



Review and Research on **Cancer Treatment**

Volume 1, Issue 1 (2015)



Review and Research on Cancer Treatment
Volume 1, Issue 1 (2015)

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

Redaktor naczelny:

Kamil Maciąg

Redakcja:

Monika Olszówka

Beata Zdunek

Skład i łamanie:

Monika Olszówka

Recenzenci:

dr hab. n. med. Agnieszka Bojarska-Junak

dr n. med. Edyta Gałęziowska

dr hab. n. med. Ludmiła Grzybowska-Szatkowska

dr n. med. Anna Irzmańska-Hudziak

dr n. med. Agata Jarzab

dr n. med. Marta Łuczyk

© Copyright by Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL

Wydawca:

Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL

ul. Głowackiego 35/348, 20-060 Lublin

www.fundacja-tygiel.pl

Spis treści

Glejak – epidemiologia, klasyfikacja i etiologia	4
Czaszkogardlak – wyzwanie dla każdego specjalisty	16
Makrofagi towarzyszące nowotworowi – pochodzenie, charakterystyka oraz znaczenie w raku piersi	32
Metody immunoterapeutyczne w leczeniu nowotworów	48
Antynowotworowe działanie <i>Lycium barbarum</i> w modelu raka piersi	63
Wpływ inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowanych w leczeniu raka nerki na zaburzenia cukrzycowe	73
Choroby przyzębia ryzykiem raka trzustki	82
Indeks autorów:	92

Glejaki – epidemiologia, klasyfikacja i etiologia

Gliomas – epidemiology, classification and etiology

Karolina Okła, Anna Wawruszak, Sylwia Bilśka

karolinaokla@gmail.com, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

anna_wawruszak@interia.pl, Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Angiojęcznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

sylwia_bmw@wp.pl, Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Guzy pierwotne mózgu stanowią około 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Spośród nich najczęstszym jest glejak wielopostaciowy. Prawdopodobieństwo zapadalności rośnie z wiekiem i osiąga 50/100 000 w wieku 75 lat. Wśród nowotworów pochodzenia glejowego (glejaków) wyróżnia się: gwiaździki (astrocytoma), wyściółczaki (ependymoma), skąpodrzewiaki (oligodendroglioma) oraz postaci mieszane. Etiologia nowotworów złośliwych ośrodkowego układu nerwowego nie jest do końca poznana. Istnieje kilka rodzajów hipotetycznych czynników powiązanych z powstawaniem nowotworu. W niniejszej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat epidemiologii, klasyfikacji oraz etiologii glejaków.

The primary brain tumors account for about 2% of all malignancies. Malignant gliomas, which include glioblastomas and anaplastic astrocytomas, are the most common primary tumors of the brain. Probability of morbidity rise with age, and it is 50/100 000 at the age of 75 years old. Gliomas can be divided into astrocytomas, ependymomas, oligodendrogliomas and mixed gliomas. The etiology of brain tumors is unfortunately not clear, but increasingly research is pointing toward genetic mutations. In this article we present up to date information on the epidemiology, classification and etiology of gliomas.

1. Wprowadzenie

Glejaki stanowią grupę najczęściej występujących pierwotnych nowotworów neuroepitelialnych (ośrodkowego układu nerwowego, OUN). Wywodzą się one z neurogleju, inaczej zwanego tkanką glejową, budującą zrąb mózgu. Komórki glejowe, obok komórek nerwowych stanowią drugi, ważny składnik budujący tkankę nerwową. Funkcją ich jest odżywanie, ochrona oraz wspieranie neuronów. Wyróżnia się sześć typów komórek glejowych:

oligodendrocyty, astrocyty, ependymocyty, komórki Schwanna, mikroglej oraz komórki satelitarne [1]. Guzy pierwotne mózgu stanowią około 2% wszystkich nowotworów, z czego większość to glejaki. Od 40 do 90% glejaków jest złośliwych (zależnie od grupy wiekowej). Zmiany o szczególnie złośliwym charakterze to glejak wielopostaciowy (GBM) oraz glejak anaplastyczny. Rokowanie pacjentów jest złe. Przeciętny czas życia od diagnozy to rok do półtora

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

roku w zależności od osobniczej złośliwości samego guza. Wśród nowotworów pochodzenia glejowego (glejaków) wyróżnia się: gwiaździaki, wyściółczaki, skąpodrzewiaki oraz postaci mieszane. Etiologia glejaków nie jest do końca poznana.

Ważną rolę mogą tu odgrywać zarówno czynniki wrodzone jak i środowiskowe [1]. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat epidemiologii, klasyfikacji oraz etiologii glejaków.

2. Epidemiologia

Pierwotne guzy OUN stanowią 2-3% wszystkich nowotworów [2]. Światowy współczynnik zachorowalności na nie wynosi około 3,7/100 000 osób (dla mężczyzn) oraz 2,6/100 000 osób (dla kobiet). Wyższy współczynnik zachorowalności obserwuje się w krajach wysoko rozwiniętych (mężczyźni 5,8 i kobiety 4,1/100 000 osób), w porównaniu z krajami rozwijającymi się (mężczyźni 3,0 i kobiety 2,1/100 000 osób) [3].

Według Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie w 2009 roku w Polsce odnotowano 1444 zachorowań na nowotwory złośliwe mózgu u mężczyzn (współczynnik surowy 7,84/100 000 mężczyzn) oraz 1362 zachorowań u kobiet (współczynnik surowy 6,9/100 000 kobiet) [4]. Powyższe dane jednoznacznie wskazują na wyższy współczynnik występowania pierwotnych guzów mózgu u mężczyzn niż u kobiet [5]. Wśród dzieci

nowotwory OUN są najpowszechniejszym (po białaczkach) problemem onkologicznym [6].

Glejak stanowią od 30% do 40% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych. Około połowę wszystkich glejaków u dorosłych stanowi glejak wielopostaciowy (IV° wg WHO) [7], często nazywany „terminatorem” [8]. Rokowania pacjentów ze zdiagnozowanym GBM nie są pomyślne. W najlepszym wypadku, tylko 5% chorych przeżywa do 3 lat od momentu postawienia diagnozy, a leczenie ma głównie charakter paliatywny. Glejaki należą również do typowych nowotworów wieku średniego i pojawiają się najczęściej między 40 a 65 rokiem życia [7]. Rozwijają się one głównie w półkulach mózgowych, jednakże mogą się również pojawiać w pniu mózgu, nerwach optycznych, rdzeniu kręgowym oraz w mózdzku. [1]. Częstość występowania poszczególnych rodzajów glejaków przedstawia Tabela 1.

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

Tabela 1. Częstość występowania glejaków* [7]

Typ nowotworu	Stopień wg WHO	% wszystkich nowotworów mózgu	Częstość (100000/rok)
Nowotwory neuroepitelialne	I–IV	34,30	6,46
Glejak wielopostaciowy	IV	17,10	3,17
Gwiaździak anaplastyczny	III	2,10	0,40
Gwiaździak włosowatokomórkowy	I	1,70	0,33
Skąpodrzewiak	II	1,40	0,27
Wyściółczak	II/III	1,40	0,26
Glejaki mieszane	II/III	1,00	0,19
Skąpodrzewiak anaplastyczny	III	0,70	0,12
Gwiaździak rozlany	II	0,50	0,09

*Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS)

3. Klasyfikacja glejaków

Powszechnie stosowaną klasyfikacją glejaków jest ta, opracowana przez WHO [9], która łączy stopień złośliwości z rodzajem nowotworu. Jest ona opracowana w oparciu o pięć

kryteriów histopatologicznych, związanych ze stopniem anaplazji komórek: gęstość komórek, atypia jądrowa, mitozą, śródbłonkowa proliferacja oraz nekroza [10].

3.1. Klasyfikacja według stopnia złośliwości

WHO wyróżnia cztery histologiczne stopnie złośliwości glejaków od łagodnych (stopień I), do najbardziej złośliwych (stopień IV) (Tabela 2.) [9]. Im wolniej rosnący guz i im bardziej jego komórki są podobne do pierwotnych, z których się wywodzi, tym niższy stopień złośliwości histologicznej. Nowotwory łagodne, charakteryzujące się powolnym wzrostem,

mogą być usuwane operacyjnie, lub uśmiercane, z zastosowaniem różnych terapii, jeśli lokują się w łatwo dostępnym miejscu. Rokowania są pomyślne. Nowotwory złośliwe rosną gwałtownie, charakteryzują się wzrostem naciekającym i mogą niszczyć sąsiednie, zdrowe tkanki mózgu. Rokowania są złe [1,2] (Tabela 2.).

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

Tabela 2. Klasyfikacja głównych nowotworów pochodzenie glejowego według WHO [11]

Stopień złośliwości	Przykłady glejaków
I°	wyściółczak śluzakowatobrodawkowaty gwiaździak włosowatokomórkowy
II°	gwiaździak włókienkowy skąpodrzewiak, wyściółczak
III°	gwiaździak anaplastyczny
IV°	glejak wielopostaciowy

3.2. Klasyfikacja ze względu na pochodzenie komórek glejowych

Ze względu na pochodzenie komórek glejowych wyróżnia się: nowotwory gleju gwiaździstego (gwiaździaki, *astrocytoma*), nowotwory gleju wyściółkowego (wyściółczaki,

ependymoma), nowotwory gleju skąpowypustkowego (skąpodrzewiaki, *oligodendroglioma*) oraz nowotwory glejowe mieszane [1, 12].

3.2.1. Gwiaździaki (*astrocytoma*)

Nowotwory gleju gwiaździstego rozwijają się z największych komórek glejowych, zwanych astrocytami i stanowią prawie 80% wszystkich glejaków. Guzy te, mogą otaczać każdą część mózgu, jednak najczęściej spotykane są w płacie czołowym, natomiast u dzieci w mózdku i pniu mózgu [1, 12]. Gwiaździaki można podzielić na dwie główne grupy. Pierwszą z nich stanowi gwiaździak (odmiany: włókienkowy, protoplazmatyczny, gemistocytarny) oraz gwiaździak anaplastyczny. Należą one do guzów o niekorzystnym

rokowaniu, często transformujących w kierunku glejaków o większym stopniu złośliwości, włącznie do GBM. Do drugiej grupy zaliczany jest gwiaździak włosowatokomórkowy o ograniczonych zdolnościach proliferacyjnych i dobrym rokowaniu (Tabela 2,3.). Guzy szeregu astrocytarnego mogą występować w każdym wieku, jednak szczyt zachorowań u osób dorosłych przypada najczęściej na trzecią i czwartą dekadę życia [12]. Nowotwory gleju gwiaździstego oraz ich charakterystyczne cechy przedstawiono w Tabeli 3.

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

Tabela 3. Nowotwory gleju gwiaździstego i ich charakterystyczne cechy[1,7,12,13]

Nowotwory gleju gwiaździstego	Cechy charakterystyczne
Gwiaździatek włosowatokomórkowy (WHO° I)	powolny wzrost z dobrze zaznaczonymi granicami; umiejscowiony w pniu mózgu, móżdżku lub nerwach wzrokowych; pojawia się znacznie częściej u dzieci, ale może również występować u młodych osób dorosłych, rzadko spotykany u pacjentów powyżej 30 roku życia; cechuje się bardzo dobrym rokowaniem; stanowi 2% wszystkich nowotworów mózgu
Gwiaździatek rozlany(WHO° II)	powolny wzrost ze średnio zaznaczonymi granicami; rzadko rozprzestrzenia się do innych części OUN; powszechny wśród mężczyzn i kobiet od 20 do 50 roku życia
Gwiaździatek anaplastyczny (WHO° III)	zaliczany do gwiaździatek złośliwych; w wielu przypadkach może być uważany za GBM; wzrost szybszy i bardziej agresywny niż stopień II gwiaździatek; wygląd komórek guza niejednorodny; rozprzestrzenia się na sąsiednie tkanki; powszechny wśród mężczyzn i kobiet w wieku od 30 do 50 roku życia; stanowi 2% wszystkich pierwotnych nowotworów mózgu
Glejak wielopostaciowy(WHO° IV)	najbardziej inwazyjny typ glejaka, i najczęściej występujący pierwotny guz mózgu u osób dorosłych; wzrost gwałtowny, z tendencją do naciekania na rozległe tkanki mózgu (guz, który nacieka obie półkule mózgowe z zajęciem spoidła wielkiego nosi nazwę glejaka motylkowego (ang. <i>butterflyglioma</i>)); może zawierać kilkanaście różnych typów komórek (gwiaździatek, skąpodrzewiak); u dorosłych rozwija się najczęściej w płacie skro-

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

	niowym mózgu, u dzieci w pniu mózgu; powszechny wśród mężczyzn i kobiet w wieku od 50 do 70 roku życia, przeważającą grupą są mężczyźni; stanowi 17% wszystkich pierwotnych nowotworów mózgu; rokowania są bardzo złe
--	--

3.2.2. Wyściółczaki (ependymoma)

Nowotwory gleju wyściółkowego wywodzą się z gleju wyściółkowego (ependymy) komór mózgowia oraz kanału centralnego rdzenia kręgowego. Około 60% wyściółczaków występuje nadnamiotowo, a 40% podnamiotowo [1, 12]. Zajmują zazwyczaj komorę IV mózgu, co może być przyczyną ucisku na drogi przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego, a w kon-

sekwencji powstania wodogłowia. Należą do trzeciej, najbardziej powszechnej grupy nowotworów wewnątrzczaszkowych występujących u dzieci. U ponad 90% przypadków, guz lokalizuje się wewnątrzczaszkowo. U ponad 50% przypadków, ryzyko występowania jest wyższe u dzieci, które nie ukończyły 5 roku życia [14].

Tabela 4. Typy nowotworów pochodzenia wyściółkowego według WHO [15]

Stopień złośliwości	Nowotwory gleju wyściółkowego
I°	wyściółczak śluzakowatobrodawkowaty podwyściółczak
II°	wyściółczak
III°	wyściółczak anaplastyczny

3.2.3. Skąpodrzewiaki (oligodendroglioma)

Nowotwory gleju skąpowypustkowego rozwijają się z komórek glejowych zwanych oligodendrocytami. Charakteryzują się one powolnym wzrostem. Pojawiają się u młodych i u dorosłych w średnim wieku, zwykle między 40 a 60 rokiem życia. Występują częściej u mężczyzn niż u kobiet [16,17]. Zwykle rozwija się w istocie białej mózgu. Ponad połowa skąpodrzewiaków obejmuje płat

czołowy [17]. Według WHO należy on do guzów o pośredniej złośliwości (WHO° II), natomiast jego wariant anaplastyczny jest guzem o wysokim stopniu złośliwości (WHO° III) [18]. Skąpodrzewiaki stanowią 3% wewnątrzczaszkowych nowotworów mózgu i 20% glejaków [19]. Obraz mikroskopowy komórek gleju skąpowypustkowego stanowi cechę charakterystyczną i w neuropatologii przeds-

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

tawiany jest, jako „plaster miodu”, czy „żabi skrzek” [12].

3.2.4. Glejaki mieszane

Glejaki mieszane stanowią zwykle połączenie gwiaździaków oraz skąpodrzewiaków (skąpodrzewiako-gwiaździak), ale mogą również zawierać więcej typów komórek glejowych. Stanowią około 1% wszystkich nowotworów mózgu. Występują wśród mężczyzn i kobiet między 20 a 50 rokiem życia. Klasyfikacja i lecze-

nie glejaków mieszanych opiera się na najbardziej agresywnym typie komórek glejowych tj. w przypadku guza składającego się z gwiaździaka anaplastycznego (III° WHO) i niskozłośliwego skąpodrzewiaka (II° WHO) podstawą do leczenia będzie nowotwór o wyższym stopniu złośliwości (gwiaździak anaplastyczny) [1].

3.3. Klasyfikacja według lokalizacji zmiany nowotworowej

Guzy OUN w zależności od umiejscowienia dzieli się na nadnamiotowe (40%), które rozwijają się powyżej namiotu mózdzku, obejmując półkule mózgowe i region linii środkowej mózgu, oraz guzy podna-

miotowe (60%), które obejmują tylną jamę czaszki (pień mózgu i mózdzek). Większość glejaków u dzieci rośnie podnamiotowo, natomiast u dorosłych przeważają glejaki rozwijające się nadnamiotowo [20].

4. Etiologia rozwoju glejaków

Czynniki leżące u podłoża rozwoju glejaków, mimo wielu badań, wciąż pozostają niewyjaśnione. Ważną rolę mogą tu odgrywać zarówno czynniki endogenne (wrodzone), jak i czynniki egzogenne (środowiskowe). Warto zwrócić uwagę na takie aspek-

ty, jak: wiek, płeć, położenie geograficzne, przynależność do danej grupy etnicznej, czynniki genetyczne, ekspozycja na infekcje, wirusy, promieniowanie, niektóre substancje chemiczne, rodzaj wykonywanego zawodu czy dieta [1, 21].

4.1. Wiek i płeć

Pierwotne guzy mózgu charakteryzują się bimodalnym rozkładem wieku chorych. Obserwowane jest niewielkie zwiększenie wskaźników zachorowań u dzieci, stabilny wzrost zapadalności w funkcji czasu, począwszy od 20 roku życia, oraz szczyt zachorowań w wieku od 75 do 84 lat. Średnia wieku u dorosłych, u których diagnozuje się nowotwory mózgu

wynosi 57 lat. Tendencje wiekowe w dużej mierze zależą od typu i lokalizacji guza. Współczynnik nowotworów neuroepitelialnych jest prawie 1,3 razy większy u mężczyzn niż u kobiet. GBM występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, w odróżnieniu od oponiaków, które pojawiają się dwa razy częściej u kobiet, niż u mężczyzn. Niektóre badania suge-

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

rują że hormony żeńskie mogą wpływać protekcyjnie na rozwój niektó-

rych typów nowotworów mózgu [1].

4.2. Położenie geograficzne i grupy etniczne

Współczynnik występowania pierwotnych złośliwych guzów mózgu jest wyższy w krajach z bardziej dostępną i wysoce rozwiniętą opieką medyczną, jak w Północnej Europie, czy w Stanach Zjednoczonych. Spowodowane jest to, lepszą diagnostyką i szybszym dostępem do informacji w tych krajach. Natomiast Indie czy Filipiny mają najniższy odnotowany wskaźnik nowotworów mózgu co może wynikać z braku dostępu do opieki medycznej. Częstość występowania złośliwych nowotworów mózgu w Japonii jest mniejsza

o połowę, niż w Północnej Europie. W Stanach Zjednoczonych glejaki atakują częściej rasę białą niż czarną, ale częstość oponiaków jest prawie równa wśród białych, jak i czarnych osób. Współczynnik występowania GBM u rasy czarnej jest niższa, niż w innych grupach etnicznych [22]. Nie jest do końca wyjaśniona, przyczyna takich różnic. Potrzeba więcej badań na temat genetycznej zmienności, aby wyjaśnić różnice w częstości występowania nowotworów mózgu wśród różnych grup etnicznych [1].

4.3. Czynniki dziedziczne i genetyczne

Mniej niż 5% chorych na glejaki ma dodatni wywiad rodzinny odnośnie do występowania guza mózgu. Niektóre choroby genetyczne, takie jak stwardnienie guzowate, Zespół von Hippel-Lindau, siatkówczak dziedziczny, zespół Li-Fraumeni, zespół Turcota, zespół Cowdena, czy nerwiako-włóknikowatość typu 1 [1, 3] predysponują do rozwoju nowotworu mózgu. Niemniej jednak guzy zależne od wymienionych czynników wykazują tendencję do występowania u dzieci lub młodych dorosłych i zjawisko to nie dotyczy większości przypadków glejaków pojawiających się w późniejszym okresie życia. Zidentyfikowano pięć locyryzyka podatności na glejaka: 5p15.33 (TERT), 8q24.21

(CCDC26), 9p21.3 (CDKN2A-CDKN2B), 20q13.33 (RTEL1) oraz 11q23.3 (PHLDB1). Utrata heterozygotyczności na chromosomach 9p i 10q oraz delecji p16 są często obserwowane w glejakach o wysokim stopniu złośliwości, zaś glejaki o niskim stopniu złośliwości charakteryzują się mniejszą liczbą zaburzeń molekularnych. W przypadku skąpodrzewiaków obecność mutacji 1p i 19q LOH i IDH1 wiąże się ze znaczącą poprawą czasu przeżycia [23]. Wydaje się być prawdopodobne, że większość nowotworów mózgu związana jest z współdziałaniem pomiędzy genami a toksynami środowiskowymi, ponieważ tylko mały odsetek nowotworów jest związana z dziedzicznością [3].

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

4.4. Promieniowanie jonizujące

Duże dawki promieniowania jonizującego są powiązane z uszkodzeniami DNA w komórce, co w konsekwencji może prowadzić do jej śmierci. Małe dawki promieniowania prowadzą natomiast do mutacji, przyczyniając się do rozwoju nowotworów złośliwych. Leczenie niektórych chorób z użyciem promieniowania jonizującego (włączając promieniowanie X) jest ważnym czynnikiem ryzyka dla rozwoju nowotworów mózgu.

Stosunkowo niska dawka promieniowania użyta do leczenia grzybicy skóry i skórniego naczyń krwionośnego u dzieci lub niemowląt związana jest z ryzykiem rozwoju nowotworów osłonek nerwów, oponiaków i glejaków. Obserwuje się również wzrost ryzyka występowania glejaków lub innych nowotworów mózgu u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, którzy byli poddawani próbie naświetlania [1, 3, 22].

4.5. Ekspozycja na infekcje oraz wirusy

Niektóre dwuniciowe wirusy, takie jak JC, BK i SV40 zostały odkryte w ludzkich tkankach glejowych i mają zdolność indukcji nowotworów mózgu u zwierząt. W jednym z doniesień stwierdzono, że tkanki glejowe pobrane z 27 guzów wyrażają zbiorowego ludzkiego cytomegalowi-

rusa (HCMV). Czynniki zapalne mogą aktywować transkrypcję genów HCMV, a tym samym indukować złośliwą transformację i powodować transaktywację innych wirusów onkogennych związanych z glejakami złośliwymi jak np. wirusa JC [3].

4.6. Dieta

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że N-nitrozoskładniki stanowią substancje karcynogenne. Związki te są obecne w konserwowanym mięsie (azotyny), dymie papierosowym czy w kosmetykach. Niektóre badania wskazują, że N-nitrozoskładniki mogą zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów mózgu zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Badacze zaobserwowali, że pacjenci ze zdiagnozowanymi guzami mózgu (lub ich matki), konsumowali więcej konserwowanego jedzenia,

w porównaniu z grupą kontrolną [1]. Wykazano, że etylnitrozomocznik i metylo-nitrozomocznik są czynnikami rakotwórczymi, powodującymi rozwój nowotworów mózgu u szczurów. Zdolność tych substancji do przenikania bariery krew-mózg, oraz ich mutagenne działanie, czynią z nich idealne czynniki inicjujące proces karcynogenezy [21]. Badania wskazują, że spożywanie owoców i warzyw, zawierających witaminę C i E może pełnić funkcję protekcyjną, przeciwko nowotworom mózgu [21].

4.7. Substancje chemiczne w miejscu pracy i w domu

Niektórzy ludzie narażeni są na działanie karcynogennych lub toksycznych substancji w miejscu pracy. Zwykle osoby wykonujące takie zawody, rzadko narażone są tylko na jedną substancję chemiczną, a niektóre chemikalia często ze sobą oddziałują. Dlatego też, trudno jest wskazać jednoznaczny, związek pomiędzy nowotworami mózgu i określonymi substancjami chemicznymi, nawet jeśli wiadomo, że posiadają one właściwości rakotwórcze. Istnieją jednak niepodważalne dowody, że osoby zatrudnione przy produkcji syntetycznych gum i chloru poliwinylowego, oraz pracujące w pewnych działach przemysłu petrochemicznego, olejowego i ropo-naftowego są bardziej narażone na ryzyko rozwoju nowotworów mózgu. Cztery na pięć badań nad pestycydami wskazuje również, na podwyższo-

ne ryzyko rozwoju nowotworów mózgu w grupie osób pracujących przy produkcji pestycydów. Istnieje również ryzyko wystąpienia nowotworu u dzieci, których rodzice są wystawieni na ekspozycję karcynogenów w miejscu pracy. Wyższe ryzyko dziecięcych nowotworów mózgu odnotowuje się w przypadku ojców dzieci pracujących w przemyśle papierniczym i drzewnym, z rozpuszczalnikami, w malarstwie, w olejnym lub chemicznym rafinowaniu, w gospodarce, metalurgii, pracujących w powietrzu, czy przestrzeni kosmicznej. Przypuszcza się, iż chemiczne karcynogeny z miejsca pracy, mogą również pozostawać na rękach oraz odzieży, co powoduje przeniesienie ich na innych domowników, a tym samym narażanie rodziny na ich działanie [1].

4.8. Telefony komórkowe

Zdrowotne efekty używania telefonów komórkowych, w ostatnich latach wzbudzały szerokie zainteresowanie wśród naukowców. Rezultaty badań, sugerują brak związku między używaniem telefonów komórkowych a zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów mózgu. Ważne jest jednak kontynuowanie badań, gdyż używanie telefonów komórkowych staje się coraz bardziej powszechne. Wiele badań przeprowadzono, kiedy głównym typem komó-

rek były telefony analogowe, w porównaniu z powszechnie używanymi dzisiaj telefonami cyfrowymi. Całkowita ilość używanych telefonów była niższa, dlatego też liczba użytkowników była mniejsza. Ponadto niezwykle ważne wydają się być długoterminowe badania nad działaniem telefonów komórkowych, ponieważ niektóre nowotwory mózgu mogą się rozwijać przez dłuższy czas [1, 24].

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

5. Podsumowanie

Podobnie jak niezwykła jest złożoność ludzkiego mózgu, która odróżnia go w istotny sposób od innych narządów, tak i nowotwory mózgu posiadają wiele unikalnych cech. Komórki nowotworowe guzów mózgu działają często bardzo podstępnie, a liczne aspekty obejmujące ich epidemiologię, etiologię, zróżnicowanie histopatologiczne stanowią

duże wyzwanie dla współczesnej nauki. Lepsze zrozumienie biologii oraz mechanizmów, leżących u podstaw powstawania glejaków staje się szansą na opracowanie nowych, skuteczniejszych metod terapeutycznych a tym samym daje nadzieję na całkowite wyleczenie pacjentów dotkniętych tą chorobą.

Literatura

1. McLean R., Lovely M., Vassall E. *National Brain Tumor Society* 2004, 2005, 2007, 2009, 2010, 2012
2. Riemenschneider M. J., Reifenberger G. *Molecular Neuropathology of Gliomas* 2009, *Int J Mol Sci*, 10(1): 184-212
3. Bondy M. L., Scheurer M. E., Malmer B., Barnholtz-Sloan J. S., Davis F. G., Il'yasova D., Kruchko C., McCarthy B. J., Rajaraman P., Schwartzbaum J. A., Sadetzki S., Schlehof B., Tihan T., Wiemels J. L., Wrensch M., Buffler P. A. *Brain Tumor Epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC)* 2008, *Cancer*, 113(7 Suppl): 1953-1968
4. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku*. Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2011
5. Hutter A, Schwetye KE. i wsp. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13:237-250
6. Ohgaki H, Kleihues P. *Epidemiology and etiology of gliomas*. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2005;109:93-108
7. Schneider T., Mawrin Ch., Scherlach C., Skalej M., Firsching R. *Gliomas in Adults 2010*, *Dtsch Arztebl Int*, 107(45): 799-808
8. Duda K. Glejak mózgu-nowotwór, którego rozwój "wspiera" własny organizm! 2006
9. Louis D. N., Ohgaki H., Wiestler O. D., Cavenee W. K., Burger P. C., Jouvett A., Scheithauer B. W., Kleihues P. *The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System* 2007, *Acta Neuropathol*, 114(2): 97-109
10. Marquet G., Dameron O., Saikali S., Mosser J., Burgun A. *Grading glioma tumors using OWL-DL and NCI Thesaurus* 2007, *AMIA Annu Symp Proc*. 2007: 508-512
11. Katarzyńska A. Glejaki złośliwe mózgu- trudności diagnostyczne i terapeutyczne 2009
12. Mossakowski J.M., Liberski P. *Guzy układu nerwowego*, Wrocław 1997, wyd.1

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

13. Petalidis L. P., Oulas A., Backlund M., Wayland M. T., Liu L., Plant K., Happerfield L., Freeman T. C., Poirazi P., Collins V. P. *Improved Grading and Survival Prediction of human astrocytic brain tumours by artificial neural network analysis of gene expression microarray data* 2008, Mol Cancer Ther, 7(5): 1013
14. Peyre M., Commo F., Dantas-Barbosa C., Andreiuolo F., Puget S., Lacroix L., Drusch F., Scott ., Varlet P., Mauguén A., Dessen P., Lazar V., Vassal P., Grill J. *Portrait of Ependymoma Recurrence in Children: Biomarkers of Tumor Progression Identified by Dual-Color Microarray-Based Gene Expression Analysis* 2010, PLoS One, 5(9)
15. Ellison, D.W., Kocak, M., Figarella-Branger, D., Felice, G., Catherine, G., Pietsch, T., Frappaz, D., Massimino, M., Grill, J., Boyett, J.M., et al. (2011). *Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts*. J. Negat. Results Biomed. 10, 7.
16. Kelly J. J. P., Blough M. D., Stechishin O. D. M., Chan J. A. W., Beauchamp D., Perizzolo M., Demetrick D. J., Steele L., Auer S. T. N., Hader W. J., Westgate M., Parney I. F., Jenkins R., Cairncross J. G., Weiss S. *Oligodendroglioma cell lines containing t(1;19)(q10;p10)* 2010, Neuro Oncol, 23(7):745-755
17. Nielsen S. M., Christensen H. C., Kosteljanetz M., Johansen Ch. *Incidence of and survival from oligodendroglioma in Denmark, 1943-2002* 2009, Neuro Oncol, 11(3): 311-317
18. McCarthy B. J., Rankin K. M., Aldape K., Bondy M. L., Brännström T., Broholm H., Feychting M., Il'yasova D., Inskip P. D., Johansen Ch., Melin B. S., Ruder A. M., Butler M. A., Scheurer M. E., Schüz J., Schwartzbaum J. A., Wrensch M. R., Davis F. G. *Risk factors for oligodendroglial tumors: A pooled international study* 2010, Neuro Oncol, 13(2): 242-250
19. Guo Q., Hao J., bin Sun S., ping Xu S., Yang Q., Guo Q. I., Culi G. D. *Oligodendroglioma of the ciliary body: a unique case report and the review of literature* 2010, BMC Cancer, 10: 579
20. Kapczuk I., Beń-Skowronek I., Jaklińska T., Szewczyk L. *Zaburzenia hormonalne w przebiegu leczenia guzów okolicy podwzgórzowo-przysadkowej* 2010, Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Nr 2(31)
21. Idowu O. E., Idowu M. A. *Environmental causes of childhood brain tumours* 2008, Afr Health Sci. 8(1): 1-4
22. Iacob G., Dinca EB. *Current data and strategy in glioblastoma multiforme* 2009, J Med Life, 2(4): 386-393
23. Simon, M., Hosking, F.J., Marie, Y., Gousias, K., Boisselier, B., Carpentier, C., Schramm, J., Mokhtari, K., Hoang-Xuan, K., Idbaih, A., et al. (2010). *Genetic risk profiles identify different molecular etiologies for glioma*. Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 16, 5252–5259.
24. Hepworth S. J., Schoemaker M. J., Muir K. R., Swerdlow A. J., van Tongeren M. J., McKinney P. A. *Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study* 2006, BMJ, 332(7546): 883-887

Czaszkogardlak – wyzwanie dla każdego specjalisty

Craniopharyngioma – a challenge for each specialist

Weronika Bulska, Łukasz B. Pilarz, Marta Grabowska

marta.izabela.grabowska@gmail.com, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

weraki@interia.pl, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

lukas129@poczta.onet.pl, lekarz medycyny, Katedra i Oddział Kliniczny Otorinolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Czaszkogardlak (craniopharyngioma) jest nowotworem łagodnym wywodzącym się z nabłonka płaskiego pierwotnej kieszonki Rathkego i stanowi 5-10% wszystkich guzów mózgu występujących u dzieci oraz 1-4 % nowotworów mózgu u dorosłych. Na temat craniopharyngioma wiedza była niewielka do końca XIX wieku. Czaszkogardlak został opisany po raz pierwszy w 1857 roku przez Friedricha Alberta von Zenkera. Jakob Erdheim w 1904 r. jako pierwszy przedstawił dokładne cechy histopatologiczne guza, stąd w nazewnictwie epimicznym zakorzenił się termin guz Erdheima. Guz obecnie stanowi wyzwanie dla wielu specjalistów, gdyż powoduje wystąpienie zespołu objawów klinicznych nie tylko ze strony neurologicznej, ale także okulistycznej, endokrynologicznej, psychiatrycznej oraz otorinolaryngologicznej. Najczęstszy symptom świadczący o obecności craniopharyngioma to zaburzenie widzenia. Inne objawy to: nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, zaburzenia psychiatryczne, opóźnienie rozwoju umysłowego, endokrynopatie, krwawienie z nosa, utrata słuchu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Predylekcją do zachorowalności na craniopharyngioma ma rozkład bimodalny – dotyczy dzieci pomiędzy 5 a 14 rokiem życia a także osób dorosłych powyżej 65 r. ż. Nie wykazano różnic w częstości występowania guza pomiędzy kobietami a mężczyznami. Czaszkogardlak jest jednym z największych wyzwań operacyjnych guzów okołosiodłowych dla neurochirurgów. Stąd jego około- i pooperacyjne zarządzanie jest źródłem wielu kontrowersji. Spory otaczają każdy aspekt tej jednostki chorobowej: od etiologii, patofizjologii, dostępów chirurgicznych po opiekę przedoperacyjną i terapię adiuwantową.

It is the same as polish abstract above. Just translate. If you use Google Translate be careful. In this chapter put your information how are the objectives achieved, what was the main method(s) used, what is the approach to the topic etc. Please put the information what are the main conclusions. What are the suggestions for future research? What practical implications are identified? (Styl: Streszczenie) Craniopharyngioma is a benign tumor derived from squamous epithelium of primary Rathke's pouch and covers 5-10% of all brain tumors occurring in children and 1-4% of brain tumors in adults. Knowledge of craniopharyngioma was low until the end of the nineteenth century. Craniopharyngioma was first described in 1857 by Friedrich Albert von Zenker. Jakob Erdheim in 1904 first presented detailed histopathological features of the tumor, hence the origin of the eponym -tumor of Erdheim. At present this tumor is challenge for many professionals, because it causes the onset of clinical symptoms not only neurological, but also ophthalmic, endocrine, psychiatric and otorhinolaryngological. The most common symptom of tumor of Erdheim is blurred vision. Other symptoms include: intracranial hypertension, psychiatric disorders, mental retardation, endocrinopathies, epistaxis, hearing loss, inflammation of the meninges. A bimodal age distribution has been shown, with peak incidence rates in childhood-onset at 5-14 years and adult-onset craniopharyngioma over

65 years. There were no differences in tumor incidence between men and women. Craniopharyngioma is one of the biggest operational challenges for neurosurgeons. Hence the peri- and postoperative management is the source of much controversy. Disputes surround every aspect of this disease: etiology, pathophysiology, surgical approaches to caring for preoperative and adjuvant therapy.

1. Wstęp

Czaszko gardlak (craniopharyngioma) jest nowotworem łagodnym wywodzącym się z nabłonka płaskiego pierwotnej kieszonki Rathkego, czyli kieszonki przysadki powstałej w embriogenezie. W oparciu o dane statystyczne przyjmuje się, że stanowi 5-10% wszystkich guzów mózgu występujących u dzieci oraz 1-4 % nowotworów mózgu u dorosłych.

Czaszko gardlaki mogą być zlokalizowane w dowolnym miejscu, począwszy od ściany gardła, aż do rejonu blaszki granicznej. Najczęściej guz rozwija się z komórek znajdujących się w szypule przysadki oraz w guzie sinawym. Guzy wywodzące się z szypuły przysadki często naciekają gruczoł przysadkowy, podczas gdy zmiany wywodzące się z guza sinawego szerzą się w górę przez podwzgórze do trzeciej komory. Craniopharyngioma może przylegać do nerwów wzrokowych, skrzyżowania wzrokowego, naczyń koła Willisa, szypuły przysadki, przysadki, podwzgórze, stąd dla tej jednostki chorobowej przypisuje się wiele charakterystycznych objawów.

Craniopharyngioma dzieli się na dwa główne podtypy histopatologiczne: szkliwiakowaty (*adamantinomatous*) oraz brodawkowaty (*papillary*). Pierwsza odmiana, nazywana posta-

cią dziecięcą, może występować praktycznie u wszystkich dzieci i stanowi 2/3 wszystkich czaszko gardlaków u dorosłych. Z kolei druga odmiana to postać typu dorosłych, rzadko diagnozowana u osób poniżej 18 r. ż i opisywana u co trzeciego dorosłego pacjenta [1].

Pierwszy udokumentowany przypadek (klinicznie, biochemicznie, histologicznie oraz radiologicznie) agresywnego, nadsiodłowego, brodawkowatego guza objawiającego się brakiem miesiączki (amenorrhea), postępującym zaburzeniem pola widzenia oraz ciężkim bólem głowy opisano u 38-letniej kobiety [2].

Czaszko gardlak jest jednym z największych wyzwań operacyjnych guzów okołosiodłowych dla neurochirurgów. Stąd jego okolo- i pooperacyjne postępowanie jest źródłem wielu kontrowersji. Spory otaczają każdy aspekt tej jednostki chorobowej: od etiologii, patofizjologii, dostępów chirurgicznych po opiekę przedoperacyjną i terapię adiuwantową. Co ciekawe, na temat craniopharyngioma wiedza była niewielka do końca XIX wieku.

Celem pracy było przedstawienie historii, epidemiologii, bogatego obrazu klinicznego, diagnostyki i leczenia *craniopharyngioma*.

2. Historia

Czaszkogardlak został opisany po raz pierwszy w 1857 roku przez Friedricha Alberta von Zenkera. Podczas badania *post mortem* niemiecki patomorfolog dostrzegł torbielowatą masę zbudowaną z nabłonka płaskonabłonkowego z obecnością kryształów cholesterolu. Jednak to Jakob Erdheim w 1904 r. jako pierwszy przedstawił dokładne cechy histo-patologiczne guza, stąd w nazewnictwie eponimicznym zakorzenił się termin

guz Erdheima. Eponim ten stosowano w medycynie aż do 1932 roku, kiedy to Harvey Cushing wprowadził nazwę *craniopharyngioma* [3]. Pierwszym neurologiem, który scharakteryzował obraz kliniczny pacjenta z czaszko-gardlakiem był Joseph Jules Francois Felix Babinski. Chirurgiczna resekcja guza zakończona powodzeniem została po raz pierwszy wykonana przez A. E. Halsteada w Chicago 21 lipca 1909 r.

3. Epidemiologia

Dokładne dane epidemiologiczne na temat czaszkogardlaka nie są w pełni poznane ze względu na jego rzadkość występowania oraz według niektórych autorów na niejasną granicę pomiędzy charakterem guza – łagodnym a złośliwym. Predylekcja do zachorowalności na craniopharyngioma ma rozkład bimodalny – dotyczy dzieci pomiędzy 5 a 14 rokiem życia, a także osób dorosłych powyżej 65 r. ż. U osób dorosłych roczna zapadalność na ten nowotwór jest szacowana na 1,3 przypadki/milion, z kolei u dzieci na 1,4 przypadki/milion. W krajach Azji i Afryki

zaobserwowano zwiększoną zachorowalność. Natomiast nie wykazano różnic w częstości występowania guza pomiędzy kobietami a mężczyznami. Przy aktualnym stanie wiedzy nie znamy żadnych konkretnych czynników środowiskowych wpływających na powstanie czaszkogardlaka. Przypuszcza się, że predyspozycje genetyczne nie mają wpływu na rozwój guza, jednak opisano pojedyncze przypadki występowania czaszkogardlaka w obrębie tej samej rodziny oraz w rodzinie, w której krewny chorego był dotknięty innym schorzeniem nowotworowym [4].

4. Obraz kliniczny

Czaszkogardlak jest guzem, który stanowi wyzwanie dla wielu specjalistów, gdyż powoduje wystąpienie nie tylko czterech głównych objawów tj.: zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zaburzeń widzenia, bólów głowy oraz endokrynopatii, ale także wywołuje objawy natury psychiatrycznej oraz otorynolaryngologicznej.

Czas od pojawienia się pierwszych objawów do wykrycia craniopharyngioma wynosi od jednego tygodnia do 372 miesięcy [5]. Z przeprowadzonych analiz dokumentacji medycznej przez E. Rucką i wsp. [6] przyczyną rozpoznania craniopharyngioma u dzieci jest wystąpienie objawów klinicznych a rzadko przypadkowe wykrycie guza

w badaniu TK przeprowadzonych z

innych przyczyn np. urazu głowy.

4.1. Objawy okulistyczne

Najczęstszym symptomem świadczącym o obecności czaszkiogardlaka jest zaburzenie widzenia. Na podstawie naszych danych literaturowych kompresja guza na nerw wzrokowy, skrzyżowanie wzrokowe, czy pasma wzrokowe zdecydowanie częściej ujawnia się u osób dorosłych niż

u osób przed osiemnastym rokiem życia. Diplopia, zredukowane pole widzenia, ślepotą to główne objawy leżące u podłoża zaburzeń widzenia. Mogą one mieć również wtórny charakter do wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego [1].

4.2. Objawy neurologiczne

Drugim z kolei najczęściej pojawiającym się objawem jest nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, które stanowi konsekwencję powiększania się masy guza oraz wodogłowia. U podłoża wodogłowia leży niedrożność otworów Moneroego lub wodociągu mózgu, fizjologicznie ułatwiających odpływ płynu mózgoworodzeniowego [1]. Cechy nadciśnienia śródczaszkowego uwidaczniane są w badaniu dna oka. Uzyskiwany jest obraz tarczy zastoinowej.

Wg danych literaturowych u 9 z 10 badanych dzieci przyczyną podjęcia działań diagnostycznych były bóle głowy [6]. Najczęstszą przyczyną bólów głowy jest napinanie przepony siodła przez powiększającą się masę guza, natomiast znacznie rzadziej

spowodowane są one niedrożnością wodociągu mózgu lub otworów Moneroego [1]. Czas pojawienia się bólu głowy był różny i wynosił od kilku dni do 8 miesięcy, średnio 2 miesiące przed rozpoznaniem. Bóle te w początkowym okresie miały charakter okresowy, a w późniejszym okresie stały. Wymioty obok bólów głowy są częstym objawem, a ich wystąpienie poprzedzało rozpoznanie guza od kilku dni do 2 tygodni.

Do rzadszych objawów czaszkiogardlaka należą: niedowład bądź porażenie jednego lub kilku nerwów czaszkowych takie jak porażenie n. VII [7] oraz niepewność chodu.

U mężczyzn często stwierdza się występowanie zaburzeń potencji [1].

4.3. Objawy psychiatryczne

Zaburzenia psychiatryczne obejmują: omamy, zaburzenia paranoidalne, niedojrzałość emocjonalną, apatię oraz zaburzenia pamięci krótkotrwałej, u dzieci także opóźnienie rozwoju umysłowego. Spotykane są halucynacje, zarówno wzrokowe jak i słuchowe. Wymienione objawy mogą być

konsekwencją znacznej objętości guza i jego kompresji na struktury układu limbicznego oraz struktur płata czołowego. Pacjenci mogą odczuwać zaniepokojenie lub przerażenie, a także ulegać maniom prześladowczym. Objawami często występującymi są także zaburzenia snu oraz

zaburzenia kognitywne. Część autorów opisuje występowanie objawów

psychiatrycznych także w okresie pooperacyjnym [7,8].

4.4. Objawy endokrynologiczne

Na podstawie naszego piśmiennictwa można stwierdzić, że zaburzenia endokrynologiczne średnio występują u 23,3 % pacjentów i stanowią trzecią pod względem częstości zgłaszanych przez pacjentów skarg. Największa częstość endokrynopatii występowała w grupie pacjentów z czaszko gardłakiem opisanej przez Elwatidy S.M [9], a najmniejszą wartość stwierdzono w badaniach Lopeza i wsp. [10] – tylko u 12,4 % pacjentów z craniopharyngioma. Trzeba jednak wyraźnie zaznaczyć, że u wielu chorych pogłębiony wywiad i badanie fizykalne wskazują na obecność skąpoobjawowych endokrynopatii, niekiedy utrzymujących się przez miesiące lub lata przed postawieniem rozpoznania. Mimo że objawy endokrynologiczne nie stanowią

głównego problemu u wszystkich pacjentów z craniopharyngioma to na pewno są nie lada wyzwaniem dla specjalistów, gdyż pojawiają się najwcześniej w czasie trwania choroby i zwykle wyprzedzają objawy neurologiczne i okulistyczne.

Najczęstszymi z objawów stwierdzanymi u dzieci są: spowolnienie wzrostu z powodu niedoboru hormonu wzrostu – GH. W literaturze także donosi się o niedobrze gonadotropin – FSH i LH, hormonu korykotropowego – ACTH, hormonu tyreotropowego – TSH [1]. Należy zauważyć iż często występuje opóźnione dojrzewanie związane z niedoborem gonadotropin, jednak opisano nieliczne przypadki przedwczesnego dojrzewania.

4.4.1. GH

U dzieci z craniopharyngioma najczęstszy jest niedobór hormonu wzrostu i występuje u 75% badanych. Jednakże niedobór wzrostu lub zwolnienie tempa wzrastania rzadko jest przyczyną skierowania przed rozpo-

znaniem guza. Pomimo iż u ponad 86% pacjentów występuje spowolnienie wzrostu ulega to częstemu przeoczeniu, co przyczynia się do opóźnień postawienia diagnozy [11].

4.4.2. LH/FSH

Najczęstszym objawem u pacjentów dorosłych jest niedobór hormonów gonadotropowych. Według L. Vries i wsp. [12] 100% młodzieży może zgłaszać cechy opóźnionego

dojrzewania. Niedobór omawianych hormonów przez obserwację jest rozpoznawany u dziewcząt w 14 roku życia, a u chłopców w 13 roku życia.

4.4.3. TSH

Zaburzenia czynności tarczycy zaobserwowano u 2,7-24% dzieci z craniopharyngioma. Niedobór hormonu tyreotropowego obserwowany jest także u dorosłych pacjentów.

Wśród zgłaszanych objawów należą: nietolerancja zimna, suchość skóry, zaparcia, rzadkie lub łamliwe włosy, przyrost masy ciała, zmniejszenie energii i bradykardię [12, 13].

4.4.4. ACTH

Niedobór ACTH stwierdzono u 25-71 % dzieci z czaszkogardlakiem przed operacją [12], natomiast K.R. Lyen i wsp. [14] wykazali iż u 72% dzieci po zabiegu operacyjnym zaburzenia czynności ACTH po testach prowokacyjnych nie występowały. U pacjentów z zaburzeniami wydzielania tego hormonu zaleca się badanie poziomu ACTH corocznie przez

okres 10-15 lat. Niedobór w zakresie ACTH może manifestować się subtelnymi objawami takimi jak: brakiem łaknienia, nudnościami, hipoglikemią, słabym przybieraniem na wagę i łatwemu męczoniu. Mogą się one nasilać w okresie stresu. Jednak niedobór ACTH może prowadzić do dramatycznych objawów tj. znacznego spadku hormonu i zgonu.

4.4.5. ADH

U 9-38% chorych występuje niedobór wazopresyny [15, 16]. U dzieci z czaszkogardlakiem moczówka prosta była jedną z przyczyn śmierci. Pacjenci odczuwają uporczywe pra-

gnienie, często preferują zimne płyny, zarówno w ciągu dnia jak i w nocy. Objawy te najczęściej pojawiają się nagle.

4.4.6. Prolaktyna

Podwyższony poziom prolaktyny odnotowano u 8-50 % [12] dzieci przed operacją. Hiperprolaktynemia wynika prawdopodobnie z zaburzenia wydzielania prolaktyny związanego z

uszkodzeniem podwzgórza. Związane z hiperprolaktynemią brak miesiączki, mlekotok występują jako objawy pierwotne u dorosłych kobiet z czaszkogardlakiem.

4.4.7. Melatonina

U dzieci z czaszkogardlakiem obserwowane jest zmniejszenie nocnego wydzielania melatoniny, co może

prowadzić do zwiększonej senności w ciągu dnia.

4.5. Zaburzenia metaboliczne

Retrospektywne badanie osób z guzem wykazało anoreksję u 11,4%,

przy czym grupę tą stanowili mężczyźni. U 31,4% badanych odnoto-

wano wymioty, występowały one znamienne częściej u kobiet (prawie w stosunku 1:10) [17]. Wzrost masy ciała zaobserwowano u 5% badanych przed operacją, natomiast po operacji 14% pacjentów cierpiało z powodu ciężkiej otyłości [11]. Przyczyna powstawania otyłości po operacji wydaje się być wieloczynnikowa.

Część pacjentów wykazuje zwiększony apetyt, a także zmniejszone uczucie sytości. U osób tych zmniejszona była aktywność fizyczna. Nadmierna masa ciała sprzyja powstawaniu insulinooporności, a więc w konsekwencji wzrasta ilość endogennej insuliny i dochodzi do rozwoju cukrzycy typu II [11].

4.6. Objawy otorynolaryngologiczne

Postępujący charakter objawów laryngologicznych towarzyszących craniopharyngioma wśród których należy wymienić: krwawienie z nosa, zatkanie nosa, utratę słuchu lub powonienia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, powinien zainicjować proces diagnostyczny. Występujący

również przewlekły katar wraz z niedrożnością nosa prowadzi do trudności w oddychaniu. W opisanym przez L. Podoshin i wsp. [18] przypadku objawy laryngologiczne były pierwszą manifestacją trwającej choroby.

Tabela 1. Częstość występowania objawów klinicznych

Autorzy	Ilość badanych	Średni wiek	Stosunek K:M	Częstość występowania objawów klinicznych		
				Zaburzenie widzenia	Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego	Zaburzenia endokrynologiczne
Elwatidy S.M. [9]	11	33,7	6:5	82 %	36,4 %	36,4 %
Lopez Sema R. i wsp. [10]	153	32,4	74:70	66,6 %	11,7 %	12,4 %
Julow J.V. [19]	78	33,4	38:40	55,1 %	16,6 %	20,4 %

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

Jo K.W. i wsp. [20]	35	8,6	16:19	37,14 %	31,4 %	20 %
Clark A. i wsp. [21]	531	4	288:24 3	30,32 %	-	27,3 %
Jung T.Y i wsp. [22]	17	12	5:12	23,5%	76,5%	23,5 %

Źródło: [9,10,19,20,21,22]

5. Diagnostyka

5.1. Metody obrazowe

W diagnostyce czaszkogardlaków istotną rolę odgrywają badania obrazowe. Należą tutaj: badanie radiolo-

giczne, tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny.

5.1.1. Zdjęcie przeglądowe czaszki

Metoda ta umożliwia uwidocznienie cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Widoczne jest pogłębienie wycisków palczastych blaszki wewnętrznej i rozstęp szwów czaszki, a także powiększenie oraz

zniekształcenie siódła tureckiego. Obrazowanie tą metodą umożliwia także uwidocznienie zwapnień, które przemawiają za rozpoznaniem czaszkogardlaka.

5.1.2. Tomografia komputerowa

Obok rezonansu magnetycznego stanowi główną metodę diagnostyczną. Przewyższa zdjęcia klasyczne RTG, a jednocześnie charakteryzuje

się dużą dostępnością. Umożliwia zobrazowanie zwapnień o zróżnicowanej morfologii występujących w obrębie guza.

5.1.3. Rezonans magnetyczny

Charakteryzuje się mniejszą dostępnością niż poprzednie metody, jednak umożliwia dokładniejsze ob-

razowanie. Badanie MR pozwala na uwidocznienie tkanek miękkich,

stosunków anatomicznych, naczyń i komórek mózgu.

5.2. Badania hormonalne

5.2.1. Somatotropina

Wstępne badania diagnostyczne u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu obejmują pomiar surowicy insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 i wieku kostnego. Opóźnienie wieku kostnego najbardziej widoczne jest

u dzieci z niskim poziomem IGF-1. Jeśli poziom hormonu wzrostu u pacjenta jest prawidłowy to następnym krokiem powinno być wykonanie testów prowokacyjnych [11, 23].

5.2.2. FSH/LH

Wskazane jest wykonanie pomiaru stężenia hormonów gonadotropowych zarówno u dorosłych, u których niedobory LH/FSH są najczęstszym zaburzeniem endokrynologicznym, jak i u dzieci, u których ze względu

na ograniczenia czułości metod diagnostycznych niedobór może nie zostać rozpoznany. Celem włączenia oraz monitorowania leczenia wskazane jest wykonanie RTG nadgarstka ręki niedominującej [11].

5.2.3. TSH

W oznaczeniach uwagę zwraca nieproporcjonalnie niskie stężenie TSH przy niskim poziomie T4 i fT4. Choć część pacjentów wykazuje niski poziom wolnej tyroksyny i lekko podwyższone TSH (stopień podwyższenia TSH jest znacznie niższy niż

deficyt fT4) wykazano iż jest to wynik zmniejszonej aktywności biologicznej TSH [11,24]. Należy zwrócić szczególną uwagę na TSH u dzieci do drugiego roku życia, ponieważ zaburzenia poziomu hormonu mogą powodować opóźnienie umysłowe.

5.2.4. ACTH

Rozpoznanie niedoboru ACTH następuje poprzez wykazanie obniżonych wartości kortyzolu w osoczu o godzinie 8 rano w połączeniu z prawidłowym poziomem ACTH. W przypadkach granicznych następnym krokiem powinno być wykonanie testu z wywołaniem hipoglikemii, z użyciem insuliny, za wyjątkiem

pacjentów z epizodem drgawek w przeszłości. Test stymulacji ACTH z użyciem niskich dawek może być pomocny w diagnostyce niedoboru ACTH, ale jego wykonywanie jest kontrowersyjne. Wartość szczytowa kortyzolu mniejsza lub równa 18 ug/dl jest uważana za cechę niedoboru ACTH [11].

5.2.5. ADH

Ocena stanu poziomu elektrolitów u pacjentów czaszkogardlakiem jest ważna, ponieważ odpowiednie leczenie moczówki prostej może zminimalizować zarówno zachorowalność jak

i śmiertelność. Wskazane jest wykonanie oznaczania ciężaru właściwego moczu, osmolalności moczu i surowicy, stężenia elektrolitów w surowicy.

5.3. Badanie okulistyczne

Ocenie podlega ostrość wzroku, pole widzenia oraz tarcza nerwu wzrokowego, zarówno względem

oceny ciśnienia śródczaszkowego jak i wykluczenia innych patologii niż czaszkogardlak.

5.4. Badanie histopatologiczne

Komórki nowotworowe są niewielkich rozmiarów i mają wygląd komórek nabłonkowych. Powstają liczne mikrotorbielowate przestrzenie, dodatkowo zwapniałe struktury, fibroblasty, komórki olbrzymie, a

czasem także złoży cholesterolu [3]. Wyróżnia się dwa główne podtypy histopatologiczne: szkliwiakowaty (*adamantinomatous*) oraz brodawkowaty (*papillary*) [1].

6. Leczenie

Pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach na polu diagnostyki związanego ze wzrostem dostępności do nowoczesnych metod wizualizacji, a także leczenia czaszkogardlaka, jego wyniki wciąż nie są zadowalające.

Głównymi metodami stosowanymi w terapii guza jest leczenie operacyjne i radioterapia, a także choć rzadziej stosowana i o mniejszym znaczeniu terapeutycznym- chemioterapia.

6.1. Leczenie chirurgiczne

Leczenie operacyjne obejmuje dwie główne formy terapii czaszkogardlaka: pierwotne radykalne leczenie chirurgiczne oraz niecałkowitą resekcję guza z kontynuacją leczenia poprzez radioterapię [25].

Celem zabiegu operacyjnego guza jest uzyskanie wyleczenia przy jak najniższym odsetku uszkodzeń neurologicznych wywołanych postępowaniem terapeutycznym. Ponieważ czaszkogardlak najczęściej wywodzi się z szypuły przysadki, usunięcie guza prawie zawsze oznacza uszko-

dzenie w mniejszym lub większym stopniu tej struktury. Podczas wykonywania zabiegu wg zebranej literatury należy zwrócić szczególną uwagę na minimalizację lub jeśli to możliwe uniknięcie uszkodzenia szypuły przysadki, a także niedopuszczenie do powstania zaburzeń ukrwienia skrzyżowania nerwów wzrokowych. Mniej radykalny charakter zabiegu mający na celu zmniejszenie ryzyka uszkodzenia przysadki związany jest ze zwiększonym ryzykiem nawrotów [5].

Całkowita resekcja jest możliwa u 70-90% pacjentów, 60-80% z nich pozostaje po tym leczeniu bez cech progresji. Jednak w przypadku niecałkowitej resekcji do wznowy dochodzi u blisko 70% chorych [26]. Ryzyko wystąpienia jatrogennych uszkodzeń powinno się rozważać, biorąc pod uwagę wystąpienie powikłań wynikających z postępu choroby samej w sobie.

Celem leczenia chirurgicznego jest: odbarczenie nerwów wzrokowych, skrzyżowania wzrokowego i podwzgórza, a także układu komorowego w przypadku wystąpienia wodogłowia wewnętrznego. Guz pierwotny może być usunięty z różnych

dostępów zależnych od umiejscowienia i rozległości nowotworu. Może to być metoda kraniotomii otwartej lub metoda z dostępu przez zatokę klinową. Drugi z wymienionych częściej jest możliwy do uzyskania u osób dorosłych niż u pacjentów pediatrycznych [27].

Większość autorów zgadza się, iż u pacjentów pediatrycznych lepszą metodą jest całkowita resekcja, ponieważ zmniejsza ryzyko występowania konieczności ponownego wykonania zabiegu oraz radioterapii i związanych z nią powikłań, co jest szczególnie ważne u młodszych pacjentów.

6.2. Radioterapia

W opinii wielu autorów radioterapia powinna być zastosowana bezpośrednio po nieradykalnej operacji lub po biopsji. Jest to również metoda z wyboru w przypadku wznowy po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym. Dawki stosowane w tym rozpoznaniu mieszczą się w zakresie 45-55 Gy. Pięcioletnie przeżycie wynosi ponad 80% [25].

Metoda ta jest obciążona ryzykiem wystąpienia powikłań takich jak niewydolność przysadki czy neuropatia nerwu wzrokowego. Ryzyko jest

wyższe u dzieci, jednak w związku z wysoką skutecznością radioterapii w leczeniu craniopharyngioma u dzieci, prowadzone są badania nad wpływem radioterapii na wzrost, rozwój intelektualny oraz umiejętności radzenia sobie w szkole i domu. Zgodnie z obserwacjami M. Chojnackiej i wsp. [26] ograniczony zabieg operacyjny w skojarzeniu z radioterapią powoduje mniejsze lub porównywalne uszkodzenia jak operacja radykalna.

6.3. Chemioterapia

Część guzów można leczyć poprzez bezpośrednie podawanie związków cytotoksycznych do zmiany nowotworowej. Zastosowanie znajdują tutaj izotopy promieniotwórcze (takie jak fosfor-32 [28], itr-99 [29] i Ren-186 [19, 30]), interferon α oraz bleomycyna. Dwa ostatnie są

wprowadzane przez zbiornik (zbiornik Ommaya lub Rickham) umieszczony stereotaktycznie w torbieli.

Leczenie to będąc ograniczane przez liczbę ognisk przez niektórych autorów jest zalecane do leczenia nawrotów choroby. Metoda ta nie jest również pozbawiona ryzyka wystą-

pienia powikłań, do których należy: pogorszenie widzenia, negatywny wpływ na działanie układu hormonalnego, drgawki, chemiczne lub septyczne zapalenie opon mózgowych oraz pogorszenie zdolności neuropoznawczych.

Bleomycyna używana od wielu lat i mająca wskaźnik odpowiedzi na poziomie 29%-67% [31, 32] rzadko wywołuje skutki uboczne. Jej stosowanie stanowi jednak zagrożenie związane z wynaczynieniem krwi do tkanki mózgowej, co w konsekwencji może prowadzić do wystąpienia

drgawek, deficytów neurologicznych, ślepoty, a nawet śmierci.

Działanie interferonu uważanego za nieneurotoksyczny oparte jest na jego wpływie na komórki nabłonka płaskiego, w efekcie dochodzi do redukcji wielkości guza nawet u 80% pacjentów [33]. Występujące skutki uboczne są raczej łagodne takie jak: bóle stawów, zmęczenie, gorączka lub zaburzenia w zakresie wydzielania hormonów, których częstość jest jednak mniejsza niż w przypadku innych metod leczenia [34].

6.4. Leczenie zaburzeń towarzyszących craniopharyngioma

6.4.1. Somatotropina

W przypadku niedoboru wzrostu leczenie GH jest wskazane dla uzyskania wzrostu należnego (catch-up) w odniesieniu do dzieci po całkowitym

usunięciu guza, gdyż wyniki takiego leczenia u osób z pozostałością nowotworu są niejasne [11].

6.4.2. Gonadotropiny

Pacjenci z niedoborem w zakresie gonadotropin wymagają terapii hormonalnej w wieku odpowiednim do dojrzewania płciowego. Moment rozpoczęcia hormonów płciowych powinien być dostosowany indywidualnie, aby zoptymalizować zarówno wzrost jak i rozwój. Steroidy płciowe (szczególnie estrogeny u obu płci) przyczyniają się do zarastania ośrodków wzrostu kości. Zatem podawanie hormonów płciowych u niskich pacjentów pooperacyjnych

może spowodować zahamowanie wzrostu, zanim odpowiedni wzrost zostanie osiągnięty. Pomimo niekorzystnego wpływu na wzrost ostateczny, niektórzy pacjenci wolą, aby kontynuować indukcję dojrzewania. Efekt leczenia estrogenów na zarastanie ośrodków wzrostu kości można monitorować przez okresowe określanie wieku kości. Oceny tej dokonuje się poprzez wykonanie RTG nadgarstka ręki niedominującej [11].

6.4.3. TSH

W leczeniu niedoczynności przysadki mózgowej lub podwzgórza stosowana jest syntetyczna postać L-

T4 lewotyroksyny sodowej, ordynowana raz dziennie, doustnie. Dawka dożylna powinna stanowić połowę do

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

3/4 dawki doustnej. U pacjentów z niedoborami zarówno TSH jak i ACTH, podanie hydrokortyzonu powinno poprzedzać leczenie L-tyroksyną,

ponieważ L-tyroksyna zwiększa klirens metaboliczny glikokortykosteroidów i może doprowadzić do przełomu nadnerczowego.

6.4.4. ACTH

Niepowodzenie w leczeniu niedoboru ACTH może okazać się w skutkach śmiertelne. Niedobór ACTH może rozwinąć się podczas leczenia operacyjnego u pacjentów, którzy nie wykazywali takiego niedoboru w okresie przedoperacyjnym, dlatego u wszystkich pacjentów z czaszko gardlakiem powinny być stosowane glikokortykosteroidów bezpośrednio przed zabiegiem. Pa-

cjenci otrzymujący deksametazon z powodów chirurgicznych nie wymagają dodatkowego zabezpieczenia, ponieważ te podawane dawki są znacznie wyższe od dawek fizjologicznych. U dzieci małych dawka zastępcza wynosi 6 mg / m² powierzchni ciała . U dzieci starszych i dorosłych dawka zastępcza wynosi 9 mg / m²[11].

7. Różnicowanie

Diagnostykę różnicową można podzielić na 4 grupy: wady wrodzo-

ne, nowotwory, zapalenia, malformacje naczyniowe.

7.1. Wady wrodzone

W różnicowaniu należy uwzględnić torbiel pajęczynówki i torbiel kieszonki Rathke'go.

7.2. Inne nowotwory

Różnicowanie z guzem przysadki, przerzutami nowotworowymi, opo-

niakiem i guzem podwzgórza, i drogi wzrokowej oraz potworniakiem.

7.3. Zapalenia

Należą tutaj: ziarniniak eozynoflowy, limfocytarne zapalenie przy-

sadki mózgowej, gruźlica, kiła, sarkoidoza.

7.4. Malformacje naczyniowe

W diagnostyce różnicowej w tej grupie uwzględniane są: tętniaki tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy

łączącej przedniej oraz malformacje tętniczo-żylnie [3].

8. Podsumowanie

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

Czaszko-gardlak jest rzadko występującym guzem zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Pomimo kazuistycznego występowania czaszko-gardlaka należy pamiętać o jego szeregu objawach z różnych dziedzin specjalizacyjnych. Craniopharyngioma zasługuje na uwagę każdego

lekarza, który może spotkać się z nowotworem w czasie diagnostyki i leczenia. Wiedza z zakresu objawów i rozpoznania guza może przyspieszyć proces diagnostyczny i wpłynąć na pozytywne rokowanie wobec zdrowia i życia pacjenta.

Literatura

1. Krysiak R., Okopień B., Szkróbka W. *Etiologia, obraz histopatologiczny i objawy kliniczne czaszko-gardlaka*, Polski Merkuriusz Lekarski, 25 (2008), s.175-178
2. Guaraldi F., Prencipe N., Giacomo V. i wsp. *Association of craniopharyngioma and pituitary adenoma*, Endocrine, 44 (2013), s. 59-65
3. Garnett M. R, Puget S., Grill J. i wsp. *Craniopharyngioma*, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2(2007), s. 18
4. Haupt R., Magnani C., Pavanello M. i wsp. *Epidemiological aspects of craniopharyngioma*, The Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 19(2006), s. 289-93.
5. Karavitaki N., Wass J.A. *Non-adenomatous pituitary tumours*, Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism, 23 (2009), s. 651-665
6. Rucka E., Wędrychowicz A., Zygmunt-Górska A. i wsp. *Clinical symptoms at the diagnosis of the craniopharyngioma*, Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism, 18 (2012), s. 58-62
7. Hadi S. R.A., Kassim S., Saini S. M. *Psychosis post craniotomy for craniopharyngioma*, ASEAN Journal of Psychiatry, 14 (2013)
8. Bellhouse J., Holland A., Pickard J. *Psychiatric, cognitive and behavioural outcomes following craniopharyngioma and pituitary adenoma surgery*, British Journal of Neurosurgery, 17(2003), s. 319-26
9. Elwatidy S.M. *Adult craniopharyngioma. Clinical, radiological presentation and outcome of management*, Neurosciences (Riyadh), 9(2004), s. 271-5
10. Lopez-Serna R., Gómez-Amador J.L., Barques-Coll J. i wsp. *Treatment of craniopharyngioma in adults: systematic analysis of a 25-year experience*, Archives of Medical Research, 43(2012), s.347-55
11. Halac, Zimmerman D. *Endocrine manifestations of craniopharyngioma*, Child's Nervous System, 21(2005), s. 640-8
12. Vries L., Lazar L., Phillip M *Craniopharyngioma: presentation and endocrine sequelae in 36 children*, Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 16(2003), s.110-703
13. Thomsett M.J., Conte F.A., Kaplan S.L. *Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: review of effect of treatment in 42 patients*, The Journal of Pediatrics, 97(1980), s. 728-35

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

14. Lyen K.R., Grant D.B. Endocrine function, morbidity, and mortality after surgery for craniopharyngioma, *Archives of Disease in Childhood*, 57(1982), s. 837-841
15. Sklar C.A. Craniopharyngioma: endocrine abnormalities at presentation, *Pediatric Neurosurgery*, 21 (1994), s. 18-20
16. Pajas M., Lucas T., Garcia- Uria J. *Hypothalamic-pituitary dysfunction in patients with craniopharyngioma*, *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 42 (1995), s. 467-473
17. Banna M., Hoare R.D., Stanley P. i wsp. *Craniopharyngioma in children*, *Journal of Pediatrics* 83(1973), s. 781-785
18. Podoshin L., Rolan L., Altman M.M. i wsp. *Pharyngeal craniopharyngioma*, *The Journal of Laryngology and Otology*, 84(1970), s. 93-99
19. Julow J.V. Intracystic irradiation for craniopharyngiomas, *Pituitary*, 16(2013), s. 34-45
20. Jo K.W., Shin H.J., Kong D.S. i wsp. *Treatment outcomes of pediatric craniopharyngioma: a 15-year retrospective review of 35 cases*, *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 52(2012), s.37-41
21. Clark A.J., Cage T.A., Aranda D. Treatment-related morbidity and the management of pediatric craniopharyngioma: a systematic review, *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 10 (2012), s.293-301
22. Jung T.Y., Jung S., Moon K.S. Endocrinological outcomes of pediatric craniopharyngiomas with anatomical pituitary stalk preservation: preliminary study, *Pediatric Neurosurgery*, 46 (2010), s.205-12
23. Weinzimer S.A., Homan S.A., Ferry R.J. i wsp. Serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations do not accurately predict growth hormone deficiency in children with brain tumours, *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 51(1999), s. 339-45
24. Persani L., Ferretti E., Borgato S. i wsp. *Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85 (2000), s.3631-3635
25. Krysiak R., Szkróbka W., Okopień B. *Rozpoznawanie i leczenie czaszkogardłaka*, *Polski Merkuriusz Lekarski*, 32(2012), s.182-186
26. Chojnacka M., Skowrońska-Gardas A. Aktualne poglądy na temat zastosowania radioterapii w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego u dzieci, *The Journal of Oncology* 56 (2006)
27. Tomita T., Bowman R.M. Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital, *Child's Nervous System*, 21 (2005), s. 729-746
28. Barriger R.B., Chang A., Lo S.S. *Phosphorus-32 therapy for cystic craniopharyngiomas*, *Radiotherapy and Oncology*, 98 (2011), s. 207-212
29. Blackburn T. P., Doughty D., Plowman P.N. Stereotactic intracavitary therapy of recurrent cystic craniopharyngioma by instillation of 90yttrium, *British Journal of Neurosurgery*, 13(1999), s. 359-365
30. Derrey S., Blond S., Reyns N. i wsp. Management of cystic craniopharyngiomas with stereotactic endocavitary irradiation using colloidal 186Re: a retrospective study of 48 consecutive patients, *Neurosurgery*, 63(2008), s. 1045-1053

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

31. Muller H.L. Childhood craniopharyngioma—current concepts in diagnosis, therapy and follow-up, *Nature Reviews Endocrinology*, 6 (2010), s. 609-618
32. Mottolese C., Szathmari A., Berlier P. i wsp. *Craniopharyngiomas: our experience in Lyon*, *Child's Nervous System*, 21 (2005), s. 790-798
33. Bartels U., Laperriere N., Bouffet E. i wsp. *Intracystic therapies for cystic craniopharyngioma in childhood*, *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 3(2012), s. 39
34. Bailey S., Parkes J. Intracystic interferon therapy in childhood craniopharyngioma: who, when and how?, *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 82 (2015), s. 29-34

Makrofagi towarzyszące nowotworowi – pochodzenie, charakterystyka oraz znaczenie w raku piersi

Tumor associated macrophages – origin, characteristic and importance in breast cancer

Artur Anisiewicz, Karolina Okła, Anna Wawruszak

anna_wawruszak@interia.pl, Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Angielskojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

a.anisiewicz@gmail.com, Laboratorium Doświadczalnej Terapii Przeciwnowotworowej, Zakład Onkologii Doświadczalnej, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu

karolinaokla@gmail.com, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem w grupie kobiet – co roku odnotowuje się ponad 1,5 mln nowych przypadków oraz ponad 0,5 mln zgonów. Dzięki zdolności rozpoznawania, pochłaniania i niszczenia obcych patogenów oraz zdolności do prezentacji antygenów makrofagi są kluczowymi elementami układu odpornościowego. Obwodowymi prekursorami dla makrofagów są powstające w szpiku kostnym monocyty. Dominującą klasą monocytów ludzkich są komórki o fenotypie CD14+/CD16-/CCR2^{high}. W modelu mysim rozróżnia się monocyty klasyczne (CCR2+/Ly6C^{high}) oraz niespecyficzne (CX3CR1+/Ly6C^{low}). W odpowiedzi na sygnały środowiskowe przenikają do tkanek, gdzie ulegają różnicowaniu do makrofagów. W stanie fizjologicznym komórki te odpowiadają za utrzymywanie homeostazy tkanki, organizują również lokalną i systemową odpowiedź immunologiczną. Ze względu na ekspresję markerów powierzchniowych oraz drogę aktywacji wyróżnia się makrofagi aktywowane klasycznie (M1) oraz makrofagi alternatywne o działaniu przeciwzapalnym i stymulującym (M2). Makrofagi obecne w mikrośrodowisku guza (TAMs) stanowią istotną część nacieku komórek leukocytarnych. W większości typów nowotworów dominujący typ infiltrujących makrofagów stanowią komórki o fenotypie zbliżonym do makrofagów klasy M2. TAMs M2 charakteryzują się pronowotworowymi właściwościami. Komórki te wspierają angiogenezę w obrębie guza, promują jego wzrost, stymulują inwazyjność i przerzutowanie. Istotną cechą jest również immunosupresja układu immunologicznego, m.in. polaryzacja odpowiedzi immunologicznej w kierunku Th2 oraz indukcja komórek Treg. Obecność makrofagów w podścielisku guza pacjentów z rakiem sutka jest negatywnym czynnikiem prognostycznym. TAMs M2 odpowiadają za progresję tej choroby, m.in. poprzez wydzielanie CCL18 oraz aktywację szlaku WNT/β-katenina.

Breast cancer is the most common tumour among women – every year over 1,5 million new cases and over 0,5 million deaths is recorded. Macrophages are key players of immunity because of their ability to recognize, engulf and destruction of pathogens and ability to presentation of antigens. Monocytes generated in the bone marrow are circulating precursors of macrophages. The dominant class of human monocytes are CD14+/CD16-/CCR2^{high} cells. In murine model exist classic monocytes (CCR2+/Ly6C^{high}) and nonspecific monocytes (CX3CR1+/Ly6C^{low}). In response to environmental cues, monocytes penetrate into the tissues and differentiate into macrophages. They are responsible for homeostasis maintaining and the local and systemic immunity in physiological state. In view of the expression of surface mark-

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

ers there are classic activated macrophages (M1) and anti-inflammatory, alternative macrophages (M2). Macrophages present in microenvironment of tumour (TAMs) are important part of the leukocyte infiltration. In the most types of cancer cells similar to M2 macrophages are dominant. TAMs M2 are characterized by pro-tumour properties. They promote angiogenesis, tumour growth, invasiveness and metastasis. Moreover, they are responsible for immunosuppression including polarization of immunity into Th2 cells and induction of Treg cells. Inherence of macrophages in the tumour stroma of breast cancer is negative prognostic factor for patients. TAMs M2 stimulate the progression of cancer through CCL18 production and activation of WNT/ β -catenin signalling.

1. Wprowadzenie

Rak sutka (łac. *carcinoma mam-mae*) jest wysoce heterogenną grupą chorób związaną z nadmiernym, nieprawidłowym i niekontrolowanym rozrostem komórek nabłonka organizujących struktury przewodów i zrazików. Pomimo ciągłego postępu w dziedzinie farmakologii i onkologii nadal jest to jeden z najczęściej zabijających nowotworów złośliwych. Według baz danych WHO, rak piersi jest najpowszechniejszym nowotworem występującym w grupie kobiet – w 2012 roku odnotowano ponad 1,5 mln nowych przypadków oraz ponad 0,5 mln zgonów (GLOBOCAN 2012) [1]. Wzrastające z roku na rok statystyki dotyczące zapadalności/umieralności na raka sutka związane

są z tzw. zachodnim stylem życia (m.in. ograniczenie aktywności fizycznej, stres, nieprawidłowe odżywianie), wysoką dostępnością do antykoncepcji hormonalnej oraz coraz lepiej rozwiniętym programem badań przesiewowych (mammografia). Niestety, pomimo coraz wyższej powszechności badań skriningowych, nadal liczne przypadki wykrywane są w stadium objawowym, charakteryzującym się niepomyslnym rokowaniem [2].

Poznanie i zrozumienie molekularnego oraz komórkowego podłoża rozwoju i progresji raka sutka rodzi nadzieję na stworzenie nowych, skuteczniejszych strategii terapeutycznych.

2. Makrofagi i odporność

Komórki układu immunologicznego odgrywają niebagatelną rolę w utrzymywaniu homeostazy ustroju, a co z tym związane, w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu. Makrofagi są kluczowymi elementami wrodzonej odpowiedzi immunologicznej ze względu na ich wyjątkową zdol-

ność rozpoznawania, pochłaniania i niszczenia obcych patogenów [3]. Wraz z monocytami i komórkami dendrytycznymi stanowią główną pulę komórek prezentujących antygen (APC), dzięki czemu uczestniczą w powstawaniu komórek immunokompetentnych [4].

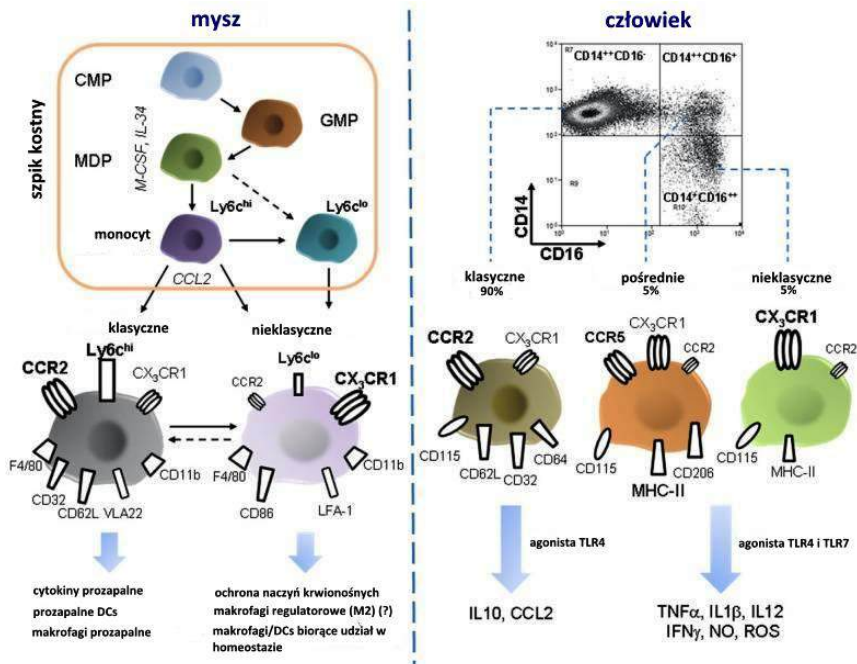
2.1. Monocyty

Miejszem pochodzenia monocytów, obwodowych prekursorów dla makrofagów, jest przede wszystkim szpik kostny. W procesie mielopoiezy, w wyniku różnicowania się mieloidealnej komórki progenitorowej, a następnie wspólnej komórki progenitorowej linii mieloidealnej i granulocytarnej, powstają neutrofile bądź monocyty [5]. Obecność w mikrośrodkowisku czynnika stymulującego tworzenie kolonii makrofagów (M-CSF), czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) oraz interleukiny 3 (IL-3) stymuluje różnicowanie w kierunku monocytów. Komórki te ze szpiku kostnego trafiają do krwi, gdzie jako jednojądrzaste fagocyty pełnią funkcje obronne oczyszczając krew z mikroorganizmów oraz obumarłych bądź nieprawidłowo wykształconych czy zmienionych komórek. Po kilku dniach monocyty opuszczają łożysko naczyniowe przechodząc przez śródbłonek w procesie diapedezy. Po przeniknięciu do tkanek nabierają specyficznych cech fenotypowych oraz funkcjonalnych, różnicując się w zależności od obecności konkretnych czynników w makrofagi (GM-CSF i M-CSF) lub komórki dendrytyczne DC (GM-CSF i IL-4) [6].

W ostatnich latach dowiedziono, że obecne na obwodzie monocyty stanowią heterogenną grupę komórek wykazujących ekspresję markerów CD11b, CD11c i CD14 (dla ludzi) oraz CD11b i F4/80 w przypadku myszy [7]. Na podstawie fenotypu

(markerów powierzchniowych i receptorów) zarówno mysie, jak i ludzkie monocyty mogą być podzielone na dwie grupy. W przypadku ludzi dominującą klasą monocytów są stanowiące blisko 90% wszystkich monocytów klasyczne komórki o fenotypie $CD14^{+}/CD16^{-}/CCR2^{high}$ (Rysunek 1). W modelu mysim proporcje pomiędzy monocytami klasycznymi ($CCR2^{+}/Ly6C^{high}$) a niespecyficznymi ($CX3CR1^{+}/Ly6C^{low}$) są wyrównane [7, 8].

Fenotyp monocytów decyduje o ich funkcjach i dalszych losach. Monocyty klasyczne $Ly6C^{high}$ migrują w kierunku stanu zapalnego oraz miejsc przebudowy tkanek, gdzie przenikają do tkanek i różnicują się w kierunku komórek dendrytycznych bądź makrofagów. Główną funkcją monocytów $Ly6C^{low}$ jest ochrona integralności śródbłonna naczyniowego oraz udział w procesach jego naprawy (rekrutacja neutrofilii) [10]. Ekstrawazacja komórek $Ly6C^{high}$ odbywa się w wyniku interakcji cząsteczek CD62L, obecnych na powierzchni monocytów klasycznych, z odpowiednimi molekułami obecnymi na endotelium objętym stanem zapalnym. Monocyty tej klasy po przedostaniu się do tkanki ulegają różnicowaniu w kierunku makrofagów o fenotypie M1. Komórki $Ly6C^{low}$, nie wykazujące ekspresji CD62L, mogą przenikać do tkanek w wyniku interakcji $CX3CR1/CX3CL1$ gdzie dają początek makrofagom klasy M2 [11].



Rysunek 1. Heterogenność monocytów ludzkich i mysich [9]

2.2. Charakterystyka makrofagów

Monocyty trafiające do tkanek, różnicują się w kierunku makrofagów lub komórek DC. Wraz z pozostałymi komórkami układu immunologicznego koordynują procesy zapalne oraz procesy naprawcze. Jako komórki APC biorą udział w prezentacji antygenów w kontekście MHC klasy II limfocytom Th organizując lokalną oraz systemową odpowiedź na zagrożenie patogenami. Makrofagi kontrolują stan zapalny, odpowiadają za cytotoksyczność oraz fagocytozę. Ponadto uczestniczą w utrzymaniu homeostazy organizmu dzięki udziałowi w takich procesach jak hematopoeza, hemostaza, remodeling tkanek,

gojenie ran oraz metabolizm lipidów i żelaza. Makrofagi wydzielają ponad sto nisko- i wysoko-cząsteczkowych związków o aktywności biologicznej. Są to m.in. enzymy (lizozym, proteazy, kwaśne hydrolazy lizosomalne), inhibitory białek (inhibitory proteaz, inhibitory fosfolipazy), czynniki kaskady krzepnięcia krwi, składowe dopełniacza, reaktywne formy, szereg cytokin i chemokin oraz metabolity kwasu arachidonowego (produkty cyklooksygenazy oraz lipooksygenazy) [6, 12].

Makrofagi charakteryzuje wysokie zróżnicowanie funkcjonalne i strukturalne. Zasadniczy podział

wyróżnia obecne na błonach śluzowych makrofagi wolne, makrofagi osiadłe (tkankowe) oraz makrofagi wędrujące, aktywowane w odpowiedzi na stan zapalny [10].

Prekursory makrofagów rezydualnych pojawiają się w określonych tkankach już na etapie życia płodowego. Morfologia oraz zróżnicowanie funkcjonalne uzależnione są od miejsca ich docelowej lokalizacji. Do tej grupy makrofagów zalicza się między innymi makrofagi pęcherzyków płucnych, histiocyty, komórki Kupffera zatok wątrobowych, osteoklasty, komórki mikrogleju centralnego układu nerwowego, makrofagi przewodu pokarmowego, makrofagi szpiku kostnego czy też makrofagi występujące w tkankach limfoidalnych [13].

Makrofagi aktywne w odpowiedzi na stan zapalny trafiają do tkanek w sytuacji zagrożenia. W odpowiedzi na pojawiające się czynniki chemo-taktyczne wędrują do ogniska lokalnego stanu zapalnego, gdzie ulegają aktywacji. W tkance uruchamiane są mechanizmy bójcze, m.in. fagocytoza, sekrecja peptydów, wewnątrzkomórkowa degranulacja oraz sekrecja peptydów. Jednakże rezultat aktywacji makrofagów może być całkiem odmienny i uzależniony jest od obecności sygnałów indukcyjnych bądź supresyjnych [14].

Ze względu na ekspresję markerów powierzchniowych oraz drogę aktywacji wyróżnia się makrofagi aktywowane klasycznie (M1) oraz makrofagi alternatywne o działaniu przeciwzapalnym i stymulującym (M2). Aktywatory oraz charakterystyczne markery komórek o fenotypie M1 oraz poszczególnych klas makro-

fagów M2 przedstawione są na Rysunku 2.

Dla makrofagów mysich charakterystycznymi cząsteczkami opisującymi fenotyp komórek klasy M2 są markery FIZZ1, Arg-1 oraz YM1 [16].

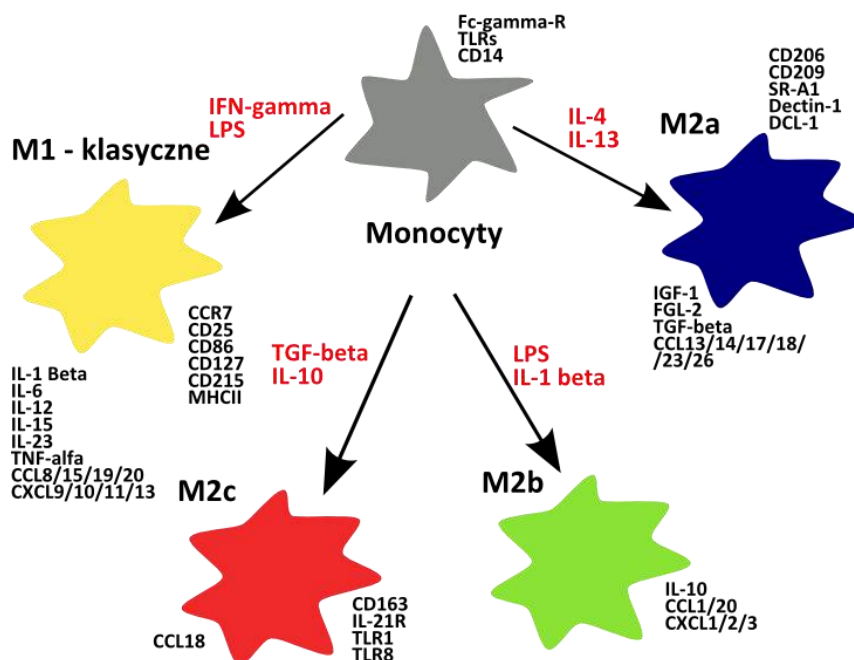
Droga i skutek aktywacji makrofagów uzależnione są od występowania w danym momencie i w danym miejscu kombinacji czynników indukcyjnych i supresyjnych.

Polaryzację w kierunku klasy M1 obserwuje się na wczesnych etapach odpowiedzi zapalnej, rozwijanej wskutek infekcji bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych oraz w przypadku uszkodzenia tkanek. Komórki M1 charakteryzuje podwyższona zdolność do prezentacji antygenów limfocytom Th1 i Th17, wysoka ekspresja czynników związanych ze szlakiem NFκB oraz zdolność do magazynowania żelaza [6]. Makrofagi M1 wytwarzają specyficzne cytokiny, m.in. TNFα, IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 oraz chemokiny takie jak CCL5, CCL8, CXCL2 i CXCL4 [4].

Z drugiej strony, podczas wyciszania stanu zapalnego aktywowane są makrofagi alternatywne. Podwyższony stosunek M2/M1 obserwuje się także w przebiegu infekcji pasożytniczych, w procesach włóknienia, tworzenia blaszek miażdżycowych oraz podczas tworzenia ziarninów [6]. Komórki M2 aktywują limfocyty Th2 oraz limfocyty Treg, wydzielają również cytokiny oraz inne czynniki o działaniu stymulującym i przeciwzapalnym, m.in. IL-10, TGF-β, IL-1RA, CCL16, CCL18 i CCL22. Zwiększona ekspresja arginazy 1 skutkuje zmianą metabolizmu L-Argininy w kierunku wytwarzania

ornitydyny i poliamin, ną syntazę tlenku azotu (iNOS) [4].
w konsekwencji blokując indukowa-

Aktywacja i polaryzacja makrofagów



Rysunek 2. Zróżnicowanie makrofagów – charakterystyczne aktywatory i markery. Opracowanie własne na podstawie [15]

3. Komórki TAMs

Makrofagi obecne w mikrośrodowisku guza (TAMs – tumor associated macrophages) stanowią istotną część nacieku komórek leukocytnych. W większości typów nowotworów dominujący typ infiltrujących makrofagów stanowią komórki o fenotypie zbliżonym do makrofagów klasy M2. W związku z tym wielu naukowców stawia często znak równości pomiędzy komórkami M2 a

makrofagami TAMs. Analizy fenotypu komórek naciekających nowotwór wskazują jednak, że w mikrośrodowisku guza mogą być obecne zarówno komórki klasy M1, jak i M2, zaś stosunek M1/M2 uzależniony jest m.in. od typu nowotworu, jego stadium rozwojowego oraz kombinacji czynników indukcyjnych/supresyjnych wydzielanych przez same komórki nowotworowe [6, 17].

3.1. Polaryzacja makrofagów M1 i M2

Rozrost tkanki nowotworowej możliwy jest dzięki odpowiedniej modulacji mikrośrodowiska rozwijającego się guza. Komórki nowotworowe poprzez wydzielanie konkretnych cząsteczek wpływają na lokalną odpowiedź układu immunologicznego, prowadząc do upośledzenia jego funkcjonowania [18].

CCL2 (MCP-1 – chemotaktyczny czynnik białkowy 1) jest prawdopodobnie najsilniej działającym czynnikiem chemotaktycznym oddziałującym na znajdujące się na obwodzie monocytu. Jej nadmierną sekrecję stwierdza się m.in. w mięśniakach, glejakach, nowotworach płuc i piersi, w raku szyjki macicy, w raku jajnika oraz czerniaku złośliwym [18]. Poza rekrutacją monocytów do środowiska guza, CCL2 indukuje ich aktywność oksydacyjną, wzmacnia wydzielanie IL-1 i IL-6, stymuluje także wytwarzanie urokinazowego aktywatora plazminogenu. Wśród innych czynników działających chemotaktycznie na monocytu wyróżnia się m.in. VEGF, CCL5 (RANTES), M-CSF, GM-CSF,

IL-8 oraz MIP-1 α (białko zapalne makrofagów) [4].

Wędrowka monocytów do środowiska guza w odpowiedzi na czynniki chemotaktyczne, migracja okolicznych makrofagów tkankowych oraz proliferacja komórek TAMs skutkują zwiększeniem procentowej zawartości komórek linii monocytarnej w nacieku leukocytarnym. W wyniku progresji choroby nowotworowej komórki o fenotypie typowym dla klasy M1 ulegają polaryzacji w kierunku pronowotworowych TAMs M2, jednakże należy zaznaczyć, że uzależnione jest to m.in. od typu nowotworu oraz występujących w jego środowisku specyficznych cytokin i chemokin. Obecne w nacieku makrofagi M2 pod względem fenotypowym są niemal identyczne z makrofagami alternatywnymi M2 występującymi w stanie fizjologicznym, jednak ich indukcja odbywa się w wyniku stymulacji IL-10, TGF- β oraz prostaglandyną E2, wytwarzanymi przez komórki nowotworowe (tzw. Makrofagi M2c – Rysunek 2) [19].

3.2. Antynowotworowe właściwości TAMs M1

W zależności od typu nowotworu oraz specyficznych sygnałów wytwarzanych przez komórki nowotworowe i komórki znajdujące się w otoczeniu guza (komórki śródbłonna, fibroblasty, komórki układu immunologicznego), makrofagi TAMs mogą wykazywać właściwości anty- lub pronowotworowe.

Fenotyp makrofagów M1 charakteryzuje wysoka ekspresja prozapalnych cytokin, m.in. IL-1, TNF- α , IL-6, IL-12 i IL-23. Nadmierna produk-

cja czynników stymulujących środowisko stanu zapalnego na początkowych etapach rozwoju choroby nowotworowej oddziałuje mobilizująco na komórki układu immunologicznego [20]. Wydzielana przez makrofagi IL-12 stymuluje komórki NK do sekrecji IFN- γ [4]. Interferon działa pobudzająco na komórki immunologiczne, w tym na makrofagi, prowadząc do uruchomienia mechanizmów cytostatycznych (TNF- α i IL-1) i cytotoksycznych. Produkowany przez

komórki M1 tlenek azotu (NO) wykazuje działanie toksyczne w stosunku do komórek nowotworowych, istnieją jednakże doniesienia świadczące o jego stymulującej roli w procesie neoangiogenezy [21]. Bezpośrednie niszczenie komórek nowotworowych przez makrofagi odbywa się na drodze cytotoksyczności zależnej (ADCC) lub niezależnej od przeciwciał (MTC). Pierwsza strategia polega na wytworzeniu połączenia pomiędzy makrofagem a komórką nowotworową poprzez znajdujące się na jej powierzchni przeciwciało i receptor dla fragmentu Fc. W przypadku MTC dochodzi do bezpośredniej interakcji, jednakże ten typ cytotoksyczności jest mechanizmem rozwijającym się dłużej niż ADCC. Makrofagi po pośrednim lub bezpo-

średnim związaniu komórki nowotworowej wydzielają m.in. aktywne formy tlenu, proteazy oraz inne czynniki prowadzące do efektu cytolitycznego [14].

Długotrwałe utrzymywanie się środowiska stanu zapalnego jest czynnikiem niekorzystnym i w dłuższej perspektywie działa stymulująco na rozwój guza. Badania wskazują, że progresji choroby nowotworowej towarzyszy postępująca polaryzacja fenotypu makrofagów TAMs w kierunku komórek M2. Jednakże w niektórych typach nowotworów (m.in. rak żołądka, czerniak, chłoniak grudkowy) obserwuje się przewagę fenotypu M1, zaś wysoki stosunek M1/M2 stanowi dobry czynnik rokowniczy dla pacjentów [4, 22, 23].

3.3. Pronowotworowe właściwości TAMs M2

W zaawansowanych stadiach większości złośliwych nowotworów obserwuje się zwiększenie odsetka makrofagów TAMs M2 o właściwościach immunosupresyjnych i pronowotworowych. Postęp i rozwój choroby nowotworowej możliwy jest dzięki odpowiedniej modulacji mikrośrodowiska guza. Udowodniono, że długotrwałe utrzymywanie się stanu zapalnego jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, sprzyjającym progresji choroby nowotworowej. Komórki nowotworowe, fibroblasty (CAF) oraz makrofagi migrujące do środowiska guza w odpowiedzi na czynniki m.in. M-CSF i CCL2 wydzielają nadmierne ilości

cytokin prozapalnych. Skutkuje to uruchomieniem szlaków sygnałowych JAK/STAT3, PI3K/Akt oraz Ras/ERK, odpowiadających m.in. za proliferację, przeżycie komórek nowotworowych, inwazję i przerzutowanie [24]. Produkowane przez komórki nowotworowe cytokiny, m.in. IL-6, IL-4, IL-10, TGF- β , prostaglandyny E2 w dłuższej perspektywie hamują aktywność cytotoksyczną makrofagów, obniżają ekspresję cząsteczek MHC klasy II na ich powierzchni, stymulują także (IL-10 i IL-4) polaryzację fenotypu w kierunku komórek M2 o właściwościach pronowotworowych [4].

3.3.1. Neoangiogeneza

Nadmierny i nieregularny wzrost komórek nowotworowych związany z przyspieszonymi podziałami komórkowymi objawia się większym zużyciem tlenu, prowadząc do rozwinięcia stanu niedotlenienia. W guzach nowotworowych o objętości 1-2 mm³ dyfuzja tlenu ulega zahamowaniu, zaś postępująca dezintegracja i nefunkcjonalność naczyń krwionośnych pogłębiają hipoksję tkanki nowotworowej. Istnieje wiele dowodów wskazujących na istotną rolę makrofagów TAMs M2 w regulacji, inicjacji i promocji procesu neoangiogenezy. Zarówno w ludzkich, jak i w mysich guzach komórki TAMs gromadzą się w słabo unaczynionych, nekrotycznych polach, znajdowane są również w okolicach naczyń krwionośnych [25]. Uważa się, że wysoki odsetek TAMs M2 skorelowany jest z wyso-

kim poziomem hipoksji. Komórki nowotworowe znajdujące się w stanie niedotlenienia wydzielają czynniki o działaniu chemotaktycznym w stosunku do monocytów/makrofagów - VEGF, EMAP-II oraz endotelinę 2. M2 migrujące do miejsc hipoksji, przy współpracy komórek guza wydzielają szereg związków proangiogennych, stymulujących komórki śródbłonna do neowaskularyzacji tkanki guza [12]. Są to m.in. VEGF, TNF- α , TGF- β , IL-8, bFGF, COX-2 oraz PDGF [26]. Dodatkowo TAMs M2 charakteryzują się wysoką ekspresją metaloproteinaz macierzy (MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-12) oraz uPA (urokinazowy aktywator plazminogenu) uczestniczących w przebudowie macierzy zewnątrz-komórkowej [27].

3.3.2. Wzrost guza

Infiltracja makrofagów TAMs M2 w obrębie tkanki nowotworowej wpływa pozytywnie na proliferację komórek, co potwierdza m.in. poziom MIB-1 w raku piersi, poziom Ki67 w raku macicy oraz indeks mitotyczny w raku nerkowokomórkowym [23]. Poza działaniem immunosupresyjnym

w stosunku do środowiska guza, makrofagi towarzyszące nowotworowi wydzielają szereg czynników stymulujących wzrost, proliferację i przeżycie. Są to przede wszystkim MMP-9, IL-23, hepatocytarny czynnik wzrostu (HGF), EGF, PDGF, TGF- β oraz bFGF [26].

3.3.3. Inwazja i przerzutowanie

Makrofagi TAMs M2 promują proces przerzutowania w wyniku stymulacji angiogenezy, indukcji wzrostu guza, zwiększenia zdolności do migracji oraz inwazyjności komórek nowotworowych. W wielu typach nowotworów wysoki odsetek komórek TAMs skorelowany jest z zaję-

ciem węzłów chłonnych oraz formowaniem przerzutów odległych. Zarówno czynnik CSF-1 uwalniany przez komórki nowotworowe, jak i epidermalny czynnik wzrostu (EGF) wydzielany przez makrofagi pobudza migrację obu typów komórek [25]. Ponadto nadmierna produkcja TNF- α

zwiększa inwazyjność w wyniku stymulacji ekspresji MIF oraz EMM-PRIN (czynniki indukujący metaloproteiny macierzy pozakomórkowej), indukujących wytwarzanie MMPs 1,2,3,7,9,12 [12, 19]. Metaloproteiny macierzy wraz z innymi enzymami (m.in. plazmina, urokinazowy aktywator plazminogenu, tkankowy aktywator plazminogenu) odpowiadają za przebudowę struktury macierzy pozakomórkowej prowadząc do jej rozluźnienia, co sprzyja migracji i przerzutowaniu komórek nowotworowych do okolicznych,

zdrowych tkanek [28]. Co więcej, również inne czynniki produkowane przez makrofagi, m.in. IL-1 β , katepsyna B, Wnt5a, Wnt5b, MSF (czynniki stymulujące migrację) oraz semaforyna 4D promują inwazyjność komórek guza [25]. Wskazuje się także na istotną rolę cząsteczek mikroRNA w regulacji inwazyjnego fenotypu komórek nowotworowych. Na przykład, powstające w makrofagach TAMs mir-233 regulują metastazę poprzez szlak mef2c- β -kateniny [26].

3.3.4. Immunosupresja

Niezakłócony rozrost guza możliwy jest dzięki odpowiedniej modulacji mikrośrodowiska, w którym się on znajduje. Komórki nowotworowe przy współpracy makrofagów TAMs M2 działają immunosupresyjnie na układ immunologiczny gospodarza. Na etapie inicjacji choroby nowotworowej obserwowany jest podwyższony poziom cytokin prozapalnych, m.in. IL-1, IL-6 oraz TNF- α . Czynniki te działają hamująco w stosunku do cytotoksycznej aktywności makrofagów. Równocześnie komórki nowotworowe produkują cytokiny (IL-10, IL-4) stymulujące polaryzację fenotypu w kierunku klasy M2. TAMs M2 wydzielają związki o działaniu przeciwzapalnym, tj. IL-10, IL-1RA

oraz TGF- β [29]. Efektem tego jest polaryzacja odpowiedzi immunologicznej w kierunku limfocytów Th2, indukcja limfocytów T regulatorowych oraz supresja limfocytów T CD8+ i komórek NK [4]. Progresji wielu nowotworów towarzyszy wysoka ekspresja arginazy 1, metabolizującej L-argininę w kierunku poliamid i proliny. Prowadzi to do niefunkcjonalności receptorów TCR oraz upośledzenia i supresji komórek CD8+. Ponadto immunosupresja może być również związana z wydzielaniem specyficznych chemokin, m.in. CCL17, CCL18, CCL22 działających chemotaktycznie dla komórek Treg oraz Th2 [26].

4. Makrofagi TAMs w raku piersi

Liczne źródła wskazują na występowanie wysokiego odsetka makrofagów TAMs M2 w przebiegu choroby nowotworowej gruczołu sutkowego [3,4,23,26,30]. Występowanie makrofagów CD163+ (marker cha-

rakterystyczny dla fenotypu M2) w podścielisku guza u pacjentów ze stwierdzonym rakiem piersi jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy obecnością komórek

CD163+ a większym rozmiarem guza i wyższym poziomem markera Ki67

w potrójnie negatywnym raku sutka [31].

4.1. TAMs a progresja raka sutka

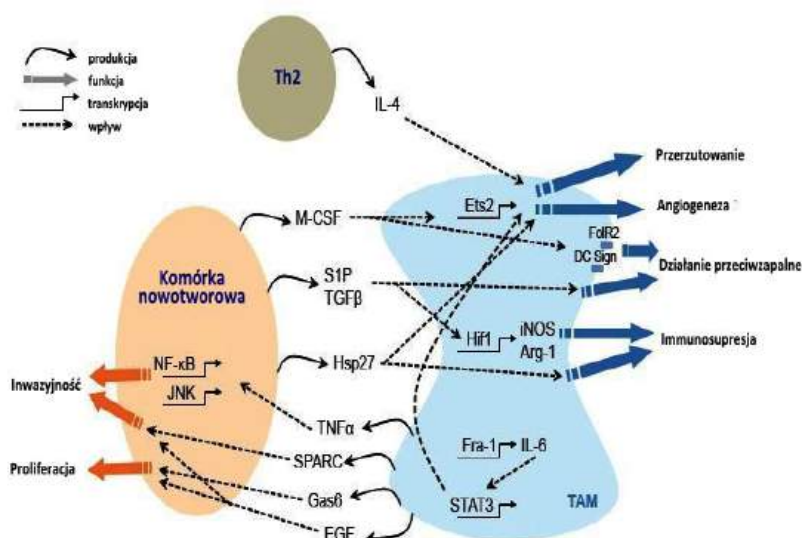
TAMs uczestniczą we wzroście nowotworu, wspierają angiogenezę, promują również inwazyjny fenotyp komórek nowotworowych zwiększając ich zdolność przerzutowania. Zarówno w mysim, jak i w ludzkim modelu raka piersi stwierdza się ekspresję markerów charakterystycznych dla makrofagów klasy M2 [30].

Dodatkowo, TAMs izolowane z myszy obarczonych rakiem sutka charakteryzują się niską zdolnością cytotoksyczną z uwagi na obniżoną ekspresję i funkcjonalność czynników NF- κ B i C/EBP, co skutkuje zaburzeniem w produkcji NO. W mysim modelu raka piersi MMTV-PyMT IL-4 produkowana przez naciekające limfocyty CD4+ stymuluje ekspresję czynnika EGF, prowadząc do zwiększonego przerzutowania w płucach. Również katepsyna B, której produkcję indukuje IL-4, wykazuje wpływ na zwiększoną inwazyjność komórek nowotworowych. W nowotworach gruczołu sutkowego stwierdza się często wysoki poziom czynnika MCSF [3, 19]. Bezpośrednim efektem szlaku sygnałowego dla tego białka jest czynnik transkrypcyjny Ets2. Jego aktywacja promuje przerzutowanie do płuc, m.in. w wyniku hamowania aktywności inhibitorów angiogenezy (model PyMT). Komórki ludzkiego raka piersi produkują nadmierne ilości białka szoku ciepł-

ego 27 (Hsp27), wspierającego różnicowanie monocytów do makrofagów. TAMs powstałe w wyniku indukcji Hsp27 działają immunosupresyjnie w stosunku do limfocytów T, wspierają angiogenezę i przerzutowanie komórek guza. Co więcej, uwalniany przez obumierające komórki nowotworowe TGF- β oraz S1P (sfingozyno-1-fosforan) indukują czynnik HIF-1 (czynnik indukujący hipoksję) o działaniu proangiogennym [3].

W mysim modelu raka piersi 4T1 stwierdza się także nadekspresję czynnika transkrypcyjnego Fra-1, aktywującego inny czynnik STAT3. Jego obecność wykrywa się w około 70% pierwotnych nowotworów ludzi, zaś konstytutywna aktywacja STAT3 zwiększa proliferację komórek nowotworowych [32].

Poprzez sekrecję TNF- α przez makrofagi TAMs, w komórkach raka sutka aktywowane są szlaki NF- κ B oraz JNK stymulujące ich inwazyjność. Podobnym działaniem charakteryzuje się osteonektyna (SPARC), odpowiadająca za interakcje pomiędzy komórkami nowotworowymi a macierzą zewnątrzkomórkową. Ponadto, proliferacja komórek może być również stymulowana produkowanym przez TAMs M2 mitogenem Gas6 (Rysunek) [3].



Rysunek 3. Pronowotworowa aktywność makrofagów TAMs w raku piersi [3]

4.2. CCL18 a metastaza

Charakterystyczną cechą makrofagów klasy M2 jest wydzielanie specyficznych chemokin, m.in. CCL18 [19]. W stanie fizjologicznym białko to pełni rolę chemoatraktanta dla dziewiczych limfocytów B, T oraz niedojrzałych komórek DC. CCL18 wydaje się odgrywać ważną rolę w polaryzacji odpowiedzi immunologicznej w kierunku limfocytów Th2, działa także stymulująco na różnicowanie w kierunku komórek Treg produkujących IL-10. Wysoką ekspresję CCL18 stwierdza się w chorobach alergicznych oraz zaburzeniach o podłożu zapalnym [33].

Analiza profilu cytokin wydzielanych przez TAMs, obecne w mikrośrodowisku guza, wskazuje na wysoki poziom ekspresji CCL18, który związany jest ze złym rokowaniem oraz większym ryzykiem przerzutowania. CCL18 wydzielana przez

makrofagi M2 ulega specyficznemu związaniu z obecnym na komórkach nowotworowych receptorem PTPNM3 (Nir1), należącym do rodziny białek G (GPCR) [34].

Aktywacja receptora PTPNM3 prowadzi do fosforylacji i translokacji cytoplazmatycznej kinazy tyrozynowej Pyk2 w kierunku błony komórkowej. Białko to należy do dużej rodziny kinaz FAK (focal adhesion kinase) i odpowiada za regulację adhezji komórkowej, migracji i inwazji. Badania kliniczne wskazują, że nadekspresja Pyk2, obserwowana w kilku typach nowotworów w tym w raku piersi, związana jest ze złośliwym fenotypem komórek nowotworowych wykazujących skłonności do przerzutowania oraz stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny. Co więcej, aktywacji i translokacji Pyk2 na membranę towarzyszy indukcja innej

kinazy tyrozynowej - kinazy Src [35]. Skutkuje to m.in. aktywacją białka STAT3 pomimo braku obecności

czynników wzrostowych i pobudzających, co przekłada się na promowanie proliferacji i przerzutowania [36].

4.3. Szlak WNT/ β -katenina

Ścieżka sygnałowa WNT/ β -katenina odgrywa istotną rolę w procesie tumorogenezy. Wykazano, że niska ekspresja błonowej β -kateniny lub jej jądrowa lokalizacja są złym czynnikiem prognostycznym dla pacjentów z rakiem. Co więcej, nieprawidłowa ekspresja APC – negatywnego regulatora β -kateniny – jest jedną z głównych przyczyn raka okrężnicy [37].

Pronowotworowe właściwości szlaku związane są fosforylacją i aktywacją β -kateniny, jej translokacją do jądra komórkowego oraz związaniem z czynnikiem transkrypcyjnym Tcf. Powstały kompleks ulega przyłączeniu w miejscu promotorów genów odpowiedzialnych za proliferację i zahamowanie apoptozy [38]. Aktywacja β -kateniny możliwa jest dzięki

połączeniu białka Wnt z błonowym receptorem Fzd. Efektem tego oddziaływania jest powstanie aktywnego kompleksu receptorowego, do którego następnie przyłącza się aktywna uwalniająca β -kateninę [39].

Badania prowadzone na mysim modelu raka piersi MMTV-PyMT wskazują, że makrofagi TAMs posiadają ekspresję ligandów Wnt, m.in. Wnt5b oraz Wnt7b. Również w przypadku makrofagów izolowanych z podścieliska guza ludzkiego raka piersi stwierdzono nadekspresję Wnt7b. Co więcej, obecność ligandów Wnt oraz aktywacja β -kateniny wiązana jest z indukcją genów odpowiedzialnych za proliferację, inwazyjność komórek raka piersi, angiogenezę oraz przerzutowanie [37].

5. Podsumowanie

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem w grupie kobiet. Według szacunkowych danych WHO, w 2035 roku ilość nowych przypadków przekroczy 2,5 miliona, zaś ilość zgonów wyniesie blisko 850 tysięcy [1].

Pomimo intensywnego rozwoju w dziedzinie farmakologii chorób nowotworowych, leczenie raka sutka – szczególnie potrójnie ujemnego – jest nadal mało satysfakcjonujące. Brak możliwości zastosowania terapii celowanej w przypadku raków nie wykazujących ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych

oraz nadekspresji receptorów HER-2 wymusza poszukiwania nowych, terapeutycznych celów.

Analiza mikrośrodowiska guza wskazuje na obecność komórek TAMs klasy M2 w nacieku leukocytarnym [4]. Ich obecność związana jest ze stymulacją neoangiogenezy, promowaniem migracji, inwazyjności oraz przerzutowania. Infiltracja TAMs M2 w raku sutka jest również niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [31].

Pronowotworowa aktywność makrofagów TAMs sprawia, że naukowcy starają się wykorzystać je

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

jako cel terapeutyczny. Wyróżnia się trzy kierunki badań celujących w te komórki: zahamowanie migracji monocytów do mikrośrodowiska guza, likwidacja makrofagów obecnych w tkance nowotworowej oraz neutralizacja czynników uwalnianych

przez TAMs M2. Niestety, tego typu terapie związane są z wieloma niepożądanymi objawami dlatego konieczne jest lepsze zrozumienie molekularnych zależności leżących u podstaw raka piersi [25].

Literatura

1. <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>
2. http://eu.cmkkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/Rak%20piersi%20A-II.pdf
3. Laoui D., Movahedi K., Van Overmeire E., Van den Bossche J., Schouppe E., Mommer C., Nikolaou A., Morias Y., De Baerselier P., Van Ginderachter J.A. *Tumor-associated macrophages in breast cancer: distinct subsets, distinct functions*, The International Journal of Developmental Biology, 55 (2011), s. 861-867
4. Eljaszewicz A., Gackowska L., Kubiszewska I., Jankowski M., Urbańska M., Wiese M., Helmin-Basa A., Michałkiewicz J., Zegarski W. *Aktywność makrofagów w rozwoju choroby nowotworowej*, Współczesna Onkologia, 14 (2010), s. 1-6
5. Obeid E., Nanda R., Fu Y., Olopade O.I. *The role of tumor-associated macrophages in breast cancer progression*, International Journal of Oncology, 43 (2013), s. 5-12
6. Nazimek K., Bryniarski K. *Aktywność biologiczna makrofagów w zdrowiu i chorobie*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 66 (2012), s. 507-520
7. Geissmann F., Jung S., Littman D.R. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties, *Immunity*, 19 (2003), s. 71-82
8. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N., P.J., Leenen, Y. Liu, G. MacPherson, G.J. Randolph, J. Scherberich, J. Schmitz, Shortman K., Sozzani S., Strobl H., Zembala M., Austyn J.M., Lutz M.B. *Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood*, *Blood*, 116 (2010), s. 74-80
9. Zimmermann H. W., Trautwein Ch., Tacke F. Functional role of monocytes and macrophages for the inflammatory response in acute liver injury, *Frontiers in Physiology*, 3 (2012), s. 1-18
10. Ginhoux F., Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis, *Immunology*, 14 (2014), s. 392-404
11. Lee H., Choi H., Ha S., Lee K., Kwon Y. *Recruitment of monocytes/macrophages in different tumor microenvironments*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1835 (2013), s. 170-179
12. Siveen K.S., Kuttan G. *Role of macrophages in tumor progression*, *Immunology Letters*, 123 (2009), s. 97-102

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

13. S. J. Galli, N. Borregaard, T.A. Wynn Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, Mast cells and neutrophils, *Nature Immunology*, 12 (2011), s.1035-1044
14. <http://bioinfo.mol.uj.edu.pl/articles/Chorobik03>
15. <http://www.biolegend.com/NewsLegend/022311/index.htm>
16. Lin Y., Yang X., Yue W., Xu X., Li B., Zou L., He R. *Chemerin aggravates DSS-induced colitis by suppressing M2 macrophage polarization*, *Celular & Molecular Immunology*, 11 (2014), s. 355-366
17. Franklin R.A., Liao W., Sarkar A., Kim M.V., Bivona M.R., Liu K., Pamer E.G., Li M.O. *The Cellular and Molecular Origin of Tumor-associated Macrophages*, *Science*, 344 (2014), s. 921-925
18. Mantovani A., Sozzani S., Locati M., Allavena P., Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes, *Trend in Immunology*, 23 (2002), s. 549-555
19. Schmieder A., Michel J., Schonhaar K., Goerdts S., Schledzewski K. *Differentiation and gene expression profile of tumor-associated macrophages*, *Seminars in Cancer Biology* 22 (2012), s. 289-297
20. Solinas G., Germano G., Mantovani A., Allavena P. *Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation*, *Journal of Leukocyte Biology*, 86 (2009), s. 1-9
21. Świątoniowski G., Dąbrowska M., Łacko A., Mazur G., Kłaniewski T., Molenda W. *Rola makrofagów związanych z guzem nowotworowym w progresji oraz w procesach odporności przeciwnowotworowej w raku piersi*, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 13 (2004), s. 137-142
22. Zhang M., He Y., Sun X., Li Q., Wang W., Zhao A., Di W. A high M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages is associated with extended survival in ovarian cancer patients, *Journal of Ovarian Research*, 7 (2014), s. 1-16
23. Lewis C.E., Pollard J.W. *Distinct Role of Macrophages in Different Tumor Microenvironments*, *Cancer Research*, 66 (2006), s. 605-612
24. Taniguchi K., Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lymphpins between inflammation and cancer, *Seminars in Immunology*, 26 (2014), s. 54-74
25. Coffelt S.B., Hughes R., Lewis C. E. *Tumor associated macrophages: Effectors of Angiogenesis and tumor progression*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1796 (2009), s. 11-18
26. Hao N., Lu M., Fan Y., Cao Y., Zhang Z., Yang S. *Macrophages in Tumor Microenvironments and the Progression of Tumors*, *Clinical and Developmental Immunology*, (2012), s. 1-11
27. Galdiero M.R., Bonavita E., Barajon I., Garlanda C., Mantovani A., Jallou S. *Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer*, *Immunobiology*, 218 (2013), s. 1402-1410
28. Allavena P., Sica A., Solinas G., Porta Ch., Mantovani A. *The inflammatory micro-environment in tumor progression: The role of tumor-associated macrophages*, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 66 (2008), s. 1-9
29. Allavena P., Mantovani A. Immunology in the clinic review series; focus on cancer: tumour-associated macrophages: undisputed stars of the inflammatory

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

- tumour micro environment, *Clinical and Experimental Immunology*, 167 (2012), s. 195-205
30. Obeid E., Nanda R., Fu Y., Olopade O.I. *The role of tumor-associated macrophages in breast cancer progression (Review)*, *International Journal of Oncology*, 43 (2013), s. 5-12
 31. Medrek C., Ponten F., Jirstrom K., Leandersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients, *Cancer*, 12 (2012), s. 1-9
 32. Poczęta M., Bednarek I. *STAT3 – ukryty czynnik transkrypcyjny celem terapii przeciwnowotworowych*, *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 67 (2013), s. 133-141
 33. Chang Y., Nadai P., Azzaoui I., Morales O., Delhem N., Vorng H., Tomavo S., Yahia S.A., Zhang G., Wallaert B., Chenivresse C., Tscopoulos A. *The Chemokine CCL18 generates adaptive regulatory T cells from memory CD4+ T cells of health but not allergic subjects* *The FASEB Journal*, 24 (2010), s. 5063-5072
 34. Chen J., Yao Y., Gong Ch., Yu F., Su S., Chen J., Liu B., Deng H., Wang F., Lin L., Yao H., Su F., Anderson K.S., Liu Q., Ewen M. E., Yao X., Song E., *CCL18 from Tumor-Associated Macrophages Promotes Breast Cancer Metastasis via PITPNM3*, *Cancer Cell*, 19 (2011), s. 541-555
 35. Li H., Cui X., Wu W., Yu F., Yao H., Liu Q., Song E., Chen J. *Pyk2 and Src Mediate Signaling to CCL18-Induced Breast Cancer Metastasis*, *Journal of Cellular Biochemistry*, 115 (2014), s. 596-603
 36. Zhang S., Huang W., Zhang L., Zhang Ch., Lowery F. J., Ding Z., Guo H., Wang H., Huang S., Sahin A.A., Aldape K.D., Steeg P.S., Yu D. *Src Family Kinases as Novel Therapeutic Targets to Treat Breast Cancer Brain Metastases*, *Cancer Research*, 73 (2013), s. 5764-5774
 37. Yeo E., Cassetta L., Qian B. *Myeloid WNT7b mediates the Angiogenic Switch and Metastasis in Breast Cancer*, *Cancer Research* 74 (2014), s. 2962-2973
 38. Starska K., Lewy-Trenda I., Woś J., Papież P., Forma E., Bryś M. *Ekspresja β -kateniny w utkaniu nowotworowym raka krtani oraz znaczenie w ocenie inwazyjności zmian*, *Otarynolaryngologia* 11 (2012), s. 155-162
 39. Koziński K., Dobrzyń A. *Szlak sygnałowy Wnt i jego rola w regulacji metabolizmu komórki*, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 67 (2013) s. 1098-1108

Metody immunoterapeutyczne w leczeniu nowotworów

Immunotherapeutic methods for cancers treatment

Sylwia Bilaska, Karolina Okla, Anna Wawruszak

sylwia.bilask@gmail.com, Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

karolinaokla@gmail.com, I Katedra i Zakład Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

anna_wawruszak@interia.pl, Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Angiojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

Jednym z zadań układu immunologicznego jest ochrona organizmu przed rozwojem nowotworów. Obniżenie sprawności układu odpornościowego niesie ze sobą ryzyko powstania nieprawidłowych, transformowanych komórek, które w normalnych warunkach są szybko rozpoznawane i usuwane. Jednak komórki nowotworowe wykształciły wiele mechanizmów umożliwiających im ucieczkę spod nadzoru nawet sprawnego układu immunologicznego. Od pewnego czasu dużo uwagi poświęca się strategii immunoterapii nowotworów, tzn. pobudzaniu układu odpornościowego do samodzielnej walki z transformowanymi komórkami. Ogólnie schematy leczenia można podzielić na immunoterapie bierne i immunoterapie czynne. Obie strategie są intensywnie badane, co daje nadzieję na rozwój nowej, skutecznej metody leczenia przeciwnowotworowego.

One of the immune system function is to protect the organism against the development of cancers. Reduction in the immune system efficiency involves the risk of abnormal, transformed cells development, which normally are quickly recognized and removed. However, cancer cells have developed several mechanisms allowing them to escape from the surveillance even efficient immune system. From some time, a lot of attention is given to cancer immunotherapy strategies, i.e. stimulating the immune system alone to fight out transformed cells. In general, treatment regimens can be divided into passive immunotherapy and active immunotherapy. Both strategies are intensively explored, which gives hope for the development of new, efficient method of anticancer treatment.

1. Wprowadzenie

Od dawna aktywacja układu odpornościowego w celu uzyskania korzyści terapeutycznych u osób cierpiących na choroby nowotworowe była celem immunologów i onkologów. Po latach niepowodzeń sytuacja zmieniła się dzięki sukcesowi przeprowadzonych badań klinicz-

nych, które udowodniły skuteczność działania środków immunoterapeutycznych. Jednym z najbardziej znanych preparatów jest ipilimumab – przeciwciało anty-CTLA4, którego zastosowanie znacznie wydłużyło czas przeżycia pacjentów z czerniakiem przerzutowym, podczas gdy

standardowe terapie zawodziły. Dzięki coraz lepszemu zrozumieniu wpływu tolerancji, odporności i immunosupresji na mechanizmy regulacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, możliwe jest zasto-

sowanie skutecznej terapii celowanej. Dotychczasowe wyniki sugerują, że immunoterapia może okazać się nową metodą dla uzyskania silnej i długotrwałej odpowiedzi u pacjentów onkologicznych [1, 2].

2. Cel pracy

Celem pracy jest przegląd aktualnych metod immunoterapeutycznych, obecnie stosowanych oraz mogących w przyszłości znaleźć zastosowanie w leczeniu przeciwnowotworowym.

Przeglądu dokonano na podstawie analizy najnowszych danych literaturowych z zakresu immunoterapii nowotworów.

3. Układ odpornościowy a nowotwory

Układ odpornościowy człowieka posiada zdolność do adaptacji, co pozwala mu specyficznie rozpoznawać nawet do 10^{12} różnych antygenów. Umożliwia to limfocytom T odróżnianie komórek transformowanych od prawidłowych komórek organizmu. W badaniach na zwierzętach wykazano, że sprawny układ immunologiczny potrafi wybiórczo usuwać komórki nowotworowe i chronić przed rozwojem nowotworów. U ludzi fakt ten potwierdza częstsza zapadalność na nowotwory osób z upośledzoną odpornością, np. chorych na AIDS czy biorców przeszczepów allogenicznych. Jednak mimo zdolności układu immunologicznego do usuwania nieprawidłowych komórek, nowotwory rozwijają się również u osób ze sprawnym układem odpornościowym [3, 4].

W odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom nowotworowym wyróżnia się trzy etapy: eliminację, równowagę i ucieczkę. Mają one na celu usunięcie transformowa-

nych komórek z organizmu, zachodzą zanim nowotwór rozwinie się do postaci klinicznej. W fazie eliminacji nieprawidłowe komórki są rozpoznawane przez odpowiednie limfocyty T cytotoksyczne CD8+ (*cytotoxic T-lymphocytes* – CTLs) i ulegają szybkiej likwidacji w wyniku uruchomienia mechanizmów cytotoksyczności, np. interakcji Fas/FasL czy uwolnieniu granzymu/perforyn. Etap ten trwa, dopóki pewna część transformowanych komórek ewoluuje w sposób umożliwiający im uniknięcie cytotoksycznego działania CTLs. Kiedy całkowita eliminacja komórek nowotworowych staje się niemożliwa, ciągła aktywacja układu odpornościowego może utrzymywać stan równowagi. Najprawdopodobniej faza równowagi trwa od momentu powstania klonów komórek nowo transformowanych do ich efektywnego niszczenia przez CTLs. W komórkach nowotworowych zdolnych do uniknięcia cytotoksycznego działania CTLs zachodzą dalsze mutacje, w

wyniku których wykształcają one zdolność do niekontrolowanego wzrostu, rozprzestrzeniania się po organizmie i dawania przerzutów. Faza ucieczki jest czasem wzrostu nowotworu, w którym nieprawidłowe komórki z powodzeniem unikają interwencji układu odpornościowego. Każdy z wymienionych etapów wiąże się z aktywną ucieczką transformowanych komórek spod kontroli układu immunologicznego [3, 5, 6].

Do rozwinięcia się efektywnej, przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, konieczne jest zajęcie szeregu kolejnych etapów. Na początku antygen nowotworowy musi zostać wychwycony i przetworzony przez komórkę prezentującą antygen (*antigen-presenting cell* – APC). Do APCs należą makrofagi, limfocyty B oraz komórki dendrytyczne (*dendritic cells* – DCs). Najbardziej efektywne są DCs, ponieważ dendryty zwiększają ich zdolność do zbierania antygenów, które następnie są przez nie

prezentowane. Po rozpoznaniu antygeny APCs wędrują do węzłów chłonnych, gdzie prezentują przetworzony antygen związany z białkami głównego układu zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex* – MHC) limfocytom T. W celu aktywacji i przygotowania limfocytów T na fazę efektorową, na przykład w odpowiedzi przeciwko antygenom nowotworowym, muszą zostać przekazane dwa sygnały. Pierwszym z nich jest związanie receptora limfocyty T (*T cell receptor* – TCR) z antygenem połączonym z MHC. Jednocześnie jest przekazywany drugi sygnał, który polega na interakcji między cząsteczkami kostymulującymi, takimi jak: B7 na aktywowanych APCs, a antygenem różnicowania komórkowego (*cluster of differentiation* – CD) 28 na limfocytach T. Połączenie tych dwóch sygnałów umożliwia proliferację i aktywację limfocytów T [5, 7].

4. Mechanizmy ucieczki spod nadzoru układu immunologicznego

Do modulacji i unikania przeciwnowotworowej odpowiedzi układu immunologicznego komórki nowotworowe wykorzystują cały genom, a ich ucieczka zwykle odbywa się wielokierunkowo. Jedną z metod ucieczki, wykorzystywaną zarówno przez nowotwory jak i przez wirusy, jest hamowanie lub inaktywacja mechanizmów komórkowych odpowiedzialnych za obróbkę i prezentację antygeny przez MHC klasy I (MHC-I). Jeśli antygeny peptydowe nowotworu nie są prezentowane przez MHC-I, CTLs nie mogą rozpoznać

i zniszczyć transformowanych komórek, jakkolwiek zahamowanie MHC sprawia, że komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na cytotoksyczne działanie komórek NK [3, 8].

Innym częstym mechanizmem, zakłócającym odpowiedź immunologiczną, jest utrudnianie aktywacji CTLs, głównie poprzez modyfikacje DCs naciekających guza. DCs wewnątrz guza często posiadają fenotyp komórek niedojrzałych lub regulatorowych, co skutkuje prezentacją antygenów nowotworowych bez przesłania sygnału kostymulującego,

a to z kolei powoduje anergię limfocytów T i powstanie tolerancji krzyżowej. Znaczenie tego mechanizmu w ucieczce komórek nowotworowych spod nadzoru układu immunologicznego obrazuje ścisła korelacja, potwierdzona przez kilka niezależnych grup badawczych. Wykazano bowiem bliski związek czasowy między stanem tolerancji limfocytów T CD4+ i CD8+ specyficznych wobec komórek nowotworowych, a rozwojem nowotworu. Dodatkowo, regulatorowe DCs (regDCs) mogą bezpośrednio wpływać na ucieczkę nowotworu spod nadzoru układu immunologicznego, ponieważ zaobserwowano, że wszczepienie regDCs myszy chorej na nowotwór stymuluje rozwój guza i przyspiesza powstawanie przerzutów [3, 9].

Prawdopodobnie najczęstszym i najbardziej skutecznym sposobem zakłócania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej jest blokowanie funkcji efektorowej CTLs. Może ono zachodzić z wykorzystaniem różnych mechanizmów. Nowotwory stymulują powstawanie mikrośrodowiska immunosupresyjnego poprzez ściąganie z obwodu Tregs i komórek linii mieloidalnej – przede wszystkim makrofagów związanych z nowotworem (*tumor-associated macrophages* – TAMs) oraz komórek supresorowych pochodzących z linii mieloidalnej (*myeloid-derived suppressor cells* – MDSCs), które wydzielają TGF- β i IL-10. Te cytokiny przeciwzapalne osłabiają odporność przeciwnowotworową przez hamowanie aktywności cytotoxicznej CTLs. Ponadto, TAMs i MDSCs zmieniają otoczenie metabolicz-

ne mikrośrodowiska nowotworu produkując arginazę i NO, które zubożają pulę L-argininy – podstawowego składnika odżywczego, niezbędnego dla prawidłowego funkcjonowania limfocytów T. Powyższe supresorowe komórki mieloidalne generują też powstawanie reaktywnych form tlenu i azotu, które modyfikują receptory dla chemokin i antygenów na CTLs, zarówno w narządach limfatycznych, jak i w guzie nowotworowym. Osłabia to zdolność CTLs do kierowania się w miejsce rozwoju nowotworu i zabijania nieprawidłowych komórek [3, 10].

Ważną rolę w rozregulowaniu działania układu immunologicznego wywołanym przez nowotwór pełni unaczynienie guza. Intensywne podziały komórek nowotworowych i zwiększanie się objętości guza, którym nie towarzyszy jednoczesna angiogeneza, czyli tworzenie nowych naczyń krwionośnych lub towarzysząca angiogeneza jest niewystarczająca, prowadzą do niedokrwienia i niedotlenienia komórek nowotworowych. To z kolei zapoczątkowuje rekrutację immunosupresyjnych komórek mieloidalnych. Niska prężność tlenu w miejscu guza indukuje wytwarzanie czynnika wzbudzanego hipoksją typu 1 (*hypoxia inducible factor-1* – HIF-1), który stymuluje produkcję czynnika pochodzenia stromalnego typu 1 (*stromal-derived factor-1* – SDF-1). SDF-1 pełni funkcję chemokiny, przyciągającej komórki pochodzenia mieloidalnego poprzez pobudzanie receptora chemokinowego CXCR4. Ponadto unaczynienie nowotworu pełni rolę strażnika na granicy krwi – mikro-

środowisko guza, przez co bierze bezpośredni udział w modulacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Rekrutacja immunosupresyjnych TAMs, MDSCs, regD-Cs, Tregs oraz przeciwnowotworowych CTLs wymaga czynnościowego zaangażowania śródbłonka naczyń w miejscu guza. Podczas gdy gradient chemokinowy przyciąga komórki układu immunologicznego do miejsca rozwoju nowotworu, proces ich wychodzenia z naczyń wymaga ekspresji selektyn i integryn, takich jak: E-selektyna, ICAM-1 oraz VCAM-1, biorących udział w toczeniu się, aktywacji, zatrzymaniu i przechodzeniu komórek. Komórki śródbłonka potrafią nawet wybiórczo pozyskiwać

subpopulacje leukocytów, na przykład Tregs, co zostało opisane w raku wątrobowokomórkowym oraz raku trzustki. Dodatkowo komórki nowotworowe i komórki śródbłonka naczyń mogą bezpośrednio hamować aktywację oraz zaburzać działanie efektorowych CTLs, wytwarzając na swojej powierzchni PD-1L i aktywując receptor programowanej śmierci 1 (*Programed Death-1* – PD-1). Powyższe mechanizmy są aktualnymi celami dla strategii immunoterapeutycznych, które dążą do uniemożliwienia komórkom nowotworowym ucieczki spod nadzoru układu immunologicznego oraz przywrócenia pełnej sprawności układu odpornościowego w walce z nowotworami [3, 11, 12].

5. Immunoterapia nowotworów

W ciągu ostatnich kilku lat immunoterapia przykuła uwagę wielu badaczy jako ważna metoda leczenia pacjentów onkologicznych. Początkowo nowotworami podatnymi na immunoterapię okazały się czerniak i rak nerki. Jednak ostatnie badania kliniczne wykazały, że wiele innych typów nowotworów również dobrze reaguje na wybór tej metody leczenia [13].

Immunoterapie przeciwnowotworowe ogólnie są dzielone na „bierne” lub „czynne”, w zależności od ich zdolności do aktywacji układu odpornościowego gospodarza w celu zwalczania nieprawidłowych komórek. Zgodnie z tą klasyfikacją do metod immunoterapii biernej są zaliczane m.in. przeciwciała monoklonalne (*monoclonal antibodies* – mAbs) specyficzne wobec komórek nowo-

tworowych oraz transfer adokocytny limfocytów T, ponieważ posiadają one zdolność do samodzielnego działania przeciwnowotworowego. Z kolei szczepionki przeciwnowotworowe i inhibitory punktów kontrolnych cyklu komórkowego wywołują efekt przeciwnowotworowy jedynie we współpracy z układem odpornościowym gospodarza, należą więc do metod immunoterapii czynnej. Inny podział przeciwnowotworowych, immunoterapeutycznych schematów leczenia uwzględnia specyficzność antygenową. W tym przypadku mAbs zalicza się do środków wykazujących specyficzność antygenową, natomiast cytokiny stymulujące układ odpornościowy i inhibitory punktów kontrolnych cyklu komórkowego aktywują niespecyficzną przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną [14, 15].

5.1. Immunoterapia bierna

5.1.1. mAbs swoiste wobec nowotworu

Przeciwciała monoklonalne swoiste wobec nowotworu są najlepiej poznaną i prawdopodobniej najczęściej stosowaną formą immunoterapii przeciwnowotworowej. Określenie „swoiste wobec nowotworu” odnosi się do mAbs, które: specyficznie modyfikują funkcje sygnalizacyjne receptorów na powierzchni komórek nowotworowych; wiążą, jednocześnie neutralizując, przekaźniki sygnałów przeżyciowych, wytwarzane przez komórki nowotworowe lub przez komórki podścieliska w miejscu zmiany nowotworowej; selektywnie rozpoznają nieprawidłowe komórki na podstawie ekspresji antygenów związanych z nowotworem (*tumor-associated antigens* – TAAs), tzn. antygenów obecnych głównie lub też wyłącznie na komórkach nowotworowych [14, 16]. mAbs specyficzne wobec nowotworu występują w co najmniej pięciu wariantach funkcjonalnych:

- nagle mAbs hamujące szlaki sygnałowe konieczne do przeżycia i rozwoju komórek nowotworowych, nie wpływające na komórki prawidłowe, np. cetuksymab – mAb specyficzne wobec receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR), zatwierdzone przez amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) do leczenia raka głowy i szyi (*head and neck cancer* – HNC) oraz raka jelita grubego

(*colorectal carcinoma* – CNC);

- nagle mAbs aktywujące potencjalne receptory śmierci na powierzchni komórek nowotworowych, nie wpływające na komórki prawidłowe, np. tigatuzumab – mAb z grupy 10B (inne nazwy: TNFRSF.10B, TRAILR2, DR5), specyficzne wobec białek z nadrodziny receptora czynnika martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor receptor* – TNFR), obecnie znajduje się na etapie badań klinicznych;
- immunokoniugaty, tzn. mAbs specyficzne wobec TAA, sprzężone z toksyną lub radioizotopem, np. gemtuzumab ozogamycyny – mAb anty-CD33 połączone z kalicheamycyną, stosowane dawniej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej;
- nagle mAbs specyficzne wobec TAA, które opłaszczają komórki nowotworowe, tym samym aktywując cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* – ADCC), fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał oraz cytotoksyczność zależną od układu dopełniacza (*complement-dependent cytotoxicity* – CDC), np. rytuksymab – mAb anty-CD20, stosowane obecnie w leczeniu przewlekłej białaczki limfocy-

towej (*chronic lymphocytic leukemia* – CLL) i chłoniaków nieziarniczych (*non-Hodgkin lymphoma* – NHL);

- dwuswoiste przeciwciała mobilizujące limfocyty T (*bispecific T-cell engagers* – BiTEs), tzn. białka chimeryczne składające się z dwóch jednołańcuchowych regionów zmiennych, pochodzących z różnych mAbs. Jeden fragment rozpoznaje TAA, a drugi – antygen

powierzchniowy limfocytów T, np. blinatumomab – BiTE rozpoznające CD19 i CD3, stosowane obecnie w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocyta B bez obecności chromosomu Filadelfia.

Na chwilę obecną FDA dopuściło do użytku 18 różnych mAbs rozpoznających komórki nowotworowe. Ukazuje to niezwykle sukces tej metody immunoterapii [14, 17].

5.1.2. Transfer adoptywny limfocytów T

Określenie „transfer adoptywny limfocytów T” (*adoptive cell transfer* – ACT) odnosi się do metody biernej immunoterapii nowotworów, która na ogół obejmuje: zbiorę limfocytów krążących lub naciekających guza, ich selekcję/modyfikację/rozwój/aktywację *ex vivo* oraz podanie limfocytów pacjentom, najczęściej poprzedzone limfodeplecją oraz w połączeniu ze środkami immunostymulującymi. W wyniku ACT wprowadzona zostaje populacja komórek wzbogaconych w efektorowe komórki immunologiczne, potencjalnie reaktywne wobec nowotworu [14, 18].

Jak dotąd opracowano kilka strategii mających na celu poprawę potencjału terapeutycznego ACT. Dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, limfocytom krwi obwodowej (*peripheral blood lymphocytes* – PBLs) nadano takie cechy jak: wyjątkowa specyficzność antygenowa, wyższy potencjał proliferacyjny i dłuższa trwałość *in vivo*, ulepszony profil wydzielniczy, podwyższona

zdolność naciekania nowotworu oraz większa cytotoksyczność. Dzięki modyfikacjom genetycznym można zmienić swoistość PBLs przed podaniem ich pacjentowi. W ten sposób pobudza się ekspresję TCRs rozpoznających TAA lub tzw. chimerycznych receptorów antygenowych (*chimeric antigen receptors* – CARs), czyli białek przez-błonowych, zawierających domenę immunoglobulinową wiążącą TAA połączoną z jedną lub kilkoma domenami immunostymulującymi. Druga z wymienionych modyfikacji ma tę zaletę, że czyni limfocyty T zdolnymi do rozpoznawania, a więc potencjalnie również do niszczenia komórek posiadających TAA w sposób niezależny od MHC. Potencjał terapeutyczny limfocytów T wytwarzających CARs został udowodniony w licznych badaniach klinicznych, a wyjątkowo dobrą odpowiedź uzyskano u pacjentów cierpiących na nowotwory hematologiczne. Przeciwnowotworowy efekt terapeutyczny odnotowano również po podaniu pacjentom limfocytów T

wytwarzających TCRs specyficznych wobec TAA [14, 19].

W innych badaniach wykazano, że transfer adoktywny komórek NK (*natural killer*) przynosi niewielki efekt terapeutyczny. Z kolei transfer adoktywny limfocytów B nie został jeszcze zbadany w warunkach klinicznych. Limfocyty B, a przynajm-

niej niektóre z ich podtypów, mogą powodować silny efekt immunosupresyjny, co może tłumaczyć brak zainteresowania tą populacją komórek. Na chwilę obecną żaden z protokołów ACT nie został zatwierdzony przez FDA do leczenia przeciwnowotworowego [14, 20].

5.1.3. Wirusy onkolityczne

Określenie „wirusy onkolityczne” odnosi się do niepatogennych szczepów wirusowych, które swoiście zarażają komórki nowotworowe, powodując ich śmierć. Nie należy mylić wirusów onkolitycznych z wirusami onkotropicznymi, czyli wirusami wykazującymi preferencyjny tropizm do komórek nowotworowych, ale nie działającymi (lub w bardzo małym stopniu) cytotoksycznie. Potencjał przeciwnowotworowy wirusów onkolitycznych może być wrodzony i wynikać po prostu z efektu cytopatycznego, czyli przeciążenia metabolizmu komórkowego wynikającego z masowej produkcji wirusa, co prowadzi do śmierci komórki. Istnieje również możliwość, że te wirusy wykazują pośrednią aktywność onkolityczną, będącą skutkiem syntezy produktów endo- lub egzogennych, letalnych dla komórki gospodarza, niezależnie od zdolności wirusa do intensywnej replikacji i wywołывanego efektu cytopatyczne-

go. Dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej do wirusów onkolitycznych wprowadzono dodatkowe, użyteczne sekwencje kodujące: enzymy, przekształcające nieszkodliwy prolek w substancję o działaniu cytotoksycznym, białka, które (przynajmniej teoretycznie) uruchamiają w komórkach nowotworowych letalne kaskady sygnałowe oraz krótkie cząsteczki RNA o strukturze spinki do włosów, które rozpoznają czynniki konieczne do przeżycia komórek nowotworowych, nie ingerując w metabolizm komórek prawidłowych. Na chwilę obecną żaden z wirusów onkolitycznych nie został zatwierdzony przez FDA do leczenia przeciwnowotworowego. Natomiast w Chinach już od 2005 roku dopuszczono do użycia rekombinowany adenowirus H101, znany pod nazwą handlową Oncorine®. H101 jest stosowany w połączeniu z chemioterapią do leczenia HNC [14, 21].

5.2. Immunoterapia czynna

5.2.1. Immunoterapie z wykorzystaniem DCs

W ciągu ostatnich 20 lat wiele uwagi poświęcono rozwojowi metod immunoterapeutycznych opartych na DCs. Większość z tych strategii opiera się na zastosowaniu komórek autologicznych. Duża liczba prowadzonych badań przedklinicznych i klinicznych odzwierciedla kluczową rolę, jaką pełnią DCs na granicy między odpornością wrodzoną a nabytą oraz zdolność części podtypów DCs do wyzwalania silnej, istotnej terapeutycznie, przeciwnowotworowej odpowiedzi układu immunologicznego. Do tej pory opracowano wiele różnych metod immunoterapeutycznych wykorzystujących DCs. Większość z nich polega na izolacji krążących monocytów, pochodzących od pacjenta lub od dawcy oraz ich namnożeniu/zróżnicowaniu *ex vivo*, koniecznie w obecności czynników stymulujących dojrzewanie DCs, np. czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF). Jest to niezbędny składnik, ponieważ niedojrzałe DCs wykazują działanie immunosupresyjne zamiast immunostymulującego. Zazwyczaj autologiczne DCs po ekspozycji na źródło TAA są ponownie podawane pacjentowi. Źródłem antygenów mogą być m.in.: peptydy zawierające TAA, mRNA kodujące jeden lub kilka określonych TAA, wektory ekspresyjne kodujące jeden lub kilka określonych TAA, lizaty komórek nowotworowych pochodzenia autolo-

gicznego lub heterologicznego czy też mRNA komórek nowotworowych. Można też przeprowadzić fuzję *ex vivo* DCs z inaktywowanymi komórkami nowotworowymi, otrzymując tzw. dendrytomy. We wszystkich powyższych metodach do DCs dostarcza się *ex vivo* TAAs lub cząsteczki je kodujące, dzięki czemu po ponownym podaniu komórek pacjentowi, DCs są w stanie uruchomić odpowiedź immunologiczną przeciwko TAAs. Inne strategie immunoterapii przeciwnowotworowych, wykorzystujących DCs, uwzględniają: ukierunkowanie TAAs swoistych wobec DCs *in vivo*, zastosowanie egzosomów pochodzących z DCs oraz podawanie pacjentom DCs autologicznych lub allogeniczných, poddanych uprzednio procesom dojrzewania, jeśli istnieje taka potrzeba również modyfikacjom genetycznym, w warunkach *ex vivo*. W tym przypadku jednak do DCs nie dostarcza się TAAs. Aby skierować TAAs swoiste wobec DCs, TAAs są sprzęgane z mAbs, polipeptydami lub węglowodanami, które selektywnie wiążą się z DCs; zamykane w immunoliposomach rozpoznających DCs lub kodowane na wektorach swoistych wobec DCs. Z kolei zastosowanie DCs lub ich egzosomów jest metodą o stosunkowo niespecyficznym działaniu immunostymulującym [14, 22, 23].

Na chwilę obecną dopuszczono do użytku tylko jeden preparat komórkowy, w skład którego wchodzi DCs. Środek ten jest znany jako sipu-

leucel-T (nazwa handlowa Provenge®). Sipuleucel-T już w 2010 roku został zatwierdzony przez FDA i Europejską Agencję leków (*European Medicines Agency* – EMA) do leczenia przerzutowego raka prostaty opornego na kastrację, jednak w listopadzie 2014 roku producent preparatu ogłosił bankructwo. Odzwierciedla to niekorzystny stosunek kosztów do korzyści terapii komór-

kowej, której przygotowanie wymaga stosunkowo dużych ilości komórek jednojądrzastych krwi obwodowej. Obecnie prowadzone są badania kliniczne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności wielu preparatów komórkowych na bazie DCs, innych niż sipuleucel-T. Jak dotąd dostarczają one bardzo obiecujących wyników, co daje nadzieję na dalszy rozwój tej metody immunoterapii [14, 24].

5.2.2. Szczepionki przeciwnowotworowe na bazie peptydów i DNA

DCs i inne APCs są celami również dla szczepionek przeciwnowotworowych na bazie peptydów i DNA. W przypadku szczepionek peptydowych, pacjentom podaje się rekombinowane TAAs lub ich peptydy o pełnej długości sekwencji. Najczęściej aplikuje się je domięśniowo, podskórnie lub śródskórnie, razem z jednym lub kilkoma środkami immunostymulującymi, określanymi mianem adiuwantów, które silnie stymulują dojrzewanie DCs. Powyższa metoda wykorzystuje fakt, że osiadłe DCs i inne APCs podczas dojrzewania zyskują zdolność do prezentowania epitopów pochodzących od TAAs, dzięki czemu zapoczątkowują silną odpowiedź immunologiczną przeciwko TAAs. Mechanizmy leżące u podstaw rozwinięcia się przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, zapoczątkowanej przez szczepionki peptydowe, a tym samym ich skuteczność, zależy (przynajmniej częściowo) od wielkości peptydu. Krótkie peptydy (8-12 reszt aminokwasowych) bezpośrednio wiążą się do cząsteczek MHC na powierzchni APCs, natomiast długie,

syntetyczne peptydy (25-30 reszt aminokwasowych), aby wywołać odpowiedź immunologiczną muszą zostać wchłonięte, przetworzone i zaprezentowane przez APCs. Aktywność terapeutyczna długich, syntetycznych peptydów zwykle jest wyższa niż aktywność ich krótkich odpowiedników, szczególnie kiedy zawierają epitopy rozpoznawane zarówno przez limfocyty T cytotoksyczne, jak i limfocyty T pomocnicze oraz gdy długie peptydy są połączone z efektywnymi adiuwantami. Niedawne badania wykazały, że niektóre powszechnie używane immunostymulanty, takie jak tzw. niekompletny adiuwant Freund'a, obniżają skuteczność szczepionek przeciwnowotworowych na bazie peptydów, skłaniając do stosowania alternatywnych immuno-stymulantów. Szczególny rodzaj szczepionek peptydowych stanowią lizaty autologicznych komórek nowotworowych, połączonych z chaperonami. Białka te wykazują działanie immunostymulujące, najczęściej należą do rodziny białek szoku cieplnego (*heat-shock proteins* – HSP). Główną zaletę tej metody stanowi

fakt, że nie opiera się ona na pojedynczym TAA ale (przynajmniej teoretyczne) na wszystkich TAAs, które wiążą się do HSPs, również tych specyficznych dla konkretnego pacjenta, tzw. neo-TAAs. Jednak należy pamiętać, że wytwarzanie personalizowanych szczepionek przeciwnowotworowych wiąże się ze znacznym zwiększeniem kosztów produkcji [14, 25, 26].

Szczepionki przeciwnowotworowe na bazie DNA opierają się na nagich lub umieszczonych w wektorach, konstrukcjach kodujących TAAs. Jako wektory służą cząstki wirusowe, niepatogenne bakterie lub komórki drożdży. W przypadku zastosowania wektorów bakteryjnych lub grzybowych, szczepionki na bazie DNA stanowią źródło TAA, natomiast nagie konstrukty i wektory wirusowe zmieniają APCs lub komórki mięśniowe w ten sposób, że wytwarzają one TAAs. Teoretycznie pobudza to osiadłe DCs lub inne APCs do zapoczątkowania odpowiedzi immunologicznej przeciwko TAA. Rozmiar odpowiedzi może zwiększyć obecność odpowiedniego adiuwantu. Szczególnie interesujące podejście w tym zakresie stanowią tzw. szczepionki onkolityczne, czyli wirusy onkolityczne zmienione genetycznie

w ten sposób, że kodują TAA. Obiecujące wyniki uzyskano również po doustnym podaniu szczepionek na bazie DNA. W tym modelu terapeutycznym żywe, atenuowane bakterie, wytwarzające TAA o pełnej długości, są wychwytywane przez APCs w śluzówce jelita, co skutkuje rozwinięciem silnej odpowiedzi immunologicznej przeciwko TAA w tkance limfatycznej związanej z błonami śluzowymi (*mucosa-associated lymphoid tissue – MALT*) [14, 27].

Zarówno szczepionki peptydowe, jak i szczepionki na bazie DNA, wykazały aktywność w organizmach pacjentów onkologicznych. Jednak na chwilę obecną żadna ze szczepionek przeciwnowotworowych nie została zatwierdzona przez FDA czy EMA do leczenia ludzi. Natomiast w Rosji już od 2008 roku stosuje się vitespen (nazwa handlowa Oncophage®). Jest to szczepionka przeciwnowotworowa na bazie HSP o masie 90 kDa, zatwierdzona do leczenia raka nerki (*renal cell carcinoma – RCC*) u pacjentów ze średnim ryzykiem nawrotu. Ponadto trzy szczepionki przeciwnowotworowe na bazie DNA zostały dopuszczone do użytku weterynaryjnego. W jednej z nich rolę TAA pełni ludzkie białko tyrozynaza [14, 28].

5.2.3. Inne

Wiele innych przeciwnowotworowych strategii immunoterapeutycznych zostało zaakceptowanych przez władze na całym świecie. Obecnie są już stosowane u pacjentów onkologicznych, część metod jest nadal testowana w badaniach przedklinicz-

nych i klinicznych pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności.

Do pozostałych metod immunoterapii czynnej można zaliczyć m.in.: cytokiny immunostymulujące, mAbs o działaniu immunomodulującym, inhibitory metabolizmu immunosu-

presyjnego, agonistów receptorów rozpoznających wzorce (*pattern recognition receptors* – PRR), immunogenne induktory śmierci komórki

czy też konkretne środki zatwierdzone do użytku, takie jak: Revlimid®, Pomalyst®, Ontak®, Yondelis® [14].

6. Podsumowanie

W ciągu ostatnich lat immunoterapia zyskała uznanie jako skuteczna metoda leczenia przeciwnowotworowego. Obecnie, obok chirurgii, radioterapii i chemioterapii, immunoterapia jest uznawana za czwarty filar leczenia zaawansowanych nowotworów.

Metody immunoterapeutyczne reprezentują interesujące podejście do kwestii leczenia chorób nowotworowych. Głównym celem tego rodzaju leczenia jest pobudzenie i przywrócenie prawidłowej aktywności układu odpornościowego pacjenta, aby ten mógł samodzielnie i skutecznie zwalczać nieprawidłowe, transformowane komórki. Najogólniej, metody immunoterapeutyczne można podzielić na bierne, m.in.: zastosowanie mAbs swoistych wobec nowotworu, wirusów onkolitycznych i transfer adoptywny limfocytów T oraz czynne, np.: wykorzystanie DCs czy szczepionki przeciwnowotworowe na bazie peptydów i DNA. Niektóre z metod

zostały już zatwierdzone do leczenia pacjentów onkologicznych, wiele innych pozostaje w fazie badań przedklinicznych i klinicznych.

Głównym założeniem immunoterapii jest modyfikacja układu immunologicznego i przywrócenie jego pełnej funkcji odpornościowej, a celem leczenia nie jest nowotwór, lecz układ immunologiczny pacjenta. Do rozwoju przeciwnowotworowych strategii immunoterapeutycznych konieczne są dalsze badania nad właściwymi biomarkerami, leczeniem skojarzonym z najnowszymi środkami lub innymi immunoterapeutykami oraz optymalnym dawkowaniem i czasem trwania leczenia. Metody immunoterapeutyczne są obecnie obiektem zainteresowania wielu grup badawczych, co daje nadzieje na dalszy, efektywny rozwój tych metod leczenia, co w przyszłości może przyczynić się do poprawy skuteczności leczenia przeciwnowotworowego.

Literatura

1. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. *Cancer immunotherapy comes of age*, Nature., 480 (2011), s. 480-489
2. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urba W.J. *Improved survival*

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

- with ipilimumab in patients with metastatic melanoma, *The New England Journal of Medicine.*, 363 (2010), s. 711-723
3. R.E. Vatner, B.T. Cooper, C. Vanpouille-Box, S. Demaria, S.C. Formenti *Combinations of immunotherapy and radiation in cancer therapy*, *Frontiers in Oncology.*, 4 (2014), s. 1-15
 4. Willimsky G., Blankenstein T. *Sporadic immunogenic tumours avoid destruction by inducing T-cell tolerance*, *Nature.*, 437 (2005), s. 141-146
 5. Momtaz P., Postow M.A. *Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway*, *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.*, 7 (2014), s. 357-365
 6. Koebel C.M., Vermi W., Swann J.B., Zerafa N., Rodig S.J., Old L.J., Smyth M.J., Schreiber R.D. *Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state*, *Nature.*, 450 (2007), s. 903-907
 7. Raval R.R., Sharabi A.B., Walker A.J., Drake C.G., Sharma P. *Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer*, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.*, 2 (2014), s. 14
 8. Poschke I., Mougiakakos D., Kiessling R. *Camouflage and sabotage: tumor escape from the immune system*, *Cancer Immunology, Immunotherapy.*, 60 (2011), s. 1161-1171
 9. Seliger B., Massa C. *The dark side of dendritic cells: development and exploitation of tolerogenic activity that favor tumor outgrowth and immune escape*, *Frontiers in Immunology.*, 4 (2013), s. 419
 10. Ostrand-Rosenberg S., Sinha P., Beury D.W., Clements V.K. *Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells (MDSC), macrophages, and dendritic cells enhances tumor-induced immune suppression*, *Seminars in Cancer Biology.*, 22 (2012), s. 275-281
 11. Martin B.J. *Inhibiting vasculogenesis after radiation: a new paradigm to improve local control by radiotherapy*, *Seminars in Radiation Oncology.*, 23 (2013), s. 281-287
 12. Shetty S., Weston C.J., Oo Y.H., Westerlund N., Stamataki Z., Youster J., Hub-scher S.G., Salmi M., Jalkanen S., Lalor P.F., Adams D.H. *Common lymphatic endothelial and vascular endothelial receptor-1 mediates the transmigration of regulatory T cells across human hepatic sinusoidal endothelium*, *The Journal of Immunology.*, 186 (2011), s. 4147-4155
 13. Kovacsics-Bankowski M., Chisholm L., Vercellini J., Tucker C.G., Montler R., Haley D., Newell P., Ma J., Tseng P., Wolf R., Vetto J.T., Hammill C., Hansen P., Weinberg A.D. *Detailed characterization of tumor infiltrating lymphocytes in two distinct human solid malignancies show phenotypic similarities*, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.*, 2 (2014), s. 1-12
 14. Galluzzi L., Vacchelli E., Bravo-San Pedro J.M., Buqué A., Senovilla L., Baracco E.E., Bloy N., Castoldi F., Abastado J.P., Agostinis P., Apte R.N., Aranda F., Ayyoub M., Beckhove P., Blay J.Y., Bracci L., Caignard A., Castelli C., Cavallo F., Celis E., Cerundolo V., Clayton A., Colombo M.P., Coussens L., Dhodapkar M.V., Eggermont A.M., Fearon D.T., Fridman W.H., Fučíková J., Gabrilovich

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

- D.I., Galon J., Garg A., Ghiringhelli F., Giaccone G., Gilboa E., Gnjatic S., Hoos A., Hosmalin A., Jäger D., Kalinski P., Kärre K., Kepp O., Kiessling R., Kirkwood J.M., Klein E., Knuth A., Lewis C.E., Liblau R., Lotze M.T., Lugli E., Mach J.P., Mattei F., Mavilio D., Melero I., Melief C.J., Mittendorf E.A., Moretta L., Odunsi A., Okada H., Palucka A.K., Peter M.E., Pienta K.J., Porgador A., Prendergast G.C., Rabinovich G.A., Restifo N.P., Rizvi N., Sautès-Fridman C., Schreiber H., Seliger B., Shiku H., Silva-Santos B., Smyth M.J., Speiser D.E., Spisek R., Srivastava P.K., Talmadge J.E., Tartour E., Van Der Burg S.H., Van Den Eynde B.J., Vile R., Wagner H., Weber J.S., Whiteside T.L., Wolchok J.D., Zitvogel L., Zou W., Kroemer G. *Classification of current anticancer immunotherapies*, *Oncotarget.*, 5 (2014), s. 12472-12508
15. Lesterhuis W.J., Haanen J.B., Punt C.J. *Cancer immunotherapy – revisited*, *Nature Reviews Drug Discovery.*, 10 (2011), s. 591-600
 16. Vacchelli E., Eggermont A., Galon J., Sautès-Fridman C., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L. *Trial watch: Monoclonal antibodies in cancer therapy*, *Oncoimmunology.*, 2 (2013), s. e22789
 17. Galluzzi L., Vacchelli E., Fridman W.H., Galon J., Sautès-Fridman C., Tartour E., Zucman-Rossi J., Zitvogel L., Kroemer G. *Trial Watch: Monoclonal antibodies in cancer therapy*, *Oncoimmunology.*, 1 (2012), s. 28-37
 18. Humphries C. *Adoptive cell therapy: Honing that killer instinct*, *Nature.*, 504 (2013), s. S13-15
 19. Vacchelli E., Eggermont A., Fridman W.H., Galon J., Tartour E., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L. *Trial Watch: Adoptive cell transfer for anticancer immunotherapy*, *Oncoimmunology.*, 2 (2013), s. e24238
 20. Fremd C., Schuetz F., Sohn C., Beckhove P., Domschke C. *B cell-regulated immune responses in tumor models and cancer patients*, *Oncoimmunology.*, 2 (2013), s. e25443
 21. Vacchelli E., Eggermont A., Sautès-Fridman C., Galon J., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L. *Trial watch: Oncolytic viruses for cancer therapy*, *Oncoimmunology.*, 2 (2013), s. e24612
 22. Palucka K., Banchereau J. *Cancer immunotherapy via dendritic cells*, *Nature Reviews Cancer.*, 12 (2012), s. 265-277
 23. Banchereau J., Palucka A.K. *Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer*, *Nature Reviews Immunology.*, 5 (2005), s. 296-306
 24. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F. *Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer*, *The New England Journal of Medicine.*, 363 (2010), s. 411-422
 25. Aranda F., Vacchelli E., Eggermont A., Galon J., Sautès-Fridman C., Tartour E., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L. *Trial Watch: Peptide vaccines in cancer therapy*, *Oncoimmunology.*, 2 (2013), s. e26621
 26. Melief C.J., van der Burg S.H. *Immunotherapy of established (pre)malignant disease by synthetic long peptide vaccines*, *Nature Reviews Cancer.*, 8 (2008), s. 351-360

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

27. Liu M.A. *DNA vaccines: an historical perspective and view to the future*, Immunological Reviews., 239 (2011), s. 62-84
28. Wood C., Srivastava P., Bukowski R., Lacombe L., Gorelov A.I., Gorelov S., Mulders P., Zielinski H., Hoos A., Teofilovici F., Isakov L., Flanigan R., Figlin R., Gupta R., Escudier B. *An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial*, Lancet., 372 (2008), s. 145-154

Antynowotworowe działanie *Lycium barbarum* w modelu raka piersi

Anti-cancer effect of *Lyciumbarbarum* in a model of brast cancer

Anna Wawruszak, Karolina Okła, Sylwia Bilska

anna_wawruszak@interia.pl, Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

karolinaokla@gmail.com, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, I Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

sylwia_bmw@wp.pl, Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, I Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet zarówno w Polsce, jak też w większości krajów świata. Na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat odnotowano blisko trzydziestoprocentowy wzrost współczynników zapadalności na raka gruczołu piersiowego. Dlatego też poszukuje się nowych rozwiązań terapeutycznych przedłużających lub ratujących życie pacjentek cierpiących na ten typ nowotworu. Jednym z obiecujących działań na rzecz zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka piersi jest chemo-prewencja. Większość związków o charakterze chemoprewencyjnym, to składniki ekstraktów roślinnych. Jagody goji, zwane „najzdrowszymi owocami świata”, to owoce kolcowoju pospolitego (*Lycium barbarum*) charakteryzujące się niezwykle wysoką aktywnością biologiczną. W licznych badaniach potwierdzono antyoksydacyjne, immunomodulujące i przeciwzapalne działanie związków bioaktywnych zawartych w owocach *Lycium barbarum*.

Breast cancer is the most common cancer among women in Poland, as well as in most of the world. Over the last twenty years there has been close 30% growth factors in the incidence of breast cancer. Therefore, is sought for new therapeutic solutions prolonge dorlife-saving patients suffering from this type of cancer. One promising measures to reduce the risk of breast cancer is chemoprevention. Most of the chemopreventic compounds are the ingredients of plant extracts. Goji berries, known as “the healthiest fruits in the world”, it is common fruits goji (*Lycium barbarum*), characterized by extremely high biological activity. Numerous studies have confirmed the antioxidant, immunomodulatory, and anti inflammatory effects of bioactive compounds in fruits of *Lycium barbarum*.

1. Wstęp

Choroby nowotworowe od dawna dziesiątkują ludność w większości krajów świata. Epidemiologiczne dane statystyczne wskazują na wysokie zróżnicowanie geograficzne zapadalności na tę niezwykle poważną chorobę. W ostatnich latach nastąpiła

istotna zmiana w sposobie postrzegania natury samego raka. Jeszcze nie tak dawno nowotwór utożsamiany był z miejscową zmianą chorobową, z biegiem czasu pogląd ten diametralnie uległ zmianie. Aktualnie przyczyn raka doszukuje się w rozregulowaniu

licznych przemian metabolicznych i szlaków sygnałowych zlokalizowanych w całym ciele chorego. Standardowa radio- i chemioterapia wykazują wiele działań niepożądanych, dlatego też poszukuje się nowych, mniej szkodliwych, profilaktycznych i leczniczych strategii terapeutycznych. Nadzieję upatruje się w szeroko pojętej chemoprewencji mającej na celu przeciwdziałanie lub zahamowanie procesu kancerogenezy we wczesnych jej etapach. Baczna uwagę zwraca się przede wszystkim na składniki naturalne, które charakteryzują się łatwą dostępnością, taniością i niską toksycznością w stosunku do komórek prawidłowych.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet

zarówno w Polsce, jak też w większości krajów świata. Na przestrzeni dwóch ostatnich dziesięcioleci odnotowano blisko trzydziestoprocentowy wzrost współczynników zapadalności na raka gruczołu piersiowego. Jak dotąd wszystkie czynniki ryzyka zachorowania na ten nowotwór nie zostały do końca wyjaśnione [1÷3]. Dlatego też poszukuje się nowych związków biologicznie aktywnych przedłużających lub ratujących życie pacjentek cierpiących na raka sutka. Jednym z obiecujących działań na rzecz zmniejszenia ryzyka wystąpienia nowotworu jest chemoprewencja. Większość związków o działaniu chemoprewencyjnym to składniki ekstraktów roślinnych.

2. Cel pracy

Celem poniższej pracy jest analiza i ocena antynowotworowych właści-

wości jagód *Lycium barbarum* (Goji berry) w modelu raka piersi.

3. Rak piersi – czynniki ryzyka, zróżnicowanie histologiczne, czynniki predykcyjne

Wśród licznej grupy czynników ryzyka raka gruczołu sutkowego wyróżnia się między innymi płeć żeńska, starszy wiek, mutacje genów BRCA1 i BRCA2, obciążenie rodzinne (szczególnie w odniesieniu do krewnych I-stopnia z rozpoznaniem we wczesnym wieku) oraz stwierdzoną atypową hiperplazję przewodową (ADH) [4, 5]. Rak piersi w grupie

mężczyzn obserwowany jest wyjątkowo rzadko i nie stanowi problemu globalnego (2,360 przypadków w USA w 2014 roku), jednakże ze względu na niską częstość występowania wykrywa się go zazwyczaj w stadiach wysoce zaawansowanych [6]. Pozostałe czynniki związane ze zwiększoną predyspozycją do rozwoju raka sutka zestawiono w Tabeli 1.

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju raka piersi

RYZYKO WZGLĘDNE	CZYNNIK
> 4.0	Płeć żeńska Starszy wiek Mutacje genów BRCA1 i BRCA2 Dwie lub więcej krewnych I-stopnia z rakiem piersi rozpoznanym w młodym wieku Przebyty rak piersi w wywiadzie „Wysoka gęstość” piersi Atypowa hiperplazja
2.1 > 4.0	Jedna krewna I-stopnia z rakiem piersi w wywiadzie Ekspozycja na promieniowanie jonizujące Wysoka gęstość kości (pomenopauzalna)
– 2.0 (czynniki związane ze „stanem hormonalnym”)	Późna pierwsza donoszona ciąża (>30 lat) Wczesna miesiączka (<12 lat) Późna menopauza (>55 lat) Brak donoszonej ciąży Brak karmienia piersią w wywiadzie Długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych Długotrwałe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)
– 2.0 (inne czynniki)	Otyłość (pomenopauzalna) Przebyty rak endometrium, rak jajnika lub rak jelita grubego w wywiadzie Wysokie spożycie alkoholu Wysoki wzrost Wysoki status społeczny

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [2]

Najczęstszym typem histologicznym raka piersi jest, stanowiący około 90% wszystkich przypadków, rak przewodowy [5]. Zarówno rak prze-

wodowy jak i rak zrazikowy, w początkowym etapie rozwoju, to tzw. *carcinoma in situ*, czyli rak przedinwazyjny charakteryzujący się niskim

stopniem złośliwości oraz brakiem nacieków okolicznych tkanek. Wśród pozostałych typów histologicznych o dobrym rokowaniu wyróżnia się raka rdzeniastego oraz raka śluzowego. Rak inwazyjny jest kolejnym etapem progresji raka przewodowego i zrazikowego. Naciekanie podścieliska oraz dobrze rozwinięty system naczyń limfatycznych i krwionośnych w obrębie piersi promuje zajmowanie pobliskich węzłów chłonnych oraz przerzutowanie do odległych tkanek i narządów [2,5]. Raka z komórek sygenetowatych, raka metaplastycznego oraz raka zapalnego piersi charakteryzuje wysoka inwazyjność, a także oporność na standardowe strategie terapeutyczne, co przekłada się na złe rokowania dla pacjentek, u których wykryto ten typ nowotworu [4, 7, 8].

Fenotyp raka gruczołu sutkowego uzależniony jest między innymi od wieku chorych, stopnia zaawansowania choroby oraz stanu menopauzalnego [9]. Ekspresję receptorów estrogenowych (ER) oraz progesteronowych (PgR) w komórkach nowotworowych stwierdza się u około 60% pacjentów. Grupa o fenotypie ER/-

/PgR/-/ stanowi około 20% wszystkich chorych. Obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych jest ważnym czynnikiem predykcyjnym umożliwiającym włączenie terapii hormonalnej (leczenie pochodnymi tamoxifenu) z wysokim stopniem odpowiedzi [4, 9]. Innym, rutynowo oznaczanym białkiem w diagnostyce raka sutka jest receptor dla ludzkiego epidermalnego czynnika wzrostu (Her-2/neu). Nadmierną ekspresję lub mutację w obrębie genu HER-2 stwierdza się u około 25% chorych. Pomimo wskazania i możliwości leczenia trastuzumabem obecność Her-2/neu jest najprawdopodobniej złym czynnikiem rokowniczym. Fenotyp potrójnie ujemny charakteryzuje się agresywnym przebiegiem klinicznym, szybkim wzrostem guza oraz szybkimi wznowami. Gorsze rokowania w tej grupie pacjentów związane są również z brakiem możliwości zastosowania terapii hormonalnej oraz terapii skierowanej na HER-2. W tym przypadku konieczny jest odpowiedni dobór leczenia, uzależniony od konkretnych zaburzeń sygnalizacyjnych w obrębie komórki nowotworowej [4, 10, 11].

4. Chemoprewencja. Aktywność biologiczna składników zawtych w owocach *Lycium barbarum*

Chemoprewencja polega na stosowaniu substancji (głównie pochodzenia naturalnego) w celu opóźnienia, zahamowania lub odwrócenia procesu kancerogenezy. W ostatnich dziesięcioleciach odkryto i opisano kilkaset związków o działaniu chemoprewencyjnym. Podstawową cechą tych związków jest brak toksycznego działania w stosunku do komó-

rek prawidłowych, co czyni je niezwykle obiecującymi związkami bioaktywnymi, mogącymi znaleźć zastosowanie w profilaktyce i leczeniu chorób nowotworowych [12÷14].

Jagody goji zwane „najzdrowszymi owocami świata”, to owoce kolcowoju pospolitego (*Lycium barbarum*) pochodzące z obszarów Azji, wykazujące szereg korzystnych wła-

ściwości pozytywnie wpływających na organizm człowieka. W badaniach eksperymentalnych wykazano immunomodulujące, antyangiogenne, anty-

oksydacyjne, neuroprotektoryjne, przeciwzapalne czy antyproliferacyjne działanie substancji aktywnych zawartych w jagodach goji [12÷15].

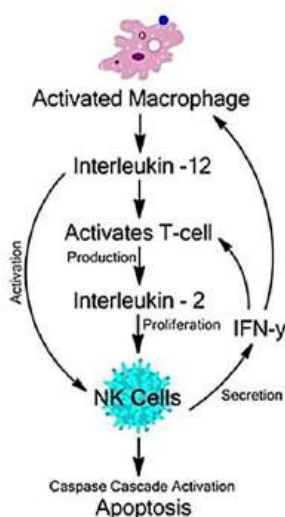
4.1. Działanie immunomodulujące

Liczne dotychczas opublikowane doniesienia literaturowe potwierdziły immunomodulujące działanie bioaktywnych związków izolowanych z owoców *Lycium barbarum*. Gan i wsp. wykazali, że kompleks białko-polisacharydowy (LBP3P) indukuje wzrost ekspresji czynnika martwicy nowotworów (TNF α) oraz interleukiny 2 (IL-2). Interleukina 2 to peptydowy mediator tkankowy, wytwarzany przez limfocyty T pomocnicze. IL-2 stymuluje aktywność komórek NK oraz limfocytów T supresorowych. Czynniki martwicy nowotworów, to cytokina wielofunkcyjna produkowana przede wszystkim przez aktywowane limfocyty i makrofagi w miejscu stanu zapalnego. TNF α razem z interleukiną 1 i 6 bierze udział w miejscowej i układowej reakcji zapalnej. Czynniki te wykazują także właściwości antynowotworowe, pełniąc funkcję inhibitora neo-

skularyzacji i angiogenezy, a także induktora apoptozy [16].

W badaniach wykazano, że polisacharyd *Goji berry* (LBP), a w szczególności jego subfrakcje LBP4 i LBP5 indukują interferony, czynnik jądrowy aktywowanych limfocytów T (NFAT), a także stymulują limfocyty T pomocnicze do produkcji i wydzielania specyficznych cytokin [16, 17].

Polisacharyd *Lycium barbarum* poprzez aktywację makrofagów jest w stanie ponadto zwiększać wrodzoną odporność nieswoistą. Makrofagi w procesach immunologicznych pełnią funkcję zarówno komórek efektorowych (cytotoksycznych), komórek prezentujących antygen, jak też komórek modulujących odpowiedź immunologiczną (odporność komórkowa) (Rysunek 1.) [17].



Rysunek 1. Skutki aktywacji makrofagów w organizmie [18]

4.2. Działanie przeciwzapalne

Rozwój zaawansowanej biochemii klinicznej oraz biologii nowotworów umożliwił poznanie licznych mechanizmów zaangażowanych w powstanie stanu zapalnego mikrośrodowiska guza. Statystyczne dane epidemiologiczne potwierdziły udział przewlekłych infekcji i związanego z nimi stanu zapalnego w etiopatogenezie blisko 15% wszystkich nowotworów. W rozwój reakcji ostrej fazy zaangażowane są liczne cytokiny prozapalne, uwalniane przez makrofagi i limfocyty (interleukiny 1, 6, 8, 18, czynnik martwicy nowotworów (TNF- α). Związki te wpływają na procesy angiogenezy i proliferacji, a także uczestniczą w mechanizmach prowadzących do uzyskania inwazyj-

negu fenotypu czy tworzenia przerzutów odległych, a także chemooporności. Indukcja stanu zapalnego w przebiegu chorób nowotworowych wiąże się ze wzrostem syntezy prostaglandyn, które poprzez działanie immunosupresyjne mogą indukować proces przerzutowania. Proces transformacji nowotworowej wiąże się ze zwiększeniem ekspresji cyklo-oksygenazy-2 (COX-2) – enzymu uczestniczącego w syntezie prostaglandyn. Wzrost ekspresji COX-2 zaobserwowano w wielu typach nowotworów, w tym w raku gruczołu piersiowego [19]. Badania w modelu *in vitro* wykazały hamujący wpływ ekstraktu *Lucium barbarum* na syntezę cyklooksygenazy-2 i powstanie stanu zapalnego [20].

4.3. Działanie antyoksydacyjne

Wolne rodniki tlenowe to indywidualne chemiczne, które posiadają na swojej powłoce walencyjnej niesparowany elektron. Ich powstawanie wiąże się zarówno ze stanami fizjologicznymi, jak też patologicznymi, np. nadmierna produkcja wywołana stresem oksydacyjnym. Do reaktywnych form tlenu (RFT) należą: rodnik hydroksylowy, anionorodnik ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru czy tlen singletowy. Wśród skutków stresu oksydacyjnego wymienić można wzrost intensywności i tempa peroksydacji lipidów, wzmożony katabolizm nukleotydów adeninowych, obniżenie poziomu glutationu i ATP, uszkodzenie mitochondriów, zwiększenie przepuszczalności i depolaryzacja błon komórkowych, zaburzenie wewnątrzkomórkowej homeostazy wapnia, uszkodzenie DNA czy zmiana właściwości antygenowych komórek [21, 22].

Cui i wsp. wykazali, że polisacharyd wyizolowany z owoców *Lycium barbarum* jest w stanie hamować peroksydację lipidów spowodowaną

aktywnością wolnych rodników tlenowych. Peroksydacja lipidów, to wolnorodnikowy proces utleniania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych lub reszt wielonienasyconych kwasów tłuszczowych wchodzących w skład fosfolipidów, podczas którego dochodzi do powstania toksycznych nadtlenków uszkadzających strukturę komórkową [16, 22].

Badania w modelach *in vivo* wykazały, że w surowicy pacjentów, którym podawano polisacharyd wyizolowany z jagód goji, odnotowano blisko 9,9% wzrost poziomu aktywności peroksydazy glutationowej oraz 8,4% wzrost poziomu stężenia dysmutazy ponadtlenkowej. Dysmutaza ponadtlenkowa jest enzymem katalizującym reakcję dysmutacji dwóch cząsteczek anionorodnika ponadtlenkowego do tlenu i nadtlenku wodoru, który następnie rozkładany jest przez katalazy i peroksydazy, przez co enzym ten stanowi główny element tzw. „pierwszej linii obrony” komórek przed szkodliwym działaniem reaktywnych form tlenu [16].

4.4. Działanie proapoptotyczne i antyangiogenne

Antynowotworowe działanie związków aktywnych zawartych w jagodach Goji polega w głównej mierze na zahamowaniu proliferacji komórek, aktywacji procesów apoptotycznych, zatrzymaniu cyklu komórkowego w określonych punktach kontrolnych, regulacji szlaków transdukcji sygnałów oraz przeciwdziałaniu procesom proangiogenным [16, 23]. Apoptoza jest jednym z mechanizmów obronnych, polegającym na usuwaniu uszkodzonych lub zbęd-

nych komórek, w tym komórek nowotworowych. Proces ten wiąże się z ekspresją licznych genów oraz aktywacją kaskady enzymów proteolitycznych. Niemożność wejścia komórki na drogę samobójczej śmierci prowadzić może w konsekwencji do rozwoju procesu kancerogenezy. W badaniach eksperymentalnych wykazano właściwości proapoptotyczne polisacharydu wyizolowanego z jagód Goji w stosunku do wielu linii nowotworowych (rak piersi, wątrobowo-

komórkowy, prostaty czy jelita grubego). Odnotowano także znaczący spadek stosunku ekspresji genów Bcl2/Bax w komórkach traktowanych LBP [16, 24].

W badaniach na innych nowotworach wykazano, że wysokie dawki ekstraktu z jagód Goji (>5g/L) indukują apoptozę poprzez stymulację białka p53. Białko to pełni funkcję supresora nowotworowego, zaangażowanego w regulację wielu procesów komórkowych, w tym w indukcję apoptozy oraz aktywację naprawy uszkodzeń DNA. Wykazano ponadto, że skopoletyna (składnik aktywny zawarty w jagodach Goji) indukowała apoptozę w komórkach linii HL-60 poprzez aktywację kaspazy 3 oraz czynnika NFκB [16].

Antynowotworowy efekt substancji zawartych w jagodach Goji obejmuje także zdolność do hamowania cyklu komórkowego w ściśle określonych punktach. Za prawidłowy przebieg zdarzeń w każdej fazie cyklu komórkowego odpowiadają punkty kontrolne. Wykazano, że w komórkach nowotworowych prawidłowe funkcjonowanie tych punktów może być często zmienione lub zaburzone. Zmiany w działaniu mechanizmów kontrolnych regulujących progresję cyklu komórkowego przyczyniają się

do stałej proliferacji komórek nowotworowych.

W badaniach wykazano, że LBP hamuje ekspresję insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) stymulującego proliferację komórek linii MCF-7 w sposób dawko- i czasozależny [16, 24]. Związki aktywne zawarte w *Lycium barbarum* hamowały także ekspresję kinazy PI3K, wpływając na szlak PI3K/Akt/mTOR. Szlak ten zaangażowany jest w procesy komórkowe związane z naciekaniem, wzrostem i proliferacją komórek nowotworowych [16]. Angiogeneza to proces prowadzący do powstawania sieci naczyń krwionośnych na bazie już istniejących. Proces angiogenezy regulowany jest przez wiele czynników o charakterze pro- i antyangiogennym. Do czynników proangiogennych należy płytkowy czynnik wzrostu (PDGF), naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), zasadowy i kwaśny czynnik wzrostu fibroblastów (angiogenina, bFGF/aFGF oraz metalo-proteinyazy) [79]. W przeprowadzonych badaniach wykazano hamujący wpływ ekstraktu z jagód goji na ekspresję naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) oraz czynnika proangiogenego HIF-1α [16].

5. Podsumowanie

Rokrocznie z powodu raka piersi umiera około 5 tysięcy Polek. Wysoka toksyczność chemio- i radioterapii, a także oporność komórek nowotworowych na powszechnie stosowane cytostatyki przyczyniła się do poszukiwania i opracowywania nowych strategii terapeutycznych w

profi-laktyce i leczeniu chorób nowotworowych. Nadzieję upatruje się w związkach pochodzenia naturalnego, które byłyby nie tylko w stanie wyeliminować komórki nowotworowe, a także wykazywałyby ochronny wpływ na komórki prawidłowe. Substancje aktywne wyizolowane z owo-

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

ców *Lycium barbarum*, ze względu na swoje udokumentowane właściwości anty-nowotworowe, mogą stać

się przyszłości cennym terapeutycznym w leczeniu pacjentów cierpiących na raka gruczołopiersiowego.

Literatura

1. Kornafel J. *Rak piersi*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011
2. Ferlayiwp J. D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase. IARCPress, Lyon, 2004
3. Garcia M. i wsp.: *Global Cancer Facts & Figures 2007*; GA: American Cancer Society, Atlanta, 2007
4. http://eu.cmkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/Rak%20piersi%20A-II.pdf
5. Makowski M., Połać I., Pertyński T. *Estrogeny a rak sutka*, Przegląd Menopauzalny, 3 (2007), s. 150-154
6. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. *Cancer Statistics 2014*, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 64 (2014), s. 9-22
7. Alvarez R.H., Dawood S., Cristofanilli M. *Inflammatory Breast Cancer*, Breast Disease: Comprehensive Management, (2015), s. 223-234
8. Weigelt B., Eberle C., Cowell C.F., Ng C.K., Reis-Filho J.S. *Metaplastic breast carcinoma: more than a special type*, Nature Reviews Cancer, 14 (2014), s. 147-148
9. Piekarski J. Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi – współczesny stan wiedzy, Współczesna Onkologia, 9 (2005), s. 371-379
10. Ryś J., Kruczak A. Potrójnie ujemny rak sutka (triple-negative breast cancer) – jednorodna czy heterogenna grupa nowotworów?, Polish Journal of Pathology, 65 (2014), s. 53-61
11. Nowacka-Zawisza M., Krajewska W.M. *Potrójnie negatywny rak piersi: molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 67 (2013), s. 1090-1097
12. Pravin T. i wsp. Peptide Vaccines and Targeting HER and VEGF Proteins May Offer a Potentially New Paradigm in Cancer Immunotherapy, Future Oncology, 8(2012), s. 961-987
13. Baer-Dubowska W. *Chemoprewencja – profilaktyka i terapia wspomagana raków*, Postępy Chirurgii Głowy i Szyi 2 (2013), s. 3-14
14. Mingliang J. i wsp. Biological activities and potential health benefit effects of polysaccharides isolated from *Lyciumbarbarum* L, International Journal of Biological Macromolecules 54 (2013), s. 16-23
15. Harunobu A. i wsp. A review of botanical characteristics, phytochemistry, clinical relevance in efficacy and safety of *Lyciumbarbarum* fruit (Goji), Food Research International 44 (2011), s. 1702-1717
16. Gan L. i wsp. Biological activities and potential health benefit effects of polysaccharides isolated from *Lyciumbarbarum* L, European Journal of Pharmacology 407 (2003), s. 217-222

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

17. Chen Z. i wsp. Activation of macrophages by polysaccharide–protein complex from *Lycium barbarum* L, *Phytotherapy Research* 3008(2009), s. 1116-1122
18. <http://www.staff.dtu.dk/mata/BioActivity/Antitumoractivity>
19. Badowska-Kozakiewicz A. *Rola cyklooksygenazy-2 w onkologii weterynaryjnej*, *Życie Weterynaryjne*, 11 (2011), s.76-82
20. Navindram S. *Berry Fruits for Cancer Prevention: Current Status and Future Prospects*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56 (2008), s. 630-635
21. Dreher D., Junod A.F. *Role of oxygen free radicals in cancer development*, *European Journal of Cancer*, 96 (1996), s. 30-38
22. Nianwu H. i wsp. Characterisation of antioxidant and antiproliferative acidic polysaccharides from Chinese wolfberry fruits, *Food Chemistry* 133 (2012), s. 978-989
23. Harunobu A. i wsp. A review of botanical characteristics, phytochemistry, clinical relevance in efficacy and safety of *Lycium barbarum* fruit (Goji, *Food Research International* 44 (2011), s. 1702-1717
24. Lu Q. i wsp. *Lycium barbarum* polysaccharides induce apoptosis in human prostate cancer cells and inhibits prostate cancer growth in a xenograft mouse model of human prostate cancer, *Journal of Medicinal Food* 12 (2009), s. 695-703
25. Kowalewska-Celejewska M. Angiogenina i czynniki proangiogenne jako marker i cel terapii nowotworowych, *Forum Medycyny Rodzinnej* 6 (2011), s. 68-7

Wpływ inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowanych w leczeniu raka nerki na zaburzenia cukrzycowe

Influence of Tyrosine Kinase Inhibitors used in treatment of renal cell carcinoma on diabetes

Barbara Moszczuk, Dominika Labochka, Anna Czarnecka

barbara.moszczuk@gmail.com, SKN Medycyny Molekularnej, I WL, Warszawski Uniwersytet
Medyczny

dominikallabochka@wp.pl, SKN Medycyny Molekularnej, II WL, Warszawski Uniwersytet Medyczny

anna.czarnecka@gmail.com, Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego, Warszawa

Ostatnia dekada przyniosła znaczący postęp w leczeniu przerzutowego raka nerki. Coraz lepsze zrozumienie biologii molekularnej komórki nowotworowej otworzyło drzwi nowym technologiom i umożliwiło stworzenie terapii celowanych, znacząco poprawiających rokowanie pacjentów. Obecnie do leczenia rozlanego raka nerki (mRCC) zarejestrowane są trzy grupy leków ukierunkowanych molekularnie, a jedną z nich są inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (R-TKI), w tym receptorów VEGF i PDGF: sunitynib, sorafenib, pazopanib i aksytynib. Dotychczas nie zostały dokładnie scharakteryzowane wszystkie mechanizmy oddziaływania tych leków na organizm człowieka. W 2004 roku M. Breccia wraz ze współpracownikami po raz pierwszy zauważył, że u diabetyków leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych znacznie poprawiła się kontrola cukrzycy. Od tego czasu wciąż pojawiają się publikacje o znaczącym wpływie tej grupy leków na poziom glukozy we krwi i status glikemiczny zarówno w modelach zwierzęcych, jak i u pacjentów. Mimo że od pierwszego doniesienia upłynęło już ponad 10 lat, ta kwestia wciąż nie została definitywnie wyjaśniona na poziomie molekularnym. W naszej pracy analizujemy wpływ inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych na zaburzenia cukrzycowe, przybliżamy tematykę molekularnej patogenetyki cukrzycy oraz prawdopodobne mechanizmy, które powodują zmiany glikemii u pacjentów leczonych R-TKI. Mamy nadzieję, że zwiększona świadomość tego problemu nie tylko wśród lekarzy, ale i młodych naukowców z różnych dziedzin przełoży się na wzrost ilości badań klinicznych i genetycznych w tym obszarze badawczym.

Praca była wspierana przez dotację NCN UMO-2012/05/D/NZ5/01844

Last decade brought a substantial development in the treatment of renal cell carcinoma. Better understanding of molecular biology of a cancer cell opened the doors for new technologies and enabled us to create targeted treatments, significantly improving prognosis for oncological patients. Currently three groups of molecular-level acting drugs are registered for the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). One of them are receptor tyrosine kinase inhibitors (R-TKI), mainly for VEGF and PDGF receptors: sunitinib, sorafenib, pazopanib and aksytynib. The exact mechanisms of action on the human body have not been identified yet. In 2004 M. Breccia et al for the first time noticed significantly improved diabetes control in patients treated with tyrosine kinase inhibitors. Since then there have been a number of publications describing influence of these drugs on blood glucose levels and glicemic status, both on animals models and retrospectively reviewed humans. Even though more than 10 years have passed since the first report, this issue has not been thoroughly explained. In our report we

analyse the influence of receptor tyrosine kinase inhibitors on diabetes, pathogenesis of diabetes on a molecular level and propose mechanisms, which could influence blood sugar levels in patients treated with R-TKI. We hope that increased consciousness of this problem will have a direct impact on a number of clinical and genetic studies in this area.

The paper was subsidised by NCN UMO-2012/05/D/NZ5/01844

1. Wprowadzenie

Przekaznictwo wewnątrzkomórkowe to skomplikowany, wielostopniowy proces, angażujący wiele białek. Podstawą wpływu na ich aktywność jest reakcja fosforylacji, a więc przyłączenia reszty fosforanowej do danego białka, co pozwala zaktywować lub zahamować jego działanie. Za proces ten odpowiedzialne są enzymy zwane kinazami, przyłączające reszty fosforanowe do aminokwasów: tyrozyny (kinazy tyrozynowe) lub seryny i treoniny (kinazy serynowo-treoninowe). Zaburzenia tego mechanizmu są podstawą rozwoju wielu nowotworów, dlatego najnowsze leki stosowane w ich leczeniu opierają swoje działanie na hamowaniu tych kinaz. Pierwszy i najsłynniejszy lek z tej grupy, imatynib, został wprowadzony do obrotu w 2001 roku i zrewolucjonizował terapię przewlekłej białaczki szpikowej. Od tego czasu na rynku pojawiło się wiele leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI), które znalazły zastosowanie w walce z

wieloma rodzajami nowotworów, na przykład rdzeniowego raka tarczycy, raka płuc, piersi, guzów przewodu pokarmowego i raka nerki. Jednakże, pomimo szerokiego zastosowania, nie wszystkie właściwości TKI zostały dotąd dobrze poznane. W 2004 roku M. Breccia wraz ze współpracownikami po raz pierwszy zauważył, że u diabetyków leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych znacznie poprawiła się kontrola cukrzycy [1]. Pomimo licznych doniesień opisujących zmiany profilu glikemicznego pacjentów po zastosowaniu TKI, ich wpływ na zaburzenia cukrzycowe nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Ze względu na profil jednostki badawczej, z którą współpracujemy niniejsza praca skupia się na wpływie inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowanych w terapii raka nerki, więc sunitynib, sorafenib i pazopanib, na poziom glikemii u retrospektywnie analizowanych pacjentów oraz modeli zwierzęcych.

2. Przegląd literatury

Wpływ inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych na zaburzenia cukrzycowe jest coraz lepiej dokumentowany i z roku na rok uzupełniany doświadczeniami kolejnych badaczy. W 2008 roku A. Templeton opisał przypadek remisji cukrzycy typu 1 u 64-letniego pacjenta podczas

leczenia sunitynibem z powodu raka nerki z przerzutami (mRCC). W ciągu 9 miesięcy leczenia dawka insuliny była systematycznie zmniejszana aż do całkowitej redukcji. Stan ten utrzymał się co najmniej 7 miesięcy, licząc do daty publikacji artykułu [2].

Krótko po tym Billemon et al opublikował pracę analizującą wpływ terapii sunitynibem na 28 pacjentów z mRCC, przy czym 19 osób miało cukrzycę, a 9 nie. Z analizy poziomu glikemii podczas 4-tygodniowej terapii wynikało, że u wszystkich diabetyków wystąpiło odwracalne, znaczące obniżenie poziomu glukozy (średnio o 1,77 mmol/l), umożliwiające dwóm osobom całkowitą rezygnację z doustnych leków przeciwcukrzycowych, a pięciu osobom osiągnięcie wyników określanych jako prawidłowe do czasu zakończenia terapii. Trend ten nie dotyczył pacjentów bez cukrzycy, w których spadek glikemii nie był statystycznie znaczący (0,17 mmol/l) [3].

W badaniu przeprowadzonym na myszach Louvet et al zdołali uzyskać remisję cukrzycy typu 1 u myszy NOD tydzień po rozpoczęciu terapii. Ten efekt przypisali przeciwzapalnemu działaniu TKI w wyniku silnego hamowania receptora PDGF i białka c-Kit [4].

Dwa lata później Agostino et al zbadali średni poziom glukozy we krwi 80 pacjentów leczonych TKI, w tym 30 leczonych sunitynibem i 23 sorafenibem. W obydwu tych grupach, zarówno u pacjentów z cukrzycą jak i bez niej, zanotowano spadek średniego poziomu glukozy, kolejno o 14 mg/dL i 15 mg/dL dla sunitynibu oraz o 12 mg/dL dla sorafenibu. Co istotne, po zakończeniu leczenia poziom glukozy powrócił u tych pacjentów do poprzednich, związanych z cukrzycą wartości. W sumie 47% badanych mogło zaprzestać przyjmowania leków przeciwcukrzycowych podczas terapii TKI [5].

Poprawę kontroli glikemii opisano również w leczeniu pazopanibem 73-letni pacjent leczony glibenklamidem zaprzestał przyjmowania go na czas podawania pazopanibu, ze względu na średni spadek samodzielnie mierzonego poziomu cukru o 5 mmol/l i obniżenie Hgb A1c z 10,9% do 7%, przy niezmienionej masie ciała i funkcji nerek [6].

Niebezpieczną klinicznie sytuację udokumentowali Jung et al, którzy spotkali się z przypadkiem zagrażającej życiu hipoglikemii podczas leczenia sunitynibem. W tym przypadku pacjent nie miał zdiagnozowanej cukrzycy, lecz epizodu nie udało się wyjaśnić w żaden inny sposób jak tylko ubocznym działaniem inhibitora kinazy [7].

Najnowsze doniesienia dostarczają kolejnych dowodów na wpływ TKI na gospodarkę cukrową. Badania przeprowadzone przez Hong et al wykazały znaczny spadek średniego poziomu glukozy u pacjentów z cukrzycą, gdzie średni wynik sprzed terapii wynosił 185.2 +/- 52.8 mg/dL, a po 4 tygodniach leczenia 76.1 +/- 29.0 mg/dL. Co ważne, tak znaczne zmiany w wynikach badań krwi skutkowały zmianą dawki lub nawet odstawieniem leków przeciwcukrzycowych u 40% pacjentów. Inaczej jednak niż w przypadku rezultatów Agostino, u pacjentów bez cukrzycy wykazano tylko niewielki trend spadkowy jeśli chodzi o poziom glukozy. Prócz tego, w całej grupie 48 badanych nie zaobserwowano znaczących zmian BMI [8]. Także w przypadku sorafenibu spośród 10 osób leczonych insuliną, 4 pacjentów wymagało redukcji dawki w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii, a

żadna z osób nie wymagała zwiększenia ilości insuliny[9].

Niedawno ukazało się badanie wykonane przez polskich naukowców z uniwersytetów w Poznaniu i Gdańsku, w którym badano wpływ sunitynibu na poziom glukozy we krwi u królików. U zwierząt z cukrzycą spadek poziomu glukozy wahał się między 14.4% a 69.6%, podczas gdy dla zdrowych osobników wynosił 15.4% do 33.6% między 6 a 12h od podania sunitynibu[10]. Listę zamyka opublikowany w 2014 roku opis przypadku kobiety z cukrzycą typu 1, która przeszła zabieg pankreatoduodenektomii z powodu neuroendokrynnego guza trzustki i która leczona była 5-fluorouracyłem, a następnie z powodu przerzutyów sunitynibem. W ciągu 3 miesięcy terapii pacjentce stopniowo zmniejszało się zapotrzebowanie na insulinę; stan ten utrzymał się do jej śmierci z powodu powikłanego sepsą zapalenia płuc 3 miesiące później. Warto zauważyć, że kobieta była chora na cukrzycę typu 1 od 40-stu lat. [11]

Mniej oczywiste wyniki uzyskujemy, gdy przeanalizujemy ilość epizodów hipoglikemii i hiperglikemii w pełnej populacji pacjentów leczonych sunitynibem lub pazopanibem, bez podziału na tych z zaburzeniami cukrzycowymi i bez nich. W informacjach podanych przez firmę Pfizer u 19% badanych zanotowano epizody hipoglikemii, natomiast hiperglikemia pojawiła się u 15% [12]. Guevermont et al zaliczyli podwyższony poziom cukru do toksycznych efektów ubocznych terapii sunitynibem, występującym u 15% pacjentów [13]. Także dla pazopanibu rejestrowane są zarówno przypadki hiper- jak i hipoglikemii u pacjentów z mRCC [14].

mał się do jej śmierci z powodu powikłanego sepsą zapalenia płuc 3 miesiące później. Warto zauważyć, że kobieta była chora na cukrzycę typu 1 od 40-stu lat. [11]

Tabela 1. Doniesienia i publikacje na temat wpływu TKI na zaburzenia cukrzycowe

Autor i rok publikacji	Typ badania	TKI	Wpływ TKI na glikemię
A.Templeton et al 2008	Opis przypadku	sunitynib	Odstawienie insuliny na 7 miesięcy
B. Billemont et al 2008	Retrospektywne:28 osób	sunitynib	DM: ↓ BGL u wszystkich 19 pacjentów nieznaczny ↓ u pozostałych
Louvet et al 2008	Model zwierzęcy	sunitynib	remisja DM typu 1 u wszystkich myszy
Agostino et al 2010	Retrospektywne: 80 osób	sunitynib	↓ BGL u pacjentów z i bez DM
Boehm et al 2010	Opis przypadku	pazopanib	FPG ↓ >5 mmol/l

Jung et al 2011	Opis przypadku	sunitynib	ciężka hipoglikemia
Hong et al 2012	Retrospektywne: 48 osób	sunitynib	↓ BGL u 10 pacjentów z DM, pozostali: nieistotny statystycznie ↓
Imarisio et al 2012	Prospektywne: 10 osób	sorafenib	4/10 pacjentów wymagało redukcji dawki insuliny
Szałek et al 2014	Model zwierzęcy	sunitynib	↓ BGL u wszystkich zwierząt
Huda et al 2014	Opis przypadku	sunitynib	Odstawienie insuliny na 3 miesiące

DM (diabetes mellitus)- cukrzyca, BGL (blood glucose level)- poziom glukozy we krwi, FGP – fasting plasma glucose

Źródło: Opracowanie własne

3. Wpływ TKI na molekularne szlaki przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowego

Mechanizm, w jakim inhibitory receptorowych kinazy tyrozynowych wpływają na przemiany glukozy w organizmie nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Włoska badaczka Patri-

zia O. Prada postuluje, że TKI mają wpływ na dwa główne mechanizmy rozwoju cukrzycy: insulinooporność i uszkodzenie komórek beta [15].

3.1. Wpływ TKI na subpopulacje makrofagów

Wykazano, że nadmiernie rozwinięta tkanka tłuszczowa jest miejscem, w którym przebiega przewlekły proces zapalny o niewielkim nasileniu, który powoduje jednak wzrost systemowej insulinooporności. [16] Do 40% komórek infiltrujących tkankę tłuszczową u otyłych myszy i ludzi to makrofagi [17]. Można je podzielić na dwie subpopulacje: M1, wydzielające cytokiny takie jak TNF- α , IL-6 oraz iNOS oraz M2, wyciszające stan

zapalny poprzez produkcję IL-4 i IL-10. [18] U otyłych badanych, równowaga między tymi dwoma grupami jest przesunięta w kierunku M1 [19]. W badaniach przeprowadzonych przez Hagerkvist et al wykazano, że podawanie TKI zmniejszyło ilość krążącej IL-6 i TNF- α oraz iNOS, co sugeruje, że lek zmienił proporcje między subpopulacjami makrofagów z M1 na M2 [20].

3.2. Wpływ na TNF- α

Zarówno adipocyty jak i makrofagi tkanki tłuszczowej wykazują ekspresję receptorów TLR 4, które

aktywują m.in. kaskady JNK (c-Jun N-końcowej) i kinazy IkB (IKK β), prowadzących do aktywacji tra-

skrypcji białka AP-1 i jądrowego NF- κ B, co z kolei skutkuje pojawieniem się z zwiększonych ilościach czynników prozapalnych, w tym TNF- α .

Opisano polepszenie czułości na insulinę po neutralizacji receptorów dla TNF- α , który jest nadeksponowany w otyłości. [21]

3.3. Wpływ na obciążenie retikulum endoplazmatycznego(ER)

U osób otyłych nadmiar związków odżywczych powoduje obciążenie ER, związane ze zwiększoną produkcją białek. W badaniach przeprowadzonych przez Han et al imatynib był podawany myszom z DM2 przez 4 tygodnie. Po tym czasie nastąpiła poprawa wyników glikemii na czczo i tolerancji glukozy. Zmierzono także markery

obciążenia ER, takie jak phospho-PERK czy phospho-eIF2 α i zauważono, że ich ilość zmniejszyła się. Próbę powtórzono na komórkach raka wątroby HepG 2, uzyskując podobne wyniki. Zmniejszeniu obciążenia ER towarzyszył także spadek aktywności JNK oraz spadek fosforylacji IRS1(insulin receptor substrate) [22].

3.4. Wpływ na uszkodzenie komórek beta

Jak wspomniano wcześniej, imatynib i sunitynib zapobiegły śmierci komórek beta u myszy z cukrzycą typu 1. Wysłunęto hipotezę, że w okolicznościach stresu białko c-Abl (obecne w znacznych ilościach w ER), łącząc się z białkiem Alph 2 indukuje apoptozę komórek beta.

Tezę tę wspiera fakt, że wyłączenie c-Abl przez siRNA (small interfering DNA) chroni komórki beta przed śmiercią. TKI hamują c-Abl, co przypuszczalnie zapobiega apoptozie. Efektowi temu towarzyszy spadek aktywacji JNK [23].

3.5. Wpływ na NF- κ B i odkładanie amyloidu

Mokhtari et al wykazali, że imatynib aktywuje czynnik NF-kappaB, który ma działanie anty-apoptotyczne. Dodatkowo zaobserwowano spadek czułości komórek

trzustki na cytokiny, co może zmniejszać ilość powstającego amyloidu, który ma niekorzystne działanie na wydajność wysp trzustkowych. [24, 25]

4. Podsumowanie

Nie ulega wątpliwości, że R-TKI mają wpływ na zaburzenia cukrzycowe u pacjentów w trakcie leczenia onkologicznego. Mamy świadomość, że retrospektywne analizy niewielkich grup pacjentów i stosunkowo nieliczne próby na zwierzętach nie są

wystarczające, by wyciągać daleko idące wnioski. Jednakże w świetle coraz liczniejszej zapadalności na nowotwory w zachodnich społeczeństwach oraz powszechności cukrzycy jako choroby cywilizacyjnej uważamy, że konieczne jest posze-

zenie naszej wiedzy na temat pleiotropowego działania TKI na ludzki organizm. TKI są obecnie często stosowane w leczeniu wielu typów nowotworów, a nowe substancje z tej grupy przechodzą przez kolejne stopnie prób klinicznych. Mokhtari i Welsh w pracy opublikowanej w 2010 roku postulują przeprowadzenie prób klinicznych w celu weryfikacji następujących hipotez:

- TKI zapobiegają destrukcji komórek beta u pacjentów z nowo rozwiniętą cukrzycą typu 1;
- TKI hamują autoimmunizacyjne i zapalne reakcje u pacjentów w stanie przedcukrzycowym, przez co moment rozwinięcia pełnowobjawowej DM1 jest odsunięty w czasie;
- TKI poprawiają funkcję komórek beta i wrażliwość na insulinę w późnych, zdekompensowa-

nym stadium DM2, przez co terapia insuliną przestaje być konieczna. [26]

Autorzy niniejszej pracy mają świadomość, że przeprowadzenie takich badań na pacjentach może spotkać się z trudnościami natury etycznej, dlatego podkreślają konieczność poprzedzenia szeroko zakrojonych badań klinicznych na ludziach przeprowadzeniem odpowiednich prób na zwierzętach. Uważamy, że korzyści mogące wynikać zarówno z potwierdzenia hamującego wpływu TKI na rozwój cukrzycy, jak i z obalenia tej hipotezy byłyby znaczące: stajemy przed możliwością uzyskania nowej grupy leków przeciwcukrzycowych lub ostatecznego potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych u diabetyków leczonych onkologicznie.

Podziękowania

Praca była wspierana przez dotację NCN UMC2012/05/D/NZ5/01844

Literatura

1. Breccia M., Muscaritoli M., Aversa Z. et al: *Imatinib mesylate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph chronic myelogenous leukemia patients responsive to treatment*. Journal of Clinical Oncology 22 (2004); s. 4653-5
2. Templeton A., Brandle M., Cerny T., Gillissen S.: *Remission of diabetes while on sunitinib treatment for renal cell carcinoma*; Annals of Oncology., Volume 19, No. 4, (2008)
3. Billemont B, Medioni J, Taillade L: Blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib; British Journal of Cancer., 99 (2008), s. 1380-1382
4. Louveta C., Szota G.L., Langa J. et al: *Tyrosine kinase inhibitors reverse type 1 diabetes in nonobese diabetic mice*; Proceedings of the National Academy of Sciences, December 2, (2008), vol. 105 no. 48 s. 188-99
5. Agostino N., Chinchilli V.M., Lynch C.J.: Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose; Journal of Oncology Pharmacy Practice, 08 (2010)

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

6. Bohm S., Hess D., Gillesen S., Brandle M.: Improved Glycemic Control With the Multi-Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Pazopanib; *Diabetes Care*, Volume 33, 06 (2010)
7. Lee Y., Jung H.S., Choi H.J.: Life-threatening hypoglycemia induced by a tyrosine kinase inhibitor in a patient with neuroendocrine tumor: A case report; *Diabetes Research and Clinical Practice*., 93 (2011) s. 68-70
8. Oh J.J., Hong S.K., Joo Y.M. et al: Impact of Sunitinib Treatment on Blood Glucose Levels in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma; *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2012;42(4)314-317
9. Imarisio I., Paglino C., Ganini C.: The effect of sorafenib treatment on the diabetic status of patients with renal cell or hepatocellular carcinoma; *Future Oncology* (2012) 8(8), 1051-1057
10. Szalek E., Karbownik A., Sobanska K. et al: *The pharmacokinetics and hypoglycaemic effect of sunitinib in the diabetic rabbits*; *Pharmacological Reports* 66 (2014) 892-896
11. Huda M., Amiel S.A., Ross P., Aylwin S. Tyrosine Kinase Inhibitor Sunitinib Allows Insulin Independence in Long-standing Type 1 Diabetes *Diabetes Care* 2014;37:s: 87-88
12. Lodish M.B., Stratakis C.A.: *Endocrine side effects of broad acting kinase inhibitors*, *Endocrine Related Cancer*, 2010 September; 17 (30): s.233-244
13. Guevremont C., Alasker A., Karakiewicz P.I. *Management of sorafenib, sunitinib and temsirolimus toxicity in metastatic renal cell carcinoma*. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2009; 3:170-179
14. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J., Szczylik C. et al, *Pazopanib in Locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*, *Journal of Clinical Oncology*, Volume 28, Number 6, February 20 2010
15. Prada P.O., Saad M.: *Tyrosine kinase inhibitors as novel drugs for the treatment of diabetes*; *Expert Opinion on Investigational Drugs* (2013) 22(6):751-763
16. Xu H., Barnes G.T., Yang Q., et al: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation* 2003;112:1821-30
17. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., et al. *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*. *Journal of Clinical Investigation*., 112(2003); s.1796-808
18. Gordon S., Martinez F.O Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*., 32(2010); s. 593-604
19. Gregor M.F, Hotamisligil G.S: *Inflammatory mechanisms in obesity*. *Annual Revue Immunology*., 29(2011); s.415-45
20. Prada P.O, Ropelle E.R, Mourao R.H, et al: EGFR tyrosine kinase inhibitor (PD153035) improves glucose tolerance and insulin action in high-fat diet-fed mice. *Diabetes*., 58(2009), s.2910-19
21. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M.: Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259(1993); s. 87-91

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

22. Han M.S., Chung K.W., Cheon H.G., et al.: Imatinib mesylate reduces endoplasmic reticulum stress and induces remission of diabetes in db/db mice. *Diabetes.*, 58(2009); s. 329-36
23. Hagerkvist R., Makeeva N., Elliman S. et al.: Imatinib mesylate (Gleevec) protects against streptozotocin-induced diabetes and islet cell death in vitro. *Cell Biology.*, 30(2006); s.1013-17
24. Mokhtari D., Li T., Lu T. et al. Effects of imatinib mesylate (Gleevec) on human islet NF-kappaB activation and chemokine production in vitro. *Public Library of Science* (2011);6(9)e.24831
25. Welsh N.: Does the small tyrosine kinase inhibitor Imatinib mesylate counteract diabetes by affecting pancreatic islet amyloidosis and fibrosis? *Expert Opinon on Investigational Drugs* 21(2012);s.1743-50
26. Mokhtari D., Welsh N.: Potential utility of small tyrosine kinase inhibitors in the treatment of diabetes, *Clinical Science* 118(2010),s. 241-247

Choroby przyzębia ryzykiem raka trzustki

Periodontal disease – risk of pancreatic cancer

Weronika Bulska, Łukasz B. Pilarz

weraki@interia.pl, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

lukas129@poczta.onet.pl, lekarz medycyny, Katedra i Oddział Kliniczny Otorynolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe trzustki wynosi dwieście tysięcy rocznie na całym świecie, częściej u mężczyzn. W większości przypadków rak trzustki wiąże się z wysoką śmiertelnością. Mniej niż 5 % chorych przeżywa 5 lat od rozpoznania. Zabieg operacyjny jest jedynym postępowaniem dającym szansę na wyleczenie. Objawy raka trzustki to: żółtaczka, bóle brzucha, promieniujące do kręgosłupa, biegunka, nudności, wymioty, wzdęcia, spadek masy ciała, gorączka, niestrawność, depresja, złe samopoczucie, cukrzyca, wodobrzusze, wędrujące zakrzepowe zapalenie żył. Do udokumentowanych czynników ryzyka raka trzustki należą: palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie trzustki, otyłość, cukrzyca 2 typu. Stan zapalny odgrywa kluczową rolę w kancerogenezie trzustki, jednak nieznanym jest wpływ innych lokalnych zapaleń. Zły stan uzębienia, brak zębów są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów przewodu pokarmowego. W ostatniej dekadzie poszukuje się innych, różnorodnych czynników, które wpływają na występowanie raka trzustki. W kilku badaniach kohortowych udowodniono zależność pomiędzy kancerogenezą trzustkową a zapaleniem przyzębia. Zaburzony stosunek pomiędzy komensalami i patogennymi drobnoustrojami jamy ustnej wiąże się z wzrostem ryzyka zachorowania na raka trzustki. Infekcja bakteryjna wiąże się z podwyższonym poziomem nitrozoamin, które są kancerogenami. Obecnie udowodnionymi bakteriami przyczyniającymi się do nowotworzenia trzustki są *Helicobacter pylori* i *Porphyromonas gingivalis*. Celem niniejszej pracy jest zasygnalizowanie problemu chorób przyzębia jako czynnika ryzyka nowotworów złośliwych trzustki. Lepsze rozumienie biologii raka trzustki prowadzi do poszukiwania nowych metod leczniczych.

The incidence of pancreatic cancer is two hundred thousand a year around the world, often in men. In most cases of pancreatic cancer is associated with high mortality. Less than 5% of patients survive 5 years after diagnosis. Surgery is the only investigation that opens opportunities for cure. The symptoms of pancreatic cancer include: jaundice, abdominal pain, radiating to the spine, diarrhea, nausea, vomiting, bloating, weight loss, fever, indigestion, depression, malaise, diabetes, ascites, migrating thrombophlebitis. Risk factors for pancreatic cancer include: smoking, chronic pancreatitis, obesity, diabetes type 2. Inflammation plays a key role in pancreatic carcinogenesis, but the unknown is the impact of other local inflammation. Poor condition of teeth, missing teeth are associated with an increased risk of gastrointestinal cancers. In the last decade sought other, diverse factors which influence the occurrence of pancreatic cancer. Several studies have shown a relationship between pancreatic carcinogenesis and periodontitis. Impaired relationship between commensal and pathogenic microorganisms of the oral cavity associated with an increased risk of developing pancreatic cancer. Bacterial infection is associated with elevated levels of nitrosamines, which are carcinogens. *Helicobacter pylori* and *Porphyromonas gingivalis* are bacteria contributing to pancreatic carcinogenesis. The aim of study is to signal the problem of periodontal disease as a risk factor for malignant

tumors of the pancreas. Better understanding of the biology of pancreatic cancer leads to the search for new therapeutic approaches.

1. Wstęp

Jama ustna stanowi barierę pomiędzy środowiskiem zewnętrznym i przewodem pokarmowym dzięki występującym szeregom mechanizmów zapobiegających zakażeniu, np. ochronna warstwa błony śluzowej, złuszczaący się nabłonek, wydzielanie śliny oraz płynu dziąsłowego, obecność komórek żernych, takich jak : komórki NK, granulocyty obojętnochłonne, makrofagi. Brak higieny jamy ustnej i utrata zębów może potencjalnie wpływać na florę przewodu pokarmowego i stan odżywienia, a tym samym ma wpływ na rozwój chorób przewlekłych. Zły stan uzębienia, brak zębów są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów przewodu pokarmowego [1].

Duża część pacjentów cierpi na choroby przyzębia od lekkich postaci po ciężkie formy infekcji, z uszkodzeniem tkanek miękkich i kości. W literaturze donosi się o związku pomiędzy stanem zapalnym dziąseł, a chorobą wieńcową, miażdżycą, cu-

krzącą, ropniami wątroby, czy chorobami stawów [2].

W ostatniej dekadzie poszukuje się nowych, różnorodnych czynników, które wpływają na występowanie raka trzustki. W kilku badaniach kohortowych udowodniono zależność pomiędzy kancerogenezą trzustkową a zapaleniem przyzębia.

Do udokumentowanych czynników ryzyka raka trzustki należą: palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie trzustki, otyłość, cukrzyca 2 typu, nieprawidłowa dieta, czynniki genetyczne, związki kancerogenne, bakterie. Stan zapalny odgrywa kluczową rolę w kancerogenezie trzustki, jednak nieznanym jest wpływ innych, lokalnych zapaleń [3].

Celem niniejszej pracy jest zasygnalizowanie problemu chorób przyzębia jako czynnika ryzyka nowotworów złośliwych trzustki. Lepsze rozumienie biologii raka trzustki prowadzi do poszukiwania nowych metod leczniczych i zapobiegania kancerogenezie.

2. Epidemiologia raka trzustki

Rak trzustki stanowi 2 % wszystkich złośliwych nowotworów, wywodzących się z tkanki nabłonkowej. Nowotwory trzustki rozpoznaje się rocznie u ponad 232 000 osób na świecie, przy czym większą zachorowalność obserwuje się u mężczyzn. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe trzustki wynosiła w Polsce w 2010 roku 3200 (około 1600 u każdej z płci) [4]. Rak trzustki występuje najczęściej w 6 dekadzie życia, jed-

nak w ostatnich latach granica wieku uległa obniżeniu i stwierdza się coraz większy odsetek chorych w 4 i 5 dekadzie życia [3,4]. Zapadalność częściej dotyczy rasy czarnej niż białej czy żółtej. Występowanie kancerogenezy trzustkowej jest wyższe w krajach rozwiniętych niż w krajach rozwijających się, jednak różnice te mogą wynikać z trudności w postawieniu odpowiedniej diagnozy w krajach, w których jest deficyt sprzę-

tu. W większości przypadków rak trzustki wiąże się z wysoką śmiertelnością. Mniej niż 5 % chorych przeżywa 5 lat od rozpoznania. W Stanach Zjednoczonych rak trzustki jest

czwartą wiodącą przyczyną zgonów, w Europie – szóstą [5].

Współczynnik śmiertelności:

$$\frac{\text{Liczba zgonów z powodu raka trzustki} \times 100\%}{\text{Liczba chorych na raka trzustki}} = 98 \%$$

3. Objawy raka trzustki

Objawy raka trzustki zwykle pojawiają się w zaawansowanym stadium choroby i mogą być wynikiem reakcji ogólnoustrojowej lub miejscowego działania guza.

Ból lokalizuje się w nadbrzuszu i często promieniuje do kręgosłupa. Jest wynikiem naciekania nerwów przez komórki nowotworowe i ucisku na przewód trzustkowy. W przypadku zajęcia głowy trzustki dochodzi do żółtaczki, która charakteryzuje się żółtym zabarwieniem skóry, błon śluzowych, białkówki, odbarwieniem stolca, ściemnieniem moczu, świądem skóry. Natomiast przy lokalizacji raka w trzonie lub ogonie trzustki, żółtaczka pojawia się dopiero po wystąpieniu przerzutów do wątroby lub węzłów chłonnych wnęki wątroby. Pęcherzyk żółciowy może być znacznie powiększony, wyczuwalny i niebolesny w badaniu przedmiotowym, co jest opisywane jako objaw Courvoisiera. Utrata masy ciała jest wynikiem braku apetytu, przyjmowania obniżonej ilości kalorii, obniżonego wydzielania enzymów trzustkowych i zaburzeń trawienia. Nudności, wymioty, objawy dyspeptyczne,

biegunka są spowodowane reakcją ogólnoustrojową w chorobie nowotworowej, ale mogą być także wynikiem ucisku guza na jelita lub zaburzeń trawienia.

U pacjentów z rakiem trzustki stwierdza się nietolerancję glukozy lub cukrzycę.

Nowotwory trzustki wydzielają substancje prokoagulacyjne, co sprzyja zaburzeniom zakrzepowozatorowym, w tym: wędrującym zakrzepowym zapaleniu żył (objaw Trousseau), zatorowości płucnej, zakrzepicy żył głębokich.

Zaburzenia psychiczne, przede wszystkim depresja są wtórne do utrzymujących się miesiącami: dyskomfortu w jamie brzusznej, osłabienia, chudnięcia.

W zaawansowanych przypadkach stwierdza się opór w nadbrzuszu, hepatomegalię, splenomegalię, wodobrzusze, wyniszczenie, niedrożność dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego [3,6].

W Tabeli 1. przedstawiono częstość objawów występujących w raku trzustki.

Tabela 1. Częstość występowania objawów raka trzustki

Objawy raka trzustki	Częstość występowania (%)
Ból brzucha	78-82
Utrata masy ciała	66-84
Nudności i utrata masy ciała	50-86
Żółtaczka	56-80
Cukrzyca/nietolerancja glukozy	80
Niedożywienie (anorexia)	64
Wczesne uczucie sytości	62
Zaburzenia snu	54
Ból pleców	48

Źródło: [7]

4. Czynniki ryzyka raka trzustki

Czynniki ryzyka raka trzustki nazywamy wszystkie stany, które zwiększają szansę na rozwój raka trzustki u danej osoby. Czynniki ryzyka dzielimy na poddające się

wpływowi i modyfikowalne, np. palenie tytoniu, oraz niepodlegające zmianom i niemodyfikowalne, np. wiek [4].

4.1. Palenie tytoniu

Palenie tytoniu odpowiada za występowanie 25-95 % przypadków raka trzustki i jest uważane za najważniejszy czynnik kancerogenezy trzustkowej. U palaczy istnieje 2-3x większe ryzyko niż w populacji nie-

palącej. Predyspozycja rośnie wraz z liczbą wypalanych papierosów (>20 papierosów/24h), z czasem nadużywania tytoniu (>30 paczkolet), wiekiem, w którym rozpoczęto palenie papierosów (<18 r.ż.) [8].

4.2. Nieprawidłowa dieta

Bogatotłuszczowa i bogatobiałkowa dieta poprzez uwalnianie cholelerykininy powoduje hipertrofię mięszo trzustki, mogącą predysponować do rozwoju nowotworu. Uboża dieta w kwas foliowy sprzyja powstaniu raka trzustki. Dane dotyczące związku raka trzustki z piciem alkoholu są często kontrowersyjne.

Ryzyko związane jest najpewniej z rozwojem marskości alkoholowej, przewlekłym zapaleniem trzustki i cukrzycą, a nie samego etanolu. Z kolei ochronne działanie ma prawdopodobnie spożywanie dużej ilości owoców i warzyw bogatych w witaminę C i błonnik. Opisany był także korzystny wpływ spożywania

czarnej herbaty, charakteryzującej się wysokim stężeniem polifenoli, hamu-

jących powstawanie czynników rakotwórczych [6].

4.3. Cukrzyca

Podwyższone stężenie glukozy we krwi ma dwójakie znaczenie: może być wczesną manifestacją raka trzustki lub czynnikiem predysponującym. Ryzyko wystąpienia raka

trzustki wśród chorych z cukrzycą jest dwukrotnie wyższe niż w populacji ludzi zdrowych. Cukrzyca ciężarnych także stanowi predyspozycję do nowotworzenia [3].

4.4. Otyłość

Niezależną predyspozycją kancerogenezy trzustkowej jest otyłość centralna, w której dochodzi do nadmiernego odkładania się tkanki tłuszczowej w regionie brzucha [4]. W tkance tłuszczowej wytwarzane są tzw. adipokiny (leptyna, rezystyna, czynnik martwicy nowotworu-TNF-

alfa, interleukina-6), które biorą udział w insulinooporności, a zatem w cukrzycy, która jest ustalonym czynnikiem ryzyka nowotworu trzustki. W literaturze względne ryzyko raka trzustki stwierdza się u osób z BMI (Body Mass Index) $>30\text{kg/m}^2$ [9].

4.5. Czynniki genetyczne

10% przypadków raka trzustki jest związanych ze stwierdzoną predyspozycją genetyczną [3]. Dobrze poznane genetyczne zespoły nowotworowe, w których członkowie rodzin mają ryzyko zachorowania na nowotwór trzustki to: dziedziczny rak

gruczołu sutkowego/jajnika, rodzinny atypowy wieloznamionowy zespół czerniaka, zespół Peutz-Jeghersa, dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością, rodzinna polipowatość jelita grubego.

4.6. *Helicobacter pylori*

Nadkwaśność soku żołądkowego i obecność gram (-) bakterii *Helicobacter pylori* w żołądku może powodo-

wać wzrost ryzyka zachorowalności raka trzustki [10].

4.7. Związki chemiczne

Ekspozycja na benzydynę i beta-naftyłaminę są uważane za czynniki ryzyka raka trzustki [3,4,11].

4.8. Grupa krwi

Zapadalność na raka trzustki częściej dotyczy populacji, która ma grupę krwi inną niż 0 [3,4]. W piśmiennictwie dla społeczeństwa z

allelami determinującymi grupę krwi A i B (w porównaniu z grupą 0) iloraz szans dla raka trzustki wynosił 1,3 do 2,43 [12].

4.9. Choroby przyzębia

Istnieje niewielka liczba badań nad wpływem stanu uzębienia i flory jamy ustnej na wzrost zachorowalności na nowotwór złośliwy trzustki.

Stolzenberg-Solomon i wsp. [13] donoszą o częstszym występowaniu raka trzustki u pacjentów z całkowitą utratą zębów w porównaniu do pacjentów, którzy utracili 0-10 zębów, po analizie innych już udokumentowanych czynników.

W badaniu kohortowym – NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [14] pacjenci z zapaleniem przyzębia lub brakiem zębów mieli wyższe ryzyko zgonu związane z prowadzonym leczeniem raka trzustki, po uwzględnieniu płci i wieku. W badaniu tym nie przeanalizowano ważnego czynnika predysponującego do raka – palenia tytoniu.

Utrata zębów może być wskaźnikiem niezdrowego stylu życia i stanu ogólnego. Niedobór uzębienia prowadzi do ograniczonej możliwości odżywiania. Bezzębni pacjenci spożywają większą ilość tłuszczów, w tym nasyconych oraz mniejszą ilość kwasu foliowego. Są to czynniki żywieniowe związane z ryzykiem wystąpienia raka trzustki [13].

W badaniu NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) zaobserwowano czterokrotny wzrost częstości raka trzustki

u osób z ciężką postacią zapalenia przyzębia [15].

W prospektywnym badaniu - Health Professionals Follow-up Study [16] – wykazano silny związek pomiędzy chorobami przyzębia a rakiem trzustki. Obserwacja była prowadzona przez 16 lat. Po uwzględnieniu wieku, palenia tytoniu, cukrzycy, wskaźnika BMI i wielu innych czynników dietetycznych, pacjenci z chorobą przyzębia mieli 64% większe ryzyko wystąpienia raka trzustki w porównaniu z grupą, u której nie udokumentowano choroby przyzębia. Wśród osób niepalących ze schorzeniami przyzębia zaobserwowano wzrost ryzyka raka trzustki dwukrotnie. Związek pomiędzy zapaleniem przyzębia i występowaniem raka trzustki był bardziej znaczący wśród lekarzy stomatologów, którzy dokładniej zgłaszali występowanie dolegliwości w wywiadzie [17].

W ostatnich latach udowodniono związek pomiędzy niektórymi patogennymi bakteriami jamy ustnej a kancerogenezą trzustki. Jednym z takich patogennych drobnoustrojów jest *Porphyromonas gingivalis*, który odpowiada za choroby przyzębia. Jest to beztlenowa bakteria Gram (-) należąca do gromady *Bacterioides*. Zasiada dla górny odcinek przewodu pokarmowego, układ oddechowy, okrężnice. W jamie ustnej odpowiada za degradację kolagenu w patogenezie

schorzeń przyzębia. W badaniach *in vitro* wykazano, że wnika w fibroblasty dziąseł i może przetrwać w obecności znacznych stężeń antybiotyków. *P. gingivalis* atakuje także komórki nabłonkowe dziąseł [18]. *P. gingivalis* wywołuje przewlekłe zapalenie i aktywuje wrodzoną odpowiedź immunologiczną poprzez TLR2 i TLR4 (TLR-Toll-like receptor). TLR są grupą receptorów odgrywających rolę w sygnalizacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej na zakażenia, ponadto hamują apoptozę, pobudzają wzrost nowotworów i angiogenezę [1].

W badaniu kohortowym (European Prospective Investigation into Cancer, EPIC) przeprowadzonym na ponad 385 tys. mężczyzn i kobiet udowodniono dwukrotny wzrost ryzyka raka trzustki u pacjentów z wysokim poziomem przeciwciał przeciw patogenom *Porphyromonas gingivalis*, szczepu ATTC 53978. Wysokie poziomy przeciwciał dotyczyły wartości $>200\text{ng/ml}$. W badaniu EPIC przeanalizowano wpływ 25 antygenów bakteryjnych na ryzyko wystąpienia raka trzustki [19].

Podwyższony poziom przeciwciał przeciw *P. gingivalis* w badaniu NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) wiązał się ze zwiększoną śmiertelnością z powodu nowotworów przewodu pokarmowego. Nie przeprowadzono analizy pod względem śmiertelności z powodu raka trzustki i chorób przyzębia ze względu na niewystarczającą liczbę przypadków [15].

Naukowcy sugerują, że bakterie jamy ustnej, które są komensalami chronią przed inwazją drobnoustro-

jów patogennych. W Tabeli 2. umieszczono bakterie Gram (+) i (-) wchodzące w skład mikrobiomu jamy ustnej człowieka [19]. W badaniu EPIC pacjenci z wysokim poziomem przeciwciał przeciwko komensalom jamy ustnej wykazywali 45 % niższe ryzyko raka trzustki w porównaniu do pacjentów z niskim poziomem tych przeciwciał [19]. Farell i wsp.[20] także donoszą o odmiennym profilu mikrobiomu jamy ustnej u pacjentów z rakiem trzustki i grupy zdrowej. *Neisseria elongata* i *Streptococcus mitis* znacznie częściej występowały u osób zdrowych w porównaniu do grupy z rakiem trzustki. W badaniu kohortowym EPIC także potwierdzono odwrotną zależność pomiędzy *S.mitis* a kancerogenezą trzustkową [19].

Naukowe wytłumaczenie powiązania dwóch niezależnych jednostek chorobowych, jakimi są schorzenia przyzębia i rak trzustki, opiera się na podwyższonym poziomie markerów stanu zapalnego (CRP, Il-6, TNF-alfa, Il-1B, metaloproteazy), które mogą oddziaływać na komórki nowotworowe [21]. Stan zapalny jest kluczowym elementem rozwoju nowotworu. Nowotwory rozwijają się często w miejscach zakażenia, poddanych przewlekłym podrażnieniom i objętych stanem zapalnym. Związek pomiędzy zapaleniem a rakiem został po raz pierwszy opisany przez niemieckiego patologa Virchowa w XIX wieku. Ponadto pacjenci z chorobą przyzębia charakteryzują się nie tylko stanem zapalnym dziąseł, ale także infekcją bakteryjną, a zarazem wyższym stężeniem nitrozoamin, które są uważane za kancerogeny. Narażenie na azotany i azotyny pochodzą ze

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

środowiska zewnętrznego, z pożywienia i wody. Szacuje się, że 45-75% nitrozoamin pochodzi z endogennej produkcji poprzez bakterie przewodu pokarmowego, które dokonują konwersji azotanu do azotynu i nitrozoamin. Pozostały odsetek substancji kancerogennej pochodzi z immunostymulacji i odpowiedzi

makrofagów w wyniku pośredniej produkcji tlenu azotu. W literaturze zaobserwowano 8-krotny wzrost produkcji endogennych nitrozoamin u pacjentów z niedostateczną higieną jamy ustnej w porównaniu do grupy, utrzymującej prawidłową higienę [13].

Tabela 2. Mikrobiom jamy ustnej

Mikrobiom jamy ustnej	
Gram (+)	Gram (-)
Actionmyces naeslundii	Captonocytophaga ochracea
Bifidobacterium Pentium	Eikenella corrodens
Corynebacterium matruchotii	Fusobacterium nucleatum
Enterococcus faecalis	Fusobacterium polymorphum
Finegoldia magna	Prevotella intermedia
Parvimonas micra	Prevotella melaninogenica
Peptostreptococcus anaerobius	Prevotella nigrescens
Streptococcus intermedius	Veillonella atypica
Streptococcus mittis	Veillonella parvula
Streptococcus salivarius	

Źródło: [19]

W piśmiennictwie można również znaleźć informację o zwiększonym ryzyku występowania innych nowotworów w chorobach przyzębia. Największy wzrost ryzyka odnotowano w badaniach nad rakiem jamy ustnej i przełyku. Z powodu ograniczonej liczby badań nie potwierdzono, aby choroby przyzębia były czynnikiem

ryzyka dla nowotworów hematologicznych, płuc i prostaty.

Przypuszcza się, że patogenne drobnoustroje jamy ustnej mają większy związek z ryzykiem kancerogenezy u palaczy i osób nadużywających alkoholu z powodu lokalnego metabolizmu aktywnych kancerogenów przez bakterie.

5. Wnioski

Brak uzębienia prowadzi do nieprawidłowego odżywienia, wzrostu spożycia kwasów tłuszczowych, które są udokumentowanym czynnikiem ryzyka raka trzustki.

Choroby przyzębia poprzez stan zapalny mogą przyczyniać się do rozwoju kancerogenezy.

Infekcja bakteryjna wiąże się z podwyższonym poziomem nitrozoamin, które są związkami kancerogennymi.

Obecnie udowodnionymi patogenami przyczyniającymi się do nowotworzenia trzustki są bakterie gram (-) : *Helicobacter pylori* i *Porphyromonas gingivalis*.

Zaburzony stosunek ilościowy i jakościowy pomiędzy komensalami i patogennymi drobnoustrojami jamy ustnej wiąże się ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka trzustki.

6. Podsumowanie

Dokładny mechanizm wpływu chorób przyzębia na rozwój raka trzustki nie został jeszcze dostatecznie zbadany. Higiena jamy ustnej i zapobieganie zapaleniom przyzębia chroni nie tylko przed wczesną utratą zębów, ale także przed poważną konsekwencją, jaką jest kancerogeneza. Do czynników prewencyjnych

raka trzustki należy dieta niskotłuszczowa, bogata w błonnik i witaminy, zaprzestanie palenia, aktywność fizyczna, w celu utrzymania należytej masy ciała, unikanie kontaktu z pestycydami, węglowodorami chlorowanymi oraz zapobieganie stanom zapalnym jamy ustnej, próchnicy i parodontozie.

Literatura

1. Michaud D.S. *Role of bacterial infections in pancreatic cancer*, Carcinogenesis, 34 (2013), s. 2193-7
2. Ahmed U., Tanwir F *Association of Periodontal Pathogenesis and Cardiovascular Diseases. A Literature Review*, Oral Health Preventive Dentistry, (2014)
3. Jurkowska G. *Rak trzustki*, W: Konturek S. red. *Gastroenterologia i Hepatologia Kliniczna*, PZWL, Warszawa 2006, s. 596-600
4. Krajowy rejestr nowotworów - <http://onkologia.org.pl>
5. Gryniewicz-Kwiatkowska O. *Rak trzustki*, W: D. Perek red. *Harrison Onkologia*, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2009, s. 287
6. Talar-Wojnarowska R., Małecka-Panas E. *Objawy, diagnostyka i leczenie raka trzustki*, Przewodnik Lekarza, 1(2007), s.87-93
7. Sharma C., Eltawil K.M., Renfrew P.D. i wsp. *Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma 1990-2010*, World Journal of Gastroenterology, 17 (2011), s.867-897
8. Kuzmickiene I., Everatt R., Virviciute D. i wsp. *Smoking and other risk factors for pancreatic cancer: a cohort study in men in Lithuania*, Cancer Epidemiology, 37(2013), s. 133-9

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

9. Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M. *Insulinooporność*, W: B. Zahorska-Markiewicz, E. Małecka-Tendera red. *Patofizjologia kliniczna*, wydawnictwo Elsevier, Wrocław 2009, s. 411-412
10. <http://www.stmaryhealthcare.org/pancreaticcancerriskfactors>
11. Lowenfels A.B., Maisonneuve P. *Epidemiology and Prevention of Pancreatic Cancer*, Japanese Journal of Clinical Oncology, 34 (2004), s. 238-244
12. Yadav D., Lowenfels A.B. *The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer Gastroenterology*, Gastroenterology, 144(2013), s. 1252-1261
13. Stolzenberg -Solomon R.Z., Dodd K.W., Blaser M.J. *Tooth loss, pancreatic cancer, and Helicobacter pylori*, The American Journal of Clinical Nutrition, 78(2003), 176-181
14. Hujoel P.P., Drangsholt M., Spiekerman C. *An exploration of the periodontitis-cancer association*, Annals of Epidemiology, 13(2003), s. 312-316
15. Ahn J., Segers S. Hayes R.B. *Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality*, Carcinogenesis, 33(2012), s. 1055-8
16. Michaud D.S., Joshipura K., Giovannucci E. i wsp. *A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals*, Journal of the National Cancer Institute, 99(2007), s.171-5
17. Joshipura K.J., Douglass C.W., Garcia C.I. i wsp. *Validity of a self-reported periodontal disease measure*, Journal of Public Health Dentistry, 56 (1996), s. 205-212
18. Baek K.J., Ji S., Kim Y.C. i wsp. *Association of the invasion ability of Porphyromonas gingivalis with the severity of periodontitis*, Virulence (2015)
19. Michaud D.S., Izard J., Wilhelm-Benartzi C.S i wsp. *Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study*, Gut., 62 (2013), s.1764-70
20. Farrell J., Zhang L., Zhou H. i wsp. *Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer*, Gut, 61(2012), s. 582-588
21. Meyer M.S., Joshipura K., Giovannucci E. i wsp. *A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer*, Cancer Causes and Control, 19(2008), s. 895-907
22. Fitzpatrick S.G., Katz J. *The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature*, Journal of Dentistry, 38(2010), s. 83-95

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 1, Issue 1 (2015)

Indeks autorów:

Anisiewicz A.	32	Moszczuk B.	73
Bilska S.....	4, 48, 63	Okła K.....	4, 32, 48, 63
Bulska W.....	16, 82	Pilarz Ł. B.	16, 82
Czarnecka A.	73	Wawruszak A.	4, 48, 63
Labochka D.	73		