

Oceny książek

„Tumor Hypoxia – Pathophysiology, Clinical Significance and Therapeutic Perspectives”

red. Peter Vaupel – Debra K. Kelleher

Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1999, stron. 134 ISBN 3-8047-1733-0

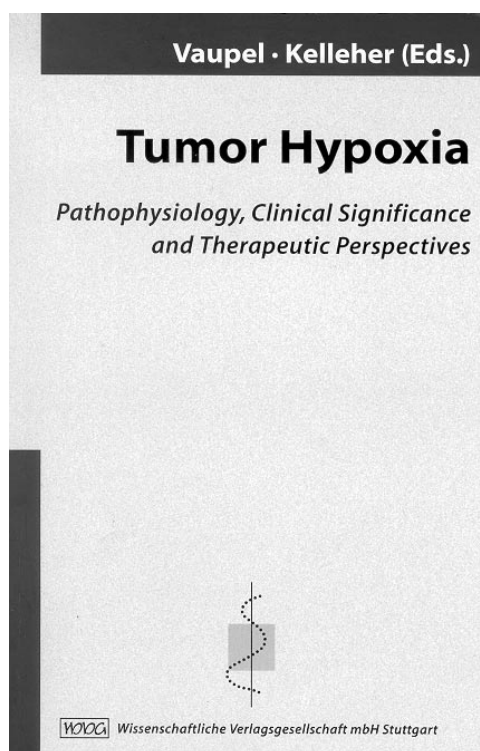
Oceniana książka, licząca 134 strony, zawiera artykuły z badań przedstawionych w marcu 1999 roku na Międzynarodowym Sympozjum (*Tumor Oxigenation Symposium*) na temat utlenienia nowotworów, zorganizowanego przez Instytut Medycyny dr Paula Jenssena w Monachium. Celem Sympozjum była aktualna ocena stanu badań klinicznych, prowadzonych u chorych z różnymi nowotworami, nad oceną hypoksji w tkance nowotworowej w odniesieniu do znaczenia w rozumieniu patofizjologii procesu nowotworowego oraz w odniesieniu do przewidywanej efektywności leczenia. Cztery prace dotyczą stosunkowo najmłodszej dziedziny badań podstawowych nad rolą niedotlenienia we wzroście progresywnym nowotworów. Trzy artykuły dotyczą wpływu erytropoetyny na stopień utlenienia nowotworów oraz jej wpływu na przebieg i efektywność radioterapii.

Przełomowe znaczenie w badaniach niedotlenienia guzów pierwotnych i zmian przerzutowych oraz poznaniu znaczenia klinicznego tego zjawiska miało wprowadzenie pod koniec lat 80. skomputeryzowanego systemu mierzenia wewnątrzguzowego ciśnienia tlenu za pomocą polarograficznej igłowej elektrody (*computerized polarographic needle electrode system*).

Najwięcej uwagi podczas sympozjum poświęcono aspektom klinicznym. Osiem artykułów zawartych w omawianej książce dotyczy następujących zagadnień:

Ocenie stanu utlenienia w raku piersi na podstawie doświadczenia Instytutu Fizjologii i Patofizjologii Uniwersytetu w Mainz oraz Uniwersyteckiej Kliniki Położnictwa i Ginekologii w Lipsku. Autorzy artykułu, Peter Vaupel i Michael Hockel na podstawie własnych badań i danych literaturowych oceniają znaczenie rokownicze stanu utlenienia guzów nowotworowych. Zwracają uwagę, że stopień utlenienia nie zależy od zaawansowania klinicznego i oceny histologicznej oraz, że w miejscowym nawrocie nowotworu frakcja niedotleniona jest większa, niż w zmianie pierwotnej.

Ocenie rozmieszczenia *in vivo* częściowego ciśnienia tlenu w ludzkich rakach piersi na podstawie materiału pochodzącego od 77 pacjentek w różnym wieku. Artykuł autorstwa Sanyukuta Runkel i Ewy Kaven z Zakładu



Położnictwa i Ginekologii Wydziału Klinicznego w Mannheim, Uniwersytetu w Heidelbergu oraz z Zakładu Położnictwa i Ginekologii Kliniki Uniwersyteckiej Wolnego Uniwersytetu w Berlinie podaje wyniki analizy ciśnienia tlenu w normalnej tkance gruczołu, w nowotworach łagodnych i w rakach piersi.

Ocenie utlenienia raków u 156 pacjentów z rakiem piersi oraz nowotworami głowy i szyi, ocenianych w Zakładzie Onkologii Radiacyjnej Uniwersytetu Duke w Durham (USA), poświęcony jest artykuł autorstwa Davida M. Brizel'a. Omawiany jest wpływ leczenia promieniotwórczym, także w warunkach hipertermii oraz znaczenie rokownicze wykonywanych badań, także dla wyboru leczenia i przewidywania efektywności leczenia.

Na podstawie 7-letniego doświadczenia ośrodka onkologicznego Uniwersytetu w Aarhus, opartego na anali-

zie utlenienia nowotworów głowy i szyi (76 pacjentów) oraz mięsaków tkanek miękkich, autorzy (Marianne Nordssmark i Jens Overgaard) poddają krytycznej ocenie wartość prognostyczną oznaczania tego parametru, w tym także przewidywalność odpowiedzi na zastosowane leczenie i czas przeżycia.

Ocenie stanu utlenienia, z uwzględnieniem wpływu poziomu hemoglobiny na jego stan, poświęcony jest artykuł Jurgena Dunsta i wsp. z Zakładu Radioterapii Uniwersytetu Marcina Lutra w Halle-Wittenbergu i z Zakładu Radioterapii Technicznego Uniwersytetu w Monachium. Badany materiał nowotworowy pochodził od 114 pacjentów z rakiem głowy i szyi oraz 128 pacjentek z rakiem szyjki macicy. Kontrolny pomiar ciśnienia tlenu przeprowadzono w mięśniu mostkowoobojczykowosutkowym. Słusznie autorzy podkreślają znaczenie wpływu anemii na utlenienie nowotworu i na odpowiedź na radioterapię.

Doświadczeniom z badań przeprowadzonych w Instytucie Gustave Roussy w Villejuif, w Laboratorium Radiobiologii i Zakładzie Radioterapii, poświęcony jest artykuł Erika Latrigau i wsp. Materiał nowotworowy poddany badaniom pochodził z 100 guzów pacjentów z rakiem głowy i szyi, z rakiem szyjki macicy oraz z przerzutów czerniaka. W konkluzji autorzy stwierdzają, że w większości nowotworów ludzkich można wykazać miejsca niedotlenienia, które można modulować wdychaniem karbogenu i rozważają optymalny czas uwrażliwiania nowotworu na rozpoczęcie lub trwanie frakcjonowanej radioterapii.

Zmianami w utlenieniu guzów nowotworowych w czasie leczenia chorych z rakiem głowy i szyi, nie poddawanych zabiegowi operacyjnemu, zajmował się zespół z Kliniki i Polikliniki Radioterapii Onkologicznej oraz Kliniki Chirurgicznej z Monachium (Michael Molls i wsp.), z Zakładu Radiologii Onkologicznej i Zakładu Chirurgii Uniwersytetu Stanford, USA (Edward C. Gabalski i wsp.). Uzyskane przez tych autorów wyniki wskazują na zmienność utlenienia zarówno w tkance nowotworowej przed leczeniem, jak również w czasie jego przeprowadzania. Wycinki z nowotworów były badane także dla określenia ekspresji aktywatora plazminogenu typu urokinazowego (uPA) i obecności jego receptora na powierzchni komórek nowotworowych. Uzyskane wyniki wskazują, że wzrastający poziom hypoksji może stymulować wzrost ekspresji uPA i w ten sposób może promować progresję nowotworu.

Zależnością pomiędzy niedotlenieniem nowotworu i jego progresywnym wzrostem, na podstawie badań raków szyjki macicy, zajmował się zespół z Zakładu Położnictwa i Ginekologii Uniwersytetu w Lipsku oraz z Instytutu Fizjologii i Patofizjologii Uniwersytetu w Maintz. Wyniki tych badań zostały przedstawione w artykule autorstwa Micheala Hockela i wsp. Autorzy zwracają uwagę na wartość prognostyczną oznaczeń i na związek hypoksji ze złośliwą progresją nowotworu.

Niezwykle interesujący jest artykuł Karlfrieda Groebe z Instytutu Fizjologii i Patofizjologii Uniwersytetu w Maintz, poświęcony rozważaniom nad znaczeniem ane-

mii w stanie utlenienia nowotworów. Wspomniany artykuł poprzedza prace nad wpływem rekombinowanej erytropoetyny, modulującym stan utlenienia nowotworów. Badania prezentowane w pracy Debra K. Kellehera, Oliver Thiewsa i Peter Vaupela oparte są na wynikach uzyskanych na modelu anemii, występującej u szczurów w następstwie wzrostu nowotworu i stosowanej chemioterapii. Spadkowi stężenia hemoglobiny (do 30%) można zapobiec, stosując ludzką rekombinowaną erytropoetynę. Preparat ten wpływał także korzystnie na stopień utlenowania nowotworów i wrażliwość na radioterapię. Kolejny artykuł poświęcony stosowaniu erytropoetyny, autorstwa Michaela Henke, Feliksa Momma i Rolanda Guttenberga, przedstawia doświadczenie z Kliniki Radioterapii, Uniwersyteckiej Kliniki Radiologii w Freiburgu. Retrospektywna ocena 889 pacjentów z rakiem głowy i szyi wskazuje na anemię jako niekorzystny czynnik ryzyka u tych chorych. U 120 chorych zastosowano leczenie erytropoetyną, obserwując wzrost poziomu hemoglobiny, mniej niekorzystne następstwa przeprowadzonego leczenia promieniowaniem oraz poprawę jakości życia.

Robert S. Lavey (Szpital Dziecięcy w Los Angeles, Uniwersytet Południowej Kalifornii) w swym artykule przedstawia doświadczenie z badań klinicznych własnych, a także z innych ośrodków onkologicznych, w tym także z Polski, na temat obniżenia poziomu hemoglobiny w procesie nowotworowym, w następstwie przeprowadzanego leczenia naświetlaniem. Podkreśla korzystny efekt stosowania rekombinowanej erytropoetyny, w wyniku podawania której poprawia się poziom hemoglobiny, zarówno u pacjentów poddawanych leczeniu naświetlaniem, czy też naświetlaniem kojarzonym z chemioterapią.

Ostatnie trzy artykuły poświęcone są zagadnieniom teoretycznym. Jan J. Stratford i wsp. (Szkoła Farmaceutyczna Uniwersytetu w Manchester i Laboratorium Gray Cancer Resarch Trust, Szpital Mount Vernon Northwood, Middlesex,) omawia zagadnienie ekspresji genów, m.in. VEGF (*vascular endothelial growth factor*) i innych, kodujących wytwarzanie czynników proangiogennych, w warunkach hypoksji.

Zagadnienie wpływu niedotlenienia na progresję procesu nowotworowego zostało omówione szczegółowo i interesująco w artykule Amato J. Gaccia, Constantinos Koumenisa i Nicholasa Denko (Szkoła Medyczna Uniwersytetu Stranford, Zakład Onkologii Radiacyjnej, Oddział Biologii Radiacyjnej w Stanford, USA). W artykule omówiono także sprawę mechanizmu apoptozy, wywołanej hypoksją i implikacje biologiczne tego zjawiska. Słusznie autorzy artykułu podkreślają znaczenie wpływu mikrośrodowiska okołonowotworowego, poznanie którego może być wykorzystane w kontroli terapeutycznej procesu nowotworowego.

Ostatni artykuł omawianej książki podaje przykład wykorzystania poznanego mechanizmu angiogenezy nowotworowej pod wpływem VEGF jako potencjalnego celu dla terapii przeciwnowotworowej. Artykuł ten, autorstwa Dieter Marme (Centrum Biologii Molekularnej, Instytut Medycyny Molekularnej w Freiburgu) wprowadza czytelnika w złożone zagadnienia przekazywania sygnałów

wewnątrzkomórkowych poprzez receptory dla VEGF, rolę onkogenów i niedotlenienia w podwyższeniu ekspresji genu VEGF w komórkach nowotworowych. Na zakończenie swego artykułu podaje przykład strategii anty-VEGF, dzięki której można, poprzez zahamowanie angiogenezy nowotworowej, osiągnąć zahamowanie rozwoju nowotworowego.

Oceniana książka zasługuje na zainteresowanie z uwagi na przedstawienie w zbiorze artykułów aktualnego stanu wiedzy na temat hypoksji w nowotworze i wartości oznaczania obniżonego poziomu tlenu dla celów rokowniczych i terapeutycznych. Podkreślone jest znaczenie hypoksji w patogenezie procesu nowotworowego, a zwłaszcza w zrozumieniu mechanizmów molekularnych, towarzyszących progresywnemu wzrostowi, w którym zmiany w mikrośrodowisku okołonowotworowym, a zwłaszcza angiogeneza, odgrywa istotną rolę.

Prof. dr hab. med. Czesław Radzikowski
Zakład Immunologii Nowotworów
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN
Wrocław