



# Dwieście lat badań nad nowotworami

Vincent T. DeVita, Jr., MD, Steven A. Rosenberg, MD, PhD

N Engl J Med 2012, 366: 2207–2214.

W ciągu 200 lat od czasu założenia czasopisma *New England Journal of Medicine* onkologia pokonała długą drogę od całkowitej niewiedzy do współczesnego rozumienia nowotworów. W pierwszym stuleciu istnienia *New England Journal of Medicine* lekarze mogli obserwować, ważyć i mierzyć nowotwory, ale nie dysponowali zbyt wieloma narzędziami do badania tego, co dzieje się wewnątrz komórki nowotworowej. Kilku bystrych obserwatorów wyprzedziło swoją epokę, w tym Rudolf Virchow, który dzięki badaniom mikroskopowym w 1863 r.<sup>1</sup> wysunął wniosek o komórkowym pochodzeniu nowotworów, a także Stephen Paget, który w 1889 r. zaproponował hipotezę ziarna i gleby dotyczącą przerzutów nowotworowych (głoszącą, że rozwój komórki nowotworowej zależy od narządu, do którego ona trafia – przyp. tłum.),<sup>2</sup> dopiero współcześnie zaczynającą znajdować potwierdzenie (tabela). Do innych przełomowych osiągnięć należały odkrycie przez Peytona Rousa w 1911 r. wirusa wywołującego nowotwory u ptaków,<sup>3</sup> a także hipoteza Theodora Boveriego z 1914 r., zgodnie z którą nowotwory mogą być wywoływane przez mutacje chromosomalne.<sup>4</sup>

Pierwsze prawdziwe światelko w tunelu zapaliło się jednak dopiero w 1944 r., gdy emerytowany naukowiec z uniwersytetu Rockefellera, Oswald Avery, przedstawił wyniki swoich błyskotliwych doświadczeń z dwoinką zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*), w których wykazał, że informacja komórkowa jest przenoszona nie przez białka, ale przez DNA.<sup>5</sup> Prace Avery'ego doprowadziły bezpośrednio do ważnego odkrycia struktury DNA przez Watsona i Cricka w 1953 r.<sup>6</sup> Osiem lat później Nirenberg i wsp. rozszyfrowali kod genetyczny,<sup>7</sup> po czym ukształtował się zasadniczy dogmat biologii: informacja jest przenoszona z DNA na RNA, a następnie wykorzystywana do syntezy białek. Później to rozumowanie zostało podważone przez pierwsze z serii całkowicie nieoczekiwanych odkryć, które przypomniały nam, że jeżeli chodzi o Matkę Naturę, to nie wszystko jest takie, jakie się wydaje. Odkrycie odwrotnej transkryptyzy, którego dokonali Temin i Mizutani<sup>8</sup> oraz Baltimore,<sup>9</sup> dowodzące, że informacja może być również przekazywana w odwrotnym kierunku, z RNA na DNA, miało ogromny wpływ na medycynę, a zwłaszcza na onkologię.

Wcześniej w toku tych prac odkryto, że DNA jest bardzo dużą cząsteczką, której badanie w laboratorium sprawia trudności. W 1970 r. Smith i Wilcox rozwiązali ten problem, odkrywając enzymy wykorzystywane w celach obronnych przez bakterie do trawienia DNA w określonych miejscach genomu nazwanych miejscami cięcia lub restrykcyjnymi.<sup>10</sup> Wraz z tymi odkryciami rozpoczęła się rewolucja molekularna i narodził się przemysł biotechnologiczny. Te odkrycia utorowały również drogę do sekwencjonowania genomu.

Takie badania naukowe okazały się drogie. Kongres Stanów Zjednoczonych częściowo rozwiązał ten problem, przyjmując Narodową Ustawę o Nowotworach (National Cancer Act),

**Dr DeVita,**  
Yale Comprehensive Cancer  
Center and Smilow Cancer  
Hospital at Yale-New Haven,  
Yale University School of Medicine  
oraz Yale University School  
of Public Health  
– wszystkie ośrodki w New Haven,  
Connecticut,  
Stany Zjednoczone.

**Dr Rosenberg,**  
National Cancer Institute,  
National Institutes of Health  
i Uniformed Services University  
of the Health Sciences School  
of Medicine  
– oba ośrodki w Bethesda,  
Maryland oraz  
George Washington University  
School of Medicine,  
Waszyngton,  
Dystrykt Kolumbia,  
Stany Zjednoczone.

**Adres do korespondencji:**  
dr DeVita,  
Yale Comprehensive Cancer Center  
and Smilow Cancer Hospital  
at Yale–New Haven,  
333 Cedar St.,  
PO Box 208028, New Haven,  
CT 06520-8028,  
USA;  
e-mail: [incent.devita@yale.edu](mailto:incent.devita@yale.edu)

TABELA

Przełomowe odkrycia i ważne wydarzenia w onkologii oraz zmieniające się przeżycie względne chorych na nowotwory w Stanach Zjednoczonych, 1863-2006\*

Rok	Odkrycie lub wydarzenie	Przeżycie względne
1863	Komórkowe pochodzenie nowotworów (Virchow)	
1889	Hipoteza ziarna i gleby (Paget)	
1914	Mutacje chromosomalne w nowotworach (Boveri)	
1937	Założenie National Cancer Institute	
1944	Przenoszenie informacji komórkowych przez DNA (Avery)	
1950	Dostępność leków przeciwnowotworowych za pośrednictwem Cancer Chemotherapy National Service Center	
1953	Poznanie struktury DNA	35%
1961	Rozszyfrowanie kodu genetycznego	
1970	Odwrotna transkryptaza	
1971	Enzymy restrykcyjne Przyjęcie ustawy National Cancer Act	
1975	Hybrydoma i przeciwciała monoklonalne Śledzenie statystyk nowotworowych w ramach programu SEER	50%
1976	Komórkowe pochodzenie onkogenów retrowirusowych	
1979	Naskórkowy czynnik wzrostu i jego receptor	
1981	Hamowanie wzrostu nowotworów przez białko p53	
1984	Białka G i komórkowe szlaki sygnałowe	
1986	Gen retinoblastoma	
1990	Po raz pierwszy zmniejszenie zapadalności na nowotwory i umieralności z ich powodu	
1991	Związek między mutacją genu <i>APC</i> a rakiem jelita grubego	
1994	Genetycznie uwarunkowane zespoły nowotworowe Związek między genem <i>BRCA1</i> a rakiem piersi	
2000	Zsekwencjonowanie ludzkiego genomu	
2002	Epigenetyka w onkologii MikroRNA w onkologii	
2005	Po raz pierwszy zmniejszenie łącznej liczby zgonów z powodu nowotworów	68%
2006	Interakcje między guzem a podścieliskiem	

\* Dane z programu Survival, Epidemiology, and End Results (SEER) prowadzonego przez National Cancer Institute (NCI). APC – polipowatość gruczolakowa okrężnicy.

która rozszerzyła rolę National Cancer Institute, NCI, pierwszej agencji National Institutes of Health, NIH, poświęconej konkretnej grupie chorób. Ustawa ta, podpisana 23 grudnia 1971 r. przez prezydenta Richarda Nixona, nałożyła nowe zadanie na ten instytut NIH, którym miało być wspieranie badań naukowych oraz praktyczne wykorzystywanie ich wyników badań w celu zmniejszenia zapadalności na nowotwory oraz związanej z nimi chorobowości i umieralności. Nacisk na praktyczne wykorzystanie wyników badań naukowych był czymś nowym, wcześniej nie zaliczano tego zagadnienia do statutowych zadań NIH. Do końca dekady wspomniana ustawa doprowadziła do pięciokrotnego zwiększenia budżetu NCI i napędziła rewolucję w biologii molekularnej.

Mimo że entuzjazm Kongresu w kwestii możliwości zwalczania nowotworów wynikał głównie z ekscytacji kilkoma osiągnięciami klinicznymi, mniej więcej 85% tych nowych funduszy przeznaczono na badania z zakresu nauk podstawowych. U szczytu aktywności na początku lat 80. XX w. budżet NCI stanowił 23% budżetu NIH. Z tych pieniędzy finansowano 53% badań z zakresu biologii molekularnej w Stanach Zjednoczonych. Wyniki były rewolucyjne.

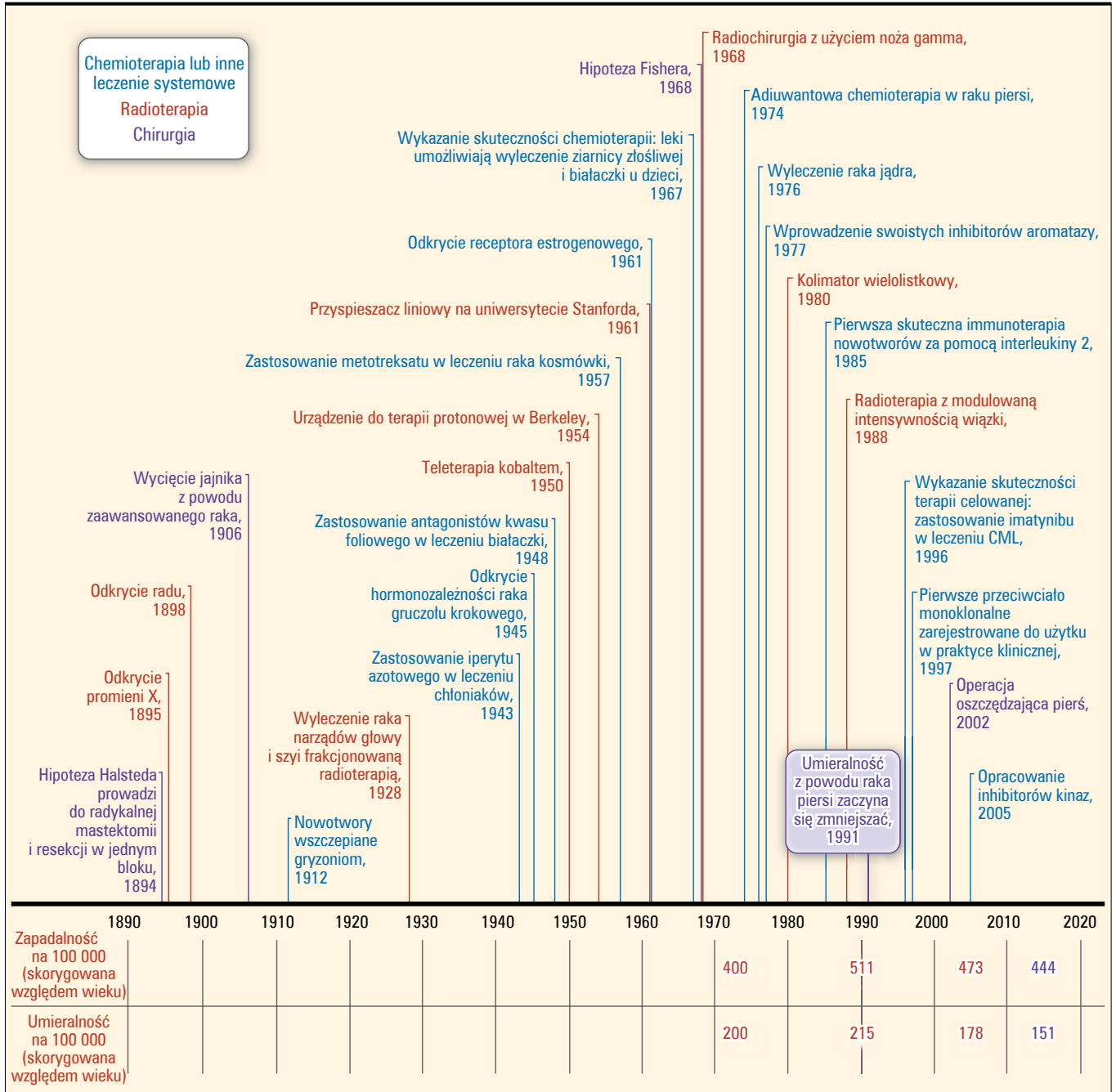
Odkrycie genów, które stymulują albo hamują wzrost komórek, a także złożonej regulacji systemów sygnałowych wykorzystywanych zarówno przez prawidłowe komórki, jak i komórki nowotworowe do porozumiewania się ze sobą i ze swoim środowiskiem, umożliwiło poznanie maszynerii komórek nowotworowych (tabela). Powiązanie swoistych nieprawidłowości z określonymi nowotworami pozwoliło naukowcom na wskazanie osób obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania na często występujące nowotwory, takie jak rak piersi i rak okrężnicy.

#### KAMIENIE MIŁOWE W LECZENIU CHORYCH NA NOWOTWORY

Powtórzenie w warunkach klinicznych doświadczeń, które można przeprowadzić w laboratorium w ciągu zaledwie godzin, wymaga miesięcy lub lat. Dlatego osiągnięcia kliniczne, chociaż jest ich wiele, następują powoli. Na rycinach 1 i 2 przedstawiono tempo zmian, które nastąpiły w ciągu ostatnich 200 lat w czterech dziedzinach: leczenia nowotworów, chemoprewencji, rozwoju szczepionek przeciw wirusom i nowotworom oraz uzyskania kontroli nad paleniem tytoniu.

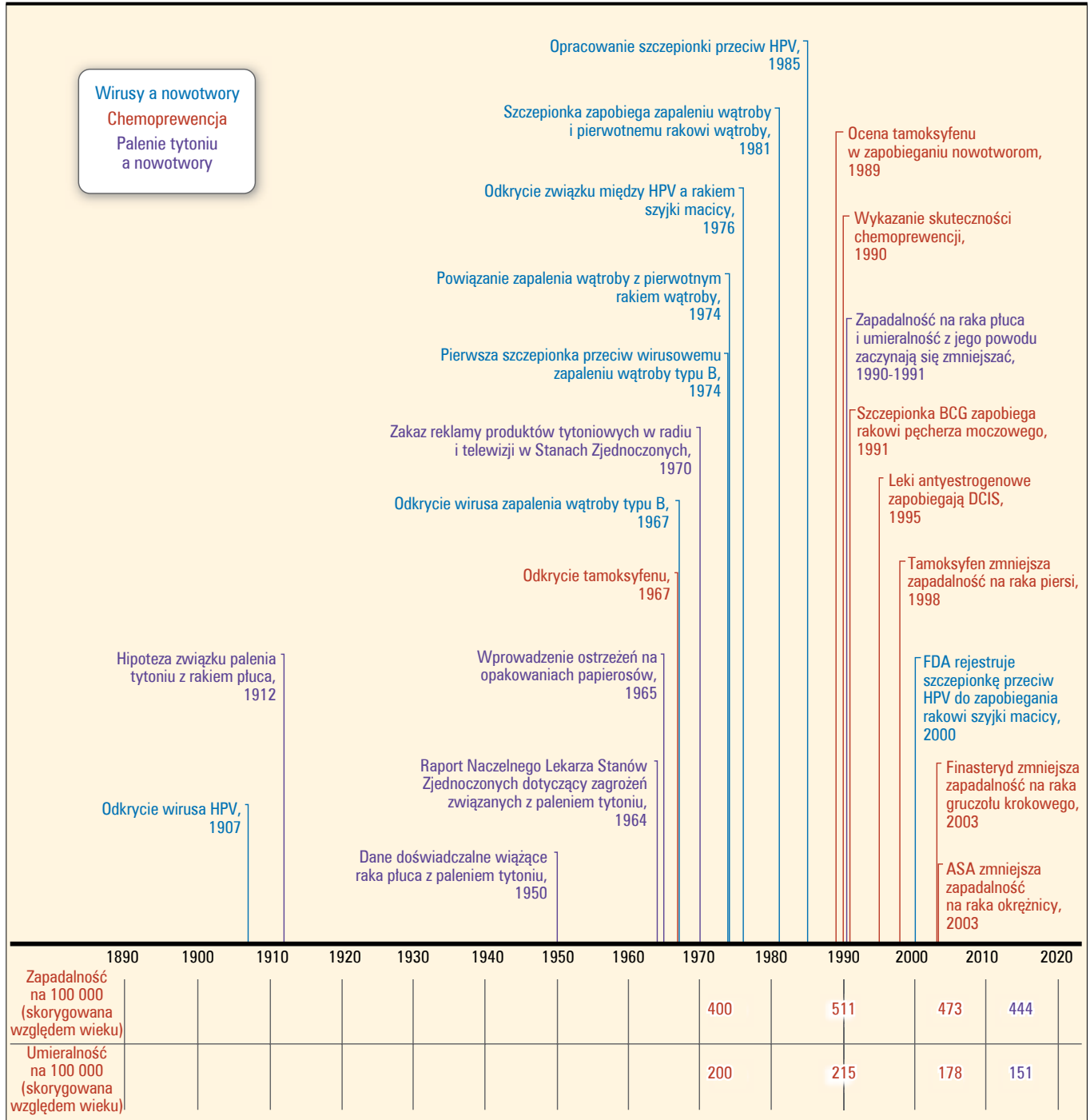
Pierwszym narzędziem, które można było zastosować w leczeniu chorych na nowotwory, była chirurgia. W 1809 r. Ephraim McDowell usunął guz jajnika bez zastosowania znieczulenia. Była to pierwsza w Stanach Zjednoczonych operacja w obrębie jamy brzusznej,

RYCINA 1



**Oś czasowa ilustrująca przełomowe wydarzenia w leczeniu chorych na nowotwory.**  
 CML – przewlekła białaczka szpikowa.

RYCINA 2



**Oś czasowa ilustrująca przełomowe wydarzenia w zapobieganiu rozwojowi nowotworów.**

BCG – Bacillus Calmette-Guérin, DCIS – rak przewodowy piersi *in situ*, FDA – Food and Drug Administration, HPV – wirus brodawczaka ludzkiego, ASA – kwas acetylosalicylowy.

dowodząca przy tym, że guzy nowotworowe można skutecznie usunąć chirurgicznie. Pierwsze publiczne zastosowanie znieczulenia, opisane w 1846 r. w *New England Journal of Medicine* przez Johna Collinsa Warrena,<sup>11</sup> a także wprowadzenie antyseptyki przez Josepha Listera w 1867 r.<sup>12</sup> utorowały drogę do wielu pionierskich operacji w leczeniu chorych na nowotwory, przeprowadzonych w XIX w. oraz na początku XX w. Ci nowatorscy chirurdzy wykazali, że każdy narząd, w którym rozwinął się nowotwór, można leczyć operacyjnie.<sup>13</sup>

Największy wpływ na chirurgiczne leczenie chorych na nowotwory wywarło wprowadzenie w 1894 r. przez Williama Halsteda<sup>14</sup> radykalnej mastektomii do leczenia chorych na raka piersi. Halsted oparł swoje podejście na przypuszczeniu, że rak piersi rozprzestrzenia się odśrodkowo od guza pierwotnego do przylegających struktur. Zalecił zatem wycięcie w jednym bloku wszystkich otaczających tkanek w celu usunięcia wszystkich komórek nowotworowych, nawet głowy kości ramiennej, jeżeli była ona zajęta przez proces chorobowy. Wycięcie w jednym bloku stało się synonimem chirurgicznego leczenia chorych na nowotwory i zaczęto je wykorzystywać podczas usuwania wszystkich innych nowotworów, choć za słusznością takiego postępowania przemawiało bardzo niewiele danych. Minęły 74 lata, zanim wykonywanie radykalnej mastektomii i wycięcia w jednym bloku zakwestionował inny chirurg, dr Bernard Fisher. Na podstawie wyników badań doświadczalnych nad nowotworami u gryzoni wysunął przypuszczenie, że rak piersi wcześniej uzyskuje dostęp do krwioobiegu oraz układu chłonnego. Zgodnie z hipotezą Fishera zajęcie węzłów chłonnych było więc po prostu wskaźnikiem uogólnienia choroby. Radykalna mastektomia była zatem postępowaniem zbyt dużym lub zbyt małym: zbyt dużym u chorych z niewielkimi guzami, zbyt małym zaś u chorych, u których nowotwór był rozległy i zdołał już utworzyć przerzuty. W serii badań klinicznych przeprowadzonych w ramach projektu nazywanego obecnie National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), kierowanego przez Fishera, wykazano jednoznacznie, że radykalne wycięcie tkanek w jednym bloku nie przynosi więcej korzyści niż usunięcie samej masy guza, jeżeli operacja zostaje uzupełniona chemioterapią, radioterapią lub oboma tymi metodami. Fisher wykazał również, że mniej radykalne leczenie chirurgiczne w połączeniu z chemioterapią lub radioterapią pozwala osiągnąć ten sam cel, ale w warunkach znacznie mniejszej chorobowości. Te badania<sup>15-25</sup> zrewolucjonizowały leczenie chorych na raka piersi. Od tamtego czasu większość innych zabiegów chirurgicznych dostosowano do dostępności innych metod leczenia, a operacje onkologiczne stały się zarówno skuteczniejsze, jak i związane z mniejszą chorobowością. W pierwszej połowie XX w.

leczenie chirurgiczne było jednak jedynym dostępnym sposobem leczenia, a samo usunięcie guza umożliwiało wyleczenie zaledwie niewielu chorych.

Era radioterapii rozpoczęła się w 1895 r., kiedy Roentgen doniósł o odkryciu przez siebie promieniowania X,<sup>26</sup> a rozwój tej metody leczenia uległ przyspieszeniu wraz z odkryciem radu przez Pierre'a Curie i Marię Skłodowską-Curie.<sup>27</sup> W 1928 r. wykazano, że chorych na raki narządów głowy i szyi można wyleczyć frakcjonowanym napromienianiem, co stanowiło kamień milowy w rozwoju tej dziedziny.<sup>28</sup> Współczesna radioterapia narodziła się w 1950 r. z wprowadzeniem teleterapii kobaltu. Od tamtej pory, m.in. dzięki osiągnięciom w zakresie komputerowych technik obliczeniowych, do dalszego rozwoju tej dziedziny przyczynił się postęp technologiczny, który umożliwił radioterapeutom dokładne aplikowanie energii wiązki bezpośrednio do guza z oszczędzeniem prawidłowych tkanek znajdujących się na drodze wiązki promieniowania. Podobnie jak chirurgia, radioterapia stała się skuteczniejsza, a jednocześnie powoduje mniejszą chorobowość i może być stosowana w połączeniu z innymi metodami.

W latach 50. XX w. stało się już jasne, że niezależnie od doszczętności resekcji i skuteczności radioterapii, w tym podanej dawki promieniowania, odsetek wyleczeń po zastosowaniu leczenia chirurgicznego, radioterapii lub obu tych metod osiągnął pewien maksymalny poziom. Metodami tymi, stosowanymi oddzielnie lub łącznie, można było wyleczyć zaledwie około 33% wszystkich chorych na nowotwory.

Pierwsze zorganizowane wysiłki w celu opracowania środków chemicznych umożliwiających wyleczenie chorych na nowotwory podjął na przełomie XIX i XX w. Paul Ehrlich, który zaproponował też sam termin chemioterapia. Po opracowaniu na początku XX w. modeli zwierzęcych nowotworów, które można było przeszczepiać,<sup>20</sup> pierwszą połowę tego wieku poświęcono na opracowanie systemów przesiewowej oceny, które umożliwiłyby wiarygodne przewidywanie aktywności przeciwnowotworowej u ludzi na podstawie danych uzyskanych w badaniach na gryzoniach. Te starania zakończyły się jednak w znacznej mierze niepowodzeniem. Jednym z problemów była ograniczona zdolność badania nowych leków u ludzi. Dwa wydarzenia napawały optymizmem co do przyszłości leków przeciwnowotworowych: zastosowanie w 1943 r. na uniwersytecie Yale iperytu azotowego (chlormetyny) do leczenia chorych na chłoniaki<sup>30</sup> oraz doniesienie Farbera z 1948 r. świadczące o możliwości wywoływania czasowej remisji białaczki u dzieci dzięki podaniu antagonistów kwasu foliowego.<sup>31</sup> W 1955 r. odkrycia te doprowadziły w Stanach Zjednoczonych do podjęcia ogólnokrajowych wysiłków na rzecz przesiewowego opracowywania i testowania leków przeciwnowotwo-

rowych. Dopiero wtedy w pełni rozpoczęła się era wykorzystywania chemioterapii, choć początkowo metoda ta budziła wiele kontrowersji. Brakowało dowodów analogicznych dla tych, które uzyskano dla leczenia chirurgicznego i radioterapii, potwierdzających możliwość wyleczenia chorego na nowotwór dzięki zastosowaniu tych leków. Ważny postęp w tej dziedzinie nastąpił w połowie lat 60. XX w., gdy jednoznacznie udowodniono możliwość wyleczenia białaczki u dzieci<sup>32</sup> i zaawansowanej ziarnicy złośliwej (choroby Hodgkina) u dorosłych<sup>33,34</sup> za pomocą skojarzonej chemioterapii.

Uzyskanie takich dowodów korzystnie wpłynęło na zastosowanie chemioterapeutyków jako uzupełnienia operacji i radioterapii. Lekarze zaczęli być pozytywnie nastawieni do możliwości stosowania chemioterapii. W połowie lat 70. XX w. opublikowano wyniki dwóch przełomowych badań dotyczące adiuwantowej chemioterapii u chorych na raka piersi: jedno z nich, w którym oceniono pojedynczy lek, przeprowadzono w ramach projektu NSABP, a jego wyniki przedstawili Fisher i wsp. w 1975 r.,<sup>15</sup> drugie natomiast przeprowadzono we Włoszech i oceniano w nim kombinację leków, a wyniki opublikowali w 1976 r. Bonadonna i wsp.<sup>35</sup> Był to schemat leczenia skojarzonego (cyklofosfamidem, metotreksatem i fluorouracylem) opracowany w NCI, ale badanie przeprowadzono w ramach kontraktu z włoskim instytutem onkologicznym w Mediolanie – mimo że w Stanach Zjednoczonych była duża populacja chorych na raka piersi kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego – ponieważ w żadnym z głównych ośrodków w Stanach Zjednoczonych nie chciano badać roli skojarzonej chemioterapii w leczeniu uzupełniającym. Wyniki obu badań były pozytywne i rozpoczął się wyścig. W 1991 r. dzięki dostępności wielu skutecznych chemioterapeutyków i leków hormonalnych, udoskonaleniu narzędzi diagnostycznych umożliwiających wczesne rozpoznanie, a także inteligentnie zaprojektowanym próbom klinicznym umieralność z powodu raka piersi zaczęła się zmniejszać, a tendencja ta utrzymała się również później.<sup>36</sup> Wczesne rozpoznanie i usuwanie guza w połączeniu z leczeniem układowym (ogólnoustrojowym) znacznie zmniejszyło chorobowość związaną z leczeniem raka piersi, poprawiło też wynik kosmetyczny. Takie osiągnięcia umożliwiły realizację statutowego zadania w walce z nowotworami, czyli wspierania badań naukowych w celu zmniejszenia zapadalności na nowotwory oraz związanej z nimi chorobowości i umieralności.

Skuteczność leczenia adiuwantowego chorych na raka piersi wywarła z kolei przyzwalający wpływ na wykorzystywanie leków w pooperacyjnej terapii chorych na inne częste nowotwory, takie jak rak jelita grubego. Dzięki wczesnemu rozpoznawaniu, zapobieganiu oraz leczeniu adiuwantowemu umieralność z powodu raka

jelita grubego zmniejszyła w ciągu ostatnich czterech dekad o 40%.<sup>36</sup>

Inna ważna zmiana podejścia do leczenia chorych na nowotwory nastąpiła w 2006 r., gdy Druker i wsp.<sup>37</sup> wykazali skuteczność leku (imatinibu) działającego na unikatową nieprawidłowość molekularną występującą w przewlekłej białaczce szpikowej. Udowodnili oni, że leczenie ukierunkowane na nieprawidłowości molekularne swoiste dla pewnych nowotworów może przekształcać je w poddające się leczeniu choroby przewlekłe. Od tamtego czasu chemioterapia stała się leczeniem celowanym, a piśmiennictwo w tej dziedzinie zostało zdominowane przez opracowania poświęcone poszukiwaniu leków hamujących swoiste cele molekularne. Ostatnio przyczyniło się to do postępu w leczeniu chorych na niektóre trudne do opanowania nowotwory, takie jak czerniak złośliwy<sup>38</sup> oraz rak płuca.<sup>39</sup>

Do niedawna leczenie chorych na nowotwory opierało się na trzech podstawach: leczeniu chirurgicznym, radioterapii oraz chemioterapii. W ciągu ostatnich 25 lat ważnym elementem składowym leczenia nowotworów stała się też immunoterapia.

Przeciwciała, które opisano po raz pierwszy w latach 80. XIX w., zdominowały badania naukowe w immunologii na prawie 100 lat, ale wywarło to niewielki wpływ na leczenie chorych na nowotwory. W 1975 r. Köhler i Milstein opracowali metody wytwarzania przeciwciał przez fuzję komórek szpiczaka pochodzących z hodowli *in vitro* z prawidłowymi komórkami B immunizowanych myszy.<sup>40</sup> Dostępność wielu przeciwciał wykazujących pojedynczą swoistość doprowadziła do udanego opracowania terapeutycznych przeciwciał wykorzystywanych w terapii nowotworów, począwszy od zarejestrowania w 1997 r. przez amerykańską Food and Drug Administration (FDA) rytuksymabu do leczenia chłoniaków z komórek B.<sup>41</sup> Później dopuszczono do stosowania w praktyce klinicznej wiele innych przeciwciał, z których większość działa przez hamowanie receptorów czynników wzrostowych na powierzchni komórek nowotworowych.

Na początku lat 60. XX w. stało się jasne, że ważną rolę w immunologicznym niszczeniu nowotworów doświadczalnych odgrywa raczej odporność komórkowa, a nie humoralna, chociaż brak możliwości manipulowania komórkami T poza organizmem znacznie utrudniał badania nad immunologią nowotworów. Kluczowym odkryciem, które stało się bodźcem do przeprowadzenia licznych badań dotyczących komórkowej odpowiedzi immunologicznej na nowotwory doświadczalne i występujące u ludzi, było opisanie w 1976 r. czynnika wzrostu komórek T (nazwanego później interleukiną 2).<sup>42</sup> Wykazanie trwałej regresji czerniaka z przerzutami oraz raka nerki u ludzi po podaniu interleukiny 2, które opisano w 1985 r., dostarczyło pierw-



szych jednoznacznych dowodów na to, że manipulacje dotyczące układu immunologicznego mogą wywoływać regresję inwazyjnej choroby przerzutowej.<sup>43</sup> Interleukina 2 została zarejestrowana w 1992 r. do leczenia chorych na raka nerki z przerzutami, a w 1998 r. do leczenia chorych na czerniaka złośliwego z przerzutami. Późniejsze opracowanie leków immunomodulujących, takich jak ipilimumab,<sup>44</sup> rozwój terapii polegających na przenoszeniu komórek (polegających na podawaniu pobranych od chorego, a następnie namnożonych *in vitro* autologicznych limfocytów rozpoznających antygeny nowotworowe – przyp. tłum.)<sup>45,46</sup> oraz zastosowanie zmodyfikowanych genetycznie limfocytów w leczeniu chorych na nowotwory,<sup>47</sup> dostarczyło dodatkowych dowodów zdolności immunoterapii do wywoływania regresji nowotworu. Coraz częstsze wykorzystanie tych metod spowodowało, że obecnie leczenie chorych na nowotwory mocno opiera się już nie na trzech, ale na czterech metodach.

#### ZAPOBIEGANIE NOWOTWOROM

Niezależnie od tego, jak łatwe może stać się leczenie chorych na nowotwory, lepiej byłoby im zapobiegać. Trudno jednak osiągnąć ten cel. Na rycinie 2 przedstawiono trzy godne uwagi drogi prowadzące do odniesienia sukcesu w tej dziedzinie, w tym odkrycie związków między wirusami a nowotworami, metody chemoprewencji, a także rolę palenia tytoniu w występowaniu nowotworów. Jeśli przyczyna nowotworu jest znana, zapobieganie mu polega na modyfikacji ludzkich zachowań. Nikotyna jest jedną z najsilniej uzależniających substancji, a ekspozycja na dym tytoniowy jest zdecydowanie najlepiej znaną i najczęstszą przyczyną nowotworów. Ocenia się, że odpowiada ona za mniej więcej 40% wszystkich zgonów z powodu nowotworów. Już w 1912 r. wyrażono przypuszczenie, że palenie tytoniu może być związane z rakiem płuca,<sup>48</sup> a przekonujące dowody epidemiologiczne uzyskano w latach 50. XX w. Te dane doprowadziły do wydania w 1964 r. raportu Naczelnego Lekarza Stanów Zjednoczonych na temat związku palenia tytoniu z nowotworami,<sup>49</sup> wprowadzenia ostrzeżeń na opakowaniach papierosów w 1965 r. oraz zakazu reklamy produktów tytoniowych w 1970 r. Te oraz inne agresywne, dobrze nagłośnione działania z zakresu zdrowia publicznego, zdecydowanie podejmowane przez American Cancer Society z poparciem NCI, spowodowały stałe ograniczenie palenia tytoniu, a w porównaniu z 1950 r. odsetek osób palących w Stanach Zjednoczonych zmniejszył się dwukrotnie. Ustąpienie szkodliwego wpływu tysięcy karcynogennych substancji chemicznych zawartych w dymie tytoniowym wymagało jednak czasu i zapadalność na raka

płuca wśród mężczyzn zaczęła się zmniejszać dopiero od 1990 r., a umieralność z jego powodu od 1991 r.

Historyczny cel stworzenia szczepionki przeciwnowotworowej został dotychczas zrealizowany tylko w przypadku nowotworów wywoływanych przez zakażenie wirusowe. Nawet jeśli zidentyfikowano wirus będący czynnikiem przyczynowym, czas upływający od tego odkrycia do prewencji był długi. Odkrycie wirusa brodawczaka ludzkiego nastąpiło w 1907 r., powiązano go z rakiem szyjki macicy dopiero w 1976 r.,<sup>50</sup> a szczepionkę zapobiegającą zakażeniom tym wirusem młodych dziewcząt FDA zarejestrowała dopiero w 2000 r. Wirus zapalenia wątroby typu B został odkryty w 1967 r., a w 1974 r. powiązano go z pierwotnym rakiem wątroby. W 1984 r. wykazano, że dzięki szczepieniom przeciw temu wirusowi można zapobiegać zarówno wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, jak i rakowi wątroby.<sup>51</sup> Od tamtej pory szczepienia noworodków przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B stały się rutynowym postępowaniem w niektórych częściach świata. Ponieważ ocenia się, że wirusy przyczyniają się w jakiś sposób do występowania 20% wszystkich nowotworów, dalszy rozwój szczepionek budzi duże nadzieje.

Skuteczne może się okazać stosowanie środków chemicznych w celu zapobiegania nowotworom (chemoprewencja).<sup>52</sup> Antyestrogeny mogą zapobiegać rakowi przewodowemu piersi *in situ* i zmniejszać zapadalność na raka piersi, finasteryd – rakowi gruczołu krokowego, a znany i stosowany od dawna kwas acetylosalicylowy – rakowi jelita grubego. Takie podejście nie jest jednak powszechnie wykorzystywane, ponieważ w celu zapobiegania niektórym nowotworom dużo osób zdrowych musiałoby być narażonych na działanie potencjalnie toksycznych substancji.

#### CZAS PRZEŻYCIA OBECNIE I W PRZYSZŁOŚCI

W tabeli przedstawiono zmiany względnego przeżycia chorych na nowotwory, które następowały w miarę osiągnięć nauki, a na rycinach 1 i 2 zmiany zapadalności na nowotwory oraz umieralności z ich powodu, odnosząc również, kiedy umieralność z powodu określonych nowotworów zaczęła się zmniejszać. Wkrótce po opracowaniu skutecznego leczenia w latach 70. XX w. nastąpiło znaczne zmniejszenie umieralności z powodu białaczek wśród dzieci oraz ziarnicy złośliwej. Częstość występowania tych chorób była jednak zbyt mała, aby mogła wpłynąć na łączną umieralność z powodu nowotworów. Zaczęła się ona zmniejszać wkrótce po wprowadzeniu metod umożliwiających udoskonalenie wczesnej rozpoznawalności, środków zapobiegawczych oraz skutecznego adiuwantowego leczenia chorych na

często występujące nowotwory, takie jak rak piersi i rak okrężnicy. Łączne 5-letnie przeżycie względne chorych na wszystkie nowotwory, które pod koniec lat 60., tuż przed przyjęciem ustawy National Cancer Act, wynosiło 38%, wzrosło obecnie do 68%. Prosta liniowa ekstrapolacja dotychczasowej tendencji pozwala przewidywać, że do 2015 r. to przeżycie zwiększy się do 80%.<sup>53,54</sup> W Stanach Zjednoczonych łączna umieralność z powodu nowotworów zaczęła wykazywać tendencję spadkową w 1990 r. i od tamtej pory zmniejszyła się o 24%.<sup>53,54</sup> Ekstrapolacja tej tendencji do 2015 r. wskazuje, że do tego czasu łączne bezwzględne zmniejszenie umieralności z powodu nowotworów wyniesie mniej więcej 38 punktów procentowych.

Przewidywania te są jednak niemal na pewno zaniżone, ponieważ opierają się na założeniu, że od dziś do 2015 r. w leczeniu chorych na nowotwory nie nastąpi zbyt wiele zmian. Większość obecnej tendencji spadkowej wynika z powszechnego wprowadzenia starych technologii rozpoznawania, prewencji i leczenia, do czego przyczyniły się fundusze przeznaczone na walkę z nowotworami. Jednak największe zyski z tej inwestycji – wykorzystanie w praktyce klinicznej owoców niezwyklej rewolucji molekularnej zainicjowanej przez National Cancer Act – dopiero nadejdą i nie można ich zmierzyć, opierając się na obecnych statystykach.

## PRZYSZŁOŚĆ

Zsekwencjonowanie ludzkiego genomu w 2000 r. wywarło ogromny wpływ na całą medycynę. Koszt sekwencjonowania przypomina prawo Moore'a, ponieważ zmniejsza się on co dwa lata o połowę. Nietrudno przewidywać czas, w którym genom konkretnego

człowieka będzie można zsekwencjonować za zaledwie 100 dolarów, co sprawi, że badania genetyczne wkroczą do sfery rutynowych badań laboratoryjnych. Pojawiły się już pierwsze firmy, których celem jest takie właśnie działanie.

Głębokie sekwencjonowanie drugiej i trzeciej generacji ujawnia złożoność mechanizmów rządzących nowotworami i bez wątpienia ujawni sieci powiązań, których na razie nawet sobie nie wyobrażamy. Nie ulega jednak wątpliwości, że stajemy w obliczu przyszłości, w której u chorych na nowotwory lub osób należących do grup zwiększonego ryzyka zachorowania na nie genom będzie rutynowo sekwencjonowany, by porównać tkanki poprzedzające rozwój nowotworu z tkankami złośliwymi. Wykryte nieprawidłowości staną się celami dość prostych metod farmakoterapii, a jeżeli skutki tych działań będą podobne do obserwowanych w ostatnich latach następstw leczenia celowanego, w przyszłości zdolność zapobiegania rozwojowi nowotworów lub leczenia dotkniętych nimi chorych będzie imponująca. Ekonomiczne i społeczne skutki przekształcenia choroby nowotworowej w chorobę dającą się wyleczyć lub przewlekłą będą zarówno zadawać, jak i stwarzać nowe wyzwania. Niniejszy przegląd 200 lat badań nad nowotworami potwierdza słuszność zachowania cierpliwości i inwestowania w badania naukowe.

Formularze dotyczące konfliktu interesów dostarczone przez autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2012;366:2207-2214. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## PIŚMIENICTWO

1. Virchow R. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1863.
2. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889;1:571-3.
3. Rous P. A transmissible avian neoplasm (sarcoma of the common fowl). *J Exp Med* 1910;12:696-705.
4. Boveri T. Zur Frage der Entwicklung maligner Tumoren. Jena, Germany: Gustav Fischer-Verlag, 1914.
5. Avery OT, Macleod CM, McCarty M. Studies of the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *J Exp Med* 1944;79:137-58.
6. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids: structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;171:737-8.
7. Nirenberg MW, Matthaei JH. The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1961;47:1588-602.
8. Temin HM, Mizutani S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of rous sarcoma virus. *Nature* 1970;226:1211-3. [Erratum, *Nature* 1970;227:102].
9. Baltimore D. RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature* 1970;226:1209-11.
10. Smith HO, Wilcox KW. A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. I. Purification and general properties. *J Mol Biol* 1970;51:379-91.
11. Warren JC. Inhalation of ethereal vapor for the prevention of pain in surgical operations. *Boston Med Surg J* 1846;35:375-9.
12. Lister J. On the antiseptic principle in the practice of surgery. *Br Med J* 1867;2:246-8.
13. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935;102:763-79.
14. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894;20:497-555.
15. Fisher B, Carbone B, Economou SG, et al. L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. *N Engl J Med* 1975;292:110-22.



16. Fisher B, Redmond C, Brown A. Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and tamoxifen. *N Engl J Med* 1981;305:1-6.
17. Fisher B, Bauer M, Margolese R. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665-73.
18. Fisher B, Redmond C, Fisher ER. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674-81.
19. Fisher B, Redmond C, Dimitrov NV, et al. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. *N Engl J Med* 1989;320:473-8.
20. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-84.
21. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-8. [Erratum, *N Engl J Med* 1994;330:1467].
22. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1581-6.
23. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham L, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
24. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
25. Fisher B, Anderson SJ. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1051-2.
26. Roentgen K. On a new kind of rays. Stanton A, trans. *Nature* 1896;53:274.
27. Curie P, Curie M, Bémont G. On a new, strongly radioactive substance contained in pitchblende. *CR (East Lansing, Mich)* 1898;127:1215-7.
28. Coutard H. Roentgen therapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx, and larynx from 1920 to 1926. *AJR Am J Roentgenol* 1932;28:313-31.
29. Clowes GHA, Baeslack FW. Further evidence of immunity against cancer in mice after spontaneous recovery: sixth annual report. Albany: New York State Cancer Laboratory, 1904-5.
30. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, et al. Nitrogen mustard therapy: use of methyl-bis(beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 1946;105:475-6.
31. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF Jr, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:787-93.
32. Frei E III, Karon M, Levin RH, et al. The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. *Blood* 1965;26:642-56.
33. DeVita VT, Moxley JH, Brace K, Frei E III. Intensive combination chemotherapy and X-irradiation in the treatment of Hodgkin's disease. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1965;6:15.
34. DeVita VT Jr, Serpik AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73:881-95.
35. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-10.
36. Brawley O. A strategic approach to the control of cancer. National Press Foundation ([http://nationalpress.org/images/uploads/programs/10cancer\\_brawley.ppt](http://nationalpress.org/images/uploads/programs/10cancer_brawley.ppt)).
37. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.
38. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
39. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703. [Erratum, *N Engl J Med* 2011;364:588.]
40. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.
41. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:2188-95.
42. Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo RG. Selective *in vitro* growth of T lymphocytes from normal bone marrows. *Science* 1976;193:1007-8.
43. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985;313:1485-92.
44. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23. [Erratum, *N Engl J Med* 2010;363:1290].
45. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma: preliminary report. *N Engl J Med* 1988;319:1676-80.
46. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002;298:850-4.
47. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006;314:126-9.
48. Adler L. Primary malignant growth of the lungs and bronchi. London: Longmans-Green, 1912.
49. Smoking and health: report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington, DC: Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, 1964. (Publication no. (PHS) 1103).
50. zur Hausen H. *Condylomata acuminata* and human genital cancer. *Cancer Res* 1976;36:794.
51. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin: double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984;1:921-6.
52. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, Karp DD. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990;323:795-801.
53. Byers TE. Trends in cancer mortality. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinho RA, Weinberg RA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practices of oncology*. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011:261-8.
54. Byers T, Barrera E, Fontham ET, et al. A midpoint assessment of the American Cancer Society challenge goal to halve the U.S. cancer mortality rates between the years 1990 and 2015. *Cancer* 2006;107:396-405.

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.  
Maciej Krzakowski  
Klinika Nowotworów Płuca  
i Klatki Piersiowej,  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Warszawa

W dwusetną rocznicę powstania czasopisma *New England Journal of Medicine* przygotowano artykuł redakcyjny, którego autorami są Vincent DeVita i Steven Rosenberg. Obaj autorzy są bez wątpienia gigantami onkologii. Większość onkologów na świecie uczyła się i nadal sięga po podstawowy podręcznik *Cancer: Principles and Practices of Oncology*, którego współredaktorami są obaj autorzy jubileuszowego artykułu. Wszyscy znamy również publikacje wyników badań nad immunologicznymi uwarunkowaniami nowotworów i możliwościami wykorzystania substancji modulujących mechanizmy odporności w leczeniu kilku ważnych chorób rozrostowych, których inspiratorem i realizatorem był Steven Rosenberg. Zadanie przygotowania jubileuszowego artykułu zostało bezsprzecznie powierzone osobom o wielkim doświadczeniu praktycznym i zasługach dla rozwoju wiedzy na temat nowotworów złośliwych.

Lektura omawianego artykułu pobudzi do wielu refleksji, a wnioski będą zapewne zróżnicowane w zależności od perspektyw czytelników. Autorzy skupili się na kilku obszarach o kluczowym znaczeniu dla ewolucji możliwości walki z nowotworami – odkryciach w dziedzinie nauk podstawowych, wprowadzaniu nowych metod rozpoznawania i leczenia oraz rozwijaniu możliwości zapobiegania powstawaniu i progresji nowotworów. Wśród cytowanych osiągnięć wymienili m.in. wyniki pionierskich badań nad komórkowymi mechanizmami powstawania nowotworów, identyfikację budowy kwasu deoksyrybonukleinowego, potwierdzenie roli substancji rakotwórczych dymu tytoniowego oraz niektórych wirusów w onkogenezie, udokumentowanie zależności między zaburzeniami genetycznymi a powstawaniem wielu nowotworów, ustalenie sekwencji ludzkiego genomu, udowodnienie wartości nowego podejścia do leczenia kilku nowotworów w postaci wykazania skuteczności uzupełniającej chemioterapii lub hormonoterapii pooperacyjnej oraz wprowadzenie wielu nowych leków ukierunkowanych na cele molekularne.

Wszystkie trzy wymienione przez autorów obszary działań (odkrycia w zakresie nauk podstawowych, ewolucja możliwości rozpoznawania i leczenia oraz profilaktyka pierwotna i wtórna) uzupełniają się i w różnym stopniu

dla poszczególnych nowotworów wpływają na zwiększenie możliwości opanowania zagrożenia populacyjnego. W Stanach Zjednoczonych prawidłowe i systematyczne działania na wymienionych wyżej obszarach przyniosły ogromny postęp pod względem możliwości wyleczenia lub znaczącego wydłużenia życia chorych na nowotwory. W końcu lat 60. ubiegłego stulecia wskaźnik pięcioletniego przeżycia ogółem wyniósł 38% (poziom uzyskiwany w naszym kraju na początku drugiej dekady XXI w.), a w ciągu około następných 40 lat wzrósł do 68%.

Istnieje jeszcze jeden czynnik o ogromnym znaczeniu w zmaganiach z zagrożeniem ludzkości nowotworami złośliwymi – poprawy wyników należy szukać w stworzeniu kompleksowego i racjonalnego systemu funkcjonowania działalności naukowej i klinicznej w onkologii. Autorzy artykułu kilkakrotnie podkreślają znaczenie ustanowienia przez Kongres Stanów Zjednoczonych i podpisania przez prezydenta Richarda Nixona w grudniu 1971 r. dokumentu National Cancer Act, który określał ustawowo zasady działania Narodowego Instytutu Nowotworów (National Cancer Institute) i był pierwszą zorientowaną na określoną grupę chorób rządową agencją w ramach systemu Narodowych Instytutów Zdrowia (National Institutes of Health).

Cytowane wcześniej osiągnięcia w zakresie zwalczania zagrożenia nowotworami w Stanach Zjednoczonych i zestawienie wyników wieloletnich działań koordynowanych przez National Cancer Institute z polską rzeczywistością skłania do wyciągnięcia kilku wniosków. Działania w zakresie onkologii w Polsce wymagają integracji i koordynacji, ponieważ obecnie system jest rozproszony. System powinien zostać oparty na rzeczywistej współpracy specjalistycznych ośrodków onkologicznych, która powinna być koordynowana przez Narodowy Instytut Nowotworów. Jego zadania powinny obejmować określenie rzeczywistych potrzeb i możliwości pod względem walki z nowotworami, racjonalne wprowadzanie nowoczesnych metod rozpoznawania i leczenia, upowszechnianie działań prozdrowotnych i profilaktycznych, nadzorowanie prawidłowości kształcenia specjalistycznego, monitorowanie jakości i wyników postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ramach sieci ośrodków specjalistycznych oraz koordynowanie i monitorowanie działalności naukowo-badawczej. Wymienione działania są zgodne z zaleceniami Parlamentu Europejskiego, które są niezbędne dla poprawy sytuacji w onkologii i zostały przedstawione w 2007 r. Mówią o konieczności dostosowania działań do najnowszych osiągnięć naukowych, wprowadzania oraz rozwijania nowoczesnych metod diagnostyczno-terapeutycznych, prowadzenia badań naukowych i upowszechniania szeroko pojętej wiedzy na temat nowotworów w społeczeństwie i wszystkich podmiotach opieki zdrowotnej. Obawiam

się, że bez uwzględnienia powyższych wytycznych i wprowadzenia nowych zasad systemowego funkcjonowania opieki onkologicznej Polska będzie nadal zajmowała jedno z dalszych miejsc w rankingu wyników leczenia chorych na nowotwory.

Z nadzieją na poprawę sytuacji życzę wszystkim ciekawej lektury jubileuszowego artykułu opublikowanego na łamach *New England Journal of Medicine*.