

# ALKOHOLNA OVISNOST BOLESNIKA SA TUMOROM MOZGA

Čatipović Vinko i Radomir Drobac

Djelatnost za psihijatriju Opće bolnice Bjelovar

## SAŽETAK

Alkoholizam je praćen brojnim tjelesnim, neurološkim, psihičkim i socijalnim komplikacijama. U literaturi se alkoholizam navodi kao jedan od mogućih uzroka karcinoma gornjeg probavnog trakta, ali je moguća povezanost i s tumorima drugih lokalizacija. Prikazali smo bolesnika ovisnog o alkoholu kod kojeg se razvio meningeom. Bolesnik je primljen u Djelatnost za psihijatriju Opće bolnice Bjelovar radi liječenja alkoholizma. Neposredni razlog prihvaćanja liječenja bili su nagomilani propusti na radnom mjestu i ultimatum poslodavca. Anamnestički i heteroanamnestički podaci govorili su o intenzivnom višegodišnjem potusu sa zakazivanjem u obitelji i na radnom mjestu. U statusu je već kod prijema bio uočljiv nesklad između izraženog mnestičkog deficita i relativno očuvanog somatskog statusa, bez deterioracije ličnosti. Blaža dizartrija i smetnje koordinacije, uz verificirane mnestičke smetnje, indicirali su neuroradiološku obradu, koja je potvrdila sumnju na tumor mozga. Literatura ne ukazuje na etiološki odnos alkoholizma i tumora mozga. Međutim, već Bleuler ukazuje na povezanost alkoholizma i mnogih drugih bolesti, uz rizik previda jedne od njih. Naime, komorbidne skupine simptoma mogu dobiti «alkoholnu boju». Cilj rada je ukazati na diferencijalnodijagnostičke teškoće pri obradi alkoholičara i opasnost prekrivanja nezavisnih patoloških stanja plaštem alkoholne ovisnosti.

**KLJUČNE RIJEČI:** alkoholizam, tumor mozga, komorbidnost

## UVOD

Kad razmišljamo o dijagnostici alkoholizma obično pažnju usmjeravamo na ranu i što potpuniju dijagnozu, koja treba obuhvatiti brojne komplikacije alkoholne ovisnosti. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti identificira se tek jedna četvrtina ovisnika o alkoholu, a slično je stanje na nepsihijatrijskim odjelima bolničkih ustanova. Prepoznavanje problema izazvanih alkoholom nije dovoljno samo po sebi za postavljanje dijagnoze, već dijagnostičar mora poznavati široki raspon znakova, simptoma i sindroma, koji će objašnjavati aktualni problem pijenja (1).

Pažnju nam najčešće okupiraju dvije osnovne kliničke slike uvjetovane pijenjem alkoholnih pića (akutno pijanstvo i ovisnost o alkoholu) i niz komplikacija koje su uvjetovane razvojem alkoholizma. U stručnom i znanstvenom radu isitču se teškoće koje prate rani medicinski dijagnostički postupak, kao i razlikovanje tzv. problemskog pijenja od alkoholizma (2)

Ozbiljni i raznovrsni problemi koji su uvijek vezani uz alkoholizam, traže od liječnika holistički pristup, liječnik se mora pozabaviti svim aspektima problema – psihološkim, medicinskim i sociološkim. U osnovi pijenja možemo naći drugu psihičku bolest ili poremećaj, pa govorimo o sekundarnom alkoholizmu, pri čemu je ponekad teško razlučiti uzrok od posljedice (3).

Djelovanje alkohola na ljudski organizam je vrlo kompleksno, možemo ga općenito razvrstati u četiri skupine: a) neposredno citotoksično djelovanje, b) neurokemijsko i farmakolo-

ško djelovanje, koje vodi do fizioloških i psihičkih promjena, kakve su karakteristične za akutnu intoksikaciju, ovisnost o alkoholu i apstinencijski sindrom, c) djelovanje na endokrini sustav, d) djelovanje koje je posljedica metabolizma alkohola (4). Ponavljani unos visokih doza alkohola može pogoditi skoro svaki organski sustav, posebno gastrointestinalni, potom kardiovaskularni sustav, središnji i periferni živčani sustav. Trajni učinci na središnji živčani sustav uključuju kognitivne deficite, teško oštećenje pamćenja i degenerativne promjene u cerebelumu. (5). Prolongirana alkoholna konzumacija može dovesti do malog i/ili velikog apstinencijskog sindroma nakon redukcije ili prestanka pijenja, s osebujnom kliničkom slikom i tretmanom. Diferencijalna dijagnoza prema drugim psihijatrijskim poremećajima ili organskim stanjima nije jednostavna (6). Poznata je povezanost alkoholizma i drugih tjelesnih bolesti, ali je česta i mogućnost previda jedne od njih. Komorbidne skupine simptoma mogu dobiti «alkoholnu boju» (7).

U ovom prikazu želimo usmjeriti pažnju na diferencijalnodijagnostičke teškoće koje se mogu javiti kod ovisnika o alkoholu. Opisat ćemo bolesnika kod kojeg se ispod kliničke slike alkoholizma i njegovih komplikacija razvila (i prikrila) posve druga bolest.

## **PRIKAZ SLUČAJA**

### RADNA DIJAGNOZA

Pacijent je primljen u Djelatnost za psihijatriju Opće bolnice Bjelovar, 12.11.2003. godine pod dijagnozom alkoholizma.

### RAZLOG PRIJEMA U BOLNICU

Pacijent je upućen u bolnicu radi liječenja alkoholizma, pod pritiskom obitelji i radne sredine. Pije alkohol godinama, ranije je pio s društvom, a sada već mjesecima pije «solo». Više se ne ograničava na pivo već pije sve, posebno «žestoko». Ujutro po buđenju «fali» mu, mora «malo» popiti. Radi u ljevaonici, poslovođa je, prima narudžbe. Preuzeo je narudžbu za kupca iz Italije, ali ju je zaboravio, odnosno zamijenio s drugom. Više od pola učinjenih odljeva bilo je neispravno, kupac ih je odbio preuzeti. Poslodavac je odustao od otkaza, samo na osnovi ranijih korektnih odnosa i dao mu ultimatum – «liječenje alkoholizma ili otkaz».

### ANAMNEZA

- Osobna anamneza: Rođen u Bjelovaru, 28.03.1956. g. Odrastao uz roditelje. Otac je radio u Ljubljani od njegove 10 godine, kući je dolazio samo vikendom. Pacijent ga je doživljavao distanciranim, emocionalno hladnim. Smatra da od njega nije dobio ljubav, pokušao se osloniti na majku. Nju opisuje kao strogu i krutu ženu, koja ih je (njega i sestru) znala često fizički kažnjavati. Osnovnu školu je završio u Bjelovaru, kao i srednju tehničku školu. Bio vrlo dobar učenik. Do 11. godine života povremeno je noću mokrio u krevet. Smatra da je bio neupadan, više povučen, introvertiran. Volio je sport, igrao nogomet. Počeo je pušiti cigarete u 10. godini života. Po završetku srednje škole oslobođen je služenja vojnog roka, zbog anomalije sternuma (rahitis). Još u toj dobi pokazivao je naviku da u situacijama emocionalne napetosti «cupka» lijevom nogom. Kao adolescent miran, tih, izlazio je s prijateljima i navodno uspješno ostvario prve heteroseksualne kontakte. U adolescentnoj dobi je počeo piti alkohol, ali umjereno, bez opijanja. Po završetku škole se zaposlio u «Fenoru», gdje je radio 10 mjeseci. Od 1975. g. radi u ljevaonici u Bjelovaru. Oženio se 1985. godine. Brak

je bio «prosječan». Zadnjih godina su učestale svađe, «zbog mog alkoholizma». U braku je rođeno dvoje djece, sin (18 g.), sada pohađa 4 razred srednje škole, kći (15 g.), sada u prvom razredu frizerske škole. Sudjelovao je u Domovinskom ratu, u ukupnom trajanju od 10 mjeseci. Bio je pripadnik 55. samostalnog bataljuna. Nije ranjavan. Negira osobna traumatska iskustva. Za vrijeme boravka na ratištu počeo je intenzivno piti. Zadnje dvije godine pije stalno, opija se i na poslu, tako da ima redovito probleme na radnom mjestu. U više navrata je upozoren na propuste, a sada mu je otkazom uvjeotvano liječenje alkoholizma. Afirmira problema u obitelji, «svi» ga napadaju zbog alkoholizma, viču na njega, onda on više na njih, pogotovo sin. U posljednjih 6 mjeseci primjećuje da je zaboravan, zaboravlja obaveze na poslu ali i sitnice po kući. Unazad 1 do 2 mjeseca zamjećuje i teškoće u govoru. Povremeno ima glavobolje, koje su postale redovite zadnjih par dana.

- Obiteljska anamneza: Otac pacijenta je umro 2003. godine od posljedica ICV-a, majka je živa, pokretna uz pomoć štaka. Odrastao je uz sestru koja je tri godine mlađa. Nitko u obitelji nije psihijatrijski liječen, nije bilo alkoholičara, nitko nije izvršio suicid.
- Anamneza somatskih bolesti: Negira tjelesne bolesti, nije alergičan na lijekove. Traume glave negira, kao i gubitke svijesti.

#### STATUS KOD PRIJEMA:

- **PSIHIČKI:** pri svijesti, orijetniran, čist i uredan. Afektivno topao, komunikativan. Tjeskoban, zabrinut. Oskudne spontanosti. Upadne mnestičke smetnje, izražene u segmentu pamćenja starih i recentnih događaja. Ne iznosi suamntuosti niti manifestira obmane osjetila.
- **NEUROLOŠKI:** pri svijesti, orijentiran, pokretan. Diskretna dizartrija. Zjenice normalnog oblika, reaktivne. Bulbomotorika uredna, diplopije negira. Meningealni sindrom negativan. MTR simetrični, živahni. Babinski neg. U antigravitacijskom položaju uredno održava sva 4 ekstremiteta. U Rombergu naznačene oscilacije bez lateralizacije.
- **SOMATSKI:** pri svijesti, pokretan, orijentiran, afebrilan, eupnoičan. Koža i vidljive sluznice su dobro prokrvljeni. Pluća: auskultatorno normalan šum disanja. Srce: akcija ritmična, tonovi jasni, šum ne čujem, ritam 71/min. RR 150/90. Abdomen: u razini prsnog koša, palpatorno mekan i bolno osjetljiv, čujne peristaltike. Jetra se ne palpira. Ekstremiteti: nema edema potkoljenica.

#### UČINJENE PRETRAGE:

SE 12; E 4,9; Hgb 143; Htc 0,44; MCV 90; MCH 29; L 5,5; urin bistar, boja žuta, bjelančevine neg. hemoglobin negativan, glukoza negativna, aceton negativan, u sedimentu 2-5 leukocita, 0-2 eritrocita, rijetke bakterije, 1-3 epitelne stanice, reakcija kisela, spec. težina 1,025, bilirubin negativan, urobilinogen negativan; ukupni bilirubin 5,7; AST/ALT/GGT= 15/21/27; kolesterol 5,26; trigliceridi 1,56; vrijeme krvarenja 0,02; vrijeme zgrušavanja 0,72, protrombinsko vrijeme 1,04; APTV 31; fibrinogen 3,86; GUK 5,2; urea 4,5; kreatinin 99; ALP 62; KP 9; PP 1; Na 142; K 4,3; Cl 102;

Vidno polje: nalaz uredan.

Fundus: desno PNO neoštro ograničena uz tijek krvnih žila. Lijevo uredan nalaz.

RTG snimka pluća: Na preglednoj snimci srca i pluća nema svježih infiltrativnih promjena plućnog parenhima. Hilusi urednog izgleda. Dijafragma jasno konturirana, uredno pozicionirana. Bazalni sinusi slobodni. Srčana sjena i aorta u fiziološkim granicama.

EEG: Srednjevoltažna osnovna cerebralna aktivnost je alfa ritma 8-10 Hz. Djelomično izražena reakcija vizualanog blokiranja. Pojedinačni spori valovi 6-7 Hz nalaze se iznad svih regija, ali bez jasne asimetrije. Nema paroksizmalnih izbijanja. Na HV bez novosti. Zaključak: nespecifičan, graničan nalaz.

CT mozga: U infratentorialnom dijelu medioponirana i primjereno oblikovana IV moždana komora koeficijenta apsorpcije hemisfera cerebeluma. Bazalne cisterne primjerene, a pontocerebelarni kutevi slobodni. U supratentorialnom dijelu hiperdenzna, oštro ograničena tvorba u prednjoj lubanjskoj jami, fronto-temporalno desno, izmjerene promjera oko 82 mm uz perifokalni edem. Impresija III i lateralne moždane komore desno uz dislokaciju središnjih moždanih struktura preko mediosagitalne ravnine. Po aplikaciji kontrastnog sredstva dolazi do intenzivne opacificacije opisane ekspanzivne tvorbe. Zaključak: Ekspanzivna tvorba u prednjoj lubanjskoj jami desno koja se po aplikaciji kontrastnog sredstva intenzivno opacificira, prvenstveno suspekt na meningeom. Impresija ventrikularnog sustava mozga uz dislokaciju središnjih moždanih struktura preko mediosagitalne ravnine.

Nalaz psihologa: L-T test/ disfiguracije, simplifikacije, perseveracije - bitno ispod dobi i edukacije. Benton test / graničan do patološki – pri reproduciranju. Rekognicija podprosječna. W-B test / QD – cca 35%

Nalaz interniste: EKG: sinus ritam 71/min, el. os sa skretanjem u lijevo, lab. b.o. Dg. Cor comp. Alcoholismus. Tm cerebri. Pacijent je kardiopulmonalno kompenziran. Nema KI za operativni zahvat.

Neurolog: Poslovođa u ljevaonici, u zadnje vrijeme griješi na poslu, brka narudžbe. Zadnjih tjedana ima povremene glavobolje u frontalnom području. Unazad 1 do 2 mjeseci primjetio poteškoće govora, u smislu zamuckivanja te nemogućnosti pravilnog izgovaranja riječi. Neurološki status: pri svijesti, orijentiran, pokretan. Diskretna dizartrija. Zjenice midrijatične (kapane), bulbomotorika uredna, diplopije negira. Meningealni sindrom negativan, MTR simetrični, živahni, Babinski negira. U AG položaju uredno održava ekstremitete. U Rombergu naznačene oscilacije, bez lateralizacije. Dg. Tm cerebri. Th. Manitol 10% 2x250 ml. iv. ev. kortikosteroidna terapija. Nalaz za telemedicinu.

Odgovor neurokirurga telemedicinom: Temeljem CT mozga koji pokazuje najvjerojatnije meningeom frontotemporoparijetalno, indicirano je neurokirurško liječenje, stoga molim uputiti pacijenta na hospitalizaciju u Kliniku za neurokirurgiju KBC uz prethodan dogovor o datumu prijama.

TIJEK BOLESTI:

Pacijent je primljen na odjel psihijatrije 12. studenog 2003. godine. Dovezen u pratnji bratića, koji je zaposlen u tehničkoj službi OB Bjelovar i koji daje heteropodatke. Heteropodaci ukazuju na višegodišnji potus koji se intenzivirao zadnjih mjeseci, a neposredni razlog upućivanja pacijenta na bolničko liječenje je zakazivanje na radnom mjestu. Kod pregleda sam pacijent afirmira navode o intenzivnom konzumiranju alkohola, u zadnje vrijeme pije stalno, i kod kuće i na poslu, skriva alkohol po kući. Zaredali su problemi u obitelji, na radnom mjestu i u društvu. Motiviran za liječenje alkoholizma, načelno prihvaća averzivnu terapiju i KLA. Došao bez pratnje članova uže obitelji.

Pred dolazak psihijatru pacijent je prestao konzumirati alkohol, ne pije već desetak dana. Nema apstinencijske smetnje. Par dana po prijemu javlja mi se supruga pacijenta. Govori o promjenama ponašanja pacijenta u braku i obitelji, koje su se razvijale i fiksire zadnjih godina. Uz to je kod supruge zadnjih mjesec do dva zamijetila smetnje pamćenja, nesigurnosti u vožnji, zamuckivanje. U socioterapijskoj grupi na odjelu pacijent uredno funkcionira. Nije karakterno depriviran, emocionalno je topao, očuvanog ponašanja i moralno etičkih normi. Zamjetne su smetnje pamćenja. Laboratorijski nalazi ne ukazuju na teže tjelesno oštećenje. Zatražim psihologijsku obradu, fundus, EEG i CT mozga.

Psihologijska obrada potvrdi značajno oštećenje mnestičkih sposobnosti. Nalaz EEG -a je nespecifično promijenjen, na fundusu se vidi blaži edem papile desno.

Nalaz CT-a mozga pokaže meningeom, lociran frontotemporoparijetalno desno, promjera 82 mm.

U sklopu preoperativne obrade učinimo RTG pluća, internistički pregled, dodatne laboratorijske pretrage, te telemedicinom konzultiramo neurokirurga. Neurokirurg indicira premještanje u Kliniku za neurokirurgiju, radi operativnog liječenja.

19. studenog 2003. pacijent je premješten u Djelatnost za neurologiju Opće bolnice Bjelovar, a 02. prosinca 2003. godine je upućen na Kliniku za neurokirurgiju Medicinskog fakulteta.

#### TERAPIJA:

Pacijent je primljen na Odjel psihijatrije radi liječenja alkoholizma. Kod prijema nije imao izražene apstinencijske smetnje, a nismo ih niti očekivali, jer je apstinenciju uspostavio 10 dana pred prijem. Nakon dogovora o liječenju alkoholne ovisnosti primljen na odjel, kroz tri dana primao parenteralno vitamine B grupe, zatim peroralno. Zbog tjeskobe i sniženog raspoloženja uveden je paroxetin, 20 mg dnevno, te sulpirid 100 mg dnevno. Uvečer je primao zolpidem, intermitentno. Planiran KLA i averzivna terapija. Zbog upadnih mnestičkih smetnji proširena je obrada, rezultati koje su ukazali meningeom. Pacijenta premjestimo na odjel neurologije. Na odjelu neurologije prima antiedematoznu terapiju, a zbog kortikosteroida preventivno i antiulkusnu terapiju. Premješten na Kliniku za neurokirurgiju KBC 02.12.2003. g. Operativni zahvat (Craniotomia osteoplastica reg. FTP lat.dex. Ablatio meningeomatis. Redon-drainage.) je učinjen 4.12.2003.g. U poslijeoperacijskom periodu dolazi do izrazite regresije dizatrije, a novih neuroloških oštećenja se ne nalazi. PHD: meningeoma.

## DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Odnos alkohola i neoplazmi je višestruk i kompleksan. Najjasnija je povezanost alkohola i karcinoma gornjeg probavnog trakta (8,9,10,11). Rezultati istraživanja provedenih kod karcinoma dojke (12), kolona (13), pankreasa (14), jetre (15,16) i ginekoloških karcinoma (17,18) manje su konzistentni. Za neke karcinome, npr. karcinome gornjih probavnog trakta smatra se da alkohol igra direktnu uzročnu ulogu. Međutim, alkohol djeluje i na genskoj razini (19,20,21,22,23). Acetaldehid koji je produkt metabolizma alkohola oštećuje sposobnost stanice da popravlja vlastitu DNA, što rezultira većom vjerojatnošću mutacija na onkogenima (geni koji normalno potiču stanicu na dijeljenje). Inicijaciju neoplazme obilježava pojava ireverzibilnog oštećenja stanične DNA, na taj način da kad je stanica jednom potaknuta na ciklus dijeljenja, stanica će to raditi neodređeno dugo. Kod karcinoma dojke se smatra da alkohol djeluje povećavajući razinu estrogena koji onda potiču razvoj karcinoma. Alkohol inducira citokrom P-450 u jetri, plućima, jednjaku i crijevima, čime tumačimo kokarcinogeno (pojačava karcinogene učinke drugih tvari) djelovanje alkohola. Kod teških alkoholičara nalazimo smanjenu razinu željeza, cinka, vitamina E, vitamina B grupe, vitamina A, koji imaju zaštitna svojstva na organizam. Alkohol slabi i imunološki odgovor.

U dostupnoj literaturi ne spominje se povezanost alkohola i tumora mozga, mada je neurotoksičnost alkohola nesumnjiva.

Cilj rada je prikazati kako se u nizu medicinskih, psiholoških i socijalnih problema vezanih uz alkohol, ali i brojnih patogenetskih procesa u kojima alkohol sudjeluje, pod plaštem alkoholne ovisnosti mogu sakriti i neke druge, teške bolesti, za koje u sadašnjem trenutku ne nalazimo etiološku povezanost s alkoholizmom. Naš pacijent je konzumirao alkohol i prije nastanka i razvoja tumora mozga. Prve znakove meningeoma nije sam prepoznao, mada ih je zasigurno registrirao i ublažavao intenzivnijim pijenjem. Okolina je zamijetila neurološke simptome, ali ih je pripisala alkoholizmu. U sličnu zamku je upao i liječnik opće medicine. Oštećenje pamćenja, smetnje koordinacije i poremećaj govora interpretirani su kao rezultat neurotoksičnog djelovanja alkohola.

## LITERATURA:

1. Thaller V, Buljan D, Golik-Gruber V, Marušić S. *Alkohologija*. Zagreb: Naklada CSCAA; 2002, 198.
2. Hudolin V. Ovisnost o alkoholu i drugi alkoholom uzrokovani poremećaji. U: Kecmanović D, ur. *Psihijatrija*. Zagreb–Beograd: Medicinska knjiga; 1989, 1390.
3. Viktor M, Ropper HA. *Principles of Neurology*. 7th ed. London; McGraw-Hill: 2001, 1233.
4. Badavay AA. Alcohol intoxication and withdrawal. U: Rosalki SB, ed. *Clinical biochemistry of alcoholism*. Edinburg: Churchill Livingstone; 1984, 95-117.
5. Američka psihijatrijska udruga, DSM-IV. Jastrebarsko; Naklada Slap: 1996, 205.
6. SZO, MKB-10. Zagreb; Medicinska naklada; 1999, 67-68.
7. Bleuler E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 1986, 89.
8. Perkins TM, Perkins I. Chronic alcoholism: a common risk factor in oral cancer and alcoholic cirrhosis. *Compend Contin Educ Dent* 2001; 22: 49-51.
9. Boffetta P, Ye W, Adami HO, Mucci LA, Nyren O. Risk of cancers of the lung, head and neck in patients hospitalized for alcoholism in Sweden. *Br J Cancer* 2001; 85: 678-82.
10. Klygis LM, Barch DH. The role of ethanol in esophageal carcinoma. In: Watson RR, ed. *Alcohol and Cancer*. Boca Raton: CRC Press; 1992, 73-89.
11. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Baron AE, Negri E, Bidoll E, Serraino D, La Vecchia C. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in Northern Italy. *Cancer Research* 1990; 50: 6502-6507.
12. Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988; 260: 652-656.
13. Bordou M, Montembault S, Giraud V, Balian A, Borotto E, Houdayer C, Capron F, Chaput JC, Naveau S. Excessive alcohol consumption favours high risk polyp or colorectal cancer occurrence among patients with adenomas: a case control study. *Gut* 2002; 50: 38-42.
14. Rayford PL. Alcohol, tobacco (nicotine) and pancreatic pathophysiology. *Assoc Acad Minor Phys* 2001; 12: 91-4.
15. Wang XD. Retinoids and alcohol-related carcinogenesis. *J. Nutr.* 2003; 133: 287-290.
16. Joshi N, Kumar A, Rani MS, Chandra N, Ramanjaneyulu ER. Clinical and aetiological profile of hepatoma at a tertiary care centre. *Trop Gastroenterol* 2003; 24: 73-5.
17. Weiderpass E, Ye W, Mucci LA, Nyren O, Trichopoulos D, Vainio H, Adami HO. Alcoholism and risk for endometrial cancer. *Int J Cancer* 2001; 93: 299-301.
18. Weiderpass E, Ye W, Tamimi R, Trichopoulos D, Nyren O, Vainio H, Adami HO. Alcoholism and risk for cancer of the cervix uteri, vagina, and vulva. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 899-901.
19. Yokoyama A, Ohmori T, Muramatsu T, Yokoyama T, Okuyama K, Makuuchi H, Takahashi H, Higuchi S, Hayashida M, Maruyama K, Ishii H. Short-term follow-up after endoscopic mucosectomy of early esophageal cancer and aldehyde dehydrogenase-2 genotype in Japanese alcoholics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 473-6.
20. Seitz HK, Simanowski UA, Homann N, Waldherr R. Cell proliferation and its evaluation in the colorectal mucosa: effect of ethanol. *Gastroenterol* 1998; 36: 645-655.

21. Lavielle JP, Gazzeri S, Riva C, Reyt E, Brambilla C, Brambilla E. p53 mutations and p53, Waf-1, Bax and Bcl-2 expression in field cancerization of the head and neck. *Anticancer Res* 1998; 18: 4741-9.
22. Yokoyama A, Muramatsu T, Omori T, Matsushita S, Yoshimizu H, Higuchi S, Yokoyama T, Maruyama K, Ishii H. Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphism influence susceptibility to esophageal cancer in Japanese alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1705-10.
23. Castelli E, Hrelia P, Maffei F, Fimognari C, Foschi FG, Caputo F, Contelli-Forti G, Stefanini GF, Gasbarrini G. Indicators of genetic damage in alcoholics: reversibility after alcohol abstinence. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1664-8.