

Julita Kulbacka, Jolanta Saczko, Agnieszka Chwiłkowska

Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Rak jelita grubego — charakterystyka i oporność na leczenie

Colorectal cancer — characteristic and treatment resistance

Adres do korespondencji:

dr inż. Julita Kulbacka
Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej
Akademii Medycznej
ul. Chałubińskiego 10,
50-368 Wrocław
Tel./faks: +48 (71) 784 13 75/784 00 85
e-mail: jkulbacka@gmail.com

STRESZCZENIE

W Polsce rak jelita grubego należy do grupy nowotworów o najgorszym rokowaniu. Możliwość wyleczenia jest przede wszystkim uzależniona od stopnia zaawansowania choroby w chwili jej rozpoznania. Podstawową metodą jest chemioterapia, która jest skuteczna tylko u części chorych z powodu oporności na zastosowane leki cytotoksyczne. Chemioterapia jest zazwyczaj częścią skojarzonego postępowania, które składa się dodatkowo z chirurgicznego leczenia i radioterapii oraz wprowadzonych ostatnio modulatorów oporności wielolekowej i leków celowanych. Zadaniem nowoczesnych przeciwnowotworowych leków celowanych jest hamowanie molekularnych szlaków onkogenezy oraz selektywne wprowadzanie aktywnych substancji do komórek nowotworowych. Do nowoczesnych leków należą między innymi: modulatory aktywności cząsteczek biorących udział w przekazywaniu sygnałów, regulatory cyklu komórkowego, czynniki kontrolujące angiogenezę i aktywność procesów przerzutowania, mechanizmy warunkujące lekooporność oraz onkogeny. Ważną rolę w nowoczesnym leczeniu odgrywają przeciwciała, które mogą stymulować odpowiedź immunologiczną przeciw nowotworowi oraz doprowadzać lek do komórki nowotworowej. Wdrożenie łączonych terapii przyczyni się do poprawy wyników leczenia chorych na raka jelita grubego.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, oporność lekowa**ABSTRACT**

Colorectal cancer is a neoplasm with the worst prognosis in Poland. The possibility of cure depends mainly on the stage of disease at diagnosis. The use of chemotherapy is essential in the management of colorectal cancer, but chemotherapy is effective in some patients only due to the resistance to cytotoxic agents. Chemotherapy constitutes usually only part of combined treatment that includes surgery and radiotherapy as well as multidrug resistance modulators and targeted agents. Modern anti-cancer targeted therapies aim at inhibition of molecular oncogenic pathways and selective introduction of active compounds into malignant cells. Novel agents include signal transduction pathways modulators, cell cycle regulators, agents controlling angiogenesis and multidrug resistance, and oncogenes. Anticancer antibodies used either as immunological response modifiers or as an alternative to deliver cytotoxic agents directly to cancer cells play an important role. This therapeutic strategy intends to improve the effectiveness of anticancer treatment with reducing its toxicity. The application of the combined therapies can contribute to the improvement of the treatment in patients.

Key words: colorectal cancer, targeted therapy, drug resistance

Wstęp

W większości przypadków rak okrężnicy lub odbytnicy powstaje na podłożu polipów — łagodnych gruczolaków. Przemiana gruczolaka w raka następuje w wyniku serii genetycznych mutacji zachodzących w poszczególnych komórkach zdrowej tkanki. W procesie powstawania nowotworu uczestniczą rozmaite geny: onkogeny, antyonkogeny (geny supresorowe) oraz geny naprawy DNA (tzw. geny mutatorowe). Kolejne mutacje ostatecznie i nieodwracalnie prowadzą do konwersji zmutowanej komórki w komórkę nowotworową, a także do progresji nowotworu z cechami naciekania tkanek i narządu oraz powstania przerzutów. Przedstawiony proces trwa zwykle wiele lat [1–4].

W 2000 roku na świecie zanotowano 944 000 zachorowań i 492 000 zgonów z powodu raka jelita grubego [2]. Zachorowalność na raka okrężnicy i raka odbytnicy w Polsce stale wzrasta. Dotyczy to zarówno kobiet, jak i mężczyzn (mężczyźni stanowią 11,3% chorych, zaś kobiety — 10,4%). W 2004 roku liczba zarejestrowanych zachorowań wyniosła ponad 7000 u mężczyzn i ponad 6000 u kobiet (standaryzowane współczynniki to odpowiednio 27,9 i 16,8/105).

W 2004 roku rak jelita grubego stanowił drugą (11,3%) w wypadku mężczyzn i trzecią (11,4%) u kobiet przyczynę zgonów wywołanych nowotworem. Z powodu tego nowotworu zmarło niemal 5000 mężczyzn i ponad 4300 kobiet (standaryzowane współczynniki to odpowiednio 19,2 i 10,6/105).

Zachorowalność i umieralność zwiększa się u obu płci wraz z przechodzeniem do kolejnych grup wiekowych, przy czym szybszy wzrost obserwuje się u mężczyzn. W populacji mężczyzn z rozpoznaniem nowotworów jelita grubego 62% zachorowań występuje u osób powyżej 65. roku życia, zaś w wypadku kobiet jest to 66% (odsetek zgonów we wspomnianych grupach to odpowiednio 70 i 77). Liczba zachorowań maleje w przypadku obu płci dopiero po 75. roku życia [5, 6]. U około 20–25% chorych w momencie wykrycia raka jelita grubego są już obecne przerzuty odległe, głównie w wątrobie (50%) [3]. Problemem związanym z leczeniem raka jelita grubego jest wczesne wykrycie nowotworu, dające szanse na wyleczenie. Objawy kliniczne raka jelita grubego, zwłaszcza raka okrężnicy, są często niecharakterystyczne i przypisywane innym chorobom jelita grubego [3, 6].

Metody leczenia

Podstawową metodą leczenia chorych na raka jelita grubego (szczególnie raka okrężnicy) jest resekcja, której zakres zależy od umiejscowienia i zaawansowania nowotworu [3]. Usuwa się także węzły chłonne,

do których sływa chłonka z zajętych przez nowotwór części jelita grubego. U chorych na raka odbytnicy zastosowanie pooperacyjnej radioterapii nie wydłuża czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby. Okazało się natomiast, że istotne znaczenie ma przedoperacyjna radioterapia, która wydłuża życie chorych oraz zmniejsza częstość miejscowych nawrotów raka odbytnicy. W przypadku raka okrężnicy stosuje się uzupełniającą chemioterapię. W ostatnich badaniach przeprowadzonych jednocześnie w Europie i Stanach Zjednoczonych wykazano, że chemioterapia wielolekowa z udziałem irynotekanu lub oksaliplatyny, fluorouracylu (FU) i folinianu wapnia (FA) jest bardziej skuteczna od standardowej w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. W grupie pacjentów, u których stopień choroby jest zaawansowany, ten rodzaj leczenia można traktować jako postępowanie z wyboru. W badaniach porównano między innymi jakość i czas przeżycia chorych poddawanych standardowej chemioterapii (FU/FA) i chorych z grupy eksperymentalnej, w której dodatkowo stosowano trzeci lek (irynotekan). Pod względem czasu przeżycia i jakości życia lepsze wyniki osiągnięto w grupie eksperymentalnej. Rak jelita grubego w stadium rozsiewu jest chorobą nieuleczalną i każdy lek przedłużający życie ma tutaj ogromne znaczenie [2, 7].

U około 15% chorych na raka jelita grubego wykrywa się genetyczną nieprawidłowość zwaną niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, *microsatellite instability*). Obecność tej cechy (MSI+) może decydować o klinicznej charakterystyce choroby, na przykład o prawostronnej lokalizacji czy mniejszej wrażliwości na chemioterapię [2, 8]. Badania Hemminki i wsp. wykazały, że u chorych na raka jelita grubego z przerzutami, u których występuje ta nieprawidłowość (MSI+), leczonych FU/FA, rokowanie jest lepsze (90% 3-letnich przeżyć bez nawrotu) [8]. Obecność tego wskaźnika okazała się przydatna w prognozowaniu przebiegu choroby.

Wyniki leczenia nowotworów jelita grubego są wciąż niezadowolające. W Polsce umieralność z powodu raka jelita grubego jest bardzo wysoka w porównaniu ze stanem w innych krajach i wynosi około 83%. Oznacza to, że wskaźnik wyleczalności w przypadku omawianych nowotworów wynosi około 40% i w porównaniu z 60-procentowym wskaźnikiem w innych krajach świadczy o wyraźnie gorszych wynikach leczenia [3, 9]. W warunkiem zmiany tej sytuacji jest prowadzenie szerokich działań w zakresie profilaktyki pierwotnej (oświata onkologiczna) oraz wtórnej — badań przesiewowych (*screening*) obejmujących kolonoskopię i badania w kierunku wykrycia krwi utajonej w kale. W przyszłości badania te mogą się opierać na kolonoskopii wirtualnej albo na wykrywaniu zmienionego DNA komórek nowotworowych w stolcu. To ostatnie badanie, ulepszone i rozpowszechnione, może spełnić warunki nie-

inwazyjnego, czułego i swoistego testu, który zastąpi badanie kału na obecność krwi utajonej [10–12].

Wśród nowych koncepcji terapii na uwagę zasługuje leczenie celowane, które zakłada eliminację komórek nowotworu przez ingerencję w specyficzne szlaki metaboliczne. Polega ono na interferowaniu z procesem powstawania nowych naczyń krwionośnych w obrębie nowotworu oraz hamowaniu różnych czynników i receptorów odpowiedzialnych za pobudzenie wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów, które są odpowiedzialne za proliferację, migrację i inwazyjność komórek nowotworowych [9, 13–15]. W leczeniu raka jelita grubego wprowadzono już dwa przeciwciała monoklonalne o działaniu ukierunkowanym molekularnie: cetuksymab (CET) blokujący receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) i bewacyzumab (BEV) oddziałujący na naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i hamujący angiogenezę [16, 17]. Leczenie antyangiogenne w przeciwieństwie do cytotoksycznej chemioterapii działa cytostatycznie i prowadzi do zahamowania wzrostu nowotworu, a nie do jego regresji [9]. Ostatnio wśród chorych na raka odbytnicy przeprowadzono badania zmodyfikowanej szczepionki wirusa krowianki Ankara (MVA, *modified vaccinia virus ankara*), który koduje antygen nowotworowy 5T4 (TroVax, Oxford Biomedica) oraz indukuje silną odpowiedź immunologiczną. Połączenie szczepionki z chemoterapią może okazać się optymalnym leczeniem tego typu nowotworów [18].

Oporność wielolekowa w chemioterapii

Oporność wielolekowa (MDR, *multidrug resistance*) jest to uwarunkowana wspólnym mechanizmem jednoczesna oporność na kilka lub kilkanaście leków odmienionych pod względem chemicznej budowy i mechanizmów działania [19].

Oporność nowotworu na leki cytotoksyczne może być pierwotną cechą uwarunkowaną genetycznie lub też cechą nabytą, wytworzoną w reakcji na podany lek. Pierwotną oporność mają na przykład komórki nowotworowe wywodzące się z narządów wydzielniczych (wątroby, nerek, jelita grubego), a także prawidłowe komórki tych narządów. Oporność pierwotna oznacza, że chory od początku nie odpowiada na leczenie, zaś wtórna polega na utracie odpowiedzi na leczenie dotychczas skuteczne. Oporność pierwotna zależy od funkcjonowania metabolicznych mechanizmów odpowiedzialnych za szybkie usuwanie leków z wnętrza komórki. Istnieje wiele różnorodnych molekularnych mechanizmów powstawania oporności na leki w komórkach.

Szlaki te można podzielić na kilka grup, których działanie obejmuje [19, 20]:

- zmniejszenie lub zahamowanie przedostawania się leków do wnętrza komórki;
- zwiększenie efektywności usuwania leków z wnętrza komórki;
- aktywację systemów neutralizacji substancji toksycznych;
- zmiany w białkach, z którymi docelowo wiąże się lek;
- zaburzenia procesów związanych ze zmianami struktury DNA;
- aktywację procesów reperacji DNA;
- blokowanie apoptozy.

Oporność lekowa komórek nowotworowych

Komórki nowotworowe nabywają oporność na chemioterapię poprzez wiele mechanizmów, włączając mutacje czy nadekspresję komórek docelowych leku, inaktywację leku lub eliminację leku z komórki. Nowotwory, które regenerują się po początkowej odpowiedzi na chemioterapię, są odporne na wiele leków [21].

Jedną z głównych przyczyn oporności wielolekowej w przypadku nowotworów jest aktywny transport substancji o działaniu leczniczym z wnętrza komórki przez błonę komórkową do środowiska zewnątrzkomórkowego. Za ten proces odpowiadają białka nazywane wielolekowymi transporterami (*multidrug transporters*) [22]. Ekspresja transporterów zaliczanych do rodziny białek ABC (*ATP-binding cassette* — domeny wiążące ATP) w błonie komórek opornych jest znacznie zwiększona. Rodzina białek ABC obejmuje białka błonowe zbudowane z kilku lub kilkunastu domen przechodzących przez błonę komórkową jednej lub kilku domen wiążących ATP. Wspólną cechą charakterystyczną białek ABC jest specyficzna domena ABC odpowiedzialna za wiązanie i hydrolizę ATP. Energia, która pochodzi z rozkładu ATP, jest wykorzystywana przez te białka do transportu różnych substancji [20]. Dotychczas zidentyfikowano 50 białek z rodziny transporterów ABC i podzielono je na 7 podrodzin [19, 23]. Filogenetycznie jest to znana od dawna grupa białek, ponieważ niektóre znaleziono w komórkach drożdży *Sacharomyces cerevisiae*, muszki owocowej *Drosophila melanogaster* i nicienia *Caenorhabditis elegans*. W normalnych komórkach transportery te pełnią fizjologicznie ważne funkcje związane z przenoszeniem różnych substancji przez błony zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe. Ze zmiennością genów kodujących transportery ABC wiąże się z powstawaniem rozmaitych schorzeń, takich jak mukowiscydoza, choroby neurologiczne, degeneracja siatkówki, defekty w transporcie cholesterolu i żółci, anemia i lekooporność [20, 24].

Głównymi transporterami, jakie zidentyfikowano w komórkach nowotworowych człowieka, są glikoproteina P (Pgp, *P Glycoprotein*) oraz białka typu MRP (*MDR-related protein*), czyli białka związane z opornością wielolekową. Transportery usuwające leki z komórki, ich substraty i inhibitory (modulatory oporności) oraz lipidy błonowe są powiązane wieloma wzajemnymi zależnościami funkcjonalnymi. Najwięcej dotychczas przeprowadzonych badań dotyczy glikoproteiny P, która odpowiada za najlepiej poznany typ oporności komórek nowotworowych (MDR1). Jest to glikozylowane białko o ciężarze cząsteczkowym 170 kDa, kodowane przez gen MDR1 zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 7(7q21) [20, 23, 25, 26]. W wielu z tych badań wykazano, że leki transportowe i modulatory oporności (substancje chemouczulające) mogą oddziaływać bezpośrednio z P-gp, tym samym wpływając jednocześnie na jej aktywność ATP-azową. Prawdopodobnie niektóre modulatory, takie jak werapamil lub cyklosporyna A, są transportowane przez P-gp [21, 27–29]. Istnieją różne hipotezy odnośnie działania P-gp. Według jednych jest klasyczną pompą leków, natomiast w innych sugeruje się działanie przez kanał chlorkowy bądź regulator tego kanału, zmieniający różnicę wartości pH i różnicę wartości potencjału elektrycznego po obydwu stronach błony, a wskutek tego — rozkład leków między komórką a jej otoczeniem. Glikoproteina nie jest klasyczną pompą (białkiem transportującym cząsteczki przez błonę), lecz tak zwaną flipazą, czyli białkiem działającym wewnątrz błony, które przekazuje cząsteczki z jednej połowy warstwy lipidowej błony komórkowej do drugiej. Ma to duże znaczenie, ponieważ związki podlegające działaniu P-gp są w pewnym stopniu hydrofobowe, więc częściowo gromadzą się w błonach [29, 30]. Z badań wynika, że faza lipidowa błony ma kluczowe znaczenie zarówno dla oporności MDR wynikającej z działania glikoproteiny P, jak i dla modulacji tej oporności przez odpowiednie inhibitory. W związku z tym zrozumienie mechanizmu działania i funkcji transporterów związanych z MDR wymaga określenia roli fazy lipidowej. Głównie należy wziąć pod uwagę oddziaływanie P-gp-lipidy błonowe oraz lipidy-leki (substraty–modulatory). Lipidy o różnej strukturze i właściwościach mogą modulować działanie P-gp oraz wpływać na wiązanie transportowanego leku z białkiem. Zróżnicowany skład lipidowy błon komórkowych w różnych typach komórek wpływa na aktywność P-gp. Glikoproteina P jest białkiem o szerokiej specyficzności substratowej [20, 28]. Wspólną cechą transportowanych substancji, a także chemiuczulaczy, jest duża hydrofobowość. Leki stosowane do zwalczania chorób infekcyjnych, leki przeciwnowotworowe oraz inhibitory transporterów związanych z MDR należą w większości do grupy związków o znacznej hydrofobowości i przemieszczają się w wyniku biernej dyfuzji przez błonę

środowiska wewnątrzkomórkowego. Na podstawie hydrofobowej natury substratów i wyników eksperymentalnych badań można sugerować, iż glikoproteina P działa niczym swoisty hydrofobowy „odkurzacz molekularny”. Według tej koncepcji P-gp (prawdopodobnie również inne transportery odpowiedzialne za MDR) „wyciąga” leki bezpośrednio z błony i aktywnie transportuje je na zewnątrz komórki. Na podstawie tego modelu można stwierdzić, że cząsteczki leku, które biernie przenikają przez błonę do cytoplazmy, są wiązane w obrębie hydrofobowej części dwuwarstwy lipidowej. Następnie dzięki energii pochodzącej z hydrolizy ATP są transportowane z powrotem do wnętrza komórki. Taka zdolność transportowa białka może być zmniejszona przez:

- zmiany właściwości fazy lipidowej błony;
- zmiany właściwości środowiska lipidowego, w jakim zanurzone jest białko;
- zablokowanie miejsc wiążących leki (cząsteczkami chemiuczulaczy);
- oddziaływania cząsteczek chemiuczulaczy z białkiem transportującym (zmiana konformacji białka i zdolności wiązania leków) [22, 27].

Większość nowotworów okrężnicy i odbytnicy wykazuje oporność na leki przeciwnowotworowe zarówno w badaniach klinicznych, jak i eksperymentalnych. W ostatnio przeprowadzonym badaniu ujawniono istnienie kilka białek bezpośrednio powiązanych z opornością wielolekową nowotworów. Są to między innymi metalotioneiny (MT, *metalotionein*), S-transferazy glutationu (GST, *glutathione S-transferase*), P-gp, MRP, topoizomerazy II i inne. S-transferazy glutationu są enzymami detoksykującymi, które katalizują wiązanie glutationu z cytotoksycznymi czynnikami, jakimi są na przykład leki przeciwnowotworowe (doksorubicyna, cyklofosfamid i cisplatyna). Pośród czterech podklas S-transferaz (α , θ , μ , π), najbardziej dominującą w tkance i nowotworach okrężnicy jest GST-pi. Enzym ten jest wykorzystywany jako marker wczesnych stanów nowotworowych [31, 32]. Sutoh i wsp. wykazali, że ekspresja GST-pi i P-gp jest większa w komórkach raka okrężnicy niż w prawidłowej błonie śluzowej. Ponadto w 86 na 130 rozpatrywanych przypadków nieleczzonego raka okrężnicy występowała zwiększona ekspresja GST-pi, MT lub P-gp [31]. Nadekspresja GST-pi w odpowiedzi na tworzenie się komórek nowotworowych jest prawdopodobnie mechanizmem opornościowym, który umożliwia przeżycie komórek [33]. Ban i wsp. na podstawie swoich badań na liniach nowotworowych okrężnicy sugerują, że GST-pi powoduje oporność na doksorubicynę, cisplatynę, melfalan i etopozyd, ale nie na mitomycynę i FU [34, 35]. Mulder i wsp. podają, że na podstawie wysokiej ekspresji GST-pi u chorych na raka okrężnicy można przewidzieć krótszy czas życia [36]. Nomani i wsp. wykazali korelację między stężeniem

GST-pi mierzonym we krwi i w komórkach nowotworowych chorych na raka okrężnicy [37]. Guo i wsp., badając lokalizację GST-pi w raku okrężnicy, zaobserwowali znaczące zmiany ultrastrukturalne w jądrach komórkowych. Zmiany te były niezauważalne w komórkach prawidłowych. Ponadto transferaza S-glutationowa w komórkach raka okrężnicy lokalizowała się w cytoplazmie, mitochondriach, lizosomach i otoczce wokółjądrowej. Autorzy sugerują, że charakterystyczna jądrowa ekspresja GST-pi u chorych na raka okrężnicy może być wskaźnikiem nowotworów okrężnicy i odbytu [35]. Aliya i wsp. również potwierdzają, że wysokie stężenie GST-pi może wskazywać na stan nowotworowy. Zaobserwowali oni, że każdy narząd posiada indywidualny poziom ekspresji GST-pi, który jest kluczowym czynnikiem określającym wrażliwość komórek na szerokie spektrum leków [38].

Volm i wsp. pokazują istotną korelację między podniesionym stężeniem glikoproteiny P i S-transferazy glutationowej oraz obniżonym stężeniem topoizomerazy II a ekspresją białek c-fos, EGFR i c-neu. Onkoproteiny c-fos i c-jun tworzą czynnik transkrypcyjny AP-1. Czynnik ten aktywuje transkrypcję genów kodujących P-gp oraz GST-pi. Zatem aktywność c-fos może być czynnikiem łączącym jednoczesne działanie w komórce dwóch mechanizmów oporności opartej na MDR-1 i GST-pi [19, 39].

Lekooporność jest następstwem złożonych zjawisk molekularnych, które rozwinęły się i utrwały w komórkach nowotworowych w czasie ewolucji. Zjawisko to jest ciągle jedną z przyczyn niepowodzeń systemowego leczenia przeciwnowotworowego. Nieprawidłowa, podwyższona ekspresja białek transportowych jest czynnikiem związanym z opornością nowotworów na leki o działaniu cytotoksycznym [26, 27]. Spośród komórkowych białek transportowych najważniejszą funkcję pełni P-gp. Wzrost poziomu ekspresji tego białka uznaje się za niekorzystny czynnik rokowniczy. Kliniczne znaczenie pozostałych białek związanych z opornością wielolekową, takich jak MRP1, białko oporności raka piersi (BCRP, *breast cancer resistance protein*) i białko oporności raka płuc (LRP, *lung resistance-related protein*) jest przedmiotem intensywnych badań. W modelach doświadczalnych i próbach klinicznych stosuje się różne strategie ograniczenia ekspresji P-gp. Wyprowadzenie drugiej i trzeciej generacji modulatorów P-gp jest szansą na ograniczenie zjawiska lekooporności [28, 40].

Podsumowanie

W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości zachorowań na raka jelita grubego zarówno na świecie, jak i w Polsce. Gruczolakoraki jelita grubego są obec-

nie drugą przyczyną zgonów na nowotwory złośliwe. Komórki raka jelita grubego charakteryzują się dużą opornością lekową i immunologiczną [3, 8, 9, 12]. Komórki nowotworowe wywodzące się z narządów pełniących funkcje wydzielnicze i otruwające (nerki, nadnercza, jelito grube, wątroba), a także prawidłowe komórki tych narządów charakteryzują się występującą już *a priori* wielolekową opornością. Komórki gruczolakoraka jelita grubego charakteryzują się dużą opornością immunologiczną i opornością wielolekową, co znacznie utrudnia leczenie [41].

Poznanie mechanizmów zwalczania komórek nowotworowych oraz sposobów unikania przez komórki nowotworowe apoptozy jest podstawowym warunkiem powodzenia działań terapeutycznych [41, 42]. Zastosowanie skojarzonej terapii celowanej może być bardziej skuteczne niż tradycyjna chemioterapia. Ponadto biologiczna heterogenność guzów może wymagać złożonego leczenia, a więc połączenia leków cytotoksycznych ze szczepionkami, molekularnym leczeniem celowanym czy też dodatkowo zastosowaniem modulatorów oporności wielolekowej.

Piśmiennictwo

1. Harłodzińska-Szymrka A. Nowotwory jako choroba genów. *Post. Biochem.* 1995; 41: 7–15.
2. Markowitz S.D., Dawson D.M., Willis J., Willson J.K.V. Focus on colon cancer. *Cancer Cell* 2002; 1: 233–236.
3. Bartnik W. Chemioterapia raka jelita grubego. *Twój Magazyn Medyczny* 2004; 5: 3–7.
4. Nam M.J., Kee M.K., Kuick R., Hanash S.M. Identification of defensin alpha 6 as a potential biomarker in colon adenocarcinoma. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 8260–8265.
5. Murmyło M. Radioterapia w raku odbytnicy. *Post. Med.* 2007; 5: 148.
6. Pawlicki M. Rak okrężnicy. Diagnostyka, leczenie, kontrowersje. *α-medica*, Bielsko-Biała 2006.
7. Cassidy J. Capecitabine vs bolus 5-Fu/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): positive efficacy results of phase III trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 247: 3509.
8. Hemminki A., Mecklin J.-P., Jarvinen H., Aaltonen L.A., Joensuu H. Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy. *Gastroenterology* 2000; 119: 921–928.
9. Wojtukiewicz M.Z., Sierko E. Leczenie celowane u chorych na raka jelita grubego. *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3: 286–297.
10. Pappalardo G., Polettini E., Frattaroli F.M. Magnetic resonance colonography versus conventional colonoscopy for the detection of colonic endoluminal lesions. *Gastroenterology* 2000; 119: 300–304.
11. Zhang Y.L., Zhang Z.S., Wu B.P., Zhou D.Y. Early diagnosis for colorectal cancer in China. *World J. Gastroenterol.* 2002; 8: 21–25.
12. Ahlquist D.A., Skoletsky J.E., Boynton K.A. i wsp. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000; 119: 1219–1227.
13. Sharkey R.M., Goldenberg D.M. Targeted therapy of cancer: new prospects for antibodies and immunoconjugates. *C.A. Cancer J. Clin.* 2006; 56: 226–243.
14. Pasetto L.M., Bortolami A., Falci C., Sinigaglia G., Monfardini S. Recent progress in target therapy in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2006; 26: 3973–3981.
15. Valentini A.M., Pirrelli M., Caruso M.L. EGFR-targeted therapy in

- colorectal cancer: does immunohistochemistry deserve a role in predicting the response to cetuximab? *Curr. Opin. Mol. Therapy* 2008; 10: 124–131.
16. Koton-Czarnecka M. Rak jelita grubego: nowe terapie. *Puls Medycyny — Postępy w Medycynie* 2005; 14.
 17. Ząbek M. Nowoczesne leki onkologiczne. *Laboratorium* 2007; 10: 3840.
 18. Harrop R., Drury N., Shingler W. i wsp. Vaccination of colorectal cancer patients with modified Vaccinia Ankara encoding the tumor antigen 5T4 (TroVax) given alongside chemotherapy induces potent immune responses. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 4487–4494.
 19. Cieślak A., Szejnach J. Molekularne mechanizmy chemooporności w raku nerki. *Wsp. Okol.* 2005; 9: 123–128.
 20. Gottesman M.M., Fojo T., Bates S.E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 48–58.
 21. Dean M., Fojo T., Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. 2005; 5: 275–286.
 22. Michalak K., Hendrich A.B. Rola lipidów błony komórkowej w zjawisku oporności wielolekowej i jego modulacji. *Post. Biochem.* 2002; 48: 208–219.
 23. Kool M., van der Linden M., de Haas M. i wsp. MRP3, an organic anion transporter able to transport anti-cancer drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999; 96: 6914–6919.
 24. Özvegy-Laczka C., Cserepes J., Elkind N.B., Sarkadi B. Tyrosine kinase inhibitor resistance in cancer: role of ABC multidrug transporters. *Drug Resist. Updates* 2005; 8: 15–26.
 25. Zaremba M. Lekooporność w nowotworach wieku dziecięcego. Część I — Białka związane z lekoopornością. *Okol. Pol.* 2005; 8: 57–61.
 26. Scheffer G.L., Kool M., Heijn M. i wsp. Specific detection of multidrug resistance proteins MRP1, MRP2, MRP3, MRP5 and MDR3 P-glycoprotein with panel of monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 2000; 60: 5269–5277.
 27. Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J. Nat. Cancer Inst.* 2000; 92: 1295–1302.
 28. Johnstone R.W., Ruefli A.A., Tainton K.M., Smyth M.J. A role for P-glycoprotein in regulating cell death. *Leuk. Lymph.* 2000; 38: 1–11.
 29. Ambudkar S.V., Kimchi-Sarfaty C., Sauna Z.E., Gottesman M.M. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene* 2003; 22: 7468–7485.
 30. Bartosz G. Walka o przetrwanie. *Wiedza i Życie*, Warszawa 1997; 11.
 31. Sutoh I., Kohno H., Nakashima Y. i wsp. Concurrent expressions of metallothionein, glutathione S-transferase- π , and P-glycoprotein in colorectal cancers. *Dis. Colon. Rectum* 2000; 43: 221–232.
 32. L'Ecuyer T., Allebban Z., Thomas R., Vander Heide R. Glutathione S-transferase overexpression protects against anthracycline-induced H9C2 cell. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 286: 2057–2064.
 33. Townsend D.M., Tew K.D. The role of glutathione S-transferase in anticancer drug resistance. *Oncogene* 2003; 22: 7369–7375.
 34. Ban N., Takahashi Y., Takayama T. Transfection of glutathione S-transferase (GST)- π antisense complementary DNA increase the sensitivity of a colon cancer cell line to adriamycin, cisplatin, melphalan, and etoposide. *Cancer Res.* 1996; 47: 193–201.
 35. Guo W.J., Zhou G.D., Wu H.J., Liu Y.Q., Wu R.G., Zhang W.D. Ultrastructural localization of glutathione S-transferase-pi in human colorectal cancer cells. *World. J. Gastroenterol.* 2000; 6: 454–455.
 36. Mulder T.P., Verspaget H.W., Sier C.F. Glutathione S-transferase- π in colorectal tumours is predictive for overall survival. *Cancer Res.* 1995; 55: 2696–2702.
 37. Nomani H., Ghobadloo S.M., Yaghmaei B., Rezvanie N.A., Yaghmaei K., Glutathione S-transferases activity in patients with colorectal cancer. *Clin. Biochem.* 2005; 38: 621–624.
 38. Aliya S., Reddanna P., Thyagaraju K. Does glutathione S-transferase pi (GST-Pi) a marker protein for cancer? *Mol. Cell Biochem.* 2003; 253: 319–327.
 39. Volm M., Kästel M., Mattern J., Efferth T. Expression of resistance factors (P-glycoprotein, glutathione S-transferase-pi, and topoisomerase II) and their interrelationship to proto-oncogene products in renal cell carcinomas. *Cancer* 1993; 71: 3981–3987.
 40. Lenart K., Szyda A., Kielbasiński M., Duś D., Podolak-Dawidziak M. Kliniczne skutki oporności wielolekowej w nowotworach. *Onkol. Prakt. Klin.* 2005; 1: 18–26.
 41. Pająk B., Orzechowski A. Złożony charakter niewrażliwości immunologicznej ludzkiego raka jelita grubego na niektóre cytokiny (TNF- α , interferony) na przykładzie linii komórkowej COLO 205. Mechanizm niewrażliwości z uwzględnieniem białek sygnałowych. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2004; 58: 428–437.
 42. Saczko J., Kulbacka J., Chwiłkowska A. i wsp. The influence of photodynamic therapy on apoptosis in human melanoma cell line. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2005; 43: 129–132.