

## Zastosowanie scyntygrafii $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA w diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy

Zbigniew Wygoda, Józef Roskosz, Jan Włoch, Elżbieta Gubała, Barbara Jarzab

*Wstęp.* Lokalizacja przetrwałego lub nawrotowego raka rdzeniastego tarczycy u chorych badanych po leczeniu operacyjnym jest trudna. Z jednej strony badanie poziomu kalcytoniny pozwala bardzo wczesnie rozpoznać czynną chorobę nowotworową, z drugiej strony metody diagnostyki radiologicznej nie pozwalają zlokalizować ogniska raka, nawet jeżeli zostanie wykonane badanie tomograficzne lub rezonans magnetyczny. W pracy przedstawiono wyniki własne oceny przydatności scyntygrafii  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA znakowanym pięciowartościowym izotopem technetu, dla lokalizacji przetrwałych lub nawrotowych ognisk raka rdzeniastego tarczycy.

*Materiał i metoda.* Analizie poddano grupę 36 chorych, w tym 34 chorych badanych po leczeniu operacyjnym i 2 chorych przed operacją pierwotną. Pooperacyjną hiperkalcytoninemię obserwowano u 25 osób (74%). U pozostałych stwierdzano prawidłowy poziom kalcytoniny, w tym u jednej chorej z obecnością jawnych radiologicznie przerzutów do płuc. U wszystkich chorych wykonano scyntyografię DMSA znakowanym pięciowartościowym izotopem technetu  $^{99m}\text{Tc}$ , przygotowanym wg metody Westery i wsp., oraz badania lokalizujące radiologiczne i ultrasonograficzne.

*Wyniki.* Ogniska selektywnego wychwytu znacznika w scyntygrafii  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA obserwowano u 23 chorych, w tym u 19 z podwyższonym stężeniem kalcytoniny. Swoistość badania została więc oceniona na 70%. U wszystkich 7 chorych z wynikami badań obrazowych, wskazującymi na wznówę choroby, stwierdzano gromadzenie radioznacznika w przerzutach (100% czułości). W przypadku ujemnych wyników badań radiologicznych badanie  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA pozwoliło zlokalizować ognisko nawrotu raka u 68% chorych. Identyfikacja miejsca wznowy pozwoliła na przeprowadzenie leczenia reoperacyjnego u 3 chorych.

*Wnioski.* Scyntygrafia  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA jest badaniem z wyboru w monitorowaniu pooperacyjnym raka rdzeniastego tarczycy u chorych, u których wzrost stężenia kalcytoniny jest pierwszym objawem nawrotu choroby. Pozwala ona na wczesną lokalizację ogniska raka także u tych chorych, u których zawiodły inne badania obrazowe.

### The application of $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA scintigraphy in imaging of medullary thyroid carcinoma

*Introduction.* Medullary thyroid carcinoma, as a cancer with serious prognosis, requires early diagnosis and radical surgical treatment. Serum calcitonin level measurement is an excellent indicator of efficacy of applied treatment. Unfortunately, in spite of wide surgery, normalisation of calcitonin level in some patients isn't observed, so, management for localisation of residual cancer must be performed. Conventional radiological imaging is often insufficient. The results of estimation of usefulness of  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA scintigraphy for localisation of residual or recidival foci of medullary thyroid carcinoma are presented in our paper.

*Material and method.* Thirty six patients were analysed, among them 34 after surgical treatment and 2 before surgery. Postoperative hypercalcaemia was diagnosed in 25 persons (74%). In the remaining patients serum calcitonin level was normal and consistent with remission in all but one with pulmonary metastases  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA scintigraphy and other radiological and ultrasound imaging were performed in all patients.

*Results.* Focal  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA uptake was observed in 23 patients, among them in 19 ones with elevated serum calcitonin level. The specificity of the imaging was estimated on 70%. The sensitivity was 100% in patients with radiologically obvious metastases and 68% in whom hypercalcaemia was not concomitted with the positive X-ray or USG imaging. In three patients the tumor found by  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA scintigraphy was treated by surgery.

*Conclusion.*  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA scintigraphy is the method of choice in postoperative evaluation of medullary thyroid carcinoma in patients with hypercalcaemia.

**Słowa kluczowe:** rak rdzeniasty tarczycy, scyntygrafia  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA, hiperkalcytoninemia

**Key words:** medullary thyroid carcinoma,  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA scintigraphy, hypercalcaemia

## Wstęp

Częstość występowania raka rdzeniastego tarczycy (RRT) szacuje się na 3-10% wszystkich nowotworów złośliwych tarczycy. Jest on więc nowotworem stosunkowo rzadkim, lecz klinicznie stanowi dość istotny problem ze względu na poważne rokowanie, szczególnie w obecności przerzutów do węzłów chłonnych szyi i śródpiersia, czy przerzutów odległych. Leczeniem z wyboru jest całkowita tyreoidektomia, wymagająca na ogół uzupełnienia o operację układu chłonnego szyi i górnego śródpiersia [1]. Pomimo radykalnej mikroskopowo operacji u części pacjentów stwierdza się jednakże pooperacyjnie podwyższone stężenie kalcytoniny w surowicy krwi – przemawiające za obecnością miejscowej choroby resztkowej lub wznowy na szyi, ale wymagającej różnicowania z przerzutami odległymi. U innych chorych, u których pooperacyjnie stwierdzano normalizację stężenia kalcytoniny w surowicy krwi, wykazanie wzrostu jej wydzielania pozwala na wczesne rozpoznanie nawrotu RRT. Lokalizacja wznowy w takich przypadkach nasuwa niejednokrotnie poważne trudności, gdyż rutynowo wykonywane badania (USG, TK, MR, scyntygrafia kośćca) często okazują się nieprzydatne. Proponowane oznaczanie poziomu kalcytoniny w próbkach krwi żyłnej pobranej podczas cewnikowania, chociaż stanowi metodę czułą i specyficzną, jest stosowane w niewielu wyspecjalizowanych ośrodkach [2]. W przypadkach tych proponuje się stosowanie scyntygrafii DMSA znakowanej pięciwartościowym technetem  $^{99m}\text{Tc}$ , scyntygrafii z użyciem chlorku talu  $^{201}\text{Tl}$ , metajodobezylguanidyny (MIBG) znakowanej  $^{123}\text{I}$  lub  $^{131}\text{I}$ , immunoscyntygrafii anty-CEA, a ostatnio także scyntygrafii z użyciem analogów somatostatyny. Jak dotąd, największą czułość spośród wyżej wymienionych przypisuje się badaniom z użyciem  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA [3, 4]. Ponieważ jest ona stosunkowo mało rozpowszechniona, celem pracy jest przedstawienie własnych doświadczeń w zastosowaniu tej metody w monitorowaniu raka rdzeniastego tarczycy.

## Materiał i metody

Badaniom poddano 36 pacjentów (26 kobiet i 10 mężczyzn) w wieku od 7 do 71 lat, w tym 2 osoby przed operacją pierwotną i 34 po leczeniu operacyjnym (od 7 miesięcy do 10 lat). U 3 z nich rozpoznano zespół MEN 2A, potwierdzony przez analizę restrykcyjną onkogeny *RET* [5]. Pooperacyjnie stwierdzono podwyższone stężenie kalcytoniny u 25 chorych (74% ocenianych po operacji). Spośród 9 chorych osób, które po operacji wykazywały prawidłowe stężenie kalcytoniny, u 8 nie stwierdzano żadnych klinicznych cech nawrotu choroby. U jednej chorej, pomimo prawidłowego stężenia kalcytoniny rozpoznano wznowę choroby pod postacią jawnych radiologicznie przerzutów do płuc.

U wszystkich badanych wykonano scyntyografię  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA oraz inne badania lokalizujące (RTG klatki piersiowej, USG szyi i jamy brzusznej, u 18 chorych TK szyi, śródpiersia i jamy brzusznej, a w 2 przypadkach MR szyi). W 14 przypadkach wykonano także scyntyografię  $^{131}\text{I}$ -MIBG.

DMSA, znakowany pięciwartościowym technetem  $^{99m}\text{Tc}$  przygotowywano wg metody Westery i wsp.: 0,1 ml sterylnego, wolnego od pirogenów, 7% roztworu  $\text{NaHCO}_3$  dodawano do próbki zawierającej 1,0 mg DMSA, 0,35 mg  $\text{SnCl}_2$ , 0,7 mg kwasu askorbinowego, 2,9 mg  $\text{NaCl}$  oraz 50 mg inozytolu. Probówkę wstrząsano i natychmiast dodawano wymaganą ilość  $^{99m}\text{Tc}$ -nadtechnecjanu w 3 ml roztworu soli fizjologicznej. Probówkę ponownie wstrząsano, a otrzymany roztwór inkubowano w temperaturze pokojowej przez 0,5h [6]. Czystość radioznacznika kontrolowano metodą chromatografii bibułowej, uzyskując ponad 90% związanego  $^{99m}\text{Tc}$  we frakcji  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA.

Tak uzyskany znacznik podawano dożylnie w ilości 15 mCi (555 MBq). Akwizycję prowadzono w 2 godziny po wstrzyknięciu przy użyciu gamma-kamery MB 9200 lub Multispect 2, rutynowo w projekcjach przednio-tylnej i tylnio-przedniej, w przypadkach wątpliwych także w projekcjach bocznych i SPECT. Stosowano matrycę kwadratową 128x128, a akwizycję prowadzono przy użyciu niskoenergetycznych kolimatorów równoległych do osiągnięcia 1 000 000 zliczeń.

Poziom kalcytoniny w surowicy krwi oznaczano metodą IRMA, przy użyciu zestawów firmy Medgenix, później CIS. Dla badań wykonywanych zestawami firmy CIS przyjęto jako punkt odcięcia 12 pg/ml dla stężenia podstawowego i 30 pg/ml dla stężenia stymulowanego. Wartości stężenia podstawowego powyżej 100 pg/ml traktowano jako patognomiczne dla jawnej wznowy

Tab. I. Charakterystyka uzyskanych wyników

Scyntygrafia	Pacjenci z klinicznymi cechami raka rdzeniastego tarczycy			Pacjenci bez uchwytanych cech raka rdzeniastego tarczycy
	kalcytonina (+), inne badania obrazujące (+)	kalcytonina (+), inne badania obrazujące (-)	kalcytonina (-), inne badania obrazujące (+)	kalcytonina (-), inne badania obrazujące (-)
$^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA (+)	6 (100%)	13 (68%)	1 (100%)	3 (30%)
$^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA (-)	0	6 (32%)	0	7* (70%)
Łącznie	6	19	1	10

\* – w tym 2 osoby w stadium przedklinicznym RRT, rozpoznany przez wykrycie nosicielstwa mutacji w onkogenie *RET*

- $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA (+) – uwidocznienie w badaniu scyntygraficznym ogniska wychwytu radioznacznika,
- kalcytonina (+) – wzrost stężenia kalcytoniny (podstawowego i/lub stymulowanego) powyżej przyjętego progu odcięcia,
- inne badania obrazujące (+) – obecność nieprawidłowych struktur w badaniach USG, TK lub MR.

raka; mieszczące się w zakresie 12-100 pg/ml wymagały wykonania próby pentagastrynowej. Próbę pentagastrynową wykonywano przez dożylnie podanie Peptavlonu w dawce 0,5µg/kg masy ciała i oznaczanie kalcytoniny w surowicy przed oraz w 2,5 i 10 minut po podaniu pentagastryny [7].

## Wyniki

Badanie scyntygraficzne  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA ujawniło ogniska selektywnego gromadzenia radioznacznika u 23 chorych, przy czym należy zaznaczyć, że nie stwierdzono przypadków występowania radiologicznie jawnych przerzutów, nie uwidaczniających się w badaniu scyntygraficznym (Tab. I). U jednej chorej stwierdzano ogniska gromadzenia znacznika w rzucie węzłów chłonnych szyi, pokrywające się z obrazem USG; po przeprowadzonej limfadenektomii potwierdzono w badaniu histopatologicznym obecność przerzutów raka. U czterech chorych z podwyższonym poziomem kalcytoniny obserwowano gromadzenie radionuklidu w rzucie śródpiersia, u 2 z nich w badaniu TK potwierdzono obecność pakietów powiększonych węzłów chłonnych. U jednej chorej stwierdzono obecność wychwytu znacznika w okolicy łędźwiowej przedkręgosłupowej, pokrywające się z ultrasonograficznym obrazem powiększonych węzłów chłonnych zaotrzewnowych. W wyniku wykonanej laparotomii potwierdzono obecność przerzutów raka. Obserwowano również rozproszone gromadzenie  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA w rzucie wątroby u jednej osoby, bez uchwytów ognisk w obrazie USG i TK, co mogłoby odpowiadać obrazowi mikrorozsięwu do wątroby, nie zostało jednak potwierdzone cewnikowaniem żył wątrobowych. U trzech chorych obserwowano gromadzenie znacznika w rzucie na pola płucne, przy prawidłowym poziomie kalcytoniny. U jednej z nich potwierdzono w badaniu radiologicznym przerzuty do płuc, u dalszych dwóch wyniki pozostałych badań nie wskazywały na rozsiew do płuc, uznano je zatem za fałszywie dodatnie (prawidłowe wartości stężenia kalcytoniny w kolejnych badaniach kontrolnych i prawidłowe rentgenogramy klatki piersiowej). U dwóch chorych stwierdzano wychwyty znacznika w obrębie kości (okolica potyliczna czaszki oraz prawa kość biodrowa i lewy łuk żebrowy), a wykonane celowane badania radiologiczne (zdjęcie RTG oraz TK) wykazały obecność zaawansowanych zmian osteolitycznych o charakterze przerzutów. U pozostałych 11 chorych z tej grupy wykazano rozproszone gromadzenie

$^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA w łożu po tyreoidektomii, przy czym tylko u jednej poziom kalcytoniny mieścił się w granicach normy, a u pozostałych wykonana operacja nie przyniosła normalizacji stężenia kalcytoniny. U 6 chorych z podwyższonym stężeniem kalcytoniny nie zlokalizowano ogniska wznowy ani w badaniach radiologicznych, ani w scyntygrafii  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA. Spośród chorych, którzy wykazywali prawidłowe stężenie kalcytoniny po zabiegu operacyjnym, ujemna scyntygrafia  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA w 8 przypadkach potwierdziła pełną remisję nowotworu, w jednym przypadku gromadzenie  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA w płucach (opisane powyżej) korelowało z radiologicznym rozpoznaniem przerzutów do płuc. Chora ta wykazywała niskie stężenie kalcytoniny, ale wzrost stężenia CEA, gromadzenie radioznacznika w płucach i negatywne wyniki badań w kierunku drugiego nowotworu zaważyły na rozpoznaniu do przerzutów raka rdzeniastego.

Jeżeli więc przeanalizować przydatność scyntygrafii  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA w lokalizacji komórek nowotworowych wydzielających kalcytoninę, to spośród 25 osób wykazujących wysokie jej stężenie w surowicy krwi, wynik scyntygrafii był dodatni w 19 przypadkach (76%), a w połowie z nich przyniosła jednoznacznie lokalizację ogniska nowotworowego. Dalsza interwencja terapeutyczna była możliwa u 4 chorych (u trzech z nich leczenie operacyjne, u jednego terapia  $^{131}\text{I}$ -MIBG), w tym u dwóch chorych przyniosła znaczącą redukcję masy nowotworu, jednak bez normalizacji stężenia kalcytoniny w surowicy.

U 2 osób – dzieci w wieku 7 i 9 lat, u których badanie onkogeny *RET* wykazało obecność mutacji punktowej kodonu 634 (TGC > CGC), analogicznej do występującej u matki z rozpoznaniem i operowanym RRT, badanie scyntygraficzne  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA zostało wykonane przed operacją profilaktycznej tyreoidektomii. W badaniu fizycznym nie stwierdzano odchyłań w budowie tarczycy, niepokojący objaw stanowiły natomiast powiększone węzły chłonne szyjne przednie. Wykonano badanie USG, w którym uwidoczniono prawidłowy obraz tarczycy i pojedyncze drobne węzły chłonne. Podstawowe i stymulowane stężenie kalcytoniny było prawidłowe. Wykonano scyntyografię  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA, która nie wykazała obecności patologicznego wychwytu radioznacznika, zarówno w obrębie szyi, jak i w badaniu całego ciała. W związku z prawidłowym wynikiem badania kalcytoniny i scynty-

Tab. II. Parametry charakteryzujące badanie scyntygraficzne  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA

	Wszystkie przypadki RRT	Przypadki RRT z podwyższonym poziomem kalcytoniny jako jedynym objawem choroby
Czułość	0,76	0,68
Swoistość	0,7	-*)
Wartość predykcja dodatnia	0,86	1,0
Wartość predykcja ujemna	0,53	-*)

\*) – Inne badania obrazujące nie pozwalają na lokalizację ogniska nowotworu. Nie można więc określić w tych przypadkach swoistości badania oraz wartości predykcji ujemnej, gdyż *ex definitione* wszystkie przypadki ogniskowego gromadzenia znacznika w scyntygrafii zostają zakwalifikowane jako prawdziwie dodatnie.

grafii  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA u dzieci nie wykonano biopsji węzłów chłonnych.

Uzyskane wyniki pozwoliły na scharakteryzowanie przydatności badania scyntygraficznego  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA, co przedstawiono w Tabeli II.

U wszystkich chorych, u których inne badania obrazujące, jak USG, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny lokalizowały przerzuty raka, scyntygrafia  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA wykazała nieprawidłowe ogniska gromadzenia radioznacznika. Oznacza to, że w jawnej postaci RRT czułość badania wynosi 100%. Jednocześnie badanie pozwoliło ustalić miejsce nawrotu choroby w 68% przypadków, w których wyniki zdjęcia radiologicznego, USG, TK lub MR były prawidłowe. U jednej z chorych nieprawidłowy wynik badania scyntygraficznego wyprzedził kliniczne objawy nawrotu RRT o 3 lata. Specyficzność badania wyniosła 70%, gdyż wykazywało ono ogniska nieprawidłowego gromadzenia radioznacznika u podstawy szyi (1 chory) i w rzucie na pola płucne (2 chorych) spośród 10 osób, u których zarówno seryjnie wykonywane pomiary stężenia kalcytoniny, jak i dokładna obserwacja kliniczna wykluczyły obecność wznowy RRT.

## Dyskusja

Od chwili, kiedy w 1965 r. Johnston, Larson i McCurdy zaobserwowali gromadzenie chloromerodiny znakowanej rtęcią  $^{197}\text{Hg}$  w płaskonabłonkowych rakach głowy i szyi, rozpoczęto poszukiwanie radiofarmaceutyku, umożliwiającego wykrywanie pierwotnych i drobnych ognisk raków w obrębie głowy i szyi, ich przerzutów do węzłów chłonnych oraz wznowy po leczeniu chirurgicznym i uzupełniającym. Początkowo stosowano cytrynian galu  $^{67}\text{Ga}$ , bleomycynę znakowaną kobaltem  $^{57}\text{Co}$ , indem  $^{111}\text{In}$  oraz technetem  $^{99m}\text{Tc}$ , które jednakże z powodu małej czułości i specyficzności oraz wysokiego kosztu nie przyjęły się w praktyce klinicznej. Wprowadzenie do diagnostyki izotopowej nerek DMSA znakowanego technetem  $^{99m}\text{Tc(III)}$ , a następnie badania nad przydatnością znakowania tego radiofarmaceutyku technetem  $^{99m}\text{Tc(V)}$  otworzyły możliwości diagnostyki nuklearnej raków płaskonabłonkowych głowy i szyi, a przede wszystkim raka rdzeniastego tarczycy [8-10].

Utrzymujące się podwyższone stężenie kalcytoniny jest często jedynym objawem choroby – wznowy miejscowej lub przerzutów odległych, a wykonywane konwencjonalne badania radiologiczne nie są w stanie zlokalizować ogniska nawrotu choroby. W naszych badaniach u 19 chorych (53%), pomimo hipersekcji kalcytoniny, nieizotopowe badania obrazowe nie wykazywały odchyłań od normy. Jedną z możliwości lokalizacji ogniska produkcji kalcytoniny może być cewnikowanie żył po przeprowadzeniu testu pentagastrynowego [11]. Jest to jednak metoda inwazyjna, droga, czasochłonna i stwarzająca ryzyko wyniku fałszywie ujemnego w przypadku lokalizacji wznowy w miejscach nietypowych [12].

W diagnostyce RRT po raz pierwszy zastosowano  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA zawierający jony  $^{99m}\text{TcO}_3^-$  w 1984 r. [10]. Większość autorów szacuje czułość tego znacznika w dia-

gnostyce wznów RRT na około 80% [3,13,14], z czym dobrze koreluje uzyskany przez nas wynik 76%. Niektórzy autorzy [15,16] podważają jednak tak wysoką przydatność scyntygrafii  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA, sugerując jej ograniczoną rolę w diagnostyce wznów i szacując czułość na ok. 45-50%. Jako przyczynę fałszywie ujemnych wyników podaje się najczęściej nieprawidłowe przygotowanie znacznika – jeżeli powstanie kompleks  $^{99m}\text{Tc(III)}$ -DMSA, nie ma on własności onkofilnych. Inną przyczyną ograniczonej czułości może być także niewielka masa guza. Czułość badania może być wzmocniona przy użyciu techniki emisyjnej tomografii komputerowej pojedynczego fotonu (SPECT), która zwłaszcza w przypadku szyi pozwala odróżnić przerzutowo zmienione węzły chłonne od miejsc fizjologicznego wychwytu znacznika [17]. W naszej grupie wykonywaliśmy badania SPECT jedynie u pojedynczych chorych, stąd ocena ich byłaby przedwczesna.

Fałszywie dodatni wynik scyntygrafii stwierdzono u 3 chorych (13% dodatnich scyntygrafii), u których żadne objawy, łącznie z poziomem kalcytoniny nie wskazywały na wznowę raka. W tym kontekście ważne jest, by pamiętać o fizjologicznych miejscach wychwytu  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA. Najczęściej wskazuje się na nosogardło, sutki, wątrobę, śledzionę, serce i duże naczynia, szkielet osiowy, nerki i pęcherz moczowy. Również zdrowa tarczyca, a także zmiany pourazowe, blizny pooperacyjne, guzy zapalne mogą gromadzić  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA, co przy błędnej interpretacji może być przyczyną niskiej swoistości [17].

## Wnioski

Scyntygrafia  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA całego ciała pozwala na lokalizację raka rdzeniastego tarczycy u 2/3 pacjentów z podwyższonym poziomem kalcytoniny, u których inne badania lokalizacyjne okazują się nieskuteczne.

### Lek. med. Zbigniew Wygoda

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii  
Onkologicznej  
Centrum Onkologii – Instytut, Oddział w Gliwicach  
ul. Wyrbrzeże Armii Krajowej 15  
44-101 Gliwice

## Piśmiennictwo

1. Wahl RA, Roher AD. Surgery of C cell carcinoma of the thyroid. *Prog Surg* 1988;19: 100-112.
2. Abdelmoumene N, Schlumberger M, Gardet P i wsp. Selective venous sampling catheterization for localization of persisting medullary thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 69: 1141-1144.
3. Clarke SEM, Lazarus CR, Wraith P i wsp. Pentavalent [ $^{99m}\text{Tc}$ ]DMSA, [ $^{131}\text{I}$ ]MIBG, and [ $^{99m}\text{Tc}$ ]MDP: an evaluation of three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* 1988; 29: 33-38.
4. Clarke SEM, Lazarus C, Mistry R i wsp. The role of technetium-99m pentavalent DMSA in the management of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Br J Radiol* 1987; 60: 1089-1092.

5. Wiench M, Ściegłińska D, Lisowska K i wsp. Analiza genetyczna rodziny obciążonej zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A. *Nowotwory* 1998; 48: 683-691.
6. Westera G, Gadze A, Horst W. A convenient method for the preparation of  $^{99m}\text{Tc}$ (V)dimercaptosuccinic acid ( $^{99m}\text{Tc}$ (V)-DMSA). *Int J Appl Radiol Isot* 1985, 36; 4: 311-312.
7. Skrzypek J, Wieczorek M, Jarzab B i wsp. Zastosowanie oznaczania kalcytoniny w rozpoznawaniu i monitorowaniu raka rdzeniastego tarczycy. *Endokrynol Pol* 1995; 3 (2): 225-231.
8. Watkinson JC, Todd CEC, Lazarus CR i wsp. Technetium-99m(V) dimercaptosuccinic acid planar scintigraphy in head and neck cancer: clinical, scintigraphic and radiological study. *J Laryng and Otol* 1990; 104: 783-789.
9. Watkinson JC, Lazarus CR, Mistry R i wsp. Technetium-99m(V) dimercaptosuccinic acid uptake in patients with head and neck squamous carcinoma: experience in imaging. *J Nucl Med* 1989; 30: 174-180.
10. Ohta H, Yamamoto K, Endo K i wsp. A new imaging agent for medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* 1984; 25: 323-325.
11. Norton JA, Doppman JL, Brennan MF: Localization and resection of clinically inapparent medullary carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1980; 87: 616-620.
12. Udelsman R, Mojiminiyi OA, Soper ND i wsp. Medullary carcinoma of the thyroid: management of persistent hypercalcitonemia utilizing [ $^{99m}\text{Tc}$ ](V)dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *Br J Surg* 1989; 76: 1278-1281.
13. Miyauchi A, Endo K, Ohta H i wsp.  $^{99m}\text{Tc}$ (V)-Dimercaptosuccinic acid scintigraphy for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1986; 10: 640-645.
14. Mojiminiyi OA, Udelsman R, Soper ND i wsp. Pentavalent Tc-99m DMSA scintigraphy. Prospective evaluation of its role in the management of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 259-262.
15. Patel MC, Patel RB, Ramanathan P i wsp. Clinical evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ (V)-dimercaptosuccinic acid (DMSA) for imaging medullary carcinoma of the thyroid and its metastasis. *Eur J Nucl Med* 1988; 13: 507-510.
16. Berna I, Cabezas R, Mora J i wsp.  $^{111}\text{In}$ -Octreotide and  $^{99m}\text{Tc}$ (V)-dimercaptosuccinic acid studies in the imaging of recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol* 1995; 144: 339-345.
17. Udelsman R, Douglas B, Baylin SB i wsp. Preoperative localization of occult medullary carcinoma of the thyroid gland with single-photon emission tomography dimercaptosuccinic acid. *Surgery* 1993; 114: 1083-1089.

Otrzymano: 26 listopada 1999 r.

Przyjęto do druku: 30 grudnia 1999 r.

## Ocena przepływu krwi w tętnicach macicznych u chorych z rakiem endometrium przy wykorzystaniu ultrasonografii dopochwowej kolorowym Dopplerem

Dariusz Szpurek<sup>1</sup>, Rafał Moszyński<sup>1</sup>, Stefan Sajdak<sup>1</sup>, Andrzej Roszak<sup>2</sup>

*Wstęp.* Badanie ultrasonograficzne z użyciem kolorowego Dopplera może służyć do wczesnego wykrycia ognisk angiogenezy, która poprzedza proces nowotworowy. Wielu autorów donosi o dużej przydatności tej metody w diagnostyce różnicowej guzów łagodnych i złośliwych. Wynika to z faktu, że rozrostom nowotworowym towarzyszy wzrost perfuzji naczyniowej, co znajduje odbicie w obniżeniu jakościowych parametrów przepływu. Analiza prędkości przepływu krwi w naczyniach tętniczych w oparciu o wskaźnik oporu (RI), indeks pulsacji (PI), średnią maksymalną prędkość przepływu w cyklu (TAMV) daje możliwość obiektywizacji pomiarów dopplerowskich, co stanowi, że mogą one być porównywalne przy użyciu dowolnego aparatu. W pracy oceniano przepływ krwi w tętnicach macicznych u chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy.

*Materiał i metoda.* Badania dopplerowskie w tętnicach macicznych wykonano u 58 chorych z rakiem endometrium, diagnozowanych i leczonych w Klinice Ginekologii Operacyjnej Katedry Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Poznaniu oraz w Oddziale Radioterapii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu w czasie od 1 października 1994 r. do 1 marca 1999 r. Wiek pacjentek wahał się od 38 do 78 lat (średnio  $56,2 \pm 18,5$ ). Grupę kontrolną stanowiło 75 kobiet z krwawieniami z narządów płciowych, diagnozowanych lub leczonych operacyjnie, u których stwierdzono prawidłowy wynik badania histopatologicznego błony śluzowej macicy. Wiek pacjentek w tej grupie wahał się od 46 do 71 lat. Badania przeprowadzono wykorzystując aparat ultrasonograficzny Aloka model 2000 z kolorowym Dopplerem i głowicą dopochwową o częstotliwości 5 MHz.

*Wyniki.* Zakres obserwowanych wartości indeksu pulsacji (PI) w grupie chorych z rakiem endometrium wynosił 0,68 do 2,74. Średnia i odchylenie standardowe PI w grupie chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy wynosiła  $1,23 \pm 0,12$  i była istotnie statystycznie niższa ( $p < 0,05$ ) od wartości stwierdzanej w grupie pacjentek z prawidłowym endometrium  $3,36 \pm 1,04$ . Podobną zależność zaobserwowano analizując wartości wskaźnika oporu (RI). W grupie chorych RI wahał się od 0,37 do 0,76, a w grupie kobiet z prawidłową błoną śluzową od 0,58 do 0,89. Średnia i odchylenie standardowe RI wynosiła  $0,61 (0,09)$ , natomiast w grupie kontrolnej były istotnie statystycznie wyższe  $0,81 \pm 0,19$ . Średnia wartość TAMV w grupie chorych z rakiem endometrium wynosiła  $18,4 \pm 4,6$  i była istotnie statystycznie wyższa od wartości stwierdzanej w grupie pacjentek z prawidłową błoną śluzową  $12,4 \pm 3,6$ . Stwierdzono, że wraz ze wzrostem grubości błony śluzowej malały, w sposób znamieny statystycznie, wartości parametrów przepływu krwi RI i PI w badanych grupach pacjentek. Wartości TAMV nie różniły się istotnie statystycznie w odniesieniu do grubości endometrium.

*Wnioski.* U chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy stwierdza się obniżenie wartości jakościowych parametrów przepływu w tętnicach macicznych, co przemawia za zwiększoną perfuzją krwi w macicy u tych pacjentek. Wykładnikiem ilościowym obserwowanego zjawiska jest znamieny statystycznie wzrost średniej maksymalnej prędkości przepływu (TAMV). Grubość błony śluzowej trzonu macicy ma wpływ na wielkość przepływu w tętnicach macicznych w obu badanych grupach pacjentek. Opracowanie standardów przepływów dla prawidłowego i patologicznie zmienionego endometrium może stanowić cenną metodę wykrywczą dla rozrostów i raka endometrium.

### Estimation of blood flow in uterine arteries using transvaginal colour Doppler ultrasonography in patients with endometrial carcinoma

*Introduction.* Transvaginal colour Doppler ultrasonography allows for the early detection of neoangiogenesis, which can be a sign of malignancy. Many authors report the value of this method in differential diagnosis of malignant and benign lesions, which results from the vascular perfusion increase accompanying a malignant hyperplasia and is reflected by diminished qualitative flow indexes. The analysis of blood flow speed wave shape in the examined vessels and the estimation of qualitative parameters of perfusion based on the resistance index (RI), pulsatility index (PI) and time-averaged maximum velocity

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Oddział Radioterapii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

(TAMV) allows to make Doppler measurements objective. The aim of the study was to estimate the uterine arteries blood flow in patients with endometrial carcinoma.

**Material and methods.** Transvaginal colour Doppler ultrasonography was carried out in 58 patients with endometrial carcinoma investigated and treated at the Division of Operative Gynaecology Department of Gynaecology and Obstetrics at the Karol Marcinkowski University of Medical Sciences in Poznan, Poland and at the Department of Gynaecological Radiotherapy of Wielkopolskie Oncology Centre in Poznan, Poland, between the 1<sup>st</sup> of October 1994 and the 1<sup>st</sup> of March 1999. The age of the patients varied between 38 and 78 years. The control group consisted of 75 women without any pathological changes in endometrium. The investigations were performed using the Aloka model 2000 ultrasonographic device with colour Doppler and with a transvaginal probe of 5 MHz frequency.

**Results.** The pulsatility index (PI) in the group of patients with endometrial carcinoma was between 0.68 and 2.74. The average and standard deviation of PI in this group was  $1.23 \pm 0.12$  and was significantly lower ( $p < 0,05$ ), than the value ascertained in the group without pathological changes in endometrium ( $3.36 \pm 1.04$ ). Similar dependences were observed analysing the resistance index (RI). RI in the examined group was between 0.37 and 0.76, while in the control group it was between 0.58 and 0.89. The average and standard deviation of RI was  $0.61 \pm 0.09$  in the control group, and was significantly higher ( $0.81 \pm 0.19$ ) in the examined group. TAMV in the examined group was 18.4 (4.6) and was significantly higher, then the value of TAMV in the group of patients without endometrial carcinoma  $12.4 \pm 3.6$ .

**Conclusions.** Significantly lower pulsatility indexes (PI), as well as the resistance index (RI) and higher time averaged maximum velocity (TAMV) was found in the group of patients with cancer. The correlation between endometrium thickness and uterine arteries blood flow quantity was observed in both groups. Creating the standards of uterine arteries blood flow velocity is a valuable detection method for endometrial hyperplasia and cancer.

**Słowa kluczowe:** rak endometrium, ultrasonografia dopochwowa, kolorowy Doppler

**Key words:** endometrial cancer, transvaginal ultrasonography, color Doppler

Zastosowanie techniki dopplerowskiej, stwarzającej możliwość jednoczesnego uzyskania obrazu rzeczywistego badanych struktur i przepływu krwi w skali barwnej, znajduje coraz szersze zastosowanie kliniczne w onkologii ginekologicznej [1, 2]. Powszechnie bowiem uważa się, że neowaskularyzacja poprzedza wzrost guza nowotworowego, a badanie z użyciem kolorowego Dopplera może służyć do wczesnego wykrycia ognisk angiogenezy, związanej z procesem nowotworowym [3, 4]. Wielu autorów donosi o dużej przydatności tej metody w diagnostyce różnicowej guzów łagodnych i złośliwych [5, 6]. Wynika to z faktu, że rozrostom nowotworowym towarzyszy wzrost perfuzji naczyniowej, co znajduje odbicie w obniżeniu jakościowych parametrów przepływu [7, 8]. Analiza prędkości przepływu krwi w naczyniach tętniczych w oparciu o wskaźnik oporu (RI), indeks pulsacji (PI), średnią maksymalną prędkość przepływu w cyklu (TAMV – *time averaged maximum velocity*) daje możliwość obiektywizacji pomiarów dopplerowskich i porównywania wyników uzyskanych przy wykorzystaniu różnych aparatów [9].

Celem pracy była analiza perfuzji w tętnicach macicznych u chorych z rakiem endometrium przy wykorzystaniu ultrasonografii dopochwowej z kolorowym Dopplerem.

## Material i metodyka

Badaniami objęto 58 chorych z rakiem błony śluzowej macicy w stopniu klinicznego zaawansowania nowotworu od Ia do IV, diagnozowanych i leczonych w Klinice Ginekologii Operacyjnej Katedry Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Poznaniu oraz w Oddziale Radioterapii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu w czasie od 1 października 1994 r. do 1 marca 1999 r. Kwalifikując do odpowied-

niego stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, posługiwano się podziałem według FIGO z 1988 r. Wiek pacjentek wahał się od 38 do 78 lat (średnio  $56,2 \pm 18,5$ ).

**Tab. I. Zestawienie chorych, poddanych badaniu dopplerowskiemu, w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania raka błony śluzowej macicy**

Stopień zaawansowania nowotworu	I	II	III	IV
Liczba chorych	36	16	4	2

U 53 chorych stwierdzono histologicznie raka gruczołowego (*adenocarcinoma*), u 3 pacjentek rozpoznano *adenocarcinoma*, a u 2 *carcinoma adenosquamosum*. Wśród raków gruczołowych stwierdzono następujące stopnie dojrzałości histologicznej: G<sub>1</sub> u 33 (62,3%) chorych, G<sub>2</sub> u 12 (22,6%) pacjentek. Raka litego G<sub>3</sub> wykazano u 8 (15,1%) chorych.

Grupę kontrolną stanowiło 75 kobiet z krwawieniami z narządów płciowych, diagnozowanych lub leczonych operacyjnie, u których stwierdzono prawidłowy wynik badania histopatologicznego błony śluzowej macicy. Wiek pacjentek w tej grupie wahał się od 46 do 71 lat.

U każdej z pacjentek (w grupie z rakiem błony śluzowej macicy, przed wykonaniem diagnostycznego skrobienia ścian jamy macicy lub histeroskopii) wykonywano ocenę przepływu krwi w tętnicy macicznej metodą dopplerowską. Badania przeprowadzono, wykorzystując aparat ultrasonograficzny Aloka model 2000 z kolorowym Dopplerem i głowicą dopochwową o częstotliwości 5 MHz. Po uwidocznieniu tętnicy macicznej bocznie tuż przy macicy, rejestrowano kształt prędkości przepływu krwi i obliczano wartości wskaźnika oporu (RI) i indeksu pulsacji (PI) oraz analizowano średnią maksymalną prędkość przepływu w cyklu – TAMV [10]. W badaniach użyto filtrów wysokich częstotliwości 100–200 Hz, umożliwiających jednak ocenę przepływu krwi powyżej 5 cm/sek. Ocenę istotności statystycznej różnic między średnimi w badanych grupach przeprowadzono testem Cochran-Coxa, przyjmując poziom istotności  $\alpha = 0,05$ .

## Wyniki

W Tabeli II przedstawiono wartości jakościowych wskaźników przepływu, analizowanych w tętnicach macicznych u chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy i dla porównania u pacjentek z endometrium prawidłowym.

wynosiła  $18,4 \pm 4,6$  i była wyższa od wartości stwierdzanej w grupie pacjentek z prawidłową błoną śluzową  $12,4 \pm 3,6$  ( $p < 0,05$ ).

Oceniano również wartości jakościowych parametrów przepływu krwi w tętnicy macicznej w badanych grupach w zależności od grubości endometrium (Tab. III).

Tab. II. Porównanie wartości parametrów przepływu krwi w tętnicy macicznej u chorych z rakiem endometrium i kobiet zdrowych

	Indeks pulsacji (PI)		Wskaźnik oporu (RI)		Średnia maksymalna prędkość przepływu – TAMV (cm/s)	
	Zakres wartości	Średnia i odchylenie standardowe	Zakres wartości	Średnia i odchylenie standardowe	Zakres wartości	Średnia i odchylenie standardowe
Chore z rakiem endometrium n=54	0,68 – 2,74	$1,23 \pm 0,12$	0,37 – 0,76	$0,61 \pm 0,09$	7,6 – 30,2	$18,4 \pm 4,6$
Kobiety z endometrium prawidłowym – grupa kontrolna n=75	1,72 – 5,24	$3,36 \pm 1,04$	0,58 – 0,89	$0,81 \pm 0,17$	2,4 – 22,6	$12,4 \pm 3,6$
Istotność statystyczna	p<0,05		p<0,05		p<0,05	

Zakres obserwowanych wartości indeksu pulsacji (PI) w grupie chorych z rakiem endometrium wynosił 0,68 do 2,74. Dla porównania, wielkości tego parametru w grupie kontrolnej wahały się od 1,72 do 5,24. Średnia i odchylenie standardowe wskaźnika pulsacji w grupie chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy wynosiła  $1,23 \pm 0,12$  i była istotnie statystycznie niższa ( $p < 0,05$ ) od wartości stwierdzanej w grupie pacjentek z prawidłowym endometrium  $3,36 \pm 1,04$ . Podobną zależność zaobserwowano, analizując wartości wskaźnika oporu (RI). Zakres stwierdzanych wartości parametru RI w grupie chorych wahał się od 0,37 do 0,76, a w grupie kobiet z prawidłową błoną śluzową od 0,58 do 0,89. Średnia i odchylenie standardowe wskaźnika oporu w grupie chorych z rakiem endometrium wynosiła  $0,61 \pm 0,09$ . Dla porównania, odpowiednie wartości tego wskaźnika w grupie kontrolnej – kobiet z prawidłową oceną histopatologiczną błony śluzowej trzonu macicy, były istotnie statystycznie wyższe  $0,81 \pm 0,19$ .

Różnice istotne statystycznie wykazano także, analizując średnią maksymalną prędkość przepływu w cyklach (TAMV) w obu badanych grupach pacjentek. Średnia wartość TAMV w grupie chorych z rakiem endometrium

Stwierdzono, że wraz ze wzrostem grubości błony śluzowej malały wartości parametrów przepływu krwi RI i PI w badanych grupach pacjentek. W grupie chorych z rakiem indeks PI dla grubości endometrium (10 mm) wynosił  $1,18 \pm 0,12$ ; a wartość RI odpowiednio  $0,58$  ( $0,09$ ). Natomiast przy grubości błony śluzowej  $< 10$  mm analogiczne wskaźniki obliczono na PI –  $1,29 \pm 0,14$ ; RI –  $0,64 \pm 0,14$ . Różnice pomiędzy poszczególnymi grupami były znamienne statystycznie ( $p < 0,05$ ). Z kolei w przypadku trzeciego ocenianego parametru – TAMV jego wartości nie różniły się istotnie statystycznie w badanych grupach pacjentek w odniesieniu do grubości endometrium.

## Dyskusja

W ostatnich latach podjęto próby wykorzystania technik dopplerowskich do oceny przepływu krwi w naczyniach tętnicznych zmian nowotworowych. Wielu autorów donosi o dużej wartości tych badań w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych [4, 6, 9, 11]. Związane jest to z wyizolowaniem przez Folkmana i wsp. czynnika neoangiogenezy (TAF – *tumor angiogenesis factor*), który indukuje tworzenie się nieprawidłowych naczyń guza [3]. Pato-

Tab. III. Analiza średnich wartości parametrów przepływu w zależności od grubości i oceny histopatologicznej błony śluzowej trzonu macicy

Grubość endometrium	Ocena histopatologiczna błony śluzowej trzonu macicy	PI	RI	TAMV cm/s
<10 mm	Prawidłowa	$2,32 \pm 0,19$	$0,84 \pm 0,09$	$11,8 \pm 4,4$
	Rak	$1,29 \pm 0,14$	$0,64 \pm 0,14$	$18,0 \pm 4,8$
$\geq 10$ mm	Prawidłowa	$2,08 \pm 0,22$	$0,81 \pm 0,15$	$13,0 \pm 3,2$
	Rak	$1,18 \pm 0,12$	$0,58 \pm 0,09$	$17,4 \pm 3,2$
	Istotność statystyczna	p<0,05	p<0,05	p<0,05



logiczna sieć krętych naczyń z dużą ilością kapilar, przecieków tętniczo-żylnych, może w efekcie prowadzić do zmian charakteru kształtu przepływu krwi i rzutować na zróżnicowanie w wartościach jakościowych wskaźników przepływu [1, 7]. Znalazło to potwierdzenie w wielu doniesieniach [2, 5, 6, 12].

W przedstawionych wynikach badań własnych stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie wartości jakościowych wskaźników przepływu w tętnicach macicznych w grupie chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy ( $RI=0,61\pm 0,09$ ;  $PI=1,23\pm 0,12$ ) w porównaniu z pacjentkami z endometrium prawidłowym w ocenie histopatologicznej. Natomiast wielkość średniej maksymalnej prędkości przepływu (TAMV) w tętnicy macicznej w grupie chorych z rakiem endometrium była znamienne statystycznie wyższa ( $18,4\pm 4,6\text{cm/s}$ ) niż w grupie kontrolnej ( $p<0,05$ ). Podobne zależności zaobserwowali także inni badacze [6]. W wynikach eksperymentu przeprowadzonego przez Hatę, wartość wskaźnika oporu w grupie chorych z rakiem błony śluzowej macicy wynosiła  $RI - 0,535\pm 0,158$ , a wśród pacjentek z prawidłowym endometrium  $RI = 0,768\pm 0,075$  [2]. Nieznacznie wyższe wartości indeksu oporu opublikował Weiner [6]. Wielkość RI w analogicznych grupach badanych wynosiła odpowiednio  $- 0,77\pm 0,03$  i  $0,85\pm 0,08$  (dla  $p<0,01$ ). Natomiast Sładkevičius analizując perfuzję krwi w tętnicach macicznych, podśluzówkowych i tętniczkach endometrium, nie zaobserwował istotnych statystycznie różnic w wartościach RI, PI i TAMV w badanych grupach pacjentek [9]. Autorzy ci stwierdzili, że najistotniejszą prognostycznie cechą w diagnostyce raka endometrium jest grubość błony śluzowej powyżej 14 mm. Obierając takie kryterium predykcyjne raka błony śluzowej trzonu macicy, uzyskali czułość metody 88% i swoistość 81%. Vuento, w oparciu o przeprowadzone badania na grupie 1074 kobiet w okresie pomenopauzalnym w wieku 57–61 lat, potwierdził wysoką czułość ultrasonografii dopochwowej w diagnostyce raka błony śluzowej trzonu macicy [13]. Autor ten wykazał jednak, że ocena dopplerowska nie polepsza w sposób znaczący wykrywalności stanów przedrakowych i raka endometrium. Weiner, analizując obecność neoangiogenezy w endometrium pacjentek z krwawieniami okołopomenopauzalnymi, stwierdził perfuzję w błonie śluzowej o grubości przekraczającej 5 mm u 83% chorych z rakiem, a u 46,3% kobiet z rozrostem endometrium [6]. Autor ten używał filtrów niskiej częstotliwości 100-200 Hz, które umożliwiają jednak obserwację przepływu przekraczającego 5 cm/sek. W badaniach własnych stwierdziliśmy znamienne statystycznie niższe wartości RI i PI w tętnicach macicznych w grupie pacjentek z grubością błony śluzowej powyżej 10 mm.

## Wnioski

1. U chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy stwierdza się obniżenie wartości jakościowych parametrów przepływu w tętnicach macicznych, co przemawia za zwiększoną perfuzją krwi w macicy u tych pacjentek. Wykładnikiem ilościowym obserwowanego

zjawiska jest znamienne statystycznie wzrost średniej maksymalnej prędkości przepływu (TAMV).

2. Grubość błony śluzowej trzonu macicy ma wpływ na wielkość przepływu w tętnicach macicznych w obu badanych grupach pacjentek.
3. Opracowanie standardów przepływów dla prawidłowego i patologicznie zmienionego endometrium może stanowić cenną metodę wykrywczą dla rozrostów i raka endometrium.

**Dr n. med. Dariusz Szperek**

Klinika Ginekologii Operacyjnej  
Katedry Ginekologii i Położnictwa  
Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego  
ul. Polna 33  
60-535 Poznań

## Piśmiennictwo

1. Fleischer AC, Kepple DM. Transvaginal color duplex sonography; clinical potentials and limitation. *Semin Ultrasound CT MRI* 1992; 13: 69-80.
2. Hata K i wsp. Transvaginal color Doppler imaging for hemodynamic assessment of reproductiv tract tumors. *Int J Gyneacol Obstet* 1991; 36: 301-308.
3. Folkman J, Watson K, Ingberg D i wsp. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339: 58-61.
4. Shimamoto K, Sakuma S, Ishigaki T. Intratumoral blood flow: evaluation with color Doppler echography. *Radiology* 1987; 165: 683-685.
5. Sheth S, Hamper UM, McCollum ME i wsp. Endometrial blood flow analysis in postmenopausal women: can it help differentiate benign from malignant causes of endometrial thickening? *Radiology* 1995; 195: 661-665.
6. Weiner Z, Beck D, Rottem S, Brandes JM i wsp. Uterine artery flow velocity waveforms and color flow imaging in women with perimenopausal and postmenopausal bleeding. Correlation to endometrial histopathology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 162-166.
7. Carter J, Saltzman A. Flow characteristics in Benign and malignant gynecologic tumors using transvaginal colour flow Doppler. *Obst Gyneacol* 1994; 83: 125.
8. Loverro G i wsp. Angiogenesis and endometrial carcinoma correlations with blood flow analysis by transvaginalcolor Doppler ultrasonography. *Minerva Gyneacol* 1998; 50: 83-87.
9. Sładkevičius P, Valentin L, Marsal K. Transvaginal gray-scale and Doppler ultrasound examinations of the uterus and ovaries in healthy postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gyneacol* 1995; 6: 81-90.
10. Kurjak A, Shalan H, Sosic A i wsp. Endometrial carcinoma in postmenopausal women: evaluation by transvaginal color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gyneacol* 1993; 169: 1597-1603.
11. Kedar RP, Cosgrove DO, Smith IE i wsp. Breast carcinoma: measurement of tumor response to primary medical therapy with color Doppler flow imaging. *Radiology* 1994; 190: 825-830.
12. Levit N, Thaler I, Rottem S. The uterus: a new look with transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 331-336.
13. Vuento MH, Pirhonen JP, Mäkinen JI i wsp. Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 14-20.

Otrzymano: 18 października 1999 r.  
Przyjęto do druku: 10 stycznia 2000 r.

## Artykuły przeglądowe: zagadnienia kliniczne

### Alkohol a nowotwory

Marek Z. Wojtukiewicz, Ewa Sierko

*Badania epidemiologiczne wskazują na związek pomiędzy spożywaniem alkoholu, a występowaniem nowotworów u ludzi. Zależność taką obserwuje się w przypadku raków jamy ustnej, gardła, krtani, przełyku, wątroby, a w mniejszym stopniu dotyczy ona raka piersi i raka jelita grubego. Mechanizmy wpływu alkoholu na proces karcynogenezy nie są poznane do końca. Etanol per se nie wykazuje właściwości karcynogennych, ale w pewnych warunkach może działać jako kokarcynogen i/lub promotor procesu nowotworzenia. Metabolizm etanolu prowadzi do powstania aldehydu octowego i wolnych rodników, które wiążąc się ze składnikami komórkowymi, zaburzają ich funkcję. Przewlekłe spożywanie alkoholu pobudza enzymy wątrobowe, powodując zwiększoną aktywację karcynogenów środowiskowych; zmniejsza spożycie i wchłanianie składników odżywczych, doprowadza do marskości i zniszczenia mięszu wątroby, hamując procesy inaktywacji związków karcynogennych; zaburza równowagę hormonalną ustroju, sprzyjając rozwojowi nowotworów hormonozależnych; wpływa niekorzystnie na układ odpornościowy. Etanol może działać jako rozpuszczalnik, ułatwiając penetrację karcynogenów do miejsc docelowych. Ponadto napoje alkoholowe zawierają oprócz etanolu również szereg substancji karcynogennych, dodatków smakowych, konserwantów i produktów naturalnych, mogących wpływać na proces nowotworzenia.*

*Wydaje się, że zredukowanie ilości wypijanego alkoholu mogłoby w pewien sposób wpłynąć na zmniejszenie zachorowalności na nowotwory złośliwe, szczególnie górnej części przewodu pokarmowego i układu oddechowego, a także wątroby. Jednakże w celu precyzyjnego ustalenia zależności pomiędzy spożywaniem alkoholu, a występowaniem nowotworów, jak również pełnego poznania mechanizmów, poprzez które etanol wpływa na proces karcynogenezy, powinny być przeprowadzone dodatkowe badania epidemiologiczne i laboratoryjne.*

#### Alcohol and cancer

*Numerous epidemiological studies have demonstrated the association between alcohol consumption and the incidence of cancer in humans. Such interrelation has been established for cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, esophagus, liver, and, to a lesser degree, it refers to breast cancer and cancer of the large bowel. In Poland alcohol consumption is suspected of being responsible for 3%, and, together with tobacco smoking, for 33%, of all deaths caused by malignant tumors. The mechanisms of alcohol influence on the processes of carcinogenesis are not yet completely understood. Ethanol per se does not exhibit any carcinogenic properties, however under certain conditions it may act as a co-carcinogen and/or promoter in carcinogenesis. The metabolism of ethanol leads to the generation of acetic aldehyde and free radicals, which – by binding with cellular components – disturb their function. Chronic alcohol consumption activates liver enzymes, producing increased activation of environmental carcinogens; decreases consumption and digestion of nutrients, leads to cirrhosis and destruction of liver parenchyma, stopping the processes of inactivation of carcinogenic compounds; disturbs hormone balance of organism favouring appropriate conditions for the development of hormone-dependent cancer. It also has a negative influence on the immune system. Ethanol may act as a solvent, promoting penetration of carcinogens to the target organs. Moreover, alcoholic beverages contain not only ethanol, but also a number of carcinogenic substances, food additives, preservatives and natural products, which may influence carcinogenesis.*

*It seems, that the reduction of alcohol consumption, could decrease malignant tumour morbidity, particularly in the case of the upper part of the alimentary tract, the respiratory system, and the liver. However, in order to establish the precise correlation between alcohol consumption and the incidence of cancer, and perform a thorough examination of the mechanisms by which ethanol influences the process of carcinogenesis, additional epidemiological and biochemical studies should be conducted.*

**Słowa kluczowe:** alkohol, nowotwory

**Key words:** alcohol, neoplasms

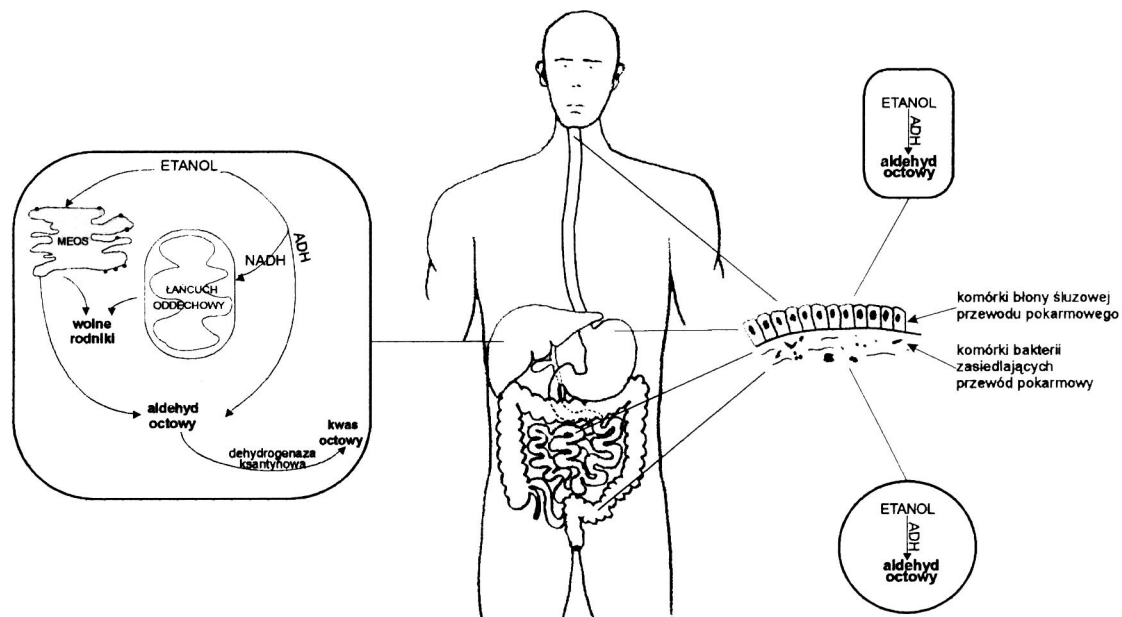
Od wielu lat w Polsce obserwuje się szybki wzrost liczby nowotworów. W naszym kraju rocznie zachorowuje na nowotwory złośliwe ponad 100 000 osób, a umiera ponad 70 000. Notowany przyrost liczby zgonów na nowotwory złośliwe wynika między innymi ze wzrostu w Polsce czynników rakotwórczych w środowisku oraz zachowań sprzyjających rozwojowi nowotworów złośliwych [1–3]. W porównaniu do populacji zachodnioeuropejskiej Polacy wyróżniają się samoniszczącymi zachowaniami, do których należy, między innymi, spożywanie alkoholu [1]. Szacuje się, że w Polsce wódkę pije codziennie 3-4 miliony osób [1]. Na całym świecie prowadzone są badania epidemiologiczne, analizujące wpływ różnych substancji na rozwój nowotworów, w tym także napojów alkoholowych. Alkohol jest kolejnym (po paleniu papierosów) czynnikiem sprawczym według wielkości ryzyka przypisanego [1]. Ocenia się, że w Polsce spożycie alkoholu stanowi przyczynę 3%, a łącznie z paleniem papierosów 33% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych [4].

Liczne badania epidemiologiczne wskazują na zależność pomiędzy przewlekłą konsumpcją napojów alkoholowych a występowaniem nowotworów złośliwych u ludzi [5–7]. Korelacja ta jest obserwowana szczególnie w odniesieniu do raka jamy ustnej, gardła, krtani, przełyku, wątroby, a w mniejszym stopniu do raka piersi i jelita grubego. Wydaje się, iż ryzyko zachorowania na nowotwory zwiększa się wraz ze wzrostem ilości wypijanych napojów alkoholowych [5], lecz nawet niewielkie dzienne

W różnych regionach świata obserwuje się odmienne nawyki w spożywaniu alkoholu. Zwraca uwagę fakt, iż wzrost ryzyka zachorowania na raka wiąże się z konsumpcją prawie wszystkich typów napojów alkoholowych [7]. Trzy badania kohortowe (dwa przeprowadzone wśród pracowników browarów, jedno dotyczące mieszkańców Hawajów) wykazały zwiększone ryzyko zachorowania na raka górnej części przewodu pokarmowego i układu oddechowego, związane z pić piwa [5, 8, 9]. W Japonii w badaniu kohortowym, stwierdzono najwyższy współczynnik umieralności z powodu nowotworu przełyku wśród pacjentów, którzy codziennie spożywali sake [10]. Z kolei we Włoszech występowanie raka górnego odcinka układu pokarmowego i oddechowego wiązano z pić wina [11, 12]. Podobne badanie retrospektywne, przeprowadzone w Los Angeles, potwierdziło wysokie ryzyko zachorowania na raka przełyku wśród osób spożywających wino [13]. W innych badaniach amerykańskich stwierdzono zależność występowania raka jamy ustnej, gardła, krtani i przełyku od pić alkoholu wysokoprocentowego i piwa [14–16]. Wykazano także, że spirytus, destylowany z cukru trzcinowego, zwiększa ryzyko wystąpienia raka przełyku u mieszkańców południowej Brazylii [16, 17].

### Metabolizm etanolu

Głównym składnikiem większości napojów alkoholowych jest etanol, który, po przyjęciu doustnym, kontaktuje się bezpośrednio z błoną śluzową jamy ustnej, gardła,



Ryc. 1. Metabolizm etanolu

porcje alkoholu mogą pobudzać karcynogenezę [6]. Z drugiej jednak strony wyniki badań dotyczące wpływu alkoholu na rozwój zmian nowotworowych w innych narządach są kontrowersyjne i większość z nich nie potwierdza związku pić alkoholu z nowotworami.

górnej części krtani, przełyku, żołądka, jelita cienkiego. Bardzo łatwo wchłania się on z żołądka i górnego odcinka przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 1-2 godzinach. Metabolizm etanolu (Ryc. 1) odbywa się głównie w wątrobie, gdzie jest on

utleniany do aldehydu octowego przy udziale dehydrogenazy alkoholowej (ADH), występującej w cytozolu hepatocytów. W mniejszym stopniu (20-25%) etanol jest przekształcany w aldehyd octowy poprzez mikrosomalny układ enzymów utleniających etanol (MEOS – *microsomal ethanol oxidizing system*), wchodzący w skład cytochromu P450 2E1 [18]. W trakcie tej przemiany powstają wolne rodniki tlenowe. Aldehyd octowy jest metabolizowany następnie do kwasu octowego, przy udziale dehydrogenazy ksantynowej [19]. Podczas procesu utleniania alkoholu w cytoplazmie powstaje NADH, który po przetransportowaniu do mitochondriów ulega reoksydacji w łańcuchu oddechowym [20].

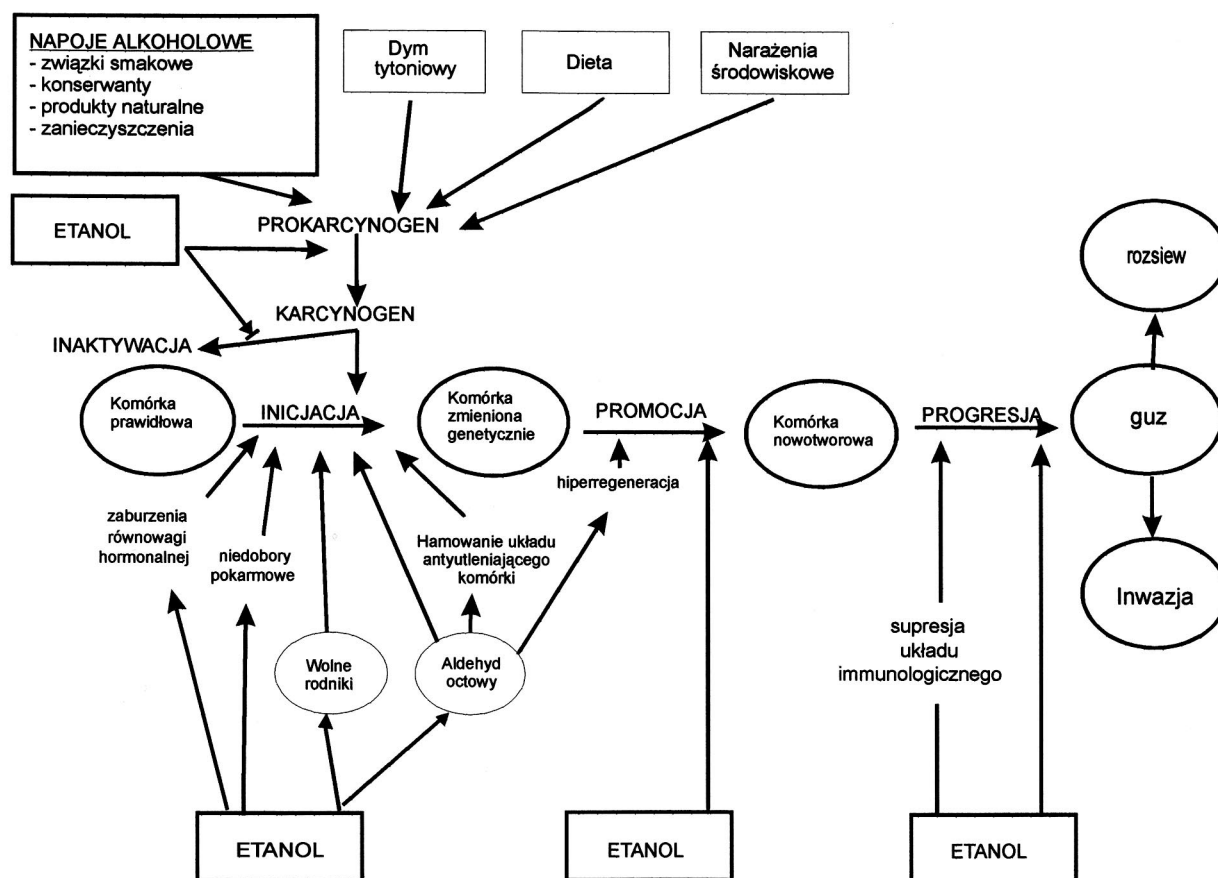
Metabolizm etanolu odbywa się głównie w wątrobie, jednak podlega on także pozawątrobowej przemianie w obrębie przewodu pokarmowego pod wpływem dehydrogenazy alkoholowej, znajdującej się w komórkach błony śluzowej, co doprowadza do powstania aldehydu octowego [21, 22]. Komórki błony śluzowej przewodu pokarmowego zawierają, w przeciwieństwie do komórek wątroby, oprócz dehydrogenazy alkoholowej typu I, również typ IV tego enzymu ( $\sigma$ -ADH).  $\sigma$ -ADH metabolizuje również dłuższe alkohole, np. butanol, czy propanol do ich odpowiednich aldehydów. Największą aktywność  $\sigma$ -ADH obserwuje się w komórkach błony śluzowej przełyku, a także gardła środkowego [22]. Dehydrogenaza alkoholowa typu I i IV występuje również w komórkach błony

śluzowej jelita grubego. Stwierdzono większą aktywność tego enzymu w odbytnicy, niż w pozostałej części jelita grubego, co mogłoby warunkować wyższe stężenie aldehydu octowego w śluzówce odbytnicy [22] i w konsekwencji większą zależność picia alkoholu z nowotworami złośliwymi odbytnicy niż pozostałej części jelita grubego.

Ostatnio ukazały się doniesienia o roli flory bakteryjnej przewodu pokarmowego w metabolizmie etanolu. Okazuje się, iż w warunkach beztlenowych bakterie prowadzą fermentację alkoholową, której końcowym etapem jest redukcja aldehydu octowego do etanolu. Reakcja ta, katalizowana przez bakteryjną dehydrogenazę alkoholową, może też zachodzić w kierunku przeciwnym, z wytworzeniem aldehydu octowego jako produktu końcowego [23]. Aldehyd octowy może być między innymi syntezowany przez bakterie zasiedlające gardło środkowe, *Helicobacter pylori*, bakterie kałowe [22].

### Hipotetyczne mechanizmy wpływu alkoholu na proces karcynogenezy

Do chwili obecnej dokładne mechanizmy, poprzez które przewlekłe spożywanie alkoholu stymuluje proces nowotworzenia, nie są do końca poznane (Ryc. 2). Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy przyjmuje się, iż etanol *per se* nie jest karcynogenem [24, 25]. Nie wykazuje on również właściwości mutagennych [7, 16]. Badania eksperymental-



Ryc. 2. Wpływ alkoholu na karcynogenezę

ne dowodzą jednak, że w pewnych warunkach etanol może działać jako kokarcynogen i/lub promotor karcynogenezy. Metabolizm etanolu prowadzi do powstania aldehydu octowego i wolnych rodników [19]. Te wysoce reaktywne związki wiążą się ze składnikami komórkowymi, zaburzając ich funkcje fizjologiczne.

Produkt przemiany etanolu, aldehyd octowy, wywołuje efekt mutageny i karcynogeny u zwierząt [7, 16], co ma też prawdopodobnie miejsce u ludzi. Aldehyd octowy opóźnia procesy naprawy uszkodzeń struktury DNA, hamując *in vivo* oraz *in vitro* aktywność transferazy 06-metyloguaninowej, jednego z enzymów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA, wywołanych związkami alkilującymi [24]. Hamuje też proces metylacji cytozyny w DNA [6]. Wykazano, iż aldehyd octowy, poprzez wiązania kowalencyjne wiąże się ze związkami o wysokiej masie cząsteczkowej i białkami. W takiej formie może on działać jako neoantygen, prowadząc do powstania odpowiedzi immunologicznej, następnej destrukcji komórki [23], a także kompensacyjnej wtórnej hiperregeneracji [6]. Aldehyd octowy łączy się z glutationem, peptydem ważnym dla procesów detoksykacji (między innymi związków karcynogennych), zmniejszając jego zasoby w komórce, co ułatwia karcynogenne działanie pewnych substancji [6]. Zarówno aldehyd octowy, jak i inne aldehydy powstałe w wyniku przemiany dłuższych alkoholi (np. butanolu, czy propanolu), przy udziale  $\delta$ -ADH, wykazują działanie drażniące w stosunku do błony śluzowej przewodu pokarmowego, co może prowadzić do uszkodzenia komórki i następnej hiperregeneracji [22]. Badania ostatnich lat dostarczyły dowodów na powstawanie aldehydu octowego przy udziale bakterii zasiedlających przewód pokarmowy [6, 13]. Ma to znaczenie szczególnie u alkoholików, u których stwierdza się złą higienę jamy ustnej. Stwierdzono także, że stężenie aldehydu octowego w śluzówce jelita grubego, syntetyzowanego przez bakterie zasiedlające tę okolicę, jest znacznie wyższe niż w komórkach wątroby [22]. Powstały w ten sposób aldehyd może bezpośrednio działać na komórki błony śluzowej przewodu pokarmowego.

W trakcie metabolizmu etanolu na drodze różnych przemian powstają wolne rodniki, ułatwiające rozwój nowotworów [19]:

1. U osób nadużywających alkoholu pobudzeniu ulega mikrosomalny układ utleniający etanol, wobec czego dochodzi do powstania wolnych rodników tlenowych.

2. Przy ostrych zatruciach etanolem dehydrogenaza ksantynowa, która w warunkach normalnych metabolizuje aldehyd octowy do kwasu octowego, przekształca się w oksydazę ksantynową, posiadającą silne powinowactwo do elektronów, co prowadzi do generacji wolnych rodników tlenowych.

3. Obecność metali przejściowych w komórce, głównie żelaza, również może odgrywać rolę w powstawaniu rodników wodorotlenkowych. Wolne, niezwiązane w hemie żelazo jest magazynowane w komórce w postaci chemicznie niereaktywnej ferrytyny. Zwiększenie poziomu żelaza w komórce odbywa się głównie poprzez uruchomienie zapasów z ferrytyny. Spożywanie alkoholu zwiększa

ilość dostępnego żelaza w hepatocytach, co z kolei wzmacnia toksyczność alkoholu w stosunku do komórki wątrobowej. W obecności żelaza nadtlenek wodoru może przyłączyć elektron i wyprodukować rodnik wodorotlenkowy.

4. W cytozolu komórki wątrobowej, w procesie utleniania etanolu do aldehydu octowego przy udziale dehydrogenazy alkoholowej, następuje przetransportowanie wodoru z substratu do kofaktora  $NAD^+$ , co w rezultacie wiedzie do powstania NADH. Następnie NADH jest transportowany do mitochondriów, gdzie ulega regeneracji do  $NAD^+$  pod wpływem dehydrogenazy NADH i koenzymu Q w łańcuchu oddechowym. Podczas transportu elektronu w łańcuchu oddechowym następuje „przeciek” rodników nadtlenkowych i nadtlenku wodoru poza system. Taki „przeciek” może się zwiększyć podczas metabolizmu etanolu, przy nadmiernej produkcji NADH. Przewlekłe spożywanie alkoholu powoduje niszczenie mitochondriów, ułatwiające dodatkowo „przeciek” rodników nadtlenkowych [19].

Wytwarzanie wolnych rodników jest integralną częścią wielu procesów fizjologicznych, kontrolowanych przez antyoksydacyjne mechanizmy obronne ustroju. W latach sześćdziesiątych zaobserwowano, że antyutleniające chronią komórki wątroby przed toksycznym działaniem alkoholu, a w przypadku niewydolności systemu antyutleniającego następuje uszkodzenie tych komórek. Alkohol może wpływać na absorpcję, biosyntezę lub metabolizm antyoksydantów. Uważa się, że wolne rodniki, powstające w nadmiarze podczas metabolizmu etanolu, reagują z komórkowymi donorami grup tiolowych (np. z glutationem) i innymi antyoksydantami, zmniejszając ich zawartość w komórce. Ostre zatrucie alkoholem hamuje syntezę glutationu i zmniejsza aktywność transferazy glutationowej, przez co zwiększa wrażliwość komórki na uszkodzenia, spowodowane wolnymi rodnikami. Natomiast przewlekłe spożywanie alkoholu powoduje zmniejszenie koncentracji  $\alpha$ -tokoferolu i niektórych form witaminy A w komórkach wątroby [19].

Wolne rodniki, z uwagi na posiadanie niesparowanych elektronów, są wysoce reaktywne. Tlen, z powodu wysokiego powinowactwa do elektronów, ma tendencję do ulegania redukcji do rodnika nadtlenkowego i nadtlenku wodoru. Tlen jest łatwo rozpuszczalny w lipidach, a obecność w błonach biologicznych układu generującego nadtlenki, ułatwia uszkodzenie błon. Mimo, że nadtlenek wodoru nie posiada niesparowanych elektronów, wobec czego nie jest rodnikiem, rozpuszcza się w wodzie, dzięki czemu przechodzi przez błony biologiczne, a w obecności metali przejściowych, głównie żelaza, może przyłączyć elektron i wyprodukować rodnik wodorotlenkowy [19].

Wolne rodniki inicjują proces peroksydacji lipidów. Lipidowe rodniki alkilowe mogą reagować z tlenem, tworząc rodniki peroksydowe. Dwa lipidowe rodniki alkilowe mogą łączyć się wiązaniami krzyżowymi z dwoma łańcuchami acylowymi tłuszczów, mogą też „atakować” białka błon komórkowych. Powstałe wolne rodniki mają z kolei możliwość przyłączania wodoru z przylegających bocz-

nych łańcuchów kwasów tłuszczowych w błonie komórkowej, szczególnie w obecności metali przejściowych występujących w formie czynnej, pobudzając w ten sposób łańcuchową reakcję peroksydacji lipidów. Reakcja ta jest przerywana w obecności antyoksydantów, np. witaminy E. W trakcie peroksydacji lipidów powstają również związki drobnocząsteczkowe (np. aldehyd malonylowy, etan), które mogą dyfundować w płaszczyźnie błony komórkowej, wywołując zmiany nawet w miejscach odległych od punktu zadziałania wysoce reaktywnych rodników. Warto zaznaczyć, że proces peroksydacji lipidów, zainicjowany spożyciem alkoholu, przebiega nie tylko w wątrobie, ale także przełyku, płucu, jamie ustnej [19]. Nadtlutki lipidów mogą wpływać na karcynogenezę bezpośrednio poprzez utlenianie kwasów nukleinowych i związanych z nimi białek, jak też poprzez utlenianie różnych karcynogenów do ich aktywnych form. Aktywne rodniki tlenowe, nadtlutki lipidów i ich rodniki, a także produkty degradacji aldehydu, reagując z wieloma cząsteczkami komórkowymi, mogą doprowadzać do uszkodzenia DNA w sposób pośredni [19].

Wiadomo, że poliaminy będące elementami komórki biorą udział w procesie proliferacji. Zarówno poliaminy, jak i dekarboksylaza ornitynowa, enzym biorący udział w metabolizmie poliamin, są związane z procesem promocii karcynogenezy. Kubo i wsp. zaobserwowali zwiększoną aktywność dekarboksylazy ornitynowej w komórkach raka pierwotnego wątroby u osób nadużywających alkoholu w porównaniu do niepijących, co wpływało na stopień złośliwości nowotworu [25].

Przewlekłe spożywanie alkoholu pobudza enzymy wątrobowe, w tym enzymy cytochromu P450, powodując zwiększoną aktywację karcynogenów środowiskowych [16, 24]. Indukcja enzymów cytochromu P450 pod wpływem alkoholu odbywa się także w innych narządach: w płucu, w jelitach i w przełyku [21]. Enzymy cytochromu P450 między innymi katalizują bioaktywację prokarcynogenu N-nitrozodimetylaminy, znajdującego się w dymie papierosowym [21].

Alkohol spożywany w dużych ilościach doprowadza do marskości i zniszczenia miąższu wątroby, a w konsekwencji, zmniejszając procesy inaktywacji związków karcynogennych, zwiększa wpływ tych substancji na komórki innych narządów [21].

Napoje alkoholowe zawierają także szereg substancji będących karcynogenami: azotowe związki aromatyczne – w niektórych piwach; mykotoksyny – w niektórych winach i kukurydzianym piwie południowo-afrykańskim; uretan – w kilku rodzajach owocowych brandy; taniny – w winach; nieorganiczne resztki związków arsenowych, pestycydów i produktów filtracji azbestu [16].

Ponadto alkohole zawierają takie dodatki, jak: związki smakowe, konserwanty, produkty naturalne (aldehydy, akroleina, fenole, ketony), które mogą wpływać na proces karcynogenezy [16, 24].

Etanol może działać również jako rozpuszczalnik, zwiększając penetrację innych karcynogenów do tkanki docelowej [16, 24]. Wzrost ryzyka wystąpienia raka w obrębie tkanek bezpośrednio narażonych na kontakt z alko-

holem (jama ustna, gardło, przełyk, zewnętrzna część krtani) potwierdza tę hipotezę.

Zmniejszenie spożycia i wchłaniania składników odżywczych u alkoholików, u których 50% dziennego zapotrzebowania kalorycznego pokrywa alkohol, doprowadza do niedoborów pokarmowych (niedobór witaminy A, C, cynku, selenu, żelaza, kwasu foliowego) i zwiększa tym samym ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy. Poza tym niedobory pokarmowe mogą zaburzać funkcję komórek nabłonka, zwiększając ich przepuszczalność dla karcynogenów, np. z dymu papierosowego [16].

Dodatkowo etanol zaburza równowagę hormonalną ustroju, sprzyjając rozwojowi nowotworów hormonozależnych [7]. Nadużywanie alkoholu może prowadzić do podwyższenia poziomu estrogenów i prolaktyny, będących czynnikami ryzyka raka piersi [16].

Ponadto alkohol powoduje supresję układu immunologicznego i wpływa na ilość limfocytów B i T, makrofagów, neutrofilii, komórek NK, co ułatwia progresję nowotworu [21, 22].

### **Alkohol a nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego i układu oddechowego (jama ustna, gardło, krtani, przełyk)**

Spożywanie alkoholu najsilniej wpływa na występowanie raka zlokalizowanego w obrębie jamy ustnej, gardła, krtani i przełyku [16]. Już na początku naszego stulecia francuscy patolodzy zauważyli wpływ przewlekłego nadużywania alkoholu na rozwój nowotworu złośliwego przełyku [22].

Picie alkoholu często współistnieje z paleniem papierosów, wobec czego ryzyko zachorowania na wyżej wymienione nowotwory jest z reguły oceniane dla tych dwóch czynników wspólnie. Zatoński i wsp. [26] oraz Andre i wsp. [27] szacują to ryzyko na 95%, podczas gdy Blot i wsp. [15] ocenia je na 80%, a Franceschi i wsp. [12] na 75%. Badania prospektywne i retrospektywne przeprowadzone wśród osób niepalących potwierdziły wzrost ryzyka powstania raka, związany ze spożyciem alkoholu [7, 15]. Jednocześnie badano interakcje pomiędzy działaniem alkoholu, a paleniem papierosów. Między innymi, retrospektywne badanie amerykańskie z połowy lat 80-tych, obejmujące liczną grupę chorych (około 1100 osób) z rozpoznaniem rakiem jamy ustnej lub gardła, i 1300 osób zdrowych, dostarczyło dowodów na to, że wśród palaczy papierosów, bez względu na ilość wypalanych papierosów dziennie, ryzyko zachorowania na raka jamy ustnej i gardła wzrasta wraz z ilością wypijanego alkoholu [15]. Prawdopodobieństwo zachorowania na raka jamy ustnej i gardła wśród osób nadużywających napojów alkoholowych i palących duże ilości papierosów było 37-krotnie wyższe niż abstynentów [12]. Również inne badania potwierdziły, że jednoczesne nadużywanie alkoholu i tytoniu znacznie zwiększa częstość występowania nowotworu złośliwego (Tab. I) [11, 15, 27, 28-30]. Kumulacja wyżej wymienionych czynników powoduje wielokrotnienie ryzyka zachorowania na nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego i układu oddechowego. Równocześnie

stwierdzono różne ryzyko rozwoju nowotworu pod wpływem alkoholu w zależności od miejsca anatomicznego (większy wpływ alkoholu na powstanie raka nagłośni niż raka wewnętrznej części krtani) [29, 30], sugerując zwiększoną częstość powstawania ogniska nowotworowego w miejscach bezpośrednio narażonych na działanie alkoholu.

W kręgu zainteresowań badaczy znalazły się również płyny do płukania jamy ustnej, z uwagi na znaczną zawartość etanolu. Winn i wsp. wykazali wpływ alkoholu, na zachorowanie na raka jamy ustnej i gardła, pochodzącego jedynie z płynów do płukania jamy ustnej, zawierających wysokie stężenie etanolu (powyżej 25%) [31]. Jednakże inni, np. Shapiro i wsp. poddają w wątpliwość rolę płynów do płukania ust w procesie karcynogenezy [32].

Etanol może być utleniany do aldehydu octowego przez bakterie wchodzące w skład flory bakteryjnej górnego odcinka układu oddechowego. Jokelainen i wsp. stwierdzili zwiększanie wytwarzania aldehydu octowego wraz ze wzrostem częstości stosowania płynów do płukania jamy ustnej, zarówno w grupie osób chorych na raka jamy ustnej, gardła i krtani, jak i w grupie osób bez stwierdzonej choroby nowotworowej powyższych okolic. Zaobserwowano również znamieny wzrost stężenia aldehydu octowego w jamie ustnej u pacjentów z rozpoznaniem

Mormonów stanowił odpowiednio 53% dla nowotworów jamy ustnej i gardła, 45% dla nowotworów przełyku i 30% dla nowotworów krtani w porównaniu do ogółu ludności w USA [7].

Rodzaj diety ma również wpływ na ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wśród osób nadużywających alkoholu. Badanie przeprowadzone w Północnej Karolinie (USA) wykazało zwiększone prawdopodobieństwo zachorowania na raka jamy ustnej i gardła u alkoholików, którzy spożywali małą ilość owoców i warzyw [21]. Sądzi się, że picie alkoholu, poprzez dostarczanie do organizmu bezwartościowych kalorii, upośledza stan odżywienia ustroju, zwiększając ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy [21].

### Alkohol a nowotwory wątroby

Uważa się, iż alkohol jest jedną z przyczyn powstawania pierwotnego raka wątroby [16]. Rak wątroby często współistnieje z marskością wątroby lub infekcją wirusem HBV i HCV, co utrudnia interpretację wyników badań [24]. Noda i wsp. potwierdzili, że duże ilości wypijanego alkoholu równocześnie zwiększają ryzyko zakażenia wirusem HBV, HCV, wystąpienia marskości wątroby i raka wątroby [33]. Lieber i wsp. opisali jednak przypadek wystąpienia

**Tab. I. Zestawienie względnego ryzyka, oszacowanego przez autorów cytowanych prac [11, 15, 27-30] zachorowania na nowotwory poszczególnych obszarów górnego odcinka przewodu pokarmowego i układu oddechowego w zależności od ilości wypijanego alkoholu i wypalanych papierosów**

Lokalizacja nowotworu	Liczba badanych osób	Względne ryzyko		Piśmiennictwo	
		A / p	a / P		
jama ustna	232	23,1	15,2	141,6	Franco EL, 1989
gardło	762*	5,8	7,4	37,7	Blot WJ, 1988
jama ustna, gardło	291	2,3	17,6	79,6	Franceschi S, 1990
przełyk	288	7,9	6,4	17,5	Franceschi S, 1990
głośnia	197	5,1	19,2	289,4	Guenel P, 1988
nagłośnia	214	50,6	46,8	1094,2	Guenel P, 1988
część wewn. krtani	727	3,8	11,5	43,2	Tuyns AJ, 1988
gardło dolne nagłośnia	399	14,7	4,9	135,5	Tuyns AJ, 1988
jama ustna, gardło, krtani, przełyk	299	62,0	10,9	199,0	Andre K, 1995

A – największe spożycie alkoholu w każdym badaniu

a – najmniejsze spożycie alkoholu w każdym badaniu

P – największa ilość wypalanych papierosów w każdym badaniu

p – najmniejsza ilość wypalanych papierosów w każdym badaniu

\* wyniki przedstawione tylko w grupie mężczyzn

rakiem jamy ustnej, krtani lub gardła w stosunku do osób zdrowych [23].

Badania przeprowadzone wśród osób należących do niektórych grup religijnych, takich jak Adwentyści Dnia Siódmego, czy Mormoni, gdzie obowiązuje abstynencja od alkoholu, dostarczyły informacji potwierdzających wpływ alkoholu na rozwój nowotworów złośliwych. Stwierdzono, że częstość zachorowań na nowotwory jamy ustnej, krtani i przełyku wśród Adwentystów Dnia Siódmego w USA stanowiła tylko 13% częstości obserwowanej dla ogólnej populacji. W Kalifornii współczynnik śmiertelności wśród

raka wątroby u alkoholika bez obecności marskości [24], a Gottfried i wsp. przypadek spontanicznej regresji raka wątroby po zaprzestaniu spożywania alkoholu [24]. Niektóre badania wskazują na fakt, że etanol rzeczywiście powoduje marskość wątroby, natomiast rak wątroby rozwija się tylko w małym odsetku przypadków marskości [34]. U alkoholików około 30% zachorowań na raka wątroby jest związane z marskością [34], a wśród pacjentów z rozpoznaniem rakiem pierwotnym wątroby aż u około 80% występuje marskość [24, 34]. Poza tym uważa się, że marskość wielkoguzkowa posiada większe ryzyko zezło-

śliwienia niż marskość poalkoholowa [24]. Interesujące jest, iż po zaprzestaniu picia alkoholu, marskość drobnoguzkowa (poalkoholowa) może przekształcić się w wielkoguzkową z tendencją do zezłśliwienia [34]. Brechold i wsp. zaobserwowali występowanie DNA, pochodzącego z wirusa HBV, w komórkach wątroby u pacjentów z rozpoznaniem rakiem wątroby [35]. Niektórzy autorzy uważają, że infekcja wirusem HBV jest odpowiedzialna za prawie wszystkie przypadki raka wątroby [36]. Ohnishi i wsp. wykazali, że nadużywanie alkoholu może powodować rozwój marskości wątroby oraz raka pierwotnego wątroby u nosicieli HBsAg [37]. Zaobserwowano również wysokie miano przeciwciał przeciwko HCV u alkoholików, u których występowała marskość wątroby, bądź pierwotny rak wątroby [22]. Badania japońskie wykazały dodatkowo, że wśród alkoholików, infekcja wirusem HCV ma większy wpływ na rozwój raka pierwotnego wątroby niż infekcja wirusem HBV [22]. Ponadto zachorowania na ten nowotwór obserwowano w młodszym wieku u osób nadużywających alkoholu niż wśród abstynentów [37].

### Alkohol a nowotwory piersi

Obserwacje epidemiologiczne, dotyczące relacji pomiędzy spożywaniem alkoholu, a występowaniem raka piersi, nie są jednoznaczne, ale wyniki większości badań przemawiają za zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi u kobiet pijących alkohol [38]. Meta-analiza przeprowadzona przez Longnecker'a i wsp. w 1994 roku wskazała na wzrost względnego ryzyka wystąpienia raka piersi o 9% na każde 10 gram alkoholu spożywanego dziennie [39]. Opublikowana w 1998 roku analiza siedmiu badań prospektywnych, przeprowadzonych w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej, obejmujących około 4000 kobiet, wykazała podobne zależności [40]. Przy przeciętnym poziomie spożywania alkoholu (poniżej 15 g/dobę) względne ryzyko zachorowania na raka piersi nie ulegało zasadniczej zmianie, natomiast przy 15-30 g alkoholu wypijanego w ciągu doby wzrastało o 16%, przy 30-60 g/dobę (2-5 drinków) wzrastało o 41% w stosunku do osób niepijących. Rodzaj spożywanego alkoholu nie wpływał na przewidywane ryzyko [40]. Natomiast w badaniu przeprowadzonym wśród mieszkanki Krakowa zauważono istotną, dodatnią zależność pomiędzy piciem wódki w okresie około 20 lat przed zachorowaniem, a ryzykiem zachorowania na raka piersi kobiet przed 50 rokiem życia [41]. Harvey i wsp. wykazali największe ryzyko zachorowania na raka piersi w grupie kobiet spożywających alkohol w młodym wieku [42]. Badania przeprowadzone przez Engera i wsp. wskazują, że u kobiet po menopauzie alkohol zwiększa ryzyko wystąpienia głównie estrogeno- i progesteronozależnej postaci raka piersi [43]. Interesującym jest również fakt, iż wśród kobiet wypijających 3 i więcej drinków dziennie, ryzyko względne zachorowania na raka piersi szacuje się na około 2, podczas gdy ryzyko względne, związane z narażeniem na promieniowanie jonizujące, powstałe w wyniku eksplozji bomby atomowej w Hiroshimie, oszacowa-

no na 3 [44]. Zarówno podczas 8-ego Kongresu Międzynarodowego Towarzystwa Badań Biochemicznych nad Alkoholizmem (ISBRA), w trakcie sympozjum na temat wpływu alkoholu i innych czynników ryzyka na zachorowanie na raka piersi, jak i podczas organizowanej przez Światową Organizację Zdrowia *Consensus Conference on Nutrition and Cancer*, która odbyła się w Stuttgarcie (Niemcy) uznano, iż wpływ alkoholu na ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy piersi jest umiarkowany [22].

### Alkohol a nowotwory jelita grubego

Przegląd badań epidemiologicznych, przeprowadzonych na przestrzeni lat 1957-1991, wskazuje, na to, że alkohol jest czynnikiem etiologicznym raka jelita grubego u ludzi [45]. W meta-analizie, opartej na 27 badaniach opublikowanych pomiędzy 1966 a 1989 rokiem, całkowite ryzyko zachorowania na nowotwór jelita grubego spowodowane alkoholem oceniono na 1,10 [46]. Wyniki badań późniejszych nie są jednak tak zgodne. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka raka okrężnicy i odbytnicy w badaniu kohortowym przeprowadzonym w Szwecji [47]. Retrospektywne badanie wśród amerykańskich kobiet wykazało wpływ spożywania alkoholu na występowanie raka odbytnicy, ale nie zauważono takiego związku w odniesieniu do nowotworów okrężnicy [48]. Badanie kohortowe przeprowadzone w Holandii wykazało zwiększone ryzyko zachorowania na raka okrężnicy u obu płci, a na raka odbytnicy tylko u mężczyzn [49]. Natomiast badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazało u mężczyzn zwiększenie ryzyka rozwoju raka okrężnicy, związanego z piciem alkoholu [50]. Nie stwierdzono wpływu napojów alkoholowych (głównie wina) na zachorowanie na raka jelita grubego w badaniu retrospektywnym we Włoszech [51]. Podsumowując, uważa się, że przewlekłe picie alkoholu, nawet w małych ilościach (10-40 g dziennie), szczególnie w postaci piwa, powoduje 1,5-3,5-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka odbytnicy, w mniejszym stopniu na raka okrężnicy u obu płci, głównie jednak u mężczyzn [22]. Podczas cytowanej wcześniej *Consensus Conference on Nutrition and Cancer* ustalono, że codzienne spożywanie alkoholu w ilości powyżej 20 g zwiększa ryzyko zachorowania na raka jelita grubego [22].

### Alkohol a nowotwory trzustki

Nadmierne spożywanie alkoholu jest jedną z przyczyn występowania zapalenia trzustki [53, 54]. Z kolei zapalenie trzustki zwiększa ryzyko zachorowania na raka tego narządu [53-55]. Wpływ alkoholu na zachorowanie na raka trzustki był przedmiotem wielu badań epidemiologicznych. Wyniki większości badań retro- i prospektywnych nie potwierdzają związku pomiędzy nadmiernym spożywaniem napojów alkoholowych, a występowaniem raka trzustki [52]. Jednakże dwa badania kohortowe: jedno przeprowadzone w Norwegii, oparte na 63 przypadkach raka trzustki [22], drugie w Stanach Zjednoczonych, opar-



te na 56 przypadkach raka trzustki, jak również trzy badania retrospektywne, wykazały wpływ alkoholu na zachorowanie na nowotwory trzustki [52].

### Alkohol a nowotwory gruczołu krokowego

Tonnesen i wsp., w badaniu kohortowym obejmującym grupę 15214 alkoholików płci męskiej, prowadzonym przez 12,9 lat, wykazali nieznaczny wpływ alkoholu na zachorowanie na nowotwory gruczołu krokowego [56]. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym przez Mettliną i wsp., obejmującym 371 mężczyzn chorych na raka prostaty i 371 osób z grupy kontrolnej, nie zaobserwowano związku pomiędzy spożyciem piwa, wina i likierów, a występowaniem raka gruczołu krokowego [57]. Również Talamini i wsp. w badaniu retrospektywnym, oceniającym 166 chorych na raka prostaty i 202 mężczyzn z grupy kontrolnej, nie stwierdzili zależności między pićciem wina, a zachorowaniem na raka gruczołu krokowego [58]. Również w Polsce, Pawłęga i wsp., analizując grupę 76 mężczyzn chorych na raka gruczołu krokowego w badaniu retrospektywnym, nie wykazali zależności pomiędzy spożywaniem wódki, a występowaniem raka prostaty [59]. Breslow i wsp., analizując wyniki badań epidemiologicznych (retro- i prospektywnych) w latach 1971-1996, nie stwierdzili znaczącego wpływu alkoholu na zachorowanie na raka gruczołu krokowego u osób spożywających niewielkie lub średnie ilości napojów alkoholowych [60]. Większość analizowanych badań nie oceniała ryzyka występowania raka prostaty u osób pijących duże ilości alkoholu [60].

### Alkohol a nowotwory innych narządów

Badania epidemiologiczne wykazały również wpływ przewlekłego spożywania alkoholu na powstawanie nowotworów złośliwych o innej lokalizacji niż opisano powyżej (rak żołądka, płuc, pęcherza moczowego, oraz czerniak skóry). Jednakże wyniki tych badań są kontrowersyjne i nie dostarczają wystarczających dowodów na to, że długotrwałe picie alkoholu zwiększa ryzyko zachorowania na powyższe nowotwory [22].

Reasumując wydaje się, że zredukowanie ilości wypijanego alkoholu mogłoby w pewien sposób wpłynąć na zmniejszenie zachorowalności na nowotwory, szczególnie górnej części przewodu pokarmowego i układu oddechowego, a także wątroby. W odniesieniu do innych nowotworów rola alkoholu jako czynnika patogenego pozostaje nadal niejasna. A zatem w celu precyzyjnego ustalenia zależności pomiędzy spożywaniem alkoholu, a występowaniem nowotworów złośliwych, jak również pełnego poznania patomechanizmów, poprzez które etanol wpływa na karcynogenezę, powinny być przeprowadzone dodatkowe badania epidemiologiczne i laboratoryjne.

**Doc. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz**  
Zakład Onkologii  
Akademia Medyczna  
ul. Ogrodowa 12  
15-027 Białystok

### Piśmiennictwo

1. Tyczyński JE, Zatoński WA *Rejestracja nowotworów złośliwych w Polsce*. (red.). Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; 1997, s. 12-13.
2. Zatoński WA, Tyczyński JE. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku*. (red.). Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; 1999, s. 4-5.
3. *Nowotwory złośliwe w Polsce*. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; 1993 s. 13.
4. Wronkowski Z, Chmielarczyk W, Zwierko M. Etiologia i epidemiologia nowotworów złośliwych. *Farm Pol* 1995; 51: 691-704.
5. Carstensen JM, Bygren LO, Hatscheck T. Cancer incidence among Swedish brewery workers. *Int J Cancer* 1990; 45: 393-396.
6. Seitz HK, Poschl G, Simanowski UA. Alcohol and cancer. *Recent Dev Alcohol* 1998; 14: 67-95.
7. Kato I, Nomura A. Alcohol in the aetiology of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1994; 30B(2): 75-81.
8. Jensen OM. Cancer morbidity and causes of death among Danish brewery workers. *Int J Cancer* 1979; 23: 454-463.
9. Kato I, Nomura AM, Stemmermann GN i wsp. Prospective study of the association of alcohol with cancer of the upper aerodigestive tract and other sites. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 145-151.
10. Hirayama T. Diet and cancer. *Nutr Cancer* 1979; 1: 67-81.
11. Franceschi S, Talamini R, Barra S i wsp. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus in Northern Italy. *Cancer Res* 1990; 50: 6502-6507.
12. Franceschi S, Barra S, La Vecchia C i wsp. Risk factors for carcinoma of tongue and mouth. *Cancer* 1992; 70: 2227-2233.
13. Yu MC, Garabrant DH, Peters JM i wsp. Tobacco, alcohol, diet, occupation and carcinoma of the esophagus. *Cancer Res* 1988; 48: 3843-3848.
14. Graham S., Marshall J, Haughey B i wsp. Nutritional epidemiology of the carcinoma of the esophagus. *Am J Cancer* 1990; 131: 454-467.
15. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM i wsp. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 3284-3287.
16. Blot W, Alcohol and cancer. *Cancer Res* 1992; 52 suppl: 2119-2123.
17. Victoria CG, Munoz N, Day NE i wsp. Hot beverages and esophageal cancer in southern Brasil: a case control study. *Int J Cancer* 1987; 39: 710-716.
18. Lieber CS, Decarli LM. Hepatic microsomal ethanol oxidizing system. In vitro characteristics and adaptive properties in vivo. *J Biol Chem* 1970; 245: 2505-2512.
19. Mufti SI, Eskelson CD, Odeleye OE i wsp. Alcohol associated generation of oxygen free radicals and tumor promotion. *Alcohol Alcohol* 1993; 28: 621-638.
20. Biological aspects of alcoholism. Implications for prevention, treatment and policy. WHO Expert Series on Neuroscience. *Hogrefe & Huber Publishers*; 1995: (4): 23-48.
21. Lieber CS. Interaction of ethanol with drugs, hepatotoxic agents, carcinogens and vitamins. *Alcohol Alcohol* 1990; 25: 157-176.
22. Seitz HK, Poschl G, Simanowski UA. Alcohol and cancer. *Recent Dev Alcohol* 1998; 14: 67-95.
23. Jokelainen K, Heikkonen E, Roine R i wsp. Increased acetaldehyde production by mouthwashings from patients with oral cavity, laryngeal, or pharyngeal cancer. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 1206-1210.
24. Naccarato R, Farinati F. Hepatocellular carcinoma, alcohol and cirrhosis: facts and hypotheses. *Dig Dis Sci* 1991; 368: 1137-1142.
25. Shikata N, Singh Y, Senzaki H i wsp. Effect of ethanol on esophageal cell proliferation and the development of N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine induced-esophageal carcinoma in shrews. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122:613-618.
26. Zatoński W, Becher H, Lissowska I i wsp. Tobacco, alcohol and diet in the etiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 3-10.
27. Andre K, Schraub S, Mercier M. i wsp. Role of alcohol and tobacco in the etiology of head and neck cancer: a case control study in the Doubs Region of France. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1995; 31B(5): 301-309.
28. Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BR i wsp. Risk factors for oral cancer in Brasil: a case control study. *Int J Cancer* 1989; 43: 992-1000.
29. Guenel P, Chastang J, Luce D i wsp. A study of the interaction of alcohol drinking and tobacco smoking among French cases of laryngeal cancer. *J Epidemiol Commun Health* 1988; 42: 350-354.
30. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L i wsp. Cancer of the larynx, hypopharynx, tobacco and alcohol. IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer* 1988; 41: 483-491.
31. Winn DM, Blot WJ, Mc Laughlin JK i wsp. Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 3044-3047.

32. Shapiro S., Castellana JV, Sprafka JM. Alcohol-containing mouthwashes and oropharyngeal cancer: a spurious association due to underascertainment of confounders? *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1091-1095.
33. Noda K, Yoshihara H, Suzuki K i wsp. Progression of type C chronic hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma – its relationship to alcohol drinking and the age of transfusion. *Alc Clin Exp Res* 1996; 20: 95A-100A.
34. Lee FI. Cirrhosis and hepatoma in alcoholics. *Gut* 1996; 7: 77-85.
35. Brechot C, Nalpas B, Courouge AM i wsp. Evidence that hepatitis B virus has a role in liver cell carcinoma in alcoholic liver disease. *N Engl J Med* 1982; 36: 1384-1387.
36. Blumberg BS, London WT. Hepatitis B virus and prevention of primary cancer of the liver. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 267-273.
37. Ohnishi K, Iida S, Iwana S i wsp. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 672-677.
38. Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ i wsp. Meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1988; 260(5): 652-656.
39. Longnecker N. Alcohol beverage consumption in relation to risk of breast cancer: metaanalysis and review. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 73-82.
40. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun S i wsp. Alcohol and breast cancer in women. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 535-540.
41. Pawłęga J. Rak sutka a palenie papierosów, picie wódki i sposób odżywiania. *Nowotwory* 1993; 43: 110-116.
42. Harvey EB, Schaiver C, Brinton LA i wsp. Alcohol consumption and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 657-661.
43. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A i wsp. Alcohol consumption and breast cancer oestrogen and progesterone receptor status. *Br J Cancer* 1999; 79: 1308-1314.
44. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U i wsp. Breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 319-328.
45. Kune GA, Violella L. Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutr Cancer* 1992; 18: 92-111.
46. Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME i wsp. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990; 1: 59-68.
47. Adami HO, Mc Laughlin JK, Hsing AW i wsp. Alcoholism and cancer risk: a population-based cohort study. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 419-425.
48. Newcomb PA, Storer BE, Marcus PM. Cancer of the large bowel in women in relation to alcohol consumption: a case-control study in Wisconsin (US). *Cancer Causes Control* 1993; 4: 405-411.
49. Goldbohm RA, van den Brandt PA, Van't Veer P i wsp. Prospective study on alcohol consumption and the risk of cancer of the colon and rectum in the Netherlands. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 95-104.
50. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A i wsp. Alcohol, low-methionine-low-folate diets and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 265-273.
51. Tavani A, Ferraroni M, Mezzetti M i wsp. Alcohol intake and risk of cancers of the colon and rectum. *Nutr Cancer* 1998; 30: 213-219.
52. Tovani A. Alcohol consumption and risk of pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 1997; 27(2): 157-61.
53. Velema JP, Walker AM, Gold EG. Alcohol and pancreatic cancer. Insufficient epidemiologic evidence for a causal relationship. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 28-41.
54. Fernandez E, La Vecchia C, Porta M i wsp. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Pancreas* 1995; 11: 185-189.
55. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G i wsp. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1433-1437.
56. Tonnesen H, Moller H, Andersen JR i wsp. Cancer morbidity in alcohol abusers. *Br J Cancer* 1994; 69: 327-332.
57. Mettlin C, Selenskas S., Natarajan N i wsp.  $\beta$ -carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cancer* 1989; 64: 605-612.
58. Talamini R, La Vecchia C, Decarli A i wsp. Nutrition, social factors and prostatic cancer in a Northern Italian population. *Br J Cancer* 1986; 53: 817-821.
59. Pawłęga J, Rachtan J, Dyba T. Dietary factors and risk of prostate cancer in Poland. Results of case-control study. *Neoplasma* 1996; 43: 61-63.
60. Breslow RA, Weed DL. Review of epidemiologic studies of alcohol and prostate cancer: 1971-1996. *Nutr Cancer* 1998; 30: 1-13.

Otrzymano: 10 października 1999 r.

Przyjęto do druku: 23 listopada 1999 r.

## Ultrasonografia z zastosowaniem techniki „kolorowego” Dopplera w diagnostyce chorych leczonych z powodu nowotworów narządów płciowych kobiecych

Mariusz Bidziński

*W artykule omówiono możliwości diagnostyki z użyciem techniki „kolorowego” Dopplera. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa przedstawiono dotychczasowe wyniki badań z wykorzystaniem tej metody diagnostycznej w przypadkach raka szyjki i trzonu macicy, guzów jajnika i ciąży chorobie trofoblastycznej. Przedstawiono potencjalne zalety oraz ograniczenia tej techniki obrazowania tkanek. Należy podkreślić, że metoda „kolorowego” Dopplera znalazła swoje uznane miejsce wśród technik diagnostycznych, szczególnie w ocenie rozległości ognisk przetrwałej ciąży chorobie trofoblastycznej oraz w różnicowaniu guzów jajnika.*

### The significance of colour doppler ultrasonography of patients with gynaecological malignancy

*The paper presents the value of colour Doppler ultrasonography and illustrates the possibilities of this method in cases of cervical and endometrial carcinoma, ovarian tumours and persistent trophoblastic disease, according to recent literature reports. It also discusses the controversies and limits of this particular diagnostic method. Power Doppler technique was introduced as a new generation of colour Doppler ultrasonography. Although colour Doppler ultrasonography is a useful diagnostic tool in most cases of gynaecologic malignancies, significant role in the improvement of ovarian tumours differentiation and in the evaluation of the extent of pathological lesion in cases of persistent trophoblastic disease has been clinically proven. The new technique – power Doppler – allows a better visualisation which helps to distinguish between malignant and benign ovarian tumours than routine colour Doppler ultrasonography. Power Doppler eliminates „aliasing” phenomenon, which is sometimes the reason for unclear interpretation of examination results. In case of cervical cancer colour Doppler ultrasonography plays only a limited role, as it leads to the detection of only some 42–54% of the tumour vessels. It appears that patients without tumour blood flow are at a low risk of lymph node metastases. In cases of endometrial cancer patients, normal and abnormal resistance and the pulsatility index thresholds were 0,5 and 1,0. Until now there is no consensus as to the assessment of colour Doppler ultrasonography applicability in cancer lesions of the uterine corpus. In persistent trophoblastic disease colour Doppler ultrasonography allows to determine a number of chemotherapy courses and might replace arteriography for the detection of small uterine lesion.*

**Słowa kluczowe:** „kolorowy” Doppler, rak szyjki macicy, rak trzonu macicy, guzy jajników, ciążowa choroba trofoblastyczna

**Key words:** colour Doppler ultrasonography, cancer of the cervix, cancer of the uterine corpus, ovarian tumours, gestational trophoblastic disease.

W ciągu kilku ostatnich lat dokonał się istotny postęp w technikach ultrasonografii Dopplerowskiej, a stało się to możliwe dzięki zastosowaniu do oceny badanych struktur nowej metody zwanej Dopplerem mocy.

Zjawisko Dopplera polega na zmianie częstotliwości fali pod wpływem ruchu źródła fali lub ruchu obiektu odbijającego tę falę. Badanie to zostało wprowadzone do praktyki klinicznej w 1977 roku i pozwalało nie tylko na określenie struktury sonograficznej guza, ale także na

uwidocznienie bogatego patologicznego unaczynienia w jego wnętrzu. Istota pomiaru jakościowych wskaźników przepływu oparta jest na zasadzie „neovaskularyzacji” w tkance nowotworowej. Naczynia powstające we wnętrzu guza pozbawione są warstwy mięśniowej oraz wykazują liczne połączenia tętniczo-żylnie, co powoduje pojawienie się charakterystycznych cech przepływu wewnątrz naczyniowego.

Zasadniczymi parametrami oceny przepływu są: wskaźnik pulsacji (*PI – pulsatility index*), wskaźnik oporu (*RI – resistance index*) i wskaźnik skurczowo-rozkurczowy (*S/D systolic/diastolic ratio*).

Badanie „kolorowym” Dopplerem ma jednak swoje ograniczenia. Najważniejszym jest zależność od kąta insoniacji, tzn. kąta zawartego pomiędzy wiązką ultradźwięków a kierunkiem przepływu krwi. Drugim znaczącym ograniczeniem jest trudność w odróżnieniu „szumu” tła, od faktycznego wolnego przepływu. Kolejną wadą jest występowanie zjawiska „*aliasing*” czyli artefaktu uniemożliwiającego w pewnych sytuacjach określenie prędkości i kierunku rejestrowanego przepływu. Zdarza się to najczęściej w przypadku, gdy częstotliwość powtarzania impulsów jest zbyt mała w stosunku do prędkości ruchu struktury odbijającej.

Obrazowanie tkanek przy pomocy Dopplera mocy stało się próbą wyeliminowania tych ograniczeń. Badanie to odzwierciedla amplitudę przesunięcia Dopplerowskiego bez szacowania prędkości przepływu. Przewaga Dopplera mocy polega na nawet siedmiokrotnej poprawie czułości badania w stosunku do badania „kolorowym” Dopplerem oraz braku zjawiska „*aliasing*”. Wynik badania także nie zależy od kąta insoniacji.

Celem pracy jest omówienie przydatności badania z użyciem „kolorowego” Dopplera w diagnostyce wybranych nowotworów kobiecych narządów płciowych.

### Rak szyjki macicy

Zastosowanie technik „kolorowego” Dopplera w diagnostyce raka szyjki macicy to okres ostatnich kilku lat. Pierwszymi większymi opracowaniami były prace Changa i wsp. [1] oraz Hsieh i wsp. [2]. Niestety wykrywalność naczyń we wnętrzu guza wynosi od 42,6–54%, co sprawia, że metoda ta nie jest czułym narzędziem diagnostycznym. Natomiast bardzo przydatne informacje kliniczne uzyskano w przypadkach, w których udało się uzyskać pomiary przepływów naczyniowych. Okazało się, że w tych przypadkach stwierdzono u 33,3% chorych zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych. Dla porównania, u chorych, u których nie udało się uwidocznić przepływów w guzie, przerzuty stwierdzono tylko w 5,7% przypadków. Zaobserwowane różnice związane były ze zmienną większą liczbą komórek nowotworowych będących w fazie proliferacji (faza S i G2M cyklu komórkowego) i częstszym współistnieniem infekcji HPV DNA w komórce.

Średnie wartości RI w naczyniach guza wynosiły 0,51 +/- 0,11 i wahały się od 0,30 do 0,79. Pomiary przepływów w tętnicach macicznych nie odbiegały od normy i wynosiły średnio 0,75 +/- 0,05 dla wskaźnika RI. Zmiany wartości RI nie były uzależnione od rozmiaru guza, co dowodzi, że w przypadkach r.sz.m. zaburzenia przepływów naczyniowych są bardzo dyskretne.

Także w publikacji Cartera [3] nie wykazano istotnych statystycznych różnic w pomiarach PI i RI w grupach chorych z r.sz.m. oraz kobiet z nie nowotworowymi zmianami szyjki macicy. Jedyną zmienną różnicę pomiędzy obiema grupami chorych ( $p < 0,0001$ ) zaobserwowano w przypadku zastosowania dwustopniowej klasyfikacji przepływów: prawidłowe i nieprawidłowe. W pracy tej zwrócono uwagę na różnicę w wartościach prędkości skurczowej krwi w tętnicy macicznej w zależności od wieku

chorych (przed i po menopauzie). Po menopauzie obserwowano zmniejszenie wartości tego parametru. Dotychczasowe wyniki badań z zastosowaniem techniki „kolorowego” Dopplera u chorych na r.sz.m. nie są jednoznaczne i w związku z tym trudno jest obecnie ustalić wskazania do wykonania tego badania w tej jednostce chorobowej.

### Rak trzonu macicy

Większość autorów podkreśla wysoką przydatność techniki „kolorowego” Dopplera do różnicowania między zmianami łagodnymi i złośliwymi w *endometrium*. Dla raka trzonu macicy przyjęto graniczne wartości jakościowych parametrów przepływów: RI < 0,5 oraz PI < 1,0. Kurjak [4] na podstawie tak zdefiniowanych kryteriów rozpoznawał raka błony śluzowej macicy u 91,4% kobiet, u których wystąpił epizod krwawienia z macicy w okresie menopauzy. Develioglu i wsp. [5] potwierdzili w badanej grupie 39 chorych zależność pomiędzy niskimi wartościami RI i PI, a głębokością naciekania mięśniówki macicy. Jednocześnie podkreślono, że czynnikami niezależnymi determinującymi głębokość naciekania są wiek chorych (powyżej 60 r.ż.) i niska dojrzałość histopatologiczna nowotworu – G3.

W innych opracowaniach jednak możliwości różnicowania cech klinicznych i histologicznych nowotworu przy pomocy oceny przepływów Dopplerowskich nie potwierdziły się [6, 7]. Hata i wsp. [6] badali współczynniki korelacji pomiędzy następującymi parametrami przepływu: maksymalną prędkością skurczową i współczynnikiem oporu oraz głębokością nacieku mięśnia macicy, liczbą przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych oraz typem histologicznym nowotworu. Żadna z badanych cech nie była zależna od wartości parametrów przepływu naczyniowego. Duża rozbieżność przedstawionych wyników stanowi podstawę do prowadzenia dalszych badań, mogących ustalić faktyczną wartość tej techniki diagnostycznej u chorych na r.t.m.

### Guzy przydatków

W związku z brakiem wiarygodnych technik diagnostycznych różnicujących zmiany łagodne od złośliwych, leczenie guzów przydatków stanowi poważny problem. Ponieważ znaczna część tych patologii dotyczy młodych kobiet, bardzo istotnym stało się poszukiwanie nowych metod diagnostycznych, mogących precyzyjnie rozpoznawać guzy nowotworowe.

Ultrasonografia dopochwowa od wielu lat jest używana w diagnostyce guzów przydatków, jednak zarówno czułość, jak i specyficzność tej metody, pozostaje daleka od doskonałości. Potencjalne znaczenie techniki „kolorowego” Dopplera upatruje się w poprawie obu tych parametrów. Jednak już pierwsze publikacje nie potwierdziły tych nadziei. Fleischer i wsp [8] porównali specyficzność obu technik ultrasonograficznych (ultrasonografia dopochwowa – TVS i ultrasonografia z użyciem „kolorowego” Dopplera – CDS) w grupie 96 kobiet z rozpoznanymi guzami przydatków. W analizowanej grupie chorych u 43% cho-

rych bardziej specyficzna okazała się technika CDS, u 41% chorych obie metody były równie specyficzne, natomiast w grupie 10 chorych uznano wyższość TVS. Dla poprawy wartości metody stosowano różne punkty odcięcia w ocenie RI oraz PI. Najczęściej jednak powtarzającymi się wartościami granicznymi są: dla RI < 0,5 i PI < 1,0 [9-11]. W większości opublikowanych opracowań podkreśla się „zachodzenie na siebie” wartości RI i PI w guzach łagodnych oraz złośliwych, co wyraźnie obniża czułość i specyficzność metody [12, 13]. Hata i wsp. [13], oceniając wartości RI oraz maksymalnej prędkości skurczowej w histologicznie zdefiniowanych nowotworach jajników, nie stwierdzili znaczących różnic tych parametrów, ani w przypadkach zmienności histologicznej, ani poszczególnych stopniach zaawansowania nowotworu. Tokač [14], w publikacji dotyczącej oceny analizy przepływów naczyniowych jako czynników predykcyjnych przerzutów do węzłów chłonnych, nie znalazł istotnych zależności. Hamper i wsp. [15] w roku 1997 opublikowali wstępne opracowanie, w którym do oceny przepływów użyli Dopplera mocy. W 8 z 10 analizowanych przypadków stwierdzili możliwość oceny przepływu w guzie jedynie przy pomocy Dopplera mocy. Potwierdziło to wcześniejsze obserwacje, że szczególnie w guzach torbielowatych możliwość uwidocznienia przepływów techniką kolorowego Dopplera uzyskujemy w około 60% przypadków [16]. Połączenie obrazu CDS i stężeń markerów nowotworowych, m.in. CA-125 może podnieść czułość i specyficzność obu metod. W pracy Chuo i wsp. [10] wykazali, że połączenie tych metod podnosi czułość i specyficzność do 100%, przy założeniu progu odcięcia dla RI < 0,5 i CA-125 > 65U/mL.

Brown i wsp. [17] podkreślają, że dodatkowym elementem, różnicującym guzy łagodne od złośliwych, może być stwierdzenie charakterystycznego wcięcia w fali rozkurczowej. Cecha ta jest jednak bardzo często obserwowana w zmianach łagodnych.

Dotychczasowe oceny techniki „kolorowego” Dopplera do różnicowania guzów jajnika są interesujące i pozwalają mieć nadzieję, że kolejne badania, wykorzystujące Dopplera mocy jako uzupełniającą metodę diagnostyczną, poprawią trafność rozpoznania.

### Przetrwała ciążowa choroba trofoblastyczna (PTD)

Znaczenie oznaczeń  $\beta$  hCG w diagnostyce i monitorowaniu terapii PTD nie podlega dyskusji, jest to metoda najbardziej precyzyjna dla określenia obecności w organizmie tkanki trofoblastycznej. Trudność jednak polega na wykryciu lokalizacji ogniska patologicznego, szczególnie w przypadku jego niewielkich rozmiarów. Od precyzyjnego stwierdzenia umiejscowienia zmiany może zależeć podjęcie decyzji o wyborze właściwej metody leczenia. Kohorn i wsp. [18] podkreślają, że wartość graniczna hCG, poniżej której trudno jest stwierdzić ognisko PTD, zarówno metodą CDS jak i MRI (*magnetic resonance imaging*), to 700 mIU/mL.

W pracach Longa i wsp. [19] oraz Maymona i wsp. [20] podkreśla się znaczenie wartości PI < 1,5 jako cha-

rakterystycznej dla PTD. Autorzy ci uważają, że wartość PI poniżej 1,1 może charakteryzować guzy odporne na chemioterapię.

Z kolei Hsieh i wsp. [21] na podstawie wartości RI prognozują ilość kursów chemioterapii, koniecznej do uzyskania prawidłowych wartości  $\beta$  hCG. U chorych, u których wartości RI wynosiły powyżej 0,75 +/- 0,06 na początku leczenia, ilość kursów chemioterapii nie przekraczała 5. Więcej niż 5 cykli leczenia uzupełniającego wymagały kobiety, u których średnia wartość RI wynosiła 0,47 +/- 0,14.

Bidziński i wsp. [22] wykazali zależność pomiędzy stężeniami  $\beta$  hCG, a wartościami RI w naczyniach guza. Zależności takiej nie wykazali w odniesieniu do uzyskania współczynników pulsacji.

Bardzo istotną cechą techniki „kolorowego” Dopplera jest jej nieinwazyjność. Pozwala ona zastąpić arteriografię tętnic miednicy mniejszej w dokładnym zlokalizowaniu ogniska choroby w mięśniu macicy [23].

Wykrywalność patologicznych ognisk trofoblastu w macicy za pomocą techniki „kolorowego” Dopplera waha się od 72–86% [24, 25].

Dalsze badania, szczególnie z zastosowaniem Dopplera mocy, mogą posłużyć dla jeszcze bardziej precyzyjnego określenia ognisk PTD w macicy oraz prawdopodobnie wypracują dokładniejsze kryteria, na podstawie których można będzie przewidywać oporność guza na cytostatyki.

#### Dr med. Mariusz Bidziński

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiecth  
Centrum Onkologii-Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul Roentgena 5  
02 – 781 Warszawa

### Piśmiennictwo

1. Chang DB, Yuan A, Yu CJ i wsp. Differentiation of benign and malignant cervical lymph nodes with color Doppler sonography. *AJR* 1994; 184: 318-9.
2. Hsieh ChY, Wu ChCh, Chen TM i wsp. Clinical significance of intratumoral blood flow in cervical carcinoma assessed by color Doppler ultrasound. *Cancer* 1995; 75: 2518-22.
3. Carter JR. Cervical tumor characterization by transvaginal color flow Doppler ultrasound. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 279-84.
4. Kurjak A. Endometrial carcinoma in postmenopausal women: Evaluation by transvaginal. *Am J Obstet Gynec* 1993; 169: 1597-1603.
5. Develioglu OH, Bilgin T, Yalcin T i wsp. Adjunctive use of the uterine artery resistance index in the preoperative prediction of myometrial invasion in Endometrial Carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 26-31.
6. Hata K, Hata T, Kitao M. Intratumoral blood flow analysis in endometrial cancer. Does it differ among individual tumor characteristics? *Gynecol Oncol* 1996; 61: 341-4.
7. Flam F, Alström H, Hellström AC i wsp. Value of uterine artery Doppler in endometrial cancer. *Acta Oncol* 1995; 34: 779-82.
8. Fleischer AC, Cullinan JA, Kepple DM i wsp. Conventional and Color Doppler Transvaginal Sonography of Pelvic Masses: a comparison of relative histologic specificities. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 105-12.
9. Salem S, White LM, Lai J. Doppler sonography of adnexal masses: The predictive value of the pulsatility index in benign and malignant disease. *AJR* 1994; 163: 1147-50.

10. Chuo ChY, Chang ChH, Yao BL i wsp. Color doppler ultrasonography and serum Ca 125 in the differentiation of benign and malignant ovarian tumors. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 491-96.
11. Hamper UM, Sheth S, Abbas FM i wsp. Transvaginal solar Doppler sonography of adnexal masses: differences in blood flow impedance in benign and malignant lesions. *AJR* 1993; 160: 1225-28.
12. Stein SM, Narin SL, Johnson MB i wsp. Differentiation of benign and malignant adnexal masses: Relative value of gray – scale, color doppler, and spectral doppler sonography. *AJR* 1995;164: 381-6.
13. Hata K, Hata T. Intratumoral blood flow analysis in ovarian cancer: What does it mean? *J Ultrasound Med* 1996; 15: 571-575.
14. Tokač J. Role of preoperative transvaginal sonography, color flow imaging and doppler waveform analysis in predicting lymph node metastases in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 211-8.
15. Hamper UM, DeJong MR, Caskey CI i wsp. Power Doppler imaging: clinical experience and correlation with color doppler US and other imaging modalities. *Radiographics* 1997; 17: 499-513.
16. Alczar JL, Errasti T, Jurado M. Blood flow in functional cysts and benign ovarian neoplasms in premenopausal women. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 819 – 24.
17. Brown DL, Frates MC, Laing FC i wsp. Ovarian Masses: Can benign and malignant lesions be differentiated with color and pulsed doppler US?. *Radiology* 1994; 190: 333-336.
18. Kohorn EI, McCarthy SM, Taylor KJW. Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. Role of Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. *J Reprod Med* 1998; 43: 14-20.
19. Long MG, Boulton JE, Lengley R i wsp. Doppler assesment of the uterine circulation and the clinical behavior of gestational trophoblastic tumors requiring chemotherapy. *Br J Cancer* 1992; 66: 883-7.
20. Maymon R, Schneider D, Shulman A i wsp. Serial color Doppler flow of uterine vasculature combined with serum fl HCG measurements for improved monitoring of patients with Gestational Trophoblastic Disease. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 42: 201-5.
21. Hsieh FJ, Wu ChCh, Chen ChA i wsp. Correlation of uterine hemodynamics with chemotherapy response in gestational trophoblastic tumors. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 1021-5.
22. Bidziński M, Sobiczewski P, Derlatka P i wsp. Ocena przydatności klinicznej badań przepływów naczyniowych z użyciem kolorowego Dopplera u chorych leczonych z powodu ciąży choroby trofoblastycznej. *Gin Pol* 1999; 2: 88-92.
23. Chan FY, Chau MT, Pun TC i wsp. A comparison of colour Doppler sonography and the pelvic arteriogram in assesment of patients with gestational trophoblastic disease. *Br J Obstet Gynec* 1995; 102: 720-725.
24. Flam F. Colour flow doppler for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Gynaec Oncol* 1994; 15: 443-8.
25. Keogan M.T., Hertzberg B.S., Kliewer M.A. Low resistance Doppler waveforms with retained products of conception: potential for diagnostic confusion with gestational trophoblastic disease. *Eur J Radiol* 1995; 21: 109-11.

Otrzymano: 16 listopada 1999 r.

Przyjęto do druku: 14 grudnia 1999 r.



## Artykuł przeglądowy – nauki podstawowe

### Przeszczepialne nowotwory jako model doświadczalny do badania procesu przerzutowania i efektywności leczenia przeciwprzerutowego

Joanna Wietrzyk, Adam Opolski, Czesław Radzikowski

*Przeszczepianie mysich doświadczalnych nowotworów, a także komórek ludzkich linii nowotworowych, pochodzących z hodowli in vitro, myszom o osłabionej odporności immunologicznej, stanowi dostępny, ale i ograniczony model doświadczalny, stosowany w badaniach nad procesem nowotworowym, w tym nad mechanizmem wzrostu progresywnego i przerzutowania. W pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa oraz własne wyniki, dotyczące wpływu drogi przeszczepienia doświadczalnego nowotworu (lokalizacji guza pierwotnego) na dynamikę jego wzrostu, lokalizację przerzutów, a także na efektywność leczenia przeciwnowotworowego i przeciwprzerutowego. Przedyskutowano zalety i ograniczenia modeli uzyskiwania naturalnych i eksperymentalnych przerzutów, a także modelu ortotopowego przeszczepiania komórek nowotworowych.*

#### Transplantable tumors as a study model of the biology of cancer progression and the effectiveness of antimetastatic therapy

*Transplantable mouse tumors and human tumor cells grown in immunodeficient mice are widely used as experimental models in the studies on biology of cancer, including mechanisms of cancer progression and metastasis. The role of tumor cells implantation route and subsequent site of primary tumor growth on dissemination and distribution of metastases is described and discussed. The varying efficacy of antineoplastic treatment, depending on the primary tumor growth and its subsequent dissemination, is emphasized. Various models of natural and experimental metastases are described, including models of orthotopic growth of transplanted tumors.*

**Słowa kluczowe:** przeszczepialne nowotwory, implantacja ortotopowa, angiogeneza nowotworowa, terapia antyangiogenna, terapia przeciwnowotworowa, ksenoprzeszczepy, myszy bezgraniczne

**Key words:** transplantable tumors, orthotopic implantation, tumor angiogenesis, antiangiogenic treatment, antitumor therapy, xenotransplantations, athymic mice

Pomimo znacznego postępu w dziedzinie onkologii, dotyczącego precyzji metod diagnostycznych i rokowniczych oraz miejscowego i systemowego leczenia, problemem pozostają przerzuty nowotworowe, trudno dostępne diagnostycznie, często niewrażliwe na leczenie. W okresie diagnostycznej dostępności guza pierwotnego, nowotwór zwykle jest rozsiany [1]. Z obserwacji klinicznych wynika, że w trakcie leczenia przerzuty dostępne diagnostycznie, zależnie od ich lokalizacji, mogą ulegać regresji lub też przeciwnie, progresji. Zaobserwowano np. u kobiet z rakiem piersi, wyższą wrażliwość na leczenie przerzutów zlokalizowanych w skórze i węzłach chłonnych w porównaniu z przerzutami do kości i płuc [2].

Wykorzystując nowe techniki badań na poziomie komórkowym i molekularnym, poznano znaczenie oddziały-

wań międzykomórkowych, rolę czynników wzrostowych, cząsteczek adhezyjnych, enzymów proteolitycznych, a także udział różnych komponentów układu odpornościowego w rozwoju procesu nowotworowego i w mechanizmie przerzutowania. Badania te potwierdzają złożoność procesu przerzutowania oraz wskazują na potrzebę poszukiwania modelu doświadczalnego *in vivo*, w którym możliwe byłoby analizowanie odtworzonych etapów tego procesu.

Jednym z najważniejszych czynników warunkujących progresywny wzrost nowotworu jest heterogenność populacji komórek nowotworowych, będąca konsekwencją niestabilności w ekspresji genów warunkujących ich zmienny fenotyp. Mimo wpływu różnych czynników środowiskowych, zdolnych do niszczenia wrażliwych komórek nowotworowych, czy ekspozycji na leki o różnym mechanizmie działania, część komórek nowotworowych może przetrwać presję czynników selekcyjnych. Przeżyć mogą komórki zdolne do opuszczenia guza pierwot-



nego i zapoczątkowania kaskady wydarzeń prowadzących do wzrostu w formie przerzutu [3]. W guzach rozwijających się w różnych narządach u myszy, selekcyjonowane są subpopulacje komórek, m.in. przez ich zdolność do proliferacji w określonym środowisku. W obrębie tej populacji komórki mogą charakteryzować się zmienną zdolnością do tworzenia przerzutów, w tym o określonej, wybiórczej lokalizacji [4] oraz zróżnicowanym fenotypem, związanym z przerzutowaniem [3, 5, 6].

„Uwolnione” z guza pierwotnego komórki nowotworowe, dzięki zmieniającym się oddziaływaniom adhezyjnym mogą migrować w kierunku nowo wytworzonych naczyń krwionośnych. Dzięki działaniu enzymów proteolitycznych, zachodzą zmiany w strukturze macierzy pozakomórkowej, ułatwiające m.in. przemieszczanie się komórek i powstanie nowych naczyń, charakteryzujących się zwiększoną przepuszczalnością. Ułatwia to intrawazację, czyli przedostanie się komórek nowotworowych do światła naczynia. Przemieszczające się z prądem krwi czy limfy, przeżywające komórki nowotworowe, mogą opuścić światło naczynia (ekstrawazacja), inicjując w sprzyjających warunkach wtórny wzrost nowotworowy w formie przerzutu. Środowisko narządu docelowego może sprzyjać ujawnieniu potencjału proliferacyjnego i tworzeniu przerzutu [1, 3].

Trwają poszukiwania udoskonalonych modeli doświadczalnych, które pozwoliłyby na dokładne śledzenie poszczególnych faz procesu nowotworowego i przerzutowania oraz na badanie efektywności leczenia przeciwrzutowego [7]. Jednym z podejść badawczych jest uzyski-

Innym stosowanym podejściem badawczym jest przeprowadzanie doświadczeń na zwierzętach o obniżonej reaktywności układu odpornościowego, u których rosną także immunogenne nowotwory syngeniczne i allogeniczne [10]. Wykorzystuje się także techniki przeszczepiania ortotopowego, tzn. wszczepianie komórek nowotworowych do naturalnego dla nich środowiska tkankowego, czy też narządowego [11].

W niniejszej pracy podano przegląd modeli doświadczalnych stosowanych w badaniu mechanizmu procesu przerzutowania oraz zwrócono uwagę na poznane nowe potencjalne cele dla terapii przeciwnowotworowej i przeciwrzutowej.

Według D. R. Welch'a, model doświadczalny *in vivo*, mający na celu poznanie mechanizmu procesu przerzutowania, powinien spełniać dwa podstawowe warunki wynikające z teorii Pageta [12] o ziarnie i glebie (*„seed and soil”*): 1/ użyte komórki muszą posiadać zdolność do przerzutowania – zakotwiczenia się i proliferacji (ziarno); 2/ komórki te będą proliferować w naturalnym, korzystnym dla nich środowisku narządowym (gleba). W zależności od drogi wszczepienia komórek nowotworowych, uzyskujemy przerzuty tzw. „eksperymentalne” (sztuczne) lub „spontaniczne” (naturalne) [13].

### Przerzuty eksperymentalne

Dla uzyskania przerzutów eksperymentalnych, komórki nowotworowe wprowadza się bezpośrednio do krwiobiegu (Tab. I). Po iniekcji dożyłnej (*i.v.*) część komórek no-

**Tab. I. Przykłady lokalizacji przerzutów eksperymentalnych po podaniu myszom gołym komórek ludzkich nowotworów bezpośrednio do krwiobiegu**

Droga podania	Nowotwór	Lokalizacja przerzutów		Piśmiennictwo
		główna	towarzysząca	
Tętnica szyjna	Rak piersi, czerniak	Mózg, kości, szpik kostny	-	[16,17]
Żyła ogonowa boczna	Różne	Płuca	-	[11]
Żyła ogonowa boczna + zamknięcie żyły czczej	Rak gruczołu krokowego	Kości: kręgi lędźwiowe, miednica, udo	Płuca	[18,19]
Żyła wrotna	Rak jelita grubego	Wątroba	-	[11]
Śledziona	Rak jelita grubego, żołądka	Wątroba	Nerki, węzły chłonne, pęcherzyki nasienne	[20]
Serce – lewa komora	Rak piersi	Mózg	Nerki, płuca	[16]

wanie wysokoprzerzutujących wariantów przeszczepialnych nowotworów, przy zastosowaniu metody selekcji subpopulacji lub klonów o wysokim potencjale przerzutowym. Przykładem jest metoda przeprowadzania kolejnych pasażów komórek izolowanych z przerzutów płucnych, np. komórek mysiego czerniaka B16, pasażowanych na przemian *in vitro* i *in vivo* (*i.v.*) [8]. Pewną modyfikację tej techniki wprowadzili autorzy pracujący nad uzyskaniem wysokoprzerzutującej odmiany komórek mysiego raka sutka, linii 16/C. Corbett i wsp. przeszczepiali fragmenty płuc, pochodzące od myszy z rosnącym podskórnie (*s.c.*) nowotworem, pod skórę myszy – biorcy. Uzyskano w ten sposób podlinię komórkową, która w 70-100% tworzyła przerzuty w płucach i w ok. 30% w węzłach chłonnych [9].

wotworowych przeżywa w krążeniu i zasiedla narząd, w którym może się rozwijać ognisko nowotworowe. Model ten nie uwzględnia istotnego etapu złożonego i wieloetapowego procesu przerzutowania – uwalniania komórek nowotworowych z guza pierwotnego do naczyń krwionośnych i limfatycznych [szczegóły omówiono w pracach: 14,15]. W Tabeli I przedstawiono możliwości uzyskania przerzutów eksperymentalnych o różnej lokalizacji zależnej od miejsca wprowadzenia komórek nowotworowych do krwiobiegu. Dla otrzymania przerzutów (np. raka piersi lub czerniaka) zlokalizowanych w mózgu wykorzystywane jest wstrzyknięcie do tętnicy szyjnej lub do lewej komory serca [16, 17]. Iniekcja komórek różnych nowotworów do żyły ogonowej bocznej najczęściej prowadzi do zasie-

dlenia płuc [11]. Gdy dodatkowo zostanie podwiązana żyła czcza – wprowadzone komórki (raka gruczołu krokowego) częściej zasiedlają kości niż płuca [18, 19]. W celu uzyskania przerzutów do wątroby (np. komórek raków przewodu pokarmowego, gruczołu krokowego lub innych) komórki nowotworowe wstrzykuje się do żyły wrotnej lub do śledziony [11, 20].

W pracach doświadczalnych (w tym i własnych) z zastosowaniem ksenoprzeszczepów ludzkiego raka jelita grubego myszom bezgrasiczym stosowano iniekcje dośledzionowe (i.s.), dzięki którym można wykazać zdolność komórek tego nowotworu do tworzenia przerzutów w wątrobie [20]. Podnoszone są jednak zastrzeżenia związane ze stosowaniem tej drogi wprowadzania komórek nowotworowych. Dotyczą one przede wszystkim obserwowanego często przepływu komórek nowotworowych żyłą wrotną bezpośrednio do wątroby, bez rozwoju guza pierwotnego w śledzionie, a co za tym idzie, opuszczenia istotnego etapu w wielostopniowym procesie przerzutowania [21, 22]. Komórki nowotworowe, które zostały wprowadzone do bogato unaczynionego mięszu śledziony, zasiedlać mogą wątrobę nie dzięki swoistemu tropizmowi narządowemu, ale raczej dzięki czopowaniu naczyń krwionośnych wątroby. Dlatego też model ten określa się raczej modelem zasiedlania niż przerzutowania [23] lub modelem eksperymentalnego przerzutowania, zbliżonym do iniekcji dożylnych [24]. Niektórzy autorzy podkreślają jednak przydatność podania dośledzionowego, zwłaszcza dla zbadania zdolności komórek nowotworowych do kolonizacji wątroby. Okazuje się, że np. w przypadku ludzkiego raka nerki podanego i.s. myszom bezgrasiczym, nie powstają przerzuty w wątrobie [25], natomiast komórki linii ludzkiego raka okrężnicy CX-1, podane w ten sam sposób, już w ciągu 30 sekund po podaniu obecne są w zatokach żylnych wątroby, tworząc ogniska przerzutowe. Około 0,5% tych komórek opuszcza wątrobę, zasiedlając płuca, co jest, jak się przyjmuje, następstwem szczególnych właściwości komórek nowotworowych [24]. Wykazują one zróżnicowaną zdolność do przeżycia w mikrokrążeniu wątrobowym, do przylegania do śródbłonna naczyń krwionośnych wątroby oraz do migracji i proliferacji w środowisku mięszu wątroby, prawdopodobnie ze względu na zróżnicowaną wrażliwość na działanie cytotoksyczne komórek układu odpornościowego w wątrobie (np. komórek Kupfera) [24].

### **Przerzuty naturalne (spontaniczne)**

Przerzuty naturalne, tzw. spontaniczne, uzyskuje się po przeszczepieniu komórek nowotworowych podskórnym (s.c.), domięśniowo (i.m.) lub do narządu, z którego pochodzi nowotwór (ortotopowo), co umożliwia śledzenie poszczególnych etapów złożonego procesu przerzutowania.

Do doświadczeń z zastosowaniem np. komórek raka jelita lub płuc wykorzystuje się także wstrzyknięcie pod torebkę nerki (src) [26]. Jednakże, środowisko, jakie stwarza się w ten sposób komórkom nowotworowym, nie może zastąpić miejsca, w którym rozwijają się one natu-

ralnie. Dynamika wzrostu miejscowego i zdolność do tworzenia przerzutów odbiegają od warunków naturalnych, które spełnione są w przypadku przeszczepu ortotopowego [27].

Najczęstszym miejscem wszczepiania komórek nowotworowych w celu otrzymania przerzutów spontanicznych jest tkanka podskórna. W wyniku podskórnego przeszczepienia ludzkich komórek nowotworowych myszom bezgrasiczym, dochodzi do rozwoju nowotworu w miejscu wszczepienia, jednakże bardzo rzadko dochodzi do rozwoju przerzutów [28].

Wobec napotykanych trudności w uzyskaniu dogodnego modelu dla przerzutów spontanicznych, po przeszczepieniu komórek nowotworowych podskórnym, czy pod torebkę nerki, opracowano model ortotopowy, w którym zawiesinę komórek nowotworowych lub fragment guza umieszcza się w narządzie, z którego nowotwór pierwotnie się wywodzi (Tab. II) [29]. Największy wkład w badania dotyczące doskonalenia technik przeszczepiania nowotworów i w konsekwencji opracowania modeli przeszczepów ortotopowych nowotworów doświadczalnych włożyli naukowcy z grupy Fidlera [7, 28, 30, 31] oraz z grupy Hoffmana [29]. Stosuje się dwie zasadnicze metody wykonywania przeszczepów ortotopowych: wstrzykiwanie zawiesiny komórek nowotworowych oraz, uważana za doskonalszą, metoda mikrochirurgiczna, polegająca na wprowadzaniu i umocowaniu (np. przez wszycie) w odpowiednim narządzie skrawków guza nowotworowego (SOI – surgical orthotopic implantation). Zaletą tej ostatniej techniki jest zachowanie oddziaływań międzykomórkowych we wprowadzanych fragmentach guza nowotworowego [23, 29, 32, 33]. Szczegółowy opis modeli ortotopowych dla różnych typów nowotworów oraz lokalizację przerzutów przedstawiono w Tabeli II.

Szczególnym modelem doświadczalnym, w którym uzyskać można oddziaływanie ludzkich komórek nowotworowych z ludzką tkanką otaczającą nowotwór, jest przeszczepianie ludzkich komórek czerniaka myszy bezgrasiczej, której wcześniej przeszczepiono fragment ludzkiej skóry. W takich warunkach rozwija się guz nowotworowy, wykorzystujący ludzkie śródbłonki. Mysie śródbłonki widoczne są tylko na obrzeżu przeszczepionego fragmentu skóry. W ten sposób uzyskano wyższy odsetek przerzutów w płucach w porównaniu z konwencjonalnym ksenoprzeszczepem ortotopowym [34]. Metoda ta ograniczona jest tylko do przeszczepiania nowotworów wywodzących się ze skóry.

Wykazano, że komórki nowotworowe przeszczepiane ortotopowo różnią się dynamiką wzrostu miejscowego i rozwojem przerzutów w porównaniu do komórek przeszczepianych podskórnym [28, 29]. Przykłady zróżnicowanej lokalizacji przerzutów mysich nowotworów, zależnej od umiejscowienia guza pierwotnego, zestawiono w tabeli III (dane pochodzące z doświadczeń własnych). Guzy nowotworowe, rosnące pod skórą, otoczone są torebką łącznotkankową, której nie obserwuje się, gdy ten sam nowotwór przeszczepiony jest ortotopowo [28, 29]. Ponadto obserwuje się ich uboższe unaczynienie, być może związane z obniżonym wytwarzaniem czynników angio-

Tab. II. Przykłady zastosowania modeli ortotopowych w badaniach nad biologią procesu nowotworowego i przerzutowania

Pochodzenie nowotworu	Miejsce transplantacji	Przerzuty	Piśmiennictwo
Jama ustna	Dno jamy ustnej	Płuca	[46]
Okrężnica	Ściana jelita – wstrzyknięcie zawiesiny komórek Błona surowicza lub podsurowicza ściany jelita ślepego lub okrężnicy – wszycie skrawków guza	Niski procent – wątroba, węzły chłonne Wątroba, węzły chłonne, karcinomatoza jamy brzusznej	[47] [22,23,48,49]
Żołądek	Błona podsurowicza - wstrzyknięcie zawiesiny komórek - wszycie skrawków guza	Węzły chłonne (7%) Węzły chłonne (100%), wątroba (70%), płuca, trzustka, nadnercza, nerki, rozsiew otrzewnowy	[23] [23,50]
Wątroba	Wątroba	Węzły chłonne, płuca, rozsiew otrzewnowy	[51]
Sutek	Poduszczeńka tłuszczowa sutka – wstrzyknięcie zawiesiny komórek lub wszycie skrawków guza	Węzły chłonne, płuca	[16]
Jajnik	Pod torebkę jajnika – wszycie skrawków guza	Otrzewna, jelito grube, sieć	[52]
Płuca	Oskrzela – wstrzyknięcie zawiesiny komórek Jama opłucnej – wstrzyknięcie zawiesiny komórek Płuco – wszycie skrawków guza Żyła ogonowa boczna – wstrzyknięcie zawiesiny komórek	Brak przerzutów Brak przerzutów Drugie płuco, regionalne i odległe węzły chłonne Płuca, serce, wątroba	[53] [54] [27] [44]
Trzustka	Mięsz trzustki – wstrzyknięcie zawiesiny komórek lub wszycie skrawków guza	Naciekanie ściany żołądka i dwunastnicy przerzuty: wątroba, śledziona, węzły chłonne regionalne i odległe, nadnercza, przepona	[45,55]
Gruzoł krokowy	Mięsz boczny płata prostaty - wstrzyknięcie zawiesiny komórek lub wszycie skrawków guza	Moczowody, pęcherz moczowy, pęcherzyki nasienne, płuca, węzły chłonne	[19,33,56]
Nerka	Pod torebkę nerki lub do mięszu nerki – wstrzyknięcie zawiesiny komórek	Płuca, przepona, węzły chłonne, wątroba, trzustka, pęcherzyki nasienne	[25,38]
Pęcherz moczowy	Ściana pęcherza moczowego – wszycie lub przyklejenie skrawków guza	Regionalne węzły chłonne, wątroba, trzustka, przepona, płuca, sieć	[57]
Oplucna	Jama opłucnej – wszycie skrawków guza	Płuca, wątroba	[58]
Czerniak, czerniak oka	Skóra – śródskórnie Komora oka – wstrzyknięcie zawiesiny komórek	Płuca, węzły chłonne, mózg	[59]
Neuroblastoma	Nadnercze – wstrzyknięcie zawiesiny komórek	Brak przerzutów	[60]
Mięsak kości (osteosarcoma)	Kość piszczelowa – wstrzyknięcie zawiesiny komórek lub wprowadzenie skrawków guza	Płuca, regionalne i odległe węzły chłonne, wątroba	[61]

gennych (np. bFGF, VEGF czy IL-8) [35-37] oraz obniżoną produkcją enzymów proteolitycznych, uczestniczących w degradacji macierzy pozakomórkowej [3, 25, 37, 38]. Stosując model ludzkiego raka nerki, przeszczepianego myszom bezgrasiczym, wykazano, że produkcja urokinazowego aktywatora plazminogenu (u-PA) jest obniżona w guzach rosnących podskórnie, w porównaniu z guzami rosnącymi w nerce i przerzutami powstającymi w następstwie rozwoju guza po przeszczepie donerkowym [38]. Podobne zależności obserwowano dla kolagenazy IV [39] i żelatynyzy [40]. W wyjaśnianiu obserwowanych różnic

bierze się pod uwagę m.in. szczególne cechy fibroblastów pochodzących z różnych narządów. Wykazano, że hodowała *in vitro* komórek ludzkiego raka nerki z fibroblastami, pochodzącymi z różnych narządów myszy, prowadzi do obniżenia (w przypadku fibroblastów skórnych) lub zwiększenia (w obecności fibroblastów pochodzących z nerki lub płuc) wytwarzania w/w czynników. Wyniki tych doświadczeń wyraźnie wskazują na ważność uwzględnienia udziału mikrośrodowiska, otaczającego rozwijający się nowotwór, w wyborze modelu używanego do badań nad procesem nowotworowym.

Tabela III. Preferencje narządowe w lokalizacji przerzutów w zależności od zastosowanej drogi podania mysich komórek nowotworowych\*

Nowotwór	Lokalizacja przerzutów w zależności od drogi podania					
	s.c	i.p.	i.v.	i.s.	src	ortotopowa
rak sutka 16/C	węzły chłonne	wątroba płuca śledziona	płuca	wątroba	płuca, śledziona wątroba	płuca
czerniak B16	płuca	płuca, nerki wątroba śledziona	płuca	wątroba	płuca, śledziona, wątroba	płuca
rak płuc Lewis LL <sub>2</sub>	płuca	śledziona	płuca	wątroba	śledziona wątroba	płuca, serce
rak okrężnicy C38	węzły chłonne	śledziona wątroba	płuca	wątroba	śledziona	węzły chl., wątroba

\* na podstawie własnych, niepublikowanych danych

Ludzkie komórki nowotworowe pochodzące z raka żołądka, przeszczepione ortotopowo myszom bezgrasiczym, wykazują wyższy poziom glikoproteiny-P, związanej z opornością wielolekową, niż te same komórki po podaniu ektopowym [32]. Jeśli komórki pobrane z przerzutu wątrobowego hodowano *in vitro*, ekspresja glikoproteiny-P obniżała się stopniowo do poziomu obserwowanego w komórkach linii wyjściowej. Sugeruje to, że na poziom wytwarzania tego białka mogą wywierać wpływ czynniki obecne w środowisku okołonowotworowym. Może to stanowić jedno z wyjaśnień zróżnicowania wrażliwości komórek nowotworowych na terapię w zależności od lokalizacji pierwotnego ogniska nowotworowego [7, 41-43].

Zarówno na modelu mysiego (CT-29), jak i ludzkiego (KM12L4) raka okrężnicy, przeszczepianego myszom, a więc zarówno w układzie syngenicznym i ksenogenicznym, wykazano, że efekt terapii przeciwnowotworowej zależy od bezpośredniego środowiska, w którym rozwija się nowotwór. Stwierdzono zróżnicowaną wrażliwość na dokсорubicynę (DXR) i 5-fluorouracyl (5-FU) myszy obciążonych tymi nowotworami, rosnącymi po wszczepieniu różnymi drogami. Przerzuty wątrobowe, obserwowane zarówno po przeszczepie ortotopowym, jak i po podaniu i.s., okazały się niewrażliwe na DXR i 5-FU. Zmiany nowotworowe rozwijające się w płucach, po iniekcji komórek nowotworowych i.v., były odporne tylko na DXR. Natomiast guzy rosnące podskórnie okazały się wrażliwe na ten lek. Z kolei guzy pierwotne w śledzionie (po podaniu i.s.) i w jelicie (po przeszczepie ortotopowym) wykazały wyższą wrażliwość na leczenie 5-FU niż DXR [7].

Zróżnicowaną wrażliwość na terapię przeciwnowotworową, zależną od drogi wszczepienia nowotworu, zaobserwowano również w innych modelach mysich przeszczepialnych nowotworów, a mianowicie w czerniaku B16F-10 i raku płuc Lewis [Wietrzyk i wsp. 1999, dane niepublikowane]. W doświadczeniach tych kojarzono podawanie cytotstatyku (cyklofosfamid, 100mg/kg, jednorazowo – CY) z preparatem antyangiogennym – genisteiną (100mg/kg przez 10 kolejnych dni).

U myszy obciążonych czerniakiem B16F-10, rosnącym po podaniu dożylnym lub śródskórnym (ortotopowym), zastosowane programy leczenia okazały się podobnie skuteczne. Po dożylnym podaniu komórek czerniaka, stosowanie CY prowadziło do 38% zahamowania rozwoju kolonii nowotworowych w płucach. Stosowanie genisteiny powodowało 27% zahamowanie liczby przerzutów w płucach. Natomiast skojarzone leczenie, tj. podanie CY, a następnie genisteiny, powodowało 66% zahamowanie rozwoju kolonii nowotworowych w płucach w odniesieniu do kontroli. Gdy nowotwór rozwijał się śródskórnie po podaniu ortotopowym, stosowanie CY prowadziło do 58% zahamowania wzrostu guza pierwotnego, podawanie genisteiny – 42% zahamowania, a skojarzone leczenie prowadziło do 69% zahamowania wzrostu guza pierwotnego. Po dootrzewnowym przeszczepie nowotworu nie obserwowano efektu terapeutycznego ani CY ani genisteiny stosowanych i.p. oddzielnie. Natomiast skojarzone leczenie prowadziło do statystycznie istotnego

przedłużenia czasu życia zwierząt ponad czas życia nieleczonej kontroli (22,5%).

U myszy zaszczipionych różnymi drogami komórkami raka płuc Lewis obserwowano, że efektywność przeciwprzerzutowa stosowania wyłącznie CY i skojarzonego podawania CY oraz genisteiny jest wysoka, zarówno po dożylnym podaniu komórek nowotworowych (81 i 85% zahamowania liczby kolonii w płucach w porównaniu do kontroli), jak i po wszczepieniu podskórnym komórek nowotworowych (82 i 87% zahamowania liczby kolonii w płucach). Jednakże, zdolność tych preparatów, stosowanych systemowo (i.p.), do zahamowania przyrostu masy guza podskórnego jest niższa (48 i 55%). Podawanie wyłącznie genisteiny powodowało wysoką efektywność terapeutyczną jedynie w odniesieniu do redukcji liczby kolonii w płucach, po wprowadzeniu komórek nowotworowych dożylnie (94% redukcji liczby kolonii). Gdy nowotwór ten wszczepiono podskórnie, działanie genisteiny było wyraźnie słabsze – liczba kolonii w płucach obniżyła się o 45%, a masa guza pierwotnego o 34% w porównaniu do wartości kontrolnych [Wietrzyk i wsp. 1999, dane niepublikowane].

Stosując iniekcję dożylną, uznawaną jako ortotopową drogę podania komórek ludzkiego drobnokomórkowego raka płuc myszom bezgrasiczym wykazano [43, 44], że odpowiedź myszy na stosowanie cisplatyny (CP) lub mitomycyny (MMC) różni się od odpowiedzi po wszczepieniu s.c. komórek nowotworowych [44]. W przypadku podania ortotopowego (i.v.) uzyskano dobry efekt terapeutyczny, stosując CP; podanie MMC nie było skuteczne. Podobny typ wrażliwości i oporności obserwuje się u pacjentów chorych na raka płuc. Natomiast po wszczepieniu s.c. komórek nowotworowych, nowotwór okazał się niewrażliwy na stosowanie CP, a wrażliwy na MMC [44].

W innym eksperymencie terapeutycznym myszom bezgrasiczym wszczepiano podskórnie lub ortotopowo komórki linii ludzkiego raka trzustki PANC-4. Stosowano następnie MMC lub 5-FU, uzyskując mało znaczący efekt w przypadku guzów rosnących podskórnie. Natomiast w przypadku guzów rosnących ortotopowo, po stosowaniu 5-FU, zahamowanie wzrostu guzów miejscowych było nieznaczne i wynosiło tylko 20% w stosunku do kontroli. 5-FU nie miał również wpływu na rozwój przerzutów. Zastosowanie w tym modelu MMC, prowadziło do 54% zahamowania przyrostu masy guzów pierwotnych, rosnących w trzustce. U zwierząt tych nie stwierdzono obecności przerzutów w wątrobie i w otrzewnej [45].

W ciągu ostatnich lat znacznie pogłębiono wiedzę na temat mechanizmu procesu przerzutowania i możliwości ingerowania w ten proces, poznając nowe cele dla potencjalnej terapii przeciwnowotworowej, uwzględniającej działanie przeciwprzerzutowe. Jednak w praktyce klinicznej, obecność przerzutów jest nadal czynnikiem związanym ze złym rokowaniem, m.in. ze względu na niewrażliwość w tej fazie rozwoju choroby nowotworowej na stosowane leki i strategie leczenia. Niezwykle ważnym wydaje się więc wzbogacenie aktualnie stosowanych modeli doświadczalnych w terapii przeciwnowotworowej, o nowe modele umożliwiające głębsze rozumienie

złożonego procesu przerzutowania oraz badanie nowych czynników i strategii efektywnego leczenia przeciwrzutowego.

**Dr Adam Opolski**

Zakład Immunologii Nowotworów  
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN  
ul. R. Weigla 12  
53-114 Wrocław  
e-mail opolski@immuno.iitd.pan.wroc.pl

**Piśmiennictwo**

- Gutman M, Fidler IJ. Biology of human colon cancer metastasis. *World J Surg* 1995; 19: 226-34.
- Slack NH, Bross JDJ. The influence of site of metastasis on tumor growth and response to chemotherapy. *Br J Cancer* 1975; 32: 78-86.
- Singh RK, Tsan R, Radinsky R. Influence of the host microenvironment on the clonal selection of human colon carcinoma cells during primary tumor growth and metastasis. *Clin Exp Metastasis* 1997; 15: 140-50.
- Price JE. Analyzing the metastatic phenotype. *J Cellular Biochem* 1994; 56: 16-22.
- Staroselsky A N, Radinsky R, Fidler IJ i wsp. The use of molecular genetic markers to demonstrate the effect of organ environment on clonal dominance in a human renal-cell carcinoma grown in nude mice. *Int J Cancer* 1992; 51: 130-38.
- Kitadai Y, Radinsky R, Bucana CD i wsp. Regulation of carcinoembryonic antigen expression in human colon carcinoma cells by the organ microenvironment. *Am J Pathol* 1996; 149: 1157-66.
- Fidler IJ, Wilmanns C, Staroselsky A i wsp. Modulation of tumor cell response to chemotherapy by the organ environment. *Cancer Metastasis Rev* 1994; 13: 209-22.
- Fidler IJ. Selection of successive tumor lines for metastasis. *Nature (New Biol)* 1973; 242: 148-9.
- Corbett HT, Griswold DP, Roberts BJ i wsp. Biology and therapeutic response of a mouse mammary adenocarcinoma (16/C) and its potential as a model for surgical adjuvant chemotherapy. *Canc Treat Rep* 1978; 62: 1471-88.
- Mulé JJ, Jicha DL, Rosenberg S.A. The use of congenitally immunodeficient mice to study human tumor metastases and immunotherapy. *J Immunother* 1992; 12: 196-8.
- Manzotti C, Audisio RA, Pratesi G. Importance of orthotopic implantation for human tumors as model systems: relevance to metastasis and invasion. *Clin Exp Metastasis* 1993; 11: 5-14.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; 1: 571-3.
- Welch DR. Technical considerations for studying cancer metastasis in vivo. *Clin Exp Metastasis* 1997; 15: 272-306.
- Radzikowski C, Opolski A. Postęp w badaniach nad problemem przerzutów nowotworowych. *Nowotwory* 1998; 40 (supl. 1): 3-19.
- Radzikowski C, Opolski A, Wietrzyk J. Rola angiogenezy w dynamice wzrostu nowotworu. *Post Hig Med Dośw* 1998; 52: 553-76.
- Price JE. Metastasis from human breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 39: 93-102.
- Miner KM, Kawaguchi T, Uba GW i wsp. Clonal drift of cell surface, melanogenic and experimental metastasis properties of in vivo-selected brain meninges-colonizing murine B16 melanoma. *Cancer Res* 1982; 42: 4631-8.
- Shverin DH, Kukreja SC, Ghosh L i wsp. Development of skeletal metastasis by human prostate cancer in athymic nude mice. *Clin Exp Metastasis* 1988; 6: 401-9.
- Rembrink K, Romijn JC, van der Kwast TH i wsp. Orthotopic implantation of human prostate cancer cell lines: a clinically relevant animal model for metastatic prostate cancer. *Prostate* 1997; 31: 168-74.
- Giavazzi R, Jessup JM, Campbell DE i wsp. Experimental nude mouse model of human colorectal cancer liver metastases. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 1303-8.
- Opolski A, Wietrzyk J, Duś D i wsp. Metastatic potential and saccharide antigens expression of human colon cancer cells xenotransplanted into athymic nude mice. *Folia Microbiol* 1998; 43: 507-10.
- Opolski A, Laskowska A, Madej J i wsp. Metastatic potential of human CX-1 colon adenocarcinoma cells is dependent on the expression of sialosyl Le<sup>a</sup> antigen. *Clin Exp Metastasis* 1998; 16: 673-681.
- Kubota T. Metastatic models of human cancer xenografted in the nude mice: the importance of orthotopic transplantation. *J Cell Biochem* 1994; 56: 4-8.
- Ishii S, Mizoi T, Kawano K i wsp. Implantation of human colorectal carcinoma cells in the liver studied by in vivo fluorescence videomicroscopy. *Clin Exp Metastasis* 1996; 14: 153-64.
- Naito S, von Eschenbach AC, Fidler IJ. Different growth pattern and biologic behavior of human renal cell carcinoma implanted into different organs of nude mice. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 377-85.
- Khleif SN, Curt GA. Animal models in drug development. W: Holland J. F., i wsp. (red.) *Cancer Medicine*. London: Lea & Febiger, Philadelphia; 1993, XV-5: s. 653-66.
- Wang X, Fu X, Hoffman RM. A patient-like metastasising model of human lung adenocarcinoma constructed via thoracotomy in nude mice. *Anticancer Res* 1992; 12: 1399-402.
- Fidler IJ. Critical factors in the biology of human cancer metastasis: twenty-eighth G. H. A. Clowes Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1990; 50: 6130-8.
- Hoffman RM. Orthotopic is orthodox: why are orthotopic-transplant metastatic models different from all other models? *J Cell Biochem* 1994; 56: 1-3.
- Fidler IJ. The biology of human cancer metastasis. *Acta Oncol* 1991; 30: 668-75.
- Fidler IJ. Orthotopic implantation of human colon carcinomas into nude mice provides a valuable model for the biology and therapy of metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1991; 10: 229-43.
- Furukawa T, Kubota T, Watanabe M i wsp. Differential chemosensitivity of local and metastatic human gastric cancer after orthotopic transplantation of histologically intact tumor tissue in nude mice. *Int J Cancer* 1993; 54: 397-401.
- An Z, Wang X, Geller J i wsp. Surgical orthotopic implantation allows high lung and lymph node metastatic expression of human prostate carcinoma cell line PC-3 in nude mice. *Prostate* 1998; 34: 169-74.
- Juhász I, Albelda SM, Elder DE i wsp. Growth and invasion of human melanomas in human skin grafted to immunodeficient mice. *Am J Pathol* 1993; 143: 528-37.
- Singh RK, Bucana CD, Gutman M i wsp. Organ site-dependent expression of basic fibroblast growth factor in human renal cell carcinoma cells. *Am J Pathol* 1994; 145: 365-74.
- Fukumura D, Yuan F, Monsky WL i wsp. Effect of host microenvironment on the microcirculation of human colon adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1997; 151: 679-88.
- Greene GF, Kitadai Y, Pattaway CA i wsp. Correlation of metastasis-related gene expression with metastatic potential in human prostate carcinoma cells implanted in nude mice using an in situ messenger RNA hybridisation technique. *Am J Pathol* 1997; 150: 1571-82.
- Gohji K, Nakajima M, Boyd D i wsp. Organ-site dependence for the production of urokinase-type plasminogen activator and metastasis by human renal cell carcinoma cells. *Am J Pathol* 1997; 151: 1655-61.
- Gohji K, Kamidono S. Role of organ-specific fibroblasts in metastasis of human renal cell carcinoma: regulation of type IV collagenase production from human renal cell carcinoma by organ-specific fibroblasts. *Hinyokiko Kyo* 1994; 40: 909-17.
- Gohji K, Nakajima M, Fabra A i wsp. Regulation of gelatinase production in metastatic renal cell carcinoma by organ-specific fibroblasts. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 152-60.
- Dong Z, Radinsky R, Fan D i wsp. Organ-specific modulation of steady-state mdm gene expression and drug resistance in murine colon cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 913-20.
- Kuo T-H, Kubota T, Watanabe M i wsp. Site-specific chemosensitivity of human small-cell lung carcinoma growing orthotopically compared to subcutaneously in SCID mice: the importance of orthotopic models to obtain relevant drug evaluation data. *Anticancer Res* 1993; 13: 627-30.
- Guilbaud N, Kraus-Berthier L, Saint-Dizier D i wsp. Antitumor activity of S 16020-2 in two orthotopic models of lung cancer. *Anti-Cancer Drugs* 1997; 8: 276-82.
- Kuo T-H, Kubota T, Watanabe M i wsp. Orthotopic reconstitution of human small-cell lung carcinoma after intravenous transplantation in SCID mice. *Anticancer Res* 1992; 12: 1407-10.
- Furukawa T, Kubota T, Watanabe M i wsp. A novel „patient-like” treatment model of human pancreatic cancer constructed using orthotopic transplantation of histologically intact human tumor tissue in nude mice. *Cancer Res* 1993; 53: 3070-2.
- Davies M, Prime SS, Stone AM i wsp. Overexpression of autocrine TGF- $\beta$ 1 suppresses the growth of spindle epithelial cells in vitro and in vi-

- vo in the rat 4NQO model of oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 1997; 73: 68-74.
47. Schackert HK, Fidler IJ. Development of an animal model to study the biology of recurrent colorectal cancer originating from mesenteric lymph system metastases. *Int J Cancer* 1989; 44: 177-81.
  48. Fu X, Besterman JM, Monosov A i wsp. Models of human metastatic colon cancer in nude mice orthotopically constructed by using histologically intact patient specimens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9345-9.
  49. Cowen SE, Bibby MC, Double JA. Characterisation of the vasculature within a murine adenocarcinoma growing in different sites to evaluate the potential of vascular therapies. *Acta Oncol* 1995; 3: 357-60.
  50. Furukawa T, Fu X, Kubota T i wsp. Nude mouse metastatic models of human stomach cancer constructed using orthotopic implantation of histologically intact tissue. *Cancer Res* 1993; 53: 1204-8.
  51. Sun FX, Tang ZY, Liu KD i wsp. Establishment of a metastatic model of human hepatocellular carcinoma in nude mice via orthotopic implantation of histologically intact tissues. *Int J Cancer* 1996; 66: 239-43.
  52. Fu X, Hoffman RM. Human ovarian carcinoma metastatic models constructed in nude mice by orthotopic transplantation of histologically-intact patient specimens. *Anticancer Res* 1993; 13: 283-6.
  53. McLemore TL, Eggleston JC, Shoemaker RH i wsp. Comparison of intrapulmonary, percutaneous intrathoracic, and subcutaneous models for the propagation of human pulmonary and nonpulmonary cancer cell lines in athymic nude mice. *Cancer Res* 1988; 48: 2880-6.
  54. McLemore TL, Liu MC, Blacker PC i wsp. Novel intrapulmonary model for orthotopic propagation of human lung cancer in athymic nude mice. *Cancer Res* 1987; 47: 5132-40.
  55. Aliskauskus R, Wong GYC, Gold DV. Initial studies of monoclonal antibody PAM4 targeting to xenografted orthotopic pancreatic cancer. *Cancer Res (suppl.)* 1995; 55: 5743s-8s.
  56. Fu X, Herrera H, Hoffman RM. Orthotopic growth and metastasis of human prostate carcinoma in nude mice after transplantation of histological intact tissue. *Int J Cancer* 1992; 52: 987-90.
  57. Fu X, Hoffman RM. Human RT-4 bladder carcinoma is highly metastatic in nude mice and comparable to ras-H-transformed RT-4 when orthotopically onplanted as histologically intact tissue. *Int J Cancer* 1992; 51: 989-91.
  58. An Z, Wang X, Astoul P i wsp. Interferon gamma is highly effective against orthotopically-implanted human pleural adenocarcinoma in nude mice. *Anticancer Res* 1996; 16: 2545-51.
  59. Rofstad EK. Orthotopic human melanoma xenograft model systems for studies of tumour angiogenesis, patophysiology, treatment sensitivity and metastatic pattern. *Br J Cancer* 1994; 70: 804-12.
  60. Flickinger KS, Judware R, Lechner R i wsp. Integrin expression in human neuroblastoma cells with or without N-myc amplification and ectopic/orthotopic nude mouse tumors. *Exp Cell Res* 1994; 213: 156-63.
  61. Crnalic S, Hakansson I, Boquist L i wsp. A novel spontaneous metastasis model of human osteosarcoma developed using orthotopic transplantation of intact tumor tissue into tibia of nude mice. *Clin Exp Metastasis* 1997; 15: 164-72.

*Otrzymano: 17 listopada 1999 r.*  
*Przyjęto do druku: 1 grudnia 1999 r.*

## Ośrodki onkologiczne w Polsce

### Rozwój onkologii na Pomorzu Zachodnim

Alina Jarema, Sabina Mikee

#### The development of oncology in Polish Western Pomerania

*The paper presents the history of oncology within Polish Western Pomerania, a voivodeship with the capital in Szczecin. Specific anti-cancer treatment began to develop in the area of Polish Western Pomerania as in 1949, initially practically only in the field of radiation therapy. The first doctor dedicated to oncological treatment in this area was Marian Kantorek, and it was owing to his efforts that the Voivodeship Cancer Ambulatory in Szczecin opened in 1953. The outpatient clinic developed, towards the end of the fifties it introduced isotope therapy and in the sixties it was the first in Poland to introduce the isotope afterloading technique.*

*The year 1964 saw the establishment of a 45-bed ward devoted to anti-cancer treatment within the facilities of the Pomeranian Medical Academy. In 1972 the previous small city hospital was transformed into an oncological centre with a surgical ward, a chemotherapy ward and an outpatient clinic. The radiation therapy department has been recently modernised and now offers sophisticated medical treatment to a wide number of patients. Palliative care is provided by a network of ambulatories. There are also 200 beds for stationary hospice care. The most recent innovation is a mammobus which is an immense aid in breast cancer prophylaxis.*

Leczeniem nowotworów w regionie zachodniopomorskim zaczęto się zajmować w 1949 roku, kilka lat po zorganizowaniu polskiego leczenia w Szczecinie.

We wrześniu 1948 roku w Szpitalu Polskiego Czerwonego Krzyża, późniejszym Państwowym Szpitalu Klinicznym Nr 1 przy ul. Unii Lubelskiej 1, powołano Zakład Radiologii Pomorskiej Akademii Medycznej, którego organizatorem i kierownikiem był prof. nadzw. dr hab. med.

Czesław Murczyński. W 1949 roku zainstalowano pierwsze aparaty terapeutyczne.

Pierwszym lekarzem zajmującym się radioterapią był lekarz Marian Kantorek, który w 1953 roku zorganizował (istniejącą do dziś) Wojewódzką Przychodnię Onkologiczną przy ul. Piłsudskiego 42. Kolejni lekarze zajmujący się radioterapią to: Jadwiga i Stefan Grecowie, Zbigniew Marzęcki, Kazimierz Narożnik. Pierwszy-



Ryc. 1. Wejście do pawilonu radioterapii



Ryc. 3. Uroczyste zebranie Oddziału Polskiego Towarzystwa Onkologicznego w Szczecinie; siedzą dr Janina Niedziela-Zielińska i prof. Zbigniew Marzęcki, stoi dr med. Alina Jarema

mi techniczkami radioterapii były Eugenia Rusiecka, Urszula Cajzner i Jadwiga Kondraciewicz. W 1957 roku prof. Czesław Murczyński, dr Jadwiga i Stefan Grecowie, dr Zbigniew Marzęcki zorganizowali pracownię izotopową. W latach sześćdziesiątych, z inicjatywy prof. Czesława Murczyńskiego i doc. M. Sypiewskiej, w obliczu wielu problemów związanych z leczeniem nowotworów złośliwych, utworzono konsultacyjny zespół onkologiczny, złożony z lekarzy specjalistów i naukowców. Nieocenioną rolę w rozwoju onkologii odegrali patomorfologowie, pracujący pod kierunkiem prof. dr hab. Stanisława Woyke. Zespół Onkologiczny prawie od czterdziestu lat w każdy piątek udziela porad chorym z całego regionu Pomorza Zachodniego.

Zagadnieniem zastosowania sztucznych izotopów do leczenia raka szyjki macicy zajęli się w latach sześćdziesią-

tych dr med. Zbigniew Marzęcki. Jako pierwszy w Polsce zastosował technikę aplikacji izotopów afterloading (na razie ręczną), posługując się najpierw Co-60, potem Cs-137, metodę tą później stosował dr med. Zdzisław Torbe.

W 1964 roku przy Zakładzie Radiologii Pomorskiej Akademii Medycznej powstał 45-lóżkowy oddział kliniczny leczenia nowotworów złośliwych, prowadzony przez dr Witolda Lackorzyńskiego. Na oddziale pracowały dwie internistki, później specjalistki radioterapii onkologicznej – dr Anna Meyer i dr Janina Niedziela-Zielińska, które rozpoczęły jako pierwsze w regionie zachodniopomorskim leczenie cytostatykami. W 1974 roku utworzono w Państwowym Szpitalu Klinicznym nr 1 Klinikę Radioterapii Pomorskiej Akademii Medycznej. Jej kierownikiem został dr hab. med. Zbigniew Marzęcki. Bazę stanowił oddział kliniczny i dział napromieniowań z 3 aparatami do terapii kilowoltowej. Zatrudniono po raz pierwszy mgr fizyki – Barbarę Zaborek.

W 1979 roku, w ramach rządowego programu PR-6, powołany został Specjalistyczny Onkologiczny Zespół Opieki Zdrowotnej przy ul. Strzałowskiej 22. W ten sposób, dotychczasowy niewielki szpital miejski oraz Poradnia Onkologiczna Wojewódzkiej Przychodni Specjalistycznej stały się ośrodkiem onkologicznym z Oddziałem Chirurgii Onkologicznej i Oddziałem Chemioterapii, oraz miejskim Oddziałem Położniczo-Ginekologicznym.

W 1980 roku rozpoczął pracę Oddział Radioterapii Onkologicznej, wyposażony w akcelerator Neptun 10 P, bombę kobaltową Siemens, Stabilipan do terapii kilowoltowej oraz pierwszy polski symulator. Tutaj przeniesiona została Klinika Radioterapii Pomorskiej Akademii Medycznej. Najskromniej wyglądała tzw. część łóżkowa (bez windy), razem z brachyterapią (40 łóżek). Wkrótce został oddany (w nowym budynku) oddział chirurgii onkologicznej (40 łóżek).

Dzięki uruchomieniu terapii megawoltowej możliwe było wprowadzenie metod leczenia skojarzonego, co



Ryc. 2. Poczekalnia w Oddziale Radioterapii przy Izbie Przyjęć



przyczyniło się do poprawy wyników terapeutycznych. W latach osiemdziesiątych nie prowadzono żadnej inwestycji – starzejący się sprzęt, ciągłe awarie spowodowały drastyczne wydłużenie czasu oczekiwania na napromieniania. Nastąpił dzień, w którym trzeba było zwrócić się o pomoc do innych ośrodków; pomogli koledzy z Bydgoszczy i Poznania.

W Zachodniopomorskim Konsorcjum Zdrowia dzięki analizie potrzeb Służby Zdrowia, opracowanych przez dr Michała Kurowskiego i pożyczce z Banku Światowego rozpoczęto rozbudowę onkologii. To był początek drogi.

Prof. Zbigniew Marzęcki określił potrzeby onkologii w woj. szczecińskim, koszalińskim i gorzowskim, realizację inwestycji rozpoczęła mgr Krystyna Pieczyńska dyrektor Regionalnego Szpitala Onkologicznego. Środki na rozbudowę pochodziły z Banku Światowego (w ramach pożyczki), Ministerstwa Zdrowia, Urzędu Wojewódzkiego, sponsorów, zbiórek społecznych (np. z loterii samochodowej). Ostatecznie udało się.

Wybudowano nowoczesny pawilon radioterapii. Radioterapia wyposażona jest w trzy nowe akcelatory, starą bombę kobaltową, system planowania leczenia 3D, tomograf komputerowy, dwa nowe symulatory, dwa dwustanowiskowe selektry do brachyterapii oraz jedno wolne pomieszczenie dla aparatu megawoltowego (tzw. bunkier). Chorzy napromieniani są hospitalizowani w Oddziale stacjonarnym i hotelu przyszpitalnym.

Dzięki staraniom zlikwidowano oddział miejski położniczo-ginekologiczny w Regionalnym Szpitalu Onkologicznym i po remoncie (ze środków własnych) przeniesiono tam Oddział Chemioterapii dzienny i stacjonarny.

Ważną część działalności stanowi opieka paliatywna. Stałą całodobową pomoc otrzymuje dwustu podopiecznych. Doktor Jadwiga Zwiegincew, konsultant wojewódzki opieki paliatywnej, zorganizowała sieć poradni przy zakładach opieki zdrowotnej w dawnym województwie szczecińskim. Obecnie nadal zajmuje się szkoleniami i wdrażaniem idei WHO w tym zakresie.

Najnowszym nabytkiem dyrekcji jest mammoBus, zakupiony przez Zachodniopomorskie Towarzystwo Dobroczynne w Szczecinie i ofiarowany szpitalowi. Realizuje niejako „misję” badań mammograficznych wśród kobiet mieszkających w małych miastach i na wsi. Z tej formy pomocy skorzystało już 2 600 kobiet dzięki Zachodniopomorskiej Regionalnej Kasie Chorych i samorządom lokalnym, które opłacają badania mammograficzne.

**Dr med. Alina Jarema**  
Klinika Radioterapii  
na bazie Regionalnego Szpitala Onkologicznego  
ul. Strzałowska 22, 71-730 Szczecin

Regionalny Szpital Onkologiczny  
ul. Strzałowska 22, 71-730 Szczecin

Dyrektor – mgr Krystyna Pieczyńska  
tel/fax (091) 42-22-397  
42-51-401, sekr. 42-51-400

Dyrektor d/s Lecznictwa – dr Sabina Mikee  
tel. 42-51-402

Oddział Chirurgii Onkologicznej  
ordynator – dr n. med. Michał Uciński  
tel. 42-51-551

Oddział Radioterapii i Klinika Radioterapii PAM  
p.o. ordynatora i kierownika: dr n. med. Alina Jarema  
tel. 42-51-451

Oddział Chemioterapii  
ordynator – dr Małgorzata Foszczyńska-Kłoda  
tel. 42-51-501

Oddział Anestezjologii i Leczenia Bólu Nowotworowego  
ordynator – dr med. Maria Szymkowicz-Kowalski  
tel. 42-51-561

Pracownia Patomorfologii  
kierownik – dr hab. med. Maria Chosia  
tel. – centrala 42-51-410

Pracownia Diagnostyki Obrazowej  
kierownik – dr Bogna Omachel-Świątnicka  
tel. – centrala 42-51-491

Wojewódzka Przychodnia Onkologiczna  
kierownik – dr Grzegorz Książkiewicz  
tel. 488-24-00