

## V ŽIO ETIOLOGIJA

1. *V žio esm.* — V žys yra cel s liga, kuri cel ms dalinantis yra perduodama cel s palikuonims. Liga pasižymi autonomišku ir nenormaliu celi tvarkymusi normalaus audinio, sud to iš normali ir tam audiniui b ding celi , aplinkoje. V žio cel s pasižymi morfologine disorientacija, agresiniu augimu, normalaus audinio invazija ir galutinu normaliosios aplinkos suardymu. Tai yra Shimkino duotas v žio apib dinimas <sup>1</sup>.

Yra b dinga, kad nors ir tik viena cel yra reikalinga persodinti, norint sukelti experimentin navik , kaip Furth ir Kahn <sup>2</sup> yra rod savo bandymuose su leukemijos skiepijimu pel ms, bet spontaninio v žio pirminis atsiradimas dažniausiai yra multifokalinis. Tiriant tolimas sritis storosios žarnos, kurioje rastas pirminis navikas, pavyksta matyti mikroskopini prekancerini ir kancerini , akimi dar nematom , židini daugelyje taip vadinamo sveiko audinio pi vi . Earle <sup>3</sup> yra pavyk išauginti sarkom persodinus tik vien fibroblast , bet ir jis pripaž sta, kad spontaninis v žys turi multifokalin pradži . Dažnai tas, kas yra vadinama metastazu, gali b ti vien pav luotas pirminio židinio multifokalinis sklidimas.

Nenormali j celi bazin s savyb s yra: anaplazija ir autonominis augimas, dauginimosi keliu iššaukiantis piktybinio naviko augim . Anaplazija yra nukrypimas nuo organizuotumo ir pametimas normaliai funkcijos. Pagrindinis daugumos neoplazm aktyvumas yra parazitini autopropagacija, taip kaip egoistinis antisocialumas žmoni tarpe. Nukrypimas nuo normalaus augimo, skaitant ir embrionin augim , gali b ti surištas arba su nauj savybi gijimu, arba su normalios cel s kontrolini mechanizm nustojimu.

<sup>1</sup> Shimkin, M. B., *On the Etiology of Cancer*, žr. *Journal of Chronic Diseases*, VIII (1958), 38-57 psl.

<sup>2</sup> Furth, J., and Kahn, M. C., *The Transmission of Leukemia of Mice With a single Cell*, žr. *American Journal of Cancer*, XXXI (1937), 276-282 psl.

<sup>3</sup> Earle, W. R., *Production of Malignancy in Vitro*, žr. *Journal of the National Cancer Institute*.

Navik palaipsninis vystymasis, einant per pereinamias stadijas, yra stipriai rodytas, tiek eksperimentiniuose gyvuliuose, tiek spontaniniuose žmonių navikuose. Jis ateiname prie prekancerinio stovio su vokos. Berenblum<sup>4</sup> ved pereinamias stadijas su vokos karcinogenezę ir rod kokarcinogenezę su buvim eksperimentuodamas su odos v žiu. Žmogaus gimdos kaklelio carcinoma in situ, pereinanti invazin form , duoda pavyzd tokios pat gradualin s nauj savybi gijimo eigos. Naviko ištisinis augimas rodo tendencij keisti savo charakteristik pagal aplinkos s lyg veikim . Implantuotos naviko cel s greitai laiku randamos jau tolimese nuo originalin s implantacijos srityse, ta iau ne visos jos pradeda augti tuo pa iu metu ir tuo pa iu spartumu. Engell rado intriguojant reiškin — v žio celes laisvai cirkuliuojanias kraujuje ir ne visada naujus židinius tesukelias<sup>5</sup>.

Daugelis faktori gali paveikti normalios cel s degeneracij navikin cel ir navikin augim , daugelis faktori v l nulemia navikin s cel s galutin likim organizme. Stebint heterozyginius navik transplantus, galime ryškiai sitikinti, kad tumoro cel s išlikimas ar sklidimas gali priklausyti ir nuo imunini faktori .

B. Wahren praneš prieš por m nesiu<sup>6</sup>, kad jo darbai Karolinska Institute Stokholme parod , kad Gross viruso sukelta limfoma tur jo specifinius antigeninius savumus; tumoro audinio ekstraktas buvo imunologiniai stipresnis, negu sukelianio viruso homogenatas; Gross tumoro ir polyomos antigenai buvo imunologiškai visai nepanaš s. Tas rodo, kad tumoras turi imunologin veikim , bet jis, tur b t, remiasi nežinomu cheminiu faktoriumi daugiau negu pa iu tumor sukelianiu virusu. Gal b t, kad virusas yra to karcinogeninio chemikalo ar citotoksino gamintojas.

J. B. Graham iš Roswell Park Memorial Hospital, Buffalo, N. Y., nesenai rod , kad v žiu sergan i žmoni plazmoje yra faktorius, kuris sukelia tolerancij transplant ir navikini sklidim išsilaikymui ir priaugimui<sup>7</sup>.

Dar kalbant apie skirtum tarp normali j ir navikini celi , reikia priminti tok aspekt : hepatomos audinys daug grei iau skaldo glutamin ir asparagin , negu normalaus kepen audinio ekstraktas. Pagreitinta baltym sintez gali b ti išaiškinta proteolitini mechanizm sunykimu ar sumaž jimu.

<sup>4</sup> Berenblum, I., *Carcinogenesis and Tumor Pathogenesis*, žr. *Advances in Cancer Research*, II (1954), 129-176 psl.

<sup>5</sup> Engell, H. C., *Cancer Cells in the Circulating Blood*, žr. *Acta Chirurgica Scandinavica*, suppl., 201 (1955), 1-70 psl.

<sup>6</sup> Wahren, B., *Cancer Research*, XXIV (1964), 906 psl.

<sup>7</sup> J. B. Graham, *Surgery, Gynecology, Obstetrics*, 118 (1964), 1217 psl.

Pla iai yra priimta tik ti, kad v žio cel gali pereiti regre-  
sij , nustoti dominavimo, ir nykti arba prisitaikinti prie aplinkos  
audini . Yra steb jim spontaninio navik nykimo, be išorin s  
intervencijos. P. C. Vincent ir bendradarbiai iš Royal North Shore  
Hospital, Sidney, Australija <sup>8</sup>, praneš prieš keturias savaites, kad  
jiems pavyko cheminiai, naudojant 1 % hypochlorito skiedini drau-  
ge su Ehrlicho ascito tumoru švirkš iamu peli peritoneum ,  
pristabdyti to naviko augim ir žymiai peli gyvenim prat sti.  
Tie ir kiti steb jimai rodo, kad ne tik normali cel gali b ti sti-  
muliuojama kancerin augim , bet kad tas procesas gali eiti ir  
atvirkš ia kryptimi, kad navikin cel gali sunormal ti. Zilber <sup>9</sup>  
sugestijonuoja, kad navikin cel gali tur ti specifinius antigenus,  
kurie gali b ti stabdomi ar skatinami, ir tuo nulemia naviko au-  
gim .

2. *Paveld jimo rol* . — V žio pasiskirstymas ir statistinis daž-  
numas yra skirtingas vaičiuose kraštuose. Japonija, Islandija ir  
Skandinavija turi daug skrandžio v žio atsitikim . Piet ir Vakar  
Afrika rodo daug kepen v žio, bet jo yra maža Izraelyje. Kini-  
joje ir Indijos bei Malaysios dalyse randama daug nosiarykl s  
v žio. Egiptas ir aplinkiniai kraštai turi daug p sl s v žio. Žydai,  
vienodai Izraelyje ir kituose kraštuose, retai serga gimdos kaklelio  
v žiu. Negrai retai serga odos v žiu. Japonijoje ir Kinijoje yra  
palyginamai mažai prostatos karcinom . Ar tai yra speciali  
papro i ir gyvenimo s lyg pas ka, ar tai yra genetini faktori  
ir paveld jimo taka, yra sunku pasakyti.

V žys yra nevienodai priimtus ir vaičiams eksperimentiniams  
gyvuliams. Jo daugiau pasitaiko tam tikruose gyvuli gimini  
konglomeratuose. Genetini faktori analiz yra s kmingiausia ste-  
bint eksperimentini gyvuli hybridizacij su homozygotiniais gy-  
vuliais, ypatingai su pel mis. Plau i eksperimentiniai tumorai pe-  
l se rodo tikr genetin palinkim . Daugelis prekancerini navik ,  
*xeroderma pigmentosum*, retinos neuroblastoma, stor j žarn poly-  
poz ir keletas kit navik r ši rodo stipr šeimynin palinkim .  
Daug kas sp ja, kad šitie paveld jimo reiškiniai yra tiesioginiai  
surišti su genais. Daug autori sutinka, kad preegzistuojantieji  
« v žio genai » tik laukia reikiamos priedin s stimuliacijos tikram  
v žio augimui ir degeneracijai prasid ti. Phenotipin DNA esanti  
palanki ar nepalanki t degeneracij palaikyti. E. C. Covington ir

<sup>8</sup> P. C. Vincent, *Cancer*, XVII (1964), 977 psl.

<sup>9</sup> Zilber, L. A., *Studies on Tumor Antigens*, žr. *Journal of the Na-  
tional Cancer Institute*, XVIII (1957), 341-358 psl.

A. A. Bulis rado liežuvio karcinom vienu metu pas du identinius dvynius!<sup>10</sup>. *Sic!*

3. *Kitimo etapai.* — Berenblum<sup>11</sup> ir bendradarbiai rod , kad kancerogeninis procesas susideda bent iš dviej etap . Pirmasis etapas prasideda po susid rimo su karcinogenu. Antrasis etapas, vadinamas skatinimo etapu, kada karcinogenin degeneracija arba paspartinama arba sul tinama d l genetini arba aplinkos veikimo faktori . Gali b ti ir atvirkš iai, kad genetinis ar kitoks palinkimas jau yra, o stimulus yra tik antriniai reikalingas v žinei degeneracijai prasid ti. Arba, pavyzdžiui, v ž palinkusiuose plaučiuose cigaret gali patiekti ir karcinogen ir nespecifini, degeneracij skatinant erzinimo faktori . Lieberman iš Stanford University, Palo Alto, California<sup>12</sup>, rod eksperimentais, kad tokie faktoriai, kaip iradiacija arba panaudojimas uretano labai paskatina virusin leukemijos genez . Daug autori nurodo, kad toji pirmoji stadija ar palinkimas karcinogenezei, kaip tik randasi celi chromosomuose (v l genetin teorija). Taip raš Nowell ir Hungerford<sup>13 14</sup>, o taip pat Baikie<sup>14</sup>. J. Mc. Mahon, remdamasis savo darbais National Cancer Institute, išveda, kad pirmasis karcinogenez s etapas gali vykti prieš gimim ir tik tada b ti paveld tas. Jis duoda statistin medžiaga, kad 40% daugiau v žio buvo rasta pas vaikus t motin , kurios prieš pastojim tur jo dideles radiacijos dozes, negu pas vaikus iš sveik motin .

4. *Karcinogen veikla.* — Policikliniai hidrokarbonai yra vieni iš plaiausiai naudojam chemikal eksperimentiniam v žiui iššaukti. Kai kurie hormonai turi arba karcinogenin arba stabdan i funkcij , bet j taka navik likim yra neabejotina. Azo dažai iššaukia ne tik eksperimentin v ž , bet dažnai iššaukia, ypa p sl s, v ž darbininkuose, kurie nuolat su jais susiduria. Rentgeno ir ultravioletin radiacija mažose doz se skatina, o milžiniškose, naikina v žio augim . Netgi parazitai, kaip *Schizostoma hematobium* surišta su dažnesni v žio radimu ja užkr st žmoni tarpe (Egiptas). *Cysticercus crassicolis* iššaukia eksperimentin v ž

<sup>10</sup> Covington, E. E. and A. A. Bulis, *American Journal of Roentgenology*, 92 (1964), 213 psl.

<sup>11</sup> Berenblum, I., *Carcinogenesis and tumor pathogenesis*, žr. *Advances in Cancer Research*, II (1954), 129-176 psl.

<sup>12</sup> Lieberman, M., *Science*, 130 (1959) 387-388 psl.

<sup>13</sup> C. Nowell and D. A. Hungerford, *Science*, 132 (1960), 1497 psl.

<sup>14</sup> Baikie et alii, *Genetic mechanisms in human disease*, Springfield, 1961, 229-239 psl.

žiurki kepenyse. Buechley<sup>15</sup> kelia klausim arseniko karcinogeninio veikimo; tabakas b davo purškiamas arseniniais preparatais. Roe ir Glendenning<sup>16</sup> ir E. D. Palmes<sup>17</sup> naudojo beta-propiolakton sukelti eksperimentines papillomas. Ribelin, C. B. Schaffer ir G. J. Levinskas nesenai raš apie v žio žiurk se suk lim 2-cyano-4-aminostilbeno doz mis<sup>18</sup>. P. B. S. Fowler ir W. G. Owen raportuoja iš Liverpulio, kad jie rado keliolika<sup>19</sup> atsitikim pleuros mezotelijomos, su asbesto inkluzijos k nais, pas asbesto pramon s darbininkus. Garcia<sup>20</sup> tar nespecifin viruso karcinogenin veikim , rad s tipin leukemoidin reakcij pas berniuk , apkr st epide-minio parotito virusu.

5. *Aplinkos taka.* — Hormoninis imbalansas yra aiškiai inkriminuotas karcinogenez je. Tannenbaum<sup>21</sup> rod , kad tumoro išsivystymas pel se gali b ti padidintas ar sumažintas kei iant maist . Pel s, negaunan ios cistino, re iau išvysto leukemij . Riboflavin as didel se doz se apsaugo eksperimentines žiurkes nuo karcinogeninio azo daž veikimo. Gimdos kaklelio v žys randamas dažniau pas seksualiniai aktyvias moteris, o kr ties v žio yra dažniau pas daug kart gimdžiusias moteris. Baltym ir vitamin stoka yra rišama su dažnesni kepen v žio radimu Afrikoje. Burkitt limfoma randama tik pas Afrikos vaikus, bet n ra pas kitur gyvenan ius negrus.

6. *Enzimatin teorija.* — Griffin paskelb toksohormon teorij<sup>22</sup>. Jis rado, kad sumaž jusi kepen katalaz (enzimas) yra surištas su dažnesni v žio radimu. Eksperimentinis preparatas, vadinamas TH 2, numuš a katalaz s aktyvum ir padeda vystytis v žiui. Kiti autoriai aprašo vairi holo-, apo-, ir ko-enzim ir ko-faktori veikl . S. Fitala ir E. Kasinski<sup>23</sup> studijavo adaptaciniu

<sup>15</sup> Buechley, R. W., *American Journal of Public Health*, 53 (1963), 1229 psl.

<sup>16</sup> Roe and Glendenning, *British Journal of Cancer*, X (1956), 357 psl.

<sup>17</sup> Palmes, E. D. et alii, *Journal of American Industr. Hyg. Assoc.*, XXIII (1962), 57 psl.

<sup>18</sup> Ribelin, Levinskas et alii, *Toxicology and Applied Pharmacology*, V (1963), 344 psl.

<sup>19</sup> P. B. S. Fowler et alii, *British Medical Journal*, II (1964), 211 psl.; Owen, W. G., ten pat, 214 psl.

<sup>20</sup> Garcia, R. et alii, *New England Journal of Medicine*, 271 (1964), 251 psl.

<sup>21</sup> Tannenbaum, A., et alii, *Nutrition in Relation to Cancer*, žr. *Adv. Cancer Research*, 1 (1953), 452 in 505 psl.

<sup>22</sup> Griffin et alii, *Henry Ford Symposium on Tumor-Host Interactions*, Little, 1965.

<sup>23</sup> Fitala and Kasinski, *Neoplasma*, X (1963), 159 psl.

enzim veikt karcinogenez je. Tryptofano pirolasa ir DNA buvo stebimi švirkštus karcinogen peli peritoneum . Jie rado, kad enzim funkcijos beveik išnyksta karcinogemi veikimo periode.

7. *Virusai karcinogenez je.* — Virusai yra atskira svarbi karcinogen r šis, gal net svarbiausia. Jau 1911 metais Rous rod , kad celi filtratais galima sukelti navikus vištose. Vienas iš toki navik vadinamas *Rous sarcoma*. Gross <sup>24</sup> rod , kad celi filtratais galima perduoti leukemij . Elektronini mikroskop pagelba yra pavyk pamatyti virusus panašios dalelyt s daugelyje navik , o ypa dažnai poliomoje. Dmochovski ir Grey <sup>25</sup> izoliavo virus iš žmoni leukemijos. Tas darbas yra pakartotas National Institute of Health — Moloney <sup>26</sup>. Eriend <sup>27</sup> yra atlik s daug imunologini viruso rodym . Fasske<sup>28</sup> rado virus žmogaus burnos gleivini s papilomoje. Burkitt limfoma yra laikoma virusine liga. Bet reikia pabr žti : — niekas nerado, kad tiesioginiai ir spontaniškai galima b t užsikr sti v žio virusu. W. H. Murphy iš Univ. of Michigan praneš AMA suvažiavime San Franciske apie vaik leukemijos virusines daleles ir j s kming perskiepijim peles!

8. *Tumoro ir paciento santykis.* — Tumoro augimas paveikia paciento nitrogenin balans ir svoris krinta. Toksin s medžiagos sukelia antrinius simptomus. Organizmas bando su v žiu kovoti, kaip min jome, kalb dami apie imunologinius aspektus. A. J. F. P. Miller, Metcalf ir Osoba <sup>29</sup> rado, kad yra humoralinis thymus liaukos faktorius, kuris galina mažuosius limfocitus kovoti ne tik su infekcija, bet kuris stabdo bet kuri transplant , normali ar v žini , prisi mim . Išpjovus thymus naujagim ms pel ms, jos visai su transplantais nekovoja ir jie lengvai prisiima. V l d jus thymus audinio Milipore filtruose, transplant atmetimo reakcija dvigubai pastipr ja. Tad ia yra vienas imunocheminis kovos su tumoru rodymas.

<sup>24</sup> Gross L., *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, 76 (1951), 27-72 psl., Gross L., *Oncogenic viruses*, New Yorkas, 1961.

<sup>25</sup> Dmochowski and Grey, *Texas Reports on Biology and Medicine*, XV (1957), 256 psl. ; *Cancer Research*, XXII (1962), 21 psl.

<sup>26</sup> Moloney et alii, *Human Leukemia*, žr. *National Institutes of Health*, 1963.

<sup>27</sup> Friend, *Acta Unio. Internat., Contra Cancrum*, XVI (1960), 1171 psl., Sloan-Kettering Inst.

<sup>28</sup> Fasske, et alii, *Klinische Wochenschrift*, 42 (1964), 54 psl.

<sup>29</sup> Miller et alii (Osoba), *Journal of the Experimental Medicine*, 119 (1964), 177 psl.; Z. Danilevi ius, *Journal of American Medical Association*, 188 (1964), 460-461 psl.

*Išvados.* — Mano nuomone, v žio susidaryme esama tam tikr cheminiai-humoralini faktori , kurie normali cel paver ia navikine, pakeisdami jos funkcijas.

Kiekviena cel , normali ir normaliam audinyje besirandanti, gali pavirsti navikine.

Degeneracija gali b ti palaipsnin ir keli faktori nulemiama, iš kuri vieni proces pradeda, o kiti ji arba skatina arba stabdo.

Sunku pripažinti, kad virusas yra vienintel ir tikroji v žio etiologijos j ga, bet tam tikr virus gaminami toksinai gali b ti kancerogeniniai.

Karcinogenin reakcija yra reversibilin , kas duoda vilties atrasti b d karcinogenezei išvengti ar sustabdyti biocheminiu b du.

Yra vilties, kad artimoje ateityje tie klausimai bus galutinai išspr sti. V žio chemoterapija savo kad ir menkais pasisekimais duoda vilties, kad v žys bus galima konservatyviniai, be operacijos, pašalinti.

Ligi to laiko reikia :

sukoncentruoti visas j gas v žio tolimesnius tyrimus, stengtis siekti v žio ankstyviausios diagnoz s ; belaukiant reikia naudoti visas galimas priemones, net radikaliausias, kad kuo daugiau gyvybi išgelb ti ar bent prailginti j gyvenim . Vilties prošvaist s yra nepaprastai didel s !

Dr. Zenonas Danilevičius

*Journal of the American Medical Association*

Vyresnysis Redaktorius

*Chicago, Ill., J. A. V.*

## THE ETIOLOGY OF CANCER

by

Zenonas Danilevičius, M. D.

Senior Editor of the *Journal of the American Medical Association*

### *Summary*

The author gives a compact but complete review of the more important developments in the research on the etiology of cancer. After reviewing the carcinogens and the various aspects of carcinogenesis, as well as evaluating the cell's response to those influences which render it abnormal, the author concludes that a chemical theory of carcinogenesis is probably the most likely. The multifocality of primary malignant growths, the fact that any cell in the body may become a malignant cell, and the enzymatic aspects of carcinogenesis lead to the hypothesis that the cell and its RNA and DNA must be influenced by certain chemical or «humoral» factors, either intrinsic or extrinsic, which disrupt the normal cell metabolism and cause uncontrolled differentiation and growth. Once the «spontaneous» or «intrinsic» factors causing carcinogenesis are known, the malignant behavior of the cell may become reversible. The author believes that should viruses be implicated in the carcinogenesis, they probably do not act directly on the cell metabolism. Rather, they either release carcinogenic chemicals or change the cell's own enzymatic defense structure, thus stimulating the abnormal growth.