

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

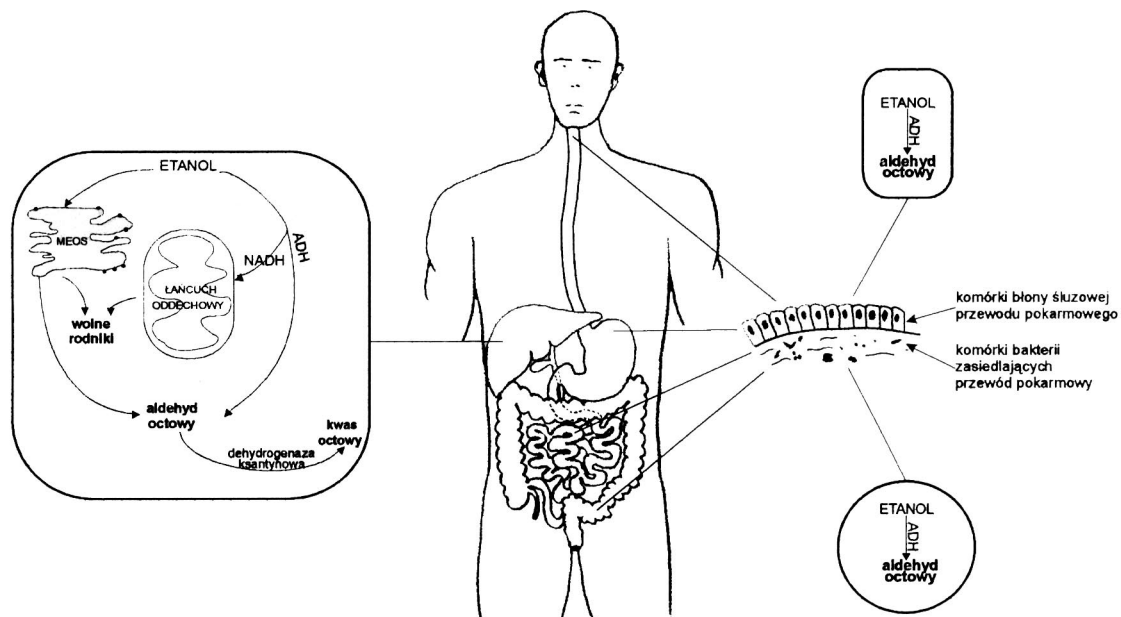
Od wielu lat w Polsce obserwuje się szybki wzrost liczby nowotworów. W naszym kraju rocznie zachorowuje na nowotwory złośliwe ponad 100 000 osób, a umiera ponad 70 000. Notowany przyrost liczby zgonów na nowotwory złośliwe wynika między innymi ze wzrostu w Polsce czynników rakotwórczych w środowisku 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 picia 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 picia 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

utleniający 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].

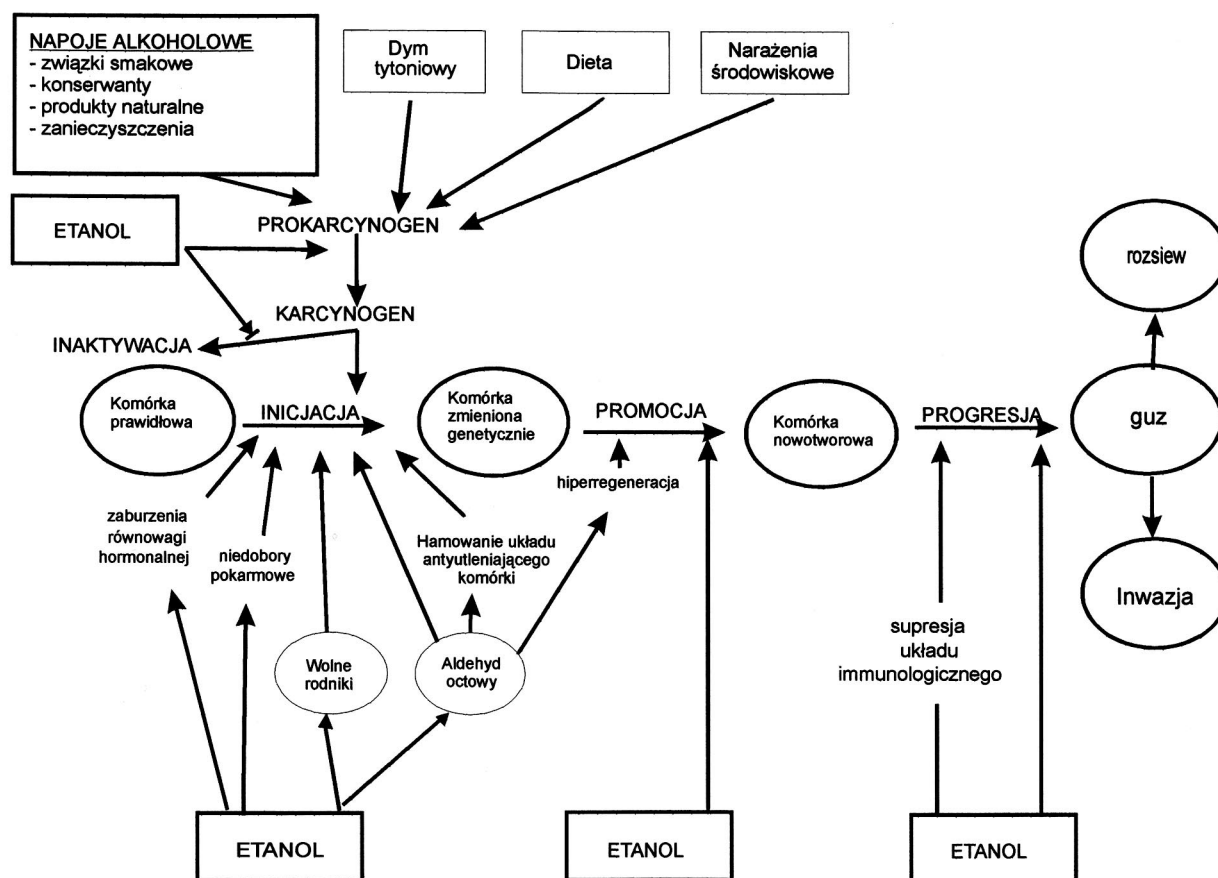
Metabolizm etanolu odbywa się głównie w wątrobie, jednak podlega on także pozawątrobowej przemianie w obrębie przewodu pokarmowego pod wpływem dehydrogenazy alkoholowej, znajdującej się w komórkach błony śluzowej, co doprowadza do powstania aldehydu octowego [21, 22]. Komórki błony śluzowej przewodu pokarmowego zawierają, w przeciwieństwie do komórek wątroby, oprócz dehydrogenazy alkoholowej typu I, również typ IV tego enzymu (σ -ADH). σ -ADH metabolizuje również dłuższe alkohole, np. butanol, czy propanol do ich odpowiednich aldehydów. Największą aktywność σ -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 δ -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 polwstawanie 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 α -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 Adwentyistów 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, Pöschl 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, Courouce 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. Tavano 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. β -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 zmiennie 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. Develiolglu 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. Potwierdzało 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 β 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 β 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 β 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 napotykaných trudności w uzyskaniu dogodnego modelu dla przerzutów spontanicznych, po przeszczepieniu komórek nowotworowych podskórnym, czy pod torebkę nerki, opracowano model ortotopowy, w którym zawieszają komórki 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]
Suteczka	Poduszczyk 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 Płuca – 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 ₂	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 zaszczepionych 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 Bioch* 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^a 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 Bioch* 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 Bioch* 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 patomorfolodzy, 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

Przyjęto do druku: 18 grudnia 1999 r.

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

Varia

Założenia programowe nauczania przeddyplomowego onkologii w Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Janusz Pawłęga

The curriculum of undergraduate medical education in oncology at the Collegium Medicum of the Jagiellonian University in Kraków

The curriculum is a direct continuation of the efforts of Professor Kołodziejska, who organised the first ever in Poland undergraduate course of oncology for medical students in 1962 in Kraków. At present the undergraduate oncology course at the Collegium Medicum of The Jagiellonian University is designed for 267 hours and divided into 3 parts:

Part 1. Theoretical oncology (127 hours) starting on the second year of studies. Lectures are focusing on: a) aetiology with aspects of genetics and immunology, b) pathology, c) physical and biological effect of photon and electron beams.

Part 2. Site by site oncology (113 hours). The curriculum is realised during courses of surgery, dermatology, haematology, gastrology, pulmonology, endocrinology, gynaecology, head and neck surgery, ophthalmology, neurology, paediatrics and imaging diagnostics.

Part 3. Cancer care in general practice (clinical oncology) (32 hours). The main task of this course, presented in the last year of medical school, is a summary of fragmented and, often, confusing knowledge of oncology presented to students during previous years.

Emphasis is applied to a multidisciplinary approach to cancer treatment with such main topics as: 1) Cancer epidemiology, prevention, results and control; 2) Recognition of malignancies and investigations required to present the diagnosis of cancer; 3) The correlation between pathology, stage and disease, decision of treatment and prognosis; 4) Basis of radiotherapy; 5) Palliative and supportive care.

All courses are obligatory and evaluation is done by oral or written exam.

W ostatnich latach narosło szereg kontrowersji dotyczących nauczania onkologii na polskich uczelniach medycznych. Pojawiły się stwierdzenia, że wzorce tego kształcenia pochodzą z okresu międzywojennego, a nauczanie onkologii trwa zaledwie 6 dni [1].

Tymczasem według danych z lutego 1999 r. na 12 polskich uczelni medycznych w 10 istnieje samodzielna Katedra, Klinika lub Zakład Onkologii, a nauczaniu onkologii klinicznej poświęca się od 22,5 godzin (Gliwice) do 90 godzin (Gdańsk) [2].

Tematy związane z onkologią pojawiają się w ramach poszczególnych przedmiotów medycznych, począwszy już od II roku studiów, zajmując łącznie w Krakowie 267 godzin, a w Warszawie 240 godzin [3].

Warto przypomnieć, że pierwsze w Polsce próby nauczania przeddyplomowego onkologii zostały podjęte w 1962 r. z inicjatywy prof. Hanny Kołodziejskiej i do 1974 r. odbywało się ono pod jej kierownictwem w krakowskim Oddziale Instytutu Onkologii [4].

Począwszy od 1974 r. za realizację tego nauczania odpowiedzialna była H. Glińska, do 1980 r. Kierownik

Samodzielnego Oddziału Radioterapii AM w Krakowie, przekształconego później w Klinikę Onkologii [5].

Będąc jednym z uczniów i następców profesor Kołodziejskiej i Glińskiej czuję się w obowiązku przedstawić aktualny stan nauczania przeddyplomowego onkologii na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Założenia programowe

W nauczaniu onkologii na Wydziale Lekarskim UJ można wyodrębnić 3 duże działy:

1. Onkologia teoretyczna i parakliniczna, rozpoczynająca się od II roku studiów, której poświęca się 127 godzin.
2. Onkologia narządowa, rozpoczynająca się na IV roku studiów, zajmująca 113 godzin.
3. Onkologia kliniczna, na VI roku studiów, obejmująca 32 godziny.

Obrazuje to Tabela I.

Tab. I. Organizacja nauczania onkologii w Collegium Medicum UJ

		Rok studiów
I. Onkologia teoretyczna i parakliniczna (127 godz.)		
1.	Biofizyka	II
2.	Patofizjologia	III
3.	Patomorfologia	III i IV
4.	Immunologia kliniczna	V
II. Onkologia narządowa (113 godz.)		
1.	Chirurgia	IV, V, VI
2.	Dermatologia	IV
3.	Gastrologia	IV
4.	Hematologia	V
5.	Pulmonologia	V
6.	Endokrynologia	VI
7.	Ginekologia	V, VI
8.	Laryngologia	V
9.	Reumatologia	V
10.	Okulistyka	V
11.	Ortopedia	VI
12.	Pediatrica	V, VI
13.	Radiologia	V
III. Onkologia kliniczna (32 godz.)		VI

Cele i realizacja nauczania onkologii teoretycznej i paraklinicznej

Celem nauczania onkologii teoretycznej i paraklinicznej jest przekazanie informacji o:

- etiopatogenezie nowotworów, łącznie z aspektami genetycznymi i immunologicznymi;
- charakterystyce procesu nowotworowego w oparciu o obraz patokliniczny;
- kryteriach złośliwości morfologicznej, stanach i zmianach przedrakowych, podstawach podziału histologicznego, roli histochemii i immunohistochemii w diagnostyce i rokowaniu;
- aspektach fizycznych i biologicznych działania promieniowania jonizującego.

Formę realizacji nauczania onkologii teoretycznej i paraklinicznej w ramach poszczególnych przedmiotów przedstawia Tabela II.

Cele i realizacja nauczania onkologii narządowej

Zasadniczym celem onkologii narządowej jest nauczanie symptomatologii, diagnostyki, metod leczenia i rokowania

Tab. II. Onkologia teoretyczna i parakliniczna (127 godzin)

Przedmiot	Temat	Wykłady	Seminaria ćwiczenia	Rok
Biofizyka	Promieniotwórczość Wpływ promieniowania jonizującego na organizm Radiobiologia	12 godz.	3 godz.	II
Patofizjologia	Zaburzenia wzrostu i zróżnicowania tkanek	2 godz.	2 godz.	III
Patomorfologia	Patomorfologia ogólna i narządowa nowotworów	40 godz.	40 godz.	IV, V
Immunologia kliniczna	Aspekty immunologiczne nowotworów Immunoematologia	4 godz.	4 godz.	V
Genetyka	Czynniki mutagenne Onkogeny i geny supresorowe	4 godz.	6 godz.	III
Radiologia	Diagnostyka nowotworów płuc, przewodu pokarmowego, układu moczowego, kości oraz CSN	2 godz.	5 godz.	V

Tab. III. Nauczanie onkologii w ramach chirurgii (41 godzin)

Tematyka	Wykłady	Seminaria ćwiczenia	Rok
Podstawy chirurgii onkologicznej	1 godz.	—	IV
Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów złośliwych	—	10 godz.	IV
Nowotwory przewodu pokarmowego	2 godz.	12 godz.	V
Rak sutka	—	2 godz.	VI
Rak oskrzela i guz śródpiersia	—	2 godz.	VI
Rak tarczycy	—	1 godz.	VI
Nowotwory endokrynologiczne	—	1 godz.	VI
Nowotwory urologiczne	—	4 godz.	VI
Nowotwory twarzy i jamy ustnej	—	2 godz.	VI
Nowotwory narządu ruchu	—	2 godz.	VI
Operacje odtwórcze i protetyka po operacjach onkologicznych	—	2 godz.	VI

w poszczególnych umiejscowieniach nowotworów złośliwych.

Cele te realizowane są szczegółowo w ramach chirurgii (Tab. III), chorób wewnętrznych (Tab. IV), pediatrii (Tab. V), ginekologii (Tab. VI) oraz dermatologii, laryngologii, neurologii, okulistyki i radiologii (Tab. VII).

Cele i realizacja nauczania onkologii klinicznej

W moim przekonaniu głównym celem zajęć z onkologii klinicznej, odbywających się na ostatnim VI roku studiów lekarskich, jest podsumowanie dotychczas nabytej wiedzy o nowotworach złośliwych, a zwłaszcza o:

Tab. IV. Nauczanie onkologii w ramach chorób wewnętrznych (25 godzin)

Przedmiot	Tematyka	Wykłady	Seminaria ćwiczenia	Rok
Gastrologia	Nowotwory przewodu pokarmowego	2 godz.	4 godz.	IV
Hematologia	Białaczki ostre	1 godz.	1 godz.	V
	Białaczki przewlekłe	1 godz.	1 godz.	V
	Szpiczak	1 godz.	1 godz.	V
	Chłoniak	—	1 godz.	V
Pulmonologia	Nowotwory płuc	2 godz.	2 godz.	V
Endokrynologia	Guzy podwzgórza i przysadki	1 godz.	1 godz.	VI
	Guzy rdzenia	1 godz.	1 godz.	VI
	Rak tarczycy	1 godz.	1 godz.	VI
	Guzy gonad	1 godz.	1 godz.	VI

Tab. V. Nauczanie onkologii w ramach pediatrii (12 godzin)

Tematyka	Wykłady	Seminaria ćwiczenia	Rok
Białaczki i chłoniaki u dzieci	1 godz.	1,5 godz.	V
Inne nowotwory u dzieci	1 godz.	1,5 godz.	V
Postępy w leczeniu nowotworów u dzieci	2 godz.	2 godz.	VI
Profilaktyka fizyczna i psychiczna u dzieci wyleczonych z nowotworów	2 godz.	1 godz.	VI

Tab. VI. Nauczanie onkologii w ramach pediatrii (12 godzin)

Tematyka	Wykłady	Seminaria ćwiczenia	Rok
Wstęp do onkologii ginekologicznej	—	1 godz.	V
Karcinogeneza w ginekologii. Nowotwory gruczołu piersiowego	1,5 godz.	2 godz.	VI
Nowotwory sromu, pochwy, szyjki i trzonu macicy	1,5 godz.	2 godz.	VI
Nowotwory jajnika	—	2 godz.	VI
Profilaktyka onkologiczna u kobiet	—	2 godz.	VI

Tab. VII. Nauczanie onkologii w ramach innych przedmiotów (25 godzin)

Przedmiot	Tematyka	Wykłady	Seminaria ćwiczenia	Rok
Dermatologia	Stany przedrakowe, rak skóry, czerniak	1 godz.	2 godz.	IV
Laryngologia	Rak krtani	1 godz.	2 godz.	V
	Nowotwory nosa i zatok przynosowych	1 godz.	1 godz.	V
	Nowotwory jamy ustnej, gardła i ślinianek	—	1 godz.	V
Neurologia	Guzy mózgu i kanału kręgowego	2 godz.	5 godz.	V
Okulistyka	Guzy oczodołu, powiek i siatkówki	1 godz.	1 godz.	V
Radiologia	Diagnostyka nowotworów płuc, przewodu pokarmowego, układu moczowego, kości oraz CSN	2 godz.	5 godz.	V

Tab. VIII. Wykłady z zakresu onkologii klinicznej dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego

Lp. Temat	Liczba godzin
1. Epidemiologia nowotworów złośliwych, profilaktyka i organizacja walki z rakiem	2
2. Diagnostyka nowotworów złośliwych. Ocena stopnia zaawansowania, wybór taktyki i metody leczenia	2
3. Wskazania do radio-, chemio- i hormonoterapii	2
4. Postępowanie z chorym w stanie terminalnym	2

Tab. IX. Ankieta dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego CM UJ

Potrąfię rozpoznać i skierować do odpowiedniego leczenia	Chorego na	Odpowiednio „x” Tak	odpowiednio „x” nie
1.	raka wargi		
2.	raka języka		
3.	raka ślinianek		
4.	raka gardła		
5.	raka przełyku		
6.	raka żołądka		
7.	raka jelita grubego		
8.	raka pęcherzyka żółciowego		
9.	raka trzustki		
10.	raka zatok obocznych nosa		
11.	raka krtani		
12.	raka płuc		
13.	czerniaka		
14.	raka skóry		
15.	raka sutka		
16.	raka stercza		
17.	raka jądra		
18.	raka prącia		
19.	raka pęcherza moczowego		
20.	raka nerki		
21.	raka tarczycy		
22.	chorobę Hodgkina		
23.	inne chłoniaki		
24.	szpiczaka		
25.	nowotwór złośliwy kości		
26.	nowotwór złośliwy tkanek miękkich		
27.	nowotwór złośliwy CSN		
28.	raka szyjki macicy		
29.	raka trzonu macicy		
30.	raka jajnika		

Tab. X. Program seminariów i ćwiczeń z onkologii klinicznej dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego CM UJ

Dzień	Tematyka	Liczba godzin
I	a) Optymalne metody diagnostyki i leczenia nowotworów głowy i szyi oraz nowotworów urologicznych	2
	b) Demonstracje chorych	4
II	a) Rozpoznawanie i leczenie chłoniaków	
	Podstawy chemioterapii	
	b) Demonstracje chorych	4
III	a) Wielodyscyplinarna, zespołowa taktyka rozpoznawania i leczenia raka piersi oraz jajnika	2
	b) Udział chirurga w diagnostyce i leczeniu nowotworów	1
	c) Demonstracje chorych	3
IV	a) Wskazania do radioterapii	3
	b) Opieka paliatywna nad chorymi na nowotwory złośliwe	

1. epidemiologii nowotworów złośliwych, profilaktyce i organizacji walki z rakiem,
2. zasadach diagnostyki, ocenie stopnia zaawansowania oraz zespołowym podejmowaniu decyzji o taktyce i metodach leczenia,
3. klinicznych podstawach radioterapii,
4. wskazaniach do radio-, chemio- i hormonoterapii oraz leczenia biologicznego,
5. udziale chirurga w diagnostyce i leczeniu nowotworów,
6. wynikach leczenia nowotworów złośliwych,
7. postępowaniu z chorym terminalnym.

Realizacja powyższego programu w Collegium Medicum UJ w Krakowie odbywa się w formie 8 godzinnego cyklu wykładów oraz 24 godzinnego cyklu seminariów i ćwiczeń w bloku 4 dniowym. Tematykę wykładów obrazuje Tabela VIII.

Tematykę seminariów i ćwiczeń dostosowujemy do wyników ankiety, którą wypełniają studenci przed rozpoczęciem zajęć.

Zakres ankiety obrazuje Tabela IX.

Zasadniczym celem naszych zajęć praktycznych z onkologii klinicznej jest uzupełnienie niedostatków dotychczas nabytej wiedzy (np. w 1999 r. dotyczyło to nowotworów głowy i szyi, nowotworów urologicznych oraz raka jajnika). Niezależnie od tego zajęcia praktyczne dotyczą raka piersi, chłoniaków, podstaw chirurgii onkologicznej, radioterapii, chemioterapii oraz medycyny paliatywnej. Obrazuje to Tabela X.

Zajęcia kończą się zaliczeniem testowym, a w przypadku jego niepomyślnego wyniku egzaminem ustnym.

Podsumowanie

Przedstawiony przez nas program nauczania onkologii ma na celu przekazanie przyszłemu lekarzowi optimum wiedzy o nowotworach złośliwych, pozwalającego na jak najwcześniejsze podejrzenie choroby nowotworowej i możliwie jak najszybsze skierowanie do specjalisty, dysponującego możliwościami skutecznego działania diagno-

stycznego i terapeutycznego, przy uniknięciu powtarzania wiadomości w i tak przeładowanym programie studiów medycznych [6].

Doc. dr hab. med. Janusz Pawłęga

Klinika Onkologii
Collegium Medicum UJ
31-501 Kraków
ul. Kopernika 19

Piśmiennictwo

1. Szczylik C. Nota od redakcji. *Współczesna Onkologia* 1998; 3; 6.
2. Jassem J, Dzieduszek R. Materiały z II Ogólnopolskiej Konferencji poświęconej nauczaniu podyplomowemu onkologii, Poznań 1999 (dane niepublikowane).
3. Krawczyk M., Pawłęga J. Materiały z I Ogólnopolskiej Konferencji poświęconej nauczaniu podyplomowemu onkologii, Polanica 1998 (dane niepublikowane).
4. Kołodziejska H. Przedmowa. W: Glińska H (red) *Onkologia ogólna – skrypt dla studentów Instytutu Onkologii*. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut; 1982.
5. Pawłęga J. Historia krakowskiej onkologii. W: Ramlau C (red.) *Materiały do historii walki z rakiem w Polsce*. Poznań: AM, 1998, 68-82.
6. Grochowski J: Od redakcji. W: Wydział Lekarski UJ. *Program studiów lekarskich*. Kraków: UJ, 1996.

Przyjęto do druku: 13 grudnia 1999 r.

15 lat brachyterapii techniką *afterloading* HDR w Instytucie Onkologii, Oddział w Gliwicach

Brygida Białas, Agata Rembielak

The fifteen-year history of High Dose Rate administration with the application of afterloading at the Department of Brachytherapy in Gliwice

The year 1998 had seen the fifteenth anniversary of the first administration of High Dose Rate with the application of afterloading (BT HDR AL) at the Department of Brachytherapy of the Gliwice Branch of the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre – Institute of Oncology.

The history of BT HDR AL goes back to the sixties, when it had been developed almost at the same time by a number of different research groups. Widespread interest in BT HDR AL was observed in the late seventies and was probably caused technical progress especially in the field of equipment and computer treatment planning systems. BT HDR AL shortens the time of irradiation, enables a precise repetition of the designed dosage, raises the patients' comfort and increases personnel safety, by limiting the possibility of accidental irradiation. One of the drawbacks of this method is a greater degree of healthy tissue destruction, especially of the late phase.

The pioneer of BT HDR AL in Gliwice was Doctor Paweł Rattka, who practically organised and equipped the Department as well as he developed „radotron” machine. At present the Department is absolutely modern and capable of providing all brachytherapy methods, including intravascular brachytherapy; (a unique case-report of brachytherapy for renovascular hypertension and a follow-up of five other cases), which opens a path for non-oncological usage of radiation therapy.

W marcu 1998 roku upłynęło 15 lat od momentu, kiedy po raz pierwszy w Polsce w Pracowni Brachyterapii Instytutu Onkologii – Oddział w Gliwicach zastosowano w praktyce klinicznej brachyterapię HDR techniką ładowania następowego, czyli *afterloading* (BT HDR AL).

Historia BT HDR AL sięga początku lat 60-tych. Technika ta była równolegle wprowadzana i udoskonalana w kilku ośrodkach na świecie, co wiązało się ściśle z postępem technologicznym w konstrukcji aparatury do AL. W 1963 roku w Wielkiej Brytanii O'Conel opublikował opis urządzenia o nazwie Cathetron, wyposażonego w źródła Co-60 o aktywności nominalnej 1-5Ci. Śródjamowe napromienianie HDR przy użyciu Cathetronu rozpoczęła Joslin, początkowo jako przedoperacyjne leczenie raka trzonu macicy, a w 1967 r., wspólnie ze Smithem, jako pierwsi zastosowali BT HDR AL w radykalnym leczeniu raka szyjki macicy w skojarzeniu z teleradioterapią. Dwa lata później pierwsza śródjamowa aplikacja HDR AL w Japonii została przeprowadzona przez Wakabayashi i współpracowników przy użyciu źródeł Co-60 o aktywności nominalnej 20 Ci. Niemcy jako pierwsi przepro-

wadzili BT śródtkankową HDR AL przy wykorzystaniu aparatury Gammamed firmy Sauerwein. W 1964 roku Mundinger opisał technikę śródoperacyjnego dotkankowego napromieniania guzów mózgu. Stosował on źródła Ir-192 o aktywności nominalnej 120 Ci.

Znaczny wzrost zainteresowania techniką BT HDR AL nastąpił w drugiej połowie lat siedemdziesiątych. Było to związane z dalszym udoskonalaniem aparatury AL, postępem w miniaturyzacji źródeł promieniowania, zastosowaniem źródeł oscylujących i kroczących, jak również z rozwojem komputerowych systemów planowania leczenia, umożliwiających zwiększenie precyzji i uzyskania korzystnych – z punktu widzenia zysku terapeutycznego – rozkładów dawki w obszarze guza nowotworowego i otaczających tkanek zdrowych.

BT HDR AL umożliwia:

- skrócenie czasu napromieniania (minuty),
- zapewnienie dużego stopnia zgodności między planowanym i zastosowanym w leczeniu rozkładem dawki,
- wysoką powtarzalność aplikacji,
- poprawę komfortu leczenia chorych, prowadzenie leczenia także w warunkach ambulatoryjnych,
- obniżenie narażenia personelu medycznego na napromienianie.

Stosowanie brachyterapii HDR AL stwarza jednak liczne problemy radiobiologiczne. Wysoka moc dawki wy-

bitnie zwiększa ryzyko uszkodzeń popromiennych w zdrowych tkankach, szczególnie tych, które reagują późnym odczynem popromiennym. Z badań radiobiologicznych wynika, że wrażliwość wymienionych tkanek na zmianę mocy dawki jest znacznie większa niż guza nowotworowego i tkanek zdrowych, reagujących ostrym odczynem popromiennym. Zasadniczym problemem w BT HDR AL staje się więc dobór dawki całkowitej i jej podziału na frakcje, ze względu na zbyt duże ryzyko podania zaplanowanej dawki źródłem HDR w sposób ciągły, w czasie pojedynczej ekspozycji. To właśnie liczba planowanych frakcji, długość przedziałów czasowych między frakcjami oraz wysokość dawki frakcyjnej decydują o wysokości dawki całkowitej.

Początki stosowania BT HDR AL w Pracowni Brachyterapii Instytutu Onkologii Oddział w Gliwicach są ściśle związane z postacią dr n. med. Pawła Rattki. Jest on jednym z konstruktorów urządzenia do leczenia techniką AL z wykorzystaniem radu, tak zwanego radotronu. Od lat siedemdziesiątych prowadził badania nad skutecznością leczenia przeciwnowotworowego i ryzykiem powikłań przy stosowaniu źródeł o średniej i wysokiej mocy dawki u chorych na raka trzonu i szyjki macicy. Dzięki dr Rattce Gliwice były jednym z pierwszych ośrodków w Polsce, posiadających urządzenie do pneumatycznej aplikacji cezu oraz pierwszym ośrodkiem w Polsce i jednym z nielicznych w Europie, który stosował brachyterapię HDR w oparciu o źródło promieniotwórczego kobaltu Co-60 (1983 rok), a od 1989 roku w oparciu o źródło kroczące Ir-192. Gliwice to pionierski ośrodek w Polsce w stosowaniu brachyterapii HDR u chorych na raka szyjki i trzonu macicy. Zespół pod kierownictwem dr Rattki wypracował oryginalną metodę frakcjonowania brachyterapii HDR w raku szyjki i trzonu macicy. Na szczególną uwagę zasługuje schemat brachyterapii przedoperacyjnej w nowotworach narządu rodowego o niskim stopniu zaawansowania.

Wprowadzanie brachyterapii HDR w Ośrodku Gliwickim charakteryzowała duża ostrożność, zarówno w doborze dawek frakcyjnych i dawki całkowitej, jak i w długości przerw międzyfrakcyjnych. Mając na uwadze doświadczenia ośrodków zachodnich stosujących BT HDR AL, zwłaszcza tych, które przy stosowaniu jednej frakcji HDR stwierdzały znaczny wzrost odsetka późnych powikłań popromiennych, oraz obserwacje radiobiologiczne Trotta i Fowlera, dawka całkowita w brachyterapii od początku była frakcjonowana. Leczenie było i jest nadal prowadzone nie tylko przy pomocy aplikatorów standardowych, ale także w oparciu o oryginalne, skonstruowane w Pracowni, aplikatory oraz osłony narządów krytycznych.

Obecnie Samodzielna Pracownia Brachyterapii wyposażona jest w najnowocześniejszy sprzęt do aplikacji źródeł promieniotwórczych. Stosuje wszystkie dostępne techniki brachyterapii, a więc dojamową, doprzewodową i śródtkankową. Zakres prowadzonych aplikacji klinicznych obejmuje chorych na raka szyjki i trzonu macicy, nowotwory przełyku, regionu głowy i szyi, skóry, cewki moczowej, kanału odbytniczego, sutka, mięsaki tkanek miękkich.

Pracownia Brachyterapii współpracuje także z klinikami spoza Instytutu Onkologii w Gliwicach, dzięki czemu możliwe jest prowadzenie leczenia skojarzonego w guzach mózgu (wspólnie z Kliniką Neurochirurgii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Sosnowcu) oraz w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym (we współpracy z Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrze). Brachyterapia znajduje coraz częściej zastosowanie w leczeniu schorzeń nienowotworowych. Jednym z takich wskazań klinicznych jest napromienianie od wewnątrz zwężonych naczyń tętniczych lub żylnych, uprzednio mechanicznie udrożnionych, w celu zapobiegania bądź wydłużenia czasu do wystąpienia ponownej restenozy.

W dniu 22 października 1999 roku w Pracowni Brachyterapii Instytutu Onkologii w Gliwicach przeprowadzono pierwszą w Polsce, a prawdopodobnie pierwszą na świecie donacyniową brachyterapię HDR AL Ir-192 u chorej na nadciśnienie naczyniowo-nerkowe po PTR, przeprowadzonym w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrze. Poszerzone naczynie nerkowe napromieniono przy użyciu aplikatora naczyniowego oraz sprzętu i systemu planowania leczenia firmy Nucletron (Holandia). Podano jednorazową dawkę 15 Gy w odległości 2 mm od powierzchni aplikatora (przydanka) w miejscu zwężenia przy zachowaniu 0,5 cm marginesu (całkowita długość napromieniania 2,25 mm). Zabieg przebiegł planowo, bez powikłań. W Pracowni Brachyterapii w Gliwicach przeprowadzono już 5 aplikacji donacyniowych. Obecnie trwają przygotowania do napromieniania naczyń obwodowych kończyny dolnej, a w przyszłości również naczyń wieńcowych. Brachyterapia ma już ugruntowane miejsce w terapii nowotworów, a dzięki stałemu postępowi w naukach medycznych i technicznych znajduje swe zastosowanie w coraz większej liczbie wskazań klinicznych, w tym również pozaonkologicznych.

Dr n. med. Brygida Białas

Samodzielna Pracownia Brachyterapii
Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44 -101 Gliwice

Przyjęto do druku: 21 grudnia 1999 r.

Varia litteraria

Narodziny Eskulapa

Witold Ziembicki

The birth of Esculapius

Gdybyśmy chcieli porównać rozwój intelektualny ludzkości z rozwojem jednostki ludzkiej, to moglibyśmy powiedzieć, że umysł człowieka pierwotnego był umysłem dziecka. Człowiek pierwotny nie rozumie otaczających go zjawisk, siłom przyrody przypisuje właściwości nadprzyrodzone, podziwia je i korzy się przed nimi, uważając kataklizmy, wichry, burze i pioruny za objaw istnienia sił wyższych. Personifikuje je, mianuje bóstwa. Im to przypisuje także choroby. Bo nie może sobie inaczej wytłumaczyć powodu, dla którego człowiek silny i zdrowy zostaje nagle powalony na łożo ciężką niemocą, niemniej jak pojąć, czemu jeden z tej niemocy powstaje, a drugi jej ulega.

Echem tego wyobrażenia, że choroby zsyłane są przez bogów, jest stara legenda grecka o beczce Pandory. Kiedy Prometeusz ukraść bogom ogień, a ludzie, posiadłszy go, stali się nadmiernie dumnymi, Zeus postanowił ukarać ich i skruszyć. Każę tedy Hefajstosowi ulepić z gliny foremną dziewczę, Afrodyta ozdabia ją pięknosciami, a Atena mądrością, zaczem sam Zeus tchnie w nią życie i posyła ją na ziemię, dając jej w wianie zamkniętą beczkę. Poślubia ją niebawem brat Prometeusza, Epimeteusz, który jednak zapragnął przekonać się, co też znajduje się w tajemniczej beczce. Pomimo przestróg Prometeusza, ciekawość wzięła górę i wieko beczki zostało uchylone. I oto w tej samej chwili wyfrunęły na świat i rozleciały się między ludzi najprzeróżniejsze choroby ciała i duszy. Na dnie beczki jedna tylko rzecz została: nadzieja.

Skoro choroby pochodzą od bogów, im jednak oczywiście znane jest leczenie.

Moc tę mają pierwotnie wszyscy bogowie. Później, klasyczna starożytność mianowicie, przypisuje ją niektórym

bóstwom. Właściwym ojcem medycyny staje się Apollo. Nie jest to wybór przypadkowy. Wszak był to bóg Słońca. Znajomość znamiennego wpływu słońca na zdrowie ludzkie powtarza się u wielu ludów starożytnych. On to, bóg Słońca, Apollo *salutaris*, Phoebus uzdrowiciel, osusza bagna, zwalcza epidemie. Podanie o wężu, Pytonie, może być pojęte jako obraz walki z zarazą, z zimnicą zwłaszcza. Najpierwotniejszy człowiek kierował się instynktem, podobnym do instynktu zwierzęcego i znał z pewnością doskonale wartość promieni słonecznych w zdrowiu i chorobie. Znajomość tego czynnika jest rozpowszechniona od najdawniejszych czasów i wchodzi w tradycję. „*Dove non entra il sole, entra il medico*”, mówi włoskie przysłowie.

Apollo obdarzył też ludzkość pierwszemi lekami, a to lekami, zaczerpniętymi ze świata roślinnego.

„*Inventum medicina meum est: Opiferque per orbem Dicor; et herbarum subjecta potentia nobis*”.

(Ovidius, *Metamorph.*)

a w jednym z przekładów polskich:

„*Odemnie ma początek lekarska nauka, znam ziola, wsparcia mego nikt próżno nie szuka*”.

Artemida (Diana), siostra Apollina, uważana była za opiekunkę kobiet i dzieci. Później łączono ją w jedno z pochodzącą ze wschodu Ilitją, boginią porodów.

Pallas Atene występuje także jako bóstwo leczące. Była ona opiekunką wzroku.

Merkurjusz, aczkolwiek już w mniejszym stopniu, należał również do bogów lekarskich. Ziele, przez niego

Witold Ziembicki (1874-1920) – współzałożyciel i wiceprezes Polskiego Instytutu Przeciwrakowego we Lwowie, prezes Lwowskiego Towarzystwa Lekarskiego.

Prócz medycyny klinicznej jego pasją stała się historia medycyny; w tej dziedzinie habilitował się w 1931 roku, a w pięć lat później został profesorem tytularnym we Lwowie. Jego bibliografia obejmuje 500 pozycji, z czego ponad 120 przypada na historię medycyny. Zainteresowania naukowe, edytorskie i publicystyczne Ziembickiego były niezwykle szerokie – obejmowały biografistykę i bibliografię, historię

polityczną, językoznawstwo, historię literatury, przyrodę, a szczególnie łowiectwo (przez szereg lat był redaktorem *Łowca*), oraz duży zbiór recenzji medycznych i literackich. Pozostawił też w maszynopisie podręcznik historii medycyny w Polsce. Był jednym z najznakomitszych lekarzy-bibliofilów – jego księgozbiór liczył 15 000 woluminów. Po wojnie objął katedrę historii medycyny we Wrocławiu. Praca, którą przedrukowujemy, ukazała się we Lwowie w 1936 roku. Zachowano pisownię oryginału.

wynalezione, zwane *Mercurialis* (po polsku Szczyr), miało tę własność, że męski jego kwiat, podany kobiecie w napoju, zapewniał jej urodzenie chłopca, a żeński, – dziewczyny. Były jeszcze i podrzędne bóstwa, ze zdrowiem ludzkiem związek mające, jak n. p. Afrodyta, jako opiekunka życia płciowego, albo Herakles, opiekun atletów.

Choremu człowiekowi do porozumienia się z bóstwem leczącym trzeba jednak było pośredników. Rola ta z natury rzeczy przypadła kapłanom. Oni to w epoce medycyny teurgicznej reprezentują świat lekarski. Zabiegi swe przybierają oni w pozory tajemniczości, wśród całego aparatu zaklęć, śpiewów, kadzideł itp.

Gdzie należy szukać kolebki tego rodzaju medycyny? Być może, że w Indjach. Może stamtąd dopiero czerpali Egipcjanie, aby wreszcie w tajniki swej wiedzy wtajemniczyć Mojżesza i Pitagorasa. Hymny Rig-Weda, najstarszej księgi świętej indyjskiej, wskazują już środki leczenia trądu, suchot płucnych, ukąszenia węzów. Być może, że lęk przed wężem stał się źródłem okazywanego mu, szczególniejszego kultu. Wąż w akcesoriach Eskulapa wskazywałby, jak chcą niektórzy, na wpływy tradycji indyjskich.

Może nawet sama nazwa „Asklepios” pochodzi od słowa greckiego „askalabos”, co oznacza węża, a temsamem byłoby reminiscencją odległych czasów, charakteryzujących się kultem bóstwa o postaci zwierzęcej (epoka teriomorfizmu), zastąpionego dopiero później kultem boga uczłowieczonego (antropomorficznego). Według tego przypuszczenia pierwotna postać bóstwa stałaby się z czasem jedynie emblematem Asklepiosa, t.j. owym wężem na jego lasce.

Właściwa medycyna grecka wyłania się również z początków teurgicznych i zwolna przechodzi w ręce świeckie, dźwigając się na zdobyczach empirji. Mityczna postać Asklepiosa, czyli Eskulapa, zjawia się na przelomie między grecką medycyną teurgiczną, a empiryczną.

Prawdopodobieństwo, że postać podobna istniała istotnie, nie jest wykluczone. Asklepios miał brać udział w wyprawie Argonautów, Homer przedstawia go jako bohatera, króla tessalskiego i ojca biegłych w sztuce lekarskiej: Machaona i Podalirjusza. Wedle podania, Asklepios był to lekarz nad lekarze. „*Żadna choroba nie mogła mu się oprzeć*”. Taka nadzwyczajna postać, powołana w przyszłości do roli boga medycyny, nie mogła jednak ujrzeć światła dziennego na wzór zwykłego śmiertelnika. Ówczesni ludzie nie byliby pojęli, jak mogłaby ona przybyć na świat w sposób naturalny. Trzeba jej było przypisać pochodzenie cudowne. Narodzenie Asklepiosa należało otoczyć okolicznościami wyjątkowymi.

Toteż narodziny te, to jedna z najpiękniejszych legend greckiej mitologii. Znajdujemy ją u Hezjoda, u Pindara, wreszcie w „*Przemianach*” Owidjusza. Osnowa jej, znana w paru warjantach, jest mniej więcej następująca:

Ojcem Asklepiosa był Apollo. Matką – Coronis, córka Flegjasza ze słynnego plemienia jeźdźców, zwanych Lapitami, zamieszkujących okolice jeziora Bebeis w Tesalii. Prowadzili oni walki z Centaurami, do których należał Chiron, słynny z wiedzy lekarskiej i uważany za prototyp pedagoga.

Tejto Koronidy brat, imieniem Iksjon, zaproszony razu pewnego przez Zeusa (Jowisza), zaczął tak natarczywie umizgać się do jego małżonki (Junony), że gospodarz widział się zmuszonym strącić go do piekła, gdzie przymocowany został do toczącego się wiecznie koła, wyplecionego z węzów. Oto przykład sankcjonowania przez mitologię zasad moralności publicznej.

Coronis była piękna. Była tak piękna, że sam Apollo zapalał ku niej miłością. Rozpoczęły się zaloty, którym dziewczica uległa. Wszak bogowi oprzeć się nie można, zwłaszcza, jeśli był nim bóg tak wyjątkowy. Następstwa łaski nie dały na siebie długo czekać. Coronis miała zostać matką. Apollo, nie mogąc sam zbyt często przesiadywać



Ryc. 1. Coronis i Ischys, śledzeni przez kruka (ta i następne ryciny według szkiców W. Goltziusa (1568-1617))

przy boku kochanki, obmyślił sobie strażnika jej cnoty... Kazał jej mianowicie pilnować – krukowi. A trzeba wiedzieć że kruki były w onym czasie całkiem białe. Ale cóż! Nieobecność, choćby kogoś tak potężnego jak Apollo, nieraz już pociągnęła za sobą złe następstwa. I oto Coronis, może czując się zaniedbywaną, a może nudząc się, – zaczęła okazywać względy Ischysowi, młodemu przybyszowi z Arkadii. Co więcej: przyrzekła mu rękę... Postanowiono wesele, rozpoczęto już i przygotowania do niego, a tymczasem dwoje młodych też nie próżnowało i nie poprzestawało na miłości, zwanej później platończną...

Kruk, widząc, co się święci, leci więc z ostrzeżeniem do Apolla i przynosi mu fatalną nowinę.

*Słyszac zbrodnie kochanki, twarz Apolla zbladła,
Radość znikła, laur z czoła, lira z rąk wypadła...*

(„Przemiany”)

I jak to bywa, pierwszy gniew zostaje wywarty na posłańcu. Biały ptak został na wieki zmieniony w czarnego, – otrzymał barwę żałoby. Głos kruka jest odtąd zwiastunem nieszczęścia.

Apollo, niemieszkając, udaje się nad jezioro Bebeis. Towarzyszy mu siostra jego, Djana. On, przybywszy na miejsce, zabija z łuku Ischysa, ona zadaje śmiertelny cios niewiernej brata kochance. Ale wtedy Coronis, upadając z jękiem na ziemię, woła głosem, pełnym wyrzutu: „*Apolinie! Jeżeli już miała mię spotkać twa zemsta, dlaczegoż wraz ze mną ginąć ma nasze dziecię?*” Serce więc jego nagle wzbiera żalem. Przypada do niej, usiłuje ją cucić, – napróżno. I kiedy z niej życie uleciało, on z łona jej wydobywa żyjące jeszcze dziecko.

To był Asklepios.

Wydobycie go z łona matki, to pierwsza *sectio caesarea post mortem*. Trzeba było, żeby zabieg ten cudowny

wykonany był po raz pierwszy przez boga i żeby płód, który dzięki temu ocalał, był pół-bogiem.

Strzała Djany, która zabija Koronidę, przedstawia bóle porodowe. Djana jest bowiem wielką położną.

Na tem nie koniec legendy. Apollo oddaje syna na wychowanie Chironowi, któremu podanie przypisuje takich uczniów, jak Herakles, Tezeusz, Achilles. Na widok nowego wychowanka, córka Chirona, Ocyrrhoe, znana z przepowiadania przyszłości, zawołała:

Rośnij dziecię kochane na pociechę świata!

Ty oddać choroby, ty przedłużać lata,

Ty będziesz nawet śmierci wydzierać ofiarę...

Lecz ci zazdrość Jowisza srogą zada karę!

(„Przemiany”)

Niebaczna! Ledwo to wyrzekła, w klacz została zamieniona!

Eskulap rośnie, przyswaja sobie wiedzę mistrza, ba! przerasta go w sztuce lekarskiej.

Wszystkich tych, co przybywali do niego, dotknięci wrzodami, zranieni orężem, czy kamieniem w procy, porażeni gorącym, lub ubezwładnieni mrozem, – wszystkich ich pozbawiał cierpienia, jużto udzielając im troskliwej opieki, jużto podając im napoje zbawienne, jużto stosując najrozsądniejsze środki lekarskie, jużto wreszcie uciekając się do operacji.

(Pindar).

Aż w końcu świadomość tego, co widział i umiał, uniosła Eskulapa za daleko. W zamian za królewskie honorarium spróbował wskrzesić zmarłego. Na to nie mógł jednakże pozwolić dziad jego, a ojciec Apolina, Zeus wszechwładny, zwłaszcza, gdy Hades, pan podziemi, zarzucił Eskulapowi wdzieranie się w prawa boskie i odbieranie mu zmarłych. Zostaje wymierzona kara. Piorun za-



Ryc. 2. Niewierna Coronis ginie, przebita strzałą. Rycina przedstawia wersję, według której śmierć zadaje jej sam Apollo



Ryc. 3. Apollo oddaje małego Eskulapa na wychowanie Chironowi. Ocyrrhoe zamienia się w klacz

bija obu: i chorego i lekarza, który ośmielił się wyrwać go z rąk śmierci. Tak ziściła się przepowiednia córki Chirona.

Tu kończy się legenda. Eskulap przechodzi do rzędu bogów. Do godeł jego należy wąż, laska i czara. Cała jego rodzina, – to uosobione symbole jego sztuki. Żona ma imię ukoicielki (Epiona). Z córek jedna Higiea – symbol zachowania zdrowia, druga Panacea – wszystko lecząca. Synowie, to Machaon i Podalirjusz, znani z wojny trojańskiej. Pierwszy z nich uchodzi za chirurga, drugi za przedstawiciela medycyny wewnętrznej. Oni to rozpowszechniają kult swego znakomitego ojca. Tworzą się konfraternie zwolenników tego kultu, czyli Asklepidów. Powstają świątynie – przybytki, gdzie chorzy mogą szukać pomocy przejściowej i trwałej. Pierwszorzędne znaczenie ma tu wybór miejsca: korzystne warunki klimatyczne nadają cechę pierwszych uzdrowisk. Wybijają się na czele słynne ośrodki: Kos, Knidos i inne.

Rozwój medycyny przerasta siły kapłanów. Staje się ona coraz bardziej świecką. Coraz liczniejszym lekarzom przychodzi z pomocą empirja. Medycyna wyswabada się z więzów teurgicznych, wyzwala się z zabobonów i guseł religijnych, schodzi na ziemię, opiera się na spostrzeżeniach.

I wtedy, jako najznakomitszy uczeń nowego kierunku, zjawia się Hipokrates, właściwy Ojciec medycyny.

Legendę o Eskulapie przypominam nie tylko dla jej pięknej osnowy. Zawiera ona coś więcej. Wylania się z niej, jak z innych, nieśmiertelny duch kultury klasycznej, który idzie ku nam poprzez wieki, jak tchnienie ożywcze, zawsze świeże, zawsze nowe, pobudzając do kontemplacji niezniszczalnego piękna i niezmierzonej mądrości. *Et haec meminisse juvabit!*

Piśmiennictwo

- La naissance d'Esculape (d'après Pindar), *Aesculape* 1926, nr VII.
 Mousson – Lanauze, La naissance d'Esculape, *Paris Medical* 1926, str. 42
 Owidjusza „Przemiany” w oryginale, jako też w przekładzie polskim Brunona Kicińskiego.
 Langie A., Zarys lekarskiego zawodu, *Przegląd lekarski* 1905, str. 737
 Boinet E., *Les doctrines medicales*, Paris, s.d.
 Meunier L., *Historie de la medecine*, Paris -1924
 Neuburger M., *Geschichte der Medizin*, I. Stuttgart, 1906.
 Coglievina B., *Die Homerische Medizin*, Graz-Wien-Leipzig, 1922.
 Ganszyniec R., Lecznica Asklepiosa, *Filomata*, 1931, str. 687.

Listy do redakcji

W sprawie artykułu „Historia placówek onkologicznych w Łodzi od 1945”

Szanowny Panie Redaktorze,

W 4 numerze *Nowotworów* (tom 49) ukazało się doniesienie pt. „Historia placówek onkologicznych w Łodzi od 1945” autorstwa p. Beaty Romanowskiej-Pietrasik z Katedry i Zakładu Historii Medycyny i Farmacji AM w Łodzi. W doniesieniu tym zostało pominięte nazwisko dr n. med. Danuty Gajl, która przyczyniła się do powstania i rozwoju łódzkich ośrodków onkologicznych.

Dr n. med. Danuta Gajl w 1959 r. otrzymała nominację ministra zdrowia na specjalistę wojewódzkiego dla miasta Łodzi i województwa, funkcję tę pełniła do 1970 r.

Poza stałymi konsultacjami merytorycznymi, konsultowała projekt budowy nowego ośrodka onkologicznego, a ponadto była głównym pomysłodawcą remontu starego szpitala przy ul. Sterlinga 11 – uruchomionego po remon-

cie w 1962 r. – i zorganizowania w nim Ośrodka Onkologicznego, co umożliwiło wyszkolenie kadry przyszłych onkologów.

W 1964 r. rozpoczął pracę nowoczesny Wojewódzki Ośrodek Onkologiczny przy ul. Gagarina, do którego powstania w dużym stopniu przyczyniła się dr med. D. Gajl.

W 1965 r. dr n. med. Danuta Gajl otrzymała Honorową Odznakę Miasta Łodzi – w uznaniu Jej zasług dla rozwoju onkologii łódzkiej.

Zwracamy się z prośbą o wydrukowanie tych informacji w najbliższym numerze *Nowotworów*.

Z poważaniem

Prof. dr hab. med. Janina Dziukowa
Prof. dr hab. med. Andrzej Hliniak
Dr n. med. Joanna Makólska-Kowalska

Odpowiedź

Szanowny Panie Redaktorze,

Proszę uprzejmie o podziękowanie Państwu Janinie Dziukowej, Joannie Makólskiej-Kowalskiej i Andrzejowi Hliniakowi za uzupełnienie mojego artykułu pt. „Historia placówek onkologicznych w Łodzi od 1945” (*Nowotwory* 1999, 49, zeszyt 4) o niezwykle cenną informację, dotyczącą roli i zasług dr n. med. Danuty Gajl dla rozwoju Ośrodka Onkologicznego w Łodzi. Zasadność tego uzupełnienia w pełni potwierdza prof. Leszek Woźniak.

Osobiście nie znałam pani dr Danuty Gajl, a w dostępnych mi źródłach pisanych nie napotkałam na informacje dotyczące jej działalności na terenie Łodzi.

Będę wdzięczna Panu Redaktorowi za opublikowanie tego listu w najbliższym numerze *Nowotworów*.

Z poważaniem

Beata Romanowska-Pietrasiak

Wizyta doktora F. Welscha w Gliwicach

Szanowny Panie Redaktorze,

W *Nowotworach* (tom 49, zeszyt 4, 1999) i w *Monitorze CO* (nr 2, 1999) ukazała się notatka jednakowej treści autorstwa p. prof. Z. Wronkowskiego o wizycie dr F. Welscha, wicedyrektora NCI (USA) w Centrum Onkologii-Institutcie w Warszawie. Byłoby może właściwie uzupełnić tę notatkę o informację, że dr Welsch przed przybyciem do Warszawy wizytował w dniach 21-24 kwietnia 1999 r. Centrum Onkologii, Oddział w Gliwicach. Gość zapoznał się z głównymi kierunkami badań w oddziale, zaprezentowanymi w czasie spotkania z pracownikami nauki oraz zwiedził nowo wybudowane obiekty Centrum. Miał także wykład na taki sam temat, jak w Warszawie.

Pragnę zaznaczyć, że Zakład Biologii Nowotworów gliwickiego oddziału Centrum Onkologii od wielu lat stale współpracuje z NCI w zakresie genetyki molekularnej raka płuc i nasi pracownicy są częstymi gośćmi w NCI. Zakład nasz od kilku lat udziela stypendiów dla kolegów z Białorusi i Ukrainy w ramach zorganizowanego tu skromnego funduszu „Cooperation Fellowship Fund”. Dr F. Welsch zaproponował wsparcie finansowe tej inicjatywy.

Prof. dr hab. med. Mieczysław Chorąży
Zakład Biologii Nowotworów
Centrum Onkologii-Institut im. M. Skłodowskiej-Curie
Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-101 Gliwice

Sprawozdania

Sprawozdanie z udziału w 41. Zjeździe American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)

W dniach od 31 października do 4 listopada 1999 r. odbył się w San Antonio (Texas) 41 Zjazd ASTRO, jedno z największych spotkań radioterapeutów i specjalistów z pokrewnych dziedzin.

Zjazd odbywał się w Henry B. Gonzales Convention Center, dysponującym dużą liczbą sal wykładowych różnej wielkości i bardzo obszerną salą wystawową.

W Zjeździe uczestniczyli radioterapeuci i związani z radioterapią fizycy, onkolodzy innych specjalności, przedstawiciele z nauk podstawowych, pielęgniarki onkologiczne – razem ponad 2 tysiące uczestników.

Sesje naukowe obejmowały tematykę kliniczną, problemy z pogranicza nauk podstawowych klinicznych oraz fizycznych i były prezentowane w formie wykładów, spotkań panelowych, różnych form prezentacji plakato- wych. Sesja plakato- wa, w której braliśmy udział, stanowiła zakończenie trzydniowej wystawy plakatów, dawała możliwość półtoragodzinnej dyskusji z zaproszonymi go- ściami i z innymi zainteresowanymi. W czasie trwania tej sesji nie było innych spotkań naukowych.

Poziom doniesień był wysoki – niewątpliwie w wy- niku bardzo ostrej selekcji recenzent- kiej doniesień, zgło- szonych do prezentacji.

Obok części naukowej była część dydaktyczna, gdzie w około 100 referatach podsumowano aktualny stan wie- dzy. Pełne materiały z tych sesji, opatrzone rozległą biblio- grafia, zawarte są w pięciu tomach kserogramów, co ra- zem z tomem streszczeń (*Rad Onc Bio Phys.* 45-3-5) opra- cowań oryginalnych może być źródłem wiedzy i inspiracji do własnych badań.

Na wielkiej przestrzeni wystawowej prezentowały swoje ostatnie osiągnięcia najbardziej znane firmy kon- struujące aparaty do radioterapii, do planowania leczenia, organizacji pracy itp.

Autorów doniesień było ponad 500, z wielu krajów – z przewagą autorów amerykańskich.

Czym się charakteryzuje stan obecny, w badawczej problematyce związanej z radioterapią, w świetle prezen- tacji naukowych przedstawianych na Zjeździe?

O poziomie naukowym może m. innymi świadczyć fakt, że duży procent doniesień klinicznych był wynikiem badań prospektywnych – w tym głównie III fazy (badania RTOG). Określa to rangę tych badań i uzasadnia ich ak- ceptację przez recenzentów.

Na Zjeździe tym przedstawiliśmy na sesji plakato- wej opracowanie pt.: The influence of the overall treat- ment time on the outcomes of radiotherapy of laryngeal

cancer. The results of the multicenter randomized – pha- se III clinical trial.

W doświadczeniu brali udział koledzy z dziewięciu ośrodków – Warszawa I, Warszawa II, Lublin, Łódź, Po- znań, Bydgoszcz, Opole, Wrocław i Kielce.

Wykazano, że skrócenie całkowitego czasu radiotera- pii chorych na raka krtani o jeden tydzień daje 8% poprawy 3-letniej wyleczalności w porównaniu z lecze- niem dotychczas stosowanym. Wynik ten oparty na obser- wacji 395 chorych został uzyskany przy wzroście toksycz- ności dobrze tolerowanej przez chorych. Wynik badania stał się podstawą do wprowadzenia nowego schematu le- czenia do codziennej praktyki w trzech ośrodkach biorą- cych udział w doświadczeniu. Pozostałe ośrodki przygoto- wują się do wprowadzenia tego schematu.

Referat otwierający sesję oryginalnych doniesień sta- nowił podsumowanie wieloletnich badań prospektywnych nad skutecznością metody frakcjonowania nazywanego „concomitant boost”. Randomizowane badanie wykaza- ło lepsze wyniki leczenia tym sposobem frakcjonowa- nia o około 9% przy zwiększonych, ale w granicach to- lerancji, wczesnych odczynach popromiennych. Wyniki te są niemal identyczne z wynikami uzyskanymi w naszym doświadczeniu prezentowanym na Zjeździe (zysk tera- peutyczny 8%) oraz z niedawno opublikowanymi wyni- kami dwóch wielkich badań europejskich (EORTC, Dahanca 5-7).

Wszystkie te opracowania podsumowują doświad- czenia ostatnich lat w radiobiologii klinicznej – okresu, który zaznaczy się w historii radioterapii pod względem organizacji badań klinicznych, tworzenia zespołów ba- dawczych, priorytetu badań prospektywnych. W dziedzinie radioterapii praktycznej określono obecne granice możli- wości leczenia oraz postulat ciągłości raz rozpoczętej ra- dioterapii.

Obserwacje z większości doświadczeń klinicznych zmierzają do końcowych wniosków wskazujących na to, że metodą zmian w schematach frakcjonowania można uzy- skać około 10 procentowy zysk terapeutyczny w grani- cach możliwej do zaakceptowania toksyczności. Można przypuszczać, że będą podejmowane próby opracowania schematów o podobnej skuteczności, ale o mniej skompli- kowanym rytmie frakcjonowania, co umożliwi ich stoso- wanie w szerokim zakresie w codziennej praktyce. Jedną z najbardziej bulwersujących informacji było ostatnio stwierdzenie, że duży procent schematów frakcjonowania,

dających lepsze wyniki leczenia, nie został włączony do rutynowej pracy, nawet w zakładach inicjujących badania.

W kilku doniesieniach poruszano zagadnienia rozpoznawania i przeciwdziałania hipoksji w guzach nowotworowych, kwalifikowanych do radioterapii. Jest to, jak się wydaje, sygnał wskazujący na renesans zainteresowania tymi zagadnieniami wśród klinicystów – radiobiologów.

Duża część doniesień dotyczyła radiochemioterapii. Trudno jest przedstawić je w syntetycznej formie ze względu na różne umiejscowienie nowotworów i różnorodność schematów leczenia.

Kilka doniesień dotyczyło stosowania amifostyny dla zmniejszenia ostrych odczynów popromiennych. Napotkałem tylko jedno badanie dotyczące stosowania paklitakselu.

Wielki postęp techniczny w diagnostyce, planowaniu i realizacji leczenia pozwala na dużą precyzję w leczeniu, dając możliwość skutecznego oszczędzania narządów krytycznych i koncentrowania dawki w guzie nowotworowym (radioterapia konformalna). Łączy się to z ogólnymi tendencjami ograniczania obszaru napromieniania elektywnego, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej.

Sesje naukowe narządowe obejmowały wszystkie umiejscowienia nowotworów, w których radioterapia odgrywa ważną rolę (sutek, płuco, narządy rodne, OUN). Najwięcej doniesień dotyczyło raka gruczołu krokowego (radioterapia konformalna i brachyterapia). Dużo badań poświęcono leczeniu raka przełyku i raka jelita grubego.

Moją ogólną refleksją jest stwierdzenie pewnego koncepcyjnego zastoju w pracach klinicznych – poprawia się jakość leczenia, ale nie ma wyraźnej poprawy wyników; coraz częściej spoglądamy w kierunku badań podstawowych, szukając nowych koncepcji badawczych.

O odbyło się kilka sesji pod hasłem „biologia”, na których przedstawiono wyniki badań łączących nauki kliniczne i podstawowe. O ich ocenę zwrócę się do kolegów z zakładów badań podstawowych.

Zjazdowi towarzyszyły znakomicie przygotowane sesje szkoleniowe, na których podsumowywano obecny stan wiedzy w dziedzinach związanych z radioterapią. Podsumowania te, opracowane przez wysokiej klasy specjalistów, stanowić mogą potencjalne źródło inspiracji do własnych badań.

Udział nasz w Zjeździe był możliwy dzięki pomocy Fundacji im. Jakuba hrabiego Potockiego.

Prof. dr hab. med. Andrzej Hliniak
Dr n. med. Zbigniew Szutkowski
Centrum Onkologii-Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
Warszawa

IX Europejskie Sympozjum Somatoterapii II Europejskie Sympozjum Edukacji Psychosomatycznej Człowiek - Medycyna - Kultura. Zachód - Wschód

Obrady obu sympozjów toczyły się w Krakowie, 24-26 października 1999 r., w salach Collegium Nowodworskiego Collegium Medicum UJ. Otwarcia obrad dokonał Prof. Henryk Gaertner, witając uczestników i dziękując Komitetom Honorowemu, Naukowemu i Organizacyjnemu za przygotowanie spotkań.

W komitecie honorowym byli generalni konsulowie Francji, Niemiec i Austrii oraz Rektor UJ Prof. Franciszek Ziejka, Prorektor UJ d/s Collegium Medicum Prof. Marek Zembała i prezes Międzynarodowego Towarzystwa Somatoterapii Dr Richard Meyer. Międzynarodowemu Komitetowi Naukowemu przewodniczył Prof. Henryk Gaertner, Organizacyjnemu Dr hab. Marzanna Magdoń. Organizatorami Sympozjów były: Collegium Medicum UJ, Towarzystwo Edukacji Psychosomatycznej, Międzynarodowe i Polskie Towarzystwa Somatoterapii, Polskie Towarzystwo Schweitzerowskie i Stowarzyszenie Absolwentów Wydziałów Medycznych UJ.

Obszerną tematykę sprzężonych sympozjów, wyrażaną ich tytułowym hasłem, umożliwił udział wybitnych polskich i zagranicznych uczonych. Tematykę ujęto w dziewięć sesji naukowych, powierzając ich przygotowanie i prowadzenie specjalistom z danych dziedzin.

Sympozjum Somatoterapii objęło 7 sesji, 67 referatów i 5 warsztatów. W niedzielę ogólna sesja I (kierownicy tematu: Henryk Gaertner i Józef Kocur, pod auspicjami Komisji Historii i Filozofii Medycyny PAN) zajęła się „Dylematami współczesnej medycyny” (14 wykładów),

II sesja – „Forum pacjenta”, z konferencją okrągłego stołu, pt.: „Jak lekarze i medycyna powinni ustosunkować się do terapii niekonwencjonalnych” (kierownicy tematu: Marzanna Magdoń, Jan Łazowski, Włodzimierz Piątkowski), dotyczyła niezwykle kontrowersyjnej i budzącej wielkie emocje problematyki związanej z medycyną komplementarną i alternatywną. W konferencji okrągłego stołu uczestniczyli zarówno lekarze, jak pacjenci (zgodzili się być nimi profesorowie UJ) i dziennikarze, jako reprezentanci strony alternatywnej.

III sesja (kierownicy tematu: Elżbieta Tabakowska, Jolanta Antas) była poświęcona „Wербalnym i pozawербalnym środkom wyrazu w tworzeniu relacji interpersonalnej”. Pierwszy raz gościli na Sympozjum językoznawcy.

IV sesja (kierownicy tematu: Bożena Grochmal-Bach, Andrzej Shpakov) miała za temat „Edukację w promowaniu zdrowia człowieka”.

Poniedziałek zaczął się dwuczęściową sesją V (kierownik tematu: Teresa B. Kulik) o „Promocji zdrowia i jakości życia w teorii i praktyce” – ogłoszono 14 referatów. VI sesja (kierownicy tematu: Richard Meyer, Henryk Gaertner) zajęła się „Somatoterapią w teorii i praktyce” i przyniosła obszerny wykład Richarda Meyera. Ostatnia w tym dniu VII sesja (kierownik tematu: Małgorzata Jantos-Birczyńska) pt.: „Autokreacja w medycynie pomiędzy wolnością a koniecznością”, skupiająca filozofów, składała się z 17 referatów. Wykład wprowadzający wygłosiła Beata Szymańska, a po południu odbyło się 5 warsztatów.

II Sympozjum Edukacji Psychosomatycznej, we wtorek (26 października), otworzyła trzyczęściowa sesja VIII (kierownik tematu: Dorota Kubacka-Jasiecka) „Psychosomatyka – aspekt teoretyczny i praktyczny” – w jej ramach ogłoszono 23 referaty. Wykłady wprowadzające do poszczególnych części wygłosili I. Henszen-Niejodek, Zygfryd Juczyński, Jan Tylka. Sesja IX – „Forum psychoterapeutyczne” (kierownik tematu: Jerzy W. Aleksandrowicz), jak również X sesja (kierownicy tematu: Antonina Ostrowska, Beata Tobiasz-Adamczyk), skupiająca socjologów medycyny, składały się każda z 7 referatów. Po południu odbyło się dalszych 5 warsztatów.

W sumie program obu sympozjów objął ponad sto wykładów, w tym 10 ogłoszonych przez gości zagranicznych. Zakres tematyki i dobór referatów zapewniły integracyjne przedstawienie teorii i praktyki medycyny oraz współpracujących z nią dziedzin nauki, z uwzględnieniem wiedzy Zachodu i Wschodu. Liczba zarejestrowanych uczestników wyniosła 230 osób. W poniedziałkowy wieczór uczestników sympozjów gościły sale Domu Polonii, gdzie wysłuchali oni mistrzowskiej interpretacji fortepianowych dzieł Fryderyka Chopina i skorzystali z poczęstunku.

Tradycyjne, niejako „jubileuszowe”, bo dziesiąte krakowskie październikowe Sympozjum Somatoterapii i Edukacji Psychosomatycznej odbędzie się w dniach 26-28 października 2000 roku.

Prof. dr hab. med. Henryk Gaertner
Kraków

Sprawozdanie z kursu ESTRO „Basic Clinical Radiobiology”

W dniach 17-21 października 1999 roku odbył się w Gdańsku kurs „Podstawy radiobiologii klinicznej”, zorganizowany pod patronatem ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) przez Klinikę Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej przy współpracy Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej oraz dzięki dotacji Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, któremu tą drogą uczestnicy kursu składają serdeczne podziękowania. Organizację tego prestiżowego kursu powierzono gdańskiej klinice już po raz trzeci – poprzednie odbyły się w roku 1997 (Brachyterapia) i w roku 1998 (Radioterapia oparta na wynikach badań klinicznych).

Kurs zgromadził 69 uczestników z Polski oraz 53 z 22 krajów. Jego uczestnikami byli lekarze radioterapeuci oraz fizycy zatrudnieni w ośrodkach onkologicznych. Kierownikiem naukowym był prof. A. van der Kogel z Holandii; a pozostałymi wykładowcami byli: F. Stewart i A. Begg z Holandii, M. Baumann i R. Guttenberger z Niemiec, M. Joiner z Wielkiej Brytanii oraz prof. B. Maciejewski i doc. M. Waligórski z Polski.

Pierwszy dzień kursu rozpoczął wykład na temat strategii poprawiających skuteczność radioterapii, z uwzględnieniem trzech głównych aspektów: skrócenia całkowitego czasu leczenia poprzez zastosowanie przyspieszonego frakcjonowania, zwiększenia dawki na guz (radioterapia konformalna) i zmniejszenia niedotlenienia zmian nowotworowych (poprawa przepływu krwi lub zastosowanie hiperbarii czy preparatów farmakologicznych – nimorazol, tirapazamina). Przedstawiono również pojęcie komórek klonogennych i zapoznano uczestników ze sposobami pomiaru frakcji komórek przeżywających. Dokładnie omówiono zjawisko proliferacji guza nowotworowego z uwzględnieniem podziału na komórki aktywnie dzielące się, nie proliferujące i utratę komórkową, wyjaśniając wpływ poszczególnych parametrów na kinetykę wzrostu guza. Następnie omawiano mechanizmy przeciwnowotworowego działania promieniowania jonizującego. Szczegółowo przedstawiono cechy biologiczne dwóch głównych rodzajów tkanek: hierarchicznej i elastycznej, zwracając uwagę na odmienną wywoływanych w nich odczynów popromiennych. Podczas omawiania zależności pomiędzy dawką a całkowitym czasem leczenia, niezwykle obrazowe było zestawienie czasu leczenia pacjentów w jednym z ośrodków niemieckich – jeśli w trakcie napromieniania przypadały święta Bożego Narodzenia lub

Wielkanocy, średni czas leczenia był o około 10 dni dłuższy niż normalnie. Dzień zakończył się warsztatami, podczas których uczestnicy, podzieleni na grupy zależnie od stopnia przygotowania, mogli wyjaśnić swoje wątpliwości w tej dziedzinie. Wieczorem odbyło się spotkanie integrujące uczestników kursu. Kolejny dzień rozpoczął się od omówienia wrażliwości poszczególnych narządów na promieniowanie jonizujące oraz kolejności pojawiania się i nasilania odczynów popromiennych w zależności od rodzaju tkanki, dawki frakcyjnej i całkowitej. Podkreślone zostało duże znaczenie niedawno odkrytych komórek progenitorowych w OUN, które mogą odpowiadać za powrotną mielinizację, jeśli dawka na tę okolicę nie przekroczyła 60 Gy. Kolejnym tematem były podstawy teoretyczne modelu liniowo-kwadratowego. Przedstawiono także teoretyczne podstawy niekonwencjonalnych metod radioterapii: przyspieszonego frakcjonowania i hiperfrakcjonowania. Omówiono skuteczność biologiczną tych metod oraz wyniki prospektywnych klinicznych badań z ich zastosowaniem. Popołudnie poświęcone było ćwiczeniom, w których każdy uczestnik mógł zastosować w praktyce model liniowo-kwadratowy, używany do obliczania dawek równoważnych przy różnych metodach frakcjonowania. Wieczorem uczestnicy kursu mieli możliwość zwiedzenia Starego Miasta i zakończenia dnia w miłej atmosferze gdańskiego pubu.

Trzeci dzień rozpoczął się od przedstawienia wyników badań z zastosowaniem radio- i chemioterapii w różnych sekwencjach i w różnych lokalizacjach nowotworu. Omówiono też zjawisko efektu tlenowego oraz potencjalne możliwości zmniejszenia niedotlenienia guza nowotworowego. Tematem kolejnego wykładu była rola testów predykcyjnych w radioterapii, ich ewentualne znaczenie w indywidualizacji leczenia oraz aktualny stan badań w tej dziedzinie. Wydaje się, że wartość kliniczna obecnie dostępnych testów predykcyjnych jest ograniczona. Z pewnością konieczne są dalsze badania celem opracowania nowych parametrów określających wrażliwość nowotworu na napromienianie. Nocne zwiedzenie zamku w Malborku było dla wielu uczestników jedną z większych atrakcji kursu.

Najważniejszym tematem kolejnego dnia była tolerancja tkanek zdrowych w przypadku konieczności ich ponownego napromieniania. Szczególnie interesujące było także przedstawienie obecnego stanu badań w dziedzinie biologii molekularnej nowotworów oraz perspekty-

Wykładowcy i organizatorzy kursu; od
 lewej: prof. Albert van der Kogel,
 dr Adrian Begg, dr Michael Joiner,
 lek. med. Krzysztof Konopa,
 prof. Michael Baumann,
 dr Roland Guttenberger
 i prof. Jacek Jassem.
 W pierwszym rzędzie: lek. med. Rafał
 Dziadziuszko i dr Fiona Stewart.



wy zastosowania tej wiedzy do poprawienia skuteczności radioterapii. Szczegółowo omówiono efekt objętości napromienianej oraz związane z tym zagadnieniem zalety radioterapii konformalnej. Podczas warsztatów klinicznych szczególną uwagę zwrócono na sytuacje kliniczne, w których istnieje ryzyko przekroczenia dawki tolerancji danego narządu. Najczęściej przytaczanym przykładem była tu niezwykle istotna w codziennej praktyce dawka tolerancji dla rdzenia kręgowego. Na podstawie doświadczeń ośrodków holenderskich należałoby przyjąć, że dotychczas przyjmowana dawka tolerancji dla rdzenia kręgowego w wysokości 45 Gy mogłaby być podwyższona do około 50 Gy. W części warsztatowej żywą dyskusję wywołały kwestie związane z utrzymaniem odpowiedniego reżimu czasowego napromieniania oraz strategii postępowania leczniczego w kontrowersyjnych przypadkach. Przedmiotem zajęć w ostatnim dniu kursu było napromienianie korpuskularne z zastosowaniem protonów i neutronów.

Tradycyjnie podsumowaniem kursu był test sprawdzający wiedzę uczestników oraz anonimowa ankieta, w której uczestnicy ocenili jego poziom merytoryczny i organizacyjny. W zgodnej opinii zespołu wykładowców, przedstawicieli ESTRO, a przede wszystkim słuchaczy, tegoroczny kurs zyskał bardzo wysoką ocenę. Jego wysoki poziom merytoryczny i sprawna organizacja, podkreślane wielokrotnie przez naszych gości, pozwoliły na nawiązanie nowych kontaktów naukowych oraz ugruntowały pozycję gdańskiego ośrodka w gronie liczących się w Europie ośrodków radioterapii.

Ewa Bednaruk-Młyński
Jarosław Mądrzak
 Klinika Onkologii i Radioterapii
 Akademii Medycznej w Gdańsku

Ocena książki

„Zarys neurochirurgii”

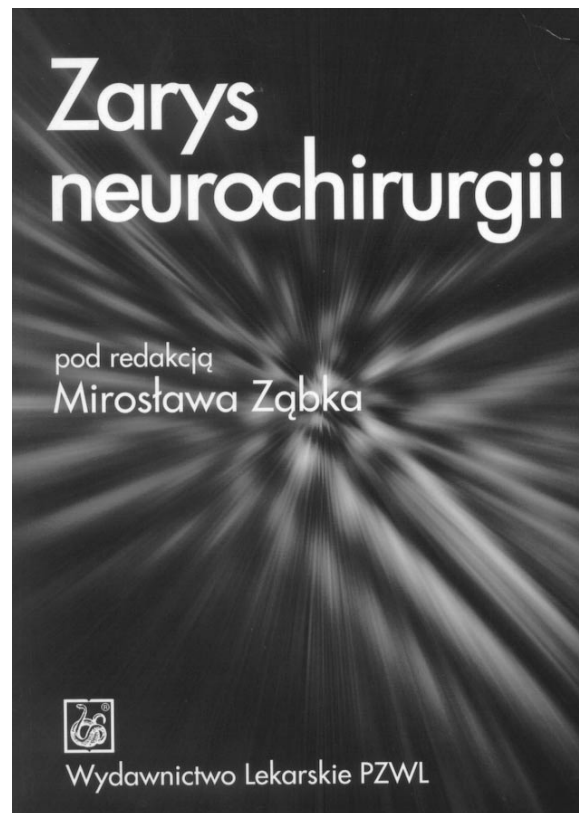
pod. red. Mirosława Ząbka

Warszawa: PZWL, 1999, stron 696, ISBN 83-200-2320-3

Książka wydana przez PZWL w 1999 roku została napisana przez wielu autorów, będących znanymi w Polsce neurochirurgami, a kilka rozdziałów napisali znani autorzy zagraniczni. Dzieło pomyślane jest jako obszerne omówienie najważniejszych zagadnień klinicznych leczonych przez neurochirurgów, na dość szczegółowym poziomie. Sposób przedstawienia poszczególnych tematów zmienia się, w zależności od autora, od luźno powiązanych uwag do bardzo systematycznego wykładu, od ściśle określonej jednostki chorobowej do ich zbioru określonego na przykład lokalizacją. Dla czytelników *Nowotworów* najciekawsze zapewne będą rozdziały dotyczące nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, stanowiące znaczną część (około 1/3) całej książki i poniżej zawarte są krótkie uwagi na temat tych rozdziałów.

Największą część pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego stanowią niestety guzy pochodzenia glejowego, które z kolei w większości są nowotworami złośliwymi o bardzo złym rokowaniu. Pomimo istnienia wielu technik operacyjnych oraz wielu metod leczenia uzupełniającego, wymienionych w rozdziale poświęconym tym guzom, nie wydaje się, aby jakiegokolwiek stosowane obecnie leczenie istotnie zmieniało los chorych. Warto jednak pokreślić, że neurochirurgia dysponuje obecnie bardzo bezpiecznymi i pewnymi metodami wykonania biopsji każdego nowotworu wewnątrzczaszkowego i że podejmowanie decyzji terapeutycznych - zwłaszcza o leczeniu napromienianiem i/lub chemioterapii - wymaga weryfikacji histopatologicznej guza. U kilku procent chorych okazuje się, że guz nie jest jednak złośliwym glejakiem i daje większe możliwości skutecznego leczenia.

Oponiaki omówione w kolejnym rozdziale są znacznie wdzięczniejszymi, choć trudnymi do leczenia, nowotworami. Autor rozdziału bardzo słusznie podkreśla, że guz ten nie ogranicza się do części wewnątrzczaszkowej, lecz również nacieka oponę twardą i kość w okolicy przyczepu. Radykalne usunięcie oponiaka wymaga więc usunięcia wszystkich tych części. Wiadomo jednak, że śródoperacyjna ocena radykalności ma zawsze duże prawdopodobieństwo błędu i z tego powodu chorzy po operacji oponiaka wymagają kontrolnej diagnostyki obrazowej



przez 10-15 lat. Bardzo dobrze udowodniona jest rola napromieniania w kontroli miejscowej oponiaka, którego nie udało się całkowicie usunąć. Jednak ze względu na spodziewane długie przeżycie chorych, znacznie wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia wszystkich powikłań radioterapii i decyzję o napromienianiu należy podejmować bardzo ostrożnie.

Bardzo zwięźle i przejrzyście napisany rozdział o gruczolakach przysadki, autorstwa J. Hardy, doskonale przedstawia zagadnienia diagnostyki i leczenia tych nowotworów. Autor jest jednym z neurochirurgów mających największe osobiste doświadczenie w leczeniu operacyjnym, zwłaszcza z dostępu przez zatokę klinową. Warto pamiętać, że w leczeniu chorych z gruczolakami przysadki coraz większą rolę odgrywają metody farmakologiczne i w każ-

dym etapie leczenia konieczny jest aktywny udział endokrynologów.

Rozdział o nerwiakach nerwu słuchowego, które stwierdza się u kilku procent chorych leczonych w ośrodkach neurochirurgicznych, a zachorowalność na nie wynosi 1-2/100 000/rok, dotyczy problemu względnie rzadkiego, ale bardzo trudnego dla chirurga. Charakterystyczny dla polskiej rzeczywistości jest brak nawet wzmianki o dokonaniami otolaryngologów w tej dziedzinie. W szczególności wprowadzenie na początku lat 60. przez W. House technik mikrochirurgicznych oraz dostępów przez błędnikowego i przez środkowy dół czaszki stanowiło prawdziwy przełom w leczeniu osłoniaków nerwu przedstonkowego. Standardem światowym jest obecnie leczenie tych nowotworów przez wielospecjalistyczne zespoły łączące doświadczenia audiologów, otologów, neurochirurgów. Bardzo słuszne jest podkreślenie decydującej roli diagnostyki obrazowej, czyli badania RM i CT w rozpoznawaniu guzów kąta mózdkowo-mostowego, natomiast warto również wspomnieć o roli badania słuchowych potencjałów wywołanych, które jest najczulszym sposobem wykazania uszkodzenia pozaślیمakowego i na podstawie jego wyników można podejmować decyzję o wykonaniu badań obrazowych.

Rozdział poświęcony guzom wewnątrzkomorowym jest przykładem potraktowania problemu różnych nowotworów bardziej od strony technicznej, związanej z lokalizacją w trudno dostępnych częściach ośrodkowego układu nerwowego. Omawia on więc zarówno guzy ściśle wewnątrzkomorowe, jak brodawczak spłotu naczyniastego czy torbiel koloidowa, oraz guzy wrastające do światła komór z sąsiedztwa. Operacje tych guzów są zawsze bardzo trudne. Na większą uwagę zasługują metody endoskopowe, które są minimalnie inwazyjne i w miarę rozwoju dodatkowego oprzyrządowania oraz nabierania doświadczeń w technice usuwania tkanek oraz hemostazy stają się coraz bardziej nie tylko metodą diagnostyki, ale i definitywnego leczenia guzów komór. Ułatwia to diagnostyka obrazowa, pozwalająca na wczesne rozpoznanie niewielkich jeszcze nowotworów.

Guzy okolicy szyszynki są omówione na podstawie doświadczeń japońskich. Ta grupa nowotworów jest bardzo niejednorodna, gdy chodzi o rokowanie. Bardzo dobre wyniki leczenia *germinoma*, który jest najczęstszym nowotworem tej okolicy, kontrastują z bardzo złym rokowaniem w przypadku kosmówczaka, guza zatoki endodermalnej i raka zarodkowego. W związku z poprawą technik mikrochirurgicznych oraz metod biopsji powszechnie przyjmuje się, że przed rozpoczęciem leczenia należy uzyskać histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania. Jest to tym bardziej aktualne, że wyniki badań markerów komórkowych sugerują rozpoznanie tylko z niezbyt wysokim prawdopodobieństwem. Jeżeli biopsja wykonywana jest metodą otwartą, istnieją zazwyczaj warunki do przynajmniej znacznego zmniejszenia masy guza, co również jest wskazane.

Oddzielny rozdział poświęcono nowotworom układu wzrokowego. Omówiono jednak głównie nowotwory powstające w sąsiedztwie oczodołu i przedstawiono techniki

operacyjne służące ich usuwaniu. Zagadnienia te wchodziły w zakres chirurgii podstawy czaszki i zostały przedstawione z perspektywy bardziej neurochirurgicznej. Ciekawym problemem jest celowość oraz wskazania do usunięcia zawartości oczodołu. Za szerokim stosowaniem tego zabiegu - oczywiście po uzyskaniu zgody poinformowanego chorego - przemawia również fakt, że o ile najczęściej można oddzielić guz od struktur oczodołu, to konieczność zastosowania uzupełniającego napromieniania i tak powoduje uszkodzenie lub utratę wzroku. Wobec tego traci się możliwość uzyskania radykalności, a efekt czynnościowy ostatecznie nie jest lepszy. Usunięcie zawartości oczodołu stanowi też znakomite ułatwienie zabiegu, ale z drugiej strony nie jest jasne, czy poprawia odległy wynik onkologiczny leczenia.

Guzy położone w pniu mózgu są najczęściej pochodzenia glejowego. Jednakże możliwości leczenia i rokowanie zależą tu przede wszystkim od morfologii nowotworu. Nowotwory dobrze odgraniczone, położone blisko powierzchni, egzofityczne, są w większości niezłośliwe i dostępne skutecznemu leczeniu operacyjnemu. Natomiast rozległy naciek struktur pnia wskazuje na złośliwy nowotwór, brak możliwości leczenia operacyjnego i złe rokowanie.

Rozdział poświęcony przerzutom nowotworów do ośrodkowego układu nerwowego podkreśla znaczenie problemu - przerzuty są najczęstszymi guzami w ośrodkowym układzie nerwowym i występują u co najmniej 25% chorych z nowotworami. Szczególnie godna uwagi jest zmiana podejścia do ich leczenia w kierunku usuwania nawet mnogich przerzutów u chorych, u których spodziewane jest dłuższe niż parę miesięcy przeżycie. Chociaż tylko kilka procent operowanych może liczyć na przeżycie długotrwałe, zabieg wydłuża je o 9-12 miesięcy i poprawia jakość. Statystycznie niewielkie znaczenie, ale bardzo istotne dla każdego chorego i lekarza, mają przypadki, w których zabieg i badanie histopatologiczne guza wykazują, że nie jest to przerzut i pozwalają na zastosowanie bardziej odpowiedniego leczenia. Nie jest jeszcze jasne, czy nowoczesne stereotaktyczne metody napromieniania (*gamma knife*, LINAC, brachyterapia), dają wyniki porównywalne z leczeniem operacyjnym, natomiast są oczywistą alternatywą dla chorych z przerzutami/guzami w trudno dostępnych okolicach.

Specyfika zagadnień onkologicznych u dzieci jest jednym z ważniejszych powodów wydzielenia neurochirurgii dziecięcej jako odrębnej specjalności. Poprawa techniki chirurgicznej oraz metod leczenia onkologicznego - zwłaszcza chemioterapii - spowodowały, że wyniki leczenia w ciągu ostatnich kilkunastu lat bardzo poprawiły się. Zmieniło się też wyraźnie postępowanie: najczęściej pierwszym etapem leczenia jest usunięcie przynajmniej większej części guza; rzadko stosuje się wstępne leczenie wodogłowia, a jeżeli jest to konieczne, podstawowym zabiegiem jest endoskopowa wentrykulostomia; u dzieci w wieku poniżej 3 lat nie stosuje się radioterapii. Stała współpraca z onkologami pozwala na lepsze dostosowanie różnych metod leczenia do rodzaju guza i wieku dziecka. Nie zmienia to jednak faktu, że w części nowotworów

złośliwych (złośliwe glejaki, niektóre PNET) rokowanie jest nadal bardzo złe. W zakresie zainteresowań neurochirurgii dziecięcej znajdują się również niezłośliwe nowotwory o bardzo dobrym rokowaniu, jak na przykład torbielowaty gwiaździak mózdzku, brodawczak spłotu naczyniastego. Przy zmniejszonej prawie do zera śmiertelności operacyjnej wyniki leczenia są bardzo zadowalające.

Dwa rozdziały zostały poświęcone radioterapii. W większości nowotworów ośrodkowego układu nerwowego konwencjonalna frakcjonowana radioterapia może być stosowana w celu miejscowej kontroli guza, natomiast rzadko można spodziewać się wyleczenia. Więcej nadziei stwarza obecnie technika napromieniania stereotaktycznego, pozwalająca uzyskać dużą dawkę, ograniczoną z dokładnością paru milimetrów do objętości guza. Pozwala to na skuteczne napromienianie zmian położonych w każdej okolicy ośrodkowego układu nerwowego. Dotychczasowe wyniki leczenia tą techniką są bardzo obiecujące. Podobnie do wielu innych nowych technologii i tu występuje "efekt mody", a wiarygodne porównanie różnych metod jest bardzo utrudnione przez różnorodność kryteriów oceny wyników leczenia i częste łączne stosowanie różnych metod. Nie ulega natomiast wątpliwości, że techniki stereotaktyczne stanowią ogromny postęp w dziedzinie radioterapii, bowiem pozwalają dostarczyć potrzebną dawkę promieniowania w określone miejsce z niewielkim tylko napromienianiem zdrowych struktur.

Czytelnicy poszukujący informacji o innych schorzeniach, będących przedmiotem zainteresowania neurochirurgii, znajdą w omawianej książce rozdziały poświęcone interesującym ich zagadnieniom i przedstawiające współczesny stan wiedzy oraz nowoczesne podejście terapeutyczne. W przypadkach niektórych chorób jest ono ciągle przedmiotem dyskusji i z braku ogólnie akceptowanych zasad poglądy autorów są wyrazem ich osobistych przekonań. Jest więc to książka bardzo przydatna dla początkujących neurochirurgów oraz dla wszystkich lekarzy stykających się z "neurochirurgicznymi" zagadnieniami.

doc. dr hab. med. Romuald Krajewski
Klinika Otolaryngologii AM
ul. Stępińska 19/25
00-739 Warszawa

Kronika

Powołanie Rady Polskich Towarzystw Onkologicznych

W dniu 24 lutego 2000 r. odbyło się w Krakowie spotkanie, w którym udział wzięli: prof. Jerzy Kowalczyk – reprezentujący Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, doc. Krzysztof Herman i doc. Paweł Murawa – reprezentujący Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, prof. Marian Reinfuss i doc. Jan Kulpa – reprezentujący Polskie Towarzystwo Onkologiczne, prof. Jan Skołyszewski – reprezentujący Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej, dr Piotr Siedlecki – reprezentujący Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, prof.

Jan Zieliński – reprezentujący Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej oraz prof. Jan Steffen – Przewodniczący Rady Naukowej Centrum Onkologii, prof. Bogusław Maciejewski – Dyrektor Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach i doc. Edward Towpik – Redaktor Naczelny dwumiesięcznika *Nowotwory*. W trakcie obrad, Przewodniczący Towarzystw powołali Radę Polskich Towarzystw Onkologicznych. Zasadnicze dokumenty spotkania publikujemy poniżej.

Deklaracja o powołaniu Rady Polskich Towarzystw Onkologicznych

Mając na względzie szeroko rozumiane dobro polskiej onkologii, dobro powierzonych naszej opiece chorych, na spotkaniu w dniu 24 lutego 2000 r. w Krakowie podjęliśmy decyzję o powołaniu Rady Polskich Towarzystw Onkologicznych. Jej głównym zadaniem będzie prezentacja zasadniczych problemów onkologii wobec władz państwowych, politycznych, samorządowych, społecznych i na-

ukowych. Wyrażając pełne poszanowanie i uznanie dla niezależnej działalności poszczególnych towarzystw onkologicznych jesteśmy głęboko przekonani, że w warunkach reformy systemu opieki zdrowotnej, niedostatku środków, trudności organizacyjnych, tylko integracja całego środowiska pozwoli na kontynuację i dalszy rozwój znakomitych tradycji polskiej onkologii.

Przewodniczący
Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej
- prof. dr hab. med. Jerzy Kowalczyk

Przewodniczący
Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej
- doc. dr hab. med. Paweł Murawa

Przewodniczący
Polskiego Towarzystwa Onkologicznego
- prof. dr hab. med. Marian Reinfuss

Przewodniczący
Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
- dr n. med. Piotr Siedlecki

Przewodniczący
Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej
- prof. dr hab. med. Jan Skołyszewski

Przewodniczący
Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
- prof. dr hab. med. Jan Zieliński

Zasadnicze kierunki działalności Rady Polskich Towarzystw Onkologicznych

1. Uzgodnienie i prezentowanie wspólnego stanowiska w zakresie żywo-nych spraw polskiej onkologii wobec władz państwowych, politycznych, samorządowych, społecznych i naukowych.
2. Koordynacja działań w zakresie szeroko rozumianej profilaktyki nowotworowej.
3. Aktywny udział w działaniach mających na celu po-wołanie i realizację Narodowego Programu Zwal-czania Chorób Nowotworowych.
4. Uzgodnienie terminów zjazdów, sympozjów, semi-nariów i spotkań organizowanych przez Towarzy-stwa.
5. Organizacja wspólnych Kongresów, będących naj-szerszą reprezentacją osiągnięć naukowych polskiej onkologii.

Rada Polskich Towarzystw Onkologicznych podjęła de-cyzję o organizacji I Kongresu Onkologii Polskiej w maju 2002 r. w Katowicach.

(Dokładne informacje dotyczące tematyki obrad, zgło-szeń, terminu i miejsca obrad będą przekazywane w kolej-nych komunikatach)

Komunikaty

Regulamin nagrody im. Sobolewskich

1. Nagroda została ustanowiona w latach 70-tych dzięki dotacji P. Sobolewskiego, przekazanej do dyspozycji Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.

2. Nagroda przyznawana jest polskiemu pracownikom naukowym za wybitne osiągnięcia w zakresie zwalczania chorób nowotworowych.

3. Wnioski w sprawie przyznania nagrody im. Sobolewskich powinny być zgłaszane do Zarządu Głównego PTO przez członków Zarządu Głównego, Zarządy Oddziałów Polskiego Towarzystwa Onkologicznego lub Radę Naukową Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie.

4. Nagroda przyznawana jest raz na 4 lata, w roku, w którym odbywają się kolejne Zwyczajne Walne Zgromadzenie i Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.

5. Termin składania wniosków upływa na 3 miesiące przed datą kolejnego Zwyczajnego Walnego Zgromadzenia Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.

6. Wniosek powinien zawierać wykaz imienny kandydatów do nagrody, z krótką charakterystyką ich stażu naukowego i zawodowego, omówienie osiągnięć naukowych za które ma być przyznana nagroda, wykaz publikacji w naukowych czasopismach krajowych i zagranicznych, w których przedstawiano wyniki badań.

7. Decyzję o przyznaniu nagrody podejmuje komisja składająca się z Przewodniczącego Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, Przewodniczącego Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie.

8. Kwota nagrody ustalana jest każdorazowo, z uwzględnieniem zysków uzyskanych z odsetków lokat długoterminowych funduszy Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, jednak nie może być mniejsza aniżeli 4 000 PLN.

9. Decyzja o przyznaniu nagrody jest oficjalnie ogłaszana w trakcie obrad Zjazdu Naukowego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.

10. Komunikat o przyznaniu nagrody im. Sobolewskich wraz z krótkim omówieniem osiągnięć, za które ją przyznano, jest publikowany w dwumiesięczniku *Nowotwory*.

Nagroda im. Franciszka Łukaszczyka

1. Nagroda im. Franciszka Łukaszczyka przyznawana jest członkom Polskiego Towarzystwa Onkologicznego za prace naukowe z dziedziny onkologii, których Autorem/Autorami nie są samodzielni pracownicy naukowcy.

2. Nagroda przyznawana jest za prace oparte na obserwacjach własnych Autora/Autorów i zawierające pełną dokumentację materiału. Prace zgłaszane do nagrody powinny być opublikowane w polskich czasopismach medycznych w roku poprzedzającym datę wniosku. Do nagrody mogą być zgłaszane również nie publikowane prace doktorskie.

3. Ustala się 1 nagrodę rocznie w wysokości 2 000 PLN, wypłacaną z funduszy Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. O nagrodę może ubiegać się każdy członek Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, nie będący samodzielnym pracownikiem naukowym.

4. Wnioski w sprawie przyznania nagrody im. Franciszka Łukaszczyka powinny być zgłaszane do Zarządu Głównego PTO przez Zarządy Oddziałów lub przez członków Zarządu Głównego Towarzystwa. Do wniosku należy dołączyć pracę (odbitka redakcyjna, kserokopia, maszynopis), dowód przynależności Autora/Autorów do Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, informację o miejscu zatrudnienia, zajmowanym stanowisku.

5. Wnioski w sprawie przyznania nagrody powinny być zgłaszane do Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego do dnia 30 czerwca każdego roku kalendarzowego.

6. Decyzję o przyznaniu nagrody podejmuje powołana przez Zarząd Główny komisja w składzie:

- przewodniczący Zarządu Głównego PTO
- redaktor naczelny dwumiesięcznika *Nowotwory*
- dwóch członków Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, wybranych przez Zarząd Główny