja. Kasnijom citološkom, histološkom i bakteriološkom analizom je u 2 slučaja isključeno maligno oboljenje, odnosno dokazana je tuberkuloza.

Kod preostalih 38 slučajeva sa endoskopski pozitivnim i negativnim nalazom je u kateter aspiratu (KA) citološki dokazan karcinom u 13 slučajeva (34%) (tabela 1).

Tabela 1. Ukupna pozitivnost aspirata (N=38)	
kateter aspirat	13/38 (34%)
aspirat punkcioni fleksibilnom iglom	32/38 (84%)

U istoj grupi od 38 ispitanih punkcioni aspiracioni materijal dobijen fleksibilnom iglom (FNA) je u 32 slučaju (84%) bio pozitivan (tabela 2).

Pozitivan bronholoski nalaz je bio u 32 (84,2%) bolesnika i to u 28 sa indirektnim i u 4 sa direktnim znacima malignosti. Endoskopski uredan nalaz sa periferno lokalizovanom sjenom je nađen u 6 (15,8%) bolesnika.

U 28 slučajeva koji su endoskopski označeni kao indirektni znaci malignosti, citološkom analizom kateter aspirata je u 9 slučajeva (34%) dokazan karcinom. U istoj grupi punkcioni aspirat fleksibilnom iglom je u 22 slučaja (78,5%) bio pozitivan (tabela 2).

U 6 slučajeva sa perifernim promjenama i endoskopski urednim nalazom je samo u aspiratu dobijenom fleksibilnom iglom citoloski dokazan karcinom i to u svih 6 slučajeva (100%) (tabela 2).

Kod 4 od 32 bolesnika je endoskopski direktno viđen tumor u lumenu bronha. Citološka analiza

materijala dobijenog kateter aspiracijom i aspiracionom punkcijom fleksibilnom iglom pokazuje 100% pozitivnost u oba materijala (tabela 2).

Tabela 2. Citološka pozitivnost aspirata u zavisnosti od endoskopskog nalaza

Endoskopski nalaz	Uzorak	
	KA	FNA
Indirektni znaci malignosti (N=28)	9 (34%)	22 (78,5%)
Periferne promjene (N=28)	0	6 (100%)
Direktno viđen tumor (N=4)	4 (100%)	4 (100%)

Kod svih tipova karcinoma gdje je endoskopski nalaz odgovarao indirektnim znacima malignosti, daleko veću pozitivnost ima materijal dobijen aspiracijom kroz fleksibilnu iglu, posebno kod mikrocelularnog karcinoma. Kod epidermoidnog karcinoma i adenokarcinoma kada su promjene periferno lokalizovane i nedostupne za uobičajene načine uzimanja materijala, aspiraciona punkcija fleksibilnom iglom daje uzorke sa 100% pozitivnoscu (tabela 3).

Tabela 3. Korelacija endoskopskog i citološkog nalaza u aspiratima

Endoskopski nalaz	Uzorak	Citološki nalaz			
Indirektni znaci malignosti	FNA	Epidermoidni karcinom	Adenokarcinom	Mikrocelularni karc.	Negativan nalaz
	KA	8	4	7	6
Periferne promjene	FNA	2	0	0	-
	KA	0	4	0	-
Direktno viđen tumor	FNA	1	-	3	-
	KA	1	-	3	-

DISKUSIJA

U savremenoj pulmologiji, endoskopski pregled traheobronhalnog stabla je nezamenljiv u dijagnostici malignih oboljenja istoga. Upotreboom različitih instrumenata omogućena je inspekcija ali i dobijanje reprezentativnog materijala za citološku i histološku analizu.

Rigidna bronhoskopija, iako tehnički stalno usavršavana, se u praksi u poslednje vrijeme sve manje upotrebljava. Pojavom fiberoptičkih instrumenata, endoskopski pregled bronhalnog stabla je značajno olakšan. Zagovornici fiberoptičke bronhoskopije u prednosti navode jednostavnost izvođenja bez dugotrajnih priprema bolesnika i praktično nepostojanje kontraindikacija. U prednosti svakako spada i mogućnost inspekcije distalnijih

djelova bronhalnog stabla, praktično do četvrte generacije račvanja (2).

Uporedno sa razvojem fiberoptičkih instrumenta, razvija se i prateći pribor, koji omogućava dobijanje kvalitetnog materijala za morfološku dijagnostiku. Neke primjedbe koje su se odnosile na veličinu uzorka, danas je potrebno u potpunosti zanemariti, jer se isključivo razmatra kvalitet i reprezentativnost dobijenih uzoraka (3, 4).

Kod endoskopskih promjena koje se označavaju kao indirektni znaci malignosti kao i periferno lokalizovanih lezija nedostupnih endoskopu, upotreba fleksibilne igle kroz radni kanal fiberbronhoskopa omogućuje dobijanje kvalitetnog aspiracionog materijala za citolosku dijagnostiku. Reprezentativnost materijala, jednostavnost izvođenja i definitivnost citološke analize omogućuju širu primjenu i proširuju upotrebu

fiberbronhoskopa (3, 5).

Aspiraciona citologija tankom iglom od osamdesetih godina prošlog stoljeća zauzima vrlo značajno mesto u dijagnostici neoplastičnih procesa u plućima i mediastinumu. Procenat pozitivnih citoloških dijagnoza se kreće od 80% i do 95-97% u selektiranim serijama, u zavisnosti od veličine i lokalizacije tumora kao i iskustva lekara koji uzima i analizira materijal (6, 7, 8). Negativan rezultat pojedinačnih dijagnostičkih metoda ne isključuje malignost, međutim korišćenje više dijagnostičkih metoda omogućava postavljanje preterapijske dijagnoze malignoma u 98% kod centralnih lezija i 94% kod perifernih tumora pluća. Pozitivnost u fiberbronhoskopskim uzorcima za histološku analizu je slična citološkoj pozitivnosti i iznosi oko 90% za centralne i 70-80 za periferne lezije (9).

ZAKLJUČCI

1. Korištenje fleksibilne igle proširuje način uzimanja materijala u toku fiberbronhoskopije naročito kod endoskopskih nalaza indirektnih znakova malignosti i endoskopski urednog nalaza tj. periferno lokalizovanog karcinoma.
2. Najbolji rezultati su u dijagnostici mikrocelularnog karcinoma što je u korelaciji sa endoskopskim nalazom tj. sa njegovim načinom rasta.
3. Citološka analiza punkcionog materijala naročito dobijenog fleksibilnom iglom kroz fiberbronhoskop omogućuje postavljanje

definitivne dijagnoze i istovremene tipizacije karcinoma u visokom procentu jer je dobijeni uzorak vrlo reprezentativan i patognomonican za najčešće tipove bronhogenog karcinoma.

LITERATURA

1. Reid PT. Diagnostic investigations in lung cancer. In: European respiratory Monograph, 1995;1(1),188-211
2. Gasparini S. Bronchoscopic biopsy techniques in diagnostic and staging of lung cancer. Monaldi Arch Chest Dis 1997;52:392-398
3. Wang KP. How I do it transbronchial needle aspiration. Journal of Bronchology, 1994;1:63-68
4. Dasgupta A, Mehta AC, Wang KP. Transbronchial Needle Aspiration. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 1997;18:571-581
5. Takahashi M, Respiratory tract. In: Colour atlas af cancer cytology, 2rd ed, Tokyo, Igaku Shoin, 1981:267-284
6. Johnston WW. Percutaneous fine needle aspiration biopsy of the lung. AA study og 1015 patients. Acta Cytol 1984;28:218-224.
7. Mitchell ML, King DE, Bonfiglio TA, Patten SF Jr. Pulmonary fine needle aspiration cytopathology. A five year correlation study. Acta Cytol 1984;28:72-76.
8. Fraire AE, McLarty JW, Greenberg SD. Changing utilization of cytopathology versus histopathology in the diagnosis of lung cancer. Diagn Cytopathol 1991;7:359-362.
9. Gray W. Diagnostic Cytopathology, 2nd ed. London: Churchill Livinstone, 2003 st. 71-4.



HIRURŠKO LEČENJE MIKROCELULARNOG KARCINOMA BRONHA

SURGICAL TREATMENT OF SMALL CELL LUNG CANCER

Miodrag Pavličić, Živka Eri, Radoslav Gajanin, Mirko Stanetić

Klinički centar "Crna Gora" u Podgorici

SAŽETAK

U Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici i Kliničkom centru "Crna Gora" u Podgorici je u periodu od 1980-2002. god. hirurško lečenje sprovedeno u 38 obolelih od mikrocelularnog karcinoma bronha, od toga 34 osobe muškog i 4 osobe ženskog pola. Najveći broj obolelih je pripadao dobnoj grupi od 51-60 godina. Dijagnoza je u 13 (34,2%) bolesnika postavljena preoperativno. Od operativnih zahvata najčešće je rađena pneumonektomija (47,4%) pa lobektomija (31,6%). Eksplorativna torakotomija je uradjena u 5 (13,1%) bolesnika. Posthirurško - patološki stadijumi bolesti su bili IA u 6, IB u 8, IIA u 8, IIB u 4, IIIA u 5, IIIB u 6 i IV u 1 operisanog bolesnika. U 6 (15,8%) bolesnika je nađen tumor manji od 3 cm. Metastatsko širenje u limfne čvorove nivoa N1 dokazano je u 20 a na nivou N2 u 3 bolesnika. Od 20 limfnih čvorova većih od 1 cm nađene su metastaze u 18 (90%). Prvu godinu je preživelo 13 (34,2%) a drugu godinu 4 (10,5%) operisanih.

Ključne reči: mikrocelularni karcinom pluća, hirurško lečenje

SUMMARY

Over the period 1980-2002 the total of 38 patients, 34 males and 4 females, with small cell lung cancer were submitted to surgery at the Institute for Pulmonary Diseases in Sremska Kamenica and the Medical Centre "Crna Gora" in Podgorica. The majority of the patients belonged to the 51-60 years old age group. In 13 (34.2%) patients the diagnosis was established preoperatively. The most common types of surgery applied were pneumonectomy (47.4%) and then lobectomy (31.6%). Five patients (13.1%) had explorative thoracotomy. The following stages of the disease were postoperatively established: IA (6 pts), IB (8 pts), IIA (8 pts), IIB (4 pts), IIIA (5 pts), IIIB (6 pts) and IV stage disease (1 pt). The tumor was less than 3 cm in diameter in 3 patients (15.8%). N1 or N2 metastatic involvement of the lymph nodes was confirmed in 20 and 3 patients respectively. Of 20 lymph nodes larger than 1 cm in diameter, 18 (19%) were involved by metastasis. One- or two- year survival was registered in 13 (34.2%) and 4 (10.5%) of the operated patients respectively.

Key words: small-cell lung cancer, surgical treatment

Pneumon, 2002/2003; 40:29-31

dr Miodrag Pavličić, grudni hirurg, Klinički centar "Crna Gora" u Podgorici

UVOD

Mikrocelularni karcinom čini 20-30 % svih primarnih bronhogenih karcinoma i predstavlja poseban kliničko patološki entitet koji se, između ostalog, od drugih tipova bronhogenog karcinoma razlikuje brzim rastom i ranim metastaziranjem zbog čega se veoma retko operiše. Poznato je da se u vreme dijagnostikovanja mikrocelularnog karcinoma kod više od 90 % bolesnika nalaze metastaze u regionalnim limfnim čvorovima ili udaljenim organima (1).

Današnji stavovi o hirurškom lečenju mikrocelularnog karcinoma proizilaze iz rezultata i saznanja brojnih i velikih studija. Hirurško lečenje u kombinaciji sa hemoterapijom može se primeniti u I i nekim podgrupama II stadijumu bolesti, pri čemu se postiže period preživljavanja sličan periodu koji se postiže kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom u istom TNM stadijumu (2, 3).

MATERIJAL I METODE

Ispitivana grupa obuhvata 38 bolesnika operisanih zbog mikrocelularnog karcinoma u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici i Kliničkom centru Crne Gore u Podgorici u periodu od 1985-2002. godine. Stadijum bolesti je određivan postoperativno po najnovijoj TNM klasifikaciji. Vreme preživljavanja je računato od dana operacije.

REZULTATI

U ispitivanoj grupi od 38 bolesnika operisanih zbog mikrocelularnog karcinoma bronha bilo je 34 muškarca i 4 žene. Najveći broj obolelih (34,2%) je pripadao dobnoj skupini od 51-60 godina (tabela 1).

Tabela 1. Starosna struktura bolesnika

Dobna grupa	Broj	%
31 – 40	2	5,3
41 – 50	10	26,3
51 – 60	13	34,2
61 – 70	11	28,9
71 - 80	2	5,3

Dijagnoza mikrocelularnog karcinoma je preoperativno postavljena samo u 13 bolesnika (34,2%) i svi su bili u I stadijumu bolesti: IA - 6 i IB - 6 bolesnika. Bolesnici bez histološki verifikovanog karcinoma su bili u II kTNM stadijumu bolesti.

Od hirurških zahvata je u 18 bolesnika (47,4%) učinjena pneumonektomija a u 5 (13,1%) eksplorativna torakotomija (tabela 2).

Tabela 2. Vrsta hirurskog zahvata

Operacija	Broj	%
Lobektomija	12	31,6
Bilobektomija	3	7,9
Pneumonektomija	18	47,4
Eksplorativna torakotomija	5	13,1

Nakon operacije i pregleda celokupnog hirurškog materijala (resektata i limfnih čvorova), određen je posthirurško-patološki stadijum bolesti (tabela 3).

Tabela 3. pTNM stadijumi bolesti

Stadijum bolesti	Broj
I A T1N0	6
I B T2N0	8
II A T1N1	8
II B T2N1	3
T3N0	1
III A T3N1	3
T1N2	1
T2N2	1
III B T4N1	6
IV T2N2M1	1

Postoperativno je samo u 6 bolesnika (15,8%) e nadjen tumor manji od 3 cm (najveći je bio 7,8 cm a najmanji 1,3 cm).

Patohistološkim pregledom operativno odstranjenih limfnih čvorova nadjene su metastaze u limfnim čvorovima nivoa N1 u 20 a na nivou N2 u 3 bolesnika (tabela 4).

Tabela 4. Zahvaćenost limfnih čvorova

Limfni čvorovi	Stadijum			
	I	II	III	IV
N0	14	1	-	-
N1	-	11	9	-
N2	-	-	2	1
N3	-	-	-	-

Metastaze u segmentalnim, lobarnim i hilarnim limfnim čvorovima (nivo N1) skoro su podjednako zastupljene u II i III stadijumu bolesti. Zahvaćenost limfnih čvorova medijastinuma (nivo N2) nadjena je u 2 bolesnika u III i u 1 bolesniku u IV stadijumu bolesti.

Analizirajući veličinu limfnih čvorova i učestalost metastaziranja u njima, može se uočiti da se u većini slučajeva kada je limfni čvor manji od 1 cm ne nalaze sekundarni depoziti mikrocelularnog karcinoma za razliku od limfnih čvorova većih od 1 cm (tabela 5)

Tabela 5. Odnos veličine limfnoga čvora i prisustva metastaza

Veličina limfnog čvora (cm)	N0	N1+N2
0,3 – 1	13	5
1,1 – 1,5	2	18

Vreme preživljavanja mereno je od momenta operacije. Prvu godinu je preživelo 13 (34,2%) a drugu 4 (10,5%) operisana bolesnika. Nijedan od umrlih nije obdukovan.

DISKUSIJA

Većina studija je pokazala da su uspesi hirurškog lečenja mikrocelularnog karcinoma poražavajući, te su mnogo godina ovi bolesnici isključivani iz hirurškog tretmana (4).

U drugoj polovini sedamdesetih godina dvadesetog veka, uz istovremene pokušaje kombinovane hemo i zračne terapije kod neoperisanih bolesnika, ispitivani su efekti adjuvantne hemoterapije kod operisanih bolesnika (4). Takvom terapijom su, prvi put, postignuti zadovoljavajući rezultati kod radikalno operisanih bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom.

Inone i sar. u grupi od 91 bolesnika sa mikrocelularnim karcinom nalaze petogodišnje preživljavanje u 80,0% ako su primili četiri ili više kura hemoterapije. U zavisnosti od stadijuma bolesti, petogodišnje preživljavanje je bilo 0, 56,1% u p IA, 30,0% u p IB, 57,1% u p IIA i 42,9% u IIB. Ukupno preživljavanje je bilo bolje u grupi operisanih bolesnika u svim stadijumima, od p IA – IIB, ako je sprovedeno i citostatsko lečenje nego u grupi operisanih bolesnika bez hemoterapije (2).

Lewinski i sar. su u seriji od 75 bolesnika u IIIA stadijumu bolesti, nakon sprovedene tri kure indukcione hemoterapije, uradili torakotomiju u 46 bolesnika. Medutim, radikalna operacija mikrocelularnog karcinoma je učinjena kod 35 bolesnika (3). Srednje vreme preživljavanja u kliničkom N0+N1 stadijumu je bilo 25,09 meseci, a u kliničkom N2 13,75 meseci. Srednje vreme preživljavanja u svih 35 operisanih bolesnika je bilo 18 meseci; bez pojave tumora u prvih 5 godina je bilo 29% a u 10 godina 23% (3).

ZAKLJUČAK

Mi, kao i neki autori, smatramo da bi kriterijumi za procenu resektabilnosti i operabilnosti mikrocelularnog karcinoma trebali

biti isti kao i kriterijumi za grupu nemikrocelularnih karcinoma. Intraoperativno dijagnostikovani mikrocelularni karcinom u I i II stadijumu bolesti indikovao bi radikalnu operaciju i disekciju limfnih čvorova. Hemoterapija se primenjuje kod svih bolesnika, bez obzira na stadijum bolesti.

Stanić je u studiji grupe od 32 bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom utvrdila da je u većine bolesti dijagnostikovana već u poodmaklom stadijumu i da je srednje vreme preživljavanja bilo 5,9 meseci i pored primene polihemoterapije (6). Skromne rezultate hirurškog lečenja mikrocelularnog karcinoma u seriji od 27 operisanih bolesnika nalazimo u radu Stanić i sar. (7). U odnosu na indikaciju za operaciju, čini se da prognostički nije značajno da li će se hemoterapija primeniti u indupcionom ili adjuvantnom režimu (8, 9).

LITERATURA

- Hansen HH, Dombernowsky P, Hirsch FR. Staging procedures and prognostic features in small cell anaplastic bronchogenic carcinoma. Semin Oncol 1978;5:280-89.
- Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Ann Thorac Surg 2000;70(5):1615-9.
- Lewinski T, Zulawsky M, Turksi C, et al. Small cell lung cancer I-III A: cytoreductive chemotherapy followed by resection with continuation of chemotherapy. Eur J Cardiothorac Surg 2001 Aug;20(2):391-8.
- Fox V, Scaddan IG. Medical reserch council comparative trial of surgery and radiotherapy of primary treatment of small-celled or oatcelled carcinoma of the bronchus: ten year follow up. Lancet 1973;2:63-7.
- Shilds TW, Humphrey EW, Eastridge CE, et al. Adjuvant cancer chemotherapy after resection of carcinoma of the lung. Cancer 1977;40:2057.
- Stanić J. Značaj tipa karcinoida bronha u proceni toka i prognoze bolesti. Magistarski rad, Novi Sad 1993.
- Stanić J, Eri Ž. Operativno lečenje bolesnika s mikrocelularnim karcinomom. Saopštenja 1989;1-2:69-72.
- Shepherd FA, Ginsberg RJ, Patterson GA, et al. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:385.
- Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. Chest 1994;106(suppl:6):320-3.



KARAKTERISTIKE TUBERKULOZE U OSOBA MLAĐE ŽIVOTNE DOBI (TINEJDŽERA) – INICIJALNO LEČENJE I ISHOD

TUBERCULOSIS (TB) IN TEENAGERS - INITIAL TREATMENT AND OUTCOME.

Milan M. Radović, DV Đorđević, ĐS Živković, SM Golubović, GJ Pejović, ZP Stamenković

Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu – Knez Selo, Klinički centar Niš

SAŽETAK

Pslednjih godina tuberkuloza (tb) u tinejdžera (12-19 godina (g) starosti) beleži lagani porast (5,26% tb bolesnika (bol.) u 2001. g. i čak 12,8% u januaru 2002. g.). Retrospektivnom analizom kliničkih podataka 1090 tb bolesnika koji su tokom 1992-2001. g. dijagnostikovani i lečeni u našoj klinici utvrđeno je da je bilo 37 (3,4%) tinejdžera. Bolesnici su podeljeni u dve grupe: prvu od 15 bolesnika (1992-1996. g.), kada je primenjivan stari Nacionalni program za tuberkulozu (NTP), i drugu od 22 bolesnika (1997-2001. g.) kada smo koristili novi NTP po preporukama SZO (WHO). Od ukupnog broja tb bolesnika-tinejdžera, 94,6% su bili novootkriveni slučajevi a 5,4% recidivi i neuspešno lečeni. Najzastupljeniji su bili studenti (59,5%), dok je 40,5% imalo loše navike (alkohol, narkotici), sa odnosom selo / grad - 67,6% / 32,3%. 27,1% bolesnika je bilo bez BCG ožiljka, a 86,5% je imalo pozitivan tuberkulinski test. Hronični kašalj i gubitak telesne težine su bili vodeći simptomi (91,9%), dok su radiološki dominirale kavitacije u plućnom parenhimu (75,8%). 32,4% bolesnika je imalo ekstra pulmonalne tb lezije, najčešće na pleuri (16,2%) i bubrezima (5,4%). Bliski kontakt s obolelim od tb, samo na kulturi sputum pozitivni bolesnici i konverzija sputum pozitivnih bolesnika direktnom mikroskopijom, pokazivali su značajnu razliku između ispitivanih grupa. 67,5% je tretirano H, R, Z, S/E, 29,7% je primalo H, R, Z/E i 2,8% H, R, Z, S, E. 16,2% su imali disfunkciju jetrenih enzima, a 10,8% kožne alergijske manifestacije na Z. Povećanje broja tb tinejdžera (do 6% novootkrivenih godišnje), zahvaljujući bliskom kontaktu sa neuspešno lečenim i recidivima, izgleda da ne predstavlja veći epidemiološki problem (uspešna i brza konverzija sputuma), ali ukazuje na potrebu efektivnijeg sprovođenja NTP na svim nivoima.

Ključne reči: tuberkuloza, tinejdžeri, inicijalno lečenje, ishod

SUMMARY

In recent years tuberculosis (tb) in teenagers has been exhibiting a mild increase (5.26% tb pts in 2001, even 12.8% in January 2002.). 37(3.4%) teenage tb patients (pts) were retrospectively analysed, for the period 1992. -2001.. Two groups of tb cases were registered: 15 pts in the period 1992 -1996 when the old National tb Programme (NTP) was applied, and 22 pts in the period 1997-2001 when we used the new NTP based on WHO recommendations. Generally, 94.6% were new cases and 5.4% relapses and uncured. Most of the pts (5.,5%) were students, 40.5% had bad habits (alcohol, drug abuse), with the village/city ratio of 67.6%/32,3%. 27.1% lacked a BCG scar, while 86.5% had a positive tuberculin skin

test finding. Chronic cough and weight loss were dominant symptoms (91.9% pts), while parenchymal cavities were the predominant radiological feature (75.8%). 32.4% of the teenage tb patients had extra pulmonary tb lesions, mostly on the pleura (16.2%) and kidneys (5.4%). Close contact; smear conversion rate and only the culture positive pts exhibited a significant difference among the examined groups. 67.5% pts treated with H, R, Z, S/E, 29.7% with H, R, Z and 2.8% with H, R, Z, S, E. Most frequent therapy side effects were liver dysfunction (16.2%) and 1.8% pts developed skin allergy on Z. The increasing frequency of tb among teenagers (up to 6% of new cases annually, due to close contact with relapses/treatment failures) doesn't seem to be a problem (successful conversion rate), but reflects the need for the effective implementation of NTP.

Key words: tuberculosis, teenagers, initial treatment, outcome

Pneumon, 2002/2003; 40:33-38

dr Milan Radović, Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu – Knez Selo, Klinički centar Niš, Ulica Rentgenova 1a/8, Niš, Republika Srbija, Tel.: +381-18-33-37-88. Fax.: +381-18-57-08-00. E-mail: mradovic@bankerinter.net

UVOD

Poznato je da svega 10% inficiranih bakterijom M. tuberculosis tokom života razvija kliničku sliku bolesti i to 5% tokom prve godine od infekcije, a u drugih 5% bacili ostaju "uspavani" i tek posle izvesnog vremena, dejstvom različitih imunosupresivnih činilaca, počinju da se razmnožavaju i stvaraju bolest (1). Kakva će se tuberkuloza (tb) razviti, odnosno kakva će biti reakcija organizma na zarazu, zavisiće u mnogome od životnog doba u kojem se događa infekcija. Činjenica je da u pubertetu organizam postaje osjetljiviji prema bacilu tb i da je osjetljivost utoliko veća ukoliko se zaraza odvija u okolnostima lošeg socijalnog statusa ili posle izvesnih bolesti koje slabe otpornost organizma (male beginje, veliki kašalj) (2).

Pubertet i adolescencija predstavljaju poseban period života kojim započinje razvoj polnih organa i sekundarnih polnih odlika, sa kulminacijom u pojavi menstruacije i ejakulacije. Drugim rečima, reč je o jednoj od dinamičnijih faza fiziološkog sazrevanja organizma u kojoj su promene morfoloških struktura organizma najvidljivije. U patogenezi, kao i ftiziogenezi tb u pubertetu posebno mesto zauzima endokrini sistem. Za funkciju ovog sistema vezana je i znatna neotpornost tinejdžera na infekcije tokom puberteta. Kada je tb bila učestala bolest u Evropi i Severnoj Americi, vrh incidence je bio kod mlađih adulta (pubertetlja) - tinejdžera sa plućnim oblicima fibrokazeozne postprimarne ftize (1, 3).

Disharmonični somatski razvoj organa, karakterističan za pubertet, u direktnoj je zavisnosti od niza neurohumoralnih zbivanja u organizmu koja ga takođe prate. Ove promene u hemi tela, indukovane neurovegetativnim promenama (konverzija dominacije vagusa u korist simpatikusa), hormonalnim disbalansom

(izmenjene funkcije hipofize, štitne, paraštitne i nadbubrežne žlezde, sa posledično izmenjenim sastavom i količinom hormona uključujući i polne), dovode do različitih poremećaja, a naročito u vegetativno stigmatizirane dece - promene u bazalnom metabolizmu, krvnom pritisku, regulacije prometa masti i ugljenih hidrata ("pubertetska mršavost"), anorexia nervosa, neuroze i dr., što u sadejstvu s faktorima sredine stvara predispoziciju za alkoholizam, narkomaniju i delikvenciju. Ovo je jedan od najvulnerabilnijih životnih perioda ljudskog organizma u odnosu na infekciju i otpornost prema mnogim bolestima, a time i prema tb, odnosno bacilu tb (2, 3, 4).

Osnovna karakteristika tb u pubertetu su postprimarni oblici. Preduslov je smanjena prirodna otpornost, koja je delom uslovljena i nasleđem. Teoretski, superinfekcija bacilom tb je moguća kod jako učestalih zaraza, pa su i tb infekcije koje potiču iz kućne sredine obično teže prirode i masivnije, zbog obnavljanja kontakta sa oboleлом osobom. Ipak, verovatnije je da visoka stopa kontakta kod ovih bolesnika delom budi sumnju na moguću naslednu predispoziciju ka tb infekciji, obzirom da je utvrđeno da se tb u nekim porodicama javlja češće u odnosu na druge (takođe inficirane). Porodične studije Homenka i saradnika 1990. su pokazale nasleđivanje podložnosti prema tb (od roditelja na decu) udruženu sa nasleđivanjem izvesnih HLA halotipova, tačnije HLA-DR2 i HLA-B7 antiga čiji su nosioci imali povećan nivo IgG antiga na PPD, naročito u većoj učestalosti kod anergičnih bolesnika. Štaviše, kod tih bolesnika je ekstenzivnost promena tolika da se stiče utisak da se teško može zaustaviti nepovoljni tok specifične imune reakcije organizma na bacil tb (3, 4, 5).

Obolevanje od tb među tinejdžerima je poslednjih godina u lagom porastu, a s obzirom na svoje epidemiološke, kliničke, radioološke i bakteriološke karakteristike, predstavljen

a svojevrstan fenomen u kliničkoj praksi, što smo pokušali da ispitamo u svetlu primene novog Nacionalnog programa za tuberkulozu (NTP).

METOD

Retrospektivno su analizirani klinički podaci 1090 tb bolesnika (bol.) koji su u periodu od januara 1992. godine (god.) do decembra 2001. god. dijagnostikovani i lečeni u Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu - Knez Selo. Među njima, 37 bolesnika je bilo starosti od 15 do 19 god. (tinejdžeri). Isti bol. su podeljeni u dve grupe: prvu (I) od 15 bol. hospitalizovanih u periodu januar 1992. - decembar 1996. god., kada je primenjivan stari NTP, i drugu (II) od 22 bol. hospitalizovanih u periodu januar 1997. – decembar 2001. god., kada smo koristili nov NTP izrađen u skladu sa preporukama Svetske zdravstvene organizacije (WHO).

Bolesnici (bol.) su razvrstani prema polu, godinama starosti, prisustvu/odsustvu loših navika (pušenje cigareta, konzumiranje alkohola), pozitivnoj porodičnoj istoriji na tb (bliski kontakt s obolelim od tb u porodici), socijalnom statusu, prisustvu/odsustvu BCG ožiljka i kategoriji tb u skladu sa NTP. Od kliničkih simptoma, praćeno je prisustvo/odsustvo povišene telesne temperature, kašla i hemoptizija, kao i njihova prosečna dužina trajanja do momenta hospitalizacije.

Od dijagnostičkih procedura analizirani su rezultati:

- radiografije grudnog koša (vrsta i ekstenzivnost promena na plućima),
- mikrobiološkog pregleda sputuma (direktna mikroskopija i Lowenstein kultura sputuma sa prosečnim vrednostima konverzije),
- tuberkulinskog testa (0,1-3ml TU intradermalno aplikovan PPD tuberkulin (gornja trećina leve podlaktice), s očitavanjem induracije nakon 72 sata), pri čemu je prečnik induracije od 6mm i više smatran za pozitivnu reakciju, i
- spiometrije s krivuljom protok-volumen u cilju sagledavanja plućne funkcije.

U odnosu na način lečenja, sagledavani su:

- vrsta antituberkulognog tretmana,
- prisustvo/odsustvo alergijskih i toksičnih manifestacija na antituberkulotike i
- ishod inicijalnog tretmana (klinički, radiološki i bakteriološki).

Statistička signifikantnost podataka je proveravana studentovim t-testom razlike između proporcija malih nezavisnih uzoraka.

REZULTATI

Retrospektivno su analizirani klinički podaci 1090 tb bolesnika koji su u periodu od januara 1992. do decembra 2001. godine dijagnostikovani i lečeni u Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu - Knez Selo. Među njima, 37 bolesnika je bilo starosti od 15 do 19 godina (tinejdžeri). Ovi bolesnici su podeljeni u dve grupe : prvu (I) od 15 bol. hospitalizovanih u periodu januar 1992-decembar 1996. god., kada je primenjivan stari NTP, i drugu (II) od 22 bol. hospitalizovanih u periodu januar 1997-decembar 2001. god., kada smo koristili nov NTP izrađen u skladu sa preporukama Svetske zdravstvene organizacije (WHO).

Bolesnici su razvrstani prema polu, godinama starosti, prisustvu/odsustvu loših navika (pušenje cigareta, konzumiranje alkohola), pozitivnoj porodičnoj istoriji na tb (bliski kontakt s obolelim od tb u porodici), socijalnom statusu, prisustvu/odsustvu BCG ožiljka i kategoriji tb u skladu sa NTP. Od kliničkih simptoma, praćeno je prisustvo/odsustvo povišene telesne temperature, kašla i hemoptizija, kao i njihova prosečna dužina trajanja do momenta hospitalizacije.

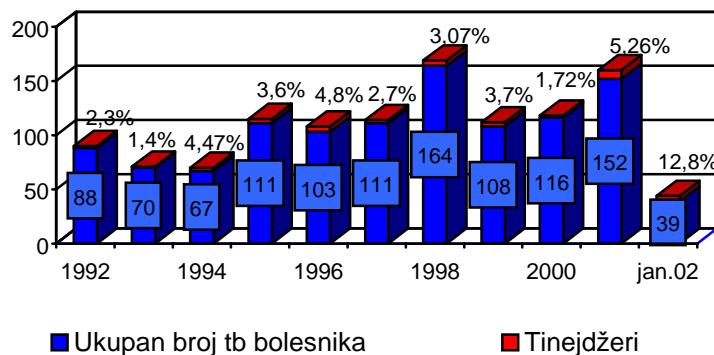
Od dijagnostičkih procedura analizirani su rezultati:

- radiografije grudnog koša (vrsta i ekstenzivnost promena na plućima),
- mikrobiološkog pregleda sputuma (direktna mikroskopija i Lowenstein kultura sputuma sa prosečnim vrednostima konverzije),
- tuberkulinskog testa (0,1-3ml TU intradermalno aplikovan PPD tuberkulin (gornja trećina leve podlaktice), s očitavanjem induracije nakon 72 sata), pri čemu je prečnik induracije od 6mm i više smatran za pozitivnu reakciju, i
- spiometrije s krivuljom protok-volumen u cilju sagledavanja plućne funkcije.

U odnosu na način lečenja sagledavani su:

- vrsta antituberkulognog tretmana,
- Prisustvo/odsustvo alergijskih i toksičnih manifestacija na antituberkulotike i
- ishod inicijalnog tretmana (klinički, radiološki i bakteriološki).

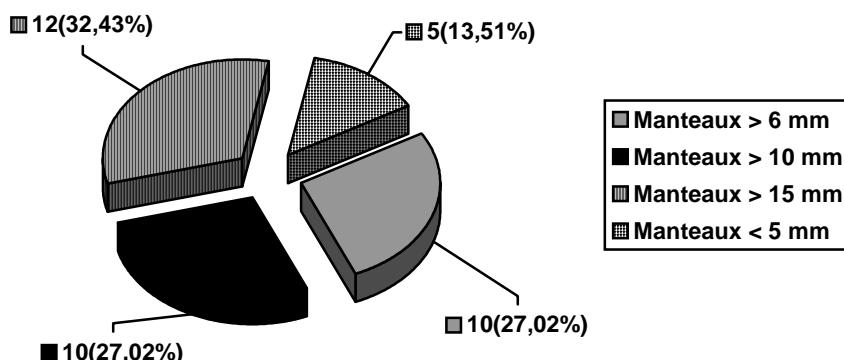
Statistička signifikantnost podataka je proveravana studentovim t-testom razlike između proporcija malih nezavisnih uzoraka.



Grafikon 1. Učešće tinejdžera u ukupnom broju hospitalizovanih tb bolesnika u Klinici za plućne bolesti i tb – Knez Selo u periodu 1992 – 2001. g.

10 (27,1%) bolesnika nije imalo ožiljak od BCG vакcine, a 32 (86,49%) je imalo pozitivan

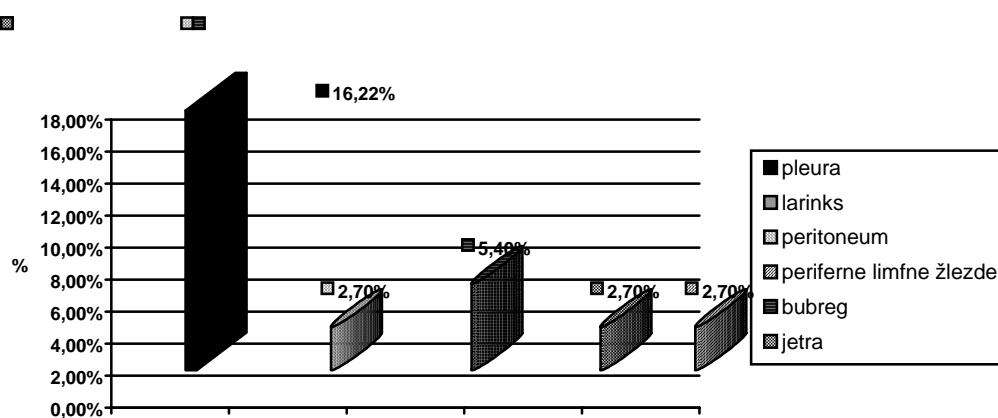
tuberkulinski test, od čega su 12 (32,43%) bili burni reaktori (grafikon 2).



Grafikon 2. Odnos tuberkulinskih reaktora i nereaktora u odnosu na prečnik induracije.

35 (94,59%) bolesnika je imalo novootkrivenu tb (I kategorija), 1 (2,7%) je bio recidiv (II kategorija), a 1 (2,7%) hronični slučaj s multirezistentnom tb (IV kategorija). 21 (56,76%) bolesnik je bio u bliskom kontaktu sa obolelim od

tb unutar porodice, a unutar II grupe bolesnika taj broj je bio signifikantno veći ($p<0,05$), s odnosom 72,72% : 33,33%. Ekstrapulmonalnu tb je imalo 12 (32,42%) bolesnika, što je po zahvaćenim organima prikazano na grafikonu 2.



Grafikon 3. Učešće ekstrapulmonalne tb među ispitivanim bol. u odnosu na pojedine organe.

Od opštih i respiratornih simptoma dominirali su: hemoptizije kod 11 (29,73%) bolesnika,

povišena telesna temperatura kod 28 (75,68%), kašalj kod 30 (81,08%) i gubitak telesne mase u 34

(91,89%). Na radiološkom nalazu pluća kod 9 bolesnika (24,32%) su registrovane unilateralne infiltrativne promene, kod 26 (70,27%) bilateralne, a 28 (75,68%) je imalo kavitacije. Spirometrijski, 7 (18,92%) bolesnika je imalo opstruktivni a 5 (13,51%) je restriktivni poremećaj plućne ventilacije.

Mikrobiološkim ispitivanjem sputuma tb je verifikovana direktnom mikroskopijom kod 12

(32,43%) bolesnika, na Lowenstein kulti kod 25 (65,57%), a samo na kulti kod 13 (35,13%) bolesnika. Prosečna konverzija sputuma u II ispitivanoj grupi bila je kraća (direktnom mikroskopijom i signifikantno kraća) u odnosu na I grupu ispitanih. U II ispitivanoj grupi je i veći broj bolesnika bio pozitivan samo na kulti (tabela 1).

Tabela 1. Mikrobiološke karakteristike sputuma i prosečne stope konverzije u ispitivanih grupa bolesnika

Sputum	ARB DIREKTNO + (%) / STOPA KONVERZIJE (DANI)	LOWENSTAIN + (%) / STOPA KONVERZIJE (SEDMICE)	SAMO LOWENSTAIN + (%)
<i>GRUPE BOLESNIKA</i>			
I grupa (1992 – 1996)	40 / 4,66 ± 1,51	66,66 / 5,1 ± 0,64	26,66
II grupa (1997 – 2001)	<u>27,27 / 11,0 ± 5,6</u>	68,18 / 3,73 ± 1,33	<u>40,9</u>
p	<0,01	-	-
Ukupno	32,43 / 10,67 ± 2,44	67,57 / 4,28 ± 0,87	35,13

U skladu sa kategorijom bolesnika (definicija slučaja), 11 (29,75%) bol. je tretirano isoniasidom (H), rifampicinom (R) i pyrazinamidom (Z) ili ethambutolom (E), 25 (65,57%) je primalo H, R, Z i streptomycin (S) (59,46%) ili E, a 1 (2,7%) H, R, Z, S i E. Toksični i alergijski efekti sprovedenog tretmana prikazani su u tabeli 2.

u aktuelnoj kliničkoj praksi, što smo pokušali da ispitamo u svetu primene novog NTP (6, 7).

Porast incidence obolenja od tb među adolescentima je poslednjih godina prisutan u svim zemljama sa srednjom i visokom incidencom tb, a kao posledica socijalnih i ekonomskih neprilika, migracije stanovništva i nedovoljne implementacije nacionalnih programa (8, 9, 10). Analizirali smo kliničke podatke 37 tinejdžera od 1090 tb bolesnika koji su g. dijagnostikovani i lečeni u našoj klinici u periodu 1992-2001. Ispitanici su podeljeni u dve grupe, a u cilju provere efekata sprovodenja NTP u okviru inicijalnog (hospitalnog) lečenja.

56,76% bolesnika su bili muškog, a 37,84% ženskog pola, sa sličnim odnosom i unutar ispitivanih grupa, dok je ukupna prosečna starost iznosila $18,35 \pm 1,55$ g. Najviše je bilo studenta i učenika, a najmanje radnika u proizvodnji. 40,54% je imalo loše navike (konzumiranje alkohola, narkotika i pušenje cigareta), a prosečan odnos paklo/godina u ovih bolesnika je bio $p/y = 1,27 \pm 0,42 / 3,53 \pm 1,38$. Odnos selo/grad je iznosio 67,6%/32,3%, što je mahom u skladu sa podacima u literaturi (8, 9, 11). Većina obolelih (86,49%) je imala pozitivnu tuberkulinsku reakciju i pripadali su I kategoriji tb bolesnika. Bliski kontakt s obolelim u visokom procentu i statistička značajnost istog unutar II grupe bolesnika govori u prilog slabijeg sprovodenja NTP u periodu pre 1997. god., a dominantni respiratori simptomi, ekstenzivnost radioloških promena na plućima i bacilarnost sputuma takođe govore u prilog ovoj

Tabela 2. Toksični efekti antituberkulotika.

	Toksični efekti antituberkulotika		
	Jetra (n / %)	Oštećenje sluhu (n / %)	Povišene vrednosti S-urata (n / %)
I grupa (1992–1996)	2 (13,33)	0 (0)	1 (6,66)
II grupa (1997–2001)	4 (18,18)	3 (13,63)	3 (13,63)
p	-	-	-
UKUPNO	6 (16,22%)	3 (8,1%)	4 (10,81%)

DISKUSIJA

Pubertet i adolescencija predstavljaju jednu od najdinamičnijih faza fiziološkog sazrevanja organizma u kojoj su promene morfoloških struktura organizma najvidljivije. Posebno mesto u patogenezi tb, kao i ftiziogenezi, u pubertetu ima smanjena prirodna otpornost organizma na infekciju, a time i na bacil tb (1). Poslednjih godina je obolovanje od tb među tinejdžerima u laganom porastu (5,26% tb bol. u 2001. god. i čak 12,8% u januaru 2002. god.), a s obzirom na svoje epidemiološke, kliničke, radiološke i bakteriološke karakteristike ona predstavlja svojevrstan fenomen

činjenici, pri čemu su slične rezultate imali i Cojocariu i saradnici (12).

Ipak, brza konverzija sputuma i adekvatna primena dijagnostičkih i terapijskih smernica pri tretmanu ovih bolesnika i pored neizbežnih sporednih efekata (alergija na antituberkulotike, toksični efekti), u epidemiološkom smislu ovu populaciju tb bolesnika ne čine problematičnom, već samo ukazuju na određen, izgleda sve veći broj neotkrivenih recidiva i neuspešno lečenih koji unutar svojih porodica predstavljaju "rezervoare tb infekcije", verovatno i rezistentnih sojeva bacila tb i predstavljaju alarm za bolje sprovođenja NTP, kao i što brže uvođenje DOTS-a (Startegije direktno kontrolisanog kratkotrajnog režima lečenja) na svim nivoima (9, 11, 13, 14, 15).

ZAKLJUČAK

Porast incidence tb kod mlađih adulta (tinejdžera) poslednjih godina predstavlja svojevrsan fenomen u aktuelnoj kliničkoj praksi. Uzroci ove pojave su bliski kontakt sa neuspešno lečenim i recidivima, smanjena prirodna otpornost organizma u pubertetu i adolescenciji, loš socijalni status i društveno neprihvatljive navike. Na terenu ovih faktora rizika razvija se tb sa ekstenzivnim radiološkim promenama na plućima, neretko i ekstrapulmonarnom lokalizacijom, što rezultuje težim opštim stanjem bolesnika i brojnim ograničenjima u tretmanu. Primena novog NTP ipak nije bez efekta s obzirom na bržu konverziju sputuma obolelih i racionalniji skrining rizičnih porodica. Stoga tb u tinejdžera ipak ne predstavlja veći epidemiološki i klinički problem (uspešna i brza konverzija sputuma), ali ukazuje na potrebu efektivnijeg sprovođenja NTP na svim nivoima.

LITERATURA

1. Grujić M. Otpornost prema tuberkulozi. U: Grujić M. Tuberkuloza pluća. Naučna knjiga, Beograd, 1967:78-87.
2. Đurić O. Patogeneza tuberkuloze. U: Đurić O., Tuberkuloza. Savremena Administracija, Beograd, 1996:53-66.
3. Grmek DM. Pubertet, u Grmek D. M., Medicinska Enciklopedija, Jugoslavenski leksografski Zavod, Zagreb, 1970, V svezak: 494-97.
4. Nikolić P.. Tuberkuloza dečijeg doba. U: Paskal N., Klinička pulmologija u pedijatriji. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1997:173.
5. Lind J., Tuberkuloza, u Fanconi G., Walgreen A., Udžbenik pedijatrije. Medicinska knjiga, Beograd – Zagreb, 1965:480 –506.
6. World Health Organisation, Lečenje tuberkuloze : smernice za nacionalne programe, WHO regional office for Europe, Belgrade, 1998, 2nded: 19.
7. Savezno Ministarstvo za rad, zdravstvo i socijalnu politiku Savezne republike Jugoslavije, Program zdravstvene zaštite stanovništva od tuberkuloze (Nacionalni program za tuberkulozu), Beograd, 1998..
8. Grzemska M. TB control in Europe: East and West. In: Proceedings of the PG course on 11thAnnual ERS Congress, 2001, September 22-26, Berlin, Germany, European Respiratory Society.
9. WHO Global Tuberculosis Control: WHO report 2001, WHO/CDS/TB, 2001.
10. Clancy LJ. The traditional framework for effective tuberculosis control. In: Proceedings of the PG course on 11thAnnual ERS Congress, 2001, September 22-26, Berlin, Germany, European Respiratory Society.
11. Miglori G. B. A new framework for effective tuberculosis control in Europe. In: Proceedings of the PG course on 11thAnnual ERS Congress, 2001, September 22-26, Berlin, Germany, European Respiratory Society.
12. Cojocariu V. Sorete Arbore A. Is TB at teen-agers a problem in Iasi County (Romania). Eur Resp Jour Vol 18, Suppl 33: 386.
13. Arif K, Ali A, Amanullah S, Siddiqui I, Khan JA, Nayani P. Physician compliance with national tuberculosis treatment guidelines: a university hospital study, Int J Tuberc Lung Dis, 2(3):225-30.
14. Anca M, Lucica D, (2000). The predictive value on treatment outcome of sputum smear status at two months in new pulmonary smear-positive TB cases. European Respiratory Journal 16, suppl 31:498.
15. Enarson DA, Hans LR, Thuridur A, Arnand T. Management of tuberculosis – a guide for low income countries (5th ed), IUATLD, Paris, France 2000.



RADIOTERAPIJA U INOPERABILNIH BOLESNIKA SA NEMIKROCELULARNIM KARCINOMOM BRONHA

RADIOTHERAPY OF INOPERABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Svetlana Jovanović, Branislav Perin, Evica Budišin, Vukašin Čanak, Branislava Vuković

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Radioterapija se još uvek smatra standardnim tretman bolesnika sa inoperabilnim karcinomom bronha. Uprkos činjenici da se radioterapijom može značajno smanjiti tumorska masa, ona ne dovodi do značajnijeg produženja života ovih bolesnika. Ovim istraživanjem je obuhvaćeno 25 bolesnika sa inoperabilnim nemikrocelularnim karcinomom bronha koji su tretirani zračnom terapijom po "split-course" protokolu. Odgovor na terapiju je procenjivan mesec dana nakon tretmana. Kod 60% bolesnika utvrđena je parcijalna remisija, stagnacija u 12% i progresija u 28% bolesnika. Od toksičnih efekata najzastupljeniji je bio ezofagitis gradusa 1 i 2 (36%). Kod 20% bolesnika bili su prisutni lakši neurološki poremećaji gradusa 1 (parestezije, slabija motorika u ekstremitetima). Srednje preživljavanje ovih bolesnika iznosilo je 12 meseci, tj. stopa jednogodišnje preživljavanje je bila 16%.

Ključne reči: *inoperabilni nemikrocelularni karcinom bronha, radiotherapija, terapijski odgovor, preživljavanje*

SUMMARY

Radiotherapy is a still a standard treatment of the patients with inoperable lung cancer. Despite the fact that radiotherapy may significantly decrease the tumor mass, it can't noticeably improve the survival of these patients. The study comprises 25 patients with inoperable non-small cell lung cancer treated by radiotherapy (split-course protocol). The therapy response was evaluated a month later: 60% of the patients achieved a partial remission, the disease stagnated in 12% of the patients, and 28% of the patients had progression. Regarding the toxic side-effects of the treatment, esophagitis (grade 1 and 2) was registered in 36% of the patients and 20% developed mild (grade 1) neurological disorders (paresthesia, motor dysfunction of the limbs). The one-year survival rate was 16%.

Key words: *inoperable non-small-cell lung cancer, radiotherapy, therapy response, survival*

Pneumon, 2002/2003; 40:39-43

Mr sc. med. dr Svetlana Jovanović, pulmolog-onkolog, Odeljenje za interventnu bronhologiju, Klinike za pulmološku onkologiju, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Poznato je dosta činjenica o malignim bolestima, o malignoj ćeliji, njenoj strukturi i ponašanju. Brzi napredak nauke i tehnologije, posebno na području celularne i molekularne

biologije, doprineo je boljem razumevanju strukture maligne ćelije i procesa vezanih za razvoj maligne bolesti, ali i pored toga još uvek postoji

bolesti, tako da se od tada neki maligniteti veoma uspešno leče, ali je kod većine letalitet i dalje visok. Poslednjih dvadesetak godina nije napravljen značajniji pomak u lečenju malignih bolesti. Zbog toga se čine veliki napor u pravcu iznalaženja novih modaliteta lečenja, kako bi procenat izlečenih bio veći i kako bi se produžio i omogućio što dostojanstveniji i bolji kvalitet života obolelih (1, 2, 3).

Tačna dijagnoza, stadijum bolesti, starost i opšte stanje obolelog, kao i drugi relevantni faktori, neophodni su za donošenje odluke o vrsti terapije. Petogodišnje preživljavanje je i dalje nisko i kreće se od 7-13%, a većina bolesnika umire u toku prve godine od dijagnostikovanja bolesti (4).

Smatra se da je radioterapija standardni tretman bolesnika sa neresektabilnim karcinomom bronha. Međutim, i pored široke primene ovog modaliteta lečenja, njeni rezultati (kada se primeni sama, bez drugih terapijskih modaliteta) su nezadovoljavajući (srednje preživljavanje ovih bolesnika je 8-10 meseci) (5).

Cilj radioterapije je ozračivanje planiranog volumena odredjenom dozom, uz pažljivu poštedu okolnog zdravog tkiva, što bi trebalo da rezultira uništenjem tumora i izlečenjem, odnosno produženjem života (kurativna radioterapija), prevencijom simptoma (najčešće smanjenje bolova) i poboljšanjem kvaliteta života bolesnika (palijativna radioterapija) (6).

Osnovu za korišćenje jonizujućeg zračenja u terapijske svrhe čine njegovi direktni i indirektni biološki efekti. Indirektni efekti se odnose na oštećenje DNA, putem slobodnih radikala nastalih jonizacijom vode u ćeliji ili direktno, lomljenjem lanaca DNA. Indirektni efekat čini 2/3 ukupnog dejstva jonizujućeg zračenja na DNA. Ćelije su najosetljivije na dejstvo radijacije u G2M fazi, a najrezistentnije u S fazi ćelijskog ciklusa. Pošto se ćelije jednog tumora nalaze u različitim fazama ćelijskog ciklusa, one pokazuju i genotipsku i fenotipsku heterogenost i pojedinačno su različito osetljive na dejstvo jonizujućeg zračenja.

Prema osetljivosti na zračenje sve maligne tumore možemo da klasifikujemo u tri grupe - na osjetljive, ograničeno osjetljive i radiorezistentne. Radiorezistentnost je potencirana smanjenom oksigenacijom tumorskog tkiva, kao i svim procesima koji do nje dovode (ožiljci posle hirurškog zahvata, opekatine, traume). U suštini, nema radiorezistentnih tumorâ već se odgovarajuće visoke doze zračenja ne mogu uvek primeniti zbog netolerantnosti okolnog normalnog tkiva (7).

veliki broj nepoznanica. Sredinom prošlog veka napravljen je značajan napredak u terapiji malignih

Tumori pluća spadaju u ograničeno radioosetljive tumore, kod kojih je razlika izmedju letalnih tumorskih doza i tolerancije normalnog tkiva često minimalna, ali je ipak moguća "sterilizacija" lokalnog malignog procesa odredjenim terapijskim tehnikama, naročito kod neoplastičnog tkiva manjih volumena.

Pri izradi radioterapijskih planova potrebno je voditi računa o:

- histopatološkom tipu tumora pluća
- tačnoj lokalizaciji tumora
- odnosu tumorskog volumena i okolnih različitih organa
- prikladnom odabiru terapijskog uredjaja, tumorske doze, načina frakcioniranja terapije
- mogućim nepovoljnim propratnim učincima radioterapije specifičnim za tumore pluća
- stadijumu bolesti i opštem statusu bolesnika.

Najčešće se radioterapija pluća sprovodi kobalt izvorima i/ili akceleratorima. Tehnika terapije se sastoji u zračenju tumorskog volumena sa dva nasuprotna polja do oko 3000cGy, a nakon toga se zadnje polje zamjenjuje kosim lateralnim poljima da bi se zaštitila kičmena moždina. Metode nisu jedinstvene i zavise od raspoloživih uredjaja, tradicije i stava radioterapeuta. Terapijske šeme su takodje raznolike. U toku su klinička ispitivanja razlika izmedju nekih češćih pristupa, i to kontinuirane terapije i tzv. "split-course" terapije (8, 9).

Kontinuirana radioterapija je istovremeno i jedan od najstarijih protokola koji se primenjuju u rutinskoj praksi i sprovodi se neprekidno, (sem vikendom) u ukupnoj dozi od 50-60 Gy, sa dnevnom dozom od 1,8-2,0 Gy po frakciji.

Split course protokol je najčešće primenjivani protokol koji se sprovodi po brzom hiperfrakcioniranom sistemu u kojem je radioterapija podeljena u dva dela, tako da se u prvom delu, koji traje pet dana uzastopno, aplikuje se u dozi od 2,5-4,0 Gy dnevno, u ukupnoj dozi od 20 Gy u prvom delu, a nakon tri do četiri nedelje ponavlja se istovetni protokol (ukupno 40 Gy). Komparacijom ova dva modaliteta zračenja došlo se do zaključka da se nešto bolji terapijski odgovor postiže kontinuiranim zračenjem ali ne i duže preživljavanje, dok "split course" protokol znatno smanjuje vreme zračenja i daje bolje mogućnosti za kombinaciju sa drugim vidovima lečenja.

Ubrzana kontinuirana hiperfrakcionisana terapija ili CHART (Continuos hyperfractionated

accelerated radiotherapy) je noviji protokol. Dnevno se primenjuju dve ili tri frakcije u uobičajenim dozama po frakciji, sa skraćenim vremenom zračenja. Ovim protokolom postiže se bolji terapijski odgovor, ali su i akutni, neželjeni efekti, kao što je ezofagitis, znatno učestaliji i ozbiljniji.

CILJ RADA

Postavljeni su sledeći ciljevi rada:

Utvrđivanje efikasnosti radioterapije uvidom u:

- odgovor na terapiju
- preživljavanje bolesnika lečenih radioterapijom
- praćenje toksičnih efekata terapije

MATERIJAL I METODE

Obradjeno je 25 bolesnika sa inoperabilnim nemikrocelularnim karcinomom bronha koji su tretirani zračnom terapijom po *split-course* protokolu, odnosno pet dana u nedelji po jedna frakcija od 4Gy dnevno, nakon čega je usledila pauza od mesec dana, te se ciklus zračenja po istoj šemi ponovio. Zračenje je sprovedeno u Institutu za onkologiju u Sremskoj Kamenici na linearном akceleratoru sa X fotonima, čija 1 jedinica sadrži 15 MeV, tumorskom dozom (TD) od 40 Gy, što je biološki ekvivalent dozi od 65 Gy. Odgovor na terapiju je procenjivan mesec dana nakon završenog kompletнnog zračenog tretmana. Iz studije su isključeni bolesnici sa ECOG statusom težim od 2 i sa pleuralnom efuzijom. Klinički deo ispitivanja je obavljen u Institutu za plućne bolesti bolesti. Bazu podataka za dobijanje potrebnih parametara činile su istorije bolesti bolesnika kao i bolesnički kartoni onkološke komisije ovog Instituta, uz korišćenje upitnika koji je sadržao sledeće karakteristike ispitivane grupe:

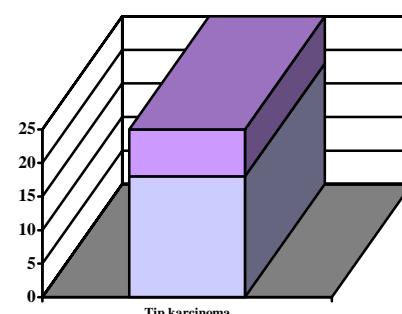
- starosna dob
- pol
- učestalost pojedinih simptoma
- patohistološki tip karcinoma bronha (klasifikacija karcinoma bronha prihvaćena od WHO a sastavljena od strane Kreyberga, Liebow-a i Uehlingera 1981. godine)
- stadijum bolesti, tj. proširenost bolesti (za procenu proširenosti kriterijumi iz klasifikacije America Joint Committee i UICC, 1997. godina).
- karakteristika Rtg nalaza (merljiv i evaluabilni - definicija objektivnog odgovora solidnih tumora - WHO criteria, Miller AB. Cancer 1981; 47:207)

- praćenje toksičnih efekata (Common Toxicity Criteria. In: Investigator's Handbook. National Cancer Institute. NIH Pub 93-2770, October, 1993.)
- "performance" status (predstava stanja ili kondicije - Karnofsky indeks ECOG).
- odgovor na terapiju (parcijalna remisija, potpuna remisija, stagnacija i pogoršanje), Definicija objektivnost odgovora solidnih tumora - WHO Criteria, Miller AB. Cancer 1981; 47:207).

REZULTATI RADA

Analizirano je 25 bolesnika sa inoperabilnim nemikrocelularnim karcinomom bronha, od čega je bilo 23 muškaraca i 2 žene. Prosečna starost ovih bolesnika iznosila je 63,7 godina. Uvidom u distribuciju tipa karcinoma bronha utvrđeno je da je od ukupnog broja obradjenih bolesnika 18 bolesnika imalo epidermoidni karcinom bronha a 7 adenokarcinom (grafikon 1).

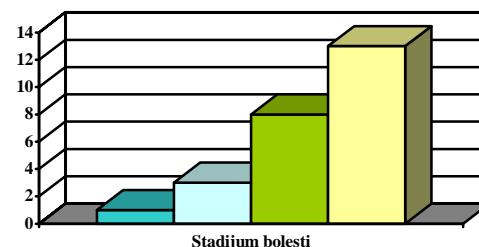
■ epidermoidni ■ adenokarcinom



Grafikon 1.

Po distribuciji stadijuma bolesti, 4 bolesnika je bilo u II stadijumu i 8 bolesnika u IIIa stadijumu bolesti, dok je preostalih trinaest imalo IIIb stadijum bolesti. Od dvanaest resekabilnih bolesnika, sedam je odbilo operativni zahvat a petoro je imalo loš kardiorespiratori status koji je kontraindikoval operativni zahvat (grafikon 2).

■ IIa ■ IIb ■ IIIa ■ IIIb



Grafikon 2.

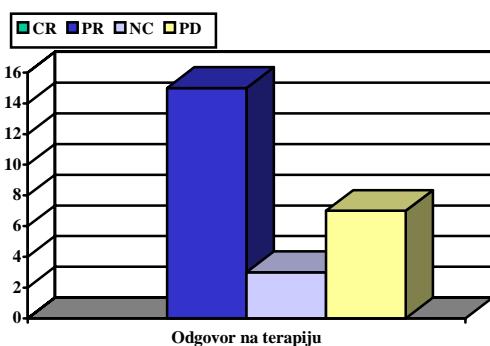
Po radiološkim kriterijumima definicije objektivnog odgovora solidnih tumora, od ukupnog broja bolesnika, 12 je imalo merljiv tumor a u trinaest je tumor bio evaluabilan. Dva bolesnika je imalo tumor dimenzija od 0-3cm, kod 8 bolesnika se veličina tumora kretala od 3,1-6 cm, dok je kod 2 bolesnika tumor prelazio 9cm (tabela 1).

Tabela 1. Veličina tumora

Veličina tumora	I grupa	%
0-3cm	2	16,6
3, 1-6cm	8	66,6
6, 1-9cm		
>9cm	2	16,6
Ukupno	12	100

Performance status ispitanika je bio 0,1 i 2.

Odgovor na terapiju je procenjivan mesec dana nakon završenog tretmana. Od ukupnog broja bolesnika, kod petnaestoro (60%) je postignuta parcijalna remisija, tri bolesnika (12%) je imalo stagnaciju bolesti, a kod sedam bolesnika (28%) je utvrđena progresija bolesti (grafikon 3).

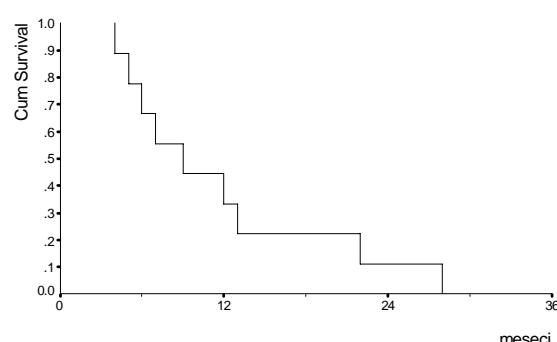


Grafikon 3.

Od toksičnih efekata najčešće se javljao ezofagitis gradusa 1 i 2 (36,6% bolesnika).

Iako neurološki poremećaji predstavljaju uglavnom kasne komplikacije tretmana, u ovom ispitivanju smo se susreli sa laksim stepenom poremećaja u smislu parestezija i slabije motorike u ekstremitetima (gradus 1).

Srednje preživljavanje zračenih bolesnika je iznosilo 12 m, a stopa jednogodišnjeg preživljavanja 16% (grafikon 4).



Grafikon 4. Preživljavanje

DISKUSIJA

Enn Nou je 1984. godine objavila studiju o prirodnom toku i prirodnom petogodišnjem preživljavanju bronhijalnog karcinoma. Prema ovoj studiji, jednogodišnje preživljavanje ima 28,6%, dvogodišnje 13,1% bolesnika, a petogodišnje samo 7% bolesnika. Srednje preživljavanje za epidermoidni karcinom bronha iznosi 7,1 meseci, za adenokarcinom 6,7 meseci, dok za mikrocelularni karcinom srednje preživljavanje iznosi svega 1,5 mesec (10). Ovakvi poražavajući rezultati nametnuli su zadatak iznalaženja adekvatnog tretmana pojedinih tipova karcinoma pluća. Lokalno napredujuće forme nemikrocelularnog karcinoma bronha ima oko 40% pacijenata. Ogromna je razlika u tretmanu od zemlje do zemlje, od tima do tima, od konzervativnog "wait and see" stava, do visoko agresivnog tretmana kombinovanjem više terapijskih modaliteta. Dok izvesni pacijenti mogu biti kandidati za operativni tretman, većina njih ipak to nije. Radioterapija u ukupnoj dozi od 60-65Gy dugo je smatrana standardnim tretmanom lokalno napredujućih formi nemikrocelularnog karcinoma bronha. U novijim studijama, jednogodišnje do dvogodišnje preživljavanje imalo je stopu od 45%, naročito kod neselektiranih pacijenata. Kriterijumi za dobru prognozu, kao što su dobra opšta kondicija, odsustvo gubitka telesne težine, odsustvo supraklavikularnih nodusa i malignih pleuralnih izliva, omogućava postizanje 20% dvogodišnjeg preživljavanja, tj. 5% petogodišnjeg. Ovako razočaravajući rezultati mogu se objasniti niskim nivoom lokalne kontrole bolesti (manje od 20%) i visokim procentom metastatskog širenja (najmanje 60% pacijenata razvija metastaze u prve dve godine). Istraživanja za unapredjenje ovih rezultata uključuju različite pristupe: modifikaciju u frakcionisanju, visoke doze radijacije, rano kombinovanje hemio i radioterapije, pojedinačno ili konkurentno (10).

ZAKLJUČAK

Radioterapija danas nalazi svoje mesto u lečenju karcinoma bronha, prvenstveno kao palijativni tretman, jer uprkos činjenici da se radioterapijom može značajno smanjiti tumorska masa, ona ne dovodi i do značajnijeg produženja života. Ovakvi rezultati su prouzrokovali traganje za novim modalitetima lečenja, pre svega kombinovanih, odnosno radioterapije u kombinaciji sa hemoterapijom.

LITERATURA

1. Franks LM. What is cancer? In: Franks LM, Teich NM (Edt). Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer. Oxford University Press, Oxford 1991; 1-30.
2. List DN. Problems in Cancer Screening in the Older Patients. Oncology, 1992; 6(2) suppl:25-30.
3. Djordjević M, Mitrović N. Maligna oboljenja u Srbiji krajem XX veka (istine i zablude). Institut za Onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, 1995; 85.
4. Fraumeni JF. Jr, DeVesa SS, Hoover RN, Kinlen LJ. Epidemiology of cancer. In: De Vita V. T, Hellman S, Rosenberg S. A. (edts.). Cancer; Principles & Practice of Oncology, 4 th Edition, J. B. Lippincott Co. Philadelphia, 1993; 150-181.
5. Perez CA, Bauer M, Edelstein S et al. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:539-547.
6. Hrabak-Žerjavić V, Strnad M. Epidemiologija i prevencija raka, Klinička onkologija, Zagreb 1996; 5:130-131.
7. Aisner J. Primary lung cancer, In: Rakel R. E. (edit.) Conn's current therapy, Saunders, Philadelphia, 1988.
8. Choi NC, Carey RW. Importance of radiation dose in stage small-cell lung carcinoma: a update. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17:307.
9. Levitt SH, Khan FM, Potish RA. Technological basis of radiation therapy, Practical clinical applications. Lea & Febiger, 1992; 250.
10. Ruckdeschel JC, Wagner H, Robinson LA. Locally advanced lung cancer: controversies in management. ASCO Educational book, Bostrom Co. 1996č 220-228.
11. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, Recloux P, Baumohl J, Van Cutsem MC et al. A phase III randomised study comparing in non small cell lung cancer (NSCLC) responding to chemotherapy (CT), further CT to small cell lung cancer Treatment optimization for lung cancer; from classical to innovative procedures loco-regional irradiation (RT) [abstract]. Ann Oncol 1998; 9: 83.



KONKURENTNA TERAPIJA U LEČENJU INOPERABILNOG KARCINOMA BRONHA

INOPERABLE LUNG CANCER MANAGEMENT: CONCURRENT THERAPY

Svetlana Jovanović, Branislav Perin, Vukašin Čanak, Evica Budišin,
Sanja Hromiš, Violeta Vučinić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Istraživanjem je obuhvaćeno 85 bolesnika sa inoperabilnim karcinomom bronha, lečenih u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici u periodu od 1995. do 2000. godine. Istraživanje se odnosilo na utvrđivanje efikasnosti istovremene primene hemio i radioterapije kod bolesnika sa inoperabilnim karcinomom bronha. Procenjivan je odgovor na terapiju, dužina preživljavanja bolesnika tretiranih konkurentnom terapijom uz praćenje toksičnih efekata tretmana, kao i prednost konkurentne terapije u odnosu na izolovanu zračnu terapiju. Bolesnici su bili podeljeni u tri istraživačke grupe. Prvu grupu je činilo 25 bolesnika sa NSCLC koji su samo zračeni, drugu grupu je sačinjavalo 30 bolesnika sa NSCLC, koji su tretirani konkurentnom terapijom i u trećoj grupi je obradjeno 30 bolesnika sa SCLC koji su tretirani konkurentnom terapijom. Bolesnici sa inoperabilnim karcinomom bronha tretirani konkurentnom terapijom dobro su reagovali na terapiju. Bolji odgovor na terapiju zabeležen je kod bolesnika sa inoperabilnim karcinomom bronha koji su tretirani konkurentnom terapijom nego bolesnici koji su samo zračeni. Bolesnici sa mikrocelularnim karcinomom bronha tretirani konkurentnom terapijom bolje su reagovali na terapiju od bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha takođe tretiranih konkurentnom terapijom. Više toksičnih efekata imali su bolesnici tretirani konkurentnom terapijom u odnosu na one koji su samo zračeni, ali su ovi efekti bili niskog gradusa toksičnosti i nisu zahtevali prekid terapije. Duže jednogodišnje preživljavanje imali su bolesnici tretirani konkurentnom terapijom u odnosu na one koji su samo zračeni.

Ključne reči: inoperabilni karcinom bronha, hemoterapija, zračenje, konkurentna terapija

SUMMARY

The research included 85 patients with inoperable lung cancer treated at the Institute for Pulmonary Diseases in Sremska Kamenica over the period 1995-2000. It was aimed at evaluating a concurrent administration of chemotherapy and irradiation to treat an inoperable lung cancer. The following criteria were analysed: treatment response, survival, toxic side- effects and advantages of the concurrent model as compared to irradiation only. The patients were subdivided into three examined groups. Group 1 included 25 patients with NSCLC receiving only irradiation; Group 2 consisted of 30 patients with

NSCLC submitted to the concurrent therapy model; and Group 3 included 30 patients with SCLC under the concurrent treatment as well. A better treatment response was registered in both groups of inoperable lung cancer patients receiving the concurrent therapy regimen than in the group which received irradiation only. Of the groups submitted to the concurrent model, the one with SCLC responded better than the NSCLC group. The patients under the concurrent treatment developed more toxic side-effects than the irradiation group, but they were of low toxicity and required no discontinuation of the therapeutic protocol. One-year survival was registered in fewer patients of the group receiving irradiation only as compared to the group submitted to the concurrent treatment regimen.

Key words: *inoperable lung cancer, chemotherapy, irradiation, concurrent therapy*

Pneumon, 2002/2003; 40: 45-51

Mr. sci med. dr Svetlana Jovanović, Odeljenje za dijagnostičku bronhologiju Klinike za pulmološku onkologiju Instituta za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Terapija karcinoma bronha, kao i terapija bilo koje bolesti, ima za cilj izlečenje. Kod malignih bolesti, na žalost, mali broj bolesnika ima realnu šansu da bude izlečen - to su uglavnom asimptomatski bolesnici otkriveni u ranom stadijumu bolesti. Veliki broj bolesnika se otkriva kada se ispolje simptomi, odnosno kada je bolest već uznapredovala i kada su šanse za izlečenje znatno manje a terapiski pristup složeniji (1, 2). Terapija karcinoma bronha je kompleksna, i deluje ne samo na kurativnom nego i na palijativnom planu, i to kako na fizičkom tako i na psihosocijalnom nivou. Kako rezultat terapije veoma često ne dovodi do izlečenja, cilj terapije je produženje života uz palijaciju, odnosno oslobadjanje od tegoba i poboljšanje kvaliteta života. Pojedini terapijski modeli su takvi da neminovno dovode do određenih nuspojava koje negativno utiču na kvalitet života, te se to mora uzimati u obzir pri donošenju odluke o vrsti tretmana. Tačna dijagnoza, stadijum bolesti, starost obolelog i njegovo opšte stanje, kao i drugi relevantni faktori su neophodni i predstavljaju najvažniji preduslov za donošenje odluke o vrsti terapije. Petogodišnje preživljavanje je i dalje nisko i kreće se od 7-13%, a većina bolesnika umire u toku prve godine od dijagnostikovanja bolesti (3). Glavni vidovi terapije su: hirurška terapija (I, II i IIIa stadijum bolesti), radioterapija, hemoterapija i u novije vreme imuno i genska terapija.

Smatra se da je radioterapija standardni tretman neresektabilnih karcinoma pluća. Medutim, i pored širokog korišćenja ovog modaliteta lečenja, rezultati radioterapije, kada se primeni sama bez drugih modaliteta, su nezadovoljavajući (srednje preživljavanje tih bolesnika je 8-10 meseci) (4).

Ovakvi rezultati su prouzrokovali traganje za novim modalitetima lečenja, pre svega kombinovanih, odnosno radioterapije u kombinaciji sa hemoterapijom. Ova dva modaliteta se mogu kombinovati na više načina, a jedan od njih je konkurentna primena (konkomitantna terapija), koja podrazumeva istovremenu primenu oba modaliteta (u daljem tekstu će se koristiti termin konkurentna terapija za istovremenu primenu hemio i radioterapije). (5, 6).

Pojavom hemoterapije u terapijskom arsenalu onkologa 60-tih i 70-tih godina prošlog veka, ideja o kombinovanju ovog novog oružja i radioterapije, brzo je dobila svoj konkretni oblik.

U to vreme kombinovana terapija se primarno zasnivala na pojednostavljenom principu kooperativnosti dva terapijska modela primenjena zasebno, sa određenim vremenskim razmakom (special cooperation). Ovakav pristup nije izgubio na vrednosti tokom proteklih četrdeset godina (7).

Sa izuzetkom terapijskog zračenja celog tela (u retkim, visoko specifičnim slučajevima), radioterapija je imala (i još uvek ima) ili lokalnu, ili lokalnu i regionalnu primenu. Iradijacija se, po pravilu, fokusira na primarni tumor. Udaljena, sekundarna mesta, bez obzira da li se radi o dokazanim metastazama ili o suspektnim mikrofokusima, bez sumnje se nalaze van domašaja radioterapije.

Nasuprot tome, od momenta svoje pojave, hemoterapija predstavlja sistemsко oružje u rukama onkologa koje svojim delovanjem zahvata svaki kutak obolelog organizma (sa izuzetkom nekoliko veoma retkih lokalizacija).

Šezdesetih i sedamdesetih godina prošlog veka je shvatanje kombinovanog delovanja hemio i radioterapije bilo veoma pojednostavljen u smislu da zračenje treba primenjivati za lokalnu iradijaciju tumora i neposredno zahvaćenog tkiva, kao i moguće zahvaćenih limfnih čvorova, dok je

hemoterapija imala za cilj uklanjanje udaljenih metastaza. Osnovni cilj konkurentne (istovremena primena oba modaliteta) terapije je povećanje terapijskog indeksa. Kombinovanim delovanjem se može postići povoljniji učinak i na primarni tumor i na moguću diseminaciju. Zračenje deluje lokalno, dok je delovanje hemoterapije uglavnom sistemsko, ali pod određenim uslovima može biti i lokalno. U bolesnika sa uznapredovalom bolešću postoji veliki rizik od udaljenih mestastaza, te je primena konkurentne terapije opravdana. Povoljna strana konkurentne terapije je što se nastanak hemio i radiorezistentnih sojeva tumorskih ćelija svodi na minimum, a nepovoljna je okolnost što sinergizam oba delovanja može izazvati povećanu toksičnost na organizam. Konkurentna terapija se može sprovoditi sa prekidima (intermitentna), svake 3-4 nedelje (8).

CILJ RADA

U traganju za iznalaženjem najprihvaćenijeg protokola u tretmanu bolesnika sa inoperabilnim karcinomom bronha, postavljeni su sledeći ciljevi rada:

1. utvrđivanje efikasnosti konkurentne terapije uvidom u:
 - odgovor na terapiju,
 - preživljavanje bolesnika tretiranih konkurentnom terapijom uz praćenje toksičnih efekata tretmana, i
2. određivanje eventualne prednosti konkurentne terapije u odnosu na drugi modalitet lečenja bolesnika sa inoperabilnim karcinomom bronha (zračna terapija).

MATERIJAL I METODE

Rad ima retrospektivno-prospektivni karakter. U kliničku studiju su uključeni inoperabilni bolesnici (bez randomizacije) oboleli od karcinoma bronha (mikrocelularni karcinom - SCLC i nemikrocelularni - NSCLC), koji su ispitivani i započeli lečenje u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici 1995. godine pa do završetka studije 2000. godine. Svaki bolesnik je obavešten o prirodi bolesti kao i o metodu lečenja. Predložene su mu sve eventualno moguće nuspojave, kao i dobrobit od primjenjenog terapijskog modela, nakon čega je potpisom dao saglasnost za početak lečenja.

Formirane su dve grupe nerandomiziranih bolesnika u skladu sa ciljevima istraživanja. Prvu grupu je činilo 25 bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha lečenih zračnom terapijom. U

drugoj grupi ispitanih, tretiranih istovremeno hemoterapijom i radioterapijom (konkurentnom terapijom), obradjeno je 60 bolesnika. Ova grupa je podeljena u dve podgrupe, s obzirom da su posebno analizirani bolesnici sa mikrocelularnim karcinomom bronha a posebno oni sa nemikrocelularnim karcinomom bronha (u daljem izlaganju će se prikazivati tri grupe bolesnika: I grupa sa NSCLC samo zračenih, II grupa sa NSCLC tretiranih konkurentnom terapijom i III grupa sa SCLC tretiranih konkurentnom terapijom).

Prva grupa bolesnika je bila tretirana zračnom terapijom i to po "split-course" protokolu, odnosno pet dana u nedelji po jedna frakcija od **40Gy** dnevno, nakon čega je usledila pauza od mesec dana, te se ciklus zračenja po istoj šemi ponovio. Zračenje je sprovedeno na lineranom akceleratoru sa X fotonima čija 1 jedinica sadrži **15MeV**, tumorskom dozom (TD) od **40Gy**, što je biološki ekvivalent dozi od **65Gy**. Odgovor na terapiju je procenjivan mesec dana nakon završenog kompletног zračnog tretmana. Iz ove grupe su isključeni bolesnici sa ECOG statusom većim od 2 ili sa pleuralnim izlivom.

Druga i treća grupa bolesnika je bila tretirana konkurentnom terapijom, i to perkutanim zračenjem grudnog koša po već ranije navedenom, "split-course" protokolu, sa uporednom aplikacijom citostatika po PE protokolu (Cisplatin a **50 mg/m²**, prvog, trećeg i petog dana i Vepesid a **100 mg/m²** svih pet dana). Klinički i radiološki odgovor je procenjivan mesec dana nakon završenog konkurentnog tretmana. Iz ovih grupa su isključeni bolesnici stariji od 70 godina, sa ECOG statusom većim od 2, ejekcionom frakcijom manjom od 50%, sa niskim vrednostima parametara krvne loze ($Le < 3.0$, $Trc < 100$, $Er < 3.0$), kao i sa lošim parametrima jetrene i bubrežne funkcije.

U odnosu na ciljeve istraživanja rad ima dva dela. Prvi deo (faza II ispitivanja) odnosi se na utvrđivanje efikasnosti konkurentne terapije a drugi deo (faza III ispitivanja) na utvrđivanje eventualne prednosti konkurentne terapije u odnosu na zračnu terapiju. Formirane grupe bolesnika su takođe u skladu sa ovako formiranim konceptom istraživanja.

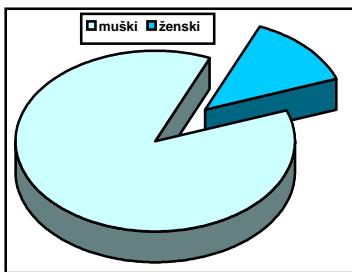
METOD RADA

Klinički deo ispitivanja je obavljen u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici a zračenje je sprovedeno u Institutu za onkologiju u Sremskoj Kamenici. Bazu podataka za dobijanje potrebnih

parametara činile su istorije bolesti bolesnika i bolesnički kartoni onkološke komisije ovog Instituta.

REZULTATI RADA

Od ukupnog broja svih ispitanika, bilo je 74 muškaraca (87,1%) i 11 žena (12,9%); odnos polova bio je 6,7:1 u korist muškaraca (grafikon 1).



Grafikon 1. Distribucija ispitanika po polu

Prosečna starost svih ispitanika bila je 57,36 godina (SD 8,18). Najmladji bolesnik je imao 37, a najstariji 76 godina. Najviše bolesnika je pripadalo starosnoj grupi 60-64 godina. Prosečna starost I grupe ispitanika iznosila je 63,7 godina, a II i III grupe 54,7 godina (tabela 1).

Tabela 1 Starosna distribucija svih ispitanika

Starosna grupa	br.	%
35-39	2	2,4
40-44	3	3,5
45-49	12	14,1
50-54	11	12,9
55-59	17	20

Tabela 2 Distribucija tipa karcinoma

Pol	grupa I	%	grupa II	%	grupa III	%
Mikrocelularni					30	100
Epidermoidni	18	72	12	40		
Adenokarcinom	7	28	17	56,6		
Makrocelularni			1	3,4		
Ukupno	25	100	30	100	30	100

U prvoj grupi 1 bolesnik je bio u IIa stadijumu bolesti (2,5%), 3 bolesnika u IIb (12%), 8 bolesnika u IIIa (32%) i 13 bolesnika u IIIb stadijumu bolesti (52%) (tabela 3).

U drugoj grupi nije bilo bolesnika u II stadijumu bolesti, dok je u IIIa bilo 3 bolesnika (10%) i 27 u IIIb stadijumu bolesti (90%).

U trećoj grupi bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom svi su po stadiranju pripadali ograničenoj bolesti.

Daljom analizom je ustanovljeno da je od 12 resekabilnih bolesnika u prvoj grupi, 7 bolesnika

60-64	24	28,2
65-69	13	15,3
70-74	2	2,4
>75	1	1,2
Ukupno	85	100

Od ukupno 85 bolesnika,

- 30 je imalo mikrocelularni karcinom bronha (35,3%),
- 30 epidermoidni karcinom (35,3%),
- 24 adenokarcinom (28,2%) i
- 1 bolesnik makrocelularni karcinom (0,2%) (tabela 2).

U prvoj grupi samo zračenih bolesnika obolelih od nemikrocelularnog karcinoma, njih 18 je imalo epidermoidni karcinom (72%) a 7 adenokarcinom (28%).

U drugoj grupi bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom tretiranih konkurentnom terapijom 12 je imalo epidermoidni (40%), 17 adeno (56,6%) i 1 bolesnik makrocelularni karcinom (3,33%).

U trećoj grupi bolesnika, kao što je već ranije rečeno, obradjeno je 30 bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom bronha.

odbilo operativni zahvat, a petoro je imalo loš kardiorespiratorni status koji je kontraindikovao operativni zahvat.

U drugoj grupi od 3 bolesnika sa resekabilnim karcinomom dvoje je odbilo operativni zahvat, a kod jednog je isti bio kontraindikovan zbog lošeg kardiorespiratornog statusa.

Tabela 3. Stadijum bolesti bolesnika sa NSCLC

Stadijum bolesti	I grupa	%	II grupa	%
IIa	1	4		
IIb	3	12		
IIIa	8	32	3	10
IIIb	13	52	27	90
Ukupno	25	100	30	100

Srednja vrednost najvećeg dijametra tumora je bila 5,99 (SD 2,61), tj. najviše bolesnika je imalo tumore veličine od 3,1-6cm (tabela 4).

Odgovor na terapiju procenjivan je na osnovu Definicije objektivnog odgovora solidnih tumora.

U prvoj grupi od dvadeset pet zračenih bolesnika, 15 bolesnika je imalo parcijalnu

remisiju (60%), 3 bolesnika stagnaciju bolesti (12%) i 7 bolesnika progresiju bolesti (28%).

U drugoj grupi bolesnika sa NSCLC tretiranih konkurentnom terapijom od njih 30, 12 (40%) je imalo parcijalnu remisiju, 12 (40%) stagnaciju bolesti a u 6 (20%) je došlo do progresije bolesti.

Tabela 4 Distribucija veličine tumora

Veličina tumora	I grupa	%	II grupa	%	III grupa	%	Ukupno
0-3cm	2	16,6	1	5,5	2	11,1	5
3, 1-6cm	8	66,6	6	33,3	11	61,1	25
6, 1-9cm			5	27,7	3	16,6	8
>9cm	2	16,6	6	33,3	2	11,1	10
Ukupno	12	100	18	100	18	100	48

Zapaža se da ni u jednoj od ove dve grupe nije bilo bolesnika kod kojih je došlo do kompletne remisije bolesti. Bolesnici tretirani konkurentnom terapijom su imali bolji odgovor, što predstavlja statistički značajnu razliku ($p=0.0671$).

U III grupi sa SCLC tretiranoj konkurentnom terapijom 7 bolesnika (20,7%) je imalo kompletну a 15 (51,7%) parcijalnu remisiju bolesti; kod 3

bolesnika (10,3%) je došlo do stagnacije a kod 5 (17,2%) do progresije bolesti (tabela 5).

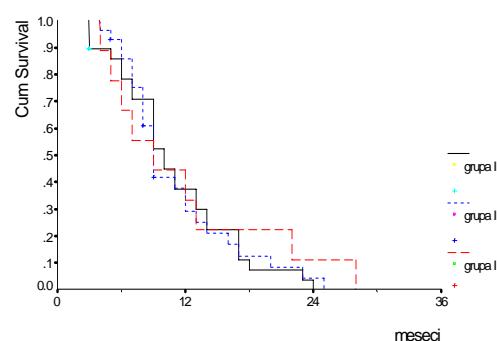
Postoji statistički značajna razlika u odgovoru na terapiju ($p=0.008$) izmedju II i III grupe u smislu da su bolesnici sa mikrocelularnim karcinomom bronha imali bolji odgovor na konkurenčnu terapiju.

Tabela 5. Odgovor na terapiju

Odgovor na terapiju	I grupa	%	II grupa	%	III grupa	%
CR					7	20,7
PR	15	60,0	12	40,0	15	51,7
NC	3	12,0	12	40,0	3	10,3
PD	7	28,0	6	20,0	5	17,2
Ukupno	25	100	30	100	30	100

Srednja vrednost preživljavanja u I grupi zračenih bolesnika sa NSCLC iznosila je 12 meseci, a u II grupi bolesnika sa NSCLC tretiranih konkurenton terapijom 11 meseci, kao i u III grupi bolesnika sa SCLC tretiranih konkurentnom terapijom. Ne postoji signifikantno značajna razlika u preživljavanju bolesnika u sve tri grupe ($p=0.7740$) (grafikon 2).

Jednogodišnje preživljavanje je u I grupi iznosilo 16% (četiri bolesnika od ukupno 25), u II grupi 30% (9 bolesnika od 30), a u III grupi 33, 3% (10 bolesnika od 30).



Grafikon 2. Krive preživljavanja ispitanika

DISKUSIJA

Na osnovu Definicije objektivnog odgovora solidnih tumora izvršena je evaluacija bolesnika kod kojih su sprovedeni odredjeni terapijski modaliteti. U prvoj grupi bolesnika sa NSCLC koji su samo zračeni kod 60% je zapažena parcijalna remisija, dok kompletna remisija bolesti nije zabeležena ni kod jednog boplesnika. U drugoj grupi bolesnika sa NSCLC tretiranih konkurentnom terapijom takođe nije bilo kompletne remisije, a parcijalna remisija je procenjena u 40% bolesnika. U trećoj grupi bolesnika sa SCLC tretiranih konkurentnom terapijom bilo je 21% bolesnika sa kompletном i 52% sa parcijalnom remisijom. Statističkim poređenjem I i II grupe uočava se signifikantna razlika u smislu boljeg odgovora bolesnika sa NSCLC tretiranih konkurentnom terapijom u odnosu na one koji su samo zračeni. Uporedjivanje II i III grupe je takođe pokazalo signifikantnu razliku u odgovoru na terapiju koja je bila uslovljena vrstom tumora, te se vidi da su bolesnici sa SCLC imali bolji odgovor na konkurentnu terapiju. Analizirajući odgovor na terapijske modalitete, uočavamo da je u sve tri grupe obradjenih pacijenata postojalo poboljšanje. Opšta remisija (kompletna + parcijalna), koja je ustanovljena kao odgovor na primenjene terapije u ovom radu uklapa se u terapijske rezultate koji se nalaze u literaturnim podacima. U randomiziranim studijama koje su uporedjivale odgovor na terapiju bolesnika sa NSCLS u uznapredovalom stadijumu tretiranih samo radioterapijom ili konkurentnom terapijom, zapaža se da su najbolji rezultati postignuti u grupi bolesnika koji su samo zračeni (70% parcijalni ili kompletni odgovor) i onih podvrgnutih konkurentnom tretmanu koji je sadržavao cisplatin (75% parcijalnog ili kompletног odgovora) (11).

Toksični efekti terapije

Analiza je radjena po utvrđenim kriterijumima toksičnosti (Common Toxicity Criteria) Svetske zdravstvene organizacije. Svi praćeni parametri krvne loze, kao ni biohemiske analize funkcije bubrega i jetre, nisu pokazivali drastično patološke vrednosti koje bi indikovale prestanak terapije ili uzrokovale letalni ishod. Od svih obradjenih parametara u ovoj studiji, statistički značajna razlika je utvrđena samo kod povraćanja, gde se zapaža da su bolesnici tretirani konkurentnom terapijom imali češće izražen naveden simptom u odnosu na one koji su samo zračeni. U literaturi se kao najčešći toksični efekti nakon konkurentnog tretmana spominju leukopenija i ezofagitis, i to u većem postotku gradusa III. U mnogim

objavljenim studijama koje se odnose na konkurentnu terapiju obuhvaćeni su različiti protokoli (različiti citostatici i doze zračenja), tako da su se toksični efekti višeg gradusa javljali kod terapijskih protokola sa apalikovanim intenzivnim dozama citostatika i radioterapije (12). U novijim radovima u svetu utvrđuju se maksimalno toksične doze za odredjeni citostatik, uz praćenje toksičnih efekata, koje bi se mogle kombinovati sa adekvatnom dozom radioterapije (13).

Preživljavanje

Enn Nou je 1984. godine objavila studiju o prirodnom toku i prirodnom petogodišnjem preživljavanju bronhijalnog karcinoma. Prema ovoj studiji jednogodišnje preživljavanje ima 28,6%, dvogodišnje 13,1% bolesnika, a petogodišnje samo 7% bolesnika. Srednje preživljavanje za epidermoidni karcinom bronha iznosi 7,1 meseci, za adenokarcinom 6,7 meseci, dok za mikrocelularni karcinom srednje preživljavanje iznosi svega 1,5 mesec (9). Ovakvi poražavajući rezultati nametnuli su zadatak traganja za adekvatnim tretmanom. U našoj studiji srednje preživljavanje je iznosilo 12 meseci u grupi samo zračenih bolesnika sa NSCLC, što je komparabilno sa rezultatima stranih i naših studija (RTOG/ECOG Trial, 1996 - 12,3 meseca, Čanak 1993 - 11,04 meseca). U II i III grupi bolesnika srednje preživljavanje je iznosilo 11 meseci. Prema Ihdi (10), u randomiziranim studijama sa iradijacijom toraksa sa ili bez primene hemoterapije cisplatinom u bolesnika sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom bronha, uočava se da je srednje preživljavanje kod bolesnika koji su samo zračeni 10 i 11 meseci, a da se srednje preživljavanje kod konkurentno tretiranih bolesnika kreće od 11-14 meseci. Za mikrocelularni karcinom bronha (ograničena bolest) srednje preživljavanje kod konkurentno tretiranih bolesnika je 12-16 meseci (Ihde D. C. 1992.). U našoj studiji jednogodišnje preživljavanje imalo je 4 bolesnika (16%) I grupe i po 9 bolesnika (30%) II i III grupe.

ZAKLJUČCI

- Bolesnici sa inoperabilnim karcinomom bronha tretirani konkurentnom terapijom imali su dobar odgovor na terapiju.
- Bolesnici sa inoperabilnim karcinomom bronha koji su tretirani konkurentnom terapijom imali su bolji odgovor na terapiju od bolesnika koji su samo zračeni.
- Bolesnici sa mikrocelularnim karcinomom bronha tretirani konkurentnom terapijom

- imali su bolji terapijski odgovor od bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha takodje tretirani konkurentnom terapijom.
4. Više toksičnih efekata imali su bolesnici tretirani konkurentnom terapijom u odnosu na bolesnike koji su samo zračeni, ali su ti efekti bili niskog gradusa toksičnosti i nisu zahtevali prekid terapije.
 5. Duže jednogodišnje preživljavanje imali su bolesnici tretirani konkurentnom terapijom u odnosu na bolesnike koji su samo zračeni.

LITERATURA

1. Hyde L, Hyde Cl. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65: 299-306.
2. Cromartie RS, Parker EF, May JE et al. Carcinoma of the lung: a clinical review. *Ann Thoracic Surg* 1980; 30:30-35.
3. Fraumeni JF, Jr, Devesa SS, Hoover RN, Kinlen LJ. Epidemiology of cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. (edts.). Cancer; Principles & Practice of Oncology, 4th Edition, J. B. Lippincott Co. Philadelphia, 1993; 150-181.
4. Perez CA, Bauer M, Edelstein S et al. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:539-547.
5. Morton RF, Jett Jr, Mc Ginnis WL et al. Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy to locally unresectable non-small cell lung cancer. A randomized, phase III trial. *Ann Intern Med* 1991; 115: 681-686.
6. Mathisen DJ, Wain JC, Wright C, Choi N, Carey R, Hilgenber A, Grossbard M, Lynch T, Grillo H. Assessment of preoperative accelerated radiotherapy and chemotherapy in stage IIIa (N2) non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Jan; 111(1): 123-131; discussion 131-133.
7. Tubiana M. The combination of radiotherapy and chemotherapy: a review. *Int J Radiat Biol* 1989; 55:597-611.
8. Altun M, Fandi A, Dupuis O, Cvitkovic E, Krajina Z, Eschwegw F. Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): Current diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 1995; Vol 32, No. 3: 859-877.
9. Ruckdeschel JC, Wagner H, Robinson LA. Locally advanced lung cancer: controversies in management. ASCO Educational book, Bostrom Co. 1996č 220-228.
10. Spiro SG. Lung cancer: Presentation and diagnosis, Medicine International, 1982; 21, 986-993.
11. Cosset JM. Apoptose et radiotherapie. *Bull Cancer Radiother* 1996; 83: 222-229.
12. Ihde DC. Chemotherapy of Lung Cancer, The New England Journal of Medicine: 1992; 327/20: 1434-1441.
13. Marangolo M, Emiliani E, Rosti G et al. Taxol (TX) and radiotherapy (RXT) in treatment of stage IIIB-IV non- small cell lung cancer (NSCLC). A phase I trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:481 (abstr.).
14. Herscher L, Hahn S, Pass H, et al. A phase I study of paclitaxel as radiation sensitizer for the treatment of non-small cell lung cancer and mesothelioma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 472, (abstr.).



METASTAZE RAZLIČITIH PATOHISTOLOŠKIH TIPOVA KARCINOMA BRONHA U REGIONALNIM I UDALJENIM LIMFNIM ŽLEZDAMA

REGIONAL AND DISTANT LYMPH NODE METASTASES OF DIVERSE LUNG CANCER HISTOLOGIC TYPES

Ivan Kopitović, Zdravko Kosjerina, Jovan Matijašević

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Karcinom bronha je visoko zastupljen tip maligne neoplazme sa velikim brojem patohistoloških tipova koji se klinički razvrstavaju u manji broj grupa prema prognostičko-terapijskim kriterijumima. Rane metastaze u limfne žlezde su jedna od karakteristika koja limitira pristup u lečenju ovih bolesnika prema TNM klasifikaciji. U radu je ispitivano prisustvo metastaza u limfnim nodusima na autopsiji kod različitih PH tipova radi ocene biološke agresivnosti u terminalnom stadijumu bolesti. 77% bolesnika imalo je metastaze prvenstveno u mediastinalnim nodusima, sa prosečno 2 nodusa po slučaju uz mikrocelularni kao najmaligniji tip sa 2,6 lokacija po bolesniku. Torakalne metastaze su prosečno 3,7 puta češće od ekstratorakalnih koje su najčešće vezane za abdominalne limfatike. Nađene su i supraklavikularne i cervicalne lokacije koje nisu bile detektabilne u kliničkom stejdžingu. Rano otkrivanje bolesti i precizan klinički TNM stejdžing mediastinuma i abdomena ostaju najvažniji parametri u pristupu oboleлом od karcinoma bronha.

Ključne reči: karcinom bronha, histološki tip, metastaze, limfni čvorovi

SUMMARY

Lung cancer is one of the most common malignant neoplasms, which can take numerous histologic presentations subcategorized depending on their prognostic and therapeutic features. Early metastasizing potential of all lung cancer histologic types into the lymph nodes is a highly-limiting factor in the treatment approach to lung cancer based on the TNM staging. The study analyses the presence of lymph node metastases at autopsy of the patients with diverse lung cancer histologic types, with an aim to evaluate the biologic activity of the terminal stage disease. Of the analysed lung cancer patients, 77% had metastases, primarily involving the mediastinal lymph nodes, with two nodes involved on the mean (the small-cell lung cancer, as the most malignant histologic type, had the mean of 2.6 metastatic locations per a patient). Thoracic metastases are 3.7 times as frequent as the extrathoracic ones, most commonly involving the abdominal lymphatics. Supraclavicular and cervical metastatic locations, undetectable at the clinical staging, were also seen at autopsy. The early discovery of the disease, together with a precise clinical TNM staging of the mediastinum and abdomen remain the crucial parameters in the treatment approach to a lung cancer patient.

Key words: lung cancer, histologic type, metastasis, lymph nodes

Mr sci. dr Ivan Kopitović, Odeljenje za intenzivnu negu Klinike za urgentnu pulmologiju,
Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Proces metastaziranja je jedna od bazičnih karakteristika malignih tumora, koja prvenstveno zavisi od bioloških osobina tumorske ćelije. Gubitak morofunkcionalne organizacije neoplastičkog tkiva, sa velikom autonomnošću kancerskih ćelija koje nisu povezane kao u normalnom tkuvu, dovodi do mogućnosti migracije istih u susedne i udaljene organe i tkiva. Dokazano je da površinski vezujući makromolekuli glikoproteina (surface factors), od kojih je najvažniji *fibronektin*, manjkaju ili potpuno nedostaju kod malignih ćelija, zavisno od tipa tumora i stepena diferenciranosti, koji se tokom rasta tumora uvećava. Takođe, u međućelijskom prostoru pojavljuju se hidrolitički enzimi u velikim količinama (produkt metabolizma tumorskih ćelija) koji dodatno razgradjuju interćelijske spone. Kao rezultat umanjene kohezivnosti, pojedine ćelije čiji je stepen anaplasije dostigao određeni nivo, spontano ili pod dejstvom provocirajućih faktora kreću se putem krvnih i limfnih sudova ili kanalikularno u druge regije organizma. U zavisnosti od novog mikromiljea i osobina samih ćelija, u izvesnom broju slučajeva se nastavlja nekontrolisana deoba koja rezultuje stvaranjem sekundarnog depozita.

Limfogene metastaze su karakteristične za karcinome (epitelne maligne tumore) koji hematogeno diseminiraju tek u kasnijim fazama razvoja. Tumorske ćelije se limfnim putem kreću iz intersticijuma prema lokalnim limfaticima, gde nastavljaju svoje bujanje koje se manifestuje uvećanjem limfnih nodusa. Veliki je značaj detekcije povećanja limfnih žlezda u određivanju stadijuma proširenosti tumora, kao prognostičko-terapijskog faktora. Takođe, analiza metastaza različitih PH tipova tumora određene lokacije na velikom uzorku slučajeva može da doprinese stvaranju potpunije slike o biološkom ponašanju pojedinih tumora.

CILJ RADA

Cilj rada je analiza distribucije i učestalosti limfogenih metastaza različitih patohistoloških tipova karcinoma bronha u terminalnoj fazi razvoja.

MATERIJAL I METODE

Naše retrospektivno ispitivanje obuhvata 312 odraslih osoba oba pola, hospitalizovanih u periodu 1980-1996. god. na Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, kod kojih je nakon letalnog ishoda urađena obdukcija koja je potvrdila prisustvo *karcinoma bronha* (u većini slučajeva još zaživotno dijagnostikovanog i lečenog palijativno, ali bez operacije). Detaljnog patoanatomskom eksploracijom registrovani su kod svakog kazusa svi uvećani limfni čvorovi grudnog koša, pa i šire, čiji su uzorci patohistološki analizirani te su dobijeni podaci o tipu tumora i distribuciji zahvaćenih limfatika za svakog obdukovanih bolesnika. Zajednički imenitelj svih slučajeva je *karcinom bronha* kao osnovna bolest koja je u svojoj *terminalnoj fazi* dovela do smrtnog ishoda. Patohistološki tipovi karcinoma podeljeni su u četiri grupe: *epidermoidni*, *adenokarcinom*, *mikrocelularni* i *ostali*. Skupinu *ostalih* sačinjavaju *makrocelularni*, *karcinoid*, *bronhioloalveolarni* i jedan slučaj bez preciznije PH kategorizacije. Za svaku grupu je posebno vođena evidencija distribucije metastaza u limfnim čvorovima u grudnom košu i van njega.

REZULTATI I DISKUSIJA

Od ukupno 312 kazusa koji su umrli od karcinoma bronha, na obdukciji je nađeno prisustvo metastaza u limfnim čvorovima kod 240 slučajeva (77%). Najveći procenat metastaza ima *mikrocelularni karcinom* u 94,2% slučajeva (99/105), potom slede *adenokarcinom* sa 75,7% (78/103), *ostali karcinomi* sa 72,2% (13/18), te *epidermoidni* sa 58,1% (50/86).

Sve metastaze u limfnim čvorovima podeljene su u dve velike grupe: **torakalne i ekstratorakalne**.

Analizom predstavljenih tabelarnih podataka zaključuje se da su najfrekventnije u grudnom košu bili zahvaćeni *bronhopulmonalni* limfni nodusi u 170 slučajeva svih karcinoma od ukupno 240 (70,8%), zatim *bifurkacioni* sa 113 (47,1%), te *paratrahealni* sa 106 (44,2%) pojavljivanja. Ovakav redosled rangiranja zadržava se i ako se posmatraju pojedini patohistološki tipovi karcinoma pojedinačno, te se može zaključiti da su ove lokacije limfnih nodusa najzahvaćenije metastazama nezavisno od tipa malignoma. Primećuje se da *hilarni* limfni čvorovi nisu

aficirani u onom stepenu koji bi se mogao očekivati na osnovu svakodnevnog kliničko-

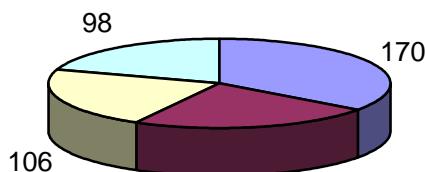
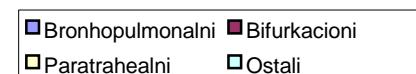
radiološkog nalaza (14 slučajeva tj. 5,8% svih karcinoma).

Tabela 1. Torakalne metastaze u limfne noduse

	epidermoidni	adenocarcinom	mikrocelularni	ostali	suma
Bronhopulmonalni	34	52	76	8	170
Bifurkacioni	19	45	44	5	113
Paratrahealni	20	34	47	5	106
Traheobronhalni	9	15	21	3	48
Paraortalni TH	2	8	11	0	21
Hilarni	3	5	5	1	14
Pretrahealni	3	2	3	0	8
Subtrahealni	2	1	2	1	6
Preaortalni	0	0	1	0	1
Ukupan broj	92	162	210	23	487

Tabela 2. Ekstratorakalne metastaze u limfne noduse

	epidermoidni	adenocarcinom	mikrocarcinom	ostali	suma
Paraortalni AB	5	8	15	2	30
Mezenterijalni	3	9	11	2	25
Supraklavikularni	3	6	14	1	24
Peripankreatični	2	4	9	5	20
Cervikalni PF	4	2	6	1	13
Cervikalni SF	2	1	2	1	6
Aksilarni	2	0	1	1	4
Ostale lokacije	1	2	4	3	10
Ukupan broj	22	32	62	16	132

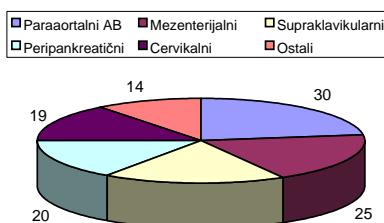


Grafikon 1. Metastaze karcinoma bronha u torakalnim limfnim nodusima ukupno: 487

Ekstratorakalne limfogene metastaze su svakako značajno ređe, ali još uvek prilično učestale. Najzastupljenija lokacija je u **paraortalnim abdominalnim** nodusima sa 30 slučajeva od ukupno 132 nađene metastaze (22,7%). Sledi **mezenterijalni** limfni čvorovi sa 25 pojavljivanja (18,9%), te **supraklavikularni** u 24 kazusa (18,1%). Relativno visoko su zastupljeni i **cervikalni** limfatici (14,4%), dok su **aksilarni** redi nego što se obično misli (3%). I ovde važi pravilo da je rang lista zahvaćenosti određenih nodusa ista kako za pojedine patohistološke tipove, tako i u globalu posmatrano. Izuzetak su **profundni cervikalni** limfni čvorovi koji su kod

epidermoidnog karcinoma na drugom mestu po učestalosti (iza *paraortalnih abdominalnih*), dok su u grupi **ostalih** karcinoma *peripankreatični* nodusi najfrekventnija ekstratorakalna limfogena metastaza.

Kada se posmatraju pojedini patohistološki tipovi malignoma, konstataje se da je **mikrocelularni** karcinom najzastupljeniji u obe grupe limfogenih sekundarnih depozita u apsolutnim brojevima. 99 slučajeva je imalo ukupno 272 metastatske lokacije. To je 43,9% od ukupnog broja torakalnih i ekstratorakalnih metastaza zajedno (619). **Adenokarcinom** je na drugom mestu sa 194 metastatske lokacije (31,3%), a **epidermoidni** treći sa 114 depozita u nodusima (18,4%). Poslednja je grupa **ostali** sa 39 (6,3%) metastatskih lokacija. Međutim, ako se posmatra relativan odnos broja metastaza i ukupnog broja kazusa (312), grupa **ostali** dolazi na drugo mesto sa 2,2 metastatske lokacije po slučaju. Ovi karcinomi jesu retki, ali biološki su (izuzev bronhioloalveolarnog) izuzetno agresivni, što se i u našem primeru prikazuje. **Mikrocelularni** karcinom je i ovde lider sa prosečno 2,6 lokacija po kazusu.



Grafikon 2. Metastaze karcinoma bronha u ekstratorakalne limfne noduse ukupno:132

Tabela 3.

epidermoidni	adenocarcinom	mikrocarcinom	ostali	ukupno
1,3	1,9	2,6	2,2	2,0

Prosek ukupnog broja metastaza po slučaju za karcinom bronha je ravno 2 lokacije. Ako se uzme u obzir da oko 77% od posmatranih neoplazmi iz naše studije ima limfogene metastaze, može se uopšteno govoriti o velikom metastatskom potencijalu karcinoma bronha.

ZAKLJUČAK

- Karcinomi bronha daju limfogene metastaze u visokom procentu (77% slučajeva). Nađeno je 619 sekundarnih depozita u limfne noduse iz mase od 312 kazusa, od čega je 240 metastaziralo (oko 2 metastaze po slučaju - *limfogeni metastatski potencijal*).
- Mikrocelularni karcinom najčešće daje limfogene metastaze od svih patohistoloških tipova (u 94,2% slučajeva) i poseduje najveći limfogeni metastatski potencijal (2,6 lokacija po kazusu). Sledi grupa *ostali* sa 72,2% i potencijalom od 2,2 (ekstratorakalni metastatski potencijal je na prvom mestu), pa *adenokarcinom* sa 77,5% slučajeva uz metastatski potencijal od 1,9, a na poslednjem mestu je *epidermoidni* sa 58,1% slučajeva i brojem lokacija po karcinomu od 1,3.
- Torakalne metastaze su 3,7 puta češće od ekstratorakalnih, najviše u **bronhopulmonalnim** (N1) limfaticima, slede **bifurkacioni** pa **paratrahealni** (N2) nodusi. Najviše ekstratorakalnih metastaza ima u **paraortalnim abdominalnim** i **mezenterijalnim** nodusima, što uz relativno visoko zastupljene **peripankreatične** limfatike govori u prilog velikog afiniteta za abdominalno limfno tkivo. **Supraklavikularni** i **cervikalni** (površni i duboki) nodusi su takođe često zahvaćeni metastazama, te je klinički pregled ovih regija od značaja u stejdžingu bolesnika.
- Proučavanjem limfogenih metastaza zaključuje se da karcinomi bronha svih tipova predstavljaju visoko biološki

Tabelarni prikaz prosečnog broja metastaza po slučaju:

agresivne tumore, koji obilato daju depozite u limfne noduse. Detaljne pretrage toraksa i abdomena neophodne su u preciznom TNM stejdžingu, a pažljivim kliničkim pregledom dostupnih regija (cervikalna i supraklavikularna) mogu se registrovati udaljene metastaze, što sve ima veliki dijagnostičko-terapijsko-prognostički značaj.

LITERATURA

- Helpert C, Peh WC, Lim BH. Clinics in diagnostic imaging. Adrenal metastasis from bronchial carcinoma. Singapore Med J (Singapore), Dec 1995, 36(6) p671-3.
- Weber J, Al-Zand K, Grabner D, et al. Regional metastasis of bronchial cancer and therapeutic consequences. A contribution to the problem of the prognostic effectiveness of lymphadenectomy Zentralbl Chir (Germany), 1985, 110(21) p1342-52.
- Gonzalez S, Anabalon H. Bronchial carcinoma in autopsies: histological types and distribution of metastasis in 122 untreated cases Rev Med Chil (Chile), Apr 1983, 111(4) p431-5.
- Notter M, Schwegler N. Incidence of metastases and their distribution pattern in bronchial carcinoma. Autopsy findings during 5 decades (1935 to 1984] Dtsch Med Wochenschr (Germany, West), Mar 3 1989, 114(9) p343-9.
- Przystasz T, Daciewicz Z. Rare site and complication of metastasis of lung cancer Pneumonol Alergol Pol (Poland), 1991, 59(3-4) p143-5.
- Ullmer E, Gonon M, Perruchoud AP. What is your diagnosis? Large-cell bronchial carcinoma cT3 N2-3 M0 Schweiz Rundsch Med Prax (Switzerland), Aug 17 2000, 89(33) p1279-82.
- Ayabe H, Tsuji H, Nakamura A, et al. Evaluation of hilar and mediastinal lymph node metastases in resected cases of bronchogenic carcinoma Kyobu Geka (Japan), Jan 1994, 47(1) p28-32.
- Riquet M, Etienne G, Debesse B, et al. Direct metastasis to abdominal lymph nodes in bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg (United States), Jul 1990, 100(1) p153-4.
- Marcantonio DR, Libshitz HI. Axillary lymph node metastases of bronchogenic carcinoma. Cancer (United States), Sep 1 1995, 76(5) p803-6



METASTAZE RAZLIČITIH PATOHISTOLOŠKIH TIPOVA KARCINOMA BRONHA U PLUĆIMA I UDALJENIM ORGANIMA I TKIVIMA

METASTASIZING OF DIFFERENT LUNG CANCER HISTOLOGIC TYPES INTO THE LUNGS AND DISTANT ORGANS AND TISSUES

Ivan Kopitović, Zdravko Kosjerina, Jovan Matijašević

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Karcinom bronha je visoko zastavljen tip maligne neoplazme sa velikim brojem patohistoloških tipova koji se klinički razvrstavaju u manji broj grupa prema prognostičko-terapijskim kriterijumima. Metastaze u organe i tkiva se obično javljaju u klinički odmaklom stadijumu bolesti. Na autopsiji u nađene kod 91,7% slučajeva, sa pojavom kod mikrocelularnog karcinoma u 100% bolesnika a najmanje kod epidermoidnog 76%. Nadbubrežne žlezde su vodeće mesto metastaziranja, zatim sledi jetra, pluća, bubrezi i mozak. Relativno visoko zastupljeni su perikard+miokard i kičmeni stub. Abdominalni organi su grupno gledano najviše zastupljeni kao mesto metastaziranja, odmah posle njih su pluća i to najčešće ipsilateralno u susednom režnju. U kliničkoj evaluaciji karcinoma bronha treba obratiti posebnu pažnju na pretrage notiranih frekventnih lokacija dostupnim dijagnostičkim tehnikama.

Ključne reči: karcinom bronha, patohistološki tip, metastaze

SUMMARY

Lung cancer is an exceptionally common malignant neoplasm with numerous histopathologic types, which are for clinical purposes subclassified into a number of groups on the basis of prognostic and therapeutic criteria. In its advanced stages, lung cancer usually develops metastases. At autopsy, metastases were discovered in 91.7% of lung cancer patients, with the highest metastasizing rate registered in the small-cell (100%), and the lowest one in epidermoid (76%) lung cancer histologic types. The most common site of lung cancer metastasizing are the adrenal glands, followed by the liver, lungs, kidneys and brain. Pericardium+myocardium and the spine are also quite commonly affected. Generally, abdominal organs are the most common sites of lung cancer metastases, immediately followed by the lungs with the ipsilateral neighbouring lobe most frequently affected. The clinical evaluation of lung cancer should necessarily include a careful inspection of the listed most common metastasis sites.

Key words: lung cancer, histologic type, metastases

Pneumon, 2002/2003; 40:57-61

Mr sci med. dr Ivan Kopitović, Intenzivni blok Odeljenja za intenzivnu negu, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Proces metastaziranja je jedna od bazičnih karakteristika malignih tumora, koja prvenstveno zavisi od bioloških osobina tumorske ćelije. Gubitak morofunkcionalne organizacije neoplastičkog tkiva, sa velikom autonomnošću kancerskih ćelija, koje nisu povezane kao u normalnom tkivu, dovodi do mogućnosti migracije istih u susedne i udaljene organe i tkiva. Kao rezultat umanjene kohezivnosti, pojedine ćelije čiji je stepen anaplasije dostigao određeni nivo, spontano ili pod dejstvom provocirajućih faktora kreću se putem krvnih i limfnih sudova ili kanalikularno u druge regije organizma. U zavisnosti od novog mikromiljeva i osobina samih ćelija, u izvesnom broju slučajeva se nastavlja nekontrolisana deoba koja rezultuje stvaranjem sekundarnog depozita - *metastaze*.

Hematogene metastaze tumorskih ćelija prvenstveno su karakteristika neoplazmi mezenhimnog porekla - *sarkoma*, koji su slabije differentovani i biološki potentniji od karcinoma. Ćelije sarkoma su u bliskom kontaktu sa kapilarima, lako ih invadiraju, te od početka metastaziranja to čine vaskularnim putem. Karcinomi, u principu, tek u kasnijim fazama razvoja daju hematogene sekundarne depozite. Izuzetak je *mikrocelularni karcinom* koji ima tendenciju ka ranom vaskularnom rasejavanju, što ga, uz mnoge druge osobitosti svrstava u posebnu grupu u odnosu na sve druge (nemikrocelularne) karcinome bronha. Može se predpostaviti da što je tumorska ćelija karcinoma slabije differentna, to je biološki agresivnija i lakše penetrira u vaskularne elemente. Nije isključena mogućnost da je izvestan broj metastaza u organe i tkiva nastao i limfnim putem, koji je u ovim slučajevima, brojna ispitivanja su pokazala, ipak daleko redi vid prenošenja malignih ćelija.

Veliki je klinički značaj registrovanja diseminacije malignog procesa u organizmu sa prognostičko-terapijske tačke gledišta.

CILJ RADA

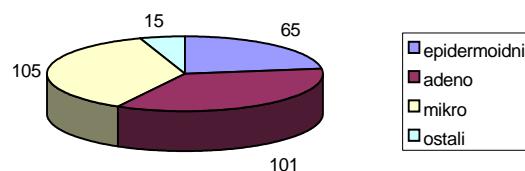
Cilj rada je analiza distribucije i učestalosti *metastaza* u različite organe i tkiva svih patohistoloških tipova karcinoma bronha u terminalnoj fazi razvoja.

MATERIJAL I METODE

Naše retrospektivno ispitivanje obuhvata 312 odraslih osoba oba pola, hospitalizovanih u periodu 1980-1996. god. na **Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici**, kod kojih je nakon letalnog ishoda urađena obdukcija koja je potvrdila prisustvo *karcinoma bronha* (u većini slučajeva još zaživotno dijagnostikovanog i lečenog palijativno, ali *bez operacije*). Detaljnom patoanatomskom eksploracijom registrovani su kod svakog kazusa svi sekundarni depoziti osnovne bolesti čiji su uzorci patohistološki analizirani te su dobijeni podaci o tipu tumora i distribuciji zahvaćenih organa i tkiva za svakog obdukovanih bolesnika. *Zajednički imenitelj svih slučajeva je karcinom bronha kao osnovna bolest koja je u svojoj terminalnoj fazi dovela do smrtnog ishoda*. Patohistološki tipovi karcinoma podeljeni su u četiri grupe: *epidermoidni, adenokarcinom, mikrocelularni i ostali*. Skupinu *ostalih* sačinjavaju *makrocelularni, karcinoid, bronhioloalveolarni* i jedan slučaj bez preciznije PH kategorizacije. Sve metastaze su podeljene u dve velike grupe: depoziti *plućne* i depoziti *vanplućne* lokalizacije.

REZULTATI I DISKUSIJA

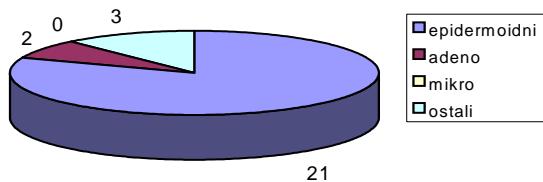
Od ukupno **312** kazusa koji su umrli od karcinoma bronha, na obdukciji je nađeno prisustvo metastaza u organima i tkivima kod **286** slučajeva (**91,7%**). Najveći postotak metastaza ima *mikrocelularni karcinom* u **100%** slučajeva (105/105), potom slede *adenokarcinom* sa **98,05%** (101/103), *ostali karcinomi* sa **83,3%** (15/18), te *epidermoidni* sa **75,6%** (65/86).



Grafikon 1. Zastupljenost pojedinih grupa karcinoma bronha u metastazama organa i tkiva ukupno=286 kazusa

Dakle, **2** tumora iz grupe adenokarcinoma, **3** iz grupe ostali i **21** iz grupe epidermoidnih, ukupno **26** kazusa, nije imalo registrovane metastaze u

organima i tkivima prilikom patoanatomske i patohistološke eksploracije.



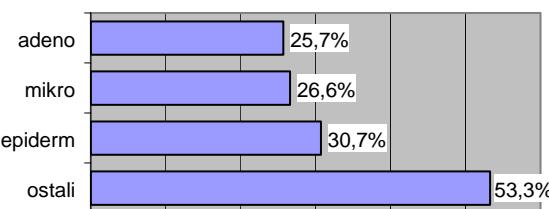
Grafikon 2. Zastupljenost pojedinih grupa karcinoma bronha bez metastaza u organe i tkiva ukupno=26 kazusa

Kao što je napomenuto, sve metastaze u organima i tkivima podeljene su u dve velike skupine: **plućne i vanplućne** (udaljene) metastaze. U **plućne** metastaze ubrojane su lokalizacije sekundarnih tumorskih čvorova u oba plućna krila, pri čemu je obraćena pažnja da li su metastaze jednostrane ili obostrane. Ostale lokacije koje su konstatovane na obdukciji sistematizovane su po organima i tkivima koja zahvataju. *Per continuitatem* širenje osnovnog tumorskog procesa na okolne strukture nije svrstano u metastaze.

Ukupno je u plućima otkriveno prisustvo metastaza u **82** kazusa od **286** koliko je imalo dokazane sekundarne depozite (**28,7%**). Prema broju registrovanih metastaza u plućima na prvom mestu po učestalosti dolazi grupa **ostali** sa 8 slučajeva metastaza od 15 kazusa koji su dali sekundarne depozite u ovoj grupi, odnosno **53,3%**. Potom sledi skupina **epidermoidni** sa **30,7%** (20/65), pa **mikrocelularni** sa **26,6%** (28/105), te na kraju grupa **adenokarcinom** sa **25,7%** (26/101).

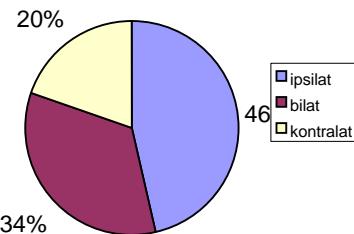
Tabela 1. Metastaze različitih tipova karcinoma bronha u plućima					
	epidermoidni	adenokarcinom	mikrocelularni	ostali	suma
ipsilateralno	8	12	14	4	38
kontralateralno	5	6	4	1	16
bilateralno	7	8	10	3	28
suma	20	26	28	8	82

plućnih sekundarnih depozita u ispitivanim kazusima (**19,6%**).



Grafikon 3. Ucestalost metastaza Ca bronchi razlicitih PH tipova u plucima

U svim grupama najzastupljenije su **ipsilateralne** metastaze (**46,3%**), potom **bilateralne** (**34,1%**) a najmanje je pronađeno **kontralateralnih**



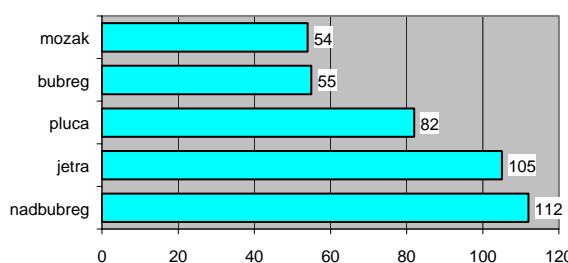
Grafikon 4. Ucestalost pojedinih lokacija plućnih metastaza Ca bronchi

Tabela 2. Metastaze različitih tipova karcinoma bronchi u udaljene organe i tkiva

	epidermoidni	adenokarcinom	mikrocelularni	ostali	suma
nadbubreg	17	45	43	7	112
jetra	16	30	55	4	105
bubreg	12	16	18	9	55
mozak	5	22	24	3	54
perikard	4	19	10	3	36
kičmeni stub	6	8	14	2	30
rebra	4	13	4	0	21
slezina	3	2	9	3	17
miokard	5	7	4	1	17
pankreas	1	1	14	0	16
tireoidea	4	2	6	0	12
omentum	3	4	0	1	8
tanko crevo	0	3	3	0	6
dijafragma	0	3	2	1	6
krvni sud	1	2	2	0	5
sternum	0	3	2	0	5
jednjak	1	1	3	0	5
duge kosti	0	1	3	0	4
debelo crevo	1	2	0	1	4
lobanja	2	2	0	0	4
želudac	2	0	1	1	4
sakrum	1	1	1	1	4
jajnik	1	1	1	0	3
klavikula	2	1	0	0	3
hipofiza	1	0	1	1	3
oko	0	1	0	0	1
karlične kosti	1	0	0	0	1
skeletni mišići	0	0	1	0	1
suma	93	190	221	38	542

Kako vidimo, otkriveno je ukupno **542** metastaze u udaljene organe i tkiva od ukupno **312** kazusa, što predstavlja **1,75** metastatskih lokacija po jednom slučaju. Ako se ukalkulišu i plućne metastaze (**82**), dobijamo ukupno **624** sekundarna depozita, što je ravno **2** metastaze po kazusu.

Najčešće mesto metastaziranja je **nadbubrežna žlezda** sa **112** registrovanih depozita ili **17,9%** od ukupnog broja metastaza. Drugo mesto zauzima **jetra** sa **105** (**16,8%**), na trećem su **pluća** sa **82** (**13,1%**), na četvrtom **bubreg** sa **55** (**8,8%**) i na petom **moždano tkivo** sa **54** (**8,7%**). Ovih pet lokacija predstavlja **65,3%** ili skoro dve trećine svih sekundarnih depozita i čine grupu **veoma frekventnih metastaza**.



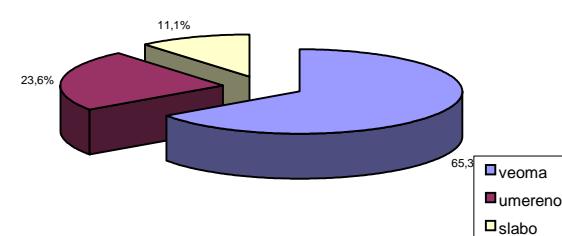
Grafikon 5. Odnos pojedinih lokacija u skupini veoma frekventnih metastaza

Grupu **umereno frekventnih metastaza** predvodi perikard (36-5,7%), pa onda kičmeni stub (30-

4,8%), rebra (21-3,3%), slezina i miokard sa po 17 (2,7%), pankreas sa 16 (2,5%) i tireoidea sa 12 (1,9%). Ona predstavlja 23,6% ili nešto manje od četvrtine svih metastaza.

Sve ostale lokacije čine 11,1% metastaza, tek nešto više od desetog dela svih sekundarnih depozita. To je grupa **slabo frekventnih metastaza**.

Njihov odnos se najbolje vidi na sledećem grafikonu:



Grafikon 6. Odnos pojedinih grupa lokacija metastaza formiranih po ucestalosti

Ako posmatramo pojedine PH tipove karcinoma vidimo da je zastupljenost metastaza u udaljene organe i tkiva otprilike podjednaka kod **mikrocelularnog** i grupe **ostali** sa **2,1** metastazom po slučaju. Sledi **adenokarcinom** sa **1,9** i konačno **epidermoidni** sa **1,1** metastazom po kazusu od ukupnog broja slučajeva ovog karcinoma.

ZAKLJUČAK

Mikrocelularni karcinom je najviše metastaza imao u jetri (**28,8%**) potom u nadbubregu (**19,4%**), mozgu (**10,8%**), te bubregu (**8,2%**).

Adenokarcinom je u nadbubregu dao najviše sekundarnih depozita (**23,7%**), potom u jetri (**15,8%**), mozgu (**11,6%**) te bubregu (**8,4%**).

Epidermoidni je najčešće metastazirao takođe u nadbubregu (**18,3%**), potom jetri (**17,2%**), pa bubregu (**12,4%**), te u mozgu (**5,4%**).

Skupina **ostali** je u bubregu (**23,7%**) imala najviše depozita, potom u nadbubregu (**18,4%**), jetri (**10,5%**), te u mozgu (**7,9%**).

2. ostali 83,3%, epidermoidni 76,5%. 26 kazusa nije imalo verifikovane metastaze.

3. Plućne metastaze se javljaju u **82** slučaja od **286** koliko je imalo registrovane sekundarne depozite (**28,7%**). Grupa **ostali** je na prvom mestu sa učestalošću od **53,3%**. Slede **epidermoidni** sa **30,7%**, potom **mikrocelularni** sa **27,6%**, te **adenokarcinomi** sa **26,7%**. *Ipsilateralne* metastaze su najčešće, *bilateralne* najrede. Zapaža se da grupa **ostali** u više od polovine slučajeva daje sekundarne čvorove u plućima, dok su **mikrocelularni i adenokarcinom** po zastupljenosti iza **epidermoidnog**, što je zanimljiv podatak obzirom da je **epidermoidni** karcinom shvatan kao manje biološki agresivan maligni tumor bronha.

4. Ukupno su pronađene **542** metastaze u udaljene organe i tkiva, što čini zajedno sa plućnim depozitima **624** meta promene na **312** kazusa, ili u proseku tačno **2** metastaze po slučaju. Najzastupljenije lokacije su respektivno: **nadbubrezi, jetra, pluća, bubrezi i mozak**. Predstavljaju numerički oko dve trećine svih slučajeva sekundarnih depozita u organe i tkiva. Grupu umereno zastupljenih lokacija sačinjavaju: **perikard, kičmeni stub, rebra, slezina i miokard, pankreas, te tireoidea**. Oni predstavljaju skoro četvrtinu svih lokacija. Oko jedne desetine od ukupnog broja su svi ostali metastatski lokusi.

5. Po malignom potencijalu izjednačeni su **mikrocelularni** i grupa **ostali** sa **2,1** metastatskom lokacijom po slučaju. Sledi **adenokarcinom** sa **1,9** te **epidermoidni** sa **1,1**. Mikrocelularni karcinom je najviše metastazirao u *jetri*, adenokarcinom i epidermoidni u *nadbubrežima* a grupa ostali u *bubrežima*.

6. Abdominalni organi su visoko zastupljeni u procesu metastaziranja karcinoma bronha u **316** lokacija od ukupno **624** otkrivene metastaze, što je preko **50%**. Od ekstraabdominalnih lokusa *pluća* su na prvom mestu (**82**), a *mozak* na drugom (**54**), odmah ispred *srca sa ovojnicama* (**36+17**).

1. Karcinomi bronha u terminalnoj fazi razvoja metastaziraju u udaljene organe i tkiva u **91,7%** slučajeva. Smrt je kod ostalog postotka kazusa nastala u najvećem broju kao posledica *per continuitatem* širenja malignog procesa u magistralne vaskularne i disajne puteve zahvaćene regije. Rang lista PH tipova po učestalosti javljanja metastaza u odnosu na ukupan broj kazusa je: **mikrocelularni 100%, adenokarcinom 95,05%,**

Relativno visoko zastupljena od organa je još i *tireoidea* (**12**). U kliničkoj evaluaciji karcinoma bronha treba obratiti posebnu pažnju na pretrage notiranih frekventnih lokacija.

LITERATURA

- Kunze E, Reckels M, Eiardt B. Hematogenous metastasis of bronchial carcinoma depending on the tumor size and the presence of lymph node metastases. An autopsy study Pathologe (Germany), Mar 1985, 6(2) p71-9.
- Gonzalez S, Anabalon H. Bronchial carcinoma in autopsies: histological types and distribution of metastasis in 122 untreated cases Rev Med Chil (Chile), Apr 1983, 111(4) p431-5.
- Notter M, Schwegler N. Incidence of metastases and their distribution pattern in bronchial carcinoma. Autopsy findings during 5 decades (1935 to 1984) Dtsch Med Wochenschr (Germany), Mar 3 1989, 114(9) p343-9.
- Przystasz T, Daciewicz Z. Rare site and complication of metastasis of lung cancer Pneumonol Alergol Pol (Poland), 1991, 59(3-4) p143-5.
- Morris DM, Deitch EA. Clinically significant intestinal metastasis from a primary bronchogenic carcinoma. Surg Oncol (United States), Jun 1983, 23(2) p93-4.
- Brown KL, Beg RA, Demany MA, et al. Rare metastasis of primary bronchogenic carcinoma to sigmoid colon: report of a case. Dis Colon Rectum (United States), Jul-Aug 1980, 23(5) p343-5.
- Blazes CK, Katlic MR. Primary site of lung cancer with systemic metastasis. Chest (United States), Aug 1994, 106(2) p652-3.
- Dalquen P. Bronchus cancer: pathologic-anatomic principles Helv Chir Acta (Switzerland), Jan 1990, 56(5) p689-700.



REHABILITACIJA RESPIRATORNIH BOLESNIKA U INSTITUTU ZA PLUĆNE BOLESTI U SREMSKOJ KAMENICI – POREĐENJE 1986, 1996 I 2002. GODINE

REHABILITATION OF RESPIRATORY PATIENTS IN THE INSTITUTE OF LUNG DISEASES IN SREMSKA KAMENICA; COMPARATIVE ANALYSIS OF THE YEARS 1986, 1996 AND 2002

Momir Milojević, Vesna Kuruc

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Respiratorna rehabilitacija danas čini sastavni deo lečenja mnogih bolesti respiratornog sistema. U Zavodu za rehabilitaciju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici rehabilitacionim merama najčešće se podvrgavaju bolesnici sa astmom i HOPB. Cilj ovog rada je bio da se analizira rad pomenutog Zavoda u pojedinim periodima i da se iz te analize izvedu određeni zaključci. Na osnovu analize sprovedene ovim radom uočava se značajan porast bolesnika sa dijagnozom astme i HOPB tretiranih u Zavodu u odnosu na period od pre petnaestak godina. Takođe su se u ovom periodu menjali način primene rehabilitacionih mera za pojedine respiratorne bolesti. Uklanjanje respiratornih simptoma putem inhalacije, drenaže i relaksacije sprovodi se daleko češće nego ranije.

Ključne reči: rehabilitacija, inhalacije, hronične opstruktivne bolesti pluća

SUMMARY

Nowadays respiratory rehabilitation is an integral part of the treatment of many respiratory diseases. At the Respiratory Rehabilitation Department of the Institute for Pulmonary Diseases in Sremska Kamenica the majority of the respiratory patients receiving respiratory rehabilitation are those with asthma and COPD. The objective of this comparative study was to analyse and compare the activities of the Department in certain periods and draw our respective conclusions. The analysis has revealed a significant increase in the number of patients with asthma and COPD submitted to rehabilitation treatment at the Department in regard to the period about fifteen years ago. Respiratory rehabilitation procedures and techniques have also changed over the examined period. Furthermore, respiratory symptoms are nowadays more commonly relieved by inhalations, draining and relaxation than they used to be in the former periods.

Key words: physical treatment, inhalations, chronic obstructive pulmonary diseases

Mr sci med. dr Momir Milojević, fizijatar, načelnik Centra za respiratornu rehabilitaciju,
Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Rehabilitacija respiratornih bolesnika čini integralni deo njihove medikamentozne i hirurške terapije. Ona u sebi sadrži dva osnovna postulata: zahteva aktivno učešće bolesnika u lečenju i drugo, zahteva timski rad lekara, fizioterapeuta, medicinske sestre i samog bolesnika. Svaka karika u ovom lancu ima podjednaku važnost. Da bi lanac ostao intaktan, neophodna je svakodnevna saradnja i edukacija članova tima.

REZULTATI

Tokom 1986. godine u Zavodu je lečeno 902 bolesnika. Od tog broja zbog astme je upućeno 2,5% bolesnika a 17,4% zbog hroničnog opstruktivnog bronhitisa. Pored toga, lečeno je 8,8% bolesnika zbog bronhiektažija, 4,5% zbog pleuritisa i 44,8% bolesnika koji su operisani ili predviđeni za operaciju. U 1986. godini je bilo 7.864 inhalacija na aparatima Draegeru i Birdu (tabela 1.). Deset godina kasnije, odnosno 1996. godine je broj bolesnika sa dijagnozom astme iznosio 13,2%, a sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom 43% svih fizikalno tretiranih bolesnika. Bolesnika koji su pripremani za torakotomiju, odnosno koji su već operisani bilo je 28,1%, pleuritisa 7,8% a bronhiektažija 2,9% (tabela 2.). Inhalacija je tokom 1996. godine bilo 26.342 na aparatima Draeger, Heyer, Heyer sekundant i Omron. Tokom 2002. godine u Zavodu je lečeno 1619 bolesnika, a od tog broja zbog astme je upućeno 5,9% bolesnika, a 19,5% zbog hroničnog opstruktivnog bronhitisa. Pored toga lečeno je 19,5% bolesnika zbog bronhiektažija, 6,3% zbog pleuritisa i 790 koji su operisani i predviđeni za operaciju što čini 48,8%. U 2002. godini je bilo 11.340 inhalacija na aparatima, Draegeru, Heyer, Heyer sekundant i Omron.

Svi bolesnici koji se upućuju na Zavod za rehabilitaciju podvrgavaju se edukaciji disanja. Bolesnici sa eksudativnim pleuritisom, torakotomirani bolesnici, kao i oni koji se pripremaju za operaciju idu na vežbe disanja bez prethodne pripreme, ukoliko nisu prisutni izraženi simptomi kašla, ekspektoracije i dispneje. Drugu grupu bolesnika čine oni sa astmom, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOPB), bronhiektažijama kao i svi ostali koji imaju poremećenu disajnu funkciju, a kod kojih se najpre sprovode inhalacije čiji broj i vrsta zavise od funkcionalnih parametara pluća.

Tabela 1. Inhalacije primenjene u Zavodu za rehabilitaciju - način i broj -

GODINA	DRAEGER	BIRD	HEYER	HEYER SEC.	OMRON	XILLING	UKUPNO
1986	7.305	559	0	0	0	0	7.864
1996	4.533	0	14.355	2.513	4.442	499	26.345
2002.	3.522	0	6.207	327	1.284	0	11.340

Svi preoperativni bolesnici imaju inhalacije bronhodilatatora na Draeger-ovom inhalatoru uz primenu rastvora Panthenol-a da bi se respiratorna sluzokoža što bolje pripremila za operaciju. Bolesnici sa bronhiektazijama se posle inhalacija dreniraju, uz vibraciju i perkusiju odgovarajućeg dela grudnog koša u drugoj trećini ekspirijuma da bi se obezbedila bolja ekspektoracija i lakše "izmuzanje" bronha.

Za bolesnike sa astmom i HOPB koji su i respiratorno insuficijentni, posle inhalacija neophodna je relaksacija koja se najčešće postiže manuelnom masažom grudnog koša u predelu ramenog pojasa i medjulopatičnom predelu. Relaksaciju postižemo još i vibracijom, Vakomedom, Intermed-om, masažom reflesnih zona na tabanima i dlanovima, kao i biostimulacijom aktivnih tačaka laserom i akupunkturom.

Tabela 2. Pacijenti lečeni u Zavodu za rehabilitaciju

GODINA	HOPB	ASTMA	BRONHIEKTAZIJE	PLEURIT	OPERISANI	UKUPNO
1986	157	23	80	41	601	902
1996	532	161	36	95	391	1.215
2002.	316	95	316	102	790	1.619

Kako je prema evidenciji, na Zavodu za rehabilitaciju sve veći broj bolesnika koji imaju astmu i HOPB, tabela 2., u njihovom se lečenju, u

poslednje vreme, osim Shultzovog autogenog treninga upražnjava i bihevioralni tretman kojim pacijenta obučavamo u promeni ponašanja tokom boravka van bolnice. Pored kontrole funkcionalnih parametara na Zavodu se insistira na samokontroli, ne samo subjektivnog stanja nego i mogućnosti opterećenja svakodnevno u odredjeno vreme. Od bolesnika se traži da svakodnevno kontrolišu predjeni put u metrima za 6 minuta, da bi se na taj našin popravio ne samo fizički status pacijenta, nego isto tako i mentalni i emotivni.

dok fleksori nadlaktice uz m.quadriceps daju bolne spazme čak u 35% bolesnika).

Jammes (7) je 1991. godine ustanovio da su kod hroničnih opstruktivnih bolesnika izražene paresteze zbog oštećenja senzitivnih i motornih neurona kod čak 40% bolesnika. Ova činjenica još više opravdava masažu, koja se redovno primenjuje na Zavodu za rehabilitaciju. Prema Gavi (8) masažom se postiže povećanje temperature za 3°C što dovodi do povećanja cirkulacije krvi i limfe za 7-8 puta bez povećanog opterećenja srca.

Masaža spada medju najstarije metode lečenja, što se vidi i iz slika iz egipatskih piramida. Arapski lekar Avicena je još u XI veku u svom Kanonu o lečenju pacijenata pisao o značaju masaže i otklanjanju štetnih materija koje se ne mogu ukloniti vežbom. Početkom XVIII veka je Henrick Ludwig, švedski lekar, dao značajno mesto masaži u unapredjenju medicinske gimnastike. Američki otorinolaringolog, Fitzgerald, tumači efekat masaže preko refleksnih zona, što je otvorilo put širokoj upotrebi masaže u tretmanu a on taj tretman naziva ZONSKA TERAPIJA. Danas se ova metoda upražnjava u celom svetu, zahvaljujući Fitzgeraldovo učenici, koja ju je usavršila i nazvala REFLEKSOTERAPIJA.

Danas se zna da se draženjem mehanoreceptora manuelnom masažom, ili putem drugih stimulatora, mehanička energija transformiše u generatorski potencijal koji se preko aksonskog refleksa širi do limbičkog centra i talamus (9). Na ovaj način se tumači prijatan osećaj tokom i posle masaže, a koji se povećava ako se masaža primenjuje uz eterična ulja i uz muziku. Efekat aksonskog refleksa se manifestuje na četiri nivoa. Pored receptorne zone lokalnog potencijala u kičmenoj moždini, postoje još i izraženi efekti na rasprostirućoj zoni akcionog potencijala, zoni

DISKUSIJA

Bez obzira da li su uzroci dispneje opstruktivni ili restriktivni poremećaji ventilacije, kao posledica se javlja zamor respiratorne muskulature. U momentu kada je diafragmalna kontrakcija smanjena na 40% od njenog maksimuma dolazi do asinhrone i paradoksalne pokretljivosti grudnog koša (1). Angažovanje pomoćne respiratorne muskulature dovodi do disbalansa izmedju kinetičkih pokreta grudnog koša i abdomena (2, 3, 4) koji predstavljaju jednu celinu pri inspiracijama. Angažovanje pomoćne respiratorne muskulature dovodi do povećanja respiratorne frekvence pošto je vreme kontrakcije ove dve grupe inspiratornih mišića različito.

Spazam akcesorne inspiratorne muskulature povećava kifozu i lumbalnu lordozu (5, 6). Kod teških opstruktivnih bolesnika sa velikim intratoraksnim gasnim volumenom bol i spazam akcesorne muskulature uočen je u veoma visokom procentu (m.trapezius-85%, m.rhomboideus-78%, m.pectoralis-45%, m.quadratus lumborum-42%,

propagirajućeg impulsa i zoni sinaptičkih transmitera (10, 11).

Prema pisanju Partnova (12), francuski naučnik Roge de la Fuje je 1951 godine ustanovio da nervni impulsi deluju preko krvnih i limfnih sudova na krv i limfu. Ovaj fenomen Fuje je nazvao "životna energija" a kineski naučnici ga nazivaju "Či fenomen".

Edukacija disanja koja se sprovodi na Zavodu za rehabilitaciju je specijalni vid kineziterapije. Pored jačanja esencijalne respiratorne muskulature, čiji je krajnji cilj postizanje sinhrone pokretljivosti grudnog koša i abdomena, ovim putem se smanjuje lordoza lumbalnog dela kičme, postiže istezanje fleksora ekstremiteta i poboljšava posturu celog tela.

Uspeh respiratorne rehabilitacije se može pratiti na razne načine. U poslednje vreme se prati predjeno rastojanje posle šestominutnog i dvanaestominutnog pešačenja. Salamons (13) je uočio da se metabolizam ćelije popravlja već četvrtog dana po uvođenju rehabilitacije, da mitohondrijalni volumen raste 14-tog dana a da adenozin-trifosfat raste nakon tri nedelje. Najčešće se uspeh terapije kontroliše nakon 10 dana, mesec dana ili posle tri meseca.

Postoji evidentna razlika izmedju bolesnika tretiranih samo medikamentno i hirurški i onih kod kojih je sproveden i rehabilitacioni program. Izveštaji lekara na poslednjem ERS Kongresu u Štokholmu 1996. potvrđuju značajnu ulogu rehabilitacije respiratornih bolesnika.

ZAKLJUČAK

S obzirom na vrstu respiratornog poremećaja kod tretiranih bolesnika primjenjeni rehabilitacioni postupci se modifikuju.

Uklanjanje respiratornih simptoma putem inhalacije, drenaže i relaksacije se sprovodi daleko češće nego ranije i to su postupci sa kojima se fizički tretman započinje.

Redje se u rehabilitacionom postupku odmah prelazi na edukaciju disanja, koja najčešće sledi nakon navedenih početnih postupaka, a koja podrazumeva i korekciju posture kao i bihevioralni tretman.

Na osnovu analize rada Zavoda za rehabilitaciju može se zaključiti da broj primjenjenih inhalacija na Zavodu za rehabilitaciju ne može poslužiti za procenu povećanja broja obolelih od određene plućne bolesti, s obzirom da su se menjali terapijski stavovi, ali da postoji značajan porast broja bolesnika koji se leče fizičkim tretmanom. Ovo ukazuje na to da ovaj vid lečenja postaje

sastavni i nezaobilazni deo lečenja respiratornih bolesnika.

LITERATURA

- Criee CP, Neuhaus KL. Atemmuskulatur. I Atemw Lungenkrankh 1987;13:57-61.
- Njegin P, Crossino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am Rev Resp Dis 1991;143:905-12.
- Mc Kenzie DK, Gandevia SG. Strength and endurance of inspiratory, expiratory and limb muscles in asthma. Am Rev Resp Dis 1986;134:32-38.
- Allen J, Wolfson M, Medowell K, Shaffer T. Thoracoabdominal asynchrony in infants with airflow obstruction. Am Rev Resp Dis 1990;141:337-42.
- Beljanski-Čonkić R, Kuruc V, Nikolić E. Disfunkcija kičmenog stuba kod kroničnih opstruktivnih bolesnika. Pneumon 1994;34,3-4, 135-38.
- Koturović LJ, Jaričević D: Korektivna gimnastika, "Mis sport" Beograd, 1993.
- Jammes Y. Tonic sensory pathways of the respiratory system. Eur Resp Journal 1988;1:176-83.
- Gavaa L. Očerki metodov vostočnoj refleksoterapiji. "Nauka" Novosibirsk, 1980.
- Groot J, Clusid J. Korektivna neuroanatomija. Savremena Administracija, Beograd, 1990.
- Pašić M. Fiziologija nervnog sistema. Naučna knjiga, Beograd, 1993.
- Ganong W. Pregled medicinske fiziologije. Savremena Administracija, Beograd, 1993.
- Partnov GE. Elektroperkutana refleksoterapija. Riga, 1982.
- Salamons S, Henriksson J. The adaptive response of skeletal muscle to increased use. Muscle, nerve. 1981;4:94-105.



INFEKCIJE PLUĆA I PLEURE KOD BOLESNIKA SA HEMATOLOŠKIM MALIGNITETIMA

INFECTIONS OF THE LUNG AND PLEURA IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Tatjana Adžić, Gordana Radosavljević-Ašić, Dragana Jovanović, Nada Suvajdžić*

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Institut za hematologiju*, Klinički centar Srbije, Beograd

SAŽETAK

Infekcije pluća i pleure predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u bolesnika sa hematološkim malignitetima. Ispitivanjem je u toku petogodišnjeg perioda; od 1996. do 2001. godine obuhvaćeno 60 bolesnika sa infekcijom, podeljenih u tri grupe: oboleli od leukemije, limfoma i multiplog mijeloma. K. pneumoniae je bila najčešće izolovana bakterija iz sputuma od gram-negativnih, a od gram-počitivnih S. epidermidis. Polimikrobnja infekcija je potvrđena u 10 bolesnika. Bakterijemija je utvrđena u 12 (38,7%) bolesnika sa leukemijom i 3 (13%) obolelih od limfoma. Najčešće izolovana bakterija iz hemokultura je S. epidermidis. Pleuralni izliv je utvrđen u 6 bolesnika, od čega su 3 bolesnika imala empijem pleure a 2 bolesnika specifični pleuritis. Gljivičnu infekciju pluća su imala 4 bolesnika, kod 3 je izložena Candida spp, a kod 1 bolesnika Aspergillus spp. Dva bolesnika su imala pneumocystis carinii pneumoniju. Acidorezistentni bacili su izolovani iz sputuma u 6 (20%) bolesnika sa leukemijom, 8 (61,5%) bolesnika sa limfomima i 2 (40%) obolelih od multiplog mijeloma. Prema radiografskom nalazu 33 bolesnika su imala pneumoniju, dok je 19 bolesnika imalo tuberkulozu pluća. Bakterije su bile vodeći uzrok obolovanja bolesnika sa hematološkim malignitetima, a najčešći tipovi infekcije su bili bakterijemija i pneumonija. Najčešći radiografski nalaz je bila pneumonija, i to jednostrana u bolesnika bez neutropenije a obostrana u bolesnika sa neutropenijom. Tuberkuloza je znatno češće dokazana kod obolelih od limfoma. Stopa mortaliteta je bila znatno viša kod febrilnih neutropeničnih bolesnika (71,43%) nego kod bolesnika bez neutropenije (13,22%).

Ključne reči: infekcija, pluća, hematološki malignitet

SUMMARY

Infections of the lung and pleura are a very significant cause of morbidity and mortality in patients with hematological malignancies. In the five year period (1996-2001 year) 60 patients (pts) were analyzed, divided in three groups: pts with leukemia, lymphoma and myeloma multiplex. K. pneumoniae was the most frequent isolated bacterium in sputum samples among Gram-negative bacteria, while S. epidermidis was the most frequently found Gram-positive bacterium. Polimicrobe infection was found in 10 pts. Bacteremia was established in 12 (38,7%) pts with leukemia and 3 (31%) pts with lymphoma. S. epidermidis was the most frequent isolated bacteria in hemocultures. Pleural effusion was established in

6 pts, 3 pts had empyema pleural, 2 pts had specific pleuritis. Fungal infection was found in 4 pts, in 3 pts with *Candida* spp, and one pt with *Aspergillus* spp. 2 pts had *Pneumocystis carinii* pneumonia. AFB were found in the sputum samples of 6 (20%) pts with leukemia, 8 (61,5%) pts with lymphoma and 2 (40%) with myeloma multiplex.. According to radiological findings, 33 pts had pneumonia, while 19 pts had tuberculosis. Bacterial were the leading cause of morbidity in pts with hematological malignancies, and the most frequent type of infections were bacteriemia and pneumonia. Pneumonia was the most frequent radiological finding, unilateral in neutropenia free pts, bilateral in pts with neutropenia. Tuberculosis was the much more common in pts with lymphoma. Mortality rate was significantly higher in febrile neutropenic pts (71,43%), than in pts without neutropenia (13,22%).

Key words: infection, lung, hematological malignancies

Pneumon, 2002/2003; 40:67-71

dr Tatjana Adžić, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Institut za hematologiju,
Klinički centar Srbije, Beograd

UVOD

Infekcije pluća i pleure predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa malignim hematološkim oboljenjima (1). Obdukcioni nalazi su pokazali da je preko 60% smrtnih ishoda kod obolelih od leukemije i 50% smrtnih ishoda kod obolelih od limfoma uslovljeno infekcijom (2), a sa druge strane sama infekcija i komplikacije usled infekcije mogu ugroziti efikasnost antineoplastične terapije (3).

Primena novih hemioterapeutika kakav je Fludarabin iz grupre purinskih analoga dovela je do povećane učestalosti infekcija vrstom *Lysteria monocytogenes* i *Pneumocystis carinii* u obolelih od hronične limfatične leukemije (HLL) (4).

Pojedini hematološki maligniteti su praćeni takvim stepenom imunog deficit-a koji predisponira nastanak infekcije uzrokovane određenim patogenim uzročnicima (5).

Naime, bolesnici sa Hodgkin i Non-Hodgkin limfomama ispoljavaju poremećaje pretežno ćelijskog imuniteta, usled čega su skloni infekcijama uzrokovanim herpesvirusima, gljivičnim infekcijama i infekcija uzrokovanim *Mycobacterium tuberculosis* (6).

Bolesnici sa oštećenjem humoralnog imuniteta, kao što su oboleli od HLL, imaju povećanu sklonost za nastanak pneumonije uzrokovane bakterijama *S. pneumoniae* i *H. influenzae* (7). Splenektomisani bolesnici imaju povećan rizik za nastanak sepsa uzrokovane bakterijama *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *Nasseria meningitidis* (8).

MATERIJAL I METODE

Ispitivanjem je obuhvaćeno 60 bolesnika sa infekcijom pluća i pleure i hematološkim

malignitetom u periodu od 1996. do 2001. godine, lečenih u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu i Institutu za hematologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu.

Posmatrani su sledeći parametri: radiografije pluća, respiracijski gasovi u arterijskoj krvi, krvna slika, biohemski profil, titar antitela na virusu, uključujući i virus HIV (kod svih obolelih sa limfadenopatijom), hemokulture (bar dve uzete), pregled sputuma (bojen metodom po Gramu i kultura sputuma), pregled sputuma na acidorezistentna bacile (ARB) i kultura sputuma (LÖW), PCR sputuma na ARB, Bactec test sputuma, fiberoptička bronhoskopija sa transtrahealnom aspiracijom i biopsijom, transtorakalna iglena biopsija promena u plućima i žlezda, torakocenteza, analiza pleuralnog punktata i biopsija pleure.

Od statističkih metoda su korišćene: metode deskriptivne statistike (mere centralne tendencije, mere varijabiliteta, relativni brojevi), a od metoda analičke statistike (studentov T-test, Mann-Whitney test, Hi-kvadrat test, Fisherov test, numerička jednofaktorska analiza varijanse, Kruskal-Wallisova analiza varijanse).

REZULTATI RADA

60 bolesnika sa hematološkim malignitetom i mikrobiološki potvrđenom infekcijom bilo je podeljeno u 3 grupe: u prvoj grupi su se nalazili oboleli od leukemije, u drugoj grupi su se nalazili oboleli od limfoma, a u trećoj grupi oboleli od multiplog mijeloma.

Prema nalazu bakterija u sputumu, bakterijske infekcije su bile najčešće kod obolelih od leukemije - 24 obolela (80%), potom kod obolelih od limfoma - 5 (38,5%), a najmanje kod obolelih od multiplog mijeloma - 3 (60%). Najčešće izolvane bakterije iz sputuma su bile *K. pneumoniae* od

Pneumon, 2002/2003; Vol. 40

gram-negativnih i *S. epidermidis* od gram-pozitivnih bakterija. Težak stepen imunosupresije je doveo do toga da je kod 10 bolesnika izolovano više od 2 bakterije iz sputuma, odnosno da je postojala polimikrobnja infekcija: kod 8 (33,3%) *bolelih od leukemije, kod 1 (8,4%) bolelog od multiplog mijeloma, kod 1 (20%) bolelog od limfoma.*

Bakterijemije su utvrđene kod 12 (38,7%) bolelih od leukemije i kod 3 (13%) bolelih od limfoma. Prema nalazu bakterija u hemokulturama, *S. epidermidis* je bio izolovan u 8 bolesnika, *S. aureus* i *K. pneumoniae* u 3 bolesnika, *Acinetobacter spp* u 2 bolesnika i *Streptococcus viridans*, *Enterobacter spp* ili *P. aeruginosa* kod po jednog bolesnika. Bakterijemija uzrokovana infekcijom centralnog venskog katetera i infekcijom vrstom *S. epidermidis* utvrđena je u dva bolesnika koji su istovremeno imali i pneumoniju.

Pleuralni izliv je imalo 6 bolesnika i to 4 bolela od limfoma i po jedan booleo od leukemije i multiplog mijeloma. Tri bolesnika su imala empijem pleure, a najčešće izolovane bakterije iz punktata su bile *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa*. Kod dva bolesnika je slepom biopsijom pleure dokazan specifični pleuritis.

Serološko ispitivanje, odnosno određivanje titra antitela na virus je rađeno je kod 8 bolesnika (4 bolela od leukemije i 4 bolela od limfoma) sa radiografskim nalazom bilateralne intersticijalne pneumonije. Prema nalazu titra IgM i IgG antitela, akutnu fazu virusne infekcije je imao 1 bolesnik, odmaklu fazu ili početak rekonvalescencije je zabeležen u 3 bolesnika, kasna rekonvalescencija je zabeležena kod jednog bolesnika, reaktivacija latentne infekcije ili infekcija novim tipom virusa je zabeležena u 1 bolesnika, dok je nalaz titra antitela na nekad preležanu infekciju, odnosno imunitet postojao kod dva bolesnika.

U pogledu nalaza gljivica u sputumu, najčešće su bile zastupljene *Candida spp* u 3 bolesnika, *Aspergillus spp* kod jednog bolesnika. Zigomicete (*Mucor*) su dokazane patohistološkim pregledom preparata kod bolesnika starog 58 godina, bolelog od AML-M2, kod koga je zbog masivnih hemoptizija bila učinjena leva pneumonektomija, a nalaz je upućivao na *Mucormycosis vasculitis*. *Pneumocystis carinii* pneumoniju su imala dva bolesnika.

ARB su nađeni direktnom mikroskopijom iz sputuma kod 6 (20%) bolesnika bolelih od leukemije, kod 8 (61,5%) bolesnika bolelih od limfoma i kod 2 (40%) bolela od multiplog mijeloma. Porast bakterija na LÖW podlozi je zabeležen kod 19 bolesnika. PCR sputuma na *M.*

tuberculosis je bio pozitivan kod 3 bolesnika, a BACTEC test sputuma u 8 bolesnika.

Bronhoskopija je rađena kod 10 bolesnika a endobronhijalna tuberkuloza je dokazana u 2 bolesnika, oba obolela od limfoma.

Kod dva bolesnika je u isto vreme, biopsijom žlezde na vratu postavljena dijagnoza specifičnog limfadenitisa i Non-Hodgkin limfoma.

Prema radiografskom nalazu, pneumoniju su imala 33 bolesnika (leukemija 24, limfom 6, multipli mijelom 2) a tuberkulozu pluća 19 (12 limfom, 5 leukemija i 2 multipli mijelom).

Bilo je 14 (23,33%) neutropeničnih bolesnika (broj granulocita < 500/mm³), sa prosečnim trajanjem neutropenije od 13 dana.

DISKUSIJA

Uzročnici infekcije su se značajno promenili tokom poslednjih 20 godina, a značajno je povećan broj agresivnih dijagnostičkih i terapijskih protokola (9). Osamdesetih godina se pridavao veoma veliki značaj infekciji Gram-negativnim bakterijama, ali se danas zbog upotrebe oralne antimikrobne profilakse sa trimetoprim-sulfametoksazolom i fluorohinolonima, kao i usled dugotrajnog prisustva centralnih venskih katetera, značajno povećala učestalost infekcije sa Gram-pozitivnim bakterijama (10,11). U periodu produžene neutropenije raste učestalost gljivičnih infekcija (12, 13).

Utvrđeno je postojanje visoko statistički značajne razlike ($p<0,01$) u zastupljenosti bakterija u sputumu kod bolelih od leukemije i limfoma, odnosno znatno je bilo više bakterija iz sputuma kod bolelih od leukemije. Escande i saradnici (14) su analizirali grupu od 288 bolelih sa hematološkim malignitetima, pri čemu je takođe najveći procenat bakterija izolovanih iz sputuma bio kod bolelih od leukemije (38,7%), nego kod bolelih od limfoma (20,5%).

Od gram-negativnih bakterija najčešće izolovana bakterija je bila *K. pneumoniae*, što je u saglasnosti sa rezultatima studije Kumar i saradnika (15) rađenoj u grupi od 75 bolelih sa hematološkim malignitetom i pneumonijom.

Najčešće izolovana Gram-negativna bakterija iz sputuma je bila *Staphylococcus epidermidis*, što nije u korelaciji sa studijom Dasa i saradnika (16), kod kojih je to bio *Staphylococcus aureus*.

Prema nalazu bakterija u hemokulturama, utvrđena je statistički značajna razlika ($p<0,05$), odnosno bakterije su znatno više bile izolovane iz hemokultura kod bolelih od leukemije nego kod bolelih od limfoma.

Zimmer i saradnici (17) su ispitivali 320 bolesnika sa hematološkim malignitetom i bakterijemijom i utvrdili su da su gram-pozitivne bakterije bile znatno češće izolovane u odnosu na gram-negativne bakterije, što je u saglasnosti sa našim rezultatima.

Virusne infekcije u bolesnika sa hematološkim malignitetima ne predstavljaju znčajan uzrok infekcije (13,3%), što su istakli Stamatović i saradnici (18) u svojoj studiji rađenoj u grupi od 420 bolesnika sa malignitetima, uključujući i hematološke malignitete. Izuzetak jedino predstavlja infekcija uzrokovana citomegalovirusom kod bolesnika nakon transplantacije kostne srži (19).

Glijive su u znatno većem procentu bile izolovane kod obolelih od leukemije ($p<0,01$), nego u drugim grupama, pre svega zbog primene antibiotske terapije širokog spektra dejstva i postojećeg narušenog imuniteta.

Candida spp je izolovana iz hemokultura u 2 bolesnika sa leukemijom, pri čemu su lažno pozitivni rezultati retki a stopa smrtnosti je visoka, što je u skladu i sa našim rezultatima.

Prema nalazu radiografija grudnog koša, utvrđeno je postojanje visoko statistički značajne razlike ($p<0,01$), odnosno kod obolelih od leukemije i multiplog mijeloma znatno je češće bila zastupljena pneumonija, dok je kod obolelih od limfoma znatno češće bila zasatlpljena tuberkuloza pluća.

ZAKLJUČAK

1. Bakterije su bile vodeći uzrok obolevanja kod bolesnika sa hematološkim malignitetima, a najčešći tip infekcije su bile bakterijemija i pneumonija.
2. Bakteriološka dijagnoza je postavljena pregledom sputuma, a najčešće izolovana bakterija iz sputuma je bila *Klebsiella pneumoniae* kako kod bolesnika bez neutropenije, tako i kod bolesnika sa neutropenijom, dok je iz hemokulture kod obe grupe bolesnika najčešće bio izolovan *Staphylococcus epidermidis*.
3. Radiografski nalaz najviše odgovara pneumoniji, i to jednostranoj kod bolesnika bez neutropenije a obostranoj kod bolesnika sa neutropenijom.
4. Tuberkuloza pluća je najviše bila zastupljena kod obolelih od limfoma.
5. Znatno je veći broj smrtnih ishoda kod febrilnih bolesnika sa neutropenijom

(71,43%) nego kod bolesnika bez neutropenije (13,22%).

LITERATURA

1. Bartlett G. Pneumonia in compromised host, including AIDS patients. Management of respiratory tract infections. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001.
2. Balduci L, Hardy C, Lyman G. Age and risk of chemotherapy induced neutropenia. Neutropenia in oncology, 2001.
3. Batle M, Ribera J, Oriol A. Pneumonia in patients with chronic lymphocytic leukemia. Med Clin 2001;116(19):738-40.
4. Perkins J, Flynn J, Howard R, Byrd J. Frequency and type of serious infection in fludarabine refractory B-cell chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocitic lymphoma. Cancer 2002;94(7):2033-39.
5. Bochuf P, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients-a review. Am J Med 1994;97:256-64.
6. De Vita. Infections in the cancer patients. Cancer Principles and Practice of Oncology. Pizzo AP et al JB Lippincott Company, Philadelphia, 1997;2291-338.
7. Brook I, Frazier E. Aerobic and anaerobic infections associated with malignancy. Support Care Cancer, 1998;(6):125-31.
8. Harrison T. Infections in patients with cancer. In Harrison's principles of Internal Medicine. Finberg R. The McGraw-Hill Companies, 1998;537-43.
9. Schuster D, Maron J. Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit: outcome in patients with hematologic malignancies. Am J Med, 1993;75:402-8.
10. Pauw de B, Mennier F. The challenge of invasive fungal infection. Chemotherapy, 1999;45(1):1-14.
11. Maki G, Crnich J. Line sepsis in granulocytopenic patients. presentation, diagnosis and management. Hematology, 2001(1):56-78.
12. Benezra D, Kiehn T, Gold j et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. Am J Med, 1998;85:495-98.
13. Bodey G. The treatment of febrile neutropenia from the dark ages to the present. Support Care Cancer, 1997;5:351-57.
14. Eshande M, Herbrecht T. Prospective study of bacteremia in cancer patients. Support Care Cancer, 1998;(6):273-80.
15. Kumar L. Infections in acute myeloid leukaemia-study of 184 febrile episodes. J Assoc Physicians India, 1992;40(1):18-20.
16. Das P. Infections in haematological malignancies. J Indian Med Assoc, 1992;90(10):328-30.
17. Zinner H. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clinical Infectious Diseases, 1999;29(4):490-502.

18. Stamatović Lj, Jelić S, Radosavljević D. Opportunistic infections in cancer patients: can they make an emergency in oncology? A ten year survey of isolates in our protected unit. *Archive of Oncology*, 2000;8(suppl):38-39.
19. Villacian S, Paya V. Prevention of infections in solid organ transplant recipientis. *Transplant infectious disease*, 1999;1:50-64.



EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA PLUĆA NA TERITORIJI OKRUGA SOMBOR U PERIODU OD 2000 – 2002. GODINE

EPIDEMIOLOGY OF LUNG CANCER ON TERRITORY OF SOMBOR IN PERIOD FROM 2000 – 2002

Jovanka Andrić, Tatjana Stanković

Medicinski centar "Dr Radivoje Simonović", Sombor

SAŽETAK

Analizom su obuhvaćeni bolesnici hospitalizovani po prvi put zbog sumnje na karcinom pluća. Obuhvaćen je period od 2000. do 2002. godine

Ključne reči: *karcinom pluća, epidemiologija*

SUMMARY

We have analysed the patients hospitalized for the first time due to the suspected lung cancer. The analysis included the period from 2000. – 2002.

Key words: *lung cancer, epidemiology*

Pneumon, 2002/2003; 40:73-75

Dr Jovanka Andrić, Grudno odeljenje
Medicinski Centar Dr Radivoje Simunović Sombor

UVOD

Po podacima Svetske zdravstvene organizacije, maligne bolesti su u stalnom porastu. Nalaze se odmah iza kardiovaskularnih bolesti. U poslednjih nekoliko godina stanovništvo u visokom procentu oboleva od karcinoma. S obzirom da se karcinom pluća nalazi u direktnoj korelaciji sa navikom pušenja cigareta (koja je u našem narodu široko rasprostranjena), zatim povećanom radioaktivnošću u vazduhu, stresom, neadekvatnom ishranom i dr., našim radom smo smo želeli da

prikažemo epidemiološku situaciju karcinoma pluća u našem okrugu.

Zdravstveni centar «Dr Radivoje Simonović» u Somboru pokriva opštine Sombor, Apatin, Kulu i delimično Odžake, sa oko 210.000 stanovnika. Grudno odeljenje u Somboru ima 72 postelje.

S obzirom na sve ono što se u našoj zemlji dogadjalo u poslednjih deset godina (rat u Baranji, veliki broj izbeglica sa teritorije Hrvatske, Bosne i Hercegovine i Kosova, NATO bombardovanje), imali smo utisak da je broj novootkrivenih bolesnika od karcinoma pluća na teritoriji somborskog okruga u značajnom porastu.

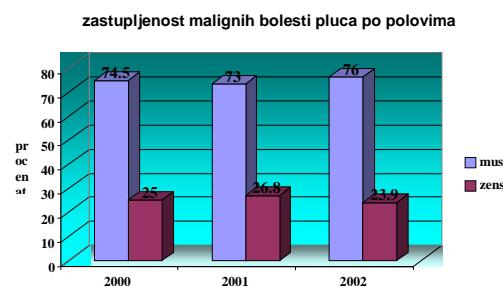
Ciljano smo obuhvatili tri godine posle bombardovanja, 2000 – 2002. godinu.

Tabela 1.

Godina	Muški pol	Ženski pol	Ukupno
2000.	85	29	114
2001.	68	25	93
2002.	73	23	96

U 2000. godini zabeležen je najveći broj obolelih od karcinoma pluća (tabela 1).

Grafikon 1 predstavlja zastupljenost oboljevanja od karcinoma pluća prema polu. U sve tri godine odnos broja obolelih osoba muškog i ženskog pola je bio 3:1.



Grafikon 1. Zastupljenost malignih bolesti pluća po polovima

Tabela 2: Broj obolelih od karcinoma pluća u zavisnosti od starosne strukture

Godina	< od 40 g.	40–50 g.	50–60 g.	> 60 g.
2000.	1 (0,87%)	12 (10,52%)	28 (24,56%)	73 (71%)
2001.	1 (1,0%)	11 (11,82%)	39 (41,93%)	42 (45,16%)
2002.	2 (2,08%)	11 (11,45%)	26 (27,0%)	58 (60,41%)

U tabelarnom prikazu (tabela 3) vidimo da je najveći broj obolelih od karcinoma pluća medju penzionerima. Medjutim, kada saberemo radno aktivno stanovništvo vidimo da ono predstavlja više od 50 % obolelih, što predstavlja značajani socijalno-ekonomski problem.

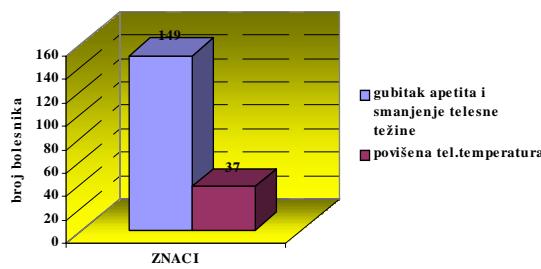
U svim obradjenim slučajevima najčešći simptomi i znaci bolesti su: gubitak apetita i smanjenje telesne mase, kašalj, bol u grudima i gušenje.

Procentualno najveći broj obolelih od malignih bolesti pluća zabeležen je u starosnoj grupi iznad 60 godina.

U obradi pacijenata smo, pored dobro uzete anamneze, koristili i druge dijagnostičke metode - najpre RTG snimanje pluća, a ukoliko je opšte stanje bolesnika to dozvoljavalo, i bronhološku obradu, koja se radi na Grudnom odeljenju u Somboru.

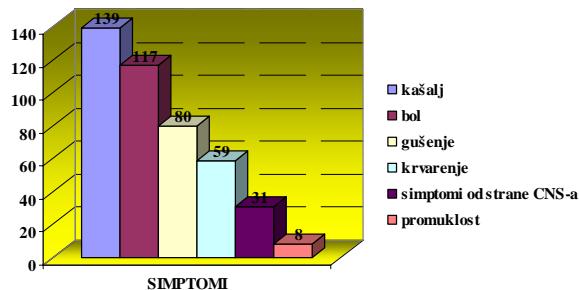
Tabela 3: Broj obolelih od karcinoma pluća u odnosu na profesiju.

God.	Penzioneri	Zemljoradnici	Radnici	Ukupno	(%)
		Aktivno stanovništvo			
2000.	48	9	55	64	56.14
2001.	44	15	34	49	52.68
2002.	55	11	30	41	42.70



Grafikon 2. Najčešći znaci bolesti

U periodu od 2000-2002. godine na našem odeljenju je obradjeno 50–70% slučajeva sa sumnjičivim promenama na plućima je bronhološki obradjeno.



Grafikon 3. Najčešći simptomi bolesti

Tabela 4: Ukupan broj bronhološko obrađenih bolesnika

Godina	Bronhoskopije	Procenti (%)
2000.	64	56.14
2001.	66	70.96

2002.	68	70.83
-------	----	-------

Ukupno:	198	
---------	-----	--

Tabela 5: Dodatne metode dijagnostike

Godina	USG abdomena	CT grudnoga koša	Abrams pleure	Citologija sputuma	Citologija pleuralnoga punktata	Punkcija lim. žljezde
2000.	2	9	1	5	0	1
2001.	1	11	2	4	3	0
2002.	5	14	4	5	2	1
Ukupno	8	37	7	14	5	2

Od dodatno primjenjenih dijagnostičkih metoda, postavljanju definitivne dijagnoze najviše su doprineli CT grudnoga koša (12.21%) i citologija sputuma (4,62%).

Tabela 6: Histološki tip

Godina	Epidermoidni carcinom	Mikrocelularni carcinom	Adeno-carcinom
2000.	29	7	13
2001.	28	14	14
2002.	23	17	14
Ukupno	80	38	41

Najzastupljeniji je epidermoidni karcinom pluća u svim starosnim kategorijama, ali se isto tako iz godine u godinu zapaža rastuća zastupljenost mikrocelularnog karcinoma bronha.

Tabela 7: Procentualni odnos između kliničke slike karcinoma pluća, PH i citološke potvrde karcinoma pluća

Godina	PH potvrda	Citološka potvrda	Ukupno	(%)
2000.	44	6	50	44
2001.	51	7	58	62
2002.	50	8	58	60

Tabela 8: Prateće bolesti

Godina	HOBP	Kardiovaskularne bolesti	Diabetes mellitus
2000.	11	26	1
2001.	7	21	1
2002.	4	15	3
Ukupno	22	62	5

Od pratećih bolesti, kod naših bolesnika su najzastupljenija kardiovaskularna oboljenja i hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP). Od kardiovaskularnih oboljenja pratili smo: arterijsku hipertenziju, znake srčane slabosti i poremećaje srčanog ritma.

Pri prvoj hospitalizacije bolesnika na naše odeljenje postojale su odredjene objektivne

teškoće u blagovremenoj dijagnostici i lečenju. Pre postavljanja dijagnoze kod određenog broja bolesnika je došlo do letalnoga ishoda.

Tabela 9: Broj letalnih ishoda pre postavljanja histološke dijagnoze

Godina	Letalni ishod	(%)
2000.	7	6,14
2001.	14	15,05
2002.	13	13,54

ZAKLJUČAK

U sve tri analizirane godine zabeležen je značajan broj bolesnika sa karcinomom pluća. Bolest je medju polovima zastupljena u odnosu 3:1 u korist muškaraca. Oko 50% obolelih je u aktivnom životnom dobu. Definitivna dijagnoza se najčešće postavlja nakon bronhoskopije i CT snimanja grudnog koša. Prema histološkom tipu, najzastupljeniji je epidermoidni karcinom pluća. Uočena je tendencija porasta zastupljenosti mikrocelularnog kardcinoma pluća.

Medju obolelima je istovremeno analizirana zastupljenost navike pušenja i dužina pušačkog staža kao faktora rizika. Zastupljenost pušačke navike medju obolelima se kretala između 84% - 93%, sa dugim pušačkim stažom i prosečno popušenih 20 – 60 cigareta po danu.

Iz svega gore navedenog zaključujemo da je maligna bolest pluća vrlo agresivno oboljenje, sa tendencijom rasta medju radno aktivnim stanovništvom, što značajno utiče i na socijalno – ekonomski razvoj naše populacije.

LITERATURA

- Radosavljević-Ašić G., Kačar-Kukrić V, Vasić N, Pešut D. Klinička slika karcinoma bronha. Beograd 1994, 34.
- Mandarić D, Bukurov–Sudjić E, Tucaković M. Dijagnostika malignih tumora bronha – karcinom bronha. Beograd 1994, 37.

3. Grković Z, Nurboja Đ, Osmani B, Žuri G. Epidemiološka obrada, dijagnostički problemi i iskustva u lečenju karcinoma bronha, Beograd 1994, 105.
4. Topalović LJ, Juričić V, Vladović T. Rak pluća. Klinička onkologija, 1977:92.



AMILOIDOZA DONJIH DISAJNIH PUTEVA

AMYLOIDOSIS OF THE LOW RESPIRATORY ORGANS

Mirna Đurić, Đorđe Považan, Tamara Žikić, Živka Eri

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Amilidoza se karakteriše nakupljanjem amiloida, specifičnog glikoproteina, fibrilarne strukture, u raznim tkivima i organima, što uzrokuje različite kliničke simptome. Razlikuju se nekoliko oblika ovog oboljenja: primarna, sekundarna, lokalizovana, generalizovana, nasledna, senilna amilidoza i dr. Etiologija i patogeneza su još uvek nedovoljno razjašnjene ali se pretpostavlja da amiloid produkuju plazma ćelije, a da ima dosta sličnosti sa lakin lancima Bence Jonesovih proteina. Amilidoza donjih disajnih puteva se deli na traheobronhijalnu (koja obuhvata lokalizovan i difuzan oblik) i na pulmonalnu ili parenhimatoznu amilidozu (koja obuhvata nodularni ili difuzni oblik). Klinička slika, radiološki nalaz i prognoza zavise od oblika, lokalizacije i proširenosti. Dijagnoza se najsigurnije postavlja histološkim pregledom materijala dobijenog najčešće bronhoskopijom ili otvorenom biopsijom pluća. Terapija je palijativna i obuhvata hirurške intervencije (laserska dezopstrukcija, traheobronhoplastične operacije, klinaste resekcije ili pak pulmektomija) a postoje pokušaji primene hemoterapije i kortikosteroida.

Ključne reči: amilidoza, pulmonalna amilidoza

SUMMARY

Amyloidosis is characterized by the accumulation of amyloid, a specific glycoprotein fibrillar in structure, in diverse tissues and organs, producing a variety of clinical symptoms. The following categories of this disorder are differentiated: primary, secondary, localized, generalized, congenital or senile amyloidosis, as well as some other types. Neither the aetiology nor pathogenesis of the disease have been entirely enlightened yet. It is supposed that amyloid, which resembles light chains of Bence-Jones' proteins, is produced by plasma cells. Amyloidosis of the low respiratory organs is subclassified into tracheobronchial (including the localized and diffuse type), and pulmonary or parenchymatous amyloidosis (including the nodular and diffuse type). The clinical presentation, radiologic finding and prognosis depend on the type, localization and stage of the disease. The definite diagnosis is most efficiently established by histology of the samples most frequently obtained at bronchoscopy or open lung biopsy. The treatment is palliative including diverse surgical procedures (laser obstruction removal, tracheobronchoplastic surgeries, sleeve resections, pulmectomy). Chemotherapy and cortico treatment have also been attempted.

Key words: amyloidosis, pulmonary amyloidosis

Pneumon, 2002/2003; 40:77-82

Ass. mr sci. dr Mirna Đurić, Odeljenje za akutne pneumopatije Klinike za opštu pulmologiju,
Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Amiodoza je obolenje koje se karakteriše nakupljanjem amiloida, specifičnog glikoproteina, fibrilarne strukture u raznim tkivima i organima, što uzrokuje različite kliničke simptome.

Naziv ovom obolenju dao je Virchow, smatrajući da je istaložena supstanca isključivo ugljenohidratne prirode, a Rokitansky 1842. godine daje opis sekundarne ili klasične amiodoze, udružene sa hroničnim supurativnim procesima (1). Lasser 1877. godine opisuje amiodozu respiratornog trakta, a Smith sa saradnicima 1979. godine opisuje amiodozu udruženu sa multiplim mijelomom (2).

Amiodoza je najčešća kod osoba koje boluju od neke dugotrajne hronične bolesti, koja uzrokuje opsežna razaranja tkiva (hronični supurativni procesi, neoplazme), što predstavlja *sekundarnu amiodozu* (3), a može se javiti i kao *primarno* obolenje, bez nekog poznatog predisponirajućeg faktora ili kao obolenje naslednog karaktera, verovatno zbog genetske greške u metabolisanju proteina ili pak u sklopu opštег starenja organizma (senilna, staračka) (3).

Depoziti amiloida se nekada mogu javiti samo u jednom organu kao *lokализovana* amiodoza ili u vidu difuzno rasporedjenih depozita ove materije kao *sistemska ili generalizovana amiodoza*.

Postojali su ranije brojni pokušaji klasifikacije ove bolesti, na osnovu rasprostranjenosti, zatim kliničke slike te predisponirajućih faktora, no ni jedna podela nije potpuno zadovoljavala. Danas amiodozu možemo klasifikovati na sledeći način (3):

- A. Opšta amiodoza sa poznatim predisponirajućim bolestima – sekundarna amiodoza
 - 1. Udružena sa hroničnim infekcijama (tuberkuloza, bronhiekstazije, apses, empijem pleure, osteomijelitis, sifilis, lepra).
 - 2. Udružena sa hroničnim zapaljenskim bolestima nepoznate etiologije (reumatoidni artritis, ulcerozni kolitis, regionalni enteritis, lupus eritematos i druge bolesti vezivnog tkiva).
 - 3. Udružene sa neoplazmama (najčešće plazmocitom a ređe Hodgkinova bolest i karcinom bubrega).
- B. Opšta amiodoza koja nije udružena sa poznatim predisponirajućim poremećajima - primarna amiodoza

C. Heredo - familijarna amiodoza

1. Familijarna mediteranska grozica sa opštom amiodozom
 2. Familijarna amiloidna polineuropatija
 3. Familijarna amiloidna nefropatija
 4. Familijarna kardijalna amiodoza
 5. Familijarni amiloidni medularni karcinom štitne žlezde
- D. Izolovana amiodoza organa
1. Senilna amiodoza (srca, mozga)
 2. Tumoroidna amiodoza jezika
 3. Amiodoza Langerhansovih ostrvaca u dijabetes melitusu

Karakteristike navedenih grupa su sledeće:

- A. Opšta sekundarna ili klasična amiodoza se karakteriše taloženjem amiloida istovremeno u više organa i to najčešće u slezini, bubregu, nadbubregu ali i u jetri, limfnim žlezdama, pankraesau ili ponekad u gastrointestinalnom traktu, srcu, gingivu, krvnim sudovima uzrokujući znatne disfunkcije zahvaćenih organa.
- B. Opšta primarna amiodoza je redja, javlja se kod osoba srednjih i starijih godina i sprijeg je toka. Obično se amiloid taloži u mišiću srca, jeziku, u zid manjih krvnih sudova, u pluću, gingivu, a ponekad i u organe abdomena.
- C. Heredo - familijarna amiodoza obično zahvata jedan organ ili sistem.
- D. Izolovana amiodoza organa je primarni lokalizovani oblik amiodoze bez poznatog predisponirajućeg faktora tj bolesti, nepoznate etiologije. Tumoroidne amiloidne mase obično se javljaju na jeziku, u respiratornom traktu, larinksu, žrelju, štitnoj žlezdi (3).

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Etiologija amiodoze i mehanizam nastanka amiloida su još uvek nedovoljno poznati i razjašnjeni. Amiloid po hemijskom sastavu glikoprotein, sastavljenje iz fragmenata Ig polipeptidnih lanaca (90%) i šećera pentoze (10%). Ispitivanja su pokazala da amiloid ima mnogo sličnosti sa lakin lancima Bence Jonesovih proteina. Predpostavlja se da amiloid produkuju plazma ćelija s obzirom da plazma ćelijski granulomi u plućima sadrže veliku količinu intracelularnog amilodnog materijala (1, 2).

Kako etiologija i patogeneza još uvek nisu potpuno rasvetljene postojale su brojne hipoteze i prepostavke, o nakupljanju amiloida:

- prepostavlja se da pojedini faktori i stanja (na primer genetski enzimski defekti,
- menjajući imunološke reakcije, remete normalne sintetske puteve te tako možda dolazi do sinteze fibrilarne belančevine slične Ig lakin lancima (3)
- prepostavlja se da je u pitanju imunološki poremećaj
- Battaglio i Masini su smatrali da u organizmu postoji enzim amiloidoza a da u slučaju njegovog smanjivanja ili nedostatka dolazi do taloženja ove supstance (4)
- nasledni poremećaj u metabolizmu proteina možda može biti odgovoran za precipitaciju amiloida
- predpostavlja se da postoji nekoliko tipova amiloida (jedni su porekлом iz lanaca Ig i udruženi su sa multiplim mijelomom, drugi potiče iz serumskih proteina i nalazi se kod sekundarne amilidoze, a treći tip potiče iz cirkulišućih prealbumina i nalazi se u senilnoj, porodičnoj, srčanoj amilidozi) (5).

PATOLOGIJA

Amiloid se taloži izmedju ćelija, uz samu bazalnu menbarnu tj ispod bazalne membrane epitelnih i endotelnih ćelija ali i duž retikulinskih vlakana, uvek ekstarcelularno. Kako bolest napreduje i količina amiloida se povećava, mase se stapaju, pritiskujući susedne ćelije i krvne sudove, dovodeći do trofičnih poremećaja pa i do uništavanja i razaranja delova organa u kome su deponovani (3).

Makroskopske karakteristike: Ukoliko je nakupljanje amiloida oskudno, nema makroskopski vidljivih promena već jedino nakon bojenja sa jodom. Međutim, ako je količina amiloida veća, organ je čvršći, voštano sivog izgleda, a daljim taloženjem menja se fizička struktura organa (teži je i čvršći) (3).

KARAKTERISTIKE AMILOIDA

Amiloid je nerastvorljiv u vodi, slabo rastvorljiv u jakim kiselinama, a lako rastvorljiv u jakim alkalijama (2). To je patološka, homogena, providna, staklasta materija, koja propušta boju tkiva koje leži ispod nje. Radi se o hijalinoj materiji, amorfnom izgledu, koja se taloži izmedju ćelija tkiva i organa (3). Amiloid, posmatran elektronskim mikroskopom, ima fibrilarnu strukturu, a razlikuju se dva tipa niti:

- tanke niti, nerazgranate fibrile koje se sastoje iz manjih filamenata gradjenih iz protofilamenata. Ove fibrile sadrže

hronična zapaljenska bolest ili neoplazma)

ukrštene nizove aminokiselina što navodi na sličnost sa lakin lancima Ig

- štapičaste niti ili niti izgleda pruća sastavljene od naslaganih prstenastih formacija, koje se sastoje od alfa globulina, koji vodi poreklo iz plazma proteina (3).

KARAKTERISTIKE BOJENJA AMILOIDA

Amiloid se boji jodom, što omogućava uočavanje depoa amiloida jer daje mahagoni smeđu boju predelima amiloida, a kada se nakon joda doda sumporna kiselina tj njen 1% rastvor, javlja se plava boja. Bojenje sa metil violetom daje amiloidu ljubičastu boju a okolnom tkivu plavu boju. Amiloid ima afinitet za bojenje Kongo crvenilom i poprima crveno narančastu boju, a kada se ispituje polarizacionim mikroskopom, pošto je slabo dvoloman, obojen Kongo crvenilom pojačava zelenu dvolomnost (3).

Kongo crvenilo se koristi za bojenje preparata tkiva ali ga absorbuje i amiloid u životu organizmu, što čini osnovu kliničkog testa za ispitivanje amiloida u organizmu. Voden rastvor Kongo crvenila dat intravenski, brže nestaje iz krvotoka, kada postoji amilidoza, nego kada je nema (80 do 100% absorbovanog "Kongo crvenila" potvrđuje postojanje amiloida) (3).

AMILOIDOZA TRAHEOPULMONALNOG SISTEMA

A. TRAHEOBRONHIJALNA

1. lokalizovana(tumor "like" forma)
2. difuzna (difuzni submukozni plakovi)

B. PULMONALNA (PARENHIMATOZNA)

1. nodularna (multipla ili solitarna)
2. difuzna

Ove promene se mogu javiti kako kod *primarne* (češće) tako i kod *sekundarne* amilidoze.

Dakle, amilidoza u plućima se deli u 4 oblike:

- LOKALIZOVANI BRONHIJALNI DEPOZITI

Obično su lokalizovani u velikim ili segmentalnim bronhima a predstavljeni su okruglim, glatkim, sivo beličastim, sesilnim tumorom u lumenu, koji može dati i opstruktivni pneumonitis.

- DIFUZNI BRONHIJALNI DEPOZITI

Ovaj oblik je češći i to naročito kod muškaraca a predstavljen je brojnim, multiplim, sivo beličastim, prozirnim, glatkim, sesilnim čvorovima ili submukoznim plakovima, različite veličine do 1 cm, u lumenu traheje i bronha. Čitav zid disajne cevi može biti difuzno infiltrovan amiloidom,

uzrokujući stenozu te pneumonitis a najveći broj difuznih bronhijalnih depozita udružen je sa depozitima larinška.

Mikroskopski: Mukozni epitel je netaknut a submukozni sloj je difuzno popunjen amiloidom, koji okružuje mukozne žlezde i hrskavicu, uzrokujući atrofiju. Amiloid se javlja i u peribronhijalnom vezivnom tkivu ali je plućni parenhim retko zahvaćen, iako se pojedini bronhijalni depoziti mogu dublje širiti. Na ivicama depozita su fokusi kalcifikacije i džinovske ćelije.

- **LOKALIZOVANI ILI NODULARNI PARENHIMATOZNI (PULMONALNI) DEPOZITI**

Mogu biti pojedinačni ili multipli a postoje nezavisno od bronhijalnih depozita i predstavljeni su providnim sivkastim, tumoroznim masama, različite veličine i do 8cm, obično subpleuralno lokalizovani. Depoziti polaze iz mišićnog sloja malih krvnih sudova, a šire se u intersticijum. Na ivicama depozita su plazma ćelije, limfociti, džinovske ćelije tipa oko stanog tela.

- **DIFUZNA PARENHIMATOZNA (PULMONALNA) AMILOIDOZA**

Ovo je najredji ali najozbiljniji oblik, koji obično zahvata oba plućna krila.

Mikroskopski nalaz: Difuzno deponovanje amiloida javlja se u alveolarnim zidovima i oko malih grana arterije i vena pulmonalis. Promene počinju u bazalnoj membrani alveolarnih kapilara, dovodeći do kapilarne opstrukcije i alveokapilarnog bloka, te poremećaja difuzije gasova. Dakle, najpre se javlja u predelu alveolarnih kapilara a potom se širi u okolini intersticijalnog prostora. Zbog lokalizacije taloženja, ovaj oblik se naziva i difuzna (parenhimatozna) amiloidna infiltracija alveolarnog zida i krvnih sudova pluća (1).

Traheobronhijalni oblici kao i nodularni paerenhimatozni oblik obično se javlja u odustvu sistemskog amiloidoze a difuzno parenhimatozni oblik obično i češće se javlja u sistemskoj amiloidozi (5). Zato mnogi autori posmatraju:

1. Izolovanu amiloidozi respiratornog trakta gde se ubraja
 - traheobronhijalna lokalizovana
 - traheobronhijalno difuzna
 - pulmonalno nodularna amiloidoza
2. Amiloidozi respiratornog trakta u sklopu sistemskog amiloidoze, gde se ubraja
 - pulmonalna difuzna amiloidoza (5).

KLINIČKA SLIKA

Klinička slika amiloidoze respiratornog trakta je nekarakteristična i zavisi od lokalizacije i

rasprostranjenosti amiloidnih depozita. Najčešći simptomi su kašalj (suvi ili produktivan sa mukopurulentnom ekspektoracijom ili hemoptizijama), kao i otežano disanje.

Kod lokalizovanih traheobronhijalnih amiloidoznih depozita prisutni su simptomi lokalne opstrukcije, dispneja, ateletaza, infekcije sa recidivirajućim pneumonitisom.

Kod difuznih traheobronhijalnih amiloidnih depozita tegobe su jače izražene i to kašalj sa čestim hemoptizijama, jača dispneja, stridor a često i promuklost (4).

Lokalizovani, solitarni pulmonalni (parenhimatozni) depoziti su obično asimptomatični i otkrivaju se slučajno, rutinskim kontrolnim radiološkim pregledima grudnog koša ili na obdukciji (4).

Difuzni pulmonalni oblik je obično asimptomatičan ali može biti sa izraženom dispnejom a letalni ishod nastupa obično 2 godine nakon uspostavljanja dijagnoze.

Bolest ima progredijentan tok i u terminalnoj fazi dovodi do respiratorne insuficijencije koja je neposredni uzrok smrti ovih bolesnika.

RADIOLOŠKI NALAZ

Radiološki nalaz je nekarakterističan i zavisi od forme amiloidoze. Solitarni amiloidni nodusi se mogu uočiti kao pojedinačni ili multipli, jasno ograničeni nodusi često sa posledičnim komplikacijama a difuzni pulmonalni oblik se prikazuje trakastim, mrljastim, retikulonodularnim zasenčenjima (4).

DIJAGNOZA

Klinička slika i radiološki nalaz su nekarakteristični kao i standarne laboratorijske analize, izuzev kod postojanja sekundarne infekcije. Dijagnoza amiloidoze respiratornog trakta uspostavlja se bronhoskopijom sa biopsijama (endoskopski se može videti zadebljanje sluznice sa neravninama različite veličine a tačna dijagnoza se postavlja isključivo patohistološkim pregledom materijala dobijenog bronhobiopsijama, transbronhijalnim biopsijama (4)), otvorenom biopsijom pluća kod pulmonalnih oblika i obdukcijom, nažalost, često kod asimptomatičnih oblika.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

U diferencijalno dijagnostičkom postupku potrebno je dokazati amiloidozi a potom razgraničiti primarnu od sekundarne, zatim lokalizovanu od generalizovane. To se ostvaruje uz

pomoć elektro i imunoelektroforeze seruma i urina, sternalnom punkcijom, biopsijom jetre i bubrega, debelog creva, Kongo rot probom (apsorbacija 90% i više govori za amiloidozu).

TOK I PROGNOZA

Prognoza zavisi od forme, lokalizacije i proširenosti.

Bolest je progredijentnog toka, otkriva se ili slučajno ili već u uznapredovaloj fazi bolesti, kada respiratorne tegobe i pored dezopstruktivne terapije i antibiotika perzistiraju.

Sistemska, sekundarna amiloidoza polako progredira uz povremene remisije i intermitentno infekcije i simptome drugih organa (5).

Lokalizovana amiloidoza je nešto bolje prognoze, zbog mogućnosti hirurške intervencije.

Difuzna plućna amiloidoza je progredijentna sa infekcijama i poremećajem ventilacije i sa kardiorespiratornom insuficijencijom za nekoliko godina (4).

TERAPIJA

S obzirom da su etiologija i patogeneza nepoznate, terapija je palijativna.

Hiruška interverencija: Kod difuznog traheobronhijalnog oblika laserska dezopstrukturacija i endoskopske resekcije, kod lokalizovanog traheobronhijalnog oblika traheoplastične operacije sa otklanjanjem dela zahvaćenog zida, a kod lokalizovanih solitarnih nodularnih pulmonalnih oblika klinasta resekcija, segmentektomija ili pulmektomija.

Antibiotici, ekspektoransi i bronhodilatatori u slučaju sekundarne infekcije ili pojave drugih simptoma. U slučaju primarne amiloidoze, a cilju smanjivanja ili zaustavljanja produkcije i taloženja amiloida, postoji pokušaji primene kortikosteroida, hemoterapije i interferona.

DISKUSIJA

Amiloidoza, predstavljajući multiorganski poremećaj koji zahvata i pluća (6) predmet je istraživanja mnogih autora, što pokazuju brojni literaturni podaci savremene medicinske literature. Amiloidoza je termin koji označava heterogenu grupu poremećaja koji su udruženi sa taloženjem proteina u abnormalnoj fibrilarnoj formi. Ona može biti nasledna ili stečena, lokalizovana ili sistemska, potencijalno smrtonosna i ponekad slučajno otkrivena (7).

Capizzi S. sa saradnicima prikazuje retrospektivnu studiju pri čemu analizira 17 slučajeva traheobronhijalne amiloidoze (9 žena i 8

muškaraca), kod kojih su najčeći simptomi bili otežano disanje, kašalj i hemoptizije i koji su tretirani laser ili forceps resekcijom, spoljnom radioterapijom i observacijom (8). Aggarwal A. sa saradnicima analizira dva slučaja traheobronhijalne amiloidoze (jedan sa lokalizovanom traheobronhijalnom masom - lokalizovani oblik, a drugi sa difuznim promenama traheobronhijalnog stabla - difuzni oblik) (9) dok Fujimoto T. sa saradnicima prikazuje slučaj multiple nodularne amiloidoze (10).

Sekundarna sistemska amiloidoza je česta komplikacija teških hroničnih infektivnih i inflamatornih stanja (sifilis, tuberkuloza), što ističe i Castellano I. u svom radu prikazujući slučaj pacijentkinje sa plućnom tuberkulozom i nefrotskim sindrom, koji se javlja nešto kasnije, da bi se potom biopsijom bubrega dokazala amiloidoza (11).

Matsutani H. se bavi histološkom i imunohistohemijskom studijom pri čemu analizira amilod u plućima i gastrintestinalnom traktu na 64 uzorka, kod pacijenata starijih od 80 godina (12).

Sigurna dijagnoza amiloidoze respiratornog trakta postavlja se bronhoskopijom sa biopsijama (13) kao i biopsijom pluća. Tako Nogimura H. sa saradnicima iznosi slučaj lokalizovane nodularne plućne amiloidoze, gde je dijagnoza postavljena plućnom resekcijom sa videoasistiranim torakoskopijom, a nakon negativne transbronhijalne i perkutane biopsije, promene u desnom plućnom krilu (14).

U diferencijalno dijagnostičkom postupku amiloidoze moramo misliti pre svega na karcinom bronha, plućne mastastaze, kao i na tuberkuluzu i bronhiketazije, što ističu i Breitenfelder M (15) kao i Srinivas P. (16) u svojim radovima.

Terapija amiloidoze za sada nije etiološka već palijativna. Brojni radovi prikazuju iskustva autora u pogledu primene laser resekcije kod traheobronhijalnih oblika amiloidoze. Madden B. iznosi svoja iskustva sa endobronhijalnom primenom Neodymium (Nd):YAG laser-a kod pacijenata sa lokalizovanom endobronhijalnom amiloidozom (17). Mazzantini D. ističe značaj primene Neodymium-ytrium aluminium garnet (Nd-YAG) lasera u rekanalizaciji bronha kod laringotraheobronhijalne amiloidoze (18). Howard M. prikazuje slučajeve plućne intersticijalne amiloidoze tretirane hemoterapijom, zatim slučajeve endobronhijalne amiloidoze tretirane laser terapijom i slučajeve lokalizovane nodularne plućne amiloidoze, pri čemu uočava da su osobe sa endobronhijalnim oblikom kao i sa lokalizovanim nodularnim oblikom imale bolje preživljavanje od osoba sa sistemskim i intersticijalnim oblikom plućne amiloidoze (19). Kalra S. ističe primenu

zračne radioterapije, prikazujući slučaj pacijentkinje sa difuznim depozitima amiloida u trahebronhijalnom stablu, koja je tretirana zračnom terapijom (20)

ZAKLJUČAK

Amilidoza je oboljenje koje se karakteriše nakupljanjem amiloida, specifičnog glikoproteina, fibrilarne strukture u raznim tkivima i organima. Amilidoza donjih disajnih puteva deli se na traheobronhijalnu (lokализovani ili difuzni oblik) i pulmonarnu ili parenhimatoznu amilidozu (nodularni ili difuzni oblik). Klinička slika, radiološki nalaz i prognoza bolesti zavise od oblika, lokalizacije i proširenosti dok je terapija za sada palijativna.

LITERATURA

1. Anderson WAD, Pathology, The CV Mosby Company, St Louis 1971, Sixth edition, Volume one, 79-82, 1635, 1851-1852.
2. Spencer H, Pathology of the lung, Oxford: New York, Toronto, Pergamon Pres, 1985, Volume 1,2-XIV 594, 595-1176.
3. Robbins SL. Patologische osnove bolesti, Školska knjiga, Zagreb, 1987, III izdanje, sveska I-854, sveska II 858-1716.
4. Pilić I, Aleksić N, Zrilić V, Vujić P. Izolovana amilidoza traheje i bronha, Saopštenja Instituta za tuberkulozu i grudne bolesti, Sremska Kamenica, 1972, (1),20-23.
5. Fishman A. Pulmonary Diseases and Disorders, II edition, New York, St. Lous, San Francisco, Colorado Sprinks, Oklahoma City, Toronto, Mc Graw Hill Book Company, 1988, 953-63.
6. Sharma OP. Unusual systemic disorders associated with interstitial lung disease. University of Southern California School of Medicine, 1200 North State Street, Los Angeles, CA 90033, USA. Curr Opin Pulm Med 2001 Sep; 7(5): 291-4.
7. Doshi A, Rodrigues M, Deshpande R, Udwadia Z. Spontaneous resolution of diffuse alveolar septal amyloidosis. Department of Pulmonary Medicine, PD. Hinduja National Hospital and Medical Research Centre, Mumbai. Indian J Chest Dis Allied Sci 2001 Jul Sep; 43(3): 177-9.
8. Capizzi S, Betancourt E, Prakash U. Tracheobronchial amyloidosis. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minn 55905, USA. Mayo Clin Proc 2000 Nov; 75(11): 1148-52.
9. Aggarwal A, Gupta D, Joshi K, Jindal S. Tracheobronchial amyloidosis: a report of two cases. Department of Pulmonary Medicine, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India. Indian J Chest Dis Allied Sci 2000 Apr-Jun; 42(2): 115-8.
10. Fujimoto T, Hirai T, Yamanaka A, Yanagimoto R. Multiple nodular pulmonary amyloidosis with multiple bullae, Department of Chest Surgery, Fukui Red Cross Hospital, Japan. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2000 Jan; 38(1): 59-62.
11. Castellano I, Gomez-Martino J, Hernandez M, Novillo R, Covarsi A. Remision de sindrome nefrotico por amiloidosis renal secundaria a tuberculosis pulmonar tras tratamiento tuberculostatico. Sección de Nefrología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. Nefrología. 2001 Jan-Feb; 21(1): 88-91.
12. Matsutani H, Hoshii Y, Setoguchi M, Kawano H, Gondo T, Takahashi M, Yokota T, Ishihara T. Vascular amyloid of unknown origin and senile transthyretin amyloid in the lung and gastrointestinal tract of old age: histological and immunohistochemical studies. First Department of Pathology, Yamaguchi University School of Medicine, Kitakyushu, Japan. Pathol Int. 2001 May; 51(5):326-32.
13. Kitamura H, Kobayashi T, Kaneko M, Kusumoto M, Kodama T, Matsuno Y, Niki T. Pulmonary amyloidosis diagnosed by CT-guided transbronchial biopsy: a case report. Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan. Jpn J Clin Oncol 2001 May; 31(5): 209-11.
14. Nogimura H, Ida M, Ohi S, Kita Y, Suzuki K, Kazui T. A case of localized nodular pulmonary amyloidosis diagnosed by video-assisted thoracoscopic surgery, Department of Thoracic Surgery, Haibara General Hospital Kyobu Geka 2000 Sep; 53(10): 887-9.
15. Breitenfelder M, Kusch E, Leichsenring M, Prontnicki A. Pulmonal nodulare Amyloidose imitierung einer multiplen pulmonalen Metastasierung nach Carcinom des Corpus uteri. Klinik für Visceral- und Thoraxchirurgie, St. Vinzenz Hospital, Rheda-Wiedenbrück. Chirurg. 2001 Sep; 72(9): 1062-6.
16. Srinivas P, Liam C, Jayaram G. Localised nodular pulmonary amyloidosis in a patient with sicca syndrome. Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Malaya, 50603, Kuala Lumpur. Med J Malaysia 2000 Sep; 55(3): 385-7.
17. Madden B, Lee M, Paruchuru P. Successful treatment of endobronchial amyloidosis using Nd:YAG laser therapy as an alternative to lobectomy. Dept of Cardiothoracic Surgery, St George's Hospital, Blackshaw Road, London, SW17 0QT, UK Monaldi Arch Chest Dis 2001 Feb; 56(1): 27-9.
18. Mazzantini D, Pazzaglia M, Cagno M, Menconi G, Palla A. Long-term survival in primary amyloidosis of the laryngotracheobronchial tract by treating complications only. Cardiopulmonary Dept, University of Pisa, Italy. Monaldi-Arch-Chest-Dis. 2000 Apr; 55(2): 114-6.
19. Howard M, Ireton J, Daniels F, Langton D, Manolisas N, Fogarty P, McDonald F. Pulmonary presentations of amyloidosis. Department of Respiratory Medicine, Austin Repatriation Medical Centre, Heidelberg, Victoria, Australia Respirology 2001 Mar; 6(1): 61-4.
20. Kalra S, Utz J, Edell E, Foote R. External-beam radiation therapy in the treatment of diffuse tracheobronchial amyloidosis. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minn 55905, USA. Mayo Clin Proc 2001 Aug; 76(8): 853-6.



NEPOVOLJAN TOK SARKOIDOZE KOJA JE DOVELA DO LETALNOG ISHODA

BAD COURSE SARCOIDOSIS WITH A FATAL OUTCOME

Mirna Đurić, Đorđe Považan, Ištvan Klem, Dejan Vučković

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Sarkoidozni granulomi mogu biti prisutni u svim organima i sistemima, ali loš i nepovoljan tok generalizovane sarkoidoze, koja se završava letalno, retko se opisuje. U ovom radu je prikazan slučaj pacijentkinje koja je kao obolela od sarkoidoze tretirana kortikoterapijom, što je dovelo do kliničkog i radiološkog poboljšanja. Međutim, tegobe u vidu otežanog disanja i nadražajnog kašlja, praćene srčanom aritmijom koju pacijentkinja ima desetak godina unazad, ponovo su je javile. I pored primenjene terapije, iznenada i naglo nastupa letalni ishod. Obdukcijom je nađena sarkoidoza limfnih žlezda medijastinuma, pluća, miokarda, jetre, slezine, želuca, a uzrok smrti je dekompenzacija srca uzrokovana granulomatoznim miokarditism.

Ključne reči: generalizovana sarkoidoza, granulomatozni miokarditis, letalni ishod

SUMMARY

Sarcoid granulomas may involve any organ or system, but only few cases of generalized sarcoidosis with a bad course and fatal outcome have been reported. This is a case report of a sarcoid female patient treated by corticosteroids which resulted in a clinical and radiological improvement. However, dyspneic symptoms and irritating cough accompanied by cardiac arrhythmia which she had been suffering from for ten years, reoccurred. Despite the applied treatment, a fatal outcome rapidly and unexpectedly occurred. At autopsy, the patient was presented by sarcoid lymph node involvement of the mediastinum, lungs, myocardium, liver, spleen and stomach. The patient's death was immediately caused by cardiac decompensation induced by granulomatous myocarditis.

Key words: generalized sarcoidosis, granulomatous myocarditis. lethal outcome

Pneumon, 2002/2003; 40:83-86

Ass. mr sci. dr Mirna Đurić, Odeljenje akutnih pneumopatija, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Sarkoidoza je granulomatozno i sistemsko oboljenje nepoznate etiologije i patogeneze, koje najčešće zahvata medijastinalne i periferne limfne

žlezde, pluća, jetru, slezinu, kožu, oči, falange i parotidne žlezde (1). Prema vodećim kliničkim manifestacijama sarkoidoznog procesa, razlikuje se *intratorakalna i ekstratorakalna sarkoidoza*

Sarkoidozom su najčešće zahvaćeni intratorakalni organi, u prvom redu medijastinalne

limfne žlezde i plućni parenhim, a zatim bronh i pleura.

U okviru ekstratorakalne sarkoidoze sarkoidozne lezije su najčešće prisutne u perifernim žlezdama, očima (iridociklitis, keratokonjunktivitis), koži (nodozni eritem, makulopapulozne promene), jetri, slezini, parotidnim i sluznim žlezdama i srcu, pri čemu se mogu javljati brojni poremećaji ritma uz anginozne bolove, a vrlo retko dolazi do iznenadne i nagle smrti pacijenta (2, 3, 4). Sarkoidoza može da zahvati i bubreg, nervni sistem (centralni i periferni), gastrointestinalni trakt, kosti (*ostitis multiplex cystica*), kostnu srž, poprečno prugastu muskulaturu, kao i gornje respiratorne puteve (nazalna sluznica, nazofaringitis, tonzile i dr.) (5).

CILJ RADA

Cilj rada je da prikažemo klinički tok i obduktioni nalaz generalizovane sarkoidoze sa letalnim ishodom, koja se u praksi retko susreće.

PRIKAZ SLUČAJA

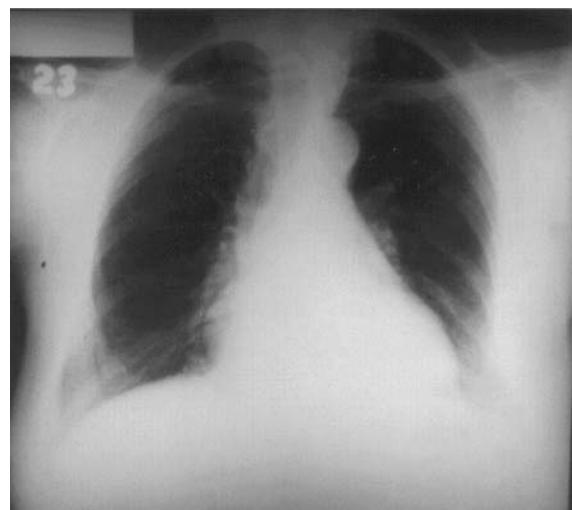
Pacijentkinja stara 78 godina, laborant u penziji, hospitalizovana je 1997. godine u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici.

Sedam godina pred sadašnjem prijem postepeno se javljaju tegobe u vidu brzog zamaranja i malaksalosti. Radiološki nalaz grudnog koša otkriva obostrano uvećane hilarne limfne žlezde, slika 1.



Slika 1. Radiogram grudnog koša

S obzirom na tipičan radiološki nalaz slučaj je shvaćen kao sarkoidoza i pacijentkinja je tri godine tretirana kortikoterapijom, što je dovelo do kliničkog i radiološkog poboljšanja, slika 2.



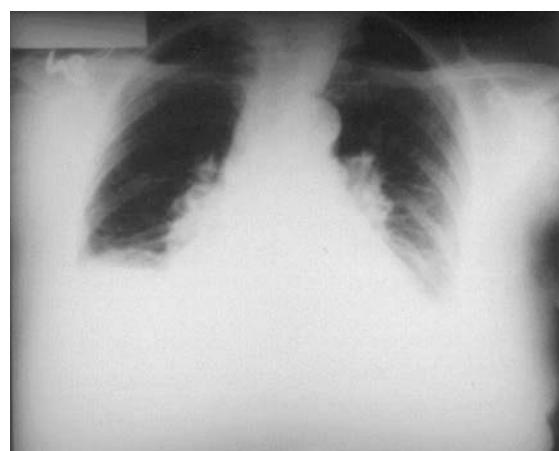
Slika 2. Kontrolni radiogram grudnog koša

Iz medicinske dokumentacije saznaje se da je pacijentkinja deset godina unazad lečena od srčane aritmije i slabosti srca, te je pod stalnom terapijom i kontrolom kardiologa.

Pri sadašnjem prijemu pacijentkinja je svesna, orjentisana, pokretna, afebrilna, eupnoična u miru, normotenzivna, sa lako izraženim pretibijalnim edemima.

Anamnistički saznajemo da se prethodnih godinu dana brže zamara, otežano diše pri naporu, uz povremeni suvi kašalj. Navedene tegobe su bile intenzivne 30 dana unazad, te je na poslednjoj kardiološkoj kontroli sa datom terapijom upućena pulmologu.

Na radiogramu grudnog koša uočavaju se zasenčenja tipa pleuralnih izliva obostrano više desno, uz uvećanu srčanu siluetu sa uvećanim hilusima i izraženom bronhovaskularnom šarom obostrano u plućnom parenhimu. Radiološki nalaz pri sadašnjem prijemu pokazuje pogoršanje u odnosu na ranije radiograme grudnog koša, slika 3.



Slika 3. Radiogram grudnog koša pri sadašnjem prijemu-1997.

Plućna funkcija pokazuje restriktivni poremećaj ventilacije ($VC=1,371 \text{ l}=55\%$, $FEV_1=1,16 \text{ l}=59\%$) a gasna analiza arterijske krvi ukazuje na parcijalnu respiratornu insuficijenciju ($\text{PaO}_2=8,00 \text{kPa}$, $\text{PaCO}_2=4,64 \text{kPa}$, $\text{SaO}_2=92,3\%$, $\text{pH}=7,46$).

Sedimentacija je ubrzana (22/55), dok su standarne laboratorijske analize u granicama referentnih vrednosti. Na elektrokardiogramu uočena je tahiariitmija.

Pleuralnom punkcijom dobijen je svetložućkast izliv, koji citološki odgovara limfocitno makrofagnom tipu izliva, a biohemski transudatu.

Primenjena je kardiološka terapija bazirana na antiaritmima, diureticima, koronarnim vazodilatatorima, što je dovelo do kratkotrajnog subjektivnog poboljšanja, ali već nakon nekoliko sati došlo je do iznenadnog letalnog ishoda.

Obdupcioni nalaz je pokazao sledeće:

U grudnom košu mediastinalni limfnii čvorovi su u znatnoj meri uvećani, veličine od $2x2x2$ do $7x5x5 \text{ cm}$, glatke kapsule, osrednje čvrstine, na preseku su sivkasti i sjajni. Histološki i unutar limfnih čvorova nalaze se sliveni granulomi sagrađeni od epiteloidnih ćelija, džinovskih više jedarnih ćelija, tipa *Langhans*, kao i od srednje gustih nakupina limfocita. Unutar granuloma nema nekroze. Postavljena je dijagnoza: *Sarcoidosis lymphonodorum mediastini*.

Parijetalna i viscerala pleura su obostrano fokalno srasle trakastim vezivno tkivnim priraslicama. U desnoj pleuralnoj šupljini nalazi se 800, a u levoj 400 ml bistre žućkaste tečnosti. Oba plućna krila su voluminozna i krpaste konzistencije. Bronhije su lako sužene, difuzno zadebljalog zida, sluznice sivkaste i zrnastog izgleda. Pluća su na preseku sivkasto crvenasta, difuzno povećane vazdušnosti prisustvom šupljinica promera do 0,2 cm. U gornjem režnju desnog plućnog krila nalaze se beličasti, grozdasto raspoređeni čvorici koji mestimično trakasto i mrežasto konfluiraju, promera do 0,2 cm, a rasprostiru se od hilusa do same pleure. Intrapulmonalni limfnii čvorovi oba plućna krila su uvećani, promera do $5x2,5x2,5 \text{ cm}$, a na preseku su čvršći, sivobeličasti i sjajni. U isećcima iz gornjeg režnja desnog pluća alveolarna struktura je žarišno ukinuta zbog prisustva granuloma, opisanih histoloških karakteristika. Granulomi su smešteni u alveolarnim septama, u alveolarnim prostortima, peribronhijalno, kao i između sluznih žlezda i unutar lamine proprije sluznice bronha. U ostalim delovima pluća nalaze se znaci centrolobularnog emfizema. Postavljene su dijagnoze: *Sarcoidosis lobi superioris pulmonis dextri. Adhaesiones pleurales fibrosae filamentosae bilaterales. Hydrothorax bilateralis. Emphysema pulmonum*.

Aorta je difuzno umereno zadebljalog zida zbog prisustva žućkastih ateromatoznih ploča ulcerisane površine. Srce je u lakoj meri uvećano. Perikard i epikard su glatki. Sve četiri šupljine su blago dilatirane. Srčani mišić je difuzno čvršće konzistencije, jače izraženog vlaknastog crteža, mrkosivocrvenkast. Listići sva četiri zalistka su ubočajene debljine, sivkasti i glatki, slobodnih ivica. Fibrozni prsten mitralnog zalistka je difuzno u lakoj meri kalcifikovan. Koronarne arterije su fokalno u srednjoj meri suženog lumena (do 50%), uz prisustvo žućkastih ateromatoznih ploča. Srčane mišićne ćelije su ili umereno zadebljale, ili istanjene i izdužene s centralno smeštenim, nešto krupnjim normohromnim pravilnim i ovalnim jedrima. Intersticijum je u lakoj meri proširen prisustvom umnoženog vezivnog tkiva po tipu perivaskularne i perifascikularne fibroze. Unutar intersticijuma se nalaze retka pojedinačna područja s fokalnim srednje gustim nakupinama limfocita koji se nalaze u bliskom kontaktu sa srčanim mišićnim ćelijama, ili se nalaze retki pojedinačni granulomi sagrađeni od epiteloidnih ćelija, pojedinačnih ćelija tipa *Langhans*, kao i manjih nakupina limfocita. Unutar ovih granuloma nema nekroze. Postavljene su dijagnoze: *Sarcoidosis myocardii. Atherosclerosis generalisata gradus majoris. Calcificationes annuli fibrosi ostii venosi sinistri. Fibrosis interstitialias myocardii ventriculi sinistri cordis. Hypertrophia et dilatatio myocardii cordis totius*.

Jetra je obične veličine, napete, glatke kapsule, zaobljenih ivica. Na preseku je jače prokrvljena. Subkapsularno se nalaze brojni beličasti čvorici promera do 0,2 cm. U portnim prostorima i parenhimu jetre nalaze se opisani granulomi i znaci hroničnog zastoja. Postavljene su dijagnoze: *Sarcoidosis hepatis, Hyperemia chronica hepatis*.

Slezina je u srednjoj meri uvećana, mestimično pupčasto uvučene kapsule, čvrste konzistencije. Na preseku parenhim je prožet mnoštvom sivoružičastih sjajnih i jasno ograničenih čvorova promera do 1,5 cm koji su histološko izgrađeni od opisanih granuloma. Postavljena je dijagnoza: *Sarcoidosis lienis*.

Bubrezi su obične veličine difuzno umereno neravne površine zbog prisustva tačkastih uvlačenja beličastog dna. Na donjem polu levog bubrega nalazi se retencionna cista promera 8 cm. Na preseku desnog bubrega nalaze se 4 kupasta žućkasta područja nekroze s hemoragijskim rubom, promera do 1 cm. Postavljene su dijagnoze: *Nephrosclerosis arterio et arteriolosclerotica. Infarctus anaemicus cum margo haemorrhagio recentis (NoIV) renis dextri. Cysta retentionis permagna renis sinistri*.

Pojedinačni granulomi istih karakteristika nalaze se unutar sluznice želuca. Postavljena je dijagnoza: *Sarcoidosis mucosae ventriculi*.

Isečci tkiva mozga, kože, pankreasa, štitne žlezde, hipofize, jezika, tankog creva, uterusa i bubrega su bez granulomatozne upale, prisutni su znaci pasivne hiperemije.

Dakle, na obdukciji je nađena **generalizovana sarkidoza** (limfnih žlezda medijastinuima, sarkidoza pluća, srčanog mišića, jetre, slezine, želuca), kao i obostrani hidrotoraks, obostrane pleuralne priraslice, plućni emfizem, generalizovana ateroskleroza, fibroza miokarda leve komore, hipertrofija i dilatacija srca, hronična hiperemija jetre, nefroskleroza, cista levog bubrega. Osnovna bolest u konkretnom slučaju je generalizovana sarkidoza, a uzrok smrti je dekompenzacija srca uzrokovana granulomatoznim miokarditišom (*sarcoidosis myocardii*).

ZAKLJUČAK

Sarkidoza je granulomatozna, sistemska bolest nepoznate etiologije i patogeneze, koja najčešće zahvata medijastinalne i periferne limfne žlezde, pluća, jetru, slezinu, kožu, oči, falange i parotidne žlezde. Sarkoidozne lezije mogu biti prisutne u svim sistemima i organima, ali i pored proširenosti bolesti loš tok generalizovane sarkidoze koja vodi letalnom ishodu ipak se retko javlja. To nas navodi na zaključak da i pored odsustva simptoma od strane pojedinih organa, moramo biti oprezni i uvek misliti na podmukli i nepovoljni tok ovog granulomatoznog oboljenja.

LITERATURA

1. James G, Zumla A. The Granulomatous Disorders. I ed Cambridge University Press, 1999; 299-319;409-18.
2. Harris M, Guarino R. Cardiac sarcoidosis: a new approach to treatment. Cardiovascular surgery 1994; 2: 420-22.
3. Sharma P, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial Sarcoidosis. Chest, 1993, 103:253-258.
4. Shammas R, Movaheda A. Sarcoidosis of the Heart Clin Cardiol 1993; 16: 462-472.
5. Đurić B. Sarcoidosis, Novi Sad, Sremska Kamenica, Institut za grudne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica, 1975, 13-239.



ADULTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM -PRIKAZ SLUČAJA-

ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME- CASE REPORT

Grozdana Pejović, Slavica Golubović, Milan Radović, Zoran Stamenković

Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Niš

SAŽETAK

Akutni respiratorni distres sindrom odraslih (ARDS) je specifičan oblik akutnog plućnog oštećenja, nastao pod dejstvom različitih uzroka, koji se patoloski karakteriše difuznim oštećenjem alveola, a patofiziološki slomom funkcije alveolokapilarne membrane, što rezultuje razvojem proteininskog edema pluća i hipoksemijom. Karakteriše se pojavom infiltrata na radiografiji pluća, prividno očuvanom plućnom funkcijom, naglim smanjenjem plućne rastegljivosti i povećenom rastegljivošću plućnih kapilara. Etiološki, u osnovi ovog oštećenja najčešće je sepsa, trauma i toksini. Kliničke karakteristike su: progresivna respiratorna insuficijencija, refraktarnost na kiseoničnu terapiju, razvoj plućne fibroze. Prikaz slučaja: Bolesnik P. S. star 38 godina, autolakirer i prodavac goriva. Primljen u kliniku bled, dispnoičan, tahipnoičan i visoko febrilan. Radiološki, na plućima masivne infiltrativne promene obostrano, uz izrazito smanjenje plućne transparencije. Gasne analize: Akutna hipoksemična respiratorna insuficijencija. Dat kiseonik u visokim dozama, kortikosteroidi, antibiotici. Stanje bolesnika se ubrzo popravilo. Ozdravljenje se manifestovalo povlačenjem subjektivnih tegoba, potpunom radiološkom regresijom promena na plućima i povećanjem i sanacijom vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krv. Na ARDS odraslih treba uvek posumnjati kod masivnih plućnih infiltrata, praćenih teškom hipoksemijom koja je refraktarna na kiseoničnu terapiju, uz relativno očuvano stanje kardiovaskularnog sistema.

Ključne reči: ARDS, hipoksemija, edem pluća

SUMMARY

Adult respiratory distress syndrome(ARDS), is a specific form of the acute lung injury, arising from many causes. It is pathologically manifested with a diffuse alveolar damage and a functional breakdown of alveolar-capillary membrane, resulting in protein pulmonary edema and hypoxemia. Chest radiography shows massive pulmonary infiltrations with relatively preserved respiratory function, fast decreasing pulmonary compliance and increased flexibility of pulmonary capillars. The most common etiological cause is sepsis, trauma and various toxins. Clinical manifestations: progressive respiratory failure, refraction to oxygen therapy, pulmonary fibrosis. Case report: Patient P. S., 38 years old, a car lacquerer and petrol salesman, was admitted to the clinic pale, dyspneic, tachypneic and highly febrile. Chest radiography showed massive pulmonary infiltrations with reduced transparency. Gas analysis revealed an acute respiratory failure with severe hypoxemia. The patient was treated with oxygen, corticosteroids and antibiotics and soon he achieved a clinical and radiological regression with an increasing oxygen

level in the arterial blood. ARDS should always be suspected in patients radiologically presented by massive pulmonary infiltrations and severe hypoxemia refractory to oxygen therapy with a relatively preserved condition of the cardiovascular system.

Key words: ARDS, hypoxemia, pulmonary edema

Pneumon, 2002/2003; 40:87-92

Dr Grozdana Pejović, Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu-Knez Selo, Klinički Centar Niš,
Republika Srbija, Niš

UVOD

Akutni respiratorni distres sindrom odraslih (ARDS) je specifičan oblik akutnog plućnog oštećenja, nastao pod dejstvom različitih uzroka, koji se patološki karakteriše difuznim oštećenjem alveola, a patofiziološki slomom funkcije alveolokapilarne membrane, što rezultuje razvojem proteinskog edema pluća i hipoksemijom (1). ARDS je prvi put opisan u toku Drugog svetskog rata, i od tada je opisivan pod različitim nazivima, a 1967. godine Ashbaugh i Petty su predložili naziv "Adult Respiratory Distress Syndrome" koji je usvojen 1971. godine (2).

Tačni podaci o učestalosti ARDS-a ne postoje. Prema dosadašnjim podacima, oko 5% bolesnika sa različitim faktorima rizika razvija ovaj sindrom. Od ARDS-a oboleva oko 38% bolesnika sa septičnim sindromom, 36% posle aspiracije gastričnog sadržaja, 8% bolesnika sa multipnim frakturama i oko 2% posle koronarnog by-pass-a ili opekoktina (2).

Faktori rizika koji mogu usloviti razvoj ARDS-a su mnogobrojni, i mogu se podeliti u dve grupe:

- respiratori (direktni): aspiracija gastričnog sadržaja, inhalacija toksičnih gasova, difuzna pneumonija, intoksikacija kiseonikom, i
- nerespiratori (indirektni): sepsa, venska vazdušna embolija, šok, DIK, lekovi, trauma (3).

Difuzno oštećenje alveola, kao osnovni patoanatomski supstrat ARDS-a, ogleda se morfološkim promenama koje prolaze kroz tri faze:

1. eksudativnu fazu
2. proliferativnu fazu
3. fazu fibrose

Sa patofiziološkog aspekta, ARDS se danas posmatra kao plućna manifestacija multiple organske insuficijencije, o čemu svedoče oštećenja drugih organa i sistema prisutna u ARDS-u (tabela 1.), pri čemu su promene na plućima prva i dominantna manifestacija bolesti i često uzrok smrti (2,4).

Tabela 1. Učestalost oštećenja drugih organa kod ARDS-a; (Bošnjak-Petrović V., Akutna stanja u pulmologiji 1995, 62).

Hepatična i gastrointestinalna	12 - 95%
Moždana	7 - 30%
Bubrežna	40 - 55%
Srčana	10 - 23%

Mehanizam jedinstvenog odgovora pluća na različite štetne nokse do sada nije u potpunosti razjašnjen, ali se zna da u osnovi стоји nekontrolisana inflamacijska reakcija, koja uzrokuje difuzno oštećenje alveolo-kapilarne membrane, njenu povećanu permeabilnost, nakupljanje edemske tečnosti u intersticijumu i alveolama sa proteinskim sadržajem istovetnim kao u plazmi. Naime, radi se o formi plućnog edema koji se od kardiogenog edema pluća razlikuje po tome što hidrostatski pritisak u plućnim kapilarima nije povišen. Povećana permeabilnost alveolo-kapilarne membrane nastaje kao posledica njenog direktnog hemijskog oštećenja u slučaju inhalacije toksičnih gasova, ili aspiracije kiselina, ili indirektno putem agregacije i aktivacije uboljšenih krvnih elemenata nataloženih uz zid krvnih kapilara, i razvoja inflamacijske reakcije, pri čemu inicijalni stimulus koji aktivira celije inflamacije još uvek nije dovoljno poznat (2, 5).

U procesu inflamacije primarnu ulogu imaju polimorfonuklearni leukociti i makrofazi koji adherišu na površinu endotela, nakon čega nastaje "respiratorna eksplozija" koja uzrokuje oksidativni stres i oslobođanje medijatora zapaljenja kao što su: leukotrieni, tromboksani, prostaglandini, slobodni kiseonički radikali, proteolitički enzimi, katjonski proteini, faktori rasta i citokini. Makrofazi u alveolama takođe oslobođaju oksidante, citokine, brojne degradacione enzime i peptide koji direktno oštećuju alveolo-kapilarnu membranu i uzrokuju oslobođanje lizozomalnih enzima iz leukocita. Istovremeno dolazi do agregacije trombocita, aktivacije sistema komplementa i kalikreinskog sistema (2, 5, 6, 7). Poseban značaj ima visokomolekularni fibrinogen. Kondenzacijom i denaturacijom proteina,

uglavnom prelaskom fibrinogena u fibrin postojanje predstavlja sličnost sa neonatalnim respiratornim distres sindromom (8). Fibrinolitički mehanizmi koji bi normalno čistili alveole su inhibirani, što omogućava hijalinim membranama da budu matriks za buducu fibrinogenezu. Kolaps alveola nastaje sekundarno, kao posledica organizacije alveolarnog edema i poremećene produkциje surfaktanta usled ostećenja granuliranih pneumocita (5).

Kao posledica navedenih promena na alveolo-kapilarnoj membrani, u alveolama i kapilarima dolazi do značajnog pada funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC), gubitka elastičnosti plućnog parenhima sa kolapsom malih disajnih puteva, remeti se odnos ventilacija-perfuzija i povećava se alveolo-arterijski gradijent za kiseonik sa efektom šanta. Difuzuja kiseonika kroz alveolo-kapilarnu membranu je značajno smanjena. U arterijskoj krvi se posledično javlja hipoksemija sa hipokapnjom. U kasnijem toku, kada se ventilacija mrtvog prostora u plućima poveća na 60% i više od ukupne ventilacije pluća, hipoksemija se pogoršava i pojavljuje se hiperkapnija. Kompilijansa je smanjena, disajni rad je povećan.

Klinička slika se razvija nakon latentnog perioda u trajanju od nekoliko sati, a nekada i dana. Dominantni simptom bolesti je tahipneja, praćena dispnejom. Nekad su prisutni i suv kašalj, retrosternalni bol i uznemirenost. Fizikalni nalaz na plućima je najčešće normalan ili se čuju retki kasno-inspirijumski pukoti (2, 4, 5). Ako bolest dalje progredira, dolazi do razvoja teške respiratorne insuficijencije sa veoma izraženom hipoksemijom, hiperkapnjom, respiratornom acidozom, i znacima insuficijencije desnog srca. Sa progresijom bolesti mogu se javiti i različiti poremećaji ritma srca sa sistemskom hipotenzijom, centralna hipertermija i drugi simptomi i znaci koji ukazuju na razvoj multiorganske insuficijencije (2, 3, 8).

Elementi važni za postavljanje dijagnoze ARDS-a su sledeći:

- prepoznavanje faktora rizika i njihovo dalje praćenje;
- klinički simptomi i znaci: tahipneja (više od 20 respiracija u minutu) i dispneja, sa progresijom cijanoze centralnog tipa;
- fizikalni nalaz na plućima;
- rendgenološki nalaz: prvi 12-24 sata rendgenološki nalaz je u granicama normale, ili se registruju znaci intersticijskog edema pluća (pojava Kerley B linija). Sledecih dana (1-5. dan) nastaje alveolarni edem pluća sa mrljastim, obostranim, nejasno ograničenim senkama, prvo u centralnim delovima a zatim periferno. U daljem toku bolesti mrljaste senke se stapaju u veća

objašnjava se nastanak hijalinih membrana, čije ognjišta kroz koja se nazire vazdušni bronhogram. U prvih pet dana rendgenološki nalaz se menja iz dana u dan, ali u većine bolesnika veličina srčane senke ostaje nepromenjen. Ukoliko bolesnik preživi, znaci alveolarnog edema se povlače, ali zaostaje intersticijska mreža kao znak irreverzibilnih plućnih promena - intersticijska fibroza pluća (8, 9, 10).

- funkcijeske promene:

- parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi $\text{PaO}_2 < 6,6 \text{ KPa}$ (50 mm Hg) pri koncentraciji kiseonika u udahnutom vazduhu $\text{Fi O}_2 > 60\%$
- ukupna respiratorna komplijansa $< 40 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$
- frakcija šanta $> 20\%$ (2,4),

- uvodjenjem plućnog arterijskog katetera

(Swan-Ganz-ov kateter) omogućava se hemodinamski monitoring, izmedju ostalog i merenje plućnog kapilarnog pritiska (PCWQ) čija vrednost ispod 18 mmHg govori u prilog razvoja nekardiogenog edema pluća.

Novija istraživanja ukazuju i na dobru korelaciju nalaza kompjuterizovane tomografije (CT) na plućima sa patološkim promenama na alveolo-kapilarnoj membrani, međutim klasična radiografija pluća se pokazala metodom izbora pri postavljanju dijagnoze u odnosu na CT (10, 11).

Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir svi oblici edema pluća (pre svega kardiogeni edem pluća), akutna respiracijska insuficijencija druge etiologije, masivni plućni infiltrati druge etiologije (2).

Terapijski pristup je kompleksan i sastoji se od:

1. potporne terapije;
2. definitivne, odnosno antiinflamacijske terapije;
3. terapije uzročnih faktora (2, 12).

Potpornu terapiju čine:

- oksigenoterapija, mehanička ventilacija i pozitivan endekspiratorični pritisak (PEEP),
- terapijske mere usmerene ka održavanju zadovoljavajućeg hemodinamskog statusa organizma i
- nova farmakološka sredstva (almitrin, azot-oksid, surfactant, bronhodilatatori) (2).

Kad je u pitanju antiinflamacijska terapija, u prvoj liniji ovde se nalaze kortikosteroidi. Pitanje njihove primene je još uvek otvoreno. Ranije je preovladavao stav da ih treba davati u visokim dozama i to vrlo rano. Jedan od najčešće primenjivanih kortikosteroida bio je metilprednizolon koji je prema jednim autorima ordiniran u dozi od 30 mg/kg , dok su drugi

preporučivali dozu od 1000 mg tri uzastopna dana (tzv. pulsna terapija) (4). Prema novijim saznanjima, čiju validnost nadalje treba potvrditi, kortikosteroidi primenjivani intravenski u manjim dozama mogu dati pozitivne rezultate ako se primene kasnije u toku lečenja, tj. kod bolesnika u fibroproliferativnoj fazi bolesti (obično od 3.-10. dana bolesti) u cilju prevencije i lečenja fiboze pluća (12).

Najčešće komplikacije ARDS-a su: sekundarne infekcije, sepsa, bronhospazm (kod dugotrajne intubacije), pneumotoraks, pneumomedijastinum, diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK) (2).

Prognoza je nepovoljna, smrtnost se kreće između 50% do 60%, a ako je uzrok bila sepsa i do 90%. Prosečno preživljavanje je 2 nedelje (2, 3, 5). Međutim, ako je tok povoljan, za 4-6 meseci se postiže potpuni oporavak ili ostaju fibrozne sekvele u plućima (5).

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnik P. S. star 38 godina primljen na kliniku po uputu nadležne zdravstvene službe sa dijagnozom: Bronchopneumonia lat. dex., a zbog povišene telesne temperature (do 40°C), gušenja, suvog kašla, bolova iza grudne kosti, noćnog znojenja, gubitka apetita, opšte slabosti i malaksalosti.

Bolest je počela sedam dana pred prijem u vidu suvog nadražajnog kašla, na koji se nadovezuje povišena telesna temperatura i do 40°C, koja se na antipiretike smanjivala do 38°C, praćena jezom, drhtavicom i profuznim znojenjem. Pri ležanju na ravnom i u jutarnjim satima pacijent je dobijao jake napade gušenja sa sviranjem u grudima, a pri kašlu i najmanjem fizičkom naporu javljali su se difuzni bolovi u grudnom košu. Tretiran 4 dana preko nadležne zdravstvene službe injekcijama Penicillin-a i Urbason-a (40mg na dan), ali bez efekta. Načinjena je radiografija pluća, nakon čega je upućen u kliniku na dalji tretman. Negira ranije teže bolesti, pušač je 1/25, po zanimanju autolakirer i prodavac goriva.

Pri prijemu bolesnik svestan, orijentisan, febrilan (39,9°C), dispnoičan, pokretan, srednje razvijene osteomuskularne gradje, slabije uhranjen, bledo žute boje kože i vidljivih sluzokoža, adinamičan, odavao utisak teškog bolesnika. Glava i vrat: sklere i konjuktive subikterične. Jezik suv, obložen beličastim naslagama. Grudni koš: cilindričan, simetričan, respiratorno slabije pokretan obostrano. Pulmo: perkusijom desno bazalno skraćen plućni zvuk, nad ostalim delovima pluća sonoran plućni zvuk. Auskultacijom nad levim hemitoraksom i desno aksilarno pooštreni

disajni šum. Desno paraskapularno lako oslabljen disajni šum, bazalno retki rano inspirijumski pukoti, disajni šum. Cor: akcija srca ritmična, tonovi jasni bez šumova. TA-19/11kPa. Abdomen: u ravni grudnog koša, palpatorno mek i lako bolno osetljiv ispod desnog rebarnog luka i u epigastrijumu. Jetra se palpira na ivici rebarnog luka. Slezina u fiziološkim granicama. Bubrežna sukusija obostrano negativna. Extremiteti: bez otoka, deformiteta i varikoziteta.

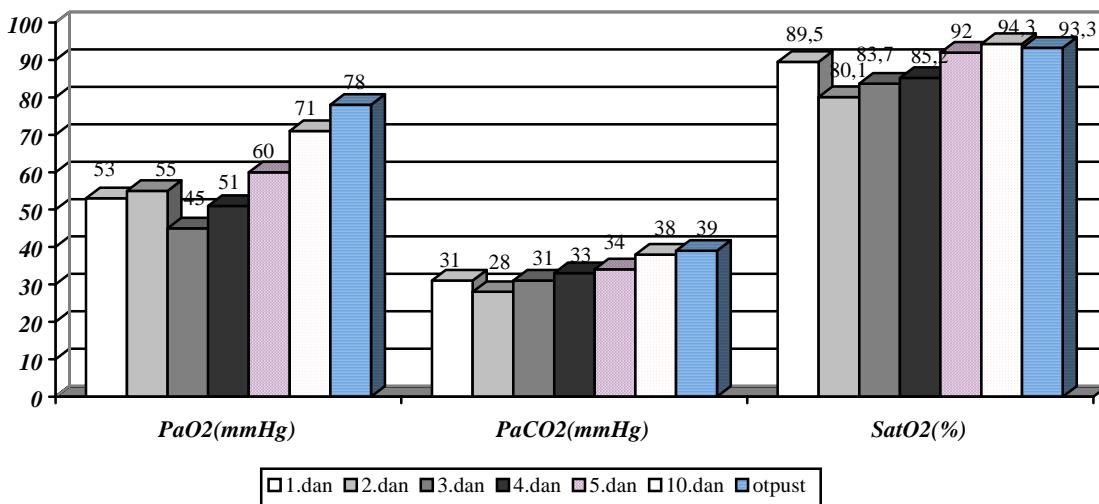
Radiografija pluća: Na radiografiji pluća u postero-anteriornoj (PA) projekciji pri prijemu u srednjem radiološkom polju desno infiltrativna homogena trouglasta senka sa vrhom ka hilusu, u srednjem radiološkom polju levo relativno nehomogena trouglasta senka, manjeg intenziteta u odnosu na senku desno. U donjim radiološkim poljima obostrano sitnomrljaste delom confluentne promene koje smanjuju plućnu transparenciju. Na PA radiografiji pluća pri otpustu registruje se potpuna regresija trouglastih senki i znatna regresija opisanih promena obostrano bazalno.

Laboratorijske analize: SE 86/117, pri otpustu 19/37. Krvna slika: Le 5,3 i 6,8g/l; Er 4,74T/L; Hgb 13,3g/L; Biohemiske analize seruma: bilirubin direktni 23,3µmol/L i Ø; ukupni 81,9µmol/L i 19,6µmol/L; ukupni proteini 77; urea 8,1mmol/L i 6,2 mmol/L; kreatinin 167µmol/L i 145µmol/L; AST 86,0µkat/L i 36; ALT 83,0 i 42; Iz sputuma izolovana normalna flora, u ponovljenom Candida u masi. Sputum na BK direktnom mikroskopijom i homogenizacijom Ø. Hemokultura: sterilna.

Proba vezivanja komplementa sa antigenom: negativna na sledeće virus: Influenca A, Influenca B, adeno virusi, Herpes simplex virus, Mycoplasma pneumoniae, Respiratori sincicijalni virus, Cytomegalovirus.

Ispitivanje plućne funkcije: Spirometrija: U toku hospitalizacije: lak restriktivni poremećaj ventilacije. Pri otpustu: ventilacija pluća očuvana, nema znakova za opstrukciju disjanih puteva.

Gasne analize: Vrednosti gasnih analiza prikazane su u grafikonu 1.

Grafikon 1. Kretanje vrednosti PaO_2 , PaCO_2 i SatO_2 u toku hospitalizacije

pH arterijske krvi: 7,443/7,457/7,450 i pri otpustu 7,421.

EHO abdomena: jetra bez promene u obliku, veličini i ehostrukturi. Registruje se dilatacija glavnog stabla v. portae (20mm). Žučna kesa bez kalkulusa. Pankreas, slezina i bubrezi bez promena. Pri otpustu: nalaz identičan prethodnom.

Konsultacija kardiologa: EKG: Sinusni ritam, f-75/min., QRS 0,11 u D III, AVF λ talas. Denivelacija ST segmenta u D III, avF V5 i V6, elevacija ST u avR. Miokarditis u akutizaciji.

Th: terapija osnovnog obolenja. Pri otpustu: stanje znatno bolje, EKG: sinusni ritam, f-75/min, bez elektropatoloških promena.

Tokom hospitalizacije bolesnik tretiran intenzivnom antibiotskom terapijom (gentamycin, ceftriaxon, klinadmycin, vankomycin, metronidazol, erithromycin), kortikosteroidnom terapijom (dexamethason 8mg. na dan 3 dana, potom metilprednizolon 80mg na dan narednih 14 dana), antimikoticima (nystatin), intenzivnom kiseoničnom terapijom sa protokom i do 3 lit/minut, uz ostalu simptomatsku i rehidracionu terapiju. Petog dana od prijema bolesnik subjektivno bolji, afebrilan, sa znatno poboljšanim vrednostima PaO_2 , PaCO_2 i SatO_2 . U daljem toku hospitalizacije kontrolne radiografije pluća, gasne analize i acidobazni status, biohumoralni sindrom, kao i analize krvi uz dopunske kontrolne pregledе ukazuju na progresivni oporavak bolesnika, koji se kao izrazito poboljšan otpušta sa bolničkog lečenja nakon 21. dana hospitalizacije.

ZAKLJUČAK

Na akutni respiratorni distres sindrom odraslih (ARDS), treba uvek posumnjati kod bolesnika sa masivnim plućnim infiltracijama na radiogramu grudnog koša, teškom hipoksemijom koja je refraktrana na kiseoničnu terapiju i u visokim protocima, uz relativno dobro očuvane parametre stanja kardiovaskularnog sistema. Klinička slika i tok bolesti, radiografija grudnog koša i određivanje vrednosti respiracijskih gasova u arterijskoj krvi ostaju i dalje osnovna dijagnostička sredstva u otkrivanju i praćenju ovog i dalje nedovoljno proučenog entiteta.

LITERATURA

- Schuster DP. What is acute lung injury? What is ARDS?, Chest 1995;107:1721-26.
- Mitić-Milikić M. Farmakoterapija respiratornog distresa sindroma odraslih, U: Farmakoterapija u pulmologiji, Eds Varagić V, Stevanović M, II prerađeno i dopunjeno izdanje, Elit Medica, Beograd 1998:424-33.
- Popovac D. Akutni respiratorni distres sindrom kod odraslih, U: Bolesti pluća, V dopunjeno i prerađeno izdanje, Data status, Beograd 1999:495-98.
- Vukčević M. Respiratorni distres sindrom odraslih (ARDS), U: Akutna stanja u pulmologiji, Eds. Bošnjak-Petrović V. Savremena administracija DD, Beograd 1995:60-66.
- Roland H, Ingram JR. Adult respiratory distress syndrome, U: Harisons Principles of Internal Medicine, Eds. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, 13-th ed McGraw Hill, New York 1994:1240-43.

6. Mark JDG, Timothy WE. Adult Respiratory Distress Syndrome, U: Respiratory Medicine, Eds Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ, II-nd edition, WB Saunders Company LTD, London 1995;1:605-25.
7. Raymond K, Braun J, Martin M, Shmudlach T, Brandes M, Korth D, et al, Pulmonary cytokine release, neutrophil activation and capillary leakage in patients predispose for ARDS, Eur. Respir. J 2000;16, supp. 31:507.
8. Goldner B, Rendgenologija respiratornog sistema, U: Radiologija, Medicinska knjiga, Beograd, 1997.
9. Reed CJ. Pulmonary edema-ARDS, U: Chest radiology Plain Film Patterns and Differential Diagnosis, 3-rd ed., Mosby Year book, St. Louis 1991;216.
10. Nikolić S, Marković B, Todorović K. Rendgen dijagnostika respiratornog distres sindroma, Radiol Arch Srb (RAS) 1992;1:67-83.
11. Ichikado K, Gushima Y, Suga M, Iyonaga K, Yamamoto T, Ando M. The significance of CT value in ARDS: corelation between CT values and pathologic findings and histologic densities of diffuse alveolar damage, Eur Respir J 2000;16, supp. 31:507-8.
12. Hudson LD. New therapies for ARDS, Chest 1995;108:79-91.



HEMANGIOPERICITOM

HEMANGIOPERICYTOMA

J. Vučićević Trobok, M. Trifković, B. Bogdanov, B. Perin, Ž. Eri, B. Baroš

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Maligni hemangiopericitom je sinovijalni tumor koji pripada grupi sarkoma, a patohistološki teško ga je odvojiti od benignog hemangiopericitoma. Hemangiopericitom se patohistološki definiše kao tumor sa konzistentnom šarom, koja se proteže kroz celu strukturu tumora, sa retikulinom koji okružuje individualne ćelije i negativan je na markere mišića, ovojnica nerava i epitelijelne markere, ali je pozitivan na CD34. Mnogi autori su pokušali da povežu neke vrste maligniteta, te se u literaturi hemangiopericitom ubraja u takozvani LF sindrom (Li and Fraumeni, 1982.), ili porodični sarkom sindrom Različita su mišljenja po pitanju nasleđa ove vrste tumora. Ovaj tumor je rezistentan na citostatsku i radio terapiju pa se, za sada, u njegovom lečenju primenjuju hirurška i imuno terapija. U budućnosti naučnici veliku nadu polažu u gensku terapiju, koja je trenutno moguća samo u eksperimentalnim uslovima. U ovom radu prikazaćemo bolesnicu staru 22. godine, kojoj je pre dve godine operisan tumor na desnoj butini. Patohistološkim pregledom odstranjenog tumora dijagnostikovan je hemangiom. U Institut je primljena zbog promena u plućima osamnaest meseci kasnije. Transtorakalnom punkcijom promene u plućima levo i citološkom analizom materijala, a potom i operativnim tretmanom potvrđen je metastatski hemangiopericitom. Odstranjena je metastaza u plućima desno, a zatim i promena na drugoj nozi. Ispitivanjem genskog materijala dokazano da bolesnica ima defekt na p53 genu koji je nasledila od majke.

Ključne reči: hemangiopericitom, sarkom, imunoterapija

SUMMARY

Malignant hemangiopericytoma is a synovial tumor of the class of sarcoma tumors and it is histologically hardly differentiated from benign hemangiopericytoma (HPC). Hemangiopericytoma is defined as a tumor with a consistent HPC pattern found throughout the entire tumor structure, with reticulin surrounding individual cells. It exhibits a negative reaction to muscle markers, nerve membrane and epithelial markers, but a positive one to CD34. Many authors have attempted at establishing a correlation between certain malignancy types, so in the literature HPC has been included into the so called LF syndrome (Li and Fraumeni, 1982), or a familial sarcoma syndrome. There are diverse opinions about the genetic material and the frequency of p53 gene mutations in the disease. This tumor is resistant to both chemo and radio treatment. Therefore its treatment at present includes a surgery and immunotherapy. In the future much is expected from the genetic therapy, which is now only experimentally applied. The paper is a case report of a 22-year-old female patient who had the right

thigh tumor removed two years ago. The histologic analysis of the tumor resection sample established the diagnosis of hemangioma. Eighteen months after the surgery the patient was admitted to the Institute for Pulmonary Disease in Sremska Kamenica) due to lung lesions. The cytologic analysis of the sample obtained by transthoracic aspiration biopsy of the lesions in the left lung established the diagnosis of a metastatic HPC, subsequently confirmed at surgery. The right lung lesion was then removed, and the left leg lesion shortly afterwards. Genetic exploration revealed the patient has a congenital defect in the p53 gene, inherited from her mother. At present, the patient is on immunotreatment with thymus and interferon medicaments.

Key words: hemangiopericytoma, sarcoma, immunotherapy

Pneumon, 2002/2003; 40:93-96

Dr Jadranka Vučićević-Trobok, specijalista pulmolog, Odeljenja za tromboemboliju pluća sa ambulantom, Klinika za urgentnu pulmologiju, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Hemangiopericitom (HPC) je redak tumor koji najčešće zahvata površno meko tkivo (Stout 1949), pripada sinovijalnom sarkomu koji povremeno ispoljava sve bitne karakteristike vaskularnog tumora (1). Makroskopski, uglavnom je malen, a neretko doseže promer i do 8 cm. Histološka slika HPC odgovara dilatiranim vaskularnim prostorima u obliku jelenskih rogova, ravnomerne raspoređenih izmađujućelija tumora. Ovakva histološka slika nije uvek specifična. Stoga su za donošenje definitivne dijagnoze potrebna detaljna histološka i imunohemijska ispitivanja (1). Za ove tumore se neko vreme verovalo da su benigni. Teško je odvojiti malignu od benigne forme. Benignu varijantu ovog tumora karakteriše odsustvo nekroze i čelijskog polimorfizma, kao i niska stopa mitoze (manje od 4 mitoze na 10 hpf u serijama Enzingera i Smitha ili manje od jedne mitoze na 20 hpf). Prema ovoj definiciji negde između 20% i 60% hemangiopericitoma ponaša se kao benigni tumor (1).

Oko 50% malignih HPC metastazira u pluća, kosti i jetru. Ponekad su zahvaćeni i regionalni limfni čvorovi (2). Međutim, kod nekih bolesnika sa hemangiopericitomom nedvosmisleno definisanim kao maligni - sa prisutnom nekroza i stopom mitoze veće od gore navedenih vrednosti, zabeleženo je petogodišnje prezivljavanje u 40% a desetogodišnje u 29% slučajeva (1).

Li i Fraumen (1969.) su ispitivali pojavu tumora u jednoj porodici, u različitim geografskim područjima i etničkim grupama i utvrdili pojavu više raznih malignih tumora medju članovima jedne porodice. Ova pojava je po njima dobila naziv Syndroma Li Fraumen (LFS) ili porodični sarkom sindrom. Utvrđeno je da sindrom, pored sarkoma i karcinoma dojke, uključuje tumore mozga, leukemiju i adrenokortikalni karcinom (Strong i sar.) (4).

LFS uključuje i melanom, tumore polnih žlezda, karcinom pluća, pankreasa i prostate. Karakteristično je da su se različiti tipovi tumora među članovima jedne porodice razvili u ranom uzrastu. Strong i sar. su 1987.g. pokazali da uočena distribucija karcinoma unutar porodice odgovara jednom retkom modelu autonomno dominantnog nasleđivanja. Pošto je utvrđeno da su geni supresori tumora u direktnoj vezi sa nastankom porodičnih neoplazmi, Malkan i sar. su 1990. posumnjali da se kod LFS radi o mutaciji ovih supresornih gena. Najverovatnije je mutiran gen TP53, na čega je navodila sporadična pojava osteosarkoma, sarkoma mekih tkiva, tumora mozga, leukemije, karcinoma pluća i dojke u jednoj porodici. Ispitivanje je pokazalo da je većina p53 mutacija kod LFS locirana izmedju eksona 5 i 8 (5).

Ukoliko postoje šanse za reparaciju genskog materijala, p53 zadržava čeliju u G1 fazi omogućavajući genetsku reparaciju i tek nakon toga dopušta prelazak u sledeću S fazu i dalje faze čelijske deobe. Mutirani p53 nema ove sposobnosti, tako da čelija nije zadržana u G1 fazi, ona ulazi sa izmenjenim genskim materijalom u dalje faze čelijske deobe, što dovodi do maligne alteracije čelije (7).

Genetski inženjerинг je omogućio ispitivanje genoma, na osnovu čega će buduća ispitivanja, najverovatnije dati novi pristup u lečenju malignih bolesti putem genske terapije, gde bi defektan gen trebalo zameniti normalnim genom procesom nazvanim homologna rekombinacija. Za sada se zna da je kritičan momenat u genskoj terapiji efikasan prenos, odnosno transfer funkcionalnog gena u ciljnu čeliju, virusnom transdukcijom i fizičkom trasfekcijom (7).

HPC je rezistentan na radioterapiju i na polihemioterapiju. Ova vrsta tumora se tretira operativno - neophodno je odstraniti primaran tumor kao i metastaze.

Jedini izbor terapije, uz hirurški tretman, jeste

imunoterapija interferonom (IFN), koji pojačava aferentni i eferentni krak immune reakcije. IFN može delovati direktno na svoje metaćelije, celije karcinoma i druge. Neposredno dejstvo IFN na tumorske celije je antiproliferativno i to povećanjem dužine ciklusa multiplikacije tumorskih celija. INF stimuliše makrofage da počnu sintezu faktora tumorske nekroze (tumor necrosis factor - TNF). Oni pospešuju povećano stvaranje antitela protiv tumorskih celija, koja zatim deluju uz sadejstvo komplemenata (6).

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica je stara 22 godine. Osamnaest meseci pre prijema u našu ustanovu opertivnim putem joj je odstranjen tumefakt sa leve butine, a patohistološkim pregledom resektata postavljena je dijagnoza hemangioma. U našu ustanovu primljena je zbog bola u grudima levo, kašlja, iskašljavanja sukrvičavog ispljuvka i visoke temperature.

Pri prijemu je bila visoko febrilna, bleda. Fizikalnim pregledom pluća registrovan je potmuo perkutorni plućni zvuk levo bazalno a auskultatorno normalno disanje, uz čujne endinspirijumske pukote. Na radiogramu grudnog koša prisutna je promena levo, uz levu konturu srčane senke, koja se stapa sa srčanom siluetom. Na profilnom snimku promena je locirana u levom donjem režnju, jasno je ograničena. Desno parakardijalno videna je manja, jasno ograničena okruglasta senka, delom skrivena iza srčane senke, koja je na profilnom snimku bila locirana u srednjem režnju (sl. 1 i 2). Bolesnica je bronhoskopirana i endobronhijalno je videna kompresivna stenoza na anterobazalni segment levo. Patohistološkim pregledom KB iz leve baze dokazana intersticijalna pneumonija. Na kompjuterizovanoj tomografiji grudnog koša, levo je vidjena promena veličine 9cm a desno veličine 3 cm, obe jasno ograničene i homogene, ličile su na tumorozne (sl. 3). Urađena je TTP promene u plućima levo i citološkim pregledom materijala dokazan je maligni tumor mezenhimalnog porekla, koji je odgovarao sarkomu. Poredenjem sa preparatima tumora sa leve butine, naš patolog je postavio dijagnozu hemangiopericitoma i utvrdio da se radi o istom tumoru, tj. o metastazi u plućima. U dva navrata pristupilo se torakatomiji, prvo levo pa desno, uz predhodnu preoperativnu pripremu. Urađena je atipična resekcija promene levo, a potom i desno. Pregledom odstranjenih metastaza dat je detaljan patohistološki opis: gusta masa ovalnih vretenastih celija pretežno orjentisanih oko brojnih krvnih sudova kapilarnog i sinusoidnog tipa. Tumorske celije poseduju ovalna

i nepravilna hiperhromatična krupna jedra sa visokim mitotskim indeksom (150 mitoza u 30 vidnih polja). Mestimično tumorozne celije nalaze se u krvnim sudovima tumora. Prisutne su miksoidne degeneracije, a limfne žlezde su reaktivno izmenjene.

Nekoliko meseci kasnije na desnoj butini je odstranjen tumefakt koji je takođe odgovarao HPC.

Genskim ispitivanjem bolesnice i roditelja dokazan je defekt na aksonu 7 p53 gena koji je bolesnica nasledila od majke (sl. 4). Naknadno smo saznali da je mamin stric umro od melanoma, a da je jedna tetka imala ginekološki tumor.

Obzirom da je HPC rezistentan na radio terapiju i citostatike, bolesnica je postoperativno tretirana preparatima timusa i antioksidansima u infuziji. Sada dva puta nedeljno prima 3 miliona jedinica interferona 2-alfa radi podizanja imunološkog stanja.

Bolesnica je bez simptoma, dobro se oseća, redovno se kontroliše i nema znakova recidiva bolesti. Na kontrolnom radiogram grudnog koša ne vide se patološke promene

DISKUSIJA

HPC je tumor mekih tkiva, vaskularnog porekla, kod kojeg je teško odvojiti benignu od maligne forme. Dijagnoza HPC se postavlja metodom isključivanja i dodatnim detaljnim histološkim i imunohemijskim ispitivanjima. Genskim ispitivanjem kod naše bolesnice je utvrđen defekt p53 gena na kraćem kraku, koji je nasledila od majke.

Genska terapija je još uvek u eksperimentalnoj fazi, stoga se ista ne može sprovesti. Ipak, kada su u pitanju maligne bolesti, budućnost je najverovatnije u ovoj vrsti terapije.

ZAKLJUČAK

Naša bolesnica je imala 19 godina kada je operativnim putem odstranjen tumor desne butine i postavljena dijagnoza benignog tipa hemangiopericitoma. U našoj ustanovi je 18 meseci kasnije citološkim pregledom transtorakalnog punktata promene u plućima levo, kao i patohistološkim pregledom resektata, dokazan maligni hemangiopericitom. Nakon toga je operacijom tumefakta na drugoj nozi takođe potvrđena ista dijagnoza.

Genskim ispitivanjem roditelja bolesnice dokazano je da se radi o defektu na eksonu 7 p53 gena, koji je bolesnica nasledila od majke. Budućnost u lečenju ovakvih oboljenja je najverovatnije u genskoj terapiji, jer je

hemangiopericitom rezistentan na polihemioterapiju i radio terapiju, tako da za sada u lečenju hemangiopericitoma ostaje hirurški tretman kako primarne lezije tako i metastatskih promena, uz podizanju imunološkog statusa.

LITERATURA

1. Brooks SJ, Lippincott W. Disorders of soft tissue. In:, Sternberg S (Edt). Diagnostic surgical pathology, III Ed, Volume 1, Chapter 5, Philadelphia, Wilkins, 1999,133.
2. Robins S. H Patologische osnove bolesti Hemangiopericytoma. Zagreb, Školska knjiga 1979, 676.
3. Saunders WB. Mišićni i koštani sustav, Rabdomiosarcoma. U: Robins S (Edt). Basic pathology, V Ed, poglavlje 21, Philadelphia, 1992, 702.
4. Birch JM. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni Families. *Cancerres* 1994; 54:1298-1304.
5. Evans SC. Exclusion of a p 53 germline mutation in a classic Li-Fraumeni Syndrome family. *Hum Genet* 1998; 10: 681-686.
6. Kukavica D, Djuric B. Klinička primena interferona. *Pneumon* 1999; 37:87-90.
7. Perin B. Genska terapija. *Pneumon* 2000; 38/1-2:49-57.

Skracenice:

HPC- hemangiopericitom
TTP- transtorakalna iglena punkcija
KB- kateter biopsija
INF- Interferon
TNF-tumor necrosis factor
AT- antitela
LFS- Li Fraumen Sindrom



UROĐENI DEFICIT PROTEINA C KAO UZROK RECIDIVANTNE PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE

CONGENITAL PROTEIN C DEFICIENCY INDUCING RECURRENT PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Jadranka Vučićević-Trobok, Biljana Bogdanov, Miroslava Trifković, Dušanka Obradović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Trombofilija je specifično stanje povišene funkcijalne reaktivnosti hemostaznog sistema bez znakova njegove aktivacije. Trombofilija može biti primarna i sekundarna. Primarna se deli na urođenu i stečenu. Najčešći uzrok urođene trombofilije je rezistencija na aktivisani protein C, mutacija protrombina 20210 A deficit prirodnih inhibitora koagulacije / snižene vrednosti antitrombina III, proteina C i proteina S/, poremećaj fibrinogena, poremećaj fibrinolize zbog displazminogenemije, sniženog inhibitora plazminogen aktivatora. Stečene trombofilije nastaju u sklopu kardiovaskularnih oboljenja, bolesti jetre, bubrega, metaboličnih poremećaja, malignih bolesti, trauma itd.

U ovom radu prikazan je slučaj bolesnika starog 38 godina, koji je u našoj ustanovi lečen četiri puta zbog recidivantnih plućnih embolija, udruženih sa dubokom venskom trombozom donjih ekstremiteta i trombozom kubitalne vene. Kod bolesnika je utvrđen deficit proteina C, te je predložena doživotna peroralna antikoagulantna zaštita kumarinskim preparatima. Bolesnik je samoinicijativno prekidao antikoagulantnu terapiju i tada je dolazilo do recidiva plućne embolije ili pak razvoja duboke venske tromboze. U porodici bolesnika postojala je sklonost ka trombozama po majčinoj liniji, kod majke, tetke i sestre od tetke, što je ukazalo da se radi o nasledno uzrokovanoj trombofiliji.

Ključne reči: prirodni inhibitori koagulacije, hemostaza, tromboza

SUMMARY

Thrombophilia is a specific condition of an elevated functional reactivity of the hemostasis system with no signs of its activation. Thrombophilia is either primary or secondary. Primary thrombophilia is subclassified as congenital or acquired. The most common causes of congenital thrombophilia are: resistance to the activated C protein, prothrombin 20210 mutation, a deficiency of the natural coagulation inhibitors (decreased antithrombin III, C and S protein levels), disturbed fibrinogen levels. Impaired fibrinolysis due to dysplasminogenemia – a diminished inhibitor of the plasminogen activator. Acquired thrombophilia develops in cardiovascular disorders, liver, renal, metabolic and malignant diseases, traumas etc. This is a case report of a 38-year old male patient four times treated at our hospital for recurrent pulmonary embolism associated with deep venous thrombosis of the low extremities and thrombosis of the cubital vein. The C protein deficiency was established, so the patient has been prescribed the lifetime cumarine anticoagulant protection. However, he willingly discontinued the anticoagulant treatment several times, consequently developing a relapse of the disease or deep venous thrombosis. The patient has a positive family history of thrombosis from his mother's side (mother, mother's sister and her daughter), confirming congenitally conditioned thromboembolism.

Key words: *natural coagulation inhibitors, hemostasis, thrombosis*

Pneumon, 2002/2003; 40:97-100

dr Jadranka Vučićević Trobok specijalista pulmolog, Odeljenje za tromboemboliju pluća sa ambulantom Klinike za urgentnu pulmologiju, Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

UVOD

Trombofilija može biti primarna i sekundarna, primarna se deli na urođenu i stečenu. Zahvaljujući napretku u genetičkim ispitivanjima i molekularnoj biologiji dokazana je genska osnova mnogih hiperkoagulabilnih stanja (2). Urođena trombofilija podrazumeva urođene mutacije jednog ili više antitromboznih činilaca. Najčešći uzroci trombofilije su rezistencija na aktivisani protein C/APC-R, mutacija protrombina 20210, urođeni deficit prirodnih inhibitora koagulacije i poremećaj fibrinoliznog sistema (8).

Stečene trombofilije se javljaju kod bolesti kardiovaskularnog sistema, jetre, bubrega, metaboličkih poremećaja, malignih bolesti, trauma, gojaznosti itd. (2). Analize pokazuju da bolesnici sa malignim tumorima u velikom procentu imaju snižene inhibitory koagulacije u fazi kad nema klinički evidentne tromboembolijske komplikacije (6).

Rezistencija na aktivisani protein C je poremećaj uzrokovan genetskom mutacijom faktora V, takozvanom Leiden mutacijom. Utvrđeno je da se ovakav poremećaj sreće u 4 do 6% ukupne populacije (2). Rizik za razvoj venske tromboze kod muškaraca heterozigota sa ovom mutacijom je sedam puta veći u odnosu na osobe koje nemaju ovu naslednu osnovu, a kod homozigota taj rizik je 80 puta veći (2). Danas je u potpunosti objašnjena genska osnova APC-R. Ovaj poremećaj nastaje zbog mutacije gena za sintezu V faktora tj. zamene glutamina sa argininom na položaju 506, čime se gubi mesto za delovanje aktivisanog proteina C, odnosno javlja se nemogućnost da protein C ostvari svoju antikoagulantnu aktivnost (3). Postojanjem APC-R danas su objašnjeni brojni recidivi plućne embolije (PTE), embolije u trudnoći i kod osoba koje uzimaju kontraceptivna sredstva.

Antitrombin III (AT III) je najznačajniji prirodni inhibitor koagulacije, sintetiše se u jetri, glikoprotein je i nasleđuje se autosomno dominantno. Egeberg. je prvi put 1965. godine opisao deficit AT III u jednoj norveškoj porodici. AT III je glavni inhibitor trombina, a u manjoj meri faktora Xa, IXa, i XIIa. Inhibitorna aktivnost je naročito povišena u prisustvu heparina, pri čemu heparin ima ulogu katalizatora reakcije trombin -

AT III. Normalna koncentracija AT III u plazmi je 140 µg/ml, a to odgovara vrednostima od 80-120%. Kod urođenog deficitata ovog inhibitora česte su duboka venska tromboza (DVT) vena donjih ekstremiteta, tromboze vene kave inferior, renalne vene i portne vene. Tromboze nastaju kada su vrednosti AT III niske - oko 50% normalnih vrednosti (5). Arterijske tromboze nisu uobičajene mada se u literaturi navodi nekoliko slučajeva infarkta miokarda i cerebrovaskularnog insulta koji su uzrokovani deficitom AT III (8).

Protein C je otkrio Stenflo 1976. godine. Protein C je po sastavu vitamin K zavisni glikoprotein koji se sintetiše u jetri, u plazmi se nalazi kao proenzim, a aktiviše ga kompleks trombin trombomodulin. Antikoagulantno dejstvo se ispoljava razgradnjom aktivisanog V i VIII faktora koagulacije (8). Normalna vrednost proteina C kod zdravih osoba se kreće od 0,65 do 1,45 U-ml. Nasleđuje se autosomno dominantno. U drugim slučajevima prenosi se autosomno recessivno i udružena je sa purpurom fulminans (4).

Protein S je glikoprotein, vitamin K zavisni činilac, neenzimski kofaktor proteina C, koji se sintetiše u jetri, megakariocitima, endotelnim ćelijama krvnih sudova i Leidig-ovim ćelijama testisa (8). Normalna aktivnost proteina S je 70-125%, normalan nivo ukupnog proteina S antiga je 19-44 mikrograma/ml, a slobodnog 12-28 mikrograma/ml. Nivo proteina S je niži u trudnoći, kod bolesti bubrega i jetre, kod uzimanja kontraceptivnih sredstava i pušača. Klinička slika deficitata proteina S manifestuje se dubokim venskim trombozama i tromboflebitisima (4).

Trombofilija se najčešće manifestuje pojavom duboke venske tromboze, tromboflebitisa, tromboembolijama pluća i tromboze na neuobičajenim mestima. Dijagnoza urođene trombofilije postavlja se laboratorijskim putem uz predhodno isključenje bolesti koje izazivaju sekundarnu trombofiliju. Ukoliko se postavi sumnja da se radi o urođenoj trombofiliji, neophodno je poštovati sledeće uslove: pojava tromboza ispod 45 godina, recidivantne tromboze, pozitivna familijarna anamneza, neuobičajena lokalizacija tromboze, težina kliničke slike bez identifikacije posebnog patološkog stanja koje bi uslovilo pojavu tromboze, kumarinska nekroza kože kod bolesnika na oralnoj antikoagulantnoj terapiji (8).

Postavljanje dijagnoze, pod uslovom da bolesnici nisu pod oralnom antikoagulantnom nespecifičnih koagulacionih testova (koji su od manjeg značaja) i specifičnih laboratorijskih testova za pokazivanje urođene trombofilije (APC-R, AT III, protein C, protein S, PAI-1, t-PA, testovi za dokazivanje mutacije protrombina 20210 G-A (3).

Nespecifična prevencija tromboze podrazumeva uklanjanje svih faktora rizika: hiperlipidemije pušenja, dijabetesa, hipertenzije, gojaznosti. Specifična prevencija podrazumeva uzimanje heparina, oralnih antikoagulantnih i antitrombocitnih lekova. Terapija akutne tromboze kod ovih bolesnika bazira se na primeni intravenskog heparina, a zatim se uvodi oralna antikoagulantna terapija, uz primenu koncentrata AT III u dozi od 50 IU na kilogram telesne težine, kod dokazanog deficita AT III.

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazan je bolesnik star 38 godina, čije su majka, tetka i sestra od tetke imale sklonost ka trombozi. Bolesnik je u četri navrata lečen u našoj ustanovi. Prva hospitalizacija je bila 1993. godine kada je nakon DVT (duboke venske tromboze) leve potkolenice i tromboze leve kubitalne vene došlo do nastanka PTE (plućne tromboembolije), klinički manifestovane dispnjom, bolom u grudima, otežanim disanjem i hemoptizijama. U gasnoj analizi bila je prisutna hipoksemija sa hipokapnjom, znak hiperventilacije i laka alkaloza. EKG je ukazivao na akutno opterećenje desnog srca. Na radiogramu grudnog koša bile su elevirane obe hemidijsfragme, iznad desne videla se nehomogena infiltracija veličine dlana, sa voluminoznim hilusima i manjim pleuralnim izlivom desno. Levo supradijafragmalno bilo je prisutno nekoliko pločastih atelektaza, pliči levi frenikokostalni sinus sl. 1. Na perfuzionom scintigrame detektovani su ispadci perfuzije u anteriornom segmentu desnog gornjeg režnja, superiornom segmentu desnog donjeg režnja i nekoliko manjih ispada u levom plućnom krilu, u predelu donjeg režnja. Ispadi se nisu poklapali sa radiološkim nalazom, što je karakteristično za PTE. Odmah po prijemu započeta je terapija heparinom u kontinuiranoj infuziji. U toku lečenja, nakon desetodnevne terapije heparinom u dozi od 30 000 iJ u toku 24 časa, došlo je do recidiva PTE, kao i razvoja DVT desne potkolenice. Doze heparina su povećane na 40 000 iJ u toku 24 časa, što je rezurtiralo povlačenjem znakova DVT, nakon čega je uključena oralna antikoagulantna terapija Sintromom, uz redovne kontrole

terapijom, terapijom heparinom ili oralnim kontraceptivima, podrazumeva određivanje protrombinskog vremena. Preporučenu terapiju je uzimao tri godine i za to vreme nije imao recidive DVT i PTE. Godinu dana po samoinicijativnom obustavljanju terapije došlo je do recidiva PTE. Tada je gasna razmena bila uredna, a u EKG-u su viđeni znaci opterećenja desnog srca, uz sinusnu tahikardiju. Na radiogramu grudnog koša bile su prisutne pločaste atelektaze obostrano, u donjoj trećini pluća. Takve promene nisu viđene na radiogramu pluća pri predhodnom boravku (sl. 2). Na perfuzionoj scintigrafiji registruju se novi ispadci perfuzije koji ranije nisu postojali, čime je i potvrđen recidiv PTE. Nakon infuzija heparinom na kontrolnom radiogramu pluća uočava se regresija opisanih promena. Bolesnik je ponovo preveden na peroralnu antikoagulantnu terapiju. Urađeno je "duplex" skeniranje vena donjih ekstremiteta kojim su utvrđene post-trombotične sekvele u venama donjih ekstremiteta. Zatim je sprovedeno ispitivanje u Institutu za hematologiju Kliničkog centra u Beogradu u pravcu trombofilije i verifikovan je deficit proteina C, čime su i objašnjene recidivantne PTE i DVT. Zbog toga je predložena doživotna antikoagulantna terapija. 2000. godine ponovo se javljaju simptomi koji navode na sumnju da se radi o recidivu PTE, te je bolesnik ponovo hospitalizovan u Institutu. Peroralna antikoagulantna terapija je tada bila subdozirana, bolesnik je neredovno uzimao predloženu dozu leka. Na radiogramu grudnog koša levo parakardijalno i lateralno bile su prisutne trakaste promene, supradijafragmalno pleuroperikardijalne adhezije, a desno, više lateralno, dve pločaste atelektaze. Desni hilus je bio voluminozni. U odnosu na snimke iz 1997. g. uočava se pogoršanje (sl. 3). Gasna razmena nije ukazivala na odstupanja, u EKG-u negativan T u DIII kao i sinusna tahikardija. Perfuziona scintigrafija nije radjena iz tehničkih razloga. Nakon dvonedeljne terapije i heparinom u infuziji, na kontrolnom radiogramu grudnog koša uočava se nepotpuna regresija plućnih promena. Bolesnik je ponovo preveden na peroralnu antikoagulantnu zaštitu, koju redovno uzima uz kontrolu protrombinskog vremena metodom trombotesta.

DISKUSIJA

Bolesnik je u četri navrata lečen zbog duboke venske tromboze i plućne tromboembolije, koje su verifikovane kliničkim pregledom, opterećenjem desnog srca u EKG-u, hipoksemijom u gasnoj analizi kao i karakterističnim nalazom na radiogramu grudnog koša i ispadima u perfuzionoj

scintigrafiji pluća. S obzirom na sklonost ka trombozi članova familije, godište bolesnika i recidivantne venske tromboze, posumnjalo se da pacijent ima urođenu trombofiliju. Specifičnim testom za dokazivanje trombofilije utvrđen je deficit proteina C.

Kod trombofilije nastaju venske tromboze. Ovaj bolesnik je imao trombozu dubokih vena donjih ekstremiteta i vene cubitalis, uz recidivantne plućne tromboembolije. Retromboze su nastajale u periodu samoinicijativnog prekidanja antikoagulantne zaštite ili pak u trenucima kada vrednost INR-a (internacionalni normalizacijski odnos-standardizacija protrombinskog vremena), nije bio u terapijskom opsegu, zbog neredovnog uzimanja leka. Pri poslednjem lečenju bolesniku je predložena doživotna antikoagulantna terapija uz redovne kontrole protrombinskog vremena.

ZAKLJUČAK

Za postavljanje dijagnoze značajni su: dobro uzeta anamneza uz detaljno ispitivanje okolnosti koje su predhodile trombozi, klinički pregled kojim verifikujemo trombozu, niz dijagnostičkih ispitivanja kojima možemo dokazati plućnu emboliju i duboku vensku trombozu i osnovni koagulacioni testovi. Ukoliko se postavi sumnja da se radi o urođenoj trombofiliji, potrebno je uraditi specifične laboratorijske testove, uz poštovanje sledećih uslova:

- pojava tromboza kod osoba mlađih od 45 godina;
- recidivantne plućne embolije i duboke venske tromboze kao i venske tromboze drugih lokalizacija;
- podaci o venskoj trombozi bližih srodnika;
- neuobičajena lokalizacija tromboza;
- težina kliničke slike bez identifikacije posebnog patološkog stanja koje bi uslovilo pojavu tromboze;

- kumarinska nekroza kože kod bolesnika na oralnoj antikoagulantnoj terapiji.

Bolesnici sa urođenim deficitom prirodnih inhibitora koagulacije trebali bi doživotno da uzimaju oralnu antikoagulantnu terapiju radi prevencije retromboza, uz češće lekarske kontrole.

LITERATURA

1. Lučić A. Patofiziološke osnove trombofilije i pretromboznog stanja. Bilten za hematologiju i transfuziju, 1994;1-2:19-20.
2. Sekulić S. Plućne bolesti, Tromboembolije pluća. Elit.Medica, Beograd, 2000, 489-504.
3. David A, Lone et al. Thrombosis end haemostasis, Inherited Thrombophilia: Part 1 and Part 2 FK. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1996 651-662, 824 -834
4. Samuel Z, Goldhaber MD. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis, Regulation of hemostasis, WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, 1985, 35-9.
5. Rezaković DŽ, Bekić Kaluža S, Rezaković I. Današnja shvatanja o trombofiliji i hiperkoagulabilnosti kao mogućim uslovima za tromboembolijsku bolest. U: Naučni skup o trombofiliji i antitrombocitnoj, antitrombotičnoj i trombolitičnoj terapiji, Sarajevo, 1988, 13- 25.
6. Jovanović D, Petrović D. Stečeni poremećaji koagulacije u malignim tumorima. Bilten za hematologiju 2000; 28/1-23: 64.
7. Miljić P, Elezović I, Čolović M. Uticaj naslednih faktora na pojavu tromboze kod bolesnika sa urođenom trombofilijom. Bilten za hematologiju 2000; 28/1-23: 63.
8. Obradović D. Značaj nasledne trombofilije u mlađih bolesnika sa trombozom, magistarski rad. Univerzitet u Novom Sadu, 2001;26-9.
9. Obradović D. Savremena dijagnostika i lečenje plućne tromboembolije, subspecialistički rad. Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica, 2001;3-4



HAMARTOMA PULMONUM – PRIKAZ SLUČAJA

HAMARTOMA PULMONUM - CASE REPORT

Olga Supić, Miloš Stojanović

Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

SAŽETAK

Hamartom se ubraja među najčešće benigne tumore pluća. Može biti centralno ili periferno lociran. Tumor postepeno raste dovodeći obično do kompresije okolnih struktura, a endoluminalno lociran tumor može dovesti do opstrukcije vazdušnih puteva. Hamartom se često otkriva slučajno, prilikom rutinskih pregleda. U prikazanom slučaju periferna-paramedijastinalna lokalizacija je imitirala tumor mediastinalnog porekla

Ključne reči: *soličarna masa , hamartom, pluća*

SUMMARY

Hamartoma is one of the most common benign pulmonary tumors. It could be centrally or peripherally located. The tumor grows slowly, producing a compression of the surrounding mediastinal structures, or leads to obstructive symptoms, if located endoluminally. Hamartoma is usually discovered accidentally, on routine chest examinations. The reported case was presented by the peripheral mediastinal localization of the tumor, imitating a tumor of the mediastinal origin.

Key words: *solitary mass, hamartoma, lung*

Pneumon, 2002/2003; 40:101-103

Mr sci dr Olga Supić, radiolog, Centar za radiologiju, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Hamartom označava tumoroliku "malformaciju" sastavljenu od tkiva koje je normalno prisutno u datom organu ali su ćelije tkiva eksesivnog rasta i nepravilnog rasporeda. Hrskavičavo tkivo prisutno je u 96% slučajeva (1). To je najčešći benigni tumor pluća koji se javlja u 77% slučajeva svih benignih plućnih tumora. Incidenca plućnih hamartoma je oko 0,25 % u

opštoj populaciji. U seriji obdukcija koje su opisali McDonald i sar. na Mayo klinici 1945. god. ove lezije čine oko 8 % solitarnih plućnih nodula. Ako se radi o parenhimskoj lokalizaciji, češći su kod muškaraca (1:4), dok su intraluminalni podjednako zastupljeni među polovima. Hamartomi se javljaju najčešće između treće i sedme decenije života. Najmlađi opisan pacijent imao je 9 godina. Ne javljaju se kod male dece, što znači da se ne radi o kongenitalnoj promeni.

PODACI O PACIJENTU

Pacijentkinja starosti 65 godina, po zanimanju službenica u penziji.

KLINIČKA SLIKA

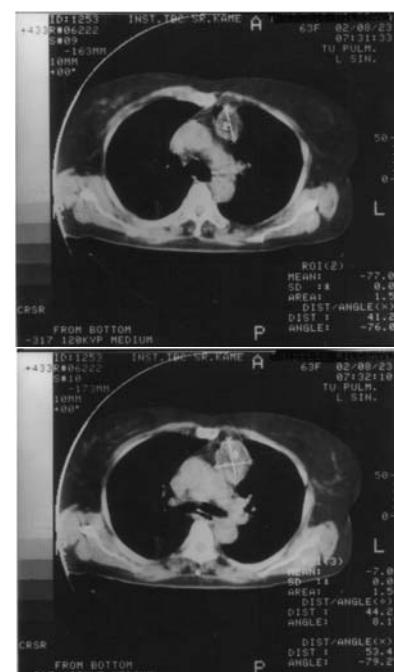
Unazad 2 meseca žali se na bol pri udahu u levom hemitoraksu. U isto vreme javila se malaksalost i gubitak apetita. Pri prijemu, bolesnica je imala normalan kardijalni status. Ispitivanjem plućne funkcije dobijene su vrednosti normalne za dob pacijentkinje. Načinjena je bronhoskopija sa transbronhijalnom punkcijom, koja medjutim nije razjasnila prirodu bolesti (nađen je uzorak normalnog plućnog tkiva). Načinjen je PA i profilni snimak pluća koji prikazuje okruglastu senku u levom hemitoraksu, lokalizovanu paramedijastinalno, relativno dobro ograničenu prema susednim strukturama. Ostali anamnistički podaci nisu bili od značaja za osnovnu bolest.



Slika 1. PA i profilni snimci toraksa.

CT pregled grudnog koša je potvrdio dobru ograničenost promene locirane u anterirornom segmentu gornjeg režnja levo. Promena je dimenzija 44x53 mm a vrednosti denziteta su bile od -77 do +33 HU, što je ukazivalo na heterogenu strukturu promene. Postavljena je sumnja da se

radi o tumoru embrionalnog porekla. Nisu bila evidentirana područja denziteta koštanog tkiva. Medijastinalni limfni čvorovi nisu bili signifikantno uvećani. Dobijena radiološka slika upućivala je prvenstveno na tumor prednjeg medijastinuma. Diferencijalno dijagnostički u obzir su dolazili teratom, dermoidna cista, "germ cell tumor", te tumori mezenhimalnog porekla.



Slika 2. CT snimci toraksa

Kako su simptomi najverovatnije poticali od uočene mase, indikovan je hirurški tretman. Načinjena je torakotomija i promena je u celosti ekstirpirana. PH analizom postavljena je dijagnoza *Hamartoma pulmonum*.

DISKUSIJA

Tumor je obično solitaran, 1-3 cm u prečniku, lociran subpleuralno. Bilo da se radi o perifernoj ili centralnoj lokalizaciji, tumor je obično dobro ograničen od priležućeg tkiva. Promena je obično asimptomatska ako je manjih dimenzija, a kasnijim rastom može dati respiratorne smetnje, pa se često otkriva incidentalno (2). Endoluminalni hamartomi se prezentuju kao masa unutar vazdušnog stuba bronha, dok se oni locirani periferno otkrivaju najčešće slučajno na PA filmu. Na osnovu radiološkog praćenja 10 slučajeva Weisel i sar. su procenili da je rast prečnika tumora oko 0,5 cm godišnje.

Radiološki imaju izgled dobro ograničenih, obično subpleuralno lociranih, često lobulisanih promena prečnika uglavnom manjeg od 3 cm. Tačkaste ili "popcorn" kalcifikacije mogu biti

prisutne unutar promene. Kompjuterizovana tomografija (CT), praveći rafinisanu razliku između hrskavičavog i masnog tkiva, veoma je efektivna metoda u sugerisanju dijagnoze hamartoma. Prisustvo masnog tkiva je veoma korisno, bilo da se nalazi samostalno ili izmešano sa kalcifikacijama (3). Koristeći ovaj kriterijum, u studiji Siegelmana i saradnika ni jedan od 283 slučaja primarnih karcinoma ili neka od 72 metastaze nije zamenjena za hamartom.

ZAKLJUČAK

Kompjuterizovana tomografija je najčešće korištena radiološka metoda za prikaz medijastinalnih masa, te diferencovanje promena poreklom iz plućnog parenhima. Senzitivnost i specifičnost se povećava korišćenjem kontrastnog sredstva.

Međutim, i pored radioloških pokazatelja u sklopu preoperativne pripreme, važno je izvršiti PH pregled uzorka koji se dobija bronhobiopsijom ili transtorakalnom punkcijom. Objedinjen radiološki i patohistološki nalaz preduslov su uspešnosti hirurškog tretmana. U ovom slučaju dijagnoza je postavljena PH pregledom nakon hirurškog zahvata.

LITERATURA

1. Lee J, Sagel S, Stanely R. Computed body tomography, New York, 1994;261 –285.
2. Dunnill M. at al. Pulmonary pathology, Edinburg 1987;409–407.
3. Mitra K, Vikramaditya K, Win T. Hamartoma pulmonum, Newcastle 2002, www.eurorad.org



NEUOBIČAJENA RADILOŠKA SLIKA METASTAZA KOLOREKTALNOG KARCINOMA U PLUĆA: PRIKAZ SLUČAJA

LUNG METASTASIS OF THE COLORECTAL CARCINOMA: UNUSUAL RADIOLOGIC PRESENTATION

M. Stojanović¹, Forstner R², Hancko J¹, Schmöller H²

¹ Institute of Pulmonary Diseases, Sremska Kamenica, Serbia and Montenegro

² Zentralröntgeninstitut, Landeskrankenhaus Salzburg, Austria

SAŽETAK

Uobičajeni radiološki nalaz plućnih metastaza karakteriše prisustvo većeg broja okruglih čvorića rezličite veličine i, u redim slučajevima, difuzna zadebljanja intersticijuma. U svakodnevnoj praksi se, međutim, sreću atipične radiološke slike plućnih metastaza, što otežava njihovo razlikovanje od drugih, nemalignih plućnih oboljenja. Za postavljanje ispravne dijagnoze od izuzetne važnosti je dobro poznавanje atipičnih radioloških karakteristika plućnih metastaza i razumevanje njihove histopatološke osnove. U radu je prikazan slučaj pacijentkinje kod koje su se metastaze u plućima pojavile 19 godina nakon operacije kolorektalnog karcinoma.

Ključne reči: metastaze, nemaligna plućna oboljenja, razlikovanje

SUMMARY

Typical radiologic findings of pulmonary metastases include multiple round variable-sized nodules and, more rare, diffuse thickening of interstitium. In daily practice, however, atypical radiologic features of metastases are often encountered that make distinction of metastases from other nonmalignant pulmonary diseases difficult. A detailed knowledge of the atypical radiologic features of a pulmonary metastases with a good understanding of the histopathologic background is essential for the correct diagnosis. We report a case of a patient who developed lung lesions 19 years after surgery.

Key words: metastases, non-malignant pulmonary diseases, differentiation

Pneumon, 2002/2003; 40 (1-4):105-111

dr M. Stojanović, Institut za plućne bolesti, 21204 Sremska Kamenica

UVOD

Primarno mesto metastaziranja kolorektalnog karcinoma je jetra.. Druge uobičajene lokalizacije metastatskog širenja ovog karcinoma su pluća, nadbubrežne žlezde i kosti. Nakon resekcije

INTRODUCTION

The liver is the predominant organ involved with metastases from colorectal cancer. Other common sites of metastases from colon cancer include the lungs, adrenal glands, and bones.

kolorektalnog karcinoma, najveći broj recidiva (80%) nastaje u prve dve godine nakon hiruške intervencije (1). U 19%-48% recidiva radi se o lokalnom recidivu na mestu resekcije, a o udaljenim metastazama u 25%-44% slučajeva. Češće se sreće recidiv na više različitim mesta nego na samo jednoj lokaciji. Oba tipa recidiva (lokalni i udaljeni) javljaju se češće kod karcinoma rektuma nego kod karcinoma kolona (2). Tip recidiva u velikoj meri zavisi od stadijuma primarnog karcinoma klasifikovanog po Dukes-u.

Stopa petogodišnjeg preživljavanja iznosi 60% kod pacijenata sa 1-3 pozitivne limfne žlezde (Dukes C).

Pojava metastaza nakon 15 i više godina od hirurškog lečenja nije uobičajena. U radu je prikazan slučaj pacijentkinje kod koje su se metastaze u plućima pojatile 19 godina nakon operacije kolorektalnog karcinoma. Iako su u svrhu postavljanja dijagnoze korišćene različite radiološke tehnike (PA i profilno snimanje pluća, standardno CT i HR CT snimanje), definitivna dijagnoza utvrđena je tek histološkom analizom materijala uzetog iz plućnih lezija.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja stara 76 godina primljena je u Zentralröntgen Institut (2003) sa simptomima kašla i progresivne dispneje. Pri napadima kašla iskašljavala je umerenu količinu sluzavog sadržaja. U istoriji bolestii nalazili su se podaci o resekciji rektosigmoidalnog karcinoma (Dukes C, 1984) kao i segmentektomiji jetre zbog solitarne metastaze (1985). Histološkom analizom oba tumora postavljena je dijagnoza "adenocarcinoma gelatinosum." Rane postoperativne kontrole nisu ukazivale na postojanje rezidualnog tumora ili recidiva. U istoriji bolesti pacijentkinje nedostajala je medicinska dokumentacija za period 1986-1998. Na standardnim PA i profilnom snimku pluća iz 1998. godine nije bilo znakova intrapulmonalnih lezija.

Fizikalni pregled pri prijemu, te laboratorijska ispitivanja i testovi plućne funkcije, upućivali su na difuzne promene u plućnom parenhimu. Na bronhoskopiji je uočeno proširenje glavnih bronha koji su bili nepravilnog oblika. Bronchoalveolarna lavaža nije ukazivala na prisustvo maligniteteta. *Mycobacterium tuberculosis* nije izolovan ni direktno (Ziehl-Neelsen), ni indirektnom metodom (Lowenstein).

Kauzalna terapija nije uvedena. Uvođenjem sekretolitika poboljšana je ekspektoracija, što je rezultovalo manjim poboljšanjem opšteg stanja pacijenta.

Na standardnom PA rendgenskom snimku pluća

After a curative resection of colorectal cancer, most recurrences (80%) occur within the first 2 years (1). Local recurrence at the surgical site accounts for 19%-48% of recurrences, whereas distant metastases account for 25%-44%. Multiple sites of recurrence are more common than the single-site disease. Both local and distant recurrences are more likely with rectal tumors than with colonic tumors (2). The pattern of recurrence depends largely on the stage of the primary cancer.

Patients with one to three positive lymph nodes (Dukes C) have a 5-year survival rate of 66%.

It is quite unlikely to expect a the colorectal carcinoma metastases 15 years and more after surgical treatment. However, we report of a patient who developed lung lesions 19 years after the surgery. Despite the use of different radiological techniques (PA X-rays, routine CT, HRCT) the definite diagnosis has been achieved exclusively by the histological examination.

CASE REPORT

A 76 years old woman was admitted to the hospital with cough and progressive dyspnoea. Moderate amounts of mucous content were excreted during major cough attacks. The patient had a history of rectosigmoidal cancer resection (Dukes C, nineteen years ago) as well as hepatic segmentectomy (1985) due to a solitary hepatic metastasis. In both cases the histology established the diagnosis of adenocarcinoma gelatinosum. Early postoperative controls showed no signs of tumour rest/recurrence. There was no medical documentation for the period 1986 – 1998. The plain chest X-ray of 1998 showed no signs of intrapulmonary lesions.

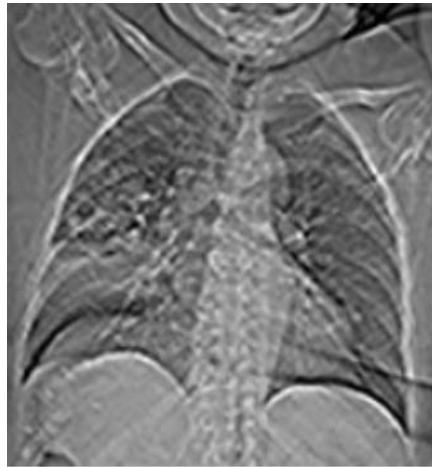
Physical examination, including appropriate laboratory tests and pulmonary function tests, revealed diffuse pulmonary parenchymal involvement. Bronchoscopy showed major bronchi irregular in shape and diameter. Bronchoalveolar lavage was negative for malignancy. *Mycobacterium tuberculosis* was not isolated either directly (Ziehl-Neelsen) or indirectly (Lowenstein method).

Causal therapy was not given. Bronchiolytics helped expectoration resulting in a mild improvement of general condition of the patients.

Two chest x – rays findings (Figure 1) demonstrated combination of patchy and multiple pulmonary nodular densities of various dimensions, producing confluent infiltrates scattered in the upper and middle right lung fields. In addition, 3

(slika 1) prikazale su se mnogobrojne mrljaste senke kombinovane se nodularnim zasenčenjima različitih dimenzija koja su stvarala slivene infiltrate u gornjim i centralnim regijama desnog pluća. Osim toga, 3 nodularne senke videle su se i u centralnim i donjim regijama levog pluća. Pleuralnog izliva nije bilo.

nodular densities were seen in the central and lower left lung fields. There was no pleural effusion.



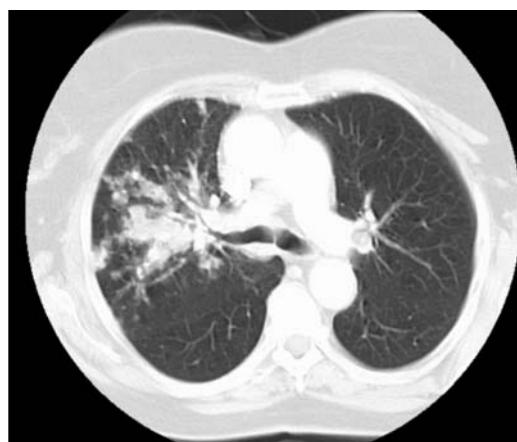
Slika 1. Multiple nodularne i mrljaste senke lokalizovane prevashodno u gornjem i srednjem režnju desnog pluća



Figure 1. Multiple nodular and patchy opacities, mostly located in the right upper and mid lobe.

Na CT snimku (Slike 2a, b, i c) vide se slabo ograničeni, mnogobrojni sliveni čvorići u gornjem i srednjem režnju desnog pluća kao i tri takve promene i u levom plućnom krilu.

On CT scanning (Figures 2a,b and c), ill defined, multiple confluent nodules were seen in the right upper and middle lobes, and three of them were located in the left lung.



Slika 2a. Sliveni čvorići raspoređeni peribronhijalno



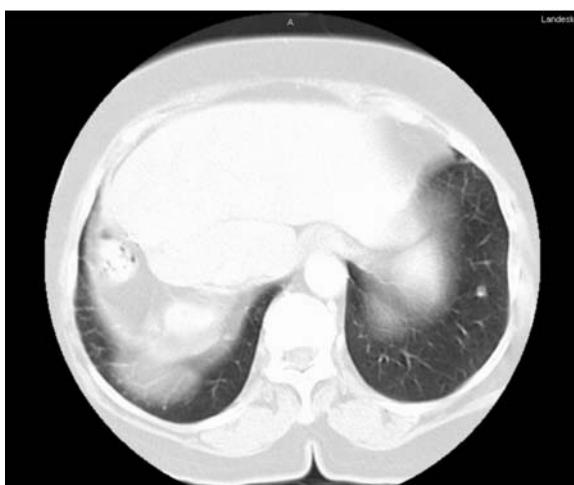
Figure 2a. Confluent nodules with peribronchial distribution.



Slika 2a. Više mnoštva područja s karakteristikama metastaza kolorektalnog karcinoma



Figure 2b. Multiple areas of nodular attenuation with surrounding areas of ground-glass opacity and consolidation.



Slika 2c. Izolovana lezija u bazalnom delu levog pluća



Figure 2c. Insulated lesion in the basal portion of the left lung.

Područja perifokalne subsegmentne konsolidacije okruživala su nodularne promene, čineći njihov oblik relativno nejasnim. Konsolidacija u srednjem režnju je bila verovatno uzrokovana uvećanjem hilarnog limfnog čvora u desnom plućnom krilu. Nije uočeno značajnije uvećanje limfnih čvorova medijastinuma. Prilikom bronhoskopije je urađena transbronhijalna iglena biopsija (TBB).

Konačna dijagnoza

Patohistološkom analizom dokazano je da se radi o metastazama kolorektalnog karcinoma u pluća.

DISKUSIJA

Pluća se nalaze na drugom mestu među organima najčešće zahvaćenim metastazama kolorektalnog karcinoma.

Uobičajeni radiološki nalaz plućnih metastaza karakteriše prisustvo većeg broja okruglih čvorića rezličite veličine i, u redim slučajevima, difuzna

The areas of perifocal subsegmental consolidation surrounded nodular densities, making their shape relatively indistinct. Consolidation of the middle lobe was probably caused by the right hilar lymph node enlargement.

There was no significant mediastinal lymph node enlargement.

Transbronchial needle biopsy (TBB) was performed during the bronchoscopy.

Final diagnosis

Histologically proven pulmonary metastases of colorectal carcinoma.

DISCUSSION

The lung is the second common site of metastases from colon cancer.

Typical radiologic findings of pulmonary metastases include multiple round diversely-sized nodules and rarely a diffuse thickening of the interstitium (3). In daily practice, however, atypical radiologic features of metastases are often

zadebljanja intersticijuma (3). U svakodnevnoj praksi se, međutim, sreću atipične radiološke slike plućnih metastaza, što otežava njihovo razlikovanje od drugih, nemalignih plućnih oboljenja (4). Za postavljanje ispravne dijagnoze od izuzetne važnosti je dobro poznавање atipičnih radioloških karakteristika plućnih metastaza i razumevanje njihove histopatoloшке osnove.

Smatra se da kavitirajuće plućne metastaze najčešće daje primarni karcinom epidermoidnog tipa, ali takve metastaze ponekad daju i adenokarcinomi i sarkomi. Kalcifikacije se susreću kod metastaza sarkoma ili adenokarcinoma, što otežava njihovo razlikovanje od benignih granuloma ili hamartoma. Peritumorsko krvarenje se radiološki prikazuje u vidu nodularnih hiperdenznih promena okruženih haloom izgleda mutnog stakla. Pneumotoraks često nastaje u slučaju metastaza osteosarkoma.

encountered that make distinction of metastases from other nonmalignant pulmonary diseases difficult (4). A detailed knowledge of the atypical radiologic features of a pulmonary metastases with a good understanding of the histopathologic background are essential for the correct diagnosis.

Squamous cell carcinoma is regarded as the most common cell type of a cavitating metastasis, but metastatic nodules from adenocarcinomas and sarcomas also cavitate occasionally. Calcification can occur in a metastatic sarcoma or adenocarcinoma, which makes differentiation between a benign granuloma or hamartoma difficult. Peritumoral hemorrhage results in areas of nodular attenuation surrounded by a halo of the ground-glass opacity. Pneumothorax commonly occurs in metastases from an osteosarcoma.

Tabela 1. Karakterističan radiološki nalaz, najčešći primarni tumori i diferencijalna dijagnoza atipičnih plućnih metastaza (5)

Radiološki nalaz	Najčešći primarni tumori	Diferencijalna dijagnoza
Masa sa kavitacijom	Epidermoidni karcinom glave i vrata, adenokarcinom gastrointestinalnog trakta ili dojke, sarkom	Septična embolija, angiitis i granulomatoza, plućni apses, tuberkuloza
Masa sa kalcifikacijom	Osteosarkom, hondrosarkom, papilarni karcinom {titaste ljezde, koštani tumor džinovskih ćelija, mucinozni adenokarcinom gastrointestinalnog trakta ili dojke, lečeni metastatski tumori	Inflamatorni granulom, hamartom
Spontani pneumotoraks	Osteosarkom, angiosarkom	Bule sa pneumotoraksom
Masa okružena svetlim oreolom izgleda mutnog stakla (CT "halo" efekat)	Horiokarcinom, angiosarkom, adenokarcinom gastrointestinalnog trakta	Invazivna aspergiloza, kandidaiza, Wegenerova granulomatoza, eozinofilna pneumonija, bronhoalveolarni karcinom
Konsolidacija sa ili bez zasenčenja izgleda mutnog stakla	Adenokarcinom gastrointestinalnog trakta, hepatom, karcinom dojke ili bubrega, karcinom želuca ili prostate i horikarcinom	Plućna tromboembolija, sarkom plućne arterije
Atelektaze, endobronhijalna masa	"Renal cell carcinoma", karcinom dojke, kolorektalni karcinom	Bronhogenski karcinom, endobronhijalna tuberkuloza

Table 1. Characteristic Radiologic Findings, Common Primary Tumors, and Differential Diagnosis of Atypical Pulmonary Metastases (5).

Radiologic Finding	Common Primary Tumors	Differential Diagnosis
Mass with cavitation	Squamous cell carcinoma of the head and neck, adenocarcinoma of the gastrointestinal tract or breast, sarcoma	Septic embolism, angiitis and granulomatosis, lung abscess, tuberculosis

Mass with calcification	Osteosarcoma, chondrosarcoma, papillary carcinoma of the thyroid, giant cell tumor of the bone, mucinous adenocarcinoma of the gastrointestinal tract or breast, treated metastatic tumors	Inflammatory granuloma, hamartoma
Spontaneous pneumothorax	Osteosarcoma, angiosarcoma	Bullae with pneumothorax
Ground-glass attenuation around the mass (CT halo sign)	Choriocarcinoma, angiosarcoma, adenocarcinoma from the gastrointestinal tract	Invasive aspergillosis, candidiasis, Wegener granulomatosis, eosinophilic pneumonia, septic pneumonia, bronchioloalveolar carcinoma
Consolidation with or without ground-glass opacity	Adenocarcinoma from the gastrointestinal tract, hepatoma, breast, and renal carcinomas, gastric and prostatic cancers, and choriocarcinoma	Pneumonia, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, bronchioloalveolar carcinoma
Mass within pulmonary arteries	Hepatoma, breast and renal carcinomas, gastric and prostatic cancers, and choriocarcinoma	Pulmonary thromboembolism, pulmonary artery sarcoma
Atelectasis, endobronchial mass	Renal cell carcinoma, breast cancer, colorectal cancer	Bronchogenic carcinoma, endobronchial tuberculosis

Konsolidacija plućnog parenhima se obično sreće kod metastaza karcinoma gastrointestinalnog trakta. Diferencijalnu dijagnozu prema tromboemboliji je teško utvrditi s obzirom da su trombi često lokalizovani u malim ili srednjim arterijama. Kod slučajeva sa endobronhijalnim ili solitarnim plućnim metastazama teško je postaviti diferencijalnu dijagnozu bronhogenskog karcinoma ili metastatskog tumora. Dilatirane vaskularne strukture unutar tumorske mase sreću se kod metastatskog sarkoma. Radiološki je teško razlikovati metastatsku promenu nakon hemoterapije od vidljivog rezidualnog tumora.

Kod prikazane pacijentkinje primjenjen je čitav spektar dijagnostičkih metoda, uključujući konvencionalne radiološke tehnike, nativni i kontrastni CT i MSCT.

Standardnim rendgenskim snimanjem dobijen je nespecifičan radiološki nalaz pluća - kombinovane nodularne i mrljaste senke sa područjem konsolidacije plućnog parenhima. U dvonedeljnou periodu praćenja nalaz se nije značajnije promenio.

Na rutinskom CT snimanju su, međutim, viđene dodatne patološke promene. Centralni traheobronhijalni sistem je bio normalnog izgleda, ali su u mediastinumu i hilusima registrovani mnogobrojni limfni čvorici do 1 cm u prečniku. Ovakav CT nalaz je bio nepouzdan u smislu jasnog razgraničenja metastatskih promena od anatomske struktura. Aksialni CT snimci pokazali su multiple, delimično slivene nodularne lezije okružene područjima povećanog denziteta koja daju izgled mutnog stakla (CT "halo" efekat).

Većina ovakvih promena je bila lokalizovana u gornjem i srednjem režnju desnog pluća. U levom

Air-space consolidation is often seen in cases of metastases from gastrointestinal tract malignancies. Even though tumor emboli in pulmonary arteries can be seen at computed tomography, the diagnosis is difficult because they are located in small or medium arteries. In cases of an endobronchial or a solitary pulmonary metastasis, differentiation between bronchogenic carcinoma and metastasis is difficult. Dilated vascular structures within the mass can be seen in metastatic sarcomas. A sterilized metastasis after chemotherapy is radiologically indistinguishable from a residual visible tumor.

The spectrum diagnostic procedures was performed, including conventional x-ray techniques, native and contrast enhanced CT and MSCT.

PA chest film showed a combination of nodular and patchy opacities with an area of pulmonary parenchyma consolidation, which has not been specific enough. During two week follow-up period x-ray pictures did not change significantly.

Compared to x-ray examinations, more pathological patterns became visible on *routine CT scans*. We found the central tracheobronchial system free, many lymph nodes under 1 cm in size were registered both in the mediastinum and in the hila. CT was critical for identifying metastases and helping to evaluate anatomic relationships. CT axial images showed multiple, partially confluent nodular lesions, which were surrounded by ground-glass opacities (CT halo sign).

The majority of the patterns were located in the right upper and mid lobe. However, three ill defined areas of increased density were located in

plućnom krilu su, međutim, viđena slabo definisana područja pojačanog denziteta. Pleuralni izliv ili uvećani limfni čvorovi nisu registrovani. Iako je dodatni CT snimak visoke rezolucije preciznije prikazao navedene promene, nije se moglo pouzdano utvrditi da li se radi o metastatskim ili inflamatornim promenama.

S obzirom da uloga MRI u ispitivanju plućnih promena još nije jasno definisana, na ZR Institutu se ova metoda ne primenjuje u dijagnostici plućnih oboljenja..

Na osnovu dobijenih rezultata radioloških ispitivanja, moguća dijagnoza je uključivala transbronhijalno proširenje plućne tuberkuloze (TB) ili metastatske promene.

Citološki nalaz sputuma bio je negativan. Konačna dijagnoza je postavljena histološkom analizom tkiva dobijenog transbronhijalnom biopsijom pluća.

the left lung. There was no pleural effusion, or lymph nodes enlargement. Although *High Resolution CT* of the lungs demonstrated the changes more precisely, a distinction between inflammatory and metastatic lesions could not be made.

As the role of *MRI* in exploration of the lung nodules has not been defined, at our Institute it is not in use in the work up of lung diseases.

According to the results of the radiological procedure, transbronchial spread of pulmonary tuberculosis (TB) or metastatic lesions were possible diagnosis. Precise distinction between these two entities was not possible to be done according to the radiological criteria only.

As the cytological examination of the sputum was negative, the final diagnosis of the disease was based on histological examination of the tissue obtained by transbronchial lung biopsy.

LITERATURA

1. Horton M. K. et all. Spiral CT of Colon Cancer: Imaging Features and Role in Management. *Radiographics*, 2000, Vol 20, 419-430.
2. Tavers M. J., Ferrucci T. J. *Radiology*. Williams and Wilkins, 2002. 60. 1-27.
3. Webb W. R., Müller L. N., Naidich P. D. High resolution CT of the Lung. Raven Press, 1996. 71-88.
4. Hatipoglu O. M. et all. High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis. *Thorax*, Vol 51, 397-402.
5. Seo B. M. et all. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics*, 2001 Vol 21, 403-417



POPULACIONA METODA ODVIKAVANJA OD PUŠENJA

POPULATION BASED METHODOLOGY FOR SMOKING CESSATION

Stevan Somborac, Jaroslava Hovan-Somborac, Branislav Perin,
Vukašin Čanak

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Pušenje je kod nas društveno prihvaćen način ponašanja. i pored pozitivne zakonske regulative, malo se postiglo u borbi protiv pušenja. Ciljevi ovog rada su bili vižestruki: sagledati vrste aktivnosti koje se vode u okviru kampanje odvikavanja od pušenja, izvršiti evaluaciju rezultata internacionalne kampanje «Quit and Win» koja se kod nas vodi pod sloganom «Ostavimo pušenje, osetimo ukus pobjede!», utvrditi aktivnosti koje treba voditi radi uspešne kontrole pušenja. Kampanja se zasniva na populacionoj metodi odvikavanja od pušenja, koncipiranoj kao takmičenje pušača u odvikavanju od pušenja. Svaka zemlja vodi kampanju uz poštovanje međunarodnih pravila: Kampanju je vodilo 21 zavoda/instituta za zaštitu zdravlja na teritoriji RS pod rukovodstvom Saveznog zavoda za zaštitu i unapređenje zdravlja. Oni su putem mreže zdravstvenih ustanova sa teritorije okruga za koje su osnovani, uz saradnju sa lokalnim koordinatorima, podršku i pomoć sredstava javnog informisanja, vodili kampanju na teritoriji cele Srbije. Kampanju su podržale fabrike i ustanove: banke, osiguravajuća društva, trgovine, privatna preduzeća - kao učesnici i kao sponzori. Pored nagrada, pušačima se pruža i podrška podržavalaca – nepušača. Evaluacija rezultata kampanje u svetu i kod nas se vrši godinu dana posle njenog okončanja. Ona je pokazala da najmanje 20% prijavljenih pušača i dalje apstinira. U našoj zemlji ovaj procenat je znatno veći i kreće se između 20 i 45%. Odvikavanje od pušenja nije primarni metod kontrole pušenja, međutim pozitivan pristup problemu pušenja, poziv na takmičenje, daje neočekivano dobre rezultate u svetu i kod nas.

Ključne reči: kontrola pušenja, odvikavanje od pušenja, populaciona metoda, kampanja

SUMMARY

Smoking is a generally accepted mode of social behaviour in our country. Despite positive legislative regulations, the struggle against smoking has had poor results. The study is aimed at reviewing the activities and measures of the smoking cessation campaign, evaluating the results of the international antismoking campaign "Quit and Win", pursued in our country as well under the slogan "Give up Smoking to Taste the Flavour of Victory", and defining the activities to be performed to achieve an effective smoking control. The campaign is based on the population methodology conceived as a competition in giving-up smoking between the smokers. Each country conducts the campaign on its own, complying the international rules. The campaign was carried on by 21 public health care centres/institutes throughout the Republic of Serbia, under the guidance of the Federal Institute of public health. The campaign was conducted over the entire territory of Serbia through a network of medical institutions founded for particular regions (counties), cooperated by local coordinators and supported

and assisted by the media. The campaign was also widely supported by factories: banks, insurance, trading and private companies, both as participants and sponsors. Besides the awards, the supporters – non-smokers, encouraged the smokers. Complying with the international standards, the campaign was evaluated a year after its completion. It has generally revealed that at least 20% of the registered smokers have still been abstaining. In our country this percentage is significantly higher, reaching 20-45%. Although giving-up smoking does not represent a primary method of tobacco control, the positive approach to the smoking issue and call for competition have been gaining unexpectedly good results in our country as well as worldwide.

Key words: tobacco control, smoking cessation, population-based methodology, campaign

Pneumon, 2002/2003; 40:113-117

Dr Stevan Somborac, lekar specijalista pneumoftiziolog, Dispanzer za plućne bolesti, Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

UVOD

Pušenje je bolest. U 10. reviziji MKB ona ima svoju šifru – F 17.2. Tridesetak bolesti je direktno povezano sa pušenjem. Svako ima pravo izbora, da li će pušiti ili ne. Da li treba da ima i sva prava i u trošenju velikog dela zdravstvenog dinara na dijagnostiku i lečenje poremećaja i bolesti prouzrokovanih ili ubrzanih pušenjem?(1).

Pušenje je kod nas društveno prihvaćen način ponašanja, bez obzira na dokazanu štetnost duvanskog dima na zdravlje ljudi. I pored pozitivne zakonske regulative, očigledno je da se malo postiglo u borbi protiv pušenja, (Zakon o zabrani pušenja u zatvorenim prostorijama i Zakon o zdravstvenoj ispravnosti životnih namirnica i predmeta opšte upotrebe koji zabranjuje reklamiranje duvana i duvanskih prerađevina) (2,3).

70% morbiditeta prouzrokovano je načinom života, odnosno faktorima spoljašnje sredine. Znači, čak 2/3 oboljenja možemo prevenirati. Stil života: ishrana, zastupljenost fizičke aktivnosti, faktori rizika (gojaznost, pušenje, nedovoljna fizička aktivnost, preterano konzumiranje alkoholnih pića i crne kafe,), faktori spoljašnje prirodne (klimatski faktori, aerozagadjenje, zagađenje vode i hrane) i društvene sredine (stres). (4,5) mogu se menjati u cilju prevencije bolesti.

Pušenje je jedan od vodećih pojedinačnih faktora rizika koji ubrzava ili utiče na pojavu najvećeg broja HMB (KV bolesti, hronična oboljenja pluća, maligne bolesti, gastritis i mnoge druge). Pušenje je preventabilni faktor rizika čijim bi se smanjenjem značajno smanjio morbiditet i mortalitet od vodećih HMB.

Svakih 7 sekundi u svetu umire jedna osoba od posledica bolesti izazvanih duvanskim proizvodima. Skoro istom brzinom regrutuje se nova žrtva zavisnosti od duvana. Danas duvan ubija 4.900 000 ljudi godišnje. Zajedno sa HIV/AIDS, pušenje je najbrže rastući uzrok

smrtnosti u svetu i postaje vodeći uzrok prerane smrti do 2020. godine. 70% ove smrtnosti pripada zemljama u razvoju (6).

Posle Drugog svetskog rata, odnos muškog i ženskog pola među obolelima od malignih oboljenja pluća bio je 1:32, a krajem prošlog veka 1:5 u korist muškaraca. Ovaj porast je donela emancipacija žena i porast broja pušača među njima.

Problem pušenja je svakodnevna tema kako stručnih radova, tako i sredstava javnog informisanja. Istraživanja su često sporadična, na nereprezentativnom uzorku sa različitim sadržajem upitnika, tako da dobijeni rezultati nisu komparabilni i teško se mogu povezati sa sociodemografskim i drugim karakteristikama i podacima u svetu.

U Republici Srbiji sprovedena su dva velika projekta. Upitnici su formirani u saradnji sa SZO i UNICEF-om, tako da su rezultati komparabilni sa sličnim istraživanjima u svetu.

Krajem 1998. godine sprovedeno je istraživanje "Zdravstveno ponašanje studentske i srednjoškolske omladine" u kome je učestvovalo ukupno 10522 ispitanika. Anketu su izvršili instituti i zavodi za zaštitu zdravlja u saradnji sa Institutom za socijalnu medicinu i Zavodom za zdravstvenu zaštitu studenata Beograd u 54 srednje škole, 60 fakulteta i viših škola širom Srbije. 23,3% srednjoškolaca i 49% studenata su pušači (7,8,9). Uporedna analiza sa 24 zemlje koje su sprovodile istraživanje po istoj metodologiji 1996.g. pokazala je da po navici svakodnevnog pušenja omladina naše zemlje zauzima drugo mesto, odmah iza mladih Izraela (Češka, Španija, Litvanija, Danska, Rusija, Belgija, Latvija, Mađarska, Finska, Poljska, Škotska, Francuska, Irska i Austrija) (10).

Institut za zaštitu zdravlja Srbije sa okružnim zavodima i institutima za zaštitu zdravlja je 2000. godine sproveo projekat "Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene

zaštite stanovništva Srbije". Projekat su pomogli: SZO, UNICEF i ECHO. Obuhvaćeno je 5850 domaćinstava sa očekivanim 19590 lica, od toga 4080 dece do 6 godina. U 65% porodica ima pušača. 40,4% odraslog stanovništva su pušači. U okviru kampanje «Ostavimo pušenje, osetimo ukus pobjede» 2000. godine anketirano je približno 5000 zdravstvenih radnika. Pristigla su ukupno 1104 popunjena anketna lista i od tog broja anketiranih 62% zdravstvenih radnika Srbije su pušači (11,12).

Tabela 1. Učestalost pušenja u Srbiji

Populacija	Godina	% pušača
Odraslo stanovništvo Srbije starije od 19 godina	2000.	40,4
Studenti I i III godine u univerzitetskim centrima (Beograd, Novi Sad, Kragujevac) (ukupno 5385 iz 60 sred. škola fakulteta)	2000.	49,0
Učenici prvih razreda srednjih škola Srbije ukupno (ukupno 5137 iz 54 sred. škole)	2000.	23,3
Zdravstveni radnici (ukupno 1104)	2000.	62,0

Mnoge zemlje sveta imaju svoje nacionalne programe za kontrolu pušenja. Oni su namenjeni populaciji u celini i često su prilagođeni specifičnostima regiona ili sektora društva. Takvi su npr. "Japanska nedelja nepušenja", "Veliko američko NE pušenju", "Hajde da prestanemo s pušenjem zajedno" u Poljskoj. U našoj zemlji ustanovljen je 31. januar kao nacionalni «Dan borbe protiv pušenja»

Iskustva su pokazala da su najefikasniji programi oni koji se vode na nekoliko nivoa: legislativne mere, prevencija pušenja kod dece i omladine, prevencija izlaganja nepušača duvanskom dimu (prevencija pasivnog pušenja) i promocija odvikavanja od pušenja (Sociaaliterveysministeriö: 1998; 16-17).

CILJ RADA

- a utvrditi aktivnosti koje treba voditi radi uspešne kontrole pušenja
- b sagledati vrste aktivnosti koje se vode na vođenju kapanje odvikavanja od pušenja
- c evaluacija rezultata kampanje

METODOLOGIJA I UZORAK

Primenjena je jedinstvena metodologija internacionalne kampanje «Quit and Win»: populaciona metoda odvikavanja od pušenja koncipirana kao takmičenje pušača u odvikavanju od pušenja (14). Pušači se svojom voljom prijavljuju za takmičenje čiji je smisao da neće

pušiti 4 nedelje u maju (od 2.-29. maja) svake parne godine (13). (Pravila kampanje u prilogu 1). Svaka zemlja vodi kampanju na svoj način uz poštovanje međunarodnih pravila. (Pravila Kampanje u prilogu). Evaluacija kampanje se vrši svake neparne godine, godinu dana nakon njenog završetka, takođe jedinstvenom metodologijom.

DISKUSIJA

Internacionalna kampanja "QUIT AND WIN" vodi se kod nas pod sloganom "OSTAVIMO PUŠENJE, OSETIMO UKUS POBEDE!". Ona predstavlja nov metod aktivnosti protiv pušenja na populacionom nivou.

Kampanja je prvi put osmišljena u Finskoj u Nacionalnom institutu za zaštitu zdravlja, u okviru CINDI programa - sveobuhvatnog programa borbe protiv hroničnih masovnih nezaraznih bolesti. Kao internacionalno takmičenje kampanja se prvi put sprovodila 1994. godine. Tada je u njoj učestvovalo 13 zemalja, koje su takođe sprovodile CINDI program. Učestvovalo je ukupno 60.000 pušača. Popularnost i uspeh ovog metoda odvikavanja od pušenja potvrđuje broj prijavljenih zemalja i pušača u svetu - 2002. godine je bilo prijavljeno 77 zemalja i 770000 pušača. (tabela 2) (13).

Tabela 2. Broj zemalja i pušača, učesnika u međunarodnoj kampanji protiv pušenja "Quit and Win" ("Ostavimo pušenje, osjetimo ukus pobede!")

godina	br. zemalja	br.prijavljenih pušača
1994	13	60.000
1996	25	70.000
1998*	50	200.000
2000*	71	420.000
2002*	77	700.000

Izvršena je analiza aktivnosti koje su se vodile u Republici Srbiji. Kampanju je vodilo 21 zavoda/instituta za zaštitu zdravlja na teritoriji RS pod rukovodstvom Saveznog zavoda za zaštitu i unapređenje zdravlja. Zavodi/instituti za zaštitu zdravlja su bili regionalni centri na teritoriji Republike Srbije. Oni su putem mreže zdravstvenih ustanova sa teritorije okruga za koje su osnovani, uz saradnju sa lokalnim koordinatorima i uz podršku i pomoć sredstava javnog informisanja, vodili kampanju na teritoriji cele Srbije (15, 16). Uključene su državne i lokalne TV i radio stanice i novine. Više od 60 TV emisija, 300 radio emisija i oko 3000 naslova u dnevnim novinama obaveštavalo je stanovništvo o štetnosti pušenja i toku kampanje.

Kampanju su podržale i fabrike i ustanove: banke, osiguravajuća društva, trgovine, privatna

preduzeća, koji su se uključili u kampanju kao učesnici ali i kao sponzori.

Oni su obezbedili lokalne nagrade za pušače koji su se prijavili na takmičenje i nepušače podržavaoce. Nacionalne nagrade obezbedio je Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja.

Ovaj međunarodno primenljiv interventni program borbe protiv pušenja predstavlja uspešan model inicijativno baziranih programa za budućnost. Organizovanje ovakvog takmičenja podrazumeva aktivnosti koje se mogu primeniti u svim zemljama. Ovo takmičenje takođe unapređuje široku međunarodnu saradnju u interesu zdravlja, kao protivteža globalnim ciljevima duvanske industrije.

Ovaj metod borbe protiv pušenja osmišljen je kao takmičenje u odvikavanju od pušenja. Zasniva se na tome da se odrasli pušači svojom voljom uključe u kampanju. Pokazao se kao vrlo efektivan i efikasan način da se pomogne velikoj grupi ljudi da ostave pušenje. Pored primamljivih nagrada, pruža im se podrška sredstava javnog informisanja, ali i podržavalaca – nepušača. Za njih su takođe obezbeđene nagrade na lokalnom i nacionalnom nivou. Podržavaoci mogu biti odrasli članovi

porodice, prijatelji, kolege sa posla...Ova podrška je dodatni stimulans za pušače, jer mnogi žele da ostave pušenje ali nemaju dovoljno jak motiv ili podršku.

Osim toga, aktivnosti koje obuhvata kampanja obezbeđuju informisanost najšire javnosti o štetnosti pušenja, načinu odvikavanja od pušenja i koristi koje donosi odvikavanje od pušenja.

Na osnovu dosadašnjih iskustava i ciljnih istraživanja, dokazano je da troškovi celokupne preventivne aktivnosti, uključujući i troškove kampanje po jednom prijavljenom pušaču, ne prelaze cenu jednog bolničkog dana.

Ova kampanja je izuzetno dobra populaciona metoda koja obezbeđuje informisanost stanovnika o delovanju duvanskog dima na organizam, o propozicijama takmičenja i motiviše veliki broj ljudi da se uključe u takmičenje.

Iako se radi o kampanji (koja traje 4 nedelje u maju svake parne godine), rezultati su dugotrajni: evaluacija rezultata se sprovodi sledeće godine u maju. Na taj način se održava kontakt sa prijavljenim pušačima i informisanost javnosti (14).

Tabela 3. Broj prijavljenih pušača i procenat nepušača posle godinu dana

Rezultati kampanje	Takmičenje	Evaluacija	Takmičenje	Evaluacija	Takmičenje	Evaluacija
Godina	1998. Broj	1999. %	2000. Broj	2001. %	2002. Broj	2003. %
Prijavljeni pušači	3988	45	3117	36	2625	-
Broj podržavalaca			2576		2430	

Evaluacija rezultata kampanje u svetu pokazala je da i godinu dana posle završetka kampanje najmanje 20% prijavljenih pušača i dalje apstinira. Iskustva u našoj zemlji su pokazala da je ovaj procenat znatno veći i kreće se između 20 i 35% (14). Kod nas je evaluacija sprovedena 1999. i 2001. godine i naši rezultati su još bolji. 45%, odnosno 35% pušača i godinu dana posle završetka kampanje i dalje apstinira. Dakle, u odnosu na uložena sredstva, rezultati kampanje su izuzetno dobri (17).

Nažalost, pošto se radi o dobrovoljnim aktivnostima zasnovanim pre svega na entuzijazmu, stručnoj sposobnosti i velikom iskustvu koordinatora kampanje, svaka promena u društvu se negativno odražava na ovakve aktivnosti. S obzirom da više ne funkcioniše Savezni zavod za unapređenje i zaštitu zdravlja, koji je bio nosilac ove kampanje, 2003. godine nije sprovedena evaluacija kampanje 2002.

ZAKLJUČNA RAZMATRANJA

- Razvijena mreža zdravstvenih ustanova i saradnja sa sredstvima javnog informisanja obezbeđuje populacioni karakter borbe protiv pušenja.

- Populacione metode odvikavanja od pušenja su "kost-efektivne"(cost-effective) zahvaljujući niskim troškovima organizacije, dobroj informisanosti populacije o štetnosti pušenja i vođenju kampanje, motivaciji da ne puše i da čak 20-40% prijavljenih pušača i godinu dana posle završetka kampanje apstinira.

- Efekat kampanje je dugotrajan, što pokazuje evaluacija nakon godinu dana od završetka kampanje.

- Iskustva ove kampanje sa dobrom metodologijom evaluacije su smernica za dalje aktivnosti u borbi protiv pušenja.

obzirom na njen internacionalni karakter i "kostefektivnost", ovu kampanje treba i dalje sprovoditi u našoj zemlji.

- Odvikavanje od pušenja nije primarni metod kontrole pušenja, međutim pozitivan pristup problemu pušenja, poziv na takmičenje, daje neočekivano dobre rezultate u svetu i kod nas i uspešno se suprotstavio našoj tradiciji, kulturi, ponašanju i dugogodišnjem stresu koji upravo podstiče pušenje.

LITERATURA

1. Međunarodna klasifikacija bolesti, ICD-10, deseto izdanje, knjiga 1. Savezni zavod za zaštitu i unapredjenje zdravlja, Beograd, Savremena administracija, 1996.
2. Zakon o zabrani pušenja u zatvorenim prostorijama. Sl. glasnik RS, 16/95
3. Zakon o zdravstvenoj ispravnosti životnih namirnica i predmeta opšte upotrebe. Sl. list SFRJ 53/91
4. Žigić D, Perot V, Ivanković D, Konstantrinović D. Hronična masovna nezarazna oboljenja. Beograd, Savremena administracija, 1988: 3-6.
5. Jakovljević Đ, Grujić V, Martinov-Cvejin M, Legetić B. Socijalna medicina. Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 1995.
6. Bettcher D. WHO. Int. Framework Convention on Tobacco Control.
7. Ilić D, Janković Z, Paunić M. Zdravstveno ponašanje srednjoškolske omladine. Zbornik radova, Zlatibor 2000, 40-45
8. Janković Z, Ilić D, Paunić M. M. Zdravstveno ponašanje srednjoškolske omladine. Zbornik radova, Zlatibor 2000, 22-33.
9. Bjegović V, Terzić Z, Cucić V. Komparativne studije zdravstvenog ponašanja školske dece – iskustva naše zemlje. Zbornik radova, Zlatibor 2000, 34-39.
10. WHO. Health Behaviour in School-Aged Children. Research protocol for the 1997-1998 Survey. Edinburgh, The University of Edinburgh, Medical school, 1997.
11. Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovništva Srbije. Analiza vulnerabilnosti stanovništva. Institut za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", 2001 (67-72).
12. Hovan-Somborac J. Zavod za zaštitu zdravlja Kikinda. XVIIth World Conference on Health Promotion and Health Education. Book Of Abstracts. Paris; 2001: 543.
13. Puska P, Vertio H. International Quit and Win. History, theoretical background, organisation and general experiences with the International Q&W. 1988; 6-7,10.
14. Puska P. International Quit and Win. Global Action. 2000; 7-9, 34-36.
15. Waller M, Mennonen P, Vartiainen ER. International Quit and Win. Information and Mass Media. 2000; 19-23.
16. Urjanheimo EL. Inetrnational Quit and Win. The smoke free North Karelia, Joensuu, Finland. 1988; 28-32.
17. Puska P, Vertio H. International Quit and Win. History, theoretical background, organisation and general experiences with the International Q&W. 1988; 6-7,10.



PRIHVATANJE PROGRAMA ODVIKAVANJA OD PUŠENJA

ACCEPTANCE OF THE SMOKING QUITTING PROGRAMME

Ika Pešić

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd

SAŽETAK

U ovom radu su iznesena neka iskustva i rezultati rada Službe za odvikavanje od pušenja (SOP) Instituta za plućne bolesti i TBC Kliničkog centra Srbije, koji se pre svega odnose na stav polaznika prema programu odvikavanja od pušenja i njihovu nikotinsku zavisnost. Obradjeni su podaci koji su se odnosili na to ko ih je uputio u SOP, da li su polaznici programa pušili na dan dolaska u SOP, da li su imali cigarete kod sebe tog dana, kakva je njihova odluka o prestanku pušenja, koliki je stepen nikotinske zavisnosti (SNZ) i koliko njih je prihvatiло a koliko odustalo od programa odvikavanja. Pušači u SOP dolaze sami ili po preporuci lekara, člana porodice ili prijatelja. U program SOP-a žene se uključuju dva puta češće nego muškarci. Od svih koji su zakazali svoj dolazak, njih 65,3% su i došli u SOP. Žene su i u dolasku odlučnije (69,3%) od muškaraca (56,5%). Od ispitanih 272 pacijenta, 75,7% su pušili na dan dolaska u SOP. Najmanji broj (53,1%) pušača koji su imali cigarete kod sebe pripadaju grupi onih koji su sami odlučili da dođu u SOP. Više od dve trećine polaznika je imalo visok SNZ (69,9%). Od svih pušača koji su prihvatali program odvikavanja, najviše (69,5%) je onih koji su sami odlučili i sami došli na odvikavanje. Takođe je veliki broj pušača (62,8%) koje je u SOP uputio lekar prihvatiло program. Ovo je važna činjenica o uticaju lekara na pušače u procesu donošenja odluke o prestanku pušenja. Smatramo da svaki lekar treba da pruži priliku pušaču da se osloboodi duvana.

Ključne reči: pušenje, prihvatanje programa, odvikavanje

SUMMARY

Some of the experience and results obtained in the routine work with smokers at the Service for giving up smoking (Service) of the Institute for Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, mainly concerning the smokers' attitude to the quitting programme and their nicotine addiction, are presented in this paper. It was examined whether they smoked on the particular day of their first visit to the Service and if they had cigarettes with them, what their decision on quitting smoking was; the degree of nicotine addiction (DNA), and the number of those who accepted and those who withdrew from the smoking quitting programme were investigated as well. The object of the study was also to define whether the acceptance of the programme depended on the person who referred the smoker to our Service, as well as whether the smokers were prepared for the fixed appointment. The smokers refer to the Service at their free will, on a physician's suggestion, or upon the advice of family members and friends. There were twice as much females as males who started the programme at the Service. Of those having made an appointment, 65.3% presented themselves at the Service. In this respect the women

also appeared as more determined (69.3%) than the men (56.5%). Out of 272 studied smokers, 75.7% smoked on the very day of the appointment. The smallest number of smokers (53.1%) who had cigarettes with them, belonged to the group who had decided to refer to our Service at their free will. More than two-thirds (69.9%) manifested a high degree of nicotine addiction. Generally, heavy smokers were in question. Out of all the smokers who accepted the Programme, the greatest number (69.5%) were those who reached their own decision and referred to our Service at their own free will. Likewise, a considerable number of smokers referred by their physicians accepted the Programme (62.8%). This important fact emphasizes the influence of physicians in the quitting process. We consider that any physician should give a chance to a smoker to get clear of tobacco.

Key words: smoking, acceptance of programme, giving up smoking

Pneumon, 2002/2003; 40:119-122

dr Ika Pešić, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije,
Beograd

UVOD

Pušenju duvana se dugo pristupalo kao određenom vidu ponašanja pojedinca a manje kao ozbiljnom problemu i bolesti zavisnosti visokog stepena (1). Ovakav stav populacije prisutan je i danas u većem delu sveta i kod nas. Nemoć u odupiranju i prestanku pušenja, uglavnom se tumači određenom slabosću i karakterom pušača, što je pogrešno. Tome su svakako doprinisili stavovi stručnih službi koje su uvek zaobilazile pušenje kao ozbiljan višedimenzionalni problem i bolest zavisnosti. Danas se stavovi po pitanju pušenja menjaju i organizovanje se pristupa rešavanju problema pušača. Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije, po uzoru na svet, formira mrežu savetovališta za odvikavanje od pušenja u Pulmološkoj službi Srbije, dok u samom Institutu radi Služba za odvikavanje od pušenja (SOP). SOP pruža stručnu pomoć svim pušačima koji je zatraže. Pušači dolaze samoinicijativno ili po preporuci lekara, člana porodice ili prijatelja. Svaki pušač, ma ko ga uputio, zakazuje tretman odvikavanja od pušenja. Razlog zakazivanja je pružanje prilike pušaču da se pripremi, da donese definitivnu odluku, da postigne veću odgovornost i da se u Službi za odvikavanje od pušenja organizovanje sprovede proces uvođenja u program odvikavanja od pušenja.

CILJ RADA

Cilj ovog rada je bio da se ispita:

- koliko su pušači odgovorni prema zakazanom terminu i rezervisanom vremenu koje je odvojeno za njih;
- da li se pušači bar malo pripreme za zakazan dolazak u SOP;
- da li prihvatanje programa odvikavanja zavisi od toga ko je pušača uputio u SOP;

- prihvatanje programa odvikavanja kao i spremnost pušača da prestanu sa pušenjem;
- da se oceni stepen nikotinske zavisnosti (SNZ) koji je bitan činilac u donošenju odluke o odvikavanju od pušenja(2).

METOD RADA

- Vođena je lista zakazivanja i dolazaka.
- Pušači su anketirani na dan dolaska u SOP radi prikupljanja činjenica koje se odnose na to da li su tog dana pušili, da li imaju cigarete kod sebe, ko ih je uputio u savetovalište i spremnost pušača za oslobođanje od cigareta (3), kakvu su odluku doneli (definitivan prestanak, pokušaj prestanka, ili nemaju odluku).
- Pomoću Fagestrom testa ocenili smo SNZ.
- Za obradu podataka korišćene su standardne metode statističke analize.

REZULTATI

Od 416 pušača koji su obuhvaćeni ovim ispitivanjem, odnosno koji su zakazali termin, bilo je 69,0% žena i 31,0% muškaraca (tabela 1).

Prema našem iskustvu, zakazivanje i uopšte korak ka odvikavanju od pušenja žene lakše i češće preduzimaju. Tako je od ukupnog broja (416) pušača koji su obuhvaćeni ovim ispitivanjem, 69,0% žena i 31,0% muškaraca zakazalo odvikavanje od pušenja (tabela 1). Od svih pušača koji su zakazali odvikavanje od pušenja, 65,4% su došli u SOP. Nije se pojavilo 34,6%. Posmatrano prema polu, žene su pokazale veću odgovornost. Zakazanog dana došlo je 69,3% žena i 56,6% muškaraca. Nije došlo 30,7% žena i 43,4% muškaraca (tabela 2).

Tabela 1. Zakazali termin za odvikavanje od pušenja

MUŠKARCI	129 (31,0%)
ŽENE	287 (69,0%)
UKUPNO	416 (100%)

Tabela 2.		
	da	ne
MUŠKARCI	56,6%	43,4%
ŽENE	69,3%	30,7%

Daljim ispitivanjem je obuhvaćeno 272 pušača koji su posle zakazivanja došli u SOP. Ispitivano je ko ih je uputio na odvikavanje i došlo se do sledećih podataka: 78 (28,7%) ispitanika je na odvikavanje uputio lekar; 27 (9,9%) član porodice, 39 (14,3%) prijatelj, a najveći broj pušača, njih 128 (47,1%), je u SOP došao samoinicijativno. Na zakazan dan dolaska u SOP duvan je konzumiralo 206 (75,7%) pušača. Najmanje su pušili (71,8%) oni koje je u SOP uputio lekar, a najviše (84,6%) oni koje je uputio prijatelj. Mada su krenuli kod lekara i u SOP, od 272 pušača 165 (60,6%) je kod sebe imalo cigarete. Medju njima, najmanje (53,1%) je pripadalo grupi pušača koji su sami odlučili da dođu u SOP. Najveći broj (74,1%) pušača koji su došli u SOP sa cigaretama u džepu bilo je iz grupe upućenih od člana porodice. Od 272 pušača, 190 (69,9%), odnosno više od dve trećine, imalo je visok SNZ.. Sa srednjim SNZ bilo je 55 (20,2%) a sa niskim SNZ 27 (9,9%) pušača. Rezultati ukazuju da se uglavnom radi o teškim pušačima. Najveći broj pušača sa visokim SNZ u SOP je uputio njihov lekar. Od 272 pušača u ispitivanoj grupi, program odvikavanja je prihvatio njih 165 (60,7%). Program nije prihvatio. mada su termin zakazali i došli, 107 (39,3%) pušača. Medju pušačima koji su prihvatili program odvikavanja, najviše (69,5%) je bilo onih koji su u SOP došli sami. Takodje je veliki broj pušača koje je u SOP uputio lekar prihvatio program odvikavanja (62,8%), što ukazuje na prihvatanje preporuke lekara. Najmanji broj pušača koji su prihvatili program i odvikavanje registrovan je u grupi onih koje su uputili prijateljima (35,9%) ili članovi porodice (48,1%). Svoju odluku o prestanku pušenja 171 (62,9%) pušač je definisao kao definitivan prestanak; 93 (34,2%) kao pokušaj prestanka; dok 8 (2,9%) ispitanika nije imalo definisanu odluku. U ovom pogledu medju ispitanicima nisu utvrđene značajnije razlike u zavisnosti od toga ko ih je uputio u SOP, što se posebno odnosi na odluku o definitivnom prestanku pušenja. Većina se olako izjasnila da definitivno prestaje sa pušenjem. Nešto obazriviji bili su pušači koje su uputili prijatelji pa se njih 41,0% odlučilo za pokušaj prestanka. Može se tumačiti da je ova obazrivost proizvod već viđenog iskustva kod prijatelja koji su bili na odvikavanju.

KOMENTAR I ZAKLJUČAK

Prema našem ranijem iskustvu u SOP-u, a što i ovi rezultati potvrđuju, žene češće traže lekarsku pomoć, lakše prihvataju preporuke i uz stručnu pomoć menjaju svoje ponašanje. Ovo potvrđuje činjenica da su od pušača koji su tražili pomoć SOP-a više od dve trećine žene. Muškarci manje praktikuju da traže pomoć, a to, nažalost, najčešće čine kada moraju i kad je već relativno kasno. To je onaj deo naše populacije, uglavnom sa statusom teških pušača, kod kojeg su posledice pušenja teške i izražene. Smatramo da je za ovakvo ponašanje muškaraca odgovorno vaspitanje i kultura podneblja. Na stručnim službama je da u ovom pravcu usmere rešavanje problema u populaciji muškaraca. Nepobitna činjenica je da se pušači teško fizički odvajaju od cigareta. Lekarima je dobro poznato da bolesnici puše i nose cigarete sa sobom kad dođu na pregled, da odmah zapale cigaretu posle završenog ili u pauzi pregleda, da čak i pojačavaju pušenje za vreme ležanja i lečenja u bolnici. Naše ispitivanje pokazuje da pušači, mada svesno dolaze u službu za odvikavanje od pušenja, ipak često nastavljaju da puše i nose cigarete sa sobom. Ovo možemo tumačiti činjenicom da su cigarete u džepu "obavezujući paket" za pušača koji je godinama i decenijama sjedinjen sa njim. Zato je možda fizičko odvajanje pušača i paklice, u prvom koraku odvikavanja, najteži ternutak za pušača. Ne možemo očekivati visok stepen odgovornosti pušača u ovoj fazi, ali vađan elemenat koji dalje usmerava pravac i intenzitet programa jeste rad sa pušačem. U prilog ovome govori i podatak da je od svih pušača koji su došli u SOP, njih 60,7% prihvatio program i odvikavanje. Takodje je značajan podatak da je medju njima najviše teških pušača koji su sami došli u SOP, svesni da im je potrebna stručna pomoć. Na drugom mestu su oni koje je uputio lekar kao pušače sa visokim SNZ i vidnim posledicama po zdravlje. Moramo konstatovati da prijatelji (vršnjaci), nažalost, nemaju tako snažan uticaj na odvikavanje kakav imaju na prihvatanje pušenja. Ovo je prisutno čak kad se radi o istim osobama (vršnjaci sa kojima su propušili). Slično je i sa članovima porodice koji takođe nemaju tako snažan uticaj na odvikavanje kakav su imali, ili bili model ponašanja za usvajanje navike pušenja.

Iznete činjenice o rezultatima ispitivanja ne mogu imati uticaja na definitivno oslobađanje od

duvana ali imaju različit uticaj na prihvatanje programa i pokušaja odvikavanja. Snažan uticaj na definitivno oslobođanje od duvana ima program za odvikavanje, a rezultati ispitivanja mogu da ometaju ili da pomognu oslobođanje od duvana. Stoga je potrebno pokazati veliko razumevanje prema pušačima i dobra saradnja sa svima koji ih upućuju. Uloga lekara u svakodnevnom radu je od velikog značaja, s obzirom da ljudi prihvataju preporuke lekara. Lekar u svakom kontaktu i prilici može da objasni svom pacijentu koliko je potrebno da prestane da puši i pristupi odvikavanju uz stručnu pomoć. Službe i savetovališta za odvikavanje od pušenja treba približiti pušačima i učiniti dostupnim za pružanje praktične pomoći, a medijski pružati potrebne informacije i motivisati pušače za oslobođanje od duvana. I ovom prilikom

ne zaboravimo nepušače, koji mogu mnogo da pomognu pušačima i ohrabruju ih da trajno ostanu nepušači.

LITERATURA

1. Arthur WM, Nicholas HK. History of tobacco and health *Respirology*.2003;8, 286-290.
2. The conference on tobacco dependence: innovative regulatory approaches to reduce death and disease. Special issue. FDLI 1998; 53 (Supp.1).
3. Proshaska JO, DiClemente CC. Stages and process of self-change of smoking. *J.Consult Psichol* 1983; 51: 390-395.
4. Amy LO, Gregory JM, Warren KB. Discounting of delayed health gains and losses by current, never- and ex-smokers of cigarettes. *Nicotine & Tobacco Research* 2002; 4, 295-303.

**VESTI**

Na osnovu Odluke ministra zdravlja prof dr Tomice Milosavljevića, 27 decembra 2002. godine, obrazovana je Nacionalna komisija za tuberkulozu.

U ovu komisiju su imenovani:

- Profesor dr Gordana Radosavljević-Ašić Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije, predsednik komisije,
- Profesor dr Predrag Rebić, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije, zamenik predsednika Komisije,
- Docent dr Dragica Pešut, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije, sekretar Komisije,
- Docent dr Dragana Jovanović Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije,
- Profesor dr Đorđe Živković, Klinika za plućne bolesti Kliničkog centra Niš,
- Profesor dr Slobodan Pavlović, Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica,
- Profesor dr Dušan Popovac, Gradski zavod za bolesti pluća i zaštitu od tuberkuloze, Beograd,
- Primarijus dr Dragana Mandić, Gradski zavod za bolesti pluća i zaštitu od tuberkuloze, Beograd,
- Primarijus dr Vladana Milošković, Dom zdravlja, Kragujevac
- Dr Radenka Stanković, Zdravstveni centar "Laza Lazarević" Šabac.

Konsultanti za pojedina pitanja ili oblasti ili članovi po pozivu su:

- Profesor dr Branislava Savić, Institut za mikrobiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
- Dr Gordana Stefanović, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije,
- Dr Milovan Šarović, Specijalna bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu Ozren,

- Primarijus dr Danko Stojnić, Dečja bolnica, Kliničko-bolnički centar "Dr D. Mišović", Beograd,
- Dr Milan Ivanović, Medicinski centar, Kosovska Mitrovica.

Prvi zadatak novoformirane Nacionalne komisije za tuberkulozu bila je priprema predloga projekta Globalnom fondu za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije za dobijanje finansijskih sredstava u narednih 5 godina za nacionalni program borbe protiv tuberkuloze.

Podnositelj predloga projekta pod nazivom "Control of tuberculosis in Serbia (Serbia & Montenegro) through implementation of DOTS strategy and outreach services for vulnerable populations" je Nacionalni koordinacioni mehanizam za AIDS i TB. Uz krucijalnu pomoć Kancelarije SZO u Beogradu, dr Melite Vučnović i regionalnog koordinatora SZO za zemlje Balkana dr Lučice Ditić predlog projekta je prosleđen u Ženevu krajem maja 2003. godine.



IZVEŠTAJ SA KONGRESA (IUATLD) U VANKUVERU

Od 28. februara do 2. marta 2002. godine održan je VII godišnji kongres Internacionalne unije za borbu protiv turbekuloze i plućnih bolesti (IUATLD) severno američke regije. Sastanak je organizovan u Kanadi, u Vankuveru (Britanska Kolumbija). Pored IUATLD, organizatori kongresa bili su American Lung Association of Metropolitan Chicago, American Lung Thoracic Society i Chicago Thoracic Society, a domaćin je bila British Columbia Lung Association.

Rad kongresa odvijao se u dva dela. Prvi, značajniji i atraktivniji, činila su jednočasovna izlaganja istaknutih predavača, bazičnih istraživača, kliničara, epidemiologa, mikrobiologa itd. Za govornicom su se smenjivali predstavnici IUATLD (na čelu sa prof. dr Anne Fanning sa Univerziteta u Edmondonu, Alberta, Kanada, koja je aktuelni predsednik IUATLD), potom predstavnici CDC-a (Center for Disease Control, Atlanta, SAD), zatim profesori sa Univerziteta u Montrealu u Kanadi, sa Harvarda, Stanforda, Univerziteta Kalifornija, Hjouston i drugih univerzitetskih centara iz SAD-a, Univerziteta Nottingam u Velikoj Britaniji, zatim predstavnici Svetske banke, SZO, Royal Netherlands TB Association itd.

Predavanja po pozivu pomenutih predavača doticala su najrazličitije teme vezane za epidemiologiju TBC širom sveta. Istaknut je npr. problem decentralizacije sistema zdravstvene zaštite (prenošenje ingerencija na lokalne samouprave) u zemljama u razvoju, koja može da ugrozi nacionalne TBC programe za koje je neophodna idealna vertikalna prohodnost. Ukazano je na moguće načine postizanja političke odlučnosti i konsenzusa za ostvarenje ciljeva borbe protiv TBC širom sveta. Politička odlučnost potrebna je u razvijenim zemljama zbog toga što su one te koje treba da daju novac za borbu protiv TBC, a u nerazvijenim zemljama zato što taj isti novac treba pravilno da se usmeri i iskoristi. U tom svetu predstavljena je npr. nevladina organizacija "Stop TB Kanada" koja postiže izvaredne rezultate u borbi protiv TBC na južnoameričkom kontinentu. Takođe je bilo govora o (TBC) skriningu,

praćenju, profilaksi i lečenju imigranata u SAD-u i Kanadi sa naglaskom na bi/multilingualom i bi/multikulturalnom pristupu problemu u svakodnevnoj praksi, na terenu. Dr Jacob Kumaresan, izvršni sekretar "Stop TB/TB Partnership" (SZO), istakao je da je tokom devedesetih godina učinjen značajan napredak na polju kontrole TBC, ali da uprkos tome TBC i dalje ostaje dominantan infektivni agens širom sveta a isto tako i značajna prepreka za ekonomski i kulturni razvoj i napredak, naročito u siromašnim zemljama i među marginalnim populacionim grupama. Prestavljen je rad "The Green Light Committee" (SZO) koji ima ulogu da "štiti" antiturberkulotike drugog reda od neracionalne upotrebe i procenjuje validnost projekata širom sveta koji, poštujući DOTS PLUS (Directly Observed Teraphy Short Course Plus), služe za lečenje MDRTB (TBC rezistentna na najmanje dva antituberkulotika - INH i RF) u specifičnim situacijama i lokalnim uslovima. Stavljen je poseban naglasak na kreiranje programa koji pokrivaju HIV/AIDS i TBC u isto vreme, kao i programa razvoja novih antiturberkulotika i nove vakcine protiv TBC. Saopštene su novosti na polju mikrobiološke dijagnostike TBC i najnoviji rezultati genetskih israživanja vezanih za različite osobine *M. Turbeculosi*. Takođe je istaknuta neophodnost uključivanja privatnog sektora u lečenje obolelih od TBC da bi se postigla "javno-privatna" ekspanzija DOTS-a, naročito u siromašnim zemljama. (U Indiji se npr. više TBC bolesnika leči u privatnom sektoru nego u javnom, što je praćeno prepisivanjem i primenom često nepravilnih režima AT terapije, jer privatni lekari ne prate SZO preporuke za DOTS, stvarajući idealne uslove za nastanak rezistentnih sojeva *M. Turbeculosi*).

Drugi deo kongresa predstavljali su posteri iz različitih zemalja sveta, s tim da ih je najviše bilo iz SAD-a i Kanade. Najvažnije teme kojima su se bavili radovi iz ove sesije bili su: TBC u grupama sa visokim rizikom za infekciju i aktivno oboljenje (zatvorenici, azilanti, izbeglice, HIV pozitivne osobe, beskućnici itd.), problemi otkrivanja i

lečenja latentne TBC infekcije, kontroverze oko turbekulinskog testiranja, rezultati primene DOTS-a u različitim zemljama, rezistentna TBC (laboratorijska dijagnostika) itd.

Farmaceutska firma "Cellestis" predstavila je vrlo atraktivn novi proizvod Quanti FERON-TB, prvi novi test za otkrivanje latentne TBC infekcije u poslednjih 100 godina. Radi se o *in vitro* testu koji meri celularni imuni odgovor u uzorku pune humane krvi putem određivanja IFN-gama koji se izlučuje iz stimulisanih T ćelija, prethodno inficiranih sa *M. Tuberculosis*. To je veoma brz i jeftin ELISA test koji košta 10 US a rezultat se dobija za 24 časa.

Sunčani Vankuver (koji je inače u jednom opsežnom američkom istraživanju 2001. godine proglašen gradom sa najvišim kvalitetom života) na obalama Tihog okeana, mešavina hipermoderne američke metropole i brojnih uspomena iz vremena osvajanja Divljeg zapada i "zlatne groznice", začinjen aktuelnim prisustvom različitih rasa i kultura, okružen snežnim planinskim vrhovima Britanske Kolumbije (koja je jedna od najočuvanijih ekoloških celina na zemaljskoj kugli) i gustim modrim borovim šumama, samo je doprineo opštem izvanrednom utisku sa ovog odlično organizovanog kongresa.

Dr Eva Panić

Zdravstveni Centar "Dr R. Simonović", Grudno odeljenje, Sombor



IZVEŠTAJ SA 9-tog GODIŠnjEG RADNOG SASTANKA O KONTROLI TUBERKULOZE U EVROPI (9th Wolfheze Workshop) održanog 14 –18. maja 2003. godine u Hagu

Na osnovu Odluke ministra zdravlja prof. dr Tomice Milosavljevića, 27 decembra 2002. godine obrazovana je Nacionalna komisija za tuberkulozu. U ovu komisiju su imenovani:

- Profesor dr Gordana Radosavljević-Ašić Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije, predsednik komisije,
- Profesor dr Predrag Rebić, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije, zamenik predsednika komisije
- Docent dr Dragica Pešut, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije, sekretar komisije
- Docent dr Dragana Jovanović Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije
- Profesor dr Đorđe Živković, Klinika za plućne bolesti Kliničkog centra Niš
- Profesor dr Slobodan Pavlović, Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica
- Profesor dr Dušan Popovac, Gradski zavod za bolesti pluća i zaštitu od tuberkuloze, Beograd
- Primarijus dr Dragana Mandić, Gradski zavod za bolesti pluća i zaštitu od tuberkuloze, Beograd,
- Primarijus dr Vladana Milošković, Dom zdravlja Kragujevac
- Dr Radenka Stanković, Zdravstveni centar "Laza Lazarević", Šabac.

Konsultanti za pojedina pitanja ili oblasti, ili članovi po pozivu su:

- Profesor dr Branislava Savić, Institut za mikrobiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
- Dr Gordana Stefanović, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije
- Dr Milovan Šarović, Specijalna bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu, Ozren

- Primarijus dr Danko Stojnić, Dečja bolnica, Kliničko-bolnički centar "Dr D. Mišović", Beograd
- Dr Milan Ivanović, Medicinski centar, Kosovska Mitrovica.

Prvi zadatok novoformirane Nacionalne komisije za tuberkulozu je bila priprema predloga projekta Globalnom fondu za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije za dobijanje finansijskih sredstava u narednih 5 godina za nacionalni program borbe protiv tuberkuloze.

Podnositelj predloga projekta pod nazivom "Control of tuberculosis in Serbia (Serbia & Montenegro) through implementation of DOTS strategy and outreach services for vulnerable populations" je Nacionalni koordinacioni mehanizam za AIDS i TB.

Uz krucijalnu pomoć Kancelarije SZO u Beogradu dr Melite Vujnović i regionalnog koordinatora SZO za zemlje Balkana dr Lučice Ditiu predlog projekta je prosleđen u Ženevu krajem maja 2003. godine.

9th WOLFHEZE WORKSHOP

Počev od 1995. godine, svake godine se u Holandiji u malom mestu Wolfheze održavaju sastanci predstavnika zemalja Evrope i bivšeg Sovjetskog Saveza po pitanju problema tuberkuloze. Nacionalni predstavnik i koordinator za TB godinama je bio profesor Dušan Popovac. Ove godine (2003.) sastanak je prvi put organizovan u većem mestu, u Hagu, ali pod ranijim nazivom. U 9-oj Wolfheze radionici učestvovala je profesor dr Gordana Radosavljević-Ašić u svojstvu menadžera nacionalnog TB programa i korespondenta za EuroTB i profesor dr Branislava Savić u svojstvu nacionalnog predstavnika za mikrobiološke laboratorije.

Ovogodišnji sastanak je održan u Hagu, u delu grada koji se zove Ševeningen, u hotelu Bilderberg

na obali mora. U organizaciji radnog sastanka su učestvovali, KNCV (Holandska kraljevska fondacija), WHO Ženeva, WHO-EURO Kopenhagen, IUATLD Europe Region, EuroTB InVS.Troškove boravka za po 2 predstavnika iz svake zemlje snosio je organizator.

Bilo je ukupno 118 učesnika (uključujući i organizatore i predavače iz 51 zemlje) iz sledećih zemalja:

Albanija 1, Armenija 1, Austrija 3, Azerbejdžan 2, Belorusija 1, Belgija 2, Bosna i Hercegovina 2, Bugarska 2, Hrvatska 0, Češka Republika 3, Danska 4, Estonija 3, Finska 2, Francuska 7, Gruzija 1, Nemačka 5, Grčka 1, Mađarska 2, Island 1, Irska 2, Italija 1, Kazahstan 2, Kosovo 2, Kurgistan 2, Latvia 5, Litvanijska 1, Luksemburg 1, Makedonija FRY 1, Malta 1, Moldavija 2, Holandija 7, Noveška 1, Poljska 1, Portugalija 1, Rumunija 3, Ruska Federacija 7, Slovačka 3, Slovenija 3, Španija 4, Švedska 1, Švajcarska 7, Tadžikistan 2, Turska 2, Turkmenistan 1, Ukrajina 4, Engleska 4, USA 1, Uzbekistan 2, Jugoslavija 2.

Radni sastanci su trajali od 9 pre podne do 17,30 popodne, sa 2 kratke pauze za kafu i pauzom za ručak u istom hotelu. Koordinator sastanka je bio holandanin dr Jaap Veen.

Prvi dan pre podne uvodno predavanje držao je regionalni koordinator SZO za TB za Evropu dr R. Zaleskis, o stanju kontrole TB i ekspanziji DOTS strategije u Evropi. Posle toga je nastavljeno sa prezentacijama zemalja: Nemačke, Francuske, Ukrajine, Moldavije i Kazahstana.

Po podne su analizirani postavljeni ciljevi u kontroli TB kao i ishoda lečenja TB u Evropi.

Drugog dana su predmet izlaganja i diskusije bile sledeće teme: kontrola TB u konfliktnim zonama, problemi rezistencije na AT lekove u Moldaviji, aktivno traženje TB kod beskućnika u Pragu, globalna alijansa za razvoj AT lekova, stop TB – regionalno partnerstvo u Evropi, najnoviji izveštaji o TB/HIV situaciji, evropski okviri za smanjenje HIV/TB infekcije, indikatori za eliminaciju TB. Na kraju radnog dana je bio rad po grupama, 3 teme po izboru: pregled kontakta, transmisija TB infekcije u bolnicama i BCG vakcinacija.

Treći dan na dnevnom redu su bili problemi kontrole TB u velikim gradovima: Madridu, Amsterdalu, Kijevu, Hamburgu, Londonu, kao i komparativno iskustvo iz 20 velikih gradova Evrope po pitanju organizacije AT službe, distribucije lekova, praćenja ishoda lečenja, skrininga TB u rizičnim grupama u metropolama, i slično.

Četvrtog dana pre podne razmatrano je pitanje razvoja mreže za kontrolu zaraznih bolesti u

Evropskoj Uniji, perspektive EuroTB, internet pitanja za registre podataka i dr. Ovog poslednjeg dana sastanka po prvi put su u rad Wolfheze radionice uključene i medicinske sestre koje rade sa TB bolesnicima.

Data je informacija da će snimak sastanka u celini biti dostavljen učesnicima na disketi. Tokom sastanka deljeni su materijali sa pojedinih predavanja (ne svih). Oficijelni jezici na sastanku su bili engleski i ruski. S obzirom da je polovina učesnika bila sa ruskog govornog područja omogućeno je simultano prevodenje za predavanja, pitanja i diskusiju.

KRATKI IZVODI IZ POJEDINIH REFERATA

“Stanje kontrole TB i DOTS ekspanzije u Evropi, možemo li postići globalne ciljeve u 2005. godini i koja su očekivanja u 2015. godini?”

dr Richard Zaleskis, šef regionalne kancelarije SZO za Evropu.

U Evropi je 2001. godine bilo 368.136 novih slučajeva TB (231.608 u 1991. g., 373.015 u 2000. g.). Najviše novih slučajeva ima u istočnoj Evropi, baltičkim zemljama i zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza. Porast imigracije iz zemalja sa visokom stopom oboljevanja od TB je dovelo do povećanja broja registrovane TB u zemljama zapadne Evrope.

Dat je prikaz pokrivenosti DOTS strategijom u 51 zemlji.

- Zemlje gde DOTS nije uveden su: Belarusija (zemlja sa visokom stopom TB), Španija (srednja stopa TB), Danska, Finska, Francuska, Grčka, Irska, Monako, Švajcarska, Engleska (zemlje sa niskom stopom TB).
- Zemlje gde je DOTS u pilot fazi (pokrivenost ispod 10%) su: Ukrajina, Tadžikistan (visoka stopa TB), Turska (srednja stopa TB).
- Zemlje gde je DOTS strategija u ekspanziji (pokrivenost od 10-90%) su: Armenija, Azerbejdžan, Litvanijska, Moldavija, Rumunija, Ruska federacija, Turkmenistan, Uzbekistan (visoka stopa TB), Albanija, Bugarska, Makedonija, Poljska, Srbija i Crna Gora (srednja stopa TB), Italija (niska stopa TB).
- Zemlje gde je pokrivenost DOTS-om 100% su: Estonija, Gruzija, Kazahstan, Kurdistani, Latvia (zemlje sa visokom stopom TB); Bosna i Hercegovina, Hrvatska, Mađarska, Portugalija (srednja stopa TB), Andora,

Austrija, Belgija, Češka Republika, Nemačka, Island, Luksemburg, Malta, Holandija, San Marino, Slovačka, Slovenija, Švedska (niska stopa TB).

Kao glavne probleme u postizanju globalnih ciljeva SZO Evropske regije (otkrivanje 70% procenjenih novih slučajeva TB) dr Zaleskis navodi: nedovoljnu političku i finansijsku podršku, nedovoljne akcione planove i koordinacione mehanizme zemalja, nisku detekciju novih slučajeva direktnom mirkroskopijom sputuma pod DOTS strategijom, neadekvatne sisteme nadzora TB, zatim da bolesnici sa TB u zatvorima, vojsci, privatnom sektoru zdravstva nisu povezani u TB program, da je civilno društvo nedovoljno uključeno u ove programe, i dr. Smatra da je još uvek ukupan kvalitet i pokrivenost DOTS strategijom niska, svega 33%.

Intervencije u cilju eliminacije TB

dr Vincent Kuyenhoven

U zemljama sa srednjom stopom oboljevanja od TB u Evropi (tu je i naša zemlja) cilj je proširenje DOTS strategije u svrhu zaustavljanja TB u periodu 2002-6. godina, a u zemljama sa niskim morbiditetom od TB plan je da se stvori okvir za eliminaciju TB. Planirane su i vizite tokom 2003. godine u 3 zemlje, Mađarsku, Poljsku i Slovačku.

Visok morbiditet od TB u Evropi ima 16 zemalja koje ukupno imaju 313 miliona stanovnika i gde pokrivenost DOTS strategijom iznosi 18,5%. Sa srednjim morbiditetom ima 11 zemalja, sa 197 miliona stanovnika i primenom DOTS-a u 14,6%. Niski morbiditet postoji u 24 zemlje sa ukupno 363 miliona stanovnika i implementiranim DOTS-om u 17,8%.

Grupisanje zemalja je učinjeno na osnovu stope oboljevanja od TB. Niska stopa je ispod 20/100.000, srednja od 20-50/100.000, visoka preko 50/100.000 stanovnika.

Predložene aktivnosti za zemlje sa srednjim morbiditetom su: pridržavanje svih 5 elemenata DOTS strategije, poboljšanje monitoringa i nadzora, monitoring ishoda lečenja, identifikacija visoko rizičnih grupa, poboljšanje sistema registracije i izveštavanja u privatnom sektoru zdravstva, aktivno traženje TB bolesnika u visoko rizičnim grupama i iz kontakta.

Okvir za kontrolu TB u zemljama sa niskom stopom oboljevanja u Evropi čine: rana detekcija i lečenje bolesnika do izlečenja (DOTS), smanjenje incidence TB infekcije (rad na rizičnim grupama i prevencija transmisije u bolnicama), redukcija prevalence TB infekcije i preventivna terapija. Definisanje rada na rizičnim grupama

podrazumeva aktivno traženje TB (ili latentne TB infekcije) periodičnim snimanjima grudnog koša (ili testiranjem tuberkulinom), a zatim i odgovarajuće lečenje – DOT, minimum tokom intenzivne faze tretmana (ili preventivna terapija).

Od posebnog značaja je identifikacija osoba koje su verovatno u skorašnje vreme bile izložene transmisiji TB infekcije, počev od najbližeg kućnog kontakta (ili tome sličnog kontakta), do pregleda više nivoa kontakata (po principu krugova nastalih prilikom bacanja kamena u vodu), a potom i odgovarajućim tretmanom osoba za koje se potvrdi da su inficirane bacilom TB, bilo da se radi o aktivnoj bolesti ili latentnoj TB infekciji.

Kao ilustracija dat je prikaz jedne mikroepidemije 1988. godine u Holandiji od jednog bolesnika sa plućnom TB, gde su slučajevi iz kontakta grupisani prema intenzitetu i dužini ekspozicije. Pregledano je 6 krugova kontakta: A, B, C, D, E i F, odnosno 3, 54, 131, 428, 995, 1.011 osobe, ukupno 2622. Primarna TB je nađena u 1, 11, 1, 7, 11 i 11 osoba iz kontakta po navedenim krugovima, ukupno u 42 osobe. Sa pozitivnim tuberkulinskim testom ili konverzijom kožne probe bilo je 2, 30, 40, 74, 146 i 2 osobe, ukupno 294. Sabiranjem obe grupe (primarna TB i pozitivan kožni test) vidi se da je broj inficiranih u odnosu na broj pregledanih osoba iz kontakta iznosio 3, 41, 41, 81, 157 i 13, a izraženo u procentima tuberkulozom je inficirano 100% u prvom krugu, 76% u drugom, 31% u trećem, 19%, u četvrtom, 16% u petom i 1,3% u šestom krugu kontakta. U odnosu na broj pregledanih osoba iz 6 krugova kontakta, ukupno 2.622, nađeno je 336 ili 13% inficiranih bacilom TB (primarna TB u 42 osobe, pozitivnan tuberkulinski test ili konverzija kožnog testa u 294 osobe).

Insistira se na merama kontrole transmisije TB infekcije po bolnicama i institucijama koje su uključene u rad sa TB bolesnicima.

Prezentacija zemlje, Nemačka,
dr Michael Forssbohm.

Tabela 1.

Upoređeni su sistemi u dve Nemačke	
Zapadna Nemačka	Istočna Nemačka
BCG vakcinacija	
1975 preporuka	1951-61 preporuka
1978-98 rizične grupa	1961- 90 obavezna
Masovna snimanja (RF)	
1945-85 preporuka 1 na 2 god. (u 6 od 11 federalnih država)	1956-74 obavezno 1 god. 1974-82 obavezno na 2 god. 1982-90 rizične grupa 1 god.
Lečenje	
1988: 2HRZE/S, 4HR 6-7 dana nedeljno DOT je izuzetak	1988: 2 HRZE/S 4H2R2 intermitentno 2x nedeljno DOT je pravilo
Sistem izveštavanja	
nema nacionalne TB jedinice	od 1978 g nacionalna TB jedinica
sumarni izveštaji	1978-90 individualni izveštaji o TB sl.
nema podataka o individualnom ishodu lečenja	postoje podaci o individualnom ishodu lečenja
Ključne komponentne DOTS strategije:	
Politička obaveza	
postoji	postoji
otkrivanje slučajeva	
uglavnom pasivno - kulture	aktivno i pasivno – kulture
standardizovano lečenje	
DOT – nema, tretman dnevni	DOT postoji, tretman intermitentan
Snabdevanje lekovima	
regуларно	regularno
Sistem prijave i izveštavanja	
nema izveštaja o ishodu lečenja	izveštaji o ishodu lečenja od 1978-90

Tuberkuloza u obe Nemačke je u stalnom padu, od 30 i 35/100.000 u 1982. godini, na 7 i 10/100.000 u 2002. godini. Od ujedinjenja Nemačke 1991. godine formiraju se radne grupe za TB na federalnom nivou, tako da u 2001 godini postoji usaglašena kontrola TB u celoj zemlji. Pored podataka o godinama i polu, u Nemačkoj se vodi evidencija i o mestu rođenja i o državljanstvu (strani državljanin, rođen van Nemačke, nemački državljanin, mesto rođenja u Nemačkoj), sa preciznom evidencijom oboljevanja stranaca od TB.

Po pitanju rezistencije na AT lekove, u 92% postoji osetljivost na lekove, monorezistencija u 4,3 %, polirezistencija u 2,2%, multirezistenta TB - 1,4%. Analiza slučajeva MDRTB je pokazala da je kod nemačkih građana ona iznosila 0,5%, kod stranaca 9,8%, nemačkih građana rođenih van

matične zemlje 1,7%, a nepoznato je bilo 0,7%. Uspešno je lečeno 74,5% bolesnika.

Prezentacija zemlje, Mađarska, dr J. Mester, dr I. Vadasz, dr D. Kozma

Incidenca oboljevanja od TB u 2002. godini je iznosila 29,8/100.000. Ukupan broj bolesnika je bio 3.007, od toga bakteriološki potvrđenih TB direktnom mikroskopijom sputuma i kulturom 650, samo pozitivne kulture su postojale u 532, a bakteriološki nepotvrđenih TB je bilo 1.825. Ukupno bakteriološki potvrđene TB u Mađarskoj 2002. godine je bilo 41%. Analiza bakteriološki nepotvrđenih TB je pokazala da je od 1.825 slučajeva, kultura bila negativna u 1.184 (65%), kultura data ali rezultat nije poznat u 197 (11%), kultura nije data u 544 (30%). Ispljuvak nije dat u 526 (29%) bolesnika.

Ispitivanje rezistencije na AT lekove je pokazalo da je od ispitanih 801 uzorka, rezistentno na INH bilo 72 ili 9%, na INH i RMP (MDR) 21 ili 3%. Analiza ishoda lečenja je rađena na malom broju bolesnika i tu ima više bolesnika registrovanih pod terminom "završeno lečenje" nego onih pod terminom "izlečen".

U zaljučku se navodi da je neophodno povećati kvalitet kontrole TB bolesnika i broj bakteriološki potvrđenih slučajeva TB, smanjiti broj predhodno lečenih, povećati broj testova osetljivosti na lekove, kao i da se u tretmanu TB primenjuju internacionalna pravila.

Prezentacija zemlje, Moldavija, dr Victor Burinschi

Republika Moldavija ima 4,3 miliona stanovnika, površine 33,7 hiljada kvadratnih kilometara, naseljenosti 129/km², indeksa rasta populacije (2002.) 1,7%, očekivane dužine života (2001.) 64,5 g. za muškarce, 71,1 za žene. Ispod nacionalnog nivoa siromaštva (2001.) je bilo 55% stanovništva. Nacionalni dohodak po glavi stanovnika je 400 USA dolara. Migracije stanovništva 240.000 – 800.000 osoba.

Tokom 2000/2001 godine formulisan je Nacionalni program za TB baziran na DOTS strategiji, koji je dobio odobrenje vlade Republike Moldavije. Načinjen je prvi plan za period 2001-5. godine.

Snabdevenost lekovima i reda u zemlji 1997. godine je bila 38%, 1998. 10%, 1999. 7%, 2000. godine 11%. Počev od 2000. uvodi se DOTS strategija po regionima (u 3-4 regionala svake godine).

Morbiditet od TB (novi slučajevi i recidiv bolesti) u Moldaviji je bio: 1990. godine 49,2

(2.149 sl.), 1996., 67,4 (2.921 sl.), a 2002. godine 97,3 (4.149 sl.). Incidenca u istim godinama je iznosila 39,6 (1.728 sl.) u 1990., 58,8 (2.546 sl.) u 1996. godini, 80,4 (3.433 sl.) u 2002. Mortalitet je bio 4,6 (202 sl.), 12,7 (549 sl.) i 15,6 (695 sl.) u 1990., 1996. i 2002. godini.

Morbiditet od TB u zatvorima (novi slučajevi i relaps) u Republici Moldaviji 1996. je bio 1.640/100.000 ili 287 slučajeva, 2002. godine 2.622,9/100.000 ili 459 slučajeva TB. Incidenca u zatvorima je bila 1996. g. 1.508/100.000, a 2002. godine 1.805/100.000 kažnjenika.

Aktivnosti za primenu DOTS strategije su bile:

- edukacija ili trening osoblja: 144 lekara pulmologa, 113 laboratorijskog personala i 5585 porodičnih lekara i medicinskih sestara;
- organizacija mikroskopskih službi pri svakoj pneumoftiziološkoj jedinici;
- snabdevenost sa prvom linijom antituberkulotskih lekova;
- umnožavanje i distribucija standardnih formi evidentiranja TB slučajeva.

DOTS strategija se postepeno uvodila i pokrivenost populacije je bila 2000. godine 31,8%, 2001. g. 50%, 2002. g. 69,5%, 2003. g. 87,9%.

Procenat bakteriološki potvrđene TB, odnosno procenat BK pozitivnih je 1997. g. bio 9,2%, 2000. g. 24,1%, 2003. g. 43% (ili 1.129 sl.). BK pozitivnih i kultura pozitivnih je 1997. g. bilo 31,2%, 2000. g. 31,6%, 2003. g. 44,5%.

Prikazujući problem rezistentne TB, navedeno je da je u 2001. g. od 6.159 slučajeva 3.554 klasifikovano kao "novi slučajevi", 1.547 kao "recidiv", dok je za 1.058 status tretmana ostao nepoznat. Procenat kategorije "predhodno lečeni bolesnici" je značajno porastao od 17,4% 1995. g., na 37,8% u 2001. g. Proporcija primarne rezistencije na AT lekove je porasla od 14,5% u 1995. g. na 36,3% u 2001. g. a multirezistentna TB od 0,8% u 1995. g. na 13,1 u 2001. g.

Donatori za implementaciju DOTS strategije u Moldaviji su bili: Svetska zdravstvena organizacija sa podrškom tehničkom delu programa (monitoring i kupovina mikroskopa), Globalni fond za AT lekove (nabavka antituberkulotika prve linije za 2001/3. godinu), Svetska banka (nabavka mikroskopa i reagenasa), Karitas-Luksemburg (pomoć za TB u kažnjeničkim ustanovama), Crveni krst (hrana i higijena za ambulantne bolesnike), Globalni fond za borbu protiv TB, AIDSa i malarije (projekat za 2003/4. godinu), USAID (projekat 2003/6. godina), dr.

Problemi koji su navedeni u sprovođenju programa su: još uvek nizak nivo bakteriološki potvrđene TB, nezadovoljavajući rezultati lečenja,

primarna zdravstvena zaštita se sporo uklapa u tretman TB bolesnika, neophodnost promene mišljenja zdravstvenog kadra u odnosu na program borbe protiv TB, značajna fluktuacija personala zbog nedostatka interesa, malih plata, starih lekar-afiziologa, nivo migracije stanovništva uključujući i bolesnika sa TB je visok, procenat multirezistentne TB je veliki, finansiranje planiranih mera je nedovoljeno, itd.

Monitoring ishoda lečenja u Evropi, Andrea Infuso, EuroTB, inVS

Definicija TOM (Treatment Outcome Monitoring) kohort, označava sve definitivne slučajeve TB u određenom vremenskom intervalu u celoj zemlji ili određenom delu zemlje.

U TOM kohort analizu se uključuju bolesnici sa pozitivnom direktnom mikroskopijom sputuma ili pozitivnim kulturama (Kriterijumi za isključenje iz TOM su da krajnja dijagnoza nije TB, da je naknadno učinjena reklasifikacija bolesti i da su nađeni dupli izveštaji). Skupljanje rezultata se radi na kraju najdužeg perioda opservacije za poslednjeg uključenog slučaja TB. Period observacije prestaje 12 meseci od početka tretmana. Prezentiranje ishoda lečenja (TOM) je moguće u svim zemljama gde se kulture rade rutinski. Za 2000. godinu TOM je dobijen iz 38 zemalja od ukupno 51 zemlje uključene u program u EuroTB.

Dr Martien Borgdorff, komentarišući direktan učinak lečenja na mortalitet od TB, kaže da je u slučaju izostanka antituberkulotske terapije, mortalitet kod plućne forme TB, sputum pozitivne, 60-70%, kod sputum negativne plućne TB 20%, kod ekstrapulmonalne lokalizacije TB mortalitet zavisi od lokalizacije bolesti, dok je kod lečenih bolesnika mortalitet ispod 5%.

Aktivno traženje slučajeva TB kod beskućnika u Pragu,

dr L. Trnka, F. Krejbih, Z. Kantorova, S. Jelinkova (Univerzitetska bolnica u Pragu).

Stopa obiljevanja od TB kod rizičnih grupa u Pragu 1997-2000. godine je iznosila za beskućnike 300/100.000, narkomane 110/100.000, azilirane osobe 1.024/100.000 stanovnika, znatno više nego što je stopa TB u Češkoj koja iznosi 15,7/100.000. Među beskućnicima najviše je obolelih u životnom dobu od 31-40 godine. Definicija beskućnika je da je to "osoba koja nema stalni, regularni i adekvatni noćni smeštaj". Identifikacija beskućnika je teška. Procjenjen broj u Češkoj je 10.000 do 35.000 osoba

i većina njih poseti Prag najmanje jednom godišnje.

Istraživanje je rađeno uz finansijsku pomoć nevladinih organizacija.U periodu od 12 meseci (juni 2002-juni 2003g.), pozvane su 1.942 osobe, pregledano 1.592, a hospitalizovano je 38 beskućnika, od toga 14 je imalo aktivnu TB, 3 rezidualnu TB, 3 karcinom pluća, 10 pneumonije, 5 bronhitis i 3 ostale bolesti. Aktivnim traženjem slučajeva TB među beskućnicima registrovana je stopa 879/100.000, za razliku od pasivnog otkrivanja bolesnika kada je registrovana stopa oboljevanja iznosila 300/100.000. Rezultati lečenja kod svih 14 TB bolesnika - beskućnika su bili uspešni.

Epidemilogija i kontrola TB u velikim gradovima zapadne Evrope,

Hayward AC, Darton T, Nguyen-Van-Tam JS, Watson JM, Coker RJ, Schwoebel V. (Engleska)

Radi se o ispitivanju sprovedenim putem upitnika poslatih poštom preko EuroTB mreže u više velikih gradova Zapadne Evrope 1999/2000. godine, sa namerom da se opišu velike varijacije u epidemiologiji i kontroli TB u velikim gradovima i metropolama Zapadne Evrope. Odgovorilo je 20 gradova.

Rezultati su pokazali da je morbiditet od TB u većini velikih gradova veći nego u nacionalnom registru zemlje. Kreće se od 10/100.000 stanovnika u Rejkjaviku i Belfastu do više od 70/100.000 u Lisabonu. Multirezistentna TB se kreće od 1% u većine gradova do preko 5% u Rimu i Milanu. Procena mogućeg broja HIV pozitivnih bolesnika se kretala od 5% u više zemalja do preko 20% u Milanu. Varijacije u epidemiologiji su uglavnom posledica značajnih razlika u programima kontrole TB u raznim zemljama, posebno u odnosu na vrstu skrininga kod imigranata i primenu BCG vakcinacije. Zaključuju da je u zapadnoj Evropi TB primarno problem velikih gradova, da neki od njih imaju jako visoku stopu TB, kao i da ima malo konsensusa po tom pitanju.

Analizirajući situaciju ispitivači smatraju da nacionalni izveštaji TB u Evropi koji prikazuju nacionalni prosek, maskiraju situaciju sa TB u velikim gradovima gde je TB skoncentrisana zbog HIV infekcije, imigracije, beskućnika i prenaseljenosti. Podvlači se značaj identifikacije latentne TB infekcije kod imigranata i potrebe tretiranja takvih osoba sa hemoprofilaksom.

Od 20 analiziranih gradova, u 8 je morbiditet bio duplo veći nego u zemlji (Brisel, Kopenhagen, Pariz, Solun, Milano, Amsterdam, Hag, London).

Procenat bolesnika koji su rođeni napolju (van ispitivane zemlje) se kretao od 25% do 50-74%.

U većini zemalja među TB bolesnicima je bilo manje od 10% HIV pozitivnih, dok je u Rimu, Amsterdalu, Londonu i Lisabonu bilo 10-19%, a u Milanu najviše, 20-30%.

Rezistentne TB na Izonijazid je u Rimu, Milanu, Lisabonu i Amsterdalu bilo preko 10%. Multirezistente TB u Londonu i Atini je bilo 2-3%, u Milanu i Rimu 5-10%. U Milanu, Rimu i Londonu, broj MDRTB je značajno veći nego što se prikazuje u nacionalnim izveštajima za zemlju.

U svim gradovima se sprovodi pregled osoba iz kontakta sa direktno pozitivnim bolesnikom.

DOT se retko koristi u velikim gradovima. Primjenjuje se u Glazgovu, Amsterdalu i Lisabonu u 10-39% slučajeva. Ne primjenjuje se u Parizu, Milanu i Rimu. Lečenje je oslobođeno plaćanja u svim gradovima osim u Rimu i Milanu, gde plaćanja nisu oslobođeni ni ilegalni imigranti. I u Londonu je lečenje samo teorijski oslobođeno od plaćanja (svaki recept se plaća). Obavezno lečenje siromašnih bolesnika je po regulativi moguće u većini gradova, ali ne i u Antverpenu, Briselu, Kopenhagenu i Parizu. U Solunu gde se to najviše u praksi primjenjuje, procenat ne prelazi 1% svih bolesnika.

Programi i primena BCG vakcinacije je veoma raznolika. Većina gradova vakciniše samo decu iz visoko rizičnih grupa. Oko polovine gradova ima program BCG vakcinacije za školsku decu.

Što se tiče laboratorijske dijagnostike, svi gradovi izuzev Rima rutinski uzimaju kulture inicijalnih uzoraka. Test osetljivosti na AT lekove se rade rutinski u svim gradovima osim u Rimu, Solunu, Lisabonu. U Helsinkiju, Rejkjaviku, u Holanadiji i Danskoj sprovodi se rutinski DNA fingerprinting test. HIV status se radi u svim gradovima osim u Atini, gradovima Danske i Engleske.

Informacije o završetku lečenje se rutinski ne prikupljaju u Atini, Solunu, Dablinu, Kardifu, Londonu, Milanu i Kopenhagenu, dok se u ostalim gradovima to čini. Planira se proširenje istraživanja i na druge gradove.

Kontrola TB u Kijevu – Ukrajina, dr L.Turchenko

Kijev 2002. g. ima 2,6 miliona stanovnika, dece 15,4%, radno sposobnih 66% i penzionera 18,6%. Kijev ima 975 bolesničkih postelja za TB, 167 lekara specijalista za TB i 4.000 bolesnika sa aktivnom TB.

Cena jednog bolesničkog dana je 4,45 USA dolara. Uz analizu svih troškova vezanih za TB,

data je i ekonomska analiza fluorografije rađene u Kijevu 2002. godine.

Fluorografija je urađena kod 1.086.341 osobe i otkriveno je 396 slučajeva TB. Ukupna cena RF je bila 1.592.059 USA dolara. Cena po jednom otkrivenom TB bolesniku je iznosila 4.020 dolara.

Analiza aktivnog otkrivanja slučajeva TB putem mikroskopskog pregleda sputuma na BK je pokazala da je od 28.054 uzoraka sputuma, nađeno 144 direktno pozitivnih. Broj testova urađenih po jednoj otkrivenoj BK pozitivnoj osobi je 195. Cena ovakvog načina otkrivanja slučaja TB je iznosila 152 USA dolara.

HIV/AIDS i TB u istočnoj Evropi i centralnoj Aziji

dr T. B. Šumulina, Moskva.

Pored prikaza oboljevanja, u referatu su dati podaci o finansijskoj pomoći koje su zemlje doobile od Globalnog fonda i Svetske banke. U prvoj i drugoj rundi GF (2 konkursa) odobrena su sredstva u vrednosti od 1,5 milijardi dolara. (za 153 programa iz 92 zemlje). Od datih sredstava na HIV/AIDS je otislo 65%, za TB 14%, za HIV/TB 3%. Ukupno 7% je otislo na 12 zemalja Istočne Evrope i Centralne Azije, ostalo na druge delove sveta.

Globalni fond (za AIDS, TB i malariju) je za period od 2 godine odobrio:

Armeniji 3,16 miliona USA dolara za HIV, Bugarskoj 6,89 (HIV), Gruziji 4,01 (HIV), Kazahstanu 6,50 (HIV), Kirgistanu 4,95 za HIV i 1,21 za TB, Moldaviji 5,25 za HIV/TB, Rumuniji 21,80 miliona dolara za HIV i 18,40 miliona dolara za TB, Srbiji 2,71 za HIV, Tadžikistanu 1,47 (HIV), Ukrajini 24,91 (HIV), Hrvatskoj 3,36 (HIV), Estoniji 3,90 (HIV).

Ovim zemljama su odobrena sredstva u nešto većem iznosu i za nove 3 godine (period od 5 godina).

Od Svetske banke za kontrolu TB, HIV/AIDS Moldavija je dobila još 5.000.000 dolara, Ruska Federacija za HIV; AIDS; TB 150.000.000, Ukrajina za iste stavke 60 miliona USA dolara.

(U toku je treća runda za odobravanje finansijskih sredstava od Globalnog fonda za TB, gde učestvuje i Srbija).

Alice Horsman, medicinska sestra iz Amsterdama

Alice Horsman je govorila o aktivnostima medicinskih sestara na lečenju TB u Amsterdamu. U Amsterdamu ima 700.000 stanovnika, a u 2002. godini je bilo 194 slučajeva TB (incidencija

26/100.000). Prikazani su problemi rada sestara sa narkomanima, beskućnicima, HIV pozitivnim TB bolesnicima, ilegalnim imigrantima, i dr. Uspešan ishod lečenja je postignut kod 87% bolesnika. Prikazani su standardizovani upitnici koje popunjavaju medicinske sestre, kutije sa lekovima za 7 dana (DOT), način timskog rada, sestrinske "sate za konsultacije" sa bolesnicima, oblici ponuda za olakšavanje aktivne saradnje bolesnika (kafa, čaj, biskviti, karte za prevoz), brojni primeri rečenica i načina komunikacije sa rizičnim grupama bolesnika, i dr.

Inače, Holandija ima 16.000.000 stanovnika od čega 820.000 alkoholičara. U Amsterdamu je registrovano 5.000 zavisnika od heroina, a 2836 je na Metadonu.

KOMENTAR NA KRAJU IZVEŠTAJA:

Budžet Kraljevske holandske fondacije za 2002 godinu je iznosio 6.871.000 eura predviđen samo za nacionalne, internacionalne, evropske aktivnosti, sastanke, istraživanja, komunikacije, itd. vezane za problem TB. Sve diskusije učesnika i nosilaca ovog projekta (uglavnom bogate zemlje), idu u pravcu otvaranja novih prostora za nove projekte i nove poslove. Nažalost, tog prostora ima u zemljama Centralne i Istočne Evrope, a posebno u zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza, a zbog migracije stanovništva ima ga sve više (TB i HIV infekcija u metropolama) i u Zapadnoj Evropi.

Da bi se uskladili sa programima kontrole TB SZO, u Srbiji treba da se obezbedi redovno snabdevanje lekovima i sredstvima za dijagnostiku TB (bitna politička odluka vlade), da se sprovodi DOTS, da se znanje medicinskog kadra obnavlja i dopunjaje, da se uvedu nove registracione liste i način izveštavanja, kao i da se sprovodi redovni nadzor rada ustanova i laboratorija (monitoring) na lokalnom, nacionalnom i internacionalnom nivou.

Sve ove stavke su obuhvaćene u predlogu projekta za kontrolu TB u Srbiji koji je dostavljen Globalnom fondu SZO u Ženevi krajem maja ove godine.

Prof. dr Gordana Radosavljević Ašić

Klinički Centar, Beograd



IZVEŠTAJ SA 23. INTERNACIONALNOG SIMPOZIJUMA IZ INTENZIVNE NEGE I URGENTNE MEDICINE

23. Internacionalni simpozijum iz intenzivne nege i urgentne medicine je održan od 18. do 21. marta 2003. godine u Briselu u organizaciji bolnice Erasme u saradnji sa Belgijskim udruženjem za intenzivnu negu i urgentnu medicinu. Tradicionalno, ovaj Simpozijum je odlično organizovao Prof. dr Jules Vincent koji se nalazi na čelu Klinike za urgentnu medicinu bolnice Erasme u Briselu.

Simpozijum je održan u Kongresnom centru Brisele, koji raspolaže sa deset velikih sala raspoređenih u nekoliko celina i nivoa, uz salu za izlaganje postera i salu za izlaganje farmaceutskih proizvoda i medicinske opreme.

Predavanja su bila koncipirana tematski i organizovana u vidu oralnih prezentacija, simpozijuma u organizaciji farmaceutskih kuća i poster diskusija. Najvažnije teme na ovom simpozijumu su bile novine u mehaničkoj ventilaciji kao neizbežnom terapijskom postupku u intenzivnim jedinicama, najnovija saznanja vezana za patogenezu i terapiju sepse i ARDS-a, novi terapijski pristupi nozokomijalnim pneumonijama, hemodinamski monitoring, primena fluida u kardiopulmonalnoj resuscitaciji i mnoge druge veoma interesantne teme.

Izdvojila bih nekoliko veoma interesantnih predavanja. To su, pre svega, bila predavanja organizovana u vidu "za i protiv" ("pro-con") debata vezanih za primenu kristaloida i koloida kod kritično obolelih. Pojedini koloidni rastvori utiču na koagulacioni sistem u smislu prevencije tromboembolizma, a pojedini koloidi (albumini) ispoljavaju i antiinflamatorno dejstvo. Takođe su veoma interesantna predavanja bila o porastu broja virusnih infekcija u intenzivnim jedinicama i o specifičnoj terapiji ovih bolesti, koja je za sada veoma ograničena, te je njihov mortalitet veoma visok.

Celovečernji simpozijum o deescalacionoj antibiotskoj terapiji je bio u organizaciji MSD (Merck, Sharp and Dohme), kome je prisustvovao veliki broj slušalaca. Preporučen je princip pravog izbora antibiotika "od početka do kraja" u smislu

primene antibiotika širokog spektra kod kritično obolelih, (pneumonija uzrokovana respiratorom, nozokomijalna pneumonija, septikemija, meningitis). U sadašnjoj eri rezistencije antibiotici se više ne mogu čuvati u "rezervi".

Nekoliko predavanja i sesija je bilo posvećeno sepsi kao i dalje veoma velikom problemu u intenzivnim jedinicama. Predavanja su bila podeljena na nekoliko celina: najnovija saznanja vezana za patofiziološka dešavanja u sepsi, najnovije dijagnostičke procedure u sepsi (biomarkeri u sepsi - prokalcitonin, atrijalni natriuretski peptid, troponin itd), kao i primena novih lekova u lečenju sepse. To su, pre svega, najnovije generacije modulatora koagulacije i inflamacije, od kojih je veliki deo još u fazi ispitivanja.

U okviru predavanja o ARDS-u najviše je bilo govora o mehaničkoj ventilaciji u ARDS-u, prevenciji oštećenja pluća prilikom primene mehaničke ventilacije u smislu pojave akutnog oštećenja pluća.

Pored navedenih, na ovom simpozijumu je bio niz drugih veoma interesantnih predavanja o kojima je potrebno detaljnije pisati nego što je zadatok ovog kratkog izveštaja sa 23. simpozijuma intenzivne nege i urgentne medicine.

Dr Dušanka Obradović, internista-pulmolog,

Intenzivni blok, Institut za plućne bolesti,
Sremska Kamenica



GLOBALNA AKCIJA ZA BUDUĆNOST BEZ DUVANA

Društvo Finske za borbu protiv raka, Nacionalni institut javnog zdravlja, Finski centar za promociju zdravlja uz podršku Svetske zdravstvene organizacije (SZO) i EU organizovali su 12 svetski kongres o pušenju ili zdravlju u Helsinkiju, Finska koji je održan početkom avgusta ove godine (od 03. do 08. avgusta 2003.) pod sloganom "Globalna akcija za budućnost bez duvana".

Na konferenciji je bilo 2100 učesnika iz preko 115 zemalja širom sveta. Na kongresu se govorilo o realizaciji Okvirne konvencije za kontrolu duvana (FCTC), ekonomskim aspektima pušenja, globalnim trendovima i pušenju, edukaciji, posebno mladima, metodama za odvikavanje od pušenja, pasivnom pušenju, evropskoj politici, sportu i akcijama za životnu sredinu bez duvana. Na workshop-ovima, poster i drugim sesijama prikazano je oko 1.000 prezentacija. Takođe su organizovana 32 pomoćna sastanka na kojima su iznošena dosadašnja iskustva, efikasne strategije, potrebna edukacija i akcije.

Iz Instituta "Batut" na 12. svetskoj konferenciji o pušenju ili zdravlju prisustvovali su i aktivno učestvovali: direktor Instituta prof. dr Ivanka Gajić, prim. dr sci. med. Andelka Dželetović i prim. dr Petar Borović sa 4 prezentovana rada, i to o prevalenci pušenja među ženama u Srbiji, - rasprostranjenosti pušačke navike među zdravstvenim radnicima, socijalnom marketingu u kampanji sportom protiv pušenja i našem iskustvu sa zyban-om. Pored predstavnika iz Instituta »Batut« na konferenciji su prisustvovali i kolege iz Instituta za onkologiju dr Ana Jovićević Bekić, dr Ika Pešić iz Instituta za plućne bolesti ali i kolege iz drugih institucija Srbije i Vojvodine.

Pored naših prezentovanih radova, učestvovanja na workshop-ovima i sesijama, na 12. svetskoj konferenciji bilo je interesantno intervjuisati učesnike konferencije o zakonodavstvu u vezi sa kontrolom duvana, mehanizmima sprovođenja adekvatnih mera, kao i njihovim efektima. U direktnom intervjuu razgovarala sam sa predstavnicima iz Turske, Japana, Švajcarske,

USA, Nepala, Kanade, Urugvaja, Bugarske, Bosne i Hercegovine, Nigerije, Slovenije i Italije. U navedenim zemljama postoji zakon ili zakoni o kontroli duvana i to uglavnom zakon o zabrani reklamiranja duvana i zakon o nepušenju na javnim mestima. U polovini zemalja zakoni o duvanu funkcionišu dobro, dok u drugoj polovini funkcionišu delimično ili uopšte ne funkcionišu. Podršku za sprovođenje zakona u većini zemalja daju eksperti i nevladine organizacije, zatim mediji, vlade i javno zdravstvo. Glavni problemi sa kojima se zemlje susreću su da je i pored zakona indirektno reklamiranje duvana teško kontrolisati, kaznene odredbe se uvek ne sprovode adekvatno, mnoga javna mesta dozvoljavaju pušenje, nedostatak novca, mnogi ljudi ignoriru štetne posledice duvana. Odgovorni za sprovođenje zakona su: vlada, profesionalci, nevladine organizacije, zdravstvene institucije, lekari i ministri zdravlja. Ovu akciju na samoj konferenciji podržalo je Globalno partnerstvo za kontrolu duvana, čiji smo član od samog osnivanja 2000. godine.

Navela bih primer Finske - kako su oni krenuli u akciju, ko je sve bio angažovan i koliko je potrebno vremena i kontinuiranog rada da bi se postigli vidljivi rezultati na polju kontrole duvana.

Posle izdavanja prvih studija 1950-tih, u Velikoj Britaniji i drugim zemljama o zdravstvenim posledicama izazvanim pušenjem, odgovorna tela u Finskoj počela su da pozivaju na mere smanjivanja pušenja. Komiteti, komisije, radne grupe, predlozi i preporuke pratili su jedni druge. Trebalo je 15 godina da se Akt o merama za restrikciju pušenja duvana jednoglasno usvoji u Parlamentu 1976. Sveobuhvatni zakon o duvanu je bio veoma progresivan, uključujući totalnu zabranu reklamiranja, zabranu prodaje duvana i duvanskih proizvoda maloletnim licima, javna mesta i javni prevoz bez duvana. Duvanski dim iz životnog okruženja je uključen 2000-te godine u zakonodavstvo i dodat u nacionalnu listu supstanci koje izazivaju rak. Finska ima blizu trideset godina iskustva u sprovođenju sveobuhvatne kontrole

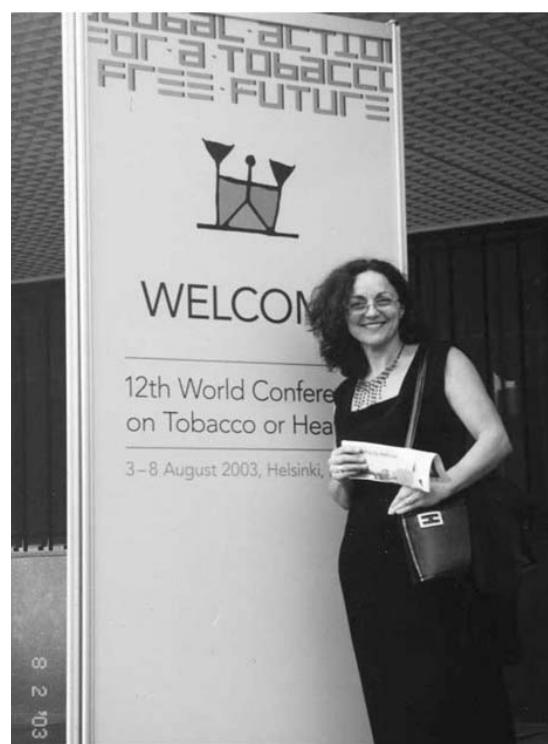
duvana. Neprekidni nacionalni sistem nadgledanja obezbeđuje vredne informacije o legislativnih mera, upotrebi duvana, prestanaku pušenja, oboljevanju i umiranju kao posledicama upotrebe duvana. Pedesetih, 76% muškaraca i 13% žena je pušilo, dok je 2001. procenat svakodnevnih pušača bio 29% među muškarcima i 20% među ženama. Trenutne cifre su među najnižim u Evropi. U ključne elemente uspešne duvanske politike ubraja se tradicionalna saradnja između zdravstvenih autoriteta i nevladih organizacija, kao i intezivna promocija zdravlja.

Na 12. svetskoj konferenciji je doneta deklaracija u kojoj, između ostalog, stoji da se pozivaju vlade svih zemalja sveta da potpišu Okvirnu konvenciju za kontrolu duvana (FCTC-Framework Convention on Tobacco Control) do januara 2005, implementuju i sprovedu njene propise i aktivno uključe civilno društvo u taj proces. FCTC je pravno obavezujući internacionalni instrument za smanjenje globalne pandemije. Moramo biti spremni da odgovorimo izazovima postavljenim FCTC-om.

Sledeća, 13. svetska konferencija o pušenju ili zdravlju održaće se 2006. godine u Vašingtonu, USA.



efektima



Prim. dr sci. med. Andželka Dželetović



Primarijus dr sci. med. Andželka Dželetović

Institut za zaštitu zdravlja Srbije
"Dr Milan Jovanović – Batut"



IZVEŠTAJ SA X SVETSKOG KONGRESA O KARCINOMU BRONHA

Tatjana Šarčev

Svetski kongresi o karcinomu bronha u organizaciji Internacionale asocijacije za istraživanje karcinoma bronha (IASLC) održavaju se svake tri godine od osnivanja ove asocijacije, a ove godine je u periodu od 10 do 14 avgusta u Vankuveru održan deseti po redu. Kongres je održan u kongresnom centru smeštenom u Canada Place, u samom centru Vankuvera, a svečano ga je otvorio predsednik ove manifestacije dr Nevin Murray, onkolog u BC Cancer Agency. Po proceni organizatora, kongresu je prisustvovalo preko 3000 učesnika.

Organizatori su sačinili program koji je uključivao preko 140 pozvanih govornika koji su učestvovali u tzv. sesijama "Upoznajte profesore", zatim plenarne sesije, interaktivne i konkurentne sesije. Naučni sadržaj kongresa je bio obogaćen i sa 14 simpozijuma sponzorisanih od strane mnogobrojnih farmaceutskih kuća.

Sesije su bile podeljene u veliki broj kategorija a neke od njih su: molekularna genetika kacinoma bronha, rana detekcija i prevencija, hemoterapija, radioterapija, hiruška terapija, suportivna terapija, neuroendokrini tumori pluća, mezoteliom itd.

U iznalaženju najefikasnije skrining metode za ranu detekciju karcinoma bronha i dalje se daje prednost spiralnom kompjuterizovanom tomografu za koji se smatra da je u mogućnosti da otkrije karcinom bronha u ranoj fazi, i to u 62% slučajeva u IA stadijumu (1).

U jednom od mnogobrojnih radova na temu adjuvantne hemoterapije u sklopu terapijskog programa kod operabilnih pacijenata sa NSCLC razmatrane su tri velike studije na ovu temu (ALPI, IALT i NCI-Canada). S obzirom da preko 50% pacijenata doživi smrtni ishod zbog tumorske progresije i pored korektno sprovedene hiruške intervencije, smatra se da adjuvantna hemoterapija (bazirana pre svega na preparatima platine) ima značajnu ulogu u kontroli bolesti. Posle mnogobrojnih poređenja rezultata navedenih studija, došlo se do zaključka da adjuvantna

hemoterapija poboljšava petogodišnje preživljavanja pacijenata sa operabilnim NSCLC za 5 % (2).

Veoma posećene su bile sesije o suportivnoj terapiji. U terapiji anoreksije kod pacijenata sa karcinomom bronha i dalje vodeće mesto zauzimaju megestrol-acetat, medroksiprogesteron-acetat i kortikosteroidi. Ispitivana je i efikasnost parenteralne nutricije ovih pacijenata ali se, sem kod retkih izuzetaka, ona ne smatra delotvornom (4). Posvećena je i velika pažnja umoru kao jednom od mnogobrojnih simptoma bolesti, koji se javlja u čak 32 % pacijenata sa karcinom bronha. Jedan od glavnih uzroka ove tegobe jeste anemija koja pogadja 50 do 70 % ovih pacijenata. Uočeno je da se kod anemičnih pacijenata sa karcinomom bronha relativni rizik od smrti povećava za 19%. Veliki broj radova se bazirao na pronalaženju najadekvatnije terapije za korekciju anemije, koja obuhvata primenu hematopoetskog faktora rasta i transfuziju eritrocita. Utvrđeno je da primena rekombinantnog humanog eritropoetina ili darbepoetina-alfa u mnogome redukuje primenu transfuzije eritrocita, povećava nivo hemoglobina i smanjuje umor. Za terapiju umora koji nije uzrokovani anemijom predloženi su psihostimulansi ili niske doze kortikosteroida uz psihoterapiju, fizičku aktivnost i dr (5).

Veliki broj sesija je razmatrao ulogu molekularne genetike karcinoma bronha od koje se očekuje da u skorijoj budućnosti da konkretne odgovore na mnoga pitanja, koja i pored do sada sprovedene multimodalne terapije karcinoma bronha ostaju otvorena.

Na kraju bih se, s obzirom da sam bila jedini predstavnik našeg Instituta na Kongresu u Vankuveru, zahvalila doc. dr Neveni Sečen, doc. dr Đorđu Považanu i direktoru Instituta mr. dr Aleksandru Milovančevu koji su mi, pružajući svoju nesebičnu pomoć i podršku, omogućili odlazak na ovaj svetski skup.

LITERATURA

1. Jett R.J. Screening and early detection of lung cancer. 10th World Conference on Lung Cancer, Abstracts, Vancouver, Canada, Vol. 41 Suppl 3, August 2003;52s
2. Le Chevalier T. Is adjuvant chemotherapy a part of the curative treatment of operable non-small cell lung cancer. 10th World Conference on Lung Cancer, Abstracts, Vancouver, Canada, Vol. 41 Suppl 3, August 2003;61s
3. Eberhardt W. Korfee S. Gauler T. Bendel J. Pottgen C. Stamatis G. Should surgery be reconsidered for limited small-cell lung cancer (SCLC). 10th World Conference on Lung Cancer, Abstracts, Vancouver, Canada, Vol. 41 Suppl 3, August 2003;29s
4. Loprinzi L.C. Treatment of cancer anorexia/cachexia. 10th World Conference on Lung Cancer, Abstracts, Vancouver, Canada, Vol. 41 Suppl 3, August 2003;62s
5. Pirker R. Assessment and management of fatigue in lung cancer. 10th World Conference on Lung Cancer, Abstracts, Vancouver, Canada, Vol. 41 Suppl 3, August 2003;77s



UPUTSTVO SARADNICIMA

Molimo autore da se prilikom pripremanja svog rukopisa za štampanje u PNEUMON-u pridržavaju ovih upustava, a u skladu s **Vankuverskim pravilima i Jednoobraznim zahtevima za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima** (v. Srpski arhiv, posebno izdanje, 2002/1).

PNEUMON prima originalne radove, koji nisu štampani na drugom mestu. Prihvataju se takođe i radovi, koji su usmeno prikazani na naučnim skupovima, radovi koji su dopuna ranije objavljenih prethodnih saopštenja i radovi koji nisu štampani u celini (npr. samo u vidu apstrakta). Rukopise slati u dva primerka na adresu:

Uredništvo časopisa PNEUMON,
Glavnom uredniku,
Institut za plućne bolesti,
21204 Sremska Kamenica

PNEUMON ne odgovara za izgubljene rukopise. Prihvaćeni rukopisi postaju trajna svojina časopisa, te se ne mogu publikovati na drugim mestima bez pismene dozvole autora i časopisa.

RUBRIKE ČASOPISA

1. UVODNIK (Editorial). Objavljuje se povremeno sa opštom ili specijalnom tematikom od uglednih stručnjaka ili samog uredništva.

2. ORIGINALNI RADOVI koji su rezultat sopstvenih i reproduktibilnih istraživanja, dokumentovani dovoljnim obimom i s jasnim zaključcima.

3. PREGLEDNI ČLANCI su radovi informativnog karaktera, nevezana za izvorna istraživanja, koja daju više-manje celovit pregled nekog problema.

4. PRIKAZI SLUČAJEVA donose kazuistiku iz prakse s kratkim teoretskim uvodom. Ovi stručni radovi - prikazi su, po pravilu, od najveće koristi praktičarima.

5. AKTUELNI PROBLEMI: Radovi ove rubrike obrađuju kratko savremene teme i probleme s ciljem informacije i edukacije bez zahteva za sveobuhvatnost. Tu spadaju i manji

problemi iz svakodnevne prakse koji će se povremeno štampati pod nazivom: "IZ PRAKSE - ZA PRAKSU" (Zapažanja, mišljenja, problemi).

6. OSTALE, NESTALNE RUBRIKE su Izveštaji s kongresa i sastanaka, Pitanja i odgovori, In memoriam (nekrolozi), Vesti, Saopštenja, Prikazi knjiga, Izvodi iz literature, Pisma uredništvu i dr.

Radovi za rubrike 1-5 podležu recenziji.

TEHNIČKA UPUTSTVA

Rukopise pisati pisaćom mašinom ili štampati na belom bezdrvnom papiru, formata A-4, samo s jedne strane papira, koristeći **dvostruki prored**. Stranice označiti brojevima počev od strane s naslovom. Margine: levo 4 cm, desno najmanje 2,5 cm. Na jednoj strani ne treba da bude više od 25-30 redova kucanog teksta.

NASLOVNA STRANICA U zagлавju navesti ustanovu iz koje dolazi rad (puni naziv), nešto niže, centrirano jasan i kratak naslov rada (bez skraćenica). Ispod naslov napisati imena i prezimena autora, ne skraćujući imena, ali bez titula. Broj autora u proseku ne bi trebalo da bude veći od 5. Na dnu prve - naslovne strane, se stavlja ime i prezime prvog autora sa titulama i punom adresom, i ev. zahvale, obaveštenja za fusnote.

Molimo koautore da prilože vlastoručno potpisano izjavu o saglasnosti za tekst a sve autore za izjavu da rad do sada nije nigde štampan.

KRATAK SADRŽAJ rada na sprskom ("SAŽETAK") i engleskom ("SUMMARY") treba otkucati na sledećoj, drugoj stranici. Sažetak, ne duži od 200 (izuzetno 250) reči, treba da sadrži suštinu rada (**cilj, metodi, rezultati**) i zaključak (slično panel-u). Autori bi trebalo da znaju, da od kvaliteta Sažetka zavisi da li će se potencijalni čitalac upustiti u detaljno čitanje dotičnog rada, a da je Summary većinom jedini mogući pristup radu od strane većine čitalaca izvan Jugoslavije. Zbog toga bi autori trebali posvetiti punu pažnju prilikom sastavljanja Sažetka, odn. Summary-a.

KLJUČNE REČI. Ispod srpskog i engleskog sažetka treba napisati 3-10 ključnih reči odn. "key words" koji će pomoći u svrstavanju i traženju članka (po mogućству koristiti spisak "Medicinski predmetni nazivi" - "Medical Subject Headings" (MeSH).

TEKST saopštenja, naročito istraživačkog, deli se obično (ali ne i obavezno) u poglavlja: Uvod. Metod (i Ispitanici, odn. materijal), Rezultati, Diskusija i Zaključak. Na kraju se piše spisak korišćene Literaturе (Bibliografija). Druge vrste radova (Pregledni članak, Prikaz slučaja, i dr.) mogu imati drugi oblik i podelu.

UVOD donosi razloge rada i njegove ciljeve u kratkim crtama, bez iznošenja vlastitih rezultata i zaključaka.

METODI (i ispitanici, odnosno materijali) opisuje način izbora predmeta ispitivanja, njihovo ev. grupisanje, zatim metode ispitivanja, upotrebljene uređaje i aparate (naziv proizvođača u zagradi), literaturne podatke o korišćenim metodama. Ovamo spadaju i upotrebljeni statistički metodi i etički metodi (da li su ispitivanja ili eksperimenti u skladu sa Helsinškom deklaracijom).

REZULTATI se prikazuju u logičnom redosledu tekstom, tabelama i ilustracijama. Izdvajati važne rezultate izbegavajući nepotrebno ponavljanje.

DISKUSIJA ističe nove i značajne aspekte rada - studije, bez ponavljanja detalja. Rezultate treba uporediti s rezultatima relevantnih studija, povezati zaključke s ciljevima, izbegavajući nekvalifikovane tvrdnje, posebno one koje ne proizilaze iz postignutih rezultata. Ne isključuje se mogućnost hipoteza, naznačenih kao takve, kao i davanje preporuka za dalja ispitivanja.

ZAKLJUČAK treba da bude sasvim kratak, te da sadrži samo najbitnije momente.

LITERATURA - REFERENCE Navode se oni izvori koji su korišćeni u samom radu. Literatura se navodi **numerisana redosledom kojim se radovi pominju (ponavljam) u radu**. Iste brojeve u zagradama koristiti u samom tekstu. Kod ponovnog citiranja istog izvora ili navoda u tabeli - legendi označiti brojkom korišćenom pri prvoj pojavi dotične reference. Reference citirati prema "Vankuverskim pravilima", kako to pokazuju sledeća uputstva i primeri:

Članci u časopisima: Posle rednog broja navode se autori, i to prvo prezime, zatim početno slovo imena bez tačke, razdvojena samo zarezom od prezimena sledećeg autora, ukoliko ih ima više. Posle poslednjeg autora sledi tačka, razmak i naslov članka, pa skraćeni nazivi časopisa (prema Index Medicus-u) zatim sledi godina, volumen časopisa, prva i poslednja stranica navedenog

članka. (Primedba: u većini časopisa ovi podaci se mogu naći uz naslov članka ili iza sažetka).

Primer: Gribbin HR, Gardiner IT, Pride NB. Role of impaired inspiratory muscle function in limiting the ventilatory response to carbon dioxide in chronic airflow obstruction. Clin Sci 1983; 64:485-7.

Ako je organizacija autor: The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI) - a randomized placebo controlled international trial. Eur Hear J 1985; 6:199-226.

Knjige, monografije: Prezime i prvo slovo imena autora, naziv knjige, redni broj izdanja, mesto izdanja, izdavač, godina izdanja, stranice koje su korišćene.

Primer: Petro W, Netzer N. Schlaflapnoe Screening, II Ed, Muenchen, Dustri, 1991, 22-9.

Poglavlje u knjizi ili zborniku: Autori i naslov poglavlja na gore opisan način. Sledi "In:" ili "U:", pa prezime i prvo slovo autora (editora) knjige ili zbornika što se označava sa (Edt) ili (Edts) (u zagradi), naslov knjige odn. zbornika, a dalje sledi sve što je navedeno pod primerom knjige. Ako se ne radi o Zborniku podaci završavaju paginacijom (pp) a kod Zbornika se navodi naziv, mesto i vreme održavanja sastanka.

Primer-knjiga: Daves GS. Transition to extrauterine life. In: Oliver TK (Edt). Respiratory adaptation. US Public Health Service Publication 1432, Washington DC 1988, 1158-60.

Primer-Zbornik: Ulmer WT. Akute respiratorische Insuffizienz bei obstruktiven Syndrom. U: Tabori Đ, Čonkić B, Lazić D (Edts), Simpozium o akutnoj respiratornoj insuficijenciji, Sremska Kamenica, 1-3. aprila 1971, 19-24.

PRILOZI Fotografije, crteži, grafikoni se ne lepe na hartiji gde je kucan tekst, već se označeni prilažu u posebnoj koverti s posebno priloženim tekstom uz slike - legendama. Umesto originalnih crteža, radiograma i sl. treba poslati oštре, sjajne crno-bele fotografije (127 x 173mm). Legenda se ne nalazi na ilustracijama već na posebnom prilogu. Svaka slika mora biti označena na poleđini nalepnicom: broj slike, ime autora i oznaka za položaj tj. gornji rub slike odgovarajućom strelicom. Fotografija bolesnika mora biti takva da se osoba ne može prepoznati (ime, lice). Broj ovih priloga ne bi trebalo da bude veći od 5. Mesto priloga označiti u tekstu.

Tabele ne davati u foto-obliku već se kucaju posebno ili u sam tekstu. Ako su posebno priložene, njihovo mesto mora biti označeno u tekstu. U priloženim legendama treba objasniti znake, skraćenice. Grafički prilozi i tabele moraju imati nazine (naslove).

MERNE JEDINICE Dužine, visine, težine - mase i zapremine se izražavaju u metričkim jedinicama (m, kg, l) ili njihovim delovima. Temperatura: stepeni Celzijusa. Krvni pritisak u kPa ili mmHg, ostalo u SI sistemu.

SKRAĆENICE I ZNACI Koristiti standardne skraćenice: kod prve pojave skraćenice prvo ispisati pun naziv i odgovarajuću skraćenicu - simbol u zagradi. Dalje se može koristiti samo skraćenica. U slučaju većeg broja skraćenica treba ih prikazati sa objašnjenjima u posebnoj tabeli na početku rada posle Sažetka a pre teksta ili nakon bibliografije.

Rukopisi u elektronskoj formi

Ukoliko se rad podnosi u elektronskoj formi potrebno je:

- priložiti štampani tekst rada
- priložiti flopi disketu (ili CD) na kojoj se nalazi fajl sa navedenim radom (bez bilo kog drugog fajla)

Radovi koji ne odgovaraju navedenim uputstvima će se morati vratiti na ispravku i dopunu što znatno odgađa publikaciju i otežava rad Redakcije. Molimo stoga da se podnose tehnički što besprekorniji rukopisi.



2002/2003

INDEKS AUTORA

A

Adžić Tatjana, 67
Andrić Jovanka, 73

J

Jovanović Dragana, 67
Jovanović Svetlana, 39, 45

B

Baroš Borislav, 93
Bijelović Milorad, 7
Bogdanov Biljana, 93, 97
Budišin Evica, 39, 45

K

Klem Ištvan, 83
Koledin Miloš, 7
Kopitović Ivan, 53, 57
Kosjerina Z, 53, 57
Kuruc Vesna, 63

Č

Čanak V, 39, 45

M

Matijašević Jovan, 53, 57
Medenica Milić, 15
Mijović Milan, 19
Milojević Momir, 63
Milovančev Aleksandar, 7

Đ

Đorđević DV, 33
Đurić Dejan, 7
Đurić Mirna, 77, 83
Đurović O 15

N

Nenić Sava, 7

E

Eri Živka, 19, 25, 29, 77, 93

O

Obradović Dušanka, 97

F

Forstner R, 105

P

Pavličić Miodrag, 19, 25, 29
Pejović J Grozdana, 33, 87
Perin B, 39, 45, 93, 113
Pešić Ika, 119
Považan Đorđe, 77, 83

H

Hancko Jožef, 105
Hovan-Somborac Jaroslava, 113
Hromiš Sanja, 45

R

Radosavljević-Ašić Gordana, 67
Radović Aleksandar, 19
Radović M Milan, 33, 87

I

Ilinčić Dejan, 7

S

Savjak Dragutin, 15
Schmöller H, 105

Somborac Stevan, 113
Stamenković P Zoran, 33, 87
Stanetić Mirko, 25, 29
Stanković Tatjana, 73
Stojanović Miloš, 101, 105
Supić Olga, 101
Suvajdžić Nada, 67

T
Trifković Miroslava, 93, 97

U

Utješinović J, 15

V

Vučićević-Trobok Jadranka, 93, 97
Vučinić Violeta, 45
Vučković Dejan, 83
Vuković B, 39

Ž

Žikić Tamara, 77
Živković D, 15
Živković ĐS, 33

INDEKS KLJUČNIH REČI

A

Amiloidoza, 77
ARDS, 87
Aspiraciona punkcija sa fleksibilnom iglom, 25

C

Citologija, 25

D

Dijagnostika, 7

E

Edem pluća, 87
Epidemiologija, 73

G

Generalizovana sarkidoza, 83
Granulomatozni miokarditis, 83

H

Hamartom, 101
Hemangiopericitom, 93
Hematološki malignitet, 67
Hemostaza, 97
Hemoterapija, 45
Hipoksemija, 87
Hirurško lečenje, 29
Histološki tip, 53
Hronične opstruktivne bolesti pluća, 63

I

Imunoterapija, 93
Infekcija, 67
Inhalacije, 63
Inicijalno lečenje, 33
Inoperabilni karcinom bronha, 45
Inoperabilni nemikrocelularni karcinom bronha, 39
Ishod, 33

K

Kampanja, 113
Karcinom bronha, 19, 53, 57
Karcinom pluća, 15, 25, 73
Kateter aspirat, 25
Konkurentna terapija, 45
Kontrola pušenja, 113

L

Letalni ishod, 83
Linfni čvorovi, 53

M

Medijastinalni tumori, 7
Metastaze, 53, 57
Metastaze u limfne čvorove, 19
Mikrocelularni karcinom pluća, 29

O

Odvikavanje, 119
Odvikavanje od pušenja, 113

P

- Patohistološki tip, 57
 Pluća, 67, 101
 Populaciona metoda, 113
 Prihvatanje programa, 119
 Prirodni inhibitori koagulacije, 97
 Pulmonalna amioloidoza, 77
 Pušenje, 119
- R**
- Radioterapija, 39
 Rehabilitacija, 63
- S**
- Sarkom, 93
 Solitarna masa, 101
 Stadijum bolesti, 19
- T**
- Terapijski odgovor, 39
 Tinejdžeri, 33
 Transtorakalna iglena biopsija, 15
 Tretman, 7
 Tromboza, 97
 Tuberkuloza, 33
- U**
- Ultrazvuk, 15
- V**
- Videoasistirana torakoskopija, 7
- Z**
- Zračenje, 45
- KEY WORKS**
- A**
- Acceptance of programme, 120
 Amyloidosis, 77
 ARDS, 87
- C**
- Campaign, 113
 Catheter aspiration, 25
 Chemotherapy, 46
- E**
- Chronic obstructive pulmonary diseases, 63
 Concurrent therapy, 46
 Cytology, 25
- F**
- Flexible-needle aspiration biopsy, 25
- G**
- Generalized sarcoidosis, 83
 Giving up smoking, 120
 Granulomatous myocarditis, 83
- H**
- Hamartoma, 101
 Hemangiopericytoma, 94
 Hematological malignancies, 68
 Hemostasis, 97
 Hypoxemia, 87
 Histologic type, 53, 57
- I**
- Immunotherapy, 93
 Infection, 68
 Inhalations, 63
 Initial treatment, 33
 Inoperable lung cancer, 46
 Inoperable non-small-cell lung, 39
 Irradiation, 46
- L**
- Lethal outcome, 83
 Lung, 68, 101
 Lung cancer, 15, 20, 25, 53, 57, 73
 Lymph nodes, 53
 Lymph node metastasis, 20
- M**
- Mediastinal tumors, 7
 Metastasis, 53, 57
- N**
- Natural coagulation inhibitors, 97

O	T
Outcome, 33	Therapy response, 39
P	Thrombosis, 97
Physical treatment, 63	Teenagers, 34
Population-based methodology, 113	Tobacco control, 114
Pulmonary amyloidosis, 77	Tuberculosis, 34
Pulmonary edema, 87	
R	U
Radiotherapy, 39	Us-guided transthoracic fine-needle biopsy, 15
S	V
Sarcoma, 93	Video-assisted thoracotomy, 7
Small-cell lung cancer, 29	
Smoking, 120	
Smoking cessation, 113	
Solitary mass, 101	
Staging, 20	
Surgical treatment, 29	
Survival, 39	