

Janina Markowska¹, Maciej Markowski²,
Radosław Mądry¹, Zbigniew Szewierski¹

Received: 10.01.2005

Accepted: 23.02.2005

Published: 31.03.2005

Hypoxia in cervical cancer and response to therapy

Niedotlenienie w raku szyjki macicy a odpowiedź na leczenie

Недостаток кислорода (гипоксия) при раке шейки матки и ответ на лечение

¹ Katedra Onkologii AM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik Kliniki Onkologii AM: prof. dr hab. n. med. J. Markowska

² Clarkson University, Potsdam k. Nowego Jorku (USA)

Correspondence to: prof. dr hab. n. med. Janina Markowska, Katedra Onkologii AM im. K. Marcinkowskiego, ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań, tel. (0*61) 854 90 16, faks (0*61) 851 04 90

Source of financing: Department own sources

Summary

Hypoxia in malignant tumors is associated with resistance to radio- and chemotherapy. Studies of patients with cervical cancer revealed a correlation between anoxia in tissues containing tumor cells and a worse 3-year survival rate. Assay of hypoxia markers: HIF-1 α , CA 9 and GLUT 1 using immunochemical techniques in biopsy material or surgical specimens of uterine cervix represents a less invasive approach than assessment of hypoxia using the Eppendorf probe. Assessment of anoxia enable optimal tailoring of therapy and it's monitoring. It is hoped, that YC-1 may have a favorable therapeutic effect by suppressing HIF-1 α .

Key words: hypoxia, hypoxia markers, cancer of the uterine cervix, HIF-1 α , YC-1

Streszczenie

Niedotlenienie nowotworów złośliwych wiąże się z opornością na leczenie radiochemioterapeutyczne. Badania chorych na raka szyjki macicy wykazały związek między niedotlenieniem w komórkach guza a gorszym 3-letnim przeżyciem. Oznaczanie markerów niedotlenienia: HIF-1 α , CA 9 i GLUT 1 metodą immunohistochemiczną w materiale z biopsji lub operacji raka szyjki macicy jest mniej inwazyjne niż oznaczanie utlenowania inwazyjną sondą Eppendorfa. Pozwala na modyfikację leczenia i ewentualne jego monitorowanie. Przypuszcza się, że korzystny efekt terapeutyczny może odgrywać YC-1 hamujący HIF-1 α .

Słowa kluczowe: niedotlenienie, markery niedotlenienia, rak szyjki macicy, HIF-1 α , YC-1

Содержание

Недостаток кислорода (гипоксия) при злокачественных новообразованиях связан с резистентностью в процессе радиохимиотерапевтического лечения. Проведенные исследования больных страдающих раком шейки матки свидетельствовали о взаимосвязи недостатка кислорода в клетках опухоли и худшим, продолжающимся три года, периодом жизни. Обозначение маркеров недостатка кислорода: ХИФ-1 альфа, КА 9 и ГЛУТ 1 при использовании иммуногистохимического метода в материале из биопсии или операции рака шейки матки является менее инвазивным чем обозначение величины окисления при помощи инвазивного зонда Эппендорфа. Дает возможность модификации, изменения лечения и эвентуального его наблюдения. Предполагается, что положительный терапевтический результат может давать УЦ-1, который тормозит ХИФ-1 альфа.

Ключевые слова: недостаток кислорода, гипоксия, маркеры недостатка кислорода, рак шейки матки, ХИФ-1 альфа, УЦ-1

The results of cervical cancer patients treatment with radiotherapy have been described since 1906. The pioneers of this method were Kroenig, Bumm and Doederlein. While in year 1913, during the Congress of Deutsch Gynecologic Society, the extraordinarily encouraging results of cervical cancer treatment with radiotherapy were presented, Ernst Wertheim, gynecologist from Vienna, which in 1898 did first radical hysterectomy, because of cervical cancer, prematurely recognized, that the time of surgery for this disease is over. As the history of medicine has shown, both of the above methods have been used until now, but the indications for each method have been stricted.

Since the 60's of the XX century, the significant progress in the treatment with radiotherapy has been done. They are as follow: using of the new radioactive sources, the afterloading method, a new fractionation and the total dose schedules, application of radiosensitives, the development of computer techniques, making possible the 3-D treatment planning and the radiobiology – the science about the cognition, and prediction of the biological and clinical effects of radiation.

During recent years, the radiochemotherapy has started, connecting the irradiation and cytotoxic drugs (cisplatin, taxol, topotecan). It has been known, that the radiosensitivity of the tumor cells is dependent on its oxygenation status. Hypoxia has the negative influence on the response to radio- and radiochemotherapy. Coleman et al. wonder, if hypoxia is the reason of worse treatment results (hen), or is the result of the disease – problem (egg)⁽¹⁾. Using the invasive oxygen Eppendorf probe, is possible to measure the level of oxygenation in available cancers (tissue O₂). The cancers are defined as oxygenated, if less than 15% of measurements indicate the value under 2.5 mm HgO₂, and the hypoxic cancers, if 45% of measurements indicate the value below 2.5 mm HgO₂.

Some authors describe this value as 5 mm Hg (hypoxic proportion – HP₅)⁽²⁻⁵⁾.

As the result of hypoxia, the course of different mechanisms is activated⁽⁶⁻⁹⁾:

- cancer cells, located farther to the vessels, are hypoxic and do not proliferate; therefore they are resistant to irradiation (the most sensitive are the cells in a division phase);
- incorrect formatted tumor vessels (blind ending, enclosed vessels, gaps in the vessels wall, vein-arterial connections) make difficult blood inflow into the part of the tumor cells, leading to hypoxia and their radioresistance;
- broken cellular DNA, for consolidation of the irradiation effects, needs the oxygen accession – in case of hypoxia, occurs the direct radioresistance;
- the telomerase activation, through transcriptive activation of hTERT (human telomerase reverse transcriptase gene);

Wyniki leczenia promieniowaniem jonizującym kobiet chorych na raka szyjki macicy opisywano od roku 1906. Pionierami stosowania tej metody byli Kroenig, Bumm i Doederlein. Kiedy w 1913 roku na Kongresie Niemieckiego Towarzystwa Ginekologów przedstawiono niezwykle zachęcające wyniki leczenia raka szyjki macicy napromienianiem, Ernst Wertheim, wiedeński ginekolog, który w 1898 roku przeprowadził pierwszą radykalną operację wycięcia macicy z powodu tej choroby, przedwcześnie uznał, że skończył się czas chirurgii w leczeniu raka szyjki macicy. Jak pokazuje historia medycyny, nie było to prawda – obie metody stosowane są do dziś, jakkolwiek uściślano wskazania do ich stosowania.

W ostatnim półwieczu (od lat 60. ubiegłego wieku) w leczeniu napromienianiem dokonano znaczących postępów. Za istotne osiągnięcia należy uznać między innymi: zastosowanie nowych źródeł promieniowania, metodę *afterloading*, nowe sposoby frakcjonowania, stosowania i wysokości dawki, zastosowanie radiouczulaczy, rozwój technik komputerowych umożliwiających planowanie trójwymiarowe oraz radiobiologię – naukę o poznaniu i przewidywaniu biologicznych oraz klinicznych skutków napromieniania.

W ostatnich latach zaczęto stosować radiochemioterapię, łącząc napromienianie z cytostatykami (cisplatiną, taksol, topotecan). Wiadomo, że promienioczułość komórek guza zależy między innymi od stanu ich utlenowania. Niedotlenienie wpływa ujemnie na wynik radioterapii i radiochemioterapii. Coleman i wsp. zastanawiają się, czy to hipoksja jest przyczyną problemu gorszych wyników leczenia („kura”), czy też wynika ona z choroby – problemu („jajo”)⁽¹⁾. Przy pomocy inwazyjnej elektrody tlenowej Eppendorfa można zmierzyć natlenienie w dostępnych rakach (tkankowy O₂). Raki utlenowane stwierdza się, jeśli mniej niż 15% pomiarów wykazuje wartość <2,5 mm HgO₂, raki niedotlenione – jeżeli 45% pomiarów daje wynik <2,5 mm HgO₂.

Niektórzy wartość tę określają na 5 mm Hg (*hypoxic proportion* – HP₅)⁽²⁻⁵⁾.

W wyniku niedotlenienia guza uruchomionych zostaje szereg mechanizmów⁽⁶⁻⁹⁾:

- leżące dalej od naczyń krwionośnych komórki raka są niedotlenione i nie proliferują; są zatem odporne na promieniowanie (najbardziej wrażliwe okazują się komórki w fazie podziału);
- nieprawidłowo uformowane naczynia guza (ślepe zakończenia, zamknięte naczynia, przerwy w ścianie naczyń, połączenia tętniczo-żylnie) ograniczają dopływ krwi do części komórek raka, powodując ich niedotlenienie i oporność na napromienianie;
- w celu utrwalenia zmian po napromienianiu uszkodzony DNA komórki wymaga dostępu tlenu – w przypadku jego niedostatku ma miejsce bezpośrednia oporność komórek;

- the VEGF, promoter of angiogenesis, growth stimulation;
- on the spur of hypoxia, the selection of the very aggressive metastasing cells takes place.

The oxygenation state of the cancer cells is not an arbitrary stable state, it is active in dependency on its effect of reoxygenation and therapy⁽¹⁰⁾.

To take advantage of the tumor cells hypoxia, to overpower them, a lot of manners have been used. The cytotoxins, specific for hypoxia have been used (for example tirapazamine), genetically modified anaerobic bacteria (*Clostridium sporogenes*), the enlargement of irradiation dose for hypoxic fields has been used, anemia has been corrected, and, recently, the trials of chemical substances, directed against markers of hypoxia have been started^(6,8,11-13).

The measure of hypoxia, diagnosed with Eppendorf probe inside the tumor, is possible in available location, but it can not be used for example, in ovarian or endometrial cancer.

Therefore, the studies about the other methods of the tumor hypoxia state measurement have been started – for example, immunohistochemistry studies of the material, coming from the diagnostic biopsy or surgical specimen, or archival material, and then, to perform the retrospective analyses of the tumor oxygenation and the treatment results. It may be important in inoperable cervical cancer treatment for irradiation dose modification or, to have the base for additional treatment with chemotherapy, for example cisplatin.

The molecules, responsible for the tumor cells response to hypoxia, which are the markers of hypoxia, have been discovered^(4,14,15). They are:

- factor HIF-1 α – hypoxia-inducible factor α ;
- CA 9 – carbonic anhydrase 9;
- GLUT 1 – glucose transporter 1.

HIF-1 α (HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR α)

HIF-1 α is a protein, which in normal conditions is quickly degraded in proteosomes, after the binding with ubiquitin molecules and von Hippel-Lindau protein (pVHL). For studies on mechanism of protein degradation with ubiquitin (small protein), in 2004 for three scientists Nobel Price was awarded. In conditions of oxygen deficiency, HIF-1 α is cumulated in cellular nuclei, forming heterodimer with subunit HIF-1 β which in conjunction with hypoxia-responsive genes (hypoxia-responsive elements, HRE_s) has influence on its function^(8,14,16).

There have been detected over 30 hypoxia-responsive genes, for example:

- LDH-A – lactate dehydrogenase A;
- NOS – nitric oxide synthase;
- GLUT 1 – glucose transporter 1;
- VEGF – vascular endothelial growth factor;
- EPO – erythropoietin.

- aktywacja telomerazy poprzez transkrypcyjną aktytację hTERT (*human telomerase reverse transcriptase gene*);
- stymulacja wzrostu VEGF, promotora angiogenezy;
- pod wpływem niedotlenienia następuje selekcja komórek o bardzo agresywnym fenotypie dającym przetrzuty.

Utlonowanie komórek w raku nie jest stanem bezwzględnie stałym, wykazuje pewną dynamikę zależną od efektu reoxygenacji i wpływu terapii⁽¹⁰⁾.

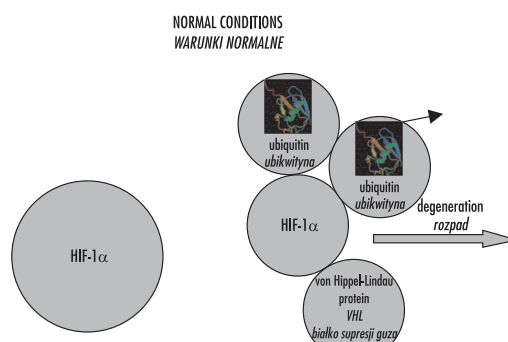
Stosowano wiele sposobów, aby albo wykorzystać niskie utlenowanie guzów, albo je pokonać. Sięgano po cytotoksyny swoiste dla niedotlenienia (np. tirapazaminę), bakterie anaerobowe zmodyfikowane genetycznie (*Clostridium sporogenes*), zwiększano dawkę promieniowania na niedotlenione miejsca, korygowano niedokrwistość, a w ostatnim czasie podjęto próby z substancjami chemicznymi skierowanymi przeciwko markerom niedotlenienia^(6,8,11-13).

Diagnozowanie niedotlenienia sondą Eppendorfa w guzie jest możliwe w lokalizacji dostępnej, niemniej jednak nie można jej zastosować w przypadkach np. raka jajnika czy *endometrium*.

Rozpoczęto więc badania nad innymi metodami określania niedotlenienia guza, np. badania immunohistochemiczne materiału z biopsji diagnostycznej czy materiału operacyjnego lub też archiwalnego, by w ten sposób dokonywać retrospektywnych analiz stopnia utlenowania guza i wyników leczenia. Próby te mogą się okazać na tyle ważne w leczeniu nieoperacyjnego raka szyjki macicy, że można będzie zmodyfikować dawkę promieniowania lub też zastosować dodatkową chemioterapię (np. cisplatynę).

Wykryto cząsteczki odgrywające rolę w odpowiedzi komórek raka na niedotlenienie – markery niedotlenienia^(4,14,15). Są nimi:

- czynnik HIF-1 α (*hypoxia-inducible factor α*);
- CA 9 – anhydraza węglanowa (*carbonic anhydrase 9*);
- GLUT 1 – transporter glukozy (*glucose transporter 1*).



Nobel Price 2004 for the discovery of cellular mechanism of protein disposal: A. Ciechanover, A. Herzhko, I. Rose
Nagroda Nobla 2004 za odkrycie mechanizmu pozbywania się białek z komórki: A. Ciechanover, A. Herzhko, I. Rose

Fig. 1. Expression of HIF-1 α in normal conditions

Rys. 1. Zachowanie się HIF-1 α w warunkach normalnych

Рис. 1. Поведение ХИФ-1 альфа в нормальных условиях

HIF-1 α – its level is lower in malignant diseases, compared to the normal tissues. More and more evidences indicate, that HIF-1 α takes part in malignant diseases progression and process of metastases formation. It's overexpression in cervical cancer is connected with unfavorable prognosis (shorter overall and disease free survival)^(8,17,18).

CA 9 (CARBONIC ANHYDRASE 9)

The gene dependent on HIF-1 α . Its expression was ascertained in:

- healthy tissues (gallbladder, gastrointestinal mucosa);
- in necrotic tumors, in 99% of cervical cancers.

Its expression, studied among the group of 130 cervical cancer patients in clinical stage IB-IVA, treated with radiotherapy, is connected with unfavorable prognosis^(19,20).

GLUT 1 (GLUCOSE TRANSPORTER 1)

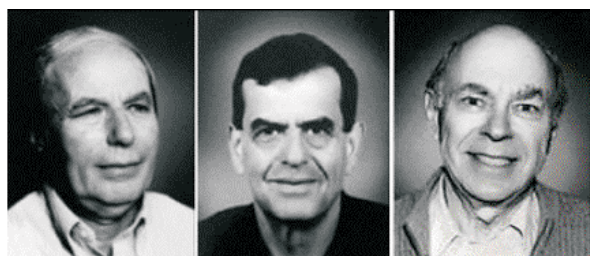
Induced by conditions of hypoxia.

Is expressed in malignant tumors, among them in cervical cancer, in ischemic areas. In GLUT 1 cancers, worse prognosis was noticed⁽²¹⁾.

In Knocke's et al. studies⁽³⁾ of 51 cervical cancer patients, 3-years disease-free survival was connected with the level of tumor oxygenation. In the group of patients with anoxic tumors, 3-years disease-free survival was assessed as 36%, compared to the patients with oxygenated tumors – 66%. Similar data obtained Fyles et al.⁽⁴⁾ in their study. Three years disease-free survival was ascertained in 37% of 105 in hypoxic tumors, compared to 67% of 105 on oxygenated tumors.

The routine assay of hypoxic markers in cancer of the cervix is recognized as prognostic factor, which may have influence on modified treatment with radiotherapy and chemotherapy.

It is worth to notice, that the erythropoietin, used in numerous studies, causes hypoxia of the tumor, induc-



A. Ciechanover

A. Hershiko

I. Rose

Fig. 2. Nobel prize winners in 2004 for studies on the mechanism of protein degradation (ubiquitin)

Rys. 2. Nobliści z 2004 r. – Nagroda za odkrycie mechanizmu pozbywania się białek z komórki

Рис. 2. Лауреаты Нобелевской Премии 2004 года – Премия за открытие механизма удаления белков из клеток

HIF-1 α (HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR α)

W normalnych warunkach białko HIF-1 α jest szybko degradowane w proteosomach, po połączeniu się z cząsteczkami ubiquityny i białkiem von Hippel-Lindau (pVHL). Za odkrycie mechanizmu pozbywania się białek z komórki przy pomocy ubiquityny (małego peptydu) przyznano w ubiegłym roku trzem uczonym Nagrodę Nobla. W warunkach niedotlenienia HIF-1 α kumuluje się w jądrze komórkowym, tworząc z podjednostką HIF-1 β heterodimer, który po połączeniu z genami regulowanymi niedotlenieniem (*hypoxia-responsive elements*, HRE) wpływa na ich funkcję^(8,14,16).

Wykryto ponad 30 genów regulowanych niedotlenieniem, między innymi:

- LDH-A – dehydrogenazę mleczanową (*lactate dehydrogenase A*);
- NOS – tlenek azotu (*nitric oxide synthase*);
- GLUT 1 – transporter glukozy (*glucose transporter 1*);
- VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (*vascular endothelial growth factor*);
- EPO – erytropoetynę.

HIF-1 α wykazuje wyższe poziomy w nowotworach złośliwych niż w normalnych tkankach. Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że HIF-1 α bierze udział w progresji guzów i powstawaniu przerzutów. Jego nadekspresja w raku szyjki macicy związana jest z niekorzystnym rokowaniem (krótsze całkowity czas przeżycia oraz przeżycie wolne od choroby)^(8,17,18).

CA 9 (CARBONIC ANHYDRASE 9)

Gen zależny od HIF-1 α . Jego ekspresję stwierdzono w:

- tkankach zdrowych (pęcherzyk żółciowy, śluzówka żołądka i jelit);
- okolicach martwiczych guzów, w tym w 99% raków szyjki macicy.

Ekspresja genu badana w stopniach IB-IVA u 130 napromieniowanych pacjentek chorych na raka szyjki macicy związana była z niekorzystnym rokowaniem^(19,20).

GLUT 1 (GLUCOSE TRANSPORTER 1)

Indukowany w warunkach niedotlenienia.

Ulega ekspresji w nowotworach złośliwych, w tym w raku szyjki macicy w rejonach niedokrwiennych. W rakach GLUT 1-dodatnich stwierdzono gorsze przeżycie⁽²¹⁾.

W badaniach dotyczących 51 chorych na raka szyjki macicy trzyletnie przeżycie wolne od objawów choroby Knocke i wsp.⁽³⁾ wiązali z utlenowaniem raka. Zaledwie u 36% kobiet, u których raki były niedotlenione, odnotowano trzyletnie przeżycie wolne od choroby; w grupie kobiet z rakami nasyconymi tlenem odsetek ten wynosił 66%. Podobne dane uzyskali w swej pracy Fyles i wsp.⁽⁴⁾ Trzyletnie przeżycie bez objawów choroby w grupie 105 kobiet z rakami niedotlenionymi odnotowano u 37%;

ing HIF-1 α , what has unfavorable influence on the disease process⁽²²⁻²⁴⁾.

The other question is unfavorable prognosis in cervical cancer patients with anoxia, low hemoglobin level, and intensive angiogenesis, during radiotherapy. Dunst et al.⁽²⁵⁾ in studies of cervical cancer patients in clinical stage IIB-IVA, folic acid supplement may have influence on the treatment results through IGF-II, VEGF, EGF-R and IGF-IR (insulin-like growth factor I receptor) reduction on the way activation, which takes place after folic acid supplementation.

It is to be presumed, that such factor as YC-1, which was used in cardiovascular diseases and arterial hypertension [3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazole], on the animals' model and cellular lines of human cancers, also in cervical cancer, restrained angiogenesis and tumor growth, may be the first drug, against cancer, slowing down angiogenesis, directed against HIF-1 α ⁽⁸⁾.

BIBLIOGRAPHY:

PIŚMIENNICTWO:

1. Coleman C.N., Mitchell J.B., Camphausen K.: Editorial. Tumor hypoxia: chicken, egg, or a pice of the farm? *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 610-615.
2. Höckel M., Schlenger K., Aral B. i wsp.: Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res.* 1996; 56: 4509-4515.
3. Knocke T.H., Weitmann H.D., Feldmann H.J. i wsp.: Intratumoral pO₂-measurements as predictive assay in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Radiother. Oncol.* 1999; 53: 99-104.
4. Fyles A., Milosevic H., Hedley D. i wsp.: Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 680-687.
5. Nordmark M., Loncaster J., Chou S.C. i wsp.: Invasive oxygen measurements and pimonidazole labeling in human cervix carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 49: 581-586.
6. Brown J.M.: Exploiting the hypoxic cancer cell: mechanisms and therapeutic strategies. *Mol. Med. Today* 2000; 6: 157-162.
7. Yatabe N., Kyo S., Maida Y. i wsp.: HIF-1-mediated activation of telomerase in cervical cancer cells. *Oncogene* 2004; 23: 3708-3715.
8. Yeo E.J., Chun Y.S., Cho Y.S. i wsp.: YC-1: a potential anticancer drug targeting hypoxia-inducible factor 1. *J. Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 516-525.
9. Dachs G.U., Tozer G.M.: Hypoxia modulated gene expression: angiogenesis, metastasis and therapeutic exploitation. *Eur. J. Cancer* 2000; 36: 1649-1660.
10. Perez C.A., Hall E.J., Purdy J.A., Williamson J.: Biologic and physical aspects of radiation oncology. W: Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C. (red.): Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Wyd. 2, Philadelphia, Lippincott-Raven 1997: 305.
11. Liu S.C., Minton N.P., Giaccia A.J., Brown J.M.: Anti-cancer efficacy of systemically delivered anaerobic bacteria as gene therapy vectors targeting tumor hypoxia/necrosis. *Gene Ther.* 2002; 9: 291-296.
12. Popple R.A., Ove R., Shen S.: Tumor control probability for selective boosting of hypoxic subvolumes, including the effect of reoxygenation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54: 921-927.
13. Vaupel P., Thews O., Mayer A. i wsp.: Oxygenation status of gynecologic tumors: what is the optimal hemoglobin level? *Strahlenther. Onkol.* 2002; 178: 727-731.
14. Vordermark D., Brown J.M.: Endogenous markers of tumor hypoxia predictors of clinical radiation resistance? *Strahlenther. Onkol.* 2003; 179: 801-811.
15. Haugland H.K., Vukovic V., Pintilie M. i wsp.: Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha in cervical carcinomas: correlation with tumor oxygenation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 53: 854-861.
16. Semenza G.L.: HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1474-1480.
17. Semenza G.L.: HIF-1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol. Med.* 2002; 8 (4 suppl.): S62-S67.
18. Birner P., Schindl M., Obermair A. i wsp.: Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha is a marker for an unfavorable prognosis in early-stage invasive cervical cancer. *Cancer Res.* 2000; 60: 4693-4696.
19. Loncaster J.A., Harris A.L., Davidson S.E. i wsp.: Carbonic anhydrase (CA IX) expression, a potential new intrinsic marker of hypoxia: correlations with tumor oxygen measurements and prognosis in locally advanced carcinoma of the cervix. *Cancer Res.* 2001; 61: 6394-6399.
20. Ivanov S., Liao S.Y., Ivanova A. i wsp.: Expression of hypoxia-inducible cell-surface transmembrane carbonic anhydrases in human cancer. *Am. J. Pathol.* 2001; 158: 905-919.

21. Airley R., Loncaster J., Davidson S. i wsp.: Glucose transporter glut-1 expression correlates with tumor hypoxia and predicts metastasis-free survival in advanced carcinoma of the cervix. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 928-934.
22. Liu Y., Christou H., Morita T. i wsp.: Carbon monoxide and nitric oxide suppress the hypoxic induction of vascular endothelial growth factor gene via the 5' enhancer. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 15257-15262.
23. Huang L.E., Willmore W.G., Gu J. i wsp.: Inhibition of hypoxia-inducible factor 1 activation by carbon monoxide and nitric oxide. Implications for oxygen sensing and signaling. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 9038-9044.
24. Chun Y.S., Yeo E.J., Choi E. i wsp.: Inhibitory effect of YC-1 on the hypoxic induction of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in Hep3B cells. *Biochem. Pharmacol.* 2001; 61: 947-954.
25. Dunst J., Kuhnt T., Strauss H.G. i wsp.: Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56: 778-787.

XXIX Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego „Kobieta Współczesna”

Poznań, 28-30 września 2006 r., Międzynarodowe Targi Poznańskie

Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy,

Z dużą satysfakcją mam zaszczyt poinformować Państwa, że w dniach 28-30 września 2006 roku odbędzie się XXIX Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego pod hasłem „Kobieta Współczesna”. Podczas trwania Kongresu dyskutować będziemy przede wszystkim o aktualnych, najważniejszych zagadnieniach dotyczących naszej specjalności, a także o kwestiach, które są obecnie szeroko komentowane zarówno w świecie współczesnej medycyny, jak i w środkach masowego przekazu.

Nawiązując do myśli przewodniej Kongresu, zastanowimy się nad rolą lekarza ginekologii w procesie edukacji współczesnych Polek, by pod względem dbałości o własne zdrowie, a także celowej profilaktyki prozdrowotnej, niezależnie od wieku, czuły się bezpiecznie i komfortowo. Postaramy się też sprecyzować i omówić propozycje współczesnej ginekologii dla świadomych, postępowych kobiet.

Z tych też względów zachęcamy Państwa do przedstawienia swoich osiągnięć naukowych i zawodowych. Prace, które zostaną zakwalifikowane przez Komitet Naukowy Kongresu PTG, będą przedstawione w formie prezentacji ustnych i w czasie sesji plakatowych. Streszczenia zostaną opublikowane w materiałach zjazdowych.

Ponadto miło nam zawiadomić Państwa, że autorzy najciekawszych doniesień naukowych zostaną nagrodzeni, wyróżnieni i zaproszeni do publikacji w polskich czasopismach wydawanych i afiliowanych przez PTG. Nasze spotkanie we wrześniu 2006 roku zaplanowaliśmy w nowoczesnym, przestronnym i doskonale wyposażonym obiekcie, znajdującym się na terenie Międzynarodowych Targów Poznańskich, gdzie odbędą się obrady i wszystkie spotkania im towarzyszące.

Ze względów organizacyjnych będziemy zobowiązani za przesłanie wstępnego zgłoszenia udziału w XXIX Kongresie PTG na formularzu do 30 września 2005 roku.

Mam nadzieję, że atmosfera zawsze przyjaznego Poznania oraz naszego Kongresu pozwoli na owocną dyskusję i wypracowanie standardów lepszych form diagnostyki i terapii stosowanych w położnictwie i ginekologii.

Zapraszając Państwa do Poznania, pozostaję z szacunkiem
prof. dr hab. n. med. Marek Spaczyński

Tematyka XXIX Kongresu PTG:

profilaktyka w ginekologii, badania podstawowe w ginekologii, ginekologia zachowawcza i operacyjna, onkologia ginekologiczna, uroginekologia, endokrynopatia ginekologiczna, niepłodność i planowanie rodziny, okres pokwitania i senium, biologia molekularna w położnictwie i ginekologii, diagnostyka obrazowa, diagnostyka i terapia ciąży, poród przedwczesny i wcześniactwo, zakażenia w położnictwie, współczesne poglądy na sposoby zakończenia ciąży, szkolenia w położnictwie i ginekologii, aspekty etyczno-prawne w położnictwie i ginekologii, zasady organizacji i prowadzenia indywidualnych praktyk lekarskich, choroby zakrzepowo-zatorowe w ginekologii i położnictwie.

Formularz zgłoszeniowy znajdujący się na stronie http://www.gpsk.am.poznan.pl/ptg/kongres_formularz.html prosimy przesyłać na adres Sekretariatu Kongresu:

Sekretariat XXIX Kongresu Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego:

Małgorzata Skowrońska

Klinika Onkologii Ginekologicznej

ul. Polna 33, 60-535 Poznań

tel. (0*61) 841 92 65, 841 93 30, faks (0*61) 841 94 65, 841 96 90

e-mail: ptg zg@gpsk.am.poznan.pl, ptg zg@pop3.poczta.onet.pl, skom@gpsk.am.poznan.pl

www: www.kongresptg.prv.pl, www.gpsk.am.poznan.pl/ptg