

Przez wiele lat czynnik von Willebranda (vWF) postrzegany był tylko jako czynnik warunkujący procesy hamowania krwawienia. Obecnie coraz częściej podkreślana jest jego rola jako markera uszkodzenia śródbłonna naczyńowego.

Celem pracy jest ocena stężenia vWF w osoczu chorych na raka części zewnątrzwydzielniczej trzustki.

Badania przeprowadzono w grupie (A) ludzi zdrowych ( $n=32$ ) oraz grupie (B) chorych na raka trzustki ( $n=32$ ). U większości chorych nowotwór był w zaawansowanym stadium – obecność przerzutów odległych stwierdzono u 18 osób. Oznaczenia vWF przeprowadzono metodą immunoenzymatyczną (ELISA). Stężenie vWF u chorych z rakiem trzustki było znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej ( $p<0,05$ ). Natomiast porównanie stężenia vWF w grupie chorych z rakiem trzustki z obecnymi przerzutami odległymi ( $B_{M1}$ ) w stosunku do osób bez przerzutów ( $B_{M0}$ ) nie wykazało różnicy istotnej statystycznie.

Podwyższone stężenie czynnika von Willebranda w osoczu chorych na raka trzustki jest jednym z wielu elementów tłumaczących znaczną skłonność do powikłań zakrzepowych u tych chorych.

**Słowa kluczowe:** czynnik von Willebranda (vWF), rak trzustki.

# Czynnik von Willebranda (vWF) w osoczu chorych na raka trzustki

*Von Willebrand factor (vWF) in plasma of patients with pancreatic carcinoma*

Krystyna Markocka-Mączka

Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej, Akademia Medyczna we Wrocławiu

## WSTĘP

Eric A. von Willebrand w roku 1926 jako pierwszy opisał u mieszkańców Wysp Alandzkich dziedziczne, poważne zaburzenia krzepliwości krwi. W roku 1957 stwierdzono, że przyczyną takich krwawień jest niedobór lub brak pewnego wysokocząsteczkowego białka osocza. Określenie jego struktury było możliwe dopiero w 1985 roku, z chwilą odkrycia i sklonowania genu dla czynnika von Willebranda (vWF). Gen kodujący ten czynnik jest zlokalizowany na końcu krótkiego ramienia 12. chromosomu. W 1994 roku J. Evan Sadler wprowadził nową fenotypową klasyfikację choroby von Willebranda, a w 1995 roku metodą inżynierii genetycznej uzyskano po raz pierwszy rekombinowany vWF [1].

Czynnik von Willebranda jest glikoproteiną, syntetyzowaną przez komórki śródbłonna i megakariocyty, skąd jest uwalniany do krwi w postaci multimerów różnej wielkości. Jego stężenie w osoczu ludzi zdrowych wynosi 5–10  $\mu\text{g/ml}$  [2, 3].

W hemostazie pierwotnej czynnik von Willebranda pełni kluczową rolę w przyleganiu płytek krwi do uszkodzonych miejsc w śródbłonku naczyń, co wiąże się z późniejszą agregacją płytek. Ze

strony płytek krwi w powyższe procesy zaangażowane są dwie glikoproteiny: GP Ib oraz GP IIb/IIIa. Zdolność wiązania się vWF z GP Ib i w związku z tym przyleganie płytek do uszkodzonego naczynia zależy od wielkości sił ścinania. Glikoproteina IIb/IIIa jest adhezywną płytkową, która w procesach przyklejania płytek krwi do kolagenu za pośrednictwem vWF pełni rolę 2-rzędowego receptora. W hemostazie wtórnej czynnik von Willebranda wiąże się z czynnikiem VIII krzepnięcia, tworząc białkowy kompleks w stosunku 50–100:1 (monomery vWF:monomer cz. VIII). W kompleksie tym vWF pełni funkcję nośnika i stabilizatora, ochraniając czynnik VIII przed proteolityczną degradacją. Pod wpływem trombiny kompleks ten ulega rozpadowi, a uwolniony czynnik VIII łącząc się z fosfolipidami aktywuje procesy krzepnięcia krwi [4, 5].

Przez wiele lat czynnik von Willebranda znany był tylko jako czynnik warunkujący procesy hamowania krwawienia. Obecnie coraz częściej podkreślana i wykorzystywana jest jego rola jako markera uszkodzenia śródbłonna naczyńowego [6, 7].

Celem pracy jest ocena stężenia czynnika von Willebranda w osoczu chorych na raka trzustki.

*In primary hemostasis vWF plays the key role in adhesion of platelets to damaged vascular endothelium and it results in later platelets aggregations. vWf seemed to be responsible only for inhibition of bleeding until recently. Presently its role as a biochemical marker of endothelial damage is underlined. The aim of the study was to evaluate vWF concentration in plasma of patients with pancreatic carcinoma in its exocrine part.*

*Examinations were carried out on healthy population (n=32, median age 54) and on patients with pancreatic cancer (n=32, median age 63.5). All patients with pancreatic carcinoma of its exocrine part had intraoperative histological verification. In majority of patients neoplasms were in an advanced phase and presence of remote metastases was found in 18 patients. None of examined patients showed clinical manifestations of thrombosis. Blood samples for laboratory tests were drawn 2-3 days before surgery. Patients did not undergo radio or chemotherapy until blood was drawn for laboratory tests. vWF was analysed with immunoenzymatic method (ELISA) according to producer's instructions. Levels of vWF concentration in examined samples were expressed in percentage of normal concentration in healthy adult subjects. Significance of differences in examined groups with abnormal pattern was checked with Kruskal-Wallis non-parametric test. Concentrations of vWF higher than the upper limits in healthy people were found in 37.5% of patients with pancreatic cancer. Lower concentrations than the bottom limits for control group were found in 6.3% patients. Results that did not match the limits defined by healthy control group concerned then 43.8% patients. Differences of median concentrations in compared groups were statistically significant (p<0.05). However, vWF concentrations in group of patients with remote metastases and without metastases*

## MATERIAŁ KLINICZNY

Badaniami objęto grupę chorych na raka trzustki, leczonych w Klinice Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej AM we Wrocławiu oraz grupę ludzi zdrowych.

Grupę kontrolną (A) stanowiły 32 osoby zdrowe (15 kobiet i 17 mężczyzn) w wieku 41–73 lat (Me 54,0). Grupa chorych z rakiem trzustki to 32 osoby (19 kobiet i 13 mężczyzn) w wieku 32–78 lat (Me 63,5). U wszystkich chorych uzyskano w materiale pobranym śródoperacyjnie, potwierdzenie histopatologiczne raka części zewnątrzwydzielniczej trzustki. U 1 chorej stwierdzono *cystadenocarcinoma*, u 1 chorego – *carcinoma anaplasticum*, a u pozostałych 30 chorych – *adenocarcinoma*. U większości chorych nowotwór był w zaawansowanym stadium: T<sub>3</sub> stwierdzono u 25 osób, T<sub>2</sub> – u 6, a T<sub>1</sub> tylko u 1 chorej. Obecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych (N<sub>1</sub>) stwierdzono u 27 osób, a przerzuty odległe (M<sub>1</sub>) u 18 chorych. U żadnego z badanych chorych nie stwierdzono klinicznych objawów powikłań zakrzepowych. Do czasu pobrania próbek krwi chorzy ci nie otrzymywali cytostatyków ani nie przechodzili radioterapii.

Resekcję głowy trzustki sposobem Whipple'a (w tym u 1 chorej z rekonstrukcją żyły wrotnej) wykonano u 7 chorych, paliatywne zespolenia omijające – u 19 osób, a u 6 chorych zabieg operacyjny był ograniczony do laparotomii zwiadowczej z powodu zaawansowania procesu nowotworowego. Na przeprowadze-

nie badań i przedstawienie w pracy wyników uzyskano zgodę Komisji Etyki Badań Naukowych Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz zgodę każdego z badanych na pobranie krwi do celów naukowych.

## METODY BADAŃ

Krew do badań pobierano z żyły łokciowej 2-3 dni przed planowanym zabiegiem operacyjnym w ilości 4,5 ml, do próbek zawierających 0,5 ml cytrynianu sodu. Po odwirowaniu osocze przechowywano w temp. minus 20°C, a oznaczenia przeprowadzono jednocześnie po zebraniu wszystkich próbek.

Oznaczenia stężenia czynnika von Willebranda przeprowadzono przy użyciu zestawu immunoenzymatycznego firmy ASSERA-CHROM vWF, ROCHE, Francja zgodnie z instrukcją podaną przez producenta. Wartości stężenia vWF w badanych osoczach wyrażono w procentach w odniesieniu do stężenia, jakie występuje w zdrowej populacji ludzi dorosłych. Istotność różnic w badanych grupach o rozkładzie różnym od normalnego, sprawdzono testem nieparametrycznym Kruskala-Wallisa.

## WYNIKI

Na ryc. przedstawiono rozkład stężeń vWF w osoczu ludzi zdrowych i chorych na raka trzustki. Wyniki w grupie ludzi zdrowych (A) cechował mały rozrzut, mniejszy niż zakres wartości fizjologicznych proponowany przez producenta testu. Stężenia vWF powyżej górnej granicy zakresu wahań

**Tab. 1. Porównanie stężenia vWF w osoczu u ludzi zdrowych (A) i chorych na raka trzustki (B)**

vWF	Grupa A /Group A [N=32]	Grupa B /Group B [N=32]	A vs B	
			H	p<
$\bar{x} \pm s$	99,2±9,2	110,7±24,2		
[proc.] Me	98,0	109,0	4,20	0,0404
zakres /range	79÷115	70÷152		

ses did not show statistically significant difference. The results confirm observations of other authors demonstrating that abnormalities in blood coagulation in neoplastic patients do not depend on the advancement of cancer.

Increased concentration of vWF in plasma of patients with pancreatic carcinoma is one of elements that may explain quite big tendency to thrombotic activity in these patients.

**Key words:** von Willebrand factor (vWF), pancreatic carcinoma.

**Tab. 2. Porównanie stężenia vWF w osoczu chorych na raka trzustki, u których nie stwierdzono odległych przerzutów (B<sub>M0</sub>) i z obecnymi odległymi przerzutami (B<sub>M1</sub>)**

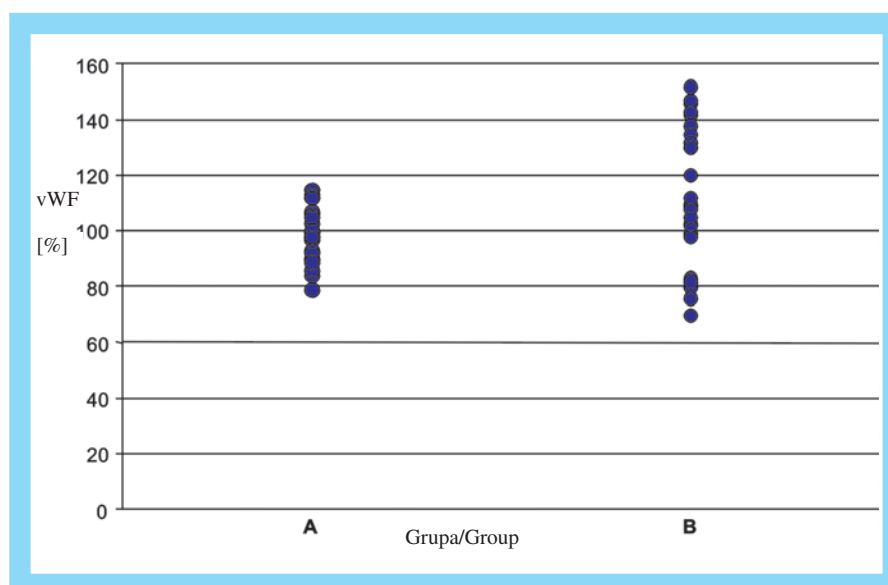
vWF	Grupa/Group B <sub>M0</sub> [N=14]	Grupa/Group B <sub>M1</sub> [N=18]	B <sub>M0</sub> vs B <sub>M1</sub>	
			H	p
x±s	114,6±18,3	107,7±28,0	0,94	NS
Me	109,0	103,5		
[proc.]	zakres /range	82,0–146,0	70,0–152,0	

u ludzi zdrowych wykazywało 37,5 proc. chorych z rakiem trzustki (B), natomiast stężenia niższe niż dolna granica wahań w grupie kontrolnej stwierdzono u 6,3 proc. chorych. Wyniki będące poza zakresem wahań wyznaczonym przez grupę referencyjną dotyczyły więc 43,8 proc. badanych chorych. Różnice mediany stężeń uzyskanych w porównywanych grupach były znamienne statystycznie na poziomie istotności  $p < 0,05$  (tab. 1.). Natomiast porównanie mediany stężenia vWF w osoczu w grupie chorych z rakiem trzustki w zależności od obecności odległych przerzutów nie wykazało różnic istotnych statystycznie (tab. 2.).

## OMÓWIENIE

W praktyce klinicznej spotykane są częste powikłania zakrzepowe u chorych z rakiem trzustki. Na zakrzepowe zapalenie żył jako wcze-

śny objaw raka zwrócił uwagę po raz pierwszy Trousseau w roku 1865. W badaniach sekcyjnych niektórzy autorzy szacują częstość ich występowania nawet do 90 proc. populacji tych chorych [8]. Szczególnie istotnie zwiększa się gotowość zakrzepowa i skłonność do występowania zakrzepicy u chorych z gruczolakorakami produkującymi śluz [9]. Patomechanizm powikłań zakrzepowo-zatorowych stwierdzanych w chorobie nowotworowej jest złożony [9, 10, 11]. Opisuje je aktualna do dzisiaj teoria Virchowa z 1865 r. Zgodnie z tą teorią, zakrzepica jest konsekwencją upośledzenia przepływu krwi, nieprawidłowości dotyczących ściany naczyniowej, a także zaburzeń w składzie krwi [12]. Zastój naczyniowy może być wywołany uciskiem guza na naczynia, a w warunkach zastoju upośledzona jest eliminacja aktywowanych czynników krzepnięcia. Zaburzenia w ścianie



**Ryc. Stężenie vWF w osoczu u ludzi zdrowych (A) i u chorych na raka trzustki (B)**

naczyniowej mogą wynikać z bezpośredniego naciekania guza na naczynia i uszkodzenia śródbłonka z utratą jego naturalnego potencjału przeciwzakrzepowego. Nieprawidłowości składu krwi związane są przede wszystkim z obecnością komponentów komórek nowotworowych, zdolnych do inicjowania adhezji i agregacji płytek krwi, tworzenia trombiny, produkcji ADP i aktywacji metabolizmu kwasu arachidonowego [12]. Najważniejszą rolę w aktywacji układu krzepnięcia u chorych na nowotwory złośliwe odgrywają prokoagulanty komórek nowotworowych, takie jak czynnik tkankowy (ang. *tissue factor, TF*), prokoagulant nowotworowy (ang. *cancer procoagulant, CP*), HLA-DR (*antygen z grupy MHC*), PAA/PCA (ang. *platelet aggregating activity/procoagulant activity*) – aktywator płytek krwi i czynnika X, glikoproteinę śluzu oraz czynniki nieprokoagulacyjne: czynnik V i receptor czynnika V. Czynnik tkankowy odgrywa kluczową rolę w krzepnięciu, ale czynny jest też w powstawaniu przerzutów nowotworowych i wspomaga angiogenezę, natomiast prokoagulant nowotworowy aktywuje bezpośrednio czynnik X [13]. Czynnikiem pośrednim, zależnym od komórek guza jest również aktywacja monocytów/makrofagów, które są źródłem czynnika tkankowego (TF) oraz wspomagają tworzenie kompleksu protrombinazy i dostarczają substancji bezpośrednio aktywujących czynnik X. Istotnym elementem jest również aktywacja komórek śródbłonka naczyniowego przez pochodzące z komórek nowotworowych cytokiny.

Równie ważną rolę w działaniu prozakrzepowym u chorych na raka odgrywa również interakcja komórek guza ze śródbłonkiem naczyń oraz płytkami krwi. Liczne komórki nowotworowe mają na swojej powierzchni m.in. kompleks podobny do integryny  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ , czyli kom-

pleksu GPIIb-IIIa oraz tworzą filopodia, ułatwiające im przybliżenie się do płytek krwi, co sprawia, że komórki raka mogą w krążeniu tworzyć agregaty z płytkami krwi. Uszkodzenie śródbłonka w wyniku naciekania przez guz prowadzi do ilościowych i jakościowych zmian czynnika von Willebranda. Badania kliniczne wykazują, że wysokie stężenie vWF w osoczu jest odbiciem nie tylko dysfunkcji komórek śródbłonka naczyniowego, ale także przypisuje się mu duże znaczenie prognostyczne w występowaniu zakrzepicy [1] i dlatego w niniejszej pracy przeprowadzono ocenę stężenia tego czynnika w osoczu chorych na raka trzustki.

W przedstawionych badaniach chorzy na raka trzustki wykazywali wyższe, istotne statystycznie, stężenie czynnika von Willebranda w osoczu w porównaniu z wynikami u ludzi zdrowych, co potwierdza większe ryzyko powikłań zakrzepowych u tych chorych.

Więcej trudności sprawia interpretacja wyników u pacjentów z rakiem trzustki, które były niższe od dolnej granicy zakresu referencyjnego. Poza genetycznie uwarunkowanym niedoborem vWF, który nie występował u badanych chorych, spotykany bywa nabyty zespół von Willebranda. Uwarunkowany jest on pojawieniem się przeciwciał przeciwko vWF, proteolizą tego czynnika lub obniżeniem stężenia wysokocząsteczkowych multimerów. Spotykany bywa jednak w przebiegu chorób limfoproliferacyjnych i gammopatii monoklonalnych [14]. Można sugerować, że niedobór występujący u chorych na raka trzustki to niedobór ze zużycia i przemawiający za istnieniem powikłań zakrzepowych, nawet jeśli nie zawsze są potwierdzane klinicznie. Wydaje się więc celowym nawet mimo braku objawów klinicznych, skłaniać się do częstszego wykonywania nieinwazyjnych badań naczyniowych w poszukiwaniu zakrze-

pów celem prawidłowego leczenia, a przede wszystkim do wdrażania profilaktyki przeciwzakrzepowej, szczególnie u chorych z rakiem trzustki kwalifikowanych do leczenia operacyjnego.

Formowanie agregatów fibryny i płytek krwi przyczynia się do uszkodzenia komórek śródbłonka naczyniowego, a czynnik von Willebranda pełni kluczową rolę w przyleganiu płytek krwi do uszkodzonych miejsc w śródbłonku naczyń, co wiąże się z późniejszą agregacją płytek krwi [12]. Szczególnie w małych naczyniach krwionośnych, o dużym module ścinania (ang. *high shear rate*), niezbędne do adhezji płytek jest pośrednictwo vWF. Przyjmuje się, że komórki nowotworowe przerzutując przekraczają barierę ściany naczyniowej właśnie w miejscu uszkodzenia komórek śródbłonka [14]. Uważa się również, że zaburzenia krzepnięcia krwi są nie tylko powikłaniem procesu nowotworowego, ale wykazują także związek przyczynowy z rozwojem nowotworu – aktywacja krzepnięcia krwi gospodarza ma bowiem wpływ na miejscowy rozwój guza i powstawanie przerzutów [12]. Tymczasem w przeprowadzonych badaniach nie wykazano różnic istotnych statystycznie stężenia vWF u chorych z obecnymi odległymi przerzutami w stosunku do osób bez odległych przerzutów. Uzyskany wynik potwierdza spostrzeżenia, że zaburzenia krzepnięcia krwi nie towarzyszą wyłącznie zaawansowanemu fazom choroby nowotworowej, ale mogą także zachodzić u pacjentów we wczesnym stadium choroby [12].

## WNIOSEK

Przedstawione badania pozwalają stwierdzić, że podwyższone stężenie czynnika von Willebranda w osoczu chorych na raka trzustki jest jednym z wielu elementów tłumaczących znaczną skłonność do powikłań zakrzepowych u tych chorych.

## KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT

## PORADNIA LECZENIA BÓLU

(Zespół Poradni  
Specjalistycznych)  
Samodzielnego  
Publicznego Szpitala  
Klinicznego nr 2

60-355 Poznań  
ul. Przybyszewskiego 49,  
wejście E  
tel. (061) 869 17 45  
lub 869 12 44

świadczy usługi w  
ramach umowy  
z Wielkopolską  
Regionalną  
Kasą Chorych

w zakresie:

– bólu ostrego  
– bólu  
przewlekłego,  
w tym bólu  
nowotworowego

Przyjęcia:  
poniedziałek  
10.00–14.30  
wtorek  
13.00–17.00  
czwartek  
8.00–12.30

### PIŚMIENNICTWO

1. Jastrzębska M. Czynniki von Willebranda a ryzyko chorób układu krążenia. Czynniki Ryzyka 1998; 19: 36-43.
2. Favalaro EJ. Detection of von Willebrand disorder and identification of qualitative von Willebrand factor defects. Am J Clin Pathol 2000; 114: 608-18.
3. Moroi M, Jung SM, Nomura S, Sekiguchi S, Ordinas A, Diaz-Ricart M. Analysis of the involvement of the von Willebrand factor-glycoprotein Ib interaction in platelet adhesion to a collagen-coated surface under conditions. Blood 1997; 90: 4413-24.
4. Ajzenberg N, Ribba AS, Rastegar-Lari G, Meyer D, Baruch D. Effect of recombinant von Willebrand factor reproducing type 2B or type 2M mutations on shear-induced platelet aggregation. Blood 2000; 95: 3796-803.
5. Sadler JE. Von Willebrand factor. J Biol Chem 1991; 266: 22777-80.
6. Colen KL, Crisera ChA, Rose MI, Connelly PR, Longaker MT, Gittes GK. Vascular development in the mouse embryonic pancreas and lung. J Ped Surg 1999; 34: 781-85.
7. Kuehn R, Lelkes PI, Bloechle C, Niendorf A, Izbicki JR. Angiogenesis, angiogenic growth factors, and cell adhesion molecules are upregulated in chronic pancreatic diseases: Angiogenesis in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Pancreas 1999; 18: 96-103.
8. Piotrowski Z, Wojtukiewicz Z, Zimoch L, Jaromin J, Puchalski Z, Bielawiec M. Badania nad obecnością fibryny w tkankach raka trzustki. Pol Przegl Chir 1998; 70: 478-83.
9. Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: a review. Sem Thromb Hemost 1992; 18: 353-72.
10. Lindahl AK, Odegaard OR, Sandset PM, Harbitz TB. Coagulation inhibition and activation in pancreatic cancer. Changes during progress of disease. Cancer 1992; 70: 2067-72.
11. Andrén-Sandberg A, Lecander I, Martinsson G, Astedt B. Peaks in plasma plasminogen activator inhibitor-1 concentration may explain thrombotic events in cases of pancreatic carcinoma. Cancer 1992; 69: 2884-87.
12. Wojtukiewicz MZ, Rucińska M. Aktywacja krzepnięcia krwi u chorych na nowotwory: implikacje kliniczne. Nowotwory 1999; 49: 381-91.
13. Gordon SG. Cancer cell procoagulants and their implications. Hematol Oncol Clin North Am 1992; 6: 1359-74.
14. Jeleńska MM. Czynniki von Willebranda i nowa klasyfikacja jego wrodzonych niedoborów lub dysfunkcji. Acta Haematol Pol 1997; 28, supl. 1, 35-45.
15. Radzikowski Cz. Przerzuty nowotworowe – problem biologiczny, dylemat prognostyczny i terapeutyczny. Nowotwory 1995; 45: 184-201.

### ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Krystyna Markocka-Mączka**  
Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu  
Pokarmowego  
i Chirurgii Ogólnej  
Akademia Medyczna  
ul. Traugutta 57/59  
50-417 Wrocław  
tel. (071) 370 02 50

## KALENDARZ

### działalności naukowo-szkoleniowej PTOK w 2002 r.



11–14 września 2002 r.

#### **I KONGRES ONKOLOGII POLSKIEJ VI Zjazd PTOK**

Katowice, Międzynarodowe Targi Katowickie  
ul. Bytkowska 1, 40-951 Katowice  
Biuro Organizacyjne: Centrum Onkologii; ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15; 44-100 Gliwice,  
tel./fax (032) 278 96 33  
e-mail: kongresonkol@io.gliwice.pl

4–8 listopada 2002 r.

#### **XIX Szkoła PTOK**

**Kurs onkologii klinicznej – wprowadzający (obowiązkowy dla lekarzy w trakcie specjalizacji z zakresu onkologii klinicznej)  
ZACHĘCAMY DO WZIĘCIA UDZIAŁU W KURSIE WSZYSTKICH CHĘTNYCH LEKARZY RODZINNYCH**

Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut

Organizacja: prezes i Zarząd Główny PTOK, szczegółowe informacje w Sekretariacie Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego COI  
tel./fax (022) 644 01 21 lub (022) 644 50 24 wew. 24-48  
e-mail: meder@coi.waw.pl

**Termin nadsyłania zgłoszeń upływa 15 października 2002 r.**

Opłata wpisowa wynosi 122 zł (100 zł + VAT) – dla członków PTOK

Opłata wpisowa wynosi 244 zł (200 zł + VAT) – dla pozostałych lekarzy

(możliwość rezerwacji miejsc hotelowych w COI)

Liczba miejsc ograniczona, kwalifikacja uczestników wg kolejności zgłoszeń.

13–15 listopada 2002 r.

#### **XX Szkoła PTOK**

**Rak piersi – kurs dla chirurgów**

Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut

Szczegółowe informacje w Sekretariacie Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
tel./fax (022) 644 00 24 lub (022) 644 50 24 wew. 25-22  
e-mail: tpien@coi.waw.pl

**Termin nadsyłania zgłoszeń upływa 15 października 2002 r.**

Opłata wpisowa wynosi 85 zł (70 zł + VAT) – dla członków PTOK

Opłata wpisowa wynosi 183 zł (150 zł + VAT) – dla pozostałych lekarzy

(możliwość rezerwacji miejsc hotelowych w COI)

Liczba miejsc ograniczona, kwalifikacja uczestników wg kolejności zgłoszeń.

18–22 listopada 2002 r.

#### **XXI Szkoła PTOK**

**Współczesne metody diagnostyki i leczenia nowotworów układu chłonnego**

Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut

Szczegółowe informacje w Sekretariacie Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego COI  
tel./fax (022) 644 01 21 lub (022) 644 50 24 wew. 24-48  
e-mail: meder@coi.waw.pl

**Termin nadsyłania zgłoszeń upływa 1 listopada 2002 r.**

Opłata wpisowa wynosi 122 zł (100 zł + VAT) – dla członków PTOK

Opłata wpisowa wynosi 244 zł (200 zł + VAT) – dla pozostałych lekarzy

(możliwość rezerwacji miejsc hotelowych w COI)

Liczba miejsc ograniczona, kwalifikacja uczestników wg kolejności zgłoszeń.