

Biologia nowotworów i markery nowotworowe

Marcus C.B. Tan, Peter S. Goedegebuure i Timothy J. Eberlein

Epidemiologia
Biologia nowotworów
Karcinogeneza
Markery nowotworowe

Przez pojęcie *nowotwór* (dosłownie „nowy twór”) rozumiemy niekontrolowaną proliferację przekształconych komórek. Określenie *guz*, stosowane najczęściej do zmian zapalnych, jest używane niekiedy naprzemiennie z pojęciem nowotwór. Pojęcie transformacji oznacza wielostopniowy proces, w czasie którego prawidłowe komórki naberają cech złośliwości. Każdy ze stopni odzwierciedla zmiany genetyczne prowadzące do zaburzeń wzrostu komórek prawidłowych. W fizjologii komórki obserwuje się liczne zmiany odpowiedzialne za rozrost nowotworowy [1, 2]: samowystarczalność sygnałów wzrostowych, unikanie zaprogramowanej śmierci komórki (apoptozy), unikanie destrukcji układu immunologicznego, ograniczanie zdolności reprodukcyjnych, podtrzymywanie angiogenezy, inwazji tkanek i przerzutowania. Powyższa charakterystyka odnosi się do większości, a być może i wszystkich nowotworów u ludzi.

EPIDEMIOLOGIA

Zachorowalność określa liczbę nowych zachorowań w określonym czasie i jest zwykle wyrażana jako roczna liczba nowych zachorowań na 100 tysięcy ludności. *Chorobowość* oznacza liczbę chorych na daną chorobę w populacji. Ryzyko nabawienia się choroby czy też zgonu na raka określa się też mianem *ryzyka życiowego* albo – określając zależność między specyficznym czyn-

nikiem ryzyka a zachorowaniem na analizowany nowotwór – mianem *ryzyka względnego* (tj. uwzględniającego porównanie zachorowalności w grupie ekspozowanej do zachorowalności w grupie nieekspozowanej).

Szacuje się, że w 2006 roku zostanie rozpoznanych w USA około 1,4 mln nowych zachorowań na nowotwory złośliwe, a oprócz tego ponad 1 mln nowych zachorowań na podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry (ryc. 29-1). Najczęstszym umiejscowieniem nowotworów złośliwych u mężczyzn są: stercz, płuco, jelito grube i pęcherz moczowy. U kobiet najczęstszymi umiejscowieniami są: piersć, płuco, jelito grube i macica (szyjka i trzon) (tab. 29-1)

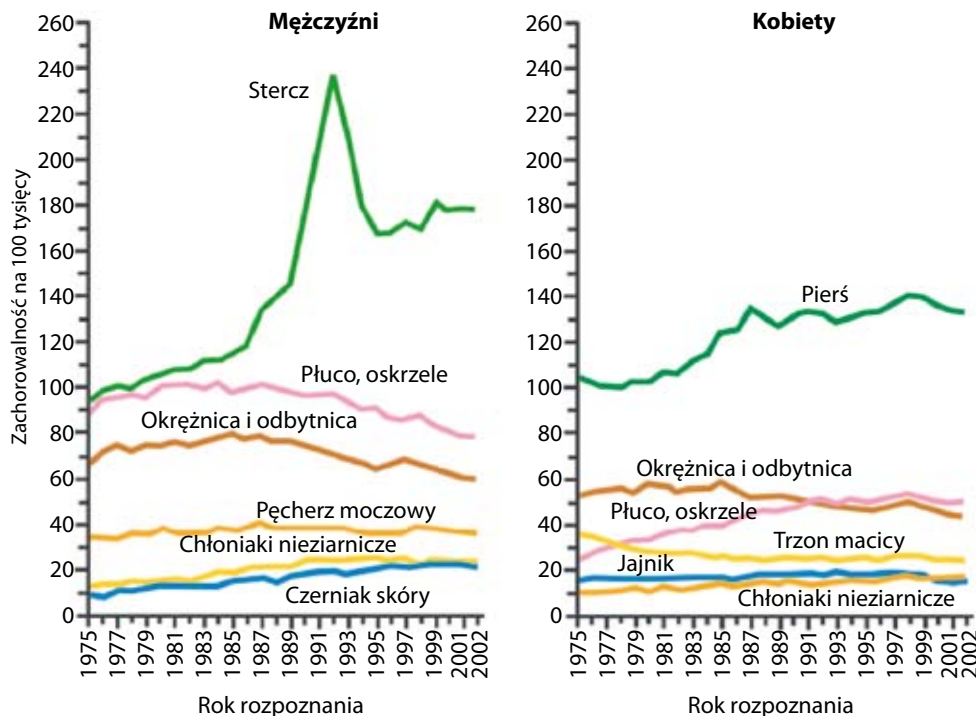
Nowotwory złośliwe są drugą co do częstości przyczyną zgonów w USA i stanowią około 25% ogółu zgonów (ryc. 29-2). W 2006 roku około 564 800 mieszkańców USA zmarło na raka.

Częstość nowotworów złośliwych na świecie

Jedna ósma zgonów na świecie jest spowodowana nowotworami złośliwymi. Do 2020 roku 70% zgonów na raka pojawi się w krajach rozwijających się, gdzie przeżycia (20–30%) są o połowę niższe niż w krajach rozwiniętych [3]. W krajach rozwijających się 80–90% chorych na nowotwory złośliwe ma rozpoznawanego raka w stadium zaawansowanym, a nawet terminalnym [3]. Tak więc większość zgonów na nowotwory złośliwe pojawia się w krajach gorzej wyposażonych do walki z rakiem.

Nowotwory złośliwe a wiek

Nowotwory złośliwe pojawiają się głównie u ludzi w wieku 65 lat i starszych. W tej grupie wiekowej w USA rozpoznaje się 56% zachorowań na raka i 71% zgonów [4]. Mediana wieku w chwili zgonu na nowotwory złośliwe u obu płci (łącznie z rakiem płuc, jelita grubego, trzustki, żołądka i pęcherza moczowego) mieści



Rycina 29-1 Standaryzowana względem wieku zachorowalność mężczyzn i kobiet w USA na nowotwory złośliwe w wybranych umiejscowieniach w latach 1975–2002. (Zgoda na publikację: Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 56: 106–130, 2006).

się w przedziale 71–77 lat [4]. W ciągu następnych 25 lat liczba osób w tej grupie wiekowej podwoi się do 70 mln (co piąta osoba), co jest wynikiem wyżu demograficznego z lat 1946–1964 (tzw. *baby boom*) [4]. Podobny trend dotyczy wszystkich krajów rozwiniętych.

W miarę starzenia się populacji wzrośnie liczba zachorowań na raka i obciążenie społeczeństwa nowotworami złośliwymi. W dodatku opieka nad chorymi na nowotwory złośliwe będzie coraz bardziej skomplikowana. Wiąże się to z tym, że ludzie starzy mają wiele chorób współistniejących, często o poważnym rokowaniu, wykazują malejącą rezerwę fizjologiczną, mają trudności z dostępem do właściwej opieki oraz problemy z opieką socjalną.

Zasady leczenia nowotworów u ludzi starych są gorzej opracowane, a ludzie starsi nie są wystarczająco reprezentowani w kontrolowanych badaniach klinicznych [5–7]. W licznych doniesieniach wykazano rzadsze stosowanie leczenia uzupełniającego zarówno w postaci chemioterapii, jak i radioterapii u ludzi starszych. O'Connell i wsp.[8] na podstawie danych z Programu Nadzoru, Epidemiologii i Wyników Końcowych (*Surveillance, Epidemiology and End Results – SEER*) z lat 1988–1997 wykazali, że chociaż starsi chorzy na raka jelita grubego czy piersi otrzymują właściwe leczenie chirurgiczne, to sytuacja jest gorsza w przypadku innych nowotworów, takich jak rak płuca, przełyku, żołądka, wątroby i trzustki, w których leczenie chirurgiczne nie jest rekomendowane. Każdy chirurg musi rozważyć indywidualnie ryzyko operacyjne w kontekście trud-

ności, długości i śmiertelności procedury, jak również jakości życia i statusu funkcjonalnego oraz śmiertelności pooperacyjnej i wyleczenia.

Otyłość a nowotwory złośliwe

Częstość występowania nadwagi (wskaznik masy ciała BMI = 25–30) i otyłości (BMI ponad 30) w większości krajów rozwiniętych, jak i w populacjach miejskich krajów rozwijających się istotnie wzrosła w ostatnim 20-leciu. W USA otyłość dotyczy co trzeciego obywatela. Chociaż otyłość uważana była od dawna za jedną z ważnych przyczyn cukrzycy oraz chorób układu krążenia, do zależności między otyłością a rakiem przywiązywano mniej wagi. Badania epidemiologiczne wskazują, że otyłość zwiększa ryzyko zachorowania i zgonu na raka jelita grubego, pomenopauzalnego raka piersi, raka trzonu macicy, nerki, gruczolakoraka przełyku, wpustu, trzustki, pęcherzyka żółciowego i pierwotnego raka wątroby. Szacuje się, że 15–20% zgonów na nowotwory złośliwe w USA może być przypisane nadwadze i otyłości [9].

Mechanizm wzrostu ryzyka nowotworów w następstwie otyłości jest – jak się wydaje – związany ze zmianami metabolicznymi i endokrynnymi poprzez zmianę w poziomach hormonów peptydowych i steroidowych. Na przykład większa ilość tkanki tłuszczowej prowadzi do podwyższenia poziomu wolnych kwasów tłuszczowych, które powodują zwiększone zużycie tłuszczów przez wątrobę, mięśnie i inne tkanki w celu uzyskania energii i redukcję ich zapotrzebowania na glukozę i metabolizmu glukozy.

Tabela 29-1 Dziesięć najczęstszych nowotworów złośliwych w USA występujących u mężczyzn i kobiet*

OSZACOWANE ZACHOROWANIA			
Mężczyźni (%)		Kobiety (%)	
Stercz	33	Pierś	31
Płuco, oskrzele	13	Płuco, oskrzele	12
Okreźnica, odbytnica	10	Okreźnica, odbytnica	11
Pęcherz moczowy	6	Trzon macicy	6
Czerniak skóry	5	Chłoniaki nieziarnicze	4
Chłoniaki nieziarnicze	4	Czerniak skóry	4
Nerka i miedniczka nerkowa	3	Tarczycza	3
Jama ustna, gardło	3	Jajnik	3
Białaczki	3	Pęcherz moczowy	2
Trzustka	2	Trzustka	2
Inne	18	Inne	22
OSZACOWANE ZGONY			
Mężczyźni (%)		Kobiety (%)	
Płuco, oskrzele	31	Płuco, oskrzele	26
Okreźnica, odbytnica	10	Pierś	15
Stercz	9	Okreźnica, odbytnica	10
Trzustka	6	Trzustka	6
Białaczki	4	Jajnik	6
Wątroba i wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe	4	Białaczki	4
Przełyk	4	Chłoniaki nieziarnicze	3
Chłoniaki nieziarnicze	3	Trzon macicy	3
Pęcherz moczowy	3	Szpiczak mnogi	2
Nerka	3	Mózg	2
Inne	23	Inne	23

* Nie uwzględniono podstawnokomórkowego i kolczystokomórkowego raka skóry oraz nowotworów *in situ*, poza rakiem pęcherza moczowego. Zgoda na publikację: Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer Statistics, 2006. CA Cancer J Clin 56: 106–130, 2006.

Następstwem tego jest hiperglikemia i wzrost wydzielania insuliny. Przewlekła hiperinsulinemia zwiększa ryzyko raka okrężnicy, trzonu macicy i prawdopodobnie trzustki i nerki.

Ściśle powiązany z otyłością jest poziom estrogenów w krążącej krwi. Wzrost ryzyka pomenopauzalnego raka piersi oraz raka trzonu macicy jest wynikiem podwyższonego poziomu estrogenów w następstwie otyłości. Otyłość u chorych na raka piersi wpływa na pogorszenie przeżycia i większe prawdopodobieństwo wznowy. Efekt ten jest niezależny od stopnia zaawansowania nowotworu, stanu receptorów hormonalnych i leczenia uzupełniającego.

BIOLOGIA NOWOTWORÓW

Uzyskano wiele informacji dotyczących procesu transformacji nowotworowej. Rozwój nowotworu jest do-

brze poznany w przypadku czerniaka skóry (tab. 29-2). Transformacja melanocytów w kierunku czerniaka może być podzielona histopatologicznie i klinicznie na 5 określonych, głównych etapów. Postępujące zmiany genetyczne odpowiadają za przekształcenie prawidłowych komórek w komórki nowotworowe. Proces ten jest związany z różnymi zmianami w fizjologii komórki, a szczególnie z samowystarczalnością w wytwarzaniu sygnałów do wzrostu, niewrażliwością na inhibitory sygnałów wzrostu, unikaniem programowanej śmierci komórek, nieograniczonym potencjałem replikacyjnym, długotrwałą angiogenezą, inwazją tkankową, przerzutami oraz procesem *immunoediting* (ryc. 29-3) [1, 2]. Chociaż leżące u podstawy tych zmian mechanizmy genetyczne mogą różnić się między poszczególnymi nowotworami, to zmiany fizjologiczne są wspólne dla większości z nich. Każde z tych zagadnień zostało osobno omówione w poszczególnych podrozdziałach.

Tabela 29-2 Wielostopniowa progresja od melanocyta do rozsialego czerniaka

STOPIEŃ*	CHARAKTERYSTYKA
1	znamię barwnikowe
2	znamię dysplastyczne
3	faza radialna wzrostu czerniaka
4	faza wertykalna wzrostu czerniaka
5	czerniak rozsiany

* Wrodzone i nabyte znamiona barwnikowe bez cytologicznej atypii (stopień 1) mogą rozrastać się do znamion dysplastycznych z atypowym obrazem cytologicznym i histologicznym (stopień 2). Większość tych zmian zachowuje się stabilnie, ale część przechodzi w złośliwego czerniaka, rozrastającego się promieniście w obrębie znamienia (stopień 3). Niektóre z guzków w obrębie znamienia, rozrastającego się w kierunku wertykalnym, naciekają skórę i naskórek (stopień 4). Ostatecznie powstaje nowotwór (stopień 5) ze zdolnością do przerzutowania.

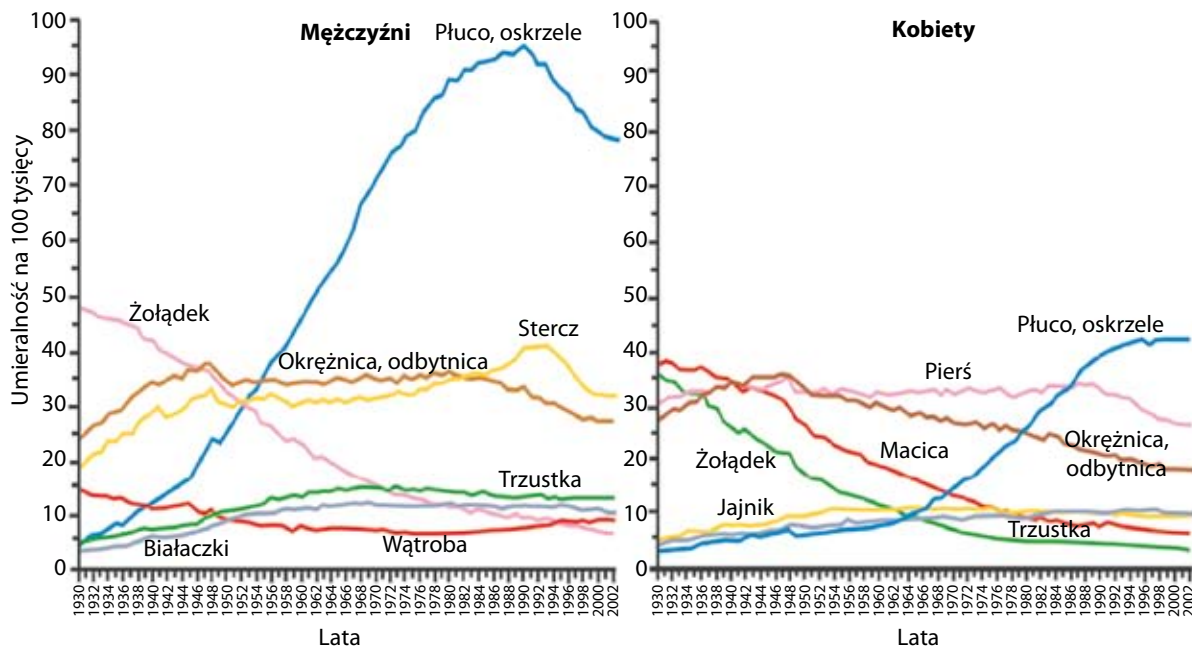
Za: Clark WH: A study of tumor progression. The precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. Hum Pathol 15:1147, 1984.

Niezależność od sygnałów wzrostu

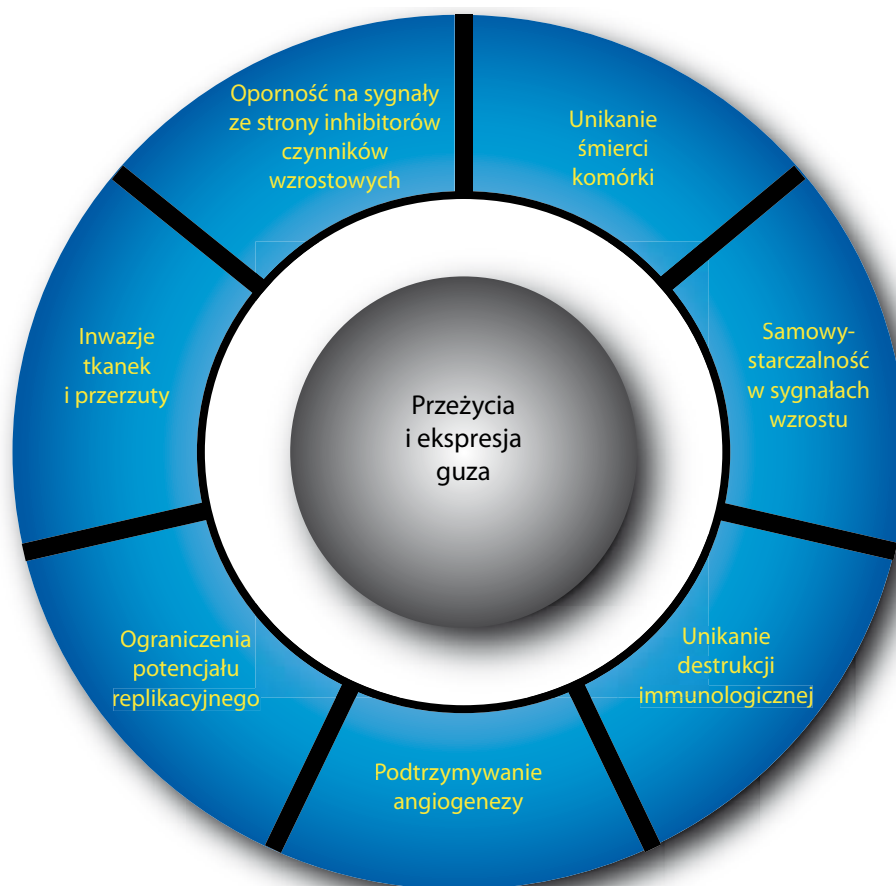
Komórki w obrębie zdrowej tkanki są stymulowane do wzrostu przez sąsiednie komórki (sygnały parakryne) lub drogą endokrynną. Podobne oddziaływania międzykomórkowe występują również w znacznej większości nowotworów. Bezpośrednie środowisko nowotworów (podścielisko) zawiera znajdujące się tam niezłośliwe komórki, tj. komórki parenchymalne, nabłonkowe, fi-

broblasty, komórki śródbłonkowe oraz mastocyty. Dodatkowo większość nowotworów charakteryzuje się naciekami z komórek układu odpornościowego, tj. limfocytów, komórek wielojądrzastych oraz makrofagów.

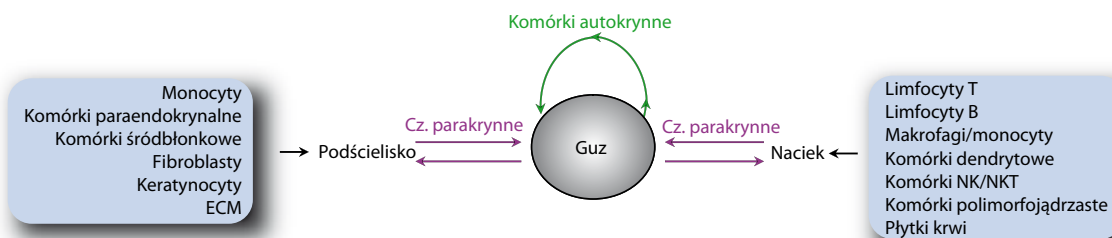
W niektórych nowotworach te współdziałające ze sobą komórki mogą ostatecznie same ulec transformacji i ewoluować z komórkami nowotworu podtrzymując ich wzrost. Ostatecznie błona podstawna tworzy macierz zewnątrzkomórkową (ECM), która zapewnia rusztowanie do proliferacji fibroblastów i komórek śródbłonkowych. Komórki nowotworowe razem z podścieliskiem wytwarzają czynniki (czynniki auto- i parakryne), które pośrednio lub bezpośrednio wpływają na rozwój nowotworu przez graniczące komórki, graniczącą macierz lub w postaci rozpuszczalnej. Czynniki autokryne, wydzielane przez komórki nowotworowe, powodują zarówno wzrost komórek nowotworowych, jak i stymulowanie komórek sąsiednich. Dodatkowo komórki nowotworowe wydzielają czynniki parakryne, które wpływają na komórki organu, w którym znajduje się nowotwór, lub na ECM, wytwarzając mikrośrodowisko wspierające rozwój. Przykładowo TGF- β (transformujący czynnik wzrostu) może indukować angiogenezę, produkcję cząsteczek ECM i wytwarzanie innych cytokin przez fibroblasty i komórki śródbłonkowe. Upraszczając można stwierdzić, że wzrost komórek nowotworowych zależy od ich odpowiedzi na czynniki auto- i parakryne (ryc. 29-4), czyli: czynniki angiogenezy, czynniki wzrostu, chemokiny (polipeptydowe czynniki sygnalizacyjne mogące wywoływać chemotaksję), cytokiny, hormony, enzymy, czynniki cytotoxiczne i tak dalej, które mogą pobudzać lub hamować wzrost nowotworu (tab. 29-3).



Rycina 29-2 Roczna standaryzowana względem wieku umieralność mężczyzn i kobiet na nowotwory w wybranych umiejscowieniach w latach 1930–2002. Standaryzacja według populacji USA w 2000 roku. (Zgoda na publikację: Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin. 56, 106–130, 2006).



Rycina 29-3 Zmiany w fizjologii komórki związane z konwersją komórek normalnych w komórki nowotworowe. Zaznaczone cechy są wspólne dla większości nowotworów u ludzi i odpowiadają zarówno za przeżycie, jak i ekspresję nowotworu. (Za: Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer. Cell 100;57–70, 2000).



Rycina 29-4 Parakrynnny i autokrynnny mechanizm wzrostu. Komórki podścieliska i naciekające wydzielają czynniki parakrynnne, które oddziałują na wymienione komórki. Dodatkowo komórki guza wydzielają czynniki autokrynnne i parakrynnne, które oddziałują na komórki naciekające, jak i komórki podścieliska. ECM – macierz pozakomórkowa; NK – natural killer.

Podczas wzrostu nowotworu zmienia się jego odpowiedź na czynniki wzrostu. We wczesnym etapie wzrostu nowotworu dominuje mechanizm oparty na czynnikach parakrynnnych. Nowotwory uzyskują odporność na działanie inhibitorów czynników parakrynnnych, jednocześnie zyskując możliwość odpowiedzi na promotory tych czynników. W późniejszym okresie wzrostu nowotworu zaczyna dominować wpływ czynników autokrynnnych. Obserwacje nowo-

tworów w zaawansowanym stadium rozwoju oraz nowotworów przerzutujących sugerują, że wpływ czynników autokrynnnych jest bardziej dominujący niż czynników parakrynnnych. Przykładem może być rak sutka, który w zaawansowanym stadium traci zdolność odpowiedzi na hormony. Możliwy jest nawet całkowicie autonomiczny wzrost nowotworu (*acrine state*), niezależny od czynników wzrostu i od ich inhibitorów (ryc. 29-5).