

# INNOWACYJNE STRATEGIE LECZENIA CHOROBY

POSTĘPY I WYZWANIA WSPÓŁCZESNEJ MEDYCyny



REDAKCJA: MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA, RAFAŁ MINIERSKI

ARCHAEGRAPH  
Wydawnictwo Naukowe

INNOWACYJNE STRATEGIE  
LECZENIA CHOROÓB  
POSTĘPY I WYZWANIA WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNY

REDAKCJA

MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA  
RAFAŁ MINIERSKI



# INNOWACYJNE STRATEGIE LECZENIA CHOROBY

POSTĘPY I WYZWANIA WSPÓŁCZESNEJ MEDYCZYNY



REDAKCJA: MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA, RAFAŁ MINIERSKI

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

KOMITET REDAKCYJNY:  
PRZEWODNICZĄCA: MGR MAŁGORZATA BUDNIK-MINIERSKA  
WICEPRZEWODNICZĄCY: MGR INŻ. RAFAŁ MINIERSKI

REDAKCJA TECHNICZNA:  
DAWID KOBYLAŃSKI

RECENZENCI:  
DR INŻ. RAFAŁ ŚPIEWAK  
DR JUSTYNA JASIAK

KOREKTA REDAKTORSKA, SKŁAD I PROJEKT OKŁADKI  
KAROL ŁUKOMIAK

© COPYRIGHT BY AUTHORS & ARCHAEGRAPH

ISBN: 978-83-67959-75-9

WERSJA ELEKTRONICZNA DOSTĘPNA NA STRONIE INTERNETOWEJ WYDAWCY:  
[www.archaeograph.pl](http://www.archaeograph.pl)

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

ŁÓDŹ, SIERPIEŃ 2024

# SPIS TREŚCI

PRZEDMOWA.....	7
POSTĘPY W IMMUNOTERAPII CZERNIAKA - PRZEGLĄD LITERATURY.....	9
GABRIELA GRYŁOWSKA	
ROLA NUTRACEUTYKÓW W PROFILAKTYCE I LECZENIU RAKA JELITA GRUBEGO.....	23
GABRIELA GRYŁOWSKA	
ZNACZENIE LECZENIA CELOWANEGO MOLEKULARNIE W PRZERZUTOWYM RAKU JELITA GRUBEGO ORAZ PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ.....	36
GABRIELA GRYŁOWSKA	
EVALI: AKTUALNY STAN WIEDZY, DIAGNOSTYKA I LECZENIE.....	51
MARCELINA WACŁAWSKA, NATALIA TYSZCZUK, HUBERT ROGALA, AGNIESZKA ZAŃKO, MONIKA WACŁAWSKA	
TIRZEPATYD: INNOWACYJNY AGONISTA RECEPTORA GIP/GLP-1 W TERAPII CUKRZYCY I REDUKCJI MASY CIAŁA.....	63
MARCELINA WACŁAWSKA, NATALIA TYSZCZUK, HUBERT ROGALA, AGNIESZKA ZAŃKO, MONIKA WACŁAWSKA	



## PRZEDMOWA

Niniejszym przedstawiamy Państwu monografię naukową zatytułowaną *Innowacyjne strategie leczenia chorób - postępy i wyzwania współczesnej medycyny*, w której znajdują Państwo pięć autorskich rozdziałów młodych adeptów nauki.

Pierwszą część monografii otwierają trzy rozdziały autorstwa Gabrieli Gryłowskiej. Celem pierwszego rozdziału monografii pt. *Postępy w immunoterapii czerniaka - przegląd literatury* stanowi omówienie najnowszych postępów w immunoterapii czerniaka, a także zwrócenie uwagi na obecnie prowadzone badania i perspektywy na potencjalne terapie w przyszłości. Celem drugiego artykułu pt. *Rola nutraceutyków w profilaktyce i leczeniu raka jelita grubego* jest przegląd, a także podsumowanie dostępnych badań naukowych w zakresie znaczenia substancji zawartych w produktach pochodzenia naturalnego w prewencji oraz leczeniu raka jelita grubego. Artykuł stanowi także próbę odpowiedzi na pytanie, czy związki te mogą mieć potencjalną rolę w kształtowaniu się przyszłych metod terapeutycznych w raku jelita grubego. Natomiast celem trzeciego artykułu pt. *Znaczenie leczenia celowanego molekularnie w przerzutowym raku jelita grubego oraz perspektywy na przyszłość* jest przegląd, a także podsumowanie dostępnych badań naukowych w zakresie obecnie stosowanych leków w terapii celowanej raka jelita grubego z przerzutami jak również najnowszych obiecujących metod terapeutycznych, przy jednoczesnym zwróceniu uwagi na wciąż istniejące przeszkody w uzyskaniu satysfakcjonujących wyników leczenia.

Następną część monografii otwierają dwa rozdziały autorstwa Marceliny Waćławskiej, Natalii Tyszczyk, Huberta Rogalskiego, Agnieszki Zańko oraz Moniki Waćławskiej. W pierwszym artykule pt. *EVALI: Aktualny stan wiedzy, diagnostyka i leczenie* omówiono zagadnienie EVALI, czyli "e-cigarette or vaping product use-associated lung injury". Jest to stosunkowo niedawno wprowadzony termin medyczny, który to określa uszkodzenie układu oddechowego związane z używaniem e-papierosów czy produktów do inhalacji. W drugim artykule



pt. *Tirzepatyd: Innowacyjny agonista receptora GIP/GLP-1 w terapii cukrzycy i redukcji masy ciała* dokonano analizy mechanizmu działania tirzepatydu, a także wyników badań klinicznych i potencjalne korzyści oraz ryzyka związane z jego stosowaniem w terapii cukrzycy typu 2. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie aktualnych osiągnięć w tej dziedzinie jak również określenie miejsca tirzepatydu w nowoczesnych strategiach leczenia cukrzycy typu 2.

W imieniu Komitetu Redakcyjnego niniejszej monografii pragniemy podziękować wszystkim osobom zaangażowanym w proces jego wydania, w tym m.in. wydawnictwu, recenzentom oraz autorom.

Redakcja Naukowa:

*Mgr Małgorzata Budnik-Minierska*

*Mgr Inż. Rafał Miniński*

# POSTĘPY W IMMUNOTERAPII CZERNIAKA - PRZEGLĄD LITERATURY

**Streszczenie:** Czerniak jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych i stanowi najbardziej agresywną postać nowotworu skóry. W ciągu ostatnich lat opracowano metody immunoterapii, które doprowadziły do zdecydowanej poprawy wyników leczenia zaawansowanego czerniaka wysokiego ryzyka. Wprowadzenie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) wpłynęło na wzrost mediany przeżycia z około 6 miesięcy do prawie 6 lat u pacjentów z zaawansowaną, nieoperacyjną chorobą w IV stopniu zaawansowania. Przeciwciała monoklonalne anty-PD-1, anty-CTLA-4 oraz anty-LAG-3 umożliwiły wzmocnienie odpowiedzi układu immunologicznego pacjentów, zwiększając rozpoznawanie i niszczenie komórek czerniaka. Obiecujących wyników leczenia tego nowotworu dostarczyły również badania nad agonistami TLR9, wirusami onkolitycznymi, terapią limfocytami naciekającymi guz oraz przeszczepem mikrobioty kałowej. Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury oraz omówienie najnowszych postępów w immunoterapii czerniaka, a także zwrócenie uwagi na obecnie prowadzone badania oraz perspektywy na potencjalne terapie w przyszłości.

**Słowa kluczowe:** czerniak, immunoterapia, leczenie, ICI

## WPROWADZENIE

Czerniak jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u obu płci i stanowi najbardziej agresywną postać nowotworu skóry. Powstaje on w wyniku złośliwej transformacji melanocytów i może rozwijać się również w lokalizacjach pozaskórnych, jak np. w przewodzie pokarmowym czy mózgu. Do znanych czynników ryzyka rozwoju czerniaka zalicza się dodatni wywiad rodzinny, cechy osobiste, takie jak m.in. niebieskie oczy, jasne lub rude włosy oraz blada cera, wysoka ekspozycja na promieniowanie UVB i UVA w ciągu życia, zespół

znamion atypowych, korzystanie z solarium, a także niższy status społeczno-ekonomiczny. Choroba we wczesnych stadiach może być skutecznie leczona samą operacją. Wskaźnik względnego 5-letniego przeżycia u pacjentów z czerniakiem w stopniu 0 lub in situ szacuje się na 97% (Davis, Shalin i Tackett 2019, s. 1366-1379; Heistein i Acharya 2023). Dawniej, pomimo stosowania szerokiej gamy leków cytotoksycznych oraz ich kombinacji, wyniki leczenia zaawansowanego czerniaka były niezadowolające. W ciągu ostatnich lat jednak opracowano nowe metody immunoterapii, które doprowadziły do zdecydowanej poprawy wyników leczenia zaawansowanego czerniaka wysokiego ryzyka. Mediana przeżycia poprawiła się z około 6 miesięcy do prawie 6 lat u pacjentów z zaawansowaną, nieoperacyjną chorobą w IV stopniu zaawansowania. Do tak znacznej poprawy tego wskaźnika przyczyniło się wprowadzenie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury i omówienie najnowszych postępów w immunoterapii czerniaka, a także zwrócenie uwagi na obecnie prowadzone badania oraz potencjalne terapie w przyszłości (Knight, Karapetyan i Kirkwood 2023, s. 1106).

## ANTY-CTLA4

Ipilimumab jest lekiem, który w 2011 roku otrzymał zgodę FDA do leczenia czerniaka nieoperacyjnego lub z przerzutami. Jest to przeciwciało monoklonalne blokujące antygen - 4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4), czyli główny negatywny regulator przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem limfocytów T, który wpływa na intensywność oraz czas trwania odpowiedzi immunologicznej. Ipilimumab blokuje wiązanie się obecnych na komórkach APC białek CD80 i CD86 z CTLA-4 na limfocytach T. Dzięki temu możliwa jest aktywacja, proliferacja oraz wzmocnienie odporności limfocytów T, a to z kolei przyczynia się do uzyskania lepszej odpowiedzi układu odpornościowego pacjenta (Saad i Kasi 2022). Przeprowadzono badanie, w którym mediana całkowitego przeżycia pacjentów przyjmujących ipilimumab, zarówno sam, jak i w skojarzeniu ze szczepionką peptydową zawierającą glikoproteinę 100 (gp100), była wyższa niż w przypadku pacjentów otrzymujących wyłącznie szczepionkę gp100. Wynosiła ona odpowiednio 10,1 miesiąca w przypadku samego ipilimumabu, 10 miesięcy przy terapii skojarzonej oraz 6,4 miesiąca w sytuacji pacjentów otrzymujących samą gp100. U 10 do 15% pacjentów leczonych ipilimumabem i u 3% pacjentów leczonych samym gp100 wystąpiły zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 3. lub 4., jednak większość

z tych działań była odwracalna przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia (Hodi i in. 2010, s. 711-723). Wykazano, że ipilimumab w skojarzeniu z dakarbazyną z placebo poprawiał przeżycie całkowite u pacjentów z wcześniej nieleczonym czerniakiem złośliwym z przerzutami. Całkowity czas przeżycia wynosił 11,2 miesiąca w przypadku ipilimumabu w skojarzeniu z dakarbazyną w porównaniu do 9,1 miesiąca dla dakarbazyny i placebo, przy czym zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły odpowiednio u 56,3% oraz 27,5% leczonych (Robert i in. 2011, s. 2517-2526). Przeprowadzone zostało badanie, w którym porównano skuteczność skojarzonej terapii anty-CTLA4 oraz anty-PD1 z monoterapią anty PD-1 wśród pacjentów z przerzutowym czerniakiem. Zdaniem badaczy skojarzona blokada CTLA-4 i PD-1 była najbardziej korzystna dla pacjentów z przerzutami do wielu narządów. Monoterapia anty-PD-1 z kolei była lepszym wyborem w przypadku pacjentów z przerzutami do nielicznych narządów. Autorzy zwracają uwagę na potrzebę zróżnicowanego podejścia do leczenia pacjentów z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania (Klein-Brill i in. 2024, s. 1-7). Tremelimumab, inne przeciwciało monoklonalne blokujące CTLA-4, nie wykazało istotnej przewagi w zakresie przeżycia w porównaniu z chemioterapią w postaci temozolomidu lub dakarbazyny jako leczenie pierwszego rzutu chorych na czerniaka z przerzutami (Ribas i in. 2013, s. 616-622).

## ANTY-PD-1

Białko programowanej śmierci komórkowej 1 (PD-1) odgrywa istotną rolę w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej, promowaniu samo-tolerancji, a także w aktywowaniu apoptozy limfocytów T specyficznych dla antygenów oraz hamowaniu apoptozy limfocytów T regulatorowych. PD-L1 jest ligandem, który może łączyć się z receptorem PD-1 i wpływać na hamowanie odpowiedzi immunologicznej. W ten sposób komórki nowotworowe, które posiadają na swojej powierzchni ligand PD-L1, mogą przyłączyć się do receptora PD-1 na limfocytach T, a skutkiem tego hamować ich funkcje obronne. Przeciwciała monoklonalne blokujące PD-1 zapobiegają łączeniu się ligandu z receptorem. Dzięki temu z powrotem umożliwiają one aktywność przeciwnowotworową limfocytów T. Do leków z grupy przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 zaliczają się niwolumab i pembrolizumab. Są one zarejestrowane do leczenia wielu rodzajów nowotworów (Han, Liu i Li 2020, s. 727-742; Paszkiewicz-Kozik i Walewski 2022, s. 324-332). Przeprowadzono badanie z udziałem pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, wśród których wystąpiła progresja podczas leczenia ipilimumabem.

Dostarczyło ono informacji, że pembrolizumab zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu ze standardową chemioterapią. Obiektywną odpowiedź na leczenie pembrolizumabem uzyskano wśród pięciokrotnie większej liczby pacjentów niż u pacjentów otrzymujących chemioterapię, a ponadto częstość zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. związanych z tą terapią była niższa wśród grupy otrzymującej przeciwciała monoklonalne (Ribas i in. 2015, s. 908-918). Wykazano, że przyjmowanie pembrolizumabu w formie terapii adjuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB, IIC oraz III przez okres do 1 roku wiązało się ze znacznie niższym ryzykiem nawrotu choroby oraz zgonu w porównaniu z placebo (Eggermont i in. 2018, s. 1789-1801; Luke i in. 2022, s. 1718-1729). Zaobserwowano, że przyjmowanie pembrolizumabu zarówno przed, jak i po operacji przez pacjentów z resekcyjnym czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania wiązało się z istotnie dłuższym przeżyciem wolnym od zdarzeń niż w przypadku pacjentów, którzy przyjmowali ten lek jedynie w formie terapii adjuwantowej (Patel i in. 2023, s. 813-823). Zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatynibem w leczeniu neoadjuwantowym pacjentów z resekcyjnym czerniakiem w III stopniu zaawansowania wiązało się z rocznym przeżyciem wolnym od zdarzeń (nawrotu lub progresji) na poziomie 80% oraz z co najmniej częścią odpowiedzią patologiczną u 75% badanych. Pełną odpowiedź patologiczną zaobserwowano u 40% pacjentów (Long i in. 2022, s. 906-907). Niwolumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem IgG4 anty PD-1, którego działanie zbadano podając go pacjentom z czerniakiem, u których wystąpiła progresja po zastosowaniu ipilimumabu i inhibitorów BRAF. Lek ten umożliwił uzyskanie obiektywnej odpowiedzi wśród większego odsetka pacjentów w porównaniu z alternatywnymi schematami chemioterapii, a ponadto częstość skutków toksycznych w jego przypadku była mniejsza (Weber i in. 2015, s. 375-384). W badaniu z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym czerniakiem niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz sam niwolumab powodował dłuższe przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite w porównaniu z ipilimumabem zastosowanym w monoterapii. W grupie pacjentów przyjmujących obydwa te leki w skojarzeniu całkowite przeżycie po 5 latach wyniosło 52%, w przypadku samego niwolumabu 44%, zaś w grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii wartość ta wynosiła 26% (Larkin i in. 2019, s. 1535-1546). Niwolumab stosowany w formie leczenia uzupełniającego u pacjentów po resekcji czerniaka, obarczonych wysokim ryzykiem nawrotu, cechował się długoterminową poprawą pod względem przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) oraz czasu przeżycia wolnego od przerzutów (DMFS) niż ipilimumab. Wskaźniki czasu przeżycia

całkowitego (OS) przy zastosowaniu tej terapii były wysokie (Larkin i in. 2023, s. 3352-3361).

## AGONIŚCI TLR9

Receptor TLR9 jest receptorem zlokalizowanym głównie wewnątrzkomórkowo w komórkach dendrytycznych, makrofagach, komórkach NK i innych komórkach prezentujących antygen (APC). Agoniści TLR9 indukują procesy zapalne, skutkiem czego następuje zwiększony wychwyty i zabijanie mikroorganizmów oraz komórek nowotworowych, a także pobudzanie adaptacyjnych odpowiedzi immunologicznych. Przeprowadzone zostały badania kliniczne oceniające efektywność agonistów TLR9 w leczeniu zaawansowanych guzów litych. Wykazano brak znaczącej skuteczności stosowania ich w monoterapii, zwłaszcza gdy leki te podawano dożylnie. Skojarzenie agonistów TLR9 z inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (INI) przyniosło jednak interesujące rezultaty. W małych, nierandomizowanych badaniach fazy II zarówno tilsotolimod, SD-101 jak i CMP-001 wykazały skuteczność w leczeniu czerniaka z nawrotem/opornością na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1. Agoniści TLR9 cechowały się dobrą tolerancją w monoterapii, a ich głównymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz objawy grypopodobne. Nie wykazano ich wpływu na zwiększenie toksyczności badanych środków stosowanych wraz z nimi w ramach terapii skojarzonej (Karapetyan, Luke i Davar 2020, s. 10039-10061).

## T-VEC

Talimogen laherparepvec (T-VEC) jest genetycznie zmodyfikowanym wirusem opryszczki pospolitej, który stanowi pierwszy wirus onkolityczny zatwierdzony przez FDA do leczenia czerniaka. Wykazano, że zastosowanie go w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi formami immunoterapii, jak np. inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI), przyniosło obiecujące efekty lecznicze w terapii zaawansowanego czerniaka. Zastosowanie T-VEC wśród pacjentów z nieoperowanym czerniakiem w stadium od IIIB do IV cechowało się znacząco wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (ORR), odsetkiem trwałej odpowiedzi na leczenie (DRR) oraz odpowiedzią całkowitą (CR) w porównaniu z GM-CSF. Profile toksyczności związane z leczeniem były tolerowane. Większość badań jednak opierała się na iniekcji doguzowej T-VEC,

która mimo iż może skutecznie prowadzić do eradykacji nowotworów miejscowych, to uzyskanie podobnej efektywności w przypadku guzów odległych i przerzutowych może być problematyczne. Konieczne są zatem dalsze badania skupiające się na zastosowaniu ogólnoustrojowej drogi podawania wirusów onkologicznych (Zhang i in. 2023, s. 1098).

## TERAPIA ADOPTYWNA

Terapia limfocytami naciekającymi guz (TIL) jest jednym z rodzajów adoptywnej terapii komórkowej (ACT), która stanowi innowacyjne podejście w leczeniu raka. Metoda ta polega na izolacji limfocytów z tkanki nowotworowej, namnażaniu ich populacji, a następnie ponownym wprowadzeniu ich do organizmu pacjenta w celu rozpoznawania i atakowania komórek nowotworowych. Terapia ta została niedawno zatwierdzona przez FDA w leczeniu pacjentów z czerniakiem z przerzutami w Stanach Zjednoczonych (Haanen i in. 2024). W leczeniu pacjentów z czerniakiem z przerzutami, u których poprzednie terapie zawiodły, wskaźnik odpowiedzi w przypadku terapii TIL wynosił ponad 50%, podczas gdy wskaźnik trwałej całkowitej odpowiedzi wynosił 20%. Były to znacząco lepsze wyniki niż przy zastosowaniu ipilimumabu oraz standardowej chemioterapii. Ipilimumab zapewniał długoterminową kontrolę choroby u około 20% pacjentów, podczas gdy całkowita odpowiedź była rzadko osiągnięta. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na skutek standardowej chemioterapii wynosił mniej niż 20%, a całkowita remisja była rzadka (Lee i Margolin 2012, s. 468-474). Badania kliniczne nad terapią TIL do chwili obecnej przyniosły obiecujące wyniki, jednak pod względem jej wad, które wymagają pogłębionej uwagi, należy wymienić znaczną toksyczność autoimmunologiczną, a także konieczność kondycjonowania wstępnego limfodeplecji (Das i in. 2023, s. 103404-103404).

## PRZESZCZEP MIKROBIOTY KAŁOWEJ

Mikrobiom jelitowy jest uważany za istotny modulator odporności wrodzonej i nabytej. W układzie odpornościowym błony śluzowej obecnych jest aż około 70-80% komórek immunologicznie czynnych. Większość z nich zaś znajduje się w obrębie przewodu pokarmowego (Holmgren i in. 1992, s. 157-179; Russo i in. 2016, s. 594-605). Przeszczep mikrobioty kałowej wykonuje się w celu przywrócenia równowagi flory bakteryjnej i polega na przeniesieniu mikroflory kałowej od zdrowego dawcy do jelita pacjenta. Mechanizm FMT w nasilaniu

przeciwnowotworowego działania blokerów punktów kontrolnych układu odpornościowego nie został jeszcze w pełni wyjaśniony (Xu i in. 2022, s. 949490). Mimo to, wyniki dotychczasowych badań dotyczących zastosowania FMT w leczeniu zaawansowanego czerniaka opornego na immunoterapię są obiecujące. Zdaniem naukowców wzrost bogactwa i różnorodności mikrobioty wywołany FMT może mieć korzystny efekt na wspomaganie odpowiedzi na terapię anty-PD-1 (Vongsavath i in. 2024, s. 499). Przeprowadzono wielośrodkowe badanie z udziałem 20 wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Miało ono na celu sprawdzenie skuteczności połączenia FMT od zdrowego dawcy z inhibitorami PD-1, niwolumabem lub pembrolizumabem. W jego wyniku wskaźnik obiektywnych odpowiedzi był na poziomie 65%, przy czym odpowiedzi pełne stanowiły 20%. Badanie to wykazało bezpieczeństwo FMT od zdrowych dawców w leczeniu pierwszego rzutu czerniaka (Routy i in. 2023, s. 2121-2132).

### GEN 3. AKTYWACJI LIMFOCYTÓW (LAG-3)

Gen 3. aktywacji limfocytów (LAG-3) jest homologiem cząsteczki CD4, który ulega ekspresji na aktywowanych limfocytach T CD4+ i CD8+ i wiąże się z MHC II ze znacznie większym powinowactwem niż CD4, czego efektem jest negatywna regulacja proliferacji i funkcji limfocytów T. Do grupy przeciwciał anty-LAG-3 możemy zaliczyć relatlimab i fianlimab. Istnieją badania potwierdzające większą skuteczność hamowania PD-1-LAG-3 niż stosowania przeciwciał anty-PD-1 w monoterapii. Dzięki temu terapia skojarzona niwolumabem i relatlimabem została włączona do wytycznych leczenia czerniaka w zaawansowanym stadium. W celu określenia najlepszego wyboru terapii pierwszego rzutu, istotne jest przeprowadzenie badań, które porównają różnice w skuteczności pomiędzy skojarzeniem niwolumabu i relatlimabu a niwolumabu i ipilimumabu (Knight, Karapetyan i Kirkwood 2023, s. 1106; Terlecka, Rutkowski i Sobczuk 2024). Terapia skojarzona niwolumabem i relatlimabem związana była z medianą czasu przeżycia wolnego od progresji o wartości 10,1 miesiąca, zaś w przypadku leczenia niwolumabem w monoterapii wynosiła ona 4,6 miesiąca. Przeżycie wolne od progresji po 12 miesiącach wyniosło 47,7% w grupie osób otrzymujących relatlimab i niwolumab, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących niwolumab w monoterapii 36,0%. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. związane z leczeniem były częstsze w przypadku terapii skojarzonej -



wystąpiły u 18,9% osób przyjmujących oba leki, w porównaniu do 9,7% pacjentów leczonych niwolumabem (Tawbi i in. 2022, s. 24-34).

## PODSUMOWANIE

Opracowanie i wprowadzenie nowych metod immunoterapii przyczyniło się do znaczącej poprawy wyników leczenia pacjentów z czerniakiem złośliwym w ciągu ostatnich lat. Zatwierdzenie leczenia zaawansowanego czerniaka za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1, anty-CTLA-4 oraz anty-LAG-3 umożliwiło wzmocnienie odpowiedzi układu immunologicznego pacjentów, a dzięki temu ułatwiło rozpoznawanie i niszczenie komórek nowotworowych czerniaka. Najlepszą medianę całkowitego przeżycia, która przekraczała 70 miesięcy, osiągnięto dzięki zastosowaniu ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem. Mimo to, wprowadzenie nowych leków, takich jak należący do grupy przeciwciał anty-LAG-3 relatlimab, utrudniło decyzje dotyczące terapii pierwszego rzutu (Boutros i in. 2024, s. 104276). W związku z tym, niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań, które porównają różnice w skuteczności pomiędzy skojarzeniem niwolumabu i relatlimabu a niwolumabu i ipilimumabu. Wciąż prowadzone są badania skupiające się na opracowaniu metod, które umożliwią przewyższenie oporności terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych wśród określonych grup pacjentów. Leki z grupy agonistów TLR9 wykazały skuteczność w leczeniu czerniaka nawrotowego lub opornego na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1. Obiecujących wyników dostarczyły również dotychczasowe badania dotyczące przeszczepu mikrobioty kałowej w leczeniu zaawansowanego czerniaka opornego na immunoterapię. W opornej postaci choroby pozytywnych danych dostarczyły również badania nad terapią limfocytami naciekającymi guz (TIL), która została zatwierdzona przez FDA w leczeniu pacjentów z czerniakiem z przerzutami w USA. Prowadzenie badań, które umożliwią poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych oraz stworzą możliwość większej personalizacji leczenia pacjentów jest istotnym kierunkiem prowadzącym do poprawy rokowania pacjentów z czerniakiem.

**BIBLIOGRAFIA**

- Boutros A., Croce E., Ferrari M., Gili R., Massaro G., Marconcini R., Arecco L., Tanda E.T., Spagnolo F.  
 2024 The treatment of advanced melanoma: Current approaches and new challenges., *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 96.
- Das A., Ghose A., Naicker K., Sanchez E., Chargari C., Rassy E., Boussios S.  
 2023 Advances in adoptive T-cell therapy for metastatic melanoma., *Current Research in Translational Medicine*, 71(3).
- Davis L.E., Shalin S.C., Tackett A.J.  
 2019 Current state of melanoma diagnosis and treatment., *Cancer Biology & Therapy*, 20(11).
- Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M., Long G.V., Atkinson V., Dalle S., Haydon A., Lichinitser M., Khattak A., Carlino M.S., Sandhu S., Larkin J., Puig S., Ascierto P.A., Rutkowski P., Schadendorf D., Koornstra R., Hernandez-Aya L., Maio M., van den Eertwegh A.J.M.  
 2018 Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma., *New England Journal of Medicine*, 378(19).
- Han Y., Liu D., Li L.  
 2020 PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *American Journal of Cancer Research*, 10(3).
- 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.M., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C.  
 2010 Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma., *New England Journal of Medicine*, 363(8).
- Holmgren J., Czerkinsky C., Lycke N., Svennerholm A.-M.  
 1992 Mucosal Immunity: Implications for Vaccine Development., *Immunobiology*, 184(2-3).
- Karapetyan L., Luke J.J., Davar D.  
 2020 Toll-Like Receptor 9 Agonists in Cancer., *OncoTargets and Therapy*, Volume 13.

- Klein-Brill A., Amar-Farkash S., Rosenberg-Katz K., Brenner R., Becker J.C., Aran D.  
2024 Comparative efficacy of combined CTLA-4 and PD-1 blockade vs. PD-1 monotherapy in metastatic melanoma: a real-world study., *BJC Reports*, 2(1).
- Knight A., Karapetyan L., Kirkwood J.M.  
2023 Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions., *Cancers*, 15(4).
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.-J., Rutkowski P., Lao C.D., Cowey C.L., Schadendorf D., Wagstaff J., Dummer R., Ferrucci P.F., Smylie M., Hogg D., Hill A., Márquez-Rodas I., Haanen J., Guidoboni M., Maio M., Schöffski P., Carlino M.S.  
2019 Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma., *New England Journal of Medicine*, 381(16).
- Larkin J., Del Vecchio M., Mandalá M., Gogas H., Arance Fernandez A.M., Dalle S., Cowey C.L., Schenker M., Grob J.-J., Chiarion-Sileni V., Marquez-Rodas I., Butler M.O., Di Giacomo A.M., Middleton M.R., Lutzky J., de la Cruz-Merino L., Arenberger P., Atkinson V., Hill A.G., Fecher L.A.  
2023 Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results from CheckMate 238., *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 29(17).
- Lee S., Margolin K.  
2012 Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Melanoma. *Current Oncology Reports*, 14(5).
- Long G.V., Spillane A.J., Pennington T.E., Shannon K.F., Stretch J., Gonzalez M., Saw R.P.M., Lo S.N., R.A. Scolyer, Menzies A.M.  
2022 793P NeoPeLe: A phase II trial of neoadjuvant (NAT) pembrolizumab (Pembro) combined with lenvatinib (Lenva) in resectable stage III melanoma., *Annals of Oncology*, 33.
- Luke J.J., Rutkowski P., Queirolo P., Del Vecchio M., Mackiewicz J., Chiarion-Sileni V., de la Cruz Merino L., Khattak M.A., Schadendorf D., Long G.V., Ascierto P.A., Mandala M., De Galitiis F., Haydon A., Dummer R., Grob J.-J., Robert C., Carlino M.S., Mohr P., Poklepovic A.

- 2022 Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial., *The Lancet*, 399(10336).
- Paszkiwicz-Kozik E., Walewski J.
- 2022 Przeciwciała anty-PD-1 w leczeniu chorych na chłoniaki. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja*, 8(5).
- Patel S.P., Othus M., Chen Y., Wright G.P., Yost K.J., Hynstrom J.R., Hu-Lieskovan S., Lao C.D., Fecher L.A., Truong T.-G., Eisenstein J.L., Chandra S., Sosman J.A., Kendra K.L., Wu R.C., Devoe C.E., Deutsch G.B., Hegde A., Khalil M., Mangla A.
- 2023 Neoadjuvant–Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma., *New England Journal of Medicine*, 388(9).
- Ribas A., Kefford R., Marshall M.A., Punt C.J.A., Haanen J.B., Marmol M., Garbe C., Gogas H., Schachter J., Linette G., Lorigan P., Kendra K.L., Maio M., Trefzer U., Smylie M., McArthur G.A., Dreno B., Nathan P.D., Mackiewicz J., Kirkwood J.M.
- 2013 Phase III Randomized Clinical Trial Comparing Tremelimumab With Standard-of-Care Chemotherapy in Patients With Advanced Melanoma., *Journal of Clinical Oncology*, 31(5).
- Ribas A., Puzanov I., Dummer R., Schadendorf D., Hamid O., Robert C., Hodi F.S., Schachter J., Pavlick A.C., Lewis K.D., Cranmer L.D., Blank C.U., O’Day S.J., Ascierto P.A., Salama A.K.S., Margolin K.A., Loquai C., Eigentler T.K., Gangadhar T.C., Carlino M.S.
- 2015 Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial., *The Lancet Oncology*, 16(8).
- Robert C., Thomas L., Bondarenko I., O’Day S., Weber J., Garbe C., Lebbe C., Baurain J.-F., Testori A., Grob J.-J., Davidson N., Richards J., Maio M., Hauschild A., Miller W.H., Gascon P., Lotem M., Harmankaya K., Ibrahim R., Francis S.
- 2011 Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma., *New England Journal of Medicine*, 364(26).

- Routy B., Lenehan J.G., Miller W.H., Jamal R., Messaoudene M., Daisley B.A., Hes C., Al K.F., Martinez-Gili L., Punčochář M., Ernst S., Logan D., Belanger K., Esfahani K., Richard C., Ninkov M., Piccinno G., Armanini F., Pinto F., Krishnamoorthy M.
- 2023 Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial. *Nature Medicine*, 29(8).
- Russo E., Taddei A., Ringressi M.N., Ricci F., Amedei A.
- 2016 The interplay between the microbiome and the adaptive immune response in cancer development., *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9(4).
- Tawbi H.A., Schadendorf D., Lipson E.J., Ascierto P.A., Matamala L., Castillo Gutiérrez E., Rutkowski P., Gogas H.J., Lao C.D., De Menezes J.J., Dalle S., Arance A., Grob J.-J., Srivastava S., Abaskharoun M., Hamilton M., Keidel S., Simonsen K.L., Sobieski A.M., Li B.
- 2022 Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma., *New England Journal of Medicine*, 386(1).
- Vongsavath T., Rahmani R., Min Tun K., Manne V.
- 2024 The Use of Fecal Microbiota Transplant in Overcoming and Modulating Resistance to Anti-PD-1 Therapy in Patients with Skin Cancer. *Cancers*, 16(3).
- Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D., Hodi F.S., Gutzmer R., Neyns B., Hoeller C., Khushalani N.I., Miller W.H., Lao C.D., Linette G.P., Thomas L., Lorigan P., Grossmann K.F., Hassel J.C., Maio M., Sznol M., Ascierto P.A., Mohr P., Chmielowski B.
- 2015 Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial., *The Lancet Oncology*, 16(4).
- Xu H., Cao C., Ren Y., Weng S., Liu L., Guo C., Wang L., Han X., Ren J., Liu Z.
- 2022 Antitumor effects of fecal microbiota transplantation: Implications for microbiome modulation in cancer treatment., *Frontiers in Immunology*, 13.

Zhang T., Jou T.H.-T., Hsin J., Wang Z., Huang K., Ye J., Yin H., Xing Y.  
2023 Talimogene Laherparepvec (T-VEC): A Review of the Recent Advances  
in Cancer Therapy. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3).

### **Wykaz stron internetowych**

Heistein J.B., Acharya U.

2023 Cancer, Malignant Melanoma., PubMed.; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/>, [dostęp: 30.07.2024].

Saad P., Kasi A.

2022 Ipilimumab., PubMed.; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557795/>, [dostęp: 30.07.2024].

Haanen J., Los C., Phan G.Q., Warner A.B.

2024 Adoptive Cell Therapy for Solid Tumors: Current Status in Melanoma  
and Next-Generation Therapies., *American Society of Clinical  
Oncology Educational Book*, 44(3); [https://ascopubs.org/doi/10.1200/  
EDBK\\_431608](https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_431608), [dostęp: 30.07.2024].

Terlecka A.M., Rutkowski P., Sobczuk P.

2024 LAG-3 as a therapeutic target in melanoma., *Oncology in Clinical  
Practice*; [https://journals.viamedica.pl/oncology\\_in\\_clinical\\_practice/  
article/view/99115](https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/99115), [dostęp: 30.07.2024].

## ADVANCES IN MELANOMA IMMUNOTHERAPY - LITERATURE REVIEW

**Summary:** Melanoma is one of the most common malignant tumors and is the most aggressive form of skin cancer. In recent years, immunotherapy methods have been developed, which have led to a significant improvement in the results of treatment of advanced, high-risk melanoma. The introduction of immune checkpoint inhibitors (ICI) increased the median survival from approximately 6 months to almost 6 years in patients with advanced, inoperable stage IV disease. Anti-PD-1, anti-CTLA-4 and anti-LAG-3 monoclonal antibodies allowed the patients' immune system response to be enhanced, increasing the recognition and destruction of melanoma cells. Promising results in the treatment of this cancer have also been provided by research on TLR9 agonists, oncolytic viruses, therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and fecal microbiota transplantation. The aim of this paper is to review the literature and discuss the latest advances in melanoma immunotherapy, as well as to draw attention to current research and prospects for potential future therapies.

**Keywords:** melanoma, immunotherapy, treatment, ICI

# ROLA NUTRACEUTYKÓW W PROFILAKTYCE I LECZENIU RAKA JELITA GRUBEGO

**Streszczenie:** Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie. Zgodnie z badaniami, do jego rozwoju przyczynić się mogą brak aktywności fizycznej, otyłość, siedzący tryb życia oraz niektóre elementy diety, takie jak czerwone lub przetworzone mięso, a także używki jak alkohol i palenie papierosów. Metabolity pochodzące z diety mogą wykazywać nie tylko działanie prokarcynogenne, ale także ochronne. Wykazano pozytywną korelację między regularnym spożyciem substancji zawartych w owocach, warzywach i ziołach leczniczych a zapobieganiem rozwojowi raka jelita grubego. W badaniach in vivo wiele z tych związków charakteryzowało się zdolnością do indukcji apoptozy oraz hamowania wzrostu komórek raka jelita grubego, a także możliwą korzyścią z przyjmowania ich w ramach terapii skojarzonej ze znanymi środkami przeciwnowotworowymi. Celem niniejszej pracy jest przegląd oraz podsumowanie dostępnych badań naukowych dotyczących znaczenia substancji zawartych w produktach pochodzenia naturalnego w prewencji i leczeniu raka jelita grubego, a także próba odpowiedzi na pytanie, czy związki te mogą mieć potencjalną rolę w kształtowaniu się przyszłych metod terapeutycznych w raku jelita grubego.

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, nutraceutyki, leczenie, profilaktyka

## WPROWADZENIE

Rak jelita grubego jest nowotworem złośliwym, który stanowi drugą najczęstszą przyczynę zgonów związanych z nowotworami na świecie. Jest to choroba wieloczynnikowa, której ryzyko rozwoju wzrasta wraz z wiekiem. Ze względu na częsty brak typowych objawów klinicznych w początkowym stadium, wczesne rozpoznanie tego nowotworu jest utrudnione. W przypadku raka jelita grubego



zdiagnozowanego we wczesnym stadium, wskaźnik pięcioletniego przeżycia wynosi 90 procent. Jeżeli rak został zdiagnozowany później, wskaźnik ten wynosi już tylko 13 procent. Do najważniejszych metod leczenia raka jelita grubego zaliczają się chirurgia, chemioterapia, radioterapia, terapia celowana molekularnie, a także immunoterapia. Zapadalność i umieralność na CRC znacznie różni się w zależności od lokalizacji. Kraje rozwinięte są najbardziej narażone na raka jelita grubego. Szacuje się, że około 10% przypadków raka jelita grubego (CRC) jest efektem mutacji w linii germinalnej, a z kolei większość jest następstwem zdarzenia inicjującego, które wystąpiło kilkadziesiąt lat przed diagnozą. Według dostępnych badań, metabolity pochodzące z diety mogą wykazywać działanie ochronne lub prokarcynogenne. Brak aktywności fizycznej, otyłość, siedzący tryb życia oraz niektóre elementy diety, takie jak czerwone lub przetworzone mięso, alkohol i palenie papierosów, mogą przyczyniać się do rozwoju raka jelita grubego. Nadmierne spożycie alkoholu zwiększa ryzyko CRC i pozostaje w zależności od diety, zwłaszcza kwasu foliowego, a także mikrobiomu oraz polimorfizmów genetycznych w szlakach metabolicznych kwasu foliowego i alkoholu. Zdrowe nawyki związane ze stylem życia z kolei wykazują odwrotną, korzystną zależność w prewencji raka jelita grubego. Wykazano, że czynniki społeczne, takie jak edukacja, dochody i wydatki rządowe na zdrowie, również mają głęboki wpływ na rozwój tego raka (Ratray i in. 2017, s. 114-125; Murphy i in. 2019, s. 2-9; Sawicki i in. 2021, s. 2025; Duan i in. 2022). Celem niniejszej pracy jest przegląd oraz podsumowanie dostępnych badań naukowych dotyczących znaczenia substancji zawartych w produktach pochodzenia naturalnego w prewencji i leczeniu raka jelita grubego, a także próba odpowiedzi na pytanie, czy związki te mogą mieć potencjalną rolę w kształtowaniu się przyszłych metod terapeutycznych w raku jelita grubego.

## NUTRACEUTYKI

Nutraceutyki są to pochodzące z żywności aktywne substancje bioaktywne zamknięte w postaci form farmaceutycznych takich jak tabletki, proszki czy fiołki. W przemyśle nutraceutycznym wykorzystuje się obecnie kilka grup polifenoli, takich jak antocyjany, proantocyjanidyny, flawanony, izoflawony, resweratrol i kwas elagowy. Aktywność biologiczna fitochemikaliów została potwierdzona w badaniach naukowych, jednak wiele z dostępnych dowodów została ustalona na podstawie testów na zwierzętach oraz *in vitro*, a niewiele dzięki badaniom z udziałem ludzi (Espín, García-Conesa i Tomás-Barberán 2007, s. 2986-3008).

Badania epidemiologiczne dostarczają informacji, że duże ilości fitochemikaliów zawarte są w owocach i warzywach, których regularne przyjmowanie w diecie może skutecznie pomóc w zmniejszeniu ryzyka raka jelita grubego. Swoje działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające i przeciwnowotworowe wywierają one poprzez regulację w dół i w górę odpowiednich białek zaangażowanych w szlaki związane z rozwojem raka jelita grubego (Dariya i in. 2020, s. 1-28).

### KAROTENOIDY

Przeprowadzono badania, które wykazały, że większe spożycie karotenoidów wśród badanej grupy mężczyzn było związane z mniejszym ryzykiem rozwoju gruczolaka jelita grubego. W innym badaniu wykazano silną odwrotną zależność pomiędzy spożyciem luteiny a rakiem okrężnicy (Niranjana i in. 2015, s. 968-985). Luteina wykazywała odwrotną zależność z występowaniem raka okrężnicy u kobiet i u mężczyzn. Zależność ta była największa u osób z rakiem jelita grubego zdiagnozowanym w młodym wieku oraz u pacjentów z guzami w bliższym odcinku okrężnicy. Według wyników tego badania, włączenie do diety produktów bogatych w ten składnik, takich jak szpinak, brokuły, pomidory, sałata, pomarańcze czy seler, może wspomagać profilaktykę raka jelita grubego (Slattery i in. 2000, s. 575-582). Wyniki badań kliniczno-kontrolnych dotyczące wpływu karotenoidów na raka jelita grubego nie są spójne - część z nich wykazała brak związku pomiędzy nimi. W jednym z przeprowadzonych badań wysokie spożycie  $\beta$ -karotenu było powiązane ze zmniejszonym ryzykiem raka okrężnicy u osób rasy białej (Park i in. 2009, s. 63-71).

### FLAWONOIDY

Flawonoidy są związkami polifenolowymi występującymi w owocach i warzywach. Ze względu na swoje pozytywne działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe budzą one spore zainteresowanie naukowców. Liczne badania wykazały ich skuteczność przeciwnowotworową. Jest ona związana z ich zdolnością do indukcji apoptozy, a także blokady cyklu komórkowego oraz proliferacji i inwazji komórek. Mimo to, potencjalne korzyści ze stosowania flawonoidów nie są w pełni wykorzystywane. Dzieje się to za sprawą ich słabej rozpuszczalności w wodzie oraz, będącej tego efektem, niskiej biodostępności, słabej przenikalności przez błony komórkowe, a także dużej podatności na degradację przez czynniki fizyczne. W związku z tym, badane są nanonośniki,

które umożliwiałyby ich ochronę przed degradacją oraz bardziej skuteczne dostarczanie leków (Hassani i in. 2023, s. 124508). Antocyjanidyny i flawanony są uważane za związki, które spożywane w diecie zmniejszają ryzyko rozwoju raka jelita grubego. Flawonoidy mogą pełnić rolę w modulacji przepuszczalności jelit, oddziaływać z mikroflorą jelitową oraz pozytywnie wpływać na stan zapalny i zdrowie. Wyższe spożycie antocyjanidyny i flawanonu wiązało się ze zmniejszeniem wskaźników jednorodności składu mikroflory. Na modelu mysim wykazano, że suplementacja ekstraktem z borówki czarnej bogatym w antocyjany, zapobiegał tworzeniu się i rozwojowi raka jelita grubego (Speciani i in. 2022, s. 4516). Przeprowadzono badanie, w którym przetestowano pięć flawonoidów pod kątem ich działania przeciwnowotworowego wobec trzech linii komórkowych CRC - HCT116, HT-29 i T84. Najlepszą aktywnością wobec tych linii wykazał się ksantohumul, natomiast apigenina i luteolina wykazywały nieco słabsze działanie przeciwnowotworowe. Z drugiej jednak strony, w przeciwieństwie do ksantohumolu, wykazały one działanie synergistyczne w połączeniu z 5-FU w przypadku linii HCT116. Dodatkową zaletą flawonoidów jest ich łagodzący wpływ na często współwystępujące z chemioterapią objawy, takie jak m.in. biegunka, zapalenie błon śluzowych czy ból neuropatyczny, co daje nadzieję na ich podwójną rolę w leczeniu skojarzonym z 5-FU (Fernández i in. 2021, s. 112241).

## IMBIR

Wykazano, że ekstrakt z liści imbiru indukował apoptozę w ludzkich komórkach raka jelita grubego w linii HCT116, SW480 i LoVo poprzez działanie aktywujące wobec ATF3 (czynnika transkrypcyjnego 3). W innym badaniu udowodniono, że ekstrakt z imbiru wpływał na regulację w dół ekspresji genów markerowych K-ras i MMP-2 i dzięki temu hamował wzrost komórek HCT-116 raka jelita grubego (Hossain i in. 2022, s. 865801). Przeprowadzono badanie, w którym udowodniono przeciwzapalne i przeciwnowotworowe działanie gingerolu, który jest naturalnym składnikiem imbiru. 6-gingerol blokował aktywność LTA(4)H i przez to skutecznie hamował wzrost nowotworu *in vivo* u myszy (Jeong i in. 2009, s. 5584-5591). W innym badaniu zbadano hipolipidemiczne i przeciwutleniające efekty suplementacji imbiru w raku okrężnicy na modelu szczurzym. Wykazano, że imbir może zmniejszać ryzyko raka okrężnicy, gdyż po jego podaniu szczurom z uprzednio wyindukowanym DMH rakiem okrężnicy, na początku oraz w kolejnych stadiach nowotworu poziom kwasów żółciowych w kale, obojętnych steroli, cholesterolu tkankowego, reduktazy HMG CoA,

## ROLA NUTRACEUTYKÓW W PROFILAKTYCE I LECZENIU RAKA JELITA GRUBEGO

wolnych kwasów tłuszczowych, trójglicerydów, fosfolipazy A i fosfolipazy C uległ znacznemu zmniejszeniu. Poziomy fosfolipidów były zwiększone w porównaniu ze szczurami, które otrzymywały sam DMH (czynnik rakotwórczy okrężnicy), bez suplementacji imbiru (Manju, Viswanathan i Nalini 2006, s. 461-472).

### **CZOSNEK**

Zbadano wpływ umiarkowanego spożycia czosnku w diecie na grupie dorosłych w USA. Czosnek wpływał na zmniejszenie ryzyka CRC, co było widoczne szczególnie w przypadku nowotworów zlokalizowanych w dystalnej części okrężnicy w porównaniu z proksymalną. Silniejsze właściwości ochronne zaobserwowano wśród mężczyzn, osób rasy kaukaskiej oraz spożywających alkohol w mniejszych ilościach (Jiang i in. 2023).

### **MIÓD (EUGENOL)**

Eugenol jest naturalnym związkiem, który występuje m.in. w miodzie, goździkach czy magnoliach. Za pomocą testu MTT wykazano antyproliferacyjny charakter eugenolu wobec badanych komórek raka okrężnicy. Eugenol pełnił rolę regulatora produkcji metaloprotein macierzy i tioli niebiałkowych, a także powodował aktywację PARP, p53 i kaspazy-3, co udowodniło indukowanie przez niego molekularnego mechanizmu apoptozy w ludzkich komórkach raka okrężnicy (Jaganathan i in. 2011, s. 607-615).

### **DŁUGOŁAŃCUCHOWE WIELONIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE OMEGA-3**

Na podstawie badania kohortowego wysunięto wniosek, że osoby stosujące suplementy oleju rybnego przez ponad 4 dni w tygodniu przez ponad 3 lata cechowały się o 49% niższym ryzykiem rozwoju CRC w porównaniu z osobami niestosującymi tych suplementów. Związek pomiędzy spożyciem długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 a CRC odnotowano głównie w przypadku mężczyzn oraz raka okrężnicy, a zatem sugeruje się, że może on różnić się w zależności od płci, lokalizacji, a także ryzyka genetycznego (Kantor i in. 2013, s. 716-727).

## WITAMINY

Przeprowadzono metaanalizę, której celem była ocena związku pomiędzy spożyciem witaminy D wraz z dietą oraz w formie suplementów a wystąpieniem raka jelita grubego. Na podstawie analizy 31 badań wykazano o 25% niższe ryzyko wystąpienia CRC w przypadku najwyższej w porównaniu do najniższej podaży witaminy D (Boughanem i in. 2021, s. 2814). Niedobór witaminy B6 został powiązany z wyraźnym wzrostem ryzyka raka jelita grubego, przy czym przypuszcza się, że niedobór ten prawdopodobnie odgrywa rolę w progresji, a nie w inicjacji tego nowotworu (Gylling i in. 2017, s. 897-904). Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane badania, które dostarczyły informacji, że umiarkowane zwiększenie spożycia kwasu foliowego w diecie rozpoczęte przed pojawieniem się ognisk nowotworowych miało działanie ochronne wobec rozwoju raka jelita grubego. Z drugiej jednak strony, nadmierne jego spożycie lub zwiększone spożycie już po rozwoju wczesnych zmian nowotworowych było związane z nasileniem procesu onkogenezy (Hubner i Houlston 2008, s. 233–239).

## ZIELONA HERBATA

Przeprowadzono badanie obejmujące 60 567 chińskich mężczyzn w wieku wyjściowym od 40 do 74 lat, wśród których w ciągu 5 lat wykryto 243 przypadki raka jelita grubego. Analiza wykazała, że regularne spożywanie zielonej herbaty, co oznaczało picie zielonej herbaty co najmniej trzy razy w tygodniu przez ponad sześć kolejnych miesięcy kiedykolwiek w życiu, wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem raka jelita grubego u osób niepalących. Co więcej, każde zwiększenie spożycia suchych liści zielonej herbaty o 2 g dziennie wiązało się z 12% zmniejszeniem ryzyka. W przypadku palaczy jednak nie zaobserwowano znaczącego związku ze zmniejszeniem ryzyka CRC (Yang i in. 2011, s. 1684-1688).

## MEDYCYNA TRADYCYJNA

Bajkalina jest głównym flawonoidem występującym w *Scutellaria baicalensis*, czyli tarczycy bajkalskiej. Naukowcy potwierdzili, że związek ten może skutecznie indukować apoptozę w komórkach raka okrężnicy oraz hamować wzrost nowotworu poprzez zmniejszenie ekspresji c-Myc i oncomiR (Tao i in. 2018, s. 14477). Udowodniono synergistyczne działanie bajkaliny i 5-fluorouracylu wobec komórek RKO-R10 opornych na 5-FU. Dzięki temu połączeniu możliwe

było bardziej znaczące hamowanie wzrostu guza *in vivo* w porównaniu z efektem działania tych związków osobno. Badanie to wykazało, że tarczycza bajkalska oraz zawarta w niej bajkalina, hamując szlak CDK-RB, wpływały na wzmocnienie działania chemioterapii opartej na 5-FU, co może mieć istotne znaczenie w opracowaniu metody terapii CRC opartej na tej kombinacji (Liu i in. 2023, s. 147). Kurkumina jest głównym pigmentem polifenolowym obecnym w roślinie o nazwie *Curcuma longa*. Wywiera ona działanie antyproliferacyjne przeciwko komórkom CRC m.in. poprzez tłumienie wewnętrznych i zewnętrznych szlaków sygnalizacji apoptozy, zatrzymanie cyklu komórkowego oraz aktywację autofagii. Swoje działanie antyangiogenne opiera na zmniejszaniu aktywności VEGF dzięki hamowaniu receptora PPAR. Wykazuje ona działanie synergistyczne z lekami przeciwnowotworowymi, takimi jak 5-fluorouracyl i oksaliplatyna, a także cechuje ją silne działanie odwracające oporność wielolekową ludzkiego raka okrężnicy *in vitro* i *in vivo*. Pomimo to, konieczne są dalsze badania nad potencjałem terapeutycznym kurkuminy w leczeniu raka jelita grubego (Lu i in. 2013, s. 694-701; Villegas i in. 2021, s. 120043; Ojo i in. 2022, s. 881641). Wodny ekstrakt z liści oliwnych (AOL) wpływał na silniejsze zahamowanie wzrostu linii komórkowej CRC HT29 niż linii komórkowej raka prostaty PC3. AOL zawiera duże ilości kwasu chlorogenowego, co daje nadzieje na wykorzystanie go w celu opracowania nowego środka terapeutycznego w CRC (Albogami i Hassan 2021, s. 4069). Oleuropeina, która stanowi główną przeciwutleniającą cząsteczkę w przedwcześnie dojrziałych owocach i liściach oliwek, może być rozważona jako element prewencji raka jelita grubego. Związek ten zapobiega proliferacji komórek poprzez interakcję ze szlakiem AKT/NF- $\kappa$ B i receptorami COX2, PPAR, MMP i CB, a ponadto daje efekt synergistyczny w połączeniu ze środkami przeciwnowotworowymi (Nsairat i in. 2024). Przeprowadzono badanie, w którym gamma-mangostyna (gMG) wyizolowana z *Garcinia mangostana* powodowała obniżenie poziomu GSK3/ $\beta$ -kateniny/CDK6 oraz zwiększenie poziomu supresora nowotworu miR-26b-5p, a zatem miała związek z hamowaniem karcynogenezy, który wymaga dalszych badań ze względu na swój potencjalny terapeutyczny charakter (Wu i in. 2022, s. 153797). Wykazano, że oridonina zawarta w roślinie o nazwie *Rabdosia rubescens* powodowała hamowanie ekspresji mRNA SREBP1 oraz syntazy białek i kwasów tłuszczowych w ludzkich komórkach raka jelita grubego, a także pomagała tłumić efekt Warburga w komórkach nowotworowych. W innych badaniach udowodniono jej korzystny wpływ na starzenie się i apoptozę komórek CRC, blokowanie proliferacji nowotworu dzięki hamowaniu ekspresji szlaków NF- $\kappa$ B oraz MAPK, a także przyczynianie

się do wyczerpania rezerw H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i glutationu w komórkach nowotworowych (Ali i in. 2024, s. 3046-3067). Ekstrakt z *Hylomecon vernalis*, czyli zioła leczniczego rosnącego w górach Chin i Korei, wywoływał apoptozę w ludzkich liniach komórkowych raka jelita grubego HT29 i SW620. Związek ten powodował zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 dzięki zwiększeniu ekspresji kaspazy-3,9 i zmniejszeniu ekspresji Bcl-2. Efekt ten przypisuje się działaniu berberyny, czyli alkaloidowego składnika ekstraktu. Przeprowadzono badania, w których wykazano związek *Panax quinquefolius*, rośliny zwanej żeń-szeniem amerykańskim, z uszkodzeniem mitochondriów oraz śmiercią komórek CRC w liniach komórkowych HCT116 i SW480. Dzięki związkom zawartym w tej roślinie możliwe było m.in. dezaktywowanie NF-κB, indukowanie zmian w ekspresji genów nowotworu, takich jak zwiększone wytwarzanie p53, a także zablokowanie cyklu komórkowego w fazie G1. Efekty te zaobserwowano w linii komórek HT29 raka jelita grubego (Islam i in. 2022, s. 110170).

## PODSUMOWANIE

Regularne przyjmowanie wraz z dietą fitochemikaliów zawartych w owocach i warzywach może skutecznie pomóc w zmniejszeniu ryzyka raka jelita grubego. Związki te wykazują swoje działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające i przeciwnowotworowe poprzez wpływ na białka i szlaki związane z rozwojem raka jelita grubego. Wykazano pozytywną korelację między spożyciem karotenoidów i flawonoidów a zapobieganiem rozwojowi raka jelita grubego. Przeprowadzono badania, w których skojarzenie naturalnych substancji ze znanymi lekami chemioterapeutycznymi, jak 5-fluorouracyl, zwiększało podatność komórek nowotworowych na terapię, a ponadto łągodziło często współwystępujące z chemioterapią objawy, takie jak m.in. biegunka, zapalenie błon śluzowych czy ból neuropatyczny. W przypadku stosowania ziół leczniczych uzyskano pozytywne wyniki badań nad ich zdolnością do indukcji apoptozy oraz hamowania wzrostu komórek raka okrężnicy, a także ich pozytywną rolę w terapii skojarzonej ze znanymi środkami przeciwnowotworowymi. Zanim jednak zastosowanie w celach terapeutycznych substancji zawartych w naturalnych produktach stanie się możliwe, konieczne jest wykonanie większej ilości badań *in vivo*. W szczególności konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań klinicznych, gdyż obecnie jest ich zbyt mało, aby w pełni zdefiniować rolę naturalnych substancji w terapii raka jelita grubego.



## BIBLIOGRAFIA

Albogami S., Hassan A.

2021 Assessment of the Efficacy of Olive Leaf (*Olea europaea* L.) Extracts in the Treatment of Colorectal Cancer and Prostate Cancer Using In Vitro Cell Models., *Molecules*, 26(13).

Ali M.A., Khan N., Ali A., Akram H., Zafar N., Imran K., Khan T., Khan K., Armaghan M., Palma-Morales M., Rodríguez-Pérez C., Caunii A., Butnariu M., Habtemariam S., Sharifi-Rad J.

2024 Oridonin from *Rabdosia rubescens*: An emerging potential in cancer therapy – A comprehensive review., *Food science & nutrition*, 12(5).

Boughanem H., Canudas S., Hernandez-Alonso P., Becerra-Tomás N., Babio N., Salas-Salvadó J., Macias-Gonzalez M.

2021 Vitamin D Intake and the Risk of Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review of Case-Control and Prospective Cohort Studies., *Cancers*, 13(11).

Dariya B., Rajitha B., Alam A., Nagaraju G.P.

2020 Therapeutic Role of Phytochemicals in Colorectal Cancer., *Diagnostics and therapeutic advances in GI malignancies*.

Espín J.C., García-Conesa M.T., Tomás-Barberán F.A.

2007 Nutraceuticals: Facts and fiction., *Phytochemistry*, 68(22-24),

Fernández J., Silván B., Entrialgo-Cadierno R., Villar C.J., Capasso R., Uranga J.A., Lombó F., Abalo R.

2021 Antiproliferative and palliative activity of flavonoids in colorectal cancer., *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143.

Gylling B., Myte R., Schneede J., Hallmans G., Häggström J., Johansson I., Ulvik A., Ueland P.M., Van Guelpen B., Palmqvist R.

2017 Vitamin B-6 and colorectal cancer risk: a prospective population-based study using 3 distinct plasma markers of vitamin B-6 status., *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(4).

Hassani S., Maghsoudi H., Fattahi F., Malekinejad F., Hajmalek N., Sheikhnia F., Kheradmand F., Fahimirad S., Ghorbanpour M.

2023 Flavonoids nanostructures promising therapeutic efficiencies in colorectal cancer., *International journal of biological macromolecules*, 241.



- Hossain M.S., Kader M.A., Goh K.W., Islam M., Khan M.S., Harun-Ar Rashid M., Ooi D.J., Melo Coutinho H.D., Al-Worafi Y.M., Moshawih S., Lim Y.C., Kibria K.M.K., Ming L.C.  
2022 Herb and Spices in Colorectal Cancer Prevention and Treatment: A Narrative Review., *Frontiers in pharmacology*, 13.
- Hubner R.A., Houlston R.S.  
2008 Folate and colorectal cancer prevention. *British Journal of Cancer*, 100(2)
- Islam M.R., Akash S., Rahman M.M., Nowrin F.T., Akter T., Shohag S., Rauf A., Aljohani A.S.M., Simal-Gandara J.  
2022 Colon cancer and colorectal cancer: Prevention and treatment by potential natural products., *Chemico-Biological Interactions*, 368.
- Jaganathan S.K., Mazumdar A., Mondhe D., Mandal M.  
2011 Apoptotic effect of eugenol in human colon cancer cell lines, *Cell Biology International*, 35(6).
- Jeong C.-H., Bode A.M., Pugliese A., Cho Y.-Y., Kim H.-G., Shim J.-H., Jeon Y.-J., Li H., Jiang H., Dong Z.  
2009 [6]-Gingerol Suppresses Colon Cancer Growth by Targeting Leukotriene A4Hydrolase., *Cancer Research*, 69(13).
- Kantor E.D., Lampe J.W., Peters U., Vaughan T.L., White, E.  
2013 Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Risk of Colorectal Cancer., *Nutrition and Cancer*, 66(4).
- Liu H., Liu H., Zhou Z., Chung J., Zhang G., Chang J., Parise R.A., Chu E., Schmitz J.C.  
2023 *Scutellaria baicalensis* enhances 5-fluorouracil-based chemotherapy via inhibition of proliferative signaling pathways., *Cell Communication and Signaling*, 21.
- Lu W.-D., Qin Y., Yang C., Li L., Fu Z.-X.  
2013 Effect of curcumin on human colon cancer multidrug resistance in vitro and in vivo., *Clinics*, 68(5).
- Manju V., Viswanathan P., Nalini N.  
2006 Hypolipidemic Effect of Ginger in 1,2-Dimethyl Hydrazine-Induced Experimental Colon Carcinogenesis., *Toxicology Mechanisms and Methods*, 16(8).

- Murphy N., Moreno V., Hughes D.J., Vodicka L., Vodicka P., Aglago E.K., Gunter M.J., Jenab M.  
2019 Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancersusceptibility., *Molecular Aspects of Medicine*, 69.
- Niranjana R., Gayathri R., Nimish Mol S., Sugawara T., Hirata T., Miyashita K., Ganesan P.  
2015 Carotenoids modulate the hallmarks of cancer cells., *Journal of Functional Foods*, 18.
- Ojo O.A., Adeyemo T.R., Rotimi D., Batiha G.E.-S., Mostafa-Hedeab G., Iyobhebhe M.E., Elebiyo T.C., Atunwa B., Ojo A.B., Lima C.M.G., Conte-Junior C.A.  
2022 Anticancer Properties of Curcumin Against Colorectal Cancer: A Review., *Frontiers in Oncology*, 12.
- Park S.-Y., Nomura A.M.Y., Murphy S.P., Wilkens L.R., Henderson B.E., Kolonel L.N.  
2009 Carotenoid Intake and Colorectal Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study., *Journal of Epidemiology*, 19(2).
- Ratray N.J.W., Charkoftaki G., Ratray Z., Hansen J.E., Vasiliou V., Johnson C.H.  
2017 Environmental Influences in the Etiology of Colorectal Cancer: the Premise of Metabolomics., *Current Pharmacology Reports*, 3(3).
- Sawicki T., Ruskowska M., Danielewicz A., Niedźwiedzka E., Arłukowicz T., Przybyłowicz K.E.  
2021 A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis., *Cancers*, 13(9).
- Slattery M.L., Benson J., Curtin K., Ma K.N., Schaeffer D., Potter J.D.  
2000 Carotenoids and colon cancer., *The American journal of clinical nutrition*, 71(2).
- Speciani M.C., Cintolo M., Marino M., Oren M., Fiori F., Gargari G., Riso P., Ciafardini C., Mascaretti F., Parpinel M., Airoidi A., Vangeli M., Leone P., Cantù P., Lagiou P., Del Bo' C., Vecchi M., Carnevali P., Oreggia B., Guglielmetti S.  
2022 Flavonoid Intake in Relation to Colorectal Cancer Risk and Blood Bacterial DNA., *Nutrients*, 14(21).

- Tao Y., Zhan S., Wang Y., Zhou G., Liang H., Chen X., Shen H.  
2018 Baicalin, the major component of traditional Chinese medicine *Scutellaria baicalensis* induces colon cancer cell apoptosis through inhibition of oncomiRNAs., *Scientific Reports*, 8(1).
- Villegas C., Perez R., Sterner O., González-Chavarría I., Paz C.  
2021 Curcuma as an adjuvant in colorectal cancer treatment., *Life Sciences*, 286.
- Wu A.T., Yeh Y.-C., Huang Y.-J., Mokgautsi N., Lawal B., Huang T.-H.  
2022 Gamma-mangostin isolated from *garcinia mangostana* suppresses colon carcinogenesis and stemness by downregulating the GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin/CDK6 cancer stem pathway., *Phytomedicine*, 95.
- Yang G., Zheng W., Xiang Y.-B., Gao J., Li H.-L. , Zhang X., Gao Y.-T., Shu X.-O.  
2011 Green tea consumption and colorectal cancer risk: a report from the Shanghai Men's Health Study., *Carcinogenesis*, 32(11).

### **Wykaz stron internetowych**

- Duan B., Zhao Y., Bai J., Wang J., Duan X., Luo X., Zhang R., Pu Y., Kou M., Lei J., Yang S.  
2022 Colorectal cancer: An overview., *PubMed.*; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586003/>, [dostęp: 03.08.2024].
- Jiang Z., Chen H., Li M., Wang W., Long F., Fan C.  
2023 Garlic consumption and colorectal cancer risk in US adults: a large prospective cohort study., *Frontiers in nutrition*, 10; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38125729/>, [dostęp: [03.08.2024].
- Nsairat H., Jaber A.M., Faddah H., Ahmad S.  
2024 Oleuropein impact on colorectal cancer., *Future Science OA*, 10(1); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11137855/>, [dostęp: 03.08.2024].

## THE ROLE OF NUTRACEUTICALS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

**Summary:** Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors in the world. According to research, its development may be caused by lack of physical activity, obesity, a sedentary lifestyle and certain elements of the diet, such as red or processed meat, as well as stimulants such as alcohol and smoking. Dietary metabolites may have not only procarcinogenic but also protective effects. A positive correlation has been shown between regular consumption of substances contained in fruits, vegetables and medicinal herbs and the prevention of the development of colorectal cancer. In in vivo studies, many of these compounds were characterized by the ability to induce apoptosis and inhibit the growth of colorectal cancer cells, as well as a possible benefit from taking them as part of combination therapy with known anticancer agents. The aim of this work is to review and summarize available scientific research on the importance of substances contained in natural products in the prevention and treatment of colorectal cancer, as well as an attempt to answer the question whether these compounds may have a potential role in shaping future therapeutic methods in colorectal cancer. .

**Keywords:** colorectal cancer, nutraceuticals, treatment, prevention

# ZNACZENIE LECZENIA CELOWANEGO MOLEKULARNIE W PRZERZUTOWYM RAKU JELITA GRUBEGO ORAZ PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ

**Streszczenie:** Rak jelita grubego stanowi trzeci najczęstszy nowotwór u obu płci oraz jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów związanych z nowotworami na świecie. W przypadku resekcyjnego raka jelita grubego podstawową metodą leczenia jest usunięcie chirurgiczne. W przypadku postaci nieresekcyjnej, standardowe terapie obejmują chemioterapię, radioterapię oraz immunoterapię. Wadą tych metod jest m.in. to, że charakteryzują się one nieswoistością oraz cytotoksycznością wobec zdrowych komórek. Zaletą terapii celowanej jest z kolei to, że działa ona bezpośrednio na białka i mutacje charakterystyczne dla danego rodzaju nowotworu. Hamowanie cząsteczek oraz szlaków związanych z komórkami nowotworowymi jest zadaniem leczenia celowanego. Celem niniejszej pracy jest przegląd oraz podsumowanie dostępnych badań naukowych dotyczących obecnie stosowanych leków w terapii celowanej raka jelita grubego z przerzutami oraz najnowszych obiecujących metod terapeutycznych, zwracając jednocześnie uwagę na wciąż istniejące przeszkody w uzyskaniu satysfakcjonujących wyników leczenia.

**Słowa kluczowe:** CRC, rak jelita grubego, terapia celowana, leczenie

## WPROWADZENIE

W 2020 r. rak jelita grubego stanowił trzeci najczęstszy nowotwór u obu płci oraz drugą po raku płuc najczęstszą przyczynę umieralności powodowanej nowotworami na świecie. Dzięki powszechnemu stosowaniu badań przesiewowych w postaci kolonoskopii, wskaźniki zachorowalności w krajach zachodnich spadają. Z drugiej jednak strony odnotowano

zwiększoną zapadalność na raka jelita grubego (CRC) u osób młodych, poniżej 55. roku życia, zwłaszcza w krajach rozwiniętych. Wzrósł również odsetek nowotworów prawostronnej okrężnicy i raka odbytnicy. CRC występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet i jest 3-4 razy bardziej powszechny w krajach rozwiniętych niż rozwijających się. Wyższy wskaźnik zapadalności na CRC w krajach o wysokich dochodach i o bardzo wysokich oraz wysokich wskaźnikach rozwoju społecznego w porównaniu z niskimi i średnimi związany jest z różnicami w ekspozycji na czynniki ryzyka CRC. Najwyższy standaryzowany względem wieku współczynnik umieralności (ASMR) oszacowano dla Europy, zaś najniższy dla Afryki i wschodniego regionu Morza Śródziemnego (Rawla, Sunkara i Barsouk 2019, s. 89-103; Menon i in. 2023; Roshandel, Ghasemi-Kebria i Malekzadeh 2024, s. 1530). W przypadku resekcyjnego raka jelita grubego podstawową metodą leczenia jest usunięcie chirurgiczne. W przypadku postaci nieresekcyjnej, standardowe terapie obejmują chemioterapię, radioterapię oraz immunoterapię. Śmiertelność pacjentów z powodu raka jelita grubego nadal pozostaje wysoka pomimo znacznego rozwoju badań przesiewowych, a także leczenia chirurgicznego i uzupełniającego. Szczególnie poważny problem stanowi przeżywalność pacjentów w zaawansowanym stadium choroby i z obecnymi przerzutami. U pacjentów z nieresekcyjną chorobą nowotworową lub nietolerujących operacji celem jest maksymalne zmniejszenie guza oraz zahamowanie dalszego jego rozprzestrzeniania się i wzrostu. Głównymi metodami kontrolowania choroby wśród takich osób są radioterapia i chemioterapia. W niektórych przypadkach, obie te strategie mogą również być stosowane przed lub po operacji w formie terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdyż umożliwiają zmniejszenie i stabilizację guza. Immunoterapia nowotworów jest obiecującą metodą ich leczenia, ponieważ pomaga rozwiązać kwestię swoistości wobec komórek nowotworowych, która jest istotnym problemem w przypadku chemioterapii oraz radioterapii. Obecnie wciąż istnieje potrzeba opracowywania nowych terapii, które umożliwią wzrost wrażliwości nowotworów na stosowane leki (Xie, Chen i Fang 2020, s. 22; Grassilli i Cerrito 2022, s. 36-63; Kumar i in. 2023, s. 495-519). Celem niniejszej pracy jest przegląd oraz podsumowanie dostępnych badań naukowych dotyczących obecnie stosowanych leków w terapii celowanej raka jelita grubego z przerzutami oraz najnowszych obiecujących metod terapeutycznych, zwracając jednocześnie uwagę

na wciąż istniejące przeszkody w uzyskaniu satysfakcjonujących wyników leczenia.

## CELE TERAPII UKIERUNKOWANEJ MOLEKULARNIE

Rak jelita grubego z przerzutami (mCRC) wykazuje pośrednictwo z receptorami takimi jak: receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), receptor czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR), receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR) oraz kinazy receptora tropomiozyny (TRK). Komórki nowotworowe ponadto wykazują ekspresję B7-1 (CD80)/B7-2 (CD80) oraz PD-L1, które wiążą się odpowiednio z CTLA-4 oraz PD-1 w celu uniknięcia nadzoru immunologicznego. Hamowanie tych cząsteczek oraz ich szlaków jest zadaniem leczenia celowanego (Kheder i Hong 2018, s. 5807–5814; Guler i in. 2019, s. 919-931; Ohishi i in. 2023, s. 1702; Kumar i in. 2023, s. 495-519).

## LECZENIE UKIERUNKOWANE NA EGFR

Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu EGFR należy do rodziny receptorów ErbB, podrodziny czterech receptorowych kinaz tyrozynowych, w tym EGFR (ErbB-1), HER2 (ErbB-2), HER3 (ErbB-3) i HER4 (ErbB-4). W wyniku wiązania ligandów z domeną zewnątrzkomórkową EGFR i aktywacji receptora, następuje uruchomienie szeregu dalszych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w szczególności RAS/RAF/kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MEK)/ kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (ERK), 3-kinazy fosfatydylinozytolu/AKT (PI3K/AKT), przetwornika sygnału kinazy janusowej, a także aktywatora transkrypcji 3 (JAK/STAT3), które odgrywają kluczową rolę w inicjacji i progresji nowotworu (Ohishi i in. 2023, s. 1702; Manzi i in. 2023, s. 3023). Podwyższona ekspresja receptora EGFR w CRC wiąże się z przerzutami i gorszym rokowaniem (del Carmen i in. 2020, s. 4662). Cetuksymab jest pierwszym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko EGFR, które zostało zatwierdzone do leczenia mCRC. Jest ono chimerycznym przeciwciałem IgG1, które pomaga w zmniejszaniu sygnalizacji zależnej od EGFR, a także blokuje indukowaną ligandem aktywację tego receptora. Przez wzgląd na swój chimeryczny charakter, cetuksymab jest związany z częstszymi reakcjami na wlew niż panitumumab, który jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2. Panitumumab wiąże się z EGFR z większym powinowactwem niż cetuksymab oraz hamuje aktywację EGFR bez indukowania aktywacji układu

odpornościowego (Jakobovits i in. 2007, s. 1134-1143; Wheeler i in. 2009, s. 696-703; Nadia Saoudi González i in. 2024, s. 412). Przed leczeniem konieczna jest jednak ocena statusu mutacji RAS, ponieważ jej obecność związana jest z opornością na anti-EGFR. Istotna jest również lokalizacja guza, gdyż guzy usytuowane lewostronnie wykazują większą podatność na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR w porównaniu z prawostronnymi. Łączenie cetuksymabu i panitumumabu z chemioterapią nie jest zalecane w przypadku nowotworów z mutacjami BRAF (Arnold i in. 2017, s. 1713-1729; Cervantes i in. 2022, s. 10-32; Nadia Saoudi González i in. 2024, s. 412).

## LECZENIE UKIERUNKOWANE NA VEGFR

Termin "angiogeneza" polega na tworzeniu nowych naczyń krwionośnych z istniejących komórek śródbłonna. Angiogeneza nowotworu odgrywa istotną rolę w jego wzroście, zaś szlak VEGF/VEGFR jest uznawany za jeden z najważniejszych czynników przyczyniających się do tego procesu. Leki ukierunkowane na angiogenezę możemy podzielić na grupę składającą się z przeciwciał monoklonalnych (mAb), a także na małowcząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI). Pierwsza z nich bezpośrednio wiąże VEGF-A lub blokuje zewnątrzkomórkową domenę wiążącą odpowiedni receptor. Druga natomiast hamuje domenę kinazową różnych receptorów uczestniczących w procesie angiogenezy poprzez internalizację w komórce oraz wiązanie się z tą domeną (Carmeliet i Jain 2011, s. 417-427; Hansen, Qvortrup i Pfeiffer 2021, s. 1031). Bewacyzumab w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami w monoterapii nie wykazuje efektu lub jest on niewielki, dlatego zwykle stosuje się go w skojarzeniu z chemioterapią. Wykazano, że lek ten wpływa na poprawę parametrów skuteczności chemioterapii, zwiększając wskaźniki takie jak czas przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnik odpowiedzi na leczenie. Leki ukierunkowane na angiogenezę mogą być zastosowane w każdej linii leczenia mCRC, przy czym bewacyzumab stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią zarówno w pierwszej, jak i późniejszych liniach leczenia, zaś ramucyrumab i aflibercept w skojarzeniu z chemioterapią w drugiej linii. Regorafenib w monoterapii stosuje się wówczas, gdy choroba jest oporna na chemioterapię (Hansen, Qvortrup i Pfeiffer 2021, s. 1031). Wykazano, że aflibercept wpływał na poprawę przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego w połączeniu z FOLFIRI jako leczenie drugiego rzutu w przypadku przerzutowego raka jelita grubego, a jego stosowanie mogło wiązać się z rozwojem białkomoczu i nadciśnienia u pacjentów (Wang i Lockhart 2012, s. 19-30).



## LECZENIE UKIERUNKOWANE NA SZLAK WNT

U wielu pacjentów z CRC szlak przekazywania sygnału Wnt jest nieprawidłowo aktywowany i prowadzi do inwazji, nawrotu i przerzutów nowotworowych. Szlak sygnałowy Wnt można ogólnie podzielić na dwie następujące kategorie: szlak kanoniczny zależny od  $\beta$ -kateniny oraz szlak niekanoniczny niezależny od  $\beta$ -kateniny (Chen, Chen i Deng 2022, s. 24). Obiecującą aktywność w przedklinicznych modelach, dzięki celowaniu w szlak Wnt, wykazuje inhibitor kinazy białkowej oddziałującej z NCK (TNIK) - NCB0846, a także mebendazol. Nadzieję budzi także potencjalna rola inhibitorów tankyrazy dzięki możliwości modulowania PARylacji AXIN, kluczowego składnika kompleksu niszczącego  $\beta$ -kateninę. Ponadto, na etapie badań klinicznych znajduje się niklozamid, który zmniejsza ekspresję Dv1-2 i  $\beta$ -kateniny (Mariotti, Pollock i Guettler 2017, s. 4611-4636; Gmeiner 2024, s. 1029).

## LECZENIE INHIBITORAMI IMMUNOLOGICZNYCH PUNKTÓW KONTROLNYCH

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych wpływają na nasilenie cytotoksycznego zabijania komórek nowotworowych. Efekt ten jest wynikiem ich działania na receptory współhamujące, takie jak CTLA-4 i PD-1, na komórki układu odpornościowego lub ich ligandy, jak PD-L1, a także na komórki nowotworowe i odpornościowe. Jednymi z inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych są pembrolizumab oraz niwolumab. Są one przeciwciałami monoklonalnymi, które wiążą się z receptorem punktu kontrolnego PD-1 i blokują jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2 (Ganesh i in. 2019, s. 361–375; Manzi i in. 2023, s. 3023). Zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) zostało ustaloną opcją terapeutyczną w przypadku przerzutowej lub nieoperacyjnej postaci raka jelita grubego o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR). Ich skuteczność w stabilnym mikrosatelitarnym CRC jest jednak ograniczona. Strategie skojarzone dają nadzieję na poprawę wyników przeżycia, lecz wciąż konieczne są dalsze badania (Deniz Can Guven i in. 2024, s. 580-600). Lekiem obecnie zatwierdzonym w terapii przerzutowego CRC MSI-H/dMMR jest pembrolizumab. Zastosowanie tego leku wiązało się z wyższym ogólnym odsetkiem odpowiedzi na terapię przerzutowego CRC MSI-H/dMMR w porównaniu ze standardową chemioterapią - wartości

wynosiły odpowiednio 43,8% i 33,1%. Dodatkowo, w grupie badanych osób przyjmujących pembrolizumab wystąpiło mniej poważnych zdarzeń niepożądanych niż w grupie leczonej chemioterapią (Kaneko i in. 2023, s. 439-441). Niwolumab jest innym przeciwciałem monoklonalnym zatwierdzonym w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami dMMR/MSI-H. Wciąż prowadzone są próby skojarzenia tego leku ze środkami immunologicznymi i nieimmunologicznymi, które mają na celu zwiększenie terapeutycznej roli niwolumabu (Smith i Desai 2018, s. 611-618). Wykazano znaczące i trwałe korzyści kliniczne oraz dobrą tolerancję terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w małych dawkach jako leczenie pierwszego rzutu w przerzutowym raku jelita grubego MSI-H/dMMR (Lenz i in. 2022, s. 161-170). Przeprowadzono badanie kohortowe, według którego skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem u pacjentów z guzami z wysokim MSI oraz opornymi na inne metody leczenia, związane było ze wskaźnikiem obiektywnych odpowiedzi na poziomie 55%. Przeżycie całkowite po 12 miesiącach wyniosło 85%. W badaniu grupy pacjentów wcześniej nieleczonych, skojarzenie tych leków było związane ze wskaźnikiem obiektywnej odpowiedzi wynoszącym 69%, wskaźnikiem kontroli choroby 84% oraz odsetkiem całkowitych odpowiedzi na poziomie 13% (Overman i in. 2018, s. 773-779; Lenz i in. 2022, s. 161-170; Underwood, Ruff i Pawlik 2024, s. 245).

## LECZENIE UKIERUNKOWANE NA MUTACJĘ KRAS

Mutacje KRAS występują w ponad 50% przypadków raka jelita grubego. Szacuje się, że u około 4% pacjentów obecna jest mutacja KRAS G12C, która wiąże się z krótkimi odpowiedziami na standardową chemioterapię oraz gorszym przeżyciem całkowitym w porównaniu z innymi mutacjami. Pierwszym wprowadzonym do użytku klinicznego lekiem anty-KRAS G12C był sotorasib. Monoterapia tym przeciwciałem monoklonalnym była bezpieczna i tolerowana, jednak wykazywała jedynie umiarkowane działanie przeciwnowotworowe w mCRC. Przewagę inhibitorów KRAS G12C nad triflurydyną/typiracylem do tej pory wykazało jedno randomizowane badanie III fazy, jednak nadzieję na zwiększenie możliwości terapeutycznych budzi skojarzenie inhibitorów KRAS z lekami anty-EGFR (Ros i in. 2024, s. 3304). Sotorasib w połączeniu z panitumumabem oraz adagrasib z cetuksymabem wykazywały zwiększoną aktywność w leczeniu mCRC niż ich zastosowanie w monoterapii (Yaeger i in. 2023, s. 44-54; Fakhri i in. 2023, s. 2125-2139).

## LECZENIE UKIERUNKOWANE NA MUTACJĘ BRAF

Mutacja BRAF stanowi około 8-12% wszystkich mutacji w mCRC. Jej najczęstszą odmianą jest mutacja BRAF V600E, która na ogół wiąże się ze słabą odpowiedzią pacjentów na chemioterapię oraz krótkim przeżyciem wolnym od progresji i przeżyciem całkowitym. Częściej występuje ona u kobiet, osób starszych, w populacji kaukaskiej oraz pacjentów z prawostronnym rakiem jelita grubego (Rodrigo Motta Guerrero i in. 2022, s. 1489). Wykazano, że połączenie leku anty-EGFR, np. cetuksymabu, z enkorafenibem działającym bezpośrednio na BRAFV600E, wpłynęło na wzrost wskaźnika obiektywnej odpowiedzi do 19,5% w porównaniu z próbą kontrolną. Dodatkowy wzrost odpowiedzi do 26,8% spowodowało włączenie binimetynibu (leku anty-MEK). Enkorafenib wraz z cetuksymabem zostały zatwierdzone przez FDA jako standard leczenia mCRC z mutacją BRAFV600E (Gmeiner 2024, s. 1029). Około 5% nowotworów jelita grubego z przerzutami jest związanych z amplifikacją lub mutacją HER2, czyli receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (Siena i in. 2018, s. 1108-1119).

## LECZENIE UKIERUNKOWANE NA HER2

Amplifikacja HER2 jest nowym biomarkerem przewidującym brak odpowiedzi na terapię anty-EGFR w mCRC. Jednocześnie stwarza on możliwość identyfikacji podgrupy pacjentów, wobec których korzystne może być zastosowanie leków ukierunkowanych na HER2 (Ahcene Djaballah i in. 2022, s. 219-232). Terapia celowana szlaku HER2 opiera się na działaniu trzech leków: trastuzumabie, czyli ukierunkowanego na HER2 przeciwciała monoklonalnego, które wiąże się z domeną zewnątrzkomórkową, pertuzumabie, rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które hamuje heterodimeryzację HER2 z innymi receptorami HER2, a także na lapatynibie będącym inhibitorem kinazy tyrozynowej przeciwko EGFR1 i HER2 (Greally, Kelly i Cercek 2018, s. 560-571). Przeprowadzono badanie, w którym w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego z ekspresją HER2 zastosowano trastuzumab deruxtekan, uzyskując odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) na poziomie 45,3% u 86 leczonych pacjentów (Reddy i in. 2023, s. 38582). Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie HERACLES-A na grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego HER2-dodatnim bez obecnej mutacji KRAS w kodonie 12/13, którzy byli oni oporni na leczenie pierwszego rzutu, w tym na cetuksymab. W leczeniu

zastosowano trastuzumab w skojarzeniu z lapatynibem, uzyskując ORR na poziomie 30%. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 9,5 miesiąca, zaś mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 21 tygodni (Sartore-Bianchi i in. 2016, s. 738-746).

Badanie HERACLES-B dostarczyło informacji, że pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem emtanzyną (T-DM1) może być potencjalnym środkiem terapeutycznym w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego HER2-dodatniego (Sartore-Bianchi i in. 2020, s. 000911).

## LECZENIE UKIERUNKOWANE NA NTRK

W mniej niż 1% przypadków CRC występuje mutacja w postaci fuzji neurotroficznej kinazy receptora tyrozynowego (NTRK). Fuzja ta prowadzi do konstytutywnej aktywacji neurotroficznej kinazy receptora tyrozynowego, a w następstwie do onkogenezy. W leczeniu CRC z obecną mutacją NTRK FDA zatwierdziło larotrektylib i entrektylib będące inhibitorami TRK (Underwood, Ruff i Pawlik 2024, s. 245).

## PODSUMOWANIE I PRZYSZŁOŚĆ TERAPII CELOWANEJ

Do głównych metod leczenia raka jelita grubego zaliczane są chirurgia, radioterapia, chemioterapia, terapia celowana oraz immunoterapia (Arafat i in. 2022, s. 2784-2785). W przypadku leczenia przerzutowego raka jelita grubego podstawą jest chemioterapia, jednak całkowite przeżycie przy jej zastosowaniu nadal pozostaje niezadowolające. Cytotoksyczna chemioterapia opiera się na zabijaniu komórek bez względu na to, czy są one nowotworowe, czy zdrowe. Leki ukierunkowane na cel wyróżniają się tym, że działają one bezpośrednio na białka i mutacje charakterystyczne dla danego rodzaju nowotworu (Underwood, Ruff i Pawlik 2024, s. 245). Terapia celowana daje nadzieję na przedłużenie przeżycia pacjentów, jednak wciąż są z nią związane problemy, których opracowanie jest kluczowe dla rozwoju i zwiększenia jej skuteczności. Przede wszystkim wątpliwości budzi stosunek kosztów do możliwych korzyści ze stosowania terapii celowanej oraz fakt, że terapia ta nie daje możliwości pełnego powrotu do zdrowia, lecz jedynie stwarza szansę przedłużenia życia. Leki celowane mogą powodować wystąpienie dodatkowych zdarzeń niepożądanych, zaś ich stosowanie może wiązać się z rozwojem oporności na ich działanie. Ważnym celem badań nad tą metodą terapii powinny być również różnice w jej skuteczności u poszczególnych grup

pacjentów (Xie, Chen i Fang 2020, s. 22). Niektóre mutacje, jak np. KRAS, BRAG czy PTN, mogą prowadzić do oporności na niektóre metody leczenia celowanego, w tym na leki anty-EGFR (Rankin i in. 2016, s. 1306-1314). Badania wykazały, że kojarzenie różnych rodzajów terapii może pozwalać na pokonanie mechanizmów oporności (Grassilli i Cerrito 2022, s. 36-63). Obecnie prowadzone są również badania nad zastosowaniem w leczeniu raka jelita grubego komórek CAR-T, jednak dotychczasowe dane kliniczne są skąpe, a do najważniejszych ograniczeń tej metody należą wysoka toksyczność, nawroty i nieprzepuszczalne mikrośrodowisko guza dla terapii komórkami CAR-T (Ghazi i in. 2022, s. 978195). Ponadto, prowadzone są również badania nad szczepionkami mającymi na celu wywołanie wzrostu liczby limfocytów naciekających nowotwór, wywołując intensywną odpowiedź układu odpornościowego na antygeny nowotworowe w raku jelita grubego (Jia i in. 2022, s. 942235). Prowadzone są badania nad rozwojem nowych metod leczenia celowanego skupiających się na białkach i szlakach odgrywających rolę w progresji mCRC, jak np. TGF- $\beta$ , p53 i PI3K/AKT/mTOR, poprzez celowanie w regulatorowe miRNA. Doskonalenie obecnych strategii, stosowanie terapii skojarzonej oraz wprowadzanie nowych metod leczenia dają nadzieję na wydłużanie przeżycia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (Gmeiner 2024, s. 1029).

## BIBLIOGRAFIA

- Ahcene Djaballah S., Daniel F., Milani A., Ricagno G., Lonardi S.  
2022 HER2 in Colorectal Cancer: The Long and Winding Road From Negative Predictive Factor to Positive Actionable Target., American Society of Clinical Oncology Educational Book, (42).
- Arafat Y., Loft M., Cao K., Reid F., Kosmider S., Lee M., Gibbs P., Faragher I., Yeung J.  
2022 Current colorectal cancer chemotherapy dosing limitations and novel assessments to personalize treatments., ANZ Journal of Surgery, 92(11).
- Arnold D., Lueza B., Douillard J.-Y. ., Peeters M., Lenz H.-J. ., Venook A., Heinemann V., Van Cutsem E., Pignon J.-P. ., Tabernero J., Cervantes A., Ciardiello F.  
2017 Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials., Annals

of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 28(8).

Carmeliet P., Jain R.K.

2011 Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases., *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(6).

Cervantes A., Adam R., Roselló S., Arnold D., Normanno N., Taïeb J., Seligmann J., Baere T.D., Osterlund P., Yoshino T., Martinelli E.

2022 Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up., *Annals of Oncology*, 34(1).

Chen Y., Chen M., Deng K.

2022 Blocking the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway to treat colorectal cancer: Strategies to improve current therapies (Review)., *International Journal of Oncology*, 62(2).

del Carmen S., Corchete L.A., Gervas R., Rodriguez A., Garcia M., Álcazar J.A., García J., Bengoechea O., Muñoz-Bellvis L., Sayagués J.M., Abad M.

2020 Prognostic implications of EGFR protein expression in sporadic colorectal tumors: Correlation with copy number status, mRNA levels and miRNA regulation., *Scientific Reports*, 10(1).

Fakih M., Salvatore L., Esaki T., Modest D., López-Bravo D.P., Taïeb J., Karamouzis M.V., Ruíz-García E., Tae Won K., Kuboki Y., Meriggi F., Cunningham D., Yeh K., Chan E., Chao J., Saportas Y., Tran Q., Cremolini C., Pietrantonio F.

2023 Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C., *The New England Journal of Medicine*., 389(23).

Ganesh K., Stadler Z.K., Cercek A., Mendelsohn R.B., Shia J., Segal N.H., Diaz L.A.

2019 Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(6).

Ghazi B., El Ghanmi A., Kandoussi S., Ghouzlani A., Badou A.

2022 CAR T-cells for colorectal cancer immunotherapy: Ready to go?, *Frontiers in Immunology*, 13.

Gmeiner W.H.

2024 Recent Advances in Therapeutic Strategies to Improve Colorectal Cancer Treatment., *Cancers*, 16(5).

González N.S., Ros J., Baraibar I., Salvà F., Rodríguez-Castells M., Alcaraz A., García A., Tabernero J., Élez E.

2024 Cetuximab as a Key Partner in Personalized Targeted Therapy for Metastatic Colorectal Cancer, *Cancers*, 16(2).

Grassilli E., Cerrito M.G.

2022 Emerging actionable targets to treat therapy-resistant colorectal cancers., *Cancer Drug Resistance*, 5.

Greally M., Kelly C.M., Cercek A.

2018 HER2: An emerging target in colorectal cancer. *Current Problems in Cancer*, 42(6).

Guerrero R.M., Labajos V.A., Ballena S.L., Macha C.A., Lezama M.S., Roman C.P., Beltran P.M., Torrejon A.F.

2022 Targeting BRAF V600E in metastatic colorectal cancer: where are we today?, *Ecancermedicalscience*, 16.

Guler I., Askan G., Klostergaard J., Sahin I.H.

2019 Precision medicine for metastatic colorectal cancer: an evolving era *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 13(10).

Guyen D.C., Kavgaci G., Erul E., Syed M.P., Magge T., Saeed A., Yalcin S., Sahin I.H.

2024 The Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Microsatellite Stable Colorectal Cancer: A Systematic Review., *The oncologist*, 29(5).

Hansen T.F., Qvortrup C., Pfeiffer P.

2021 Angiogenesis Inhibitors for Colorectal Cancer. A Review of the Clinical Data., *Cancers*, 13(5).

Jakobovits A., Amado R.G., Yang X., Roskos L., Schwab G.

2007 From Xenomouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice., *Nature Biotechnology*, 25(10).

Jia W., Zhang T., Huang H., Feng H., Wang S., Guo Z., Luo Z., Ji X., Cheng X., Zhao R.

2022 Colorectal cancer vaccines: The current scenario and future prospects, *Frontiers in Immunology*, 13.

- Kaneko Y., Naseem Z., Strugnell N., Barnett F., D'Souza B., Sidhu A., Bui A., Pham T.  
 2023 Immune checkpoint therapy in colorectal cancer: is first better than last?, *Annals of coloproctology*, 39(5).
- Kheder E.S., Hong D.S.  
 2018 Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins, *Clinical Cancer Research*, 24(23).
- Kumar A., Gautam V., Sandhu A., Rawat K., Sharma A., Saha L.  
 2023 Current and emerging therapeutic approaches for colorectal cancer: A comprehensive review, *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 15(4).
- Lenz H.-J., Van Cutsem E., Luisa Limon M., Wong K.Y.M., Hendlisz A., Aglietta M., García-Alfonso P., Neyns B., Luppi G., Cardin D.B., Dragovich T., Shah U., Abdullaev S., Gricar J., Ledoine J.-M., Overman M.J., Lonardi S.  
 2022 First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study., *Journal of Clinical Oncology*, 40(2).
- Manzi J., Hoff C., Ferreira R., Pimentel A., Datta J., Livingstone A.S., Rodrigo V., Abreu P.  
 2023 Targeted Therapies in Colorectal Cancer: Recent Advances in Biomarkers, Landmark Trials, and Future Perspectives., *Cancers*, 15(11).
- Mariotti L., Pollock K., Guettler S.  
 2017 Regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling by tankyrase-dependent poly(ADP-ribosyl)ation and scaffolding., *British Journal of Pharmacology*, 174(24).
- Ohishi T., Kaneko M.K., Yoshida Y., Takashima A., Kato Y., Kawada M.  
 2023 Current Targeted Therapy for Metastatic Colorectal Cancer, *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2).



- Overman M.J., Lonardi S., Wong K.Y.M., Lenz H.-J., Gelsomino F., Aglietta M., Morse M.A., Van Cutsem E., McDermott R., Hill A., Sawyer M.B., Hendlisz A., Neyns B., Svrcek M., Moss R.A., Ledezine J.-M., Cao Z.A., Kamble S., Kopetz S., André T.
- 2018 Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair–Deficient/Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer., *Journal of Clinical Oncology*, 36(8).
- Rankin A., Klempner S.J., Erlich R., Sun J.X., Grothey A., Fakih M., George T.J., Lee J., Ross J.S., Stephens P.J., Miller V.A., Ali S.M., Schrock A.B.
- 2016 Broad Detection of Alterations Predicted to Confer Lack of Benefit From EGFR Antibodies or Sensitivity to Targeted Therapy in Advanced Colorectal Cancer., *The Oncologist*, 21(11).
- Rawla P., Sunkara T., Barsouk A.
- 2019 Epidemiology of Colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and Risk Factors., *Gastroenterology Review*, 14(2).
- Reddy A., Nwankwo N., Sekar A., Kumar A.
- 2023 A Case of HER2 Mutated Colorectal Cancer Treated Successfully With Fam-Trastuzumab Deruxtecan., *Cureus*, 15(5).
- Ros J., Vaghi C., Baraibar I., González N.S., Rodríguez-Castells M., García A., Alcaraz A., Salva F., Tabernero J., Elez E.
- 2024 Targeting KRAS G12C Mutation in Colorectal Cancer, A Review: New Arrows in the Quiver., *International journal of molecular sciences*, 25(6).
- Roshandel G., Ghasemi-Kebria F., Malekzadeh R.
- 2024 Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention., *Cancers*, 16(8).
- Sartore-Bianchi A., Lonardi S., Martino C., Fenocchio E., Tosi F., Ghezzi S., Leone F., Bergamo F., Zagonel V., Ciardiello F., Ardizzoni A., Amatu A., Bencardino K., Valtorta E., Grassi E., Torri V., Bonoldi E., Sapino A., Vanzulli A., Regge D.
- 2020 Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial., *ESMO Open*, 5(5).

- Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C., Bencardino K., Lonardi S., Bergamo F., Zagonel V., Leone F., Depetris I., Martinelli E., Troiani T., Ciardiello F., Racca P., Bertotti A., Siravegna G., Torri V., Amatu A., Ghezzi S., Marrapese G., Palmeri L.
- 2016 Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial., *The Lancet Oncology*, 17(6).
- Siena S., Sartore-Bianchi A., Marsoni S., Hurwitz H.I., McCall S.J., Penault-Llorca F., Srock S., Bardelli A., Trusolino L.
- 2018 Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer., *Annals of Oncology*, 29(5).
- Smith K.M., Desai J.
- 2018 Nivolumab for the treatment of colorectal cancer., *Expert Review of Anticancer Therapy*, 18(7).
- Underwood P.W., Ruff S.M., Pawlik T.M.
- 2024 Update on Targeted Therapy and Immunotherapy for Metastatic Colorectal Cancer., *Cells*, 13(3).
- Wang T.-F., Lockhart A.C.
- 2012 Afibercept in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer., *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 6.
- Wheeler D.L., Lida M., Kruser T.J., Nechrebecki M.M., Dunn E.F., Armstrong E.A., Huang S., Harari P.M.
- 2009 Epidermal Growth Factor Receptor cooperates with Src Family Kinases in acquired resistance to cetuximab, *Cancer Biology & Therapy*, 8(8).
- Xie Y.-H., Chen Y.-X., Fang J.-Y.
- 2020 Comprehensive Review of Targeted Therapy for Colorectal Cancer., *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1).
- Yaeger R., Weiss J., Pelster M.S., Spira A.I., Barve M., Ou S.-H.I., Leal T.A., Bekaii-Saab T.S., Paweletz C.P., Heavey G.A., Christensen J.G., Velastegui K., Kheoh T., Der-Torossian H., Klempner S.J.
- 2023 Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C., *New England Journal of Medicine*, 388(1).

## Wykaz stron internetowych

Recio-Boiles A., Waheed A., Cagir B.

2023 Colon cancer., StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>, [dostęp: 03.08.2024].

## THE MEANING OF MOLECULAR TARGETED TREATMENT IN METASTASIZED COLORECTAL CANCER AND FUTURE PROSPECTS

**Summary:** Colorectal cancer is the third most common cancer in both sexes and the second most common cause of cancer-related deaths in the world. In the case of resectable colorectal cancer, the primary treatment method is surgical removal. In the case of the unresectable form, standard therapies include chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy. The disadvantages of these methods include, among others: that they are non-specific and cytotoxic to healthy cells. The advantage of targeted therapy is that it acts directly on proteins and mutations characteristic of a given type of cancer. Inhibiting molecules and pathways associated with cancer cells is the task of targeted therapy. The aim of this study is to review and summarize the available scientific research on currently used drugs in the targeted therapy of metastatic colorectal cancer and the latest promising therapeutic methods, while paying attention to the still existing obstacles to obtaining satisfactory treatment results.

**Keywords:** CRC, colorectal cancer, targeted therapy, treatment

MARCELINA WACŁAWSKA,  
NATALIA TYSZCZUK, HUBERT ROGALA

UNIwersytet Medyczny w Lublinie

AGNIESZKA ZAŃKO, MONIKA WACŁAWSKA  
I WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ SPZOZ w Lublinie

## EVALI: AKTUALNY STAN WIEDZY, DIAGNOSTYKA I LECZENIE

**Streszczenie:** EVALI, czyli "e-cigarette or vaping product use-associated lung injury", to stosunkowo niedawno wprowadzony termin medyczny, który określa uszkodzenie układu oddechowego związane z używaniem e-papierosów lub produktów do inhalacji. Wzrost popularności używania e-papierosów doprowadził do wzrostu przypadków EVALI, szczególnie zauważalnego w Stanach Zjednoczonych w 2019 roku. Choć dokładne mechanizmy patogenetyczne tej choroby nie są jeszcze w pełni zrozumiałe, istnieją dowody sugerujące związek między używaniem e-papierosów a jej wystąpieniem. Objawy EVALI obejmują duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej i problemy z oddychaniem. Diagnoza opiera się na wywiadzie medycznym, badaniach obrazowych płuc i wykluczeniu innych możliwych przyczyn objawów. Leczenie EVALI polega głównie na leczeniu objawowym oraz przerwaniu używania e-papierosów i produktów do inhalacji. Konieczne są dalsze badania nad EVALI oraz regulacje w celu zapobiegania przyszłym przypadkom tej choroby i ochrony zdrowia publicznego.

**Słowa kluczowe:** e-papierosy, EVALI, zapalenie płuc, vaping

### WSTĘP

Elektroniczne papierosy (e-papierosy) to stosunkowo młode formy niepalnych wyrobów tytoniowych, wytwarzają wdychany aerozol, który zawiera między innymi nikotynę, glikol propylenowy, glicerynę roślinną i aromaty (Gotts. i in. 2019, s. 2-3).

Tak zwany Vaping polega na wdychaniu przez ustnik e-papierosa wolnego od dymu aerozolu, powstającego w wyniku podgrzania w urządzeniu elektronicznym cieczy, np. glikolu lub gliceryny.

E-papierosy mają zazwyczaj kształt długopisu, istnieje również grupa waporyzatorów mających bardziej dyskretny wygląd, jak na przykład JUUL, przypominający pendrive-a USB. Ciekawy design e-papierosów stanowi dla młodzieży interesujący gadżet i cieszy się ogromną popularnością w tej grupie wiekowej (Lyzwinski. i in. 2022, s. 10).

Wśród innych powodów używania e-papierosów przez ludzi młodych jest ich aromat-przyjemny i pozwalający zachować dyskrecję, łatwa dostępność, chęć eksperymentowania oraz przeświadczenie, że produkty te są bardziej bezpieczne niż standardowe papierosy. Badania wykazują, że nastolatki i młodzi dorośli najczęściej wybierają słodkie smaki, np. cukierkowe lub owocowe, a konwencjonalne smaki- tytoniowe, miętowe, znacznie rzadziej (Soneji i in. 2019, s. 12-15).

Pierwszy elektroniczny papieros wyprodukowano w 2003 roku w Pekinie w Chinach, a do USA pierwsze e-papierosy trafiły w 2006 roku. W 2018, National Youth Tobacco donosił, że e-papierosy już wtedy były używane przez 20,8 % uczniów szkół średnich (National Youth Tobacco Survey 2018, s. 3-6).

Vaping to obecnie jedna z bardziej dochodowych branż na świecie, trafia do starych, młodych palaczy, jednak przede wszystkim do ludzi młodych, którzy nigdy wcześniej nie palili (Eaton i in. 2018, s. 36-44).

Choć od pojawienia się e-papierosa na rynku minęło 20 lat, produkty te są powszechnie dostępne a ich użycie wzrasta wykładniczo na całym świecie. Początkowo e- papierosy były reklamowane jako środki mające pomagać w rzuceniu palenia, przedstawiano je jako zdrowsze, tańsze i bardziej akceptowalne w społeczeństwie niż śmierteczne produkty tytoniowe (Rom i in. 2015, s. 65-74). Ogromnym problemem związanym z vapingiem jest fakt, że e-papierosy weszły na rynek bez przeprowadzenia szerokich, przedklinicznych badań toksykologicznych czy też badań ich bezpieczeństwa, które są wymagane w przypadku konwencjonalnych środków terapeutycznych czy wyrobów medycznych (Masiero i in.2019, s. 8-19).

## EVALI

W styczniu 2018 roku National Academies of Sciences opublikowało raport, w którym zaznaczono, że używanie e-papierosów niesie wiele negatywnych konsekwencji, jednak nie posiadano dowodów na to, czy e-papierosy powodują choroby układu oddechowego (Irusa i in. 2020, s. 20-26). Jednak coraz to więcej

najnowszych badań opisuje toksyczność epapierosów prowadzącą do powstania zespołu EVALI- e-cigarette or vaping product use associated lung injury-uszkodzenia płuc związanego z e-papierosami lub wapowaniem. Zespół ten charakteryzuje się niewydolnością oddechową z intensywną reakcją zapalną. Objawy prezentowane przez ludzi z EVALI są różnorodne i wymagają ciągłych obserwacji. Badania dowodzą również, że bierne narażenie na e-papierosy jest bardzo szkodliwe, nie tylko przez bierne wdychanie dymu ale i przez wchłanianie przez skórę. Według naukowców e-papierosy są bardziej toksyczne niż tytoń, dodatkowo nieznaną jest ich długoterminowa szkodliwość, dlatego też środowiska naukowe opowiadają się za natychmiastowym, surowym ustawodawstwem antyvapingowym (Bhatt i in. 2020, s. 5-6).

## EPIDEMIOLOGIA

Już w 2019 roku zaobserwowano kilka wybuchów ostrej niewydolności oddechowej o tajemniczej przyczynie u osób korzystających z e-papierosów. Pierwsze przypadki opisali Layden i in. w raporcie opublikowanym w *New England Journal of Medicine*. Przedstawili oni w nim grupę pacjentów z Illinois i Wisconsin z objawami ciężkiej niewydolności oddechowej. Następnie pojawiły się raporty ze stanu Utah i szereg innych przypadków opisanych na terenie USA. Od tego czasu amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom-CDC nazwało ten zespół niewydolności płuc zespołem EVALI. Na dzień 9 stycznia 2020 roku, CDC zgłosiło aż 2602 hospitalizowanych przypadków EVALI- dane ze wszystkich stanów, dodatkowo zarejestrowano 57 zgonów z powodu EVALI. Nadmienić trzeba, że dane te były na pewno niedoszacowane ze względu na niewiedzę wielu ośrodków leczniczych na temat nowego zespołu chorobowego wywołwanego przez e-papierosy (Park i in. 2022, s. 11-13).

Dokładna częstość występowania EVALI nie jest znana. Utah to stan ze stosunkowo wysokim wskaźnikiem EVALI, częstość występowania oszacowano na około 2,6 przypadków na 100 000 mieszkańców. W pierwszych 3 miesiącach epidemii w Utah potwierdzono co najmniej 83 przypadki EVALI, dla szacunkowej rocznej zapadalności na 295 na 100 000 osób wapujących (Lewis i in. 2019, s. 53-56).

EVALI występuje częściej u młodych dorosłych, średni wiek zachorowania wynosi 25 lat. Jednak niezależnie od statystyk, osoba w każdym wieku, która pali e-papierosy jest narażona na EVALI. Przy rozpoznawaniu EVALI kluczowy staje się dobrze zebrany wywiad. Niestety niektórzy pacjenci pytani bezpośrednio

o kontakt z vaporyzatorami, nie przyznają się, co utrudnia rozpoznawanie choroby (Siegel i in. 2019, s. 2-10).

Do tej pory większość zgłaszanych przypadków EVALI pochodzi ze Stanów Zjednoczonych ale pojawiają się również doniesienia z Europy. Izolowane przypadki rejestrowano między innymi w Wielkiej Brytanii, Niemczech, Francji czy w Polsce (Bhatt i in. 2020, s. 10-13). Statystyki sugerują, że mężczyźni znacznie częściej chorują EVALI niż kobiety, choć dokładne dane mogą się różnić w zależności od regionu i badania (Perrine i in. 2019, s. 3-7).

## ETIOPATOGENEZA

Przewidywania środowisk naukowych już parę lat temu ostrzegały przed wybuchem epidemii uszkodzenia płuc związanego z używaniem e-papierosów, ze względu na zatrważający, gwałtowny wzrost liczby osób vapujących. Mechanizm uszkodzenia płuc jest obecnie prawie poznany, bowiem zawarte w e-papierosach glikol propylenowy i gliceryna- substancje utrzymujące wilgoć, po podgrzaniu wytwarzają substancje drażniące płuca oraz rakotwórcze związki karbonylowe (np. formaldehyd, aldehyd octowy i akroleinę) (Cao i in. 2020, s. 15-22).

Ostre uszkodzenie płuc związane z wapowaniem (EVALI) prawdopodobnie wynika również z obecności w e-papierosach octanu witaminy E (VEA). VEA to przezroczysty, lepki roztwór, zwiększający ilość tetrahydrokanabinolu (THC), który jest używany do produkcji urządzeń waporyzujących na czarnym rynku. Mieszanina olejków VEA i THC po podgrzaniu rozkłada się na wysoko toksyczny gaz ketonowy, testy na zwierzętach wskazują, że substancja ta jest prawdopodobnie odpowiedzialna za rozwój objawów EVALI (Smith i in. 2021, s. 20-21).

Niepokojące są dane pokazujące, że nieustannie wzrasta produkcja e-papierosów zawierających marihuanę i pochodne THC. Wdychanie olejków i wosków pochodzących z marihuany nosi nazwę dabbingu (Kligerman i in. 2020, s. 3-8).

Obraz histopatologiczny płuc z EVALI obejmuje występowanie rozsianych uszkodzeń pęcherzyków płucnych oraz zwiększenie liczby makrofagów, neutrofilii i makrofagów pianistych w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych. Charakterystyka chemiczna oparów z e-papierosów pozwoliła zidentyfikować wiele substancji toksycznych uszkadzających pęcherzyki płucne, takich jak karbonyle, lotne substancje organiczne związki chemiczne, terpeny, związki krzemu, węglowodory, metale ciężkie, pestycydy i różne chemikalia przemysłowe/produkcyjne/motoryzacyjne (Marrocco i in. 2022, s. 4-5).

Początkowo uważano, że e-papierosy zawierają znacznie mniej wolnych rodników w przeciwieństwie do dymu papierosowego. Carnevale i wsp. przedstawili w swoim badaniu, że ilość wolnych rodników - hamujących aktywację tlenu azotu, a co za tym idzie prowadzące do dysfunkcji śródbłonka-jest w e-papierosach równie duża co konwencjonalnych papierosach (Cai i in. 2000, s. 7-9).

## DONIESIENIA NAUKOWE

W badaniu klinicznym przeprowadzonym na terenie Wisconsin i Illinois opisano 53 pacjentów z potwierdzonym lub prawdopodobnym EVALI. Objawy niewydolności oddechowej u tych pacjentów obserwowano w ciągu 90 dni od używania elektronicznego papierosa. Pacjenci prezentowali najczęściej obraz zapaleń płuc z naciekami w badaniach obrazowych przy braku infekcji i jakichkolwiek dowodów na alternatywne przyczyny niewydolności oddechowej (Winnicka i in.2020, s. 11-12).

7 stycznia 2020 roku do Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-zgłoszono 2558 hospitalizacji pacjentów z EVALI i 60 zgonów pacjentów z powodu EVALI. Większość pacjentów z EVALI stanowili mężczyźni (odpowiednio 32 z 60 [53%] i 1666 z 2498 [67%]). Odsetek pacjentów z EVALI był większy wśród osób rasy białej niebędącej Latynosem (odpowiednio 39 z 49 [80%] i 1104 z 1818 [61%]) niż wśród pacjentów należących do innych ras lub grup etnicznych. Odsetek zgonów pacjentów z EVALI był wyższy wśród osób w wieku 35 lat lub starszych (44 z 60 [73%]) niż wśród osób w wieku poniżej 35 lat, ale odsetek pacjentów, u których nie doszło do zgonu, był niższy wśród osób w wieku 35 lat i starszych (551 z 2514 [22%]), co wiąże się z większą popularnością e-papierosów wśród młodzieży. Aż 13 osób z EVALI zakończonym zgonem, w wywiadzie chorobowym miało astmę, 26 osób z EVALI zakończonym zgonem miało w wywiadzie chorobę serca. Otyłość występowała łącznie u 26 z 50 pacjentów (52%), w których wystąpiły przypadki śmiertelne. Połowę pacjentów, u których doszło do zgonu (25 z 54 [46%]) hospitalizowano w warunkach ambulatoryjnych przed hospitalizacją lub śmiercią. Badanie obserwacyjno-kontrolne dowiodło, że osoby obciążone chorobami przewlekłym są bardziej narażone na ciężki przebieg EVALI (Werner i in.2020, s. 6-10).

Kolejny raport z dnia 7 stycznia 2020 roku donosił o 2558 hospitalizowanych przypadków EVALI z terenów Kolumbii, Puertorico i Wysp Dziewiczych Stanów Zjednoczonych.



W raporcie tym zgłoszono również 60 przypadków śmiertelnych związanych z EVALI. 53 % to jest 32 przypadków śmiertelnych stanowili mężczyźni, również przewaga u płci męskiej występowała w grupie pacjentów hospitalizowanych, niezakończonych zgonem – odpowiednio 1666 z 2498 co przekładało się na 67%. Mediana wieku wyniosła 51 lat (zakres od 15 do 75) wśród pacjentów z przypadkami śmiertelnymi i 24 lata (zakres od 13 do 85) wśród osób z zakażeniem niezakończonym zgonem (Gotts i in. 2019, s. 11).

## OBJAWY EVALI

Z klinicznego punktu widzenia EVALI przypomina chorobę wirusową. Objawy EVALI są niespecyficzne więc diagnozę stawia się drogą wykluczeń, dodatkowo opierając się na wywiadzie wskazującym na historię używania e-papierosów. Diagnozę stawia się najczęściej w przebiegu 90 dni od wystąpienia objawów, wykrywając nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej. EVALI różnicuje się z infekcjami, chorobami nowotworowymi, autoimmunologicznymi i narażeniem na inne szkodliwe substancje (Cao i in.2020, s. 3-8).

Pacjenci z podejrzeniem EVALI prezentują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, kaszel, niekiedy biegunkę, ból brzucha, a także gorączkę i ogólne zmęczenie (Crotty i in.2020, s. 10-20). Raporty naukowe donoszą, że prawie wszyscy pacjenci z EVALI zgłaszają dolegliwości ze strony układu oddechowego (98%). Osiemdziesiąt procent pacjentów zgłasza kaszel- w tym 33% kaszel produktywny. Najczęstszym objawem płucnym (86%) jest duszność, przy czym u 77% pacjentów występuje towarzysząca hipoksemia, definiowana na podstawie pomiaru saturacji (Chaumont i in.2019, s. 1-25).

Objawy żołądkowo-jelitowe również są częstą dolegliwością dotykającą 86% pacjentów z EVALI. Najczęściej występują nudności (71%) i wymioty (70%), natomiast u mniejszej liczby pacjentów może występować również ogólny ból brzucha (43%) i biegunka (40%). W jednym z raportów klinicznych obejmującym 60 pacjentów z EVALI, u dwóch pacjentów rozpoznano EVALI dopiero po przypadkowym wykryciu zmętnień matowego szkła w płucach w tomografii komputerowej jamy brzusznej, uzyskanych podczas diagnostyki pierwotnego bólu brzucha. Objawy ogólne są zazwyczaj częste (94%) i obejmują gorączkę (79%), dreszcze (50%) i zmęczenie (47%) (Kalininskiy i in. 2019, s. 10-15).

Czas trwania objawów przed wystąpieniem choroby nie pozwala przewidzieć ciężkości choroby. Blagev i wsp. opisali serię przypadków pacjentów z EVALI.90% przypadków było początkowo leczone szpitalnie, 54 % zgłosiło się

z ciężką chorobą wymagającą przyjęcia na oddział intensywnej terapii. Ponad połowa pacjentów wymagała wspomagania oddechowego(82%), ciężkie przypadki wymagały żylna-żylna pozaustrojowej tlenoterapii –VV-ECMO, w jednym z opisanych przez naukowców przypadku konieczna była transplantacja płuc (Blagev i in. 2019, s. 5-7).

Mediana długości pobytu w szpitalu wynosi wśród ciężkich przypadków wynosi około pięć–sześć dni, u pacjentów w wieku <50 lat, ale zwiększa się do 12 dni u pacjentów >50 lat. Badania donoszą, że aż 24 % pacjentów wymaga dodatkowej tlenoterapii po wypisaniu ze szpitala, a inne badanie opisuje, że odsetek ponownych hospitalizacji wynosi 10% (Kalininskiy i in.2019, s. 4).

Niestety aż połowa ponownie przyjętych pacjentów z EVALI zgłasza dalsze używanie e-papierosów, co podkreśla jak ważna jest terapia i walka z uzależnieniem (Bradford i in. 2019, s. 1-5).

## DIAGNOSTYKA EVALI

Do oceny EVALI mogą być wykorzystywane różne badania laboratoryjne, w tym badania krwi (np. morfologia krwi, markerów zapalenia) i badania obrazowe płuc (np. tomografia komputerowa klatki piersiowej), które mogą wykazać zmiany charakterystyczne dla uszkodzenia płuc.

W wynikach badań laboratoryjnych u osób z EVALI zazwyczaj liczba eozynofili mieści się w granicach normy. Badanie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych -BAL- wykazuje u osób z EVALI, podwyższoną liczbę neutrofilii. Popłuczyny wykazują również obecność makrofagów obciążonych wakuolami i lipidami (Layden i in.2019, s. 6-8).

Najnowsze badania sugerują występowanie 4 typów wzorców w zdjęciach rentgenowskich z EVALI-ostre eozynofilowe zapalenie płuc, rozsiane uszkodzenie pęcherzyków płucnych, organizujące zapalenie płuc i lipidowe zapalenie płuc. Najtrudniejsze staje się odróżnienie EVALI od egzogennej lipidowej zapalenia płuc, znaczący w tym przypadku jest zanik lipidów w zmętnieniach w zakresie od –100 do –3 jednostek Hounsfielda, występujący w lipidowym zapaleniu płuc a niewystępujący w EVALI (Betancourt i in. 2010, s. 10-13).

W badaniach CT obserwuje się również rozproszone nacieki typu tree in bud i obustronne nacieki guzkowe imitujące nowotwory złośliwe z przerzutami opisano (Madsen i in. 2016, s. 6-11).

Badania pokazują również, że tomografia komputerowa w EVALI wykazuje najczęściej obustronne, matowe zmętnienia z przewagą segmentów podstawnych z oszczędzeniem segmentów podopłucnowych (Henry i in. 2020, s. 13).

## LECZENIE

Postępowanie w przypadku EVALI ma charakter niepotwierdzony i opiera się na ograniczonym doświadczeniu w leczeniu podobnych procesów chorobowych. Decyzja dotycząca leczenia ambulatoryjnego lub szpitalnego powinna opierać się na nasyceniu saturacji, ambulatoryjnie gdy  $SpO_2 > 95\%$ . Wśród osób, które nie potrzebują hospitalizacji 81% zostaje odesłanych do domu z kortykosteroidami (Chatham-Stephens i in. 2019, s. 13-14).

Pacjenci z ciężką niewydolnością oddechową są hospitalizowani. Postępowanie z takimi pacjentami powinno mieć charakter wielodyscyplinarny i obejmować zespół lekarzy anestezjologów, pulmonologów i toksykologów. Przydatni okazują się również specjaliści chorób zakaźnych i psychiatry, którzy pomagają przy ustaleniu diagnozy i odstawieniu szkodzących papierosów. Rozpoczęcie leczenia przeciwdrobnoustrojowego do czasu potwierdzenia EVALI jest rozsądne, ponieważ wykluczenie przyczyn innych niż EVALI może zająć kilka dni (Evans i in. 2019, s. 11-14).

Głównym sugerowanym leczeniem EVALI są kortykosteroidy. Niestety na razie brakuje standardowego dawkowania. Kalininskiy i in. sugerują rozpoczęcie leczenia metyloprednizolonem w dawce 40 mg co 8 godzin do czasu uzyskania poprawy przez pacjenta, a następnie przejście na doustny prednizon stosowany przez dwa tygodnie (Layden i in. 2019, s. 15-17).

Blagev i in. Zgłosili natomiast, że 41 z 60 pacjentów z chorobą EVALI otrzymywało średnią dawkę metyloprednizolonu dożylnie wynoszącą 125 mg na dobę średnio przez dwa dni przed zmniejszeniem dawki doustnego prednizonu, które rozpoczynało się od 40–60 mg na dobę, średnio przez 11 dni. Zebrane dane przedstawiają poprawę u 84 % pacjentów stosujących kortykosteroidy (Blagev i in. 2019, s. 11).

Kluczową rolę w terapii EVALI pełni natychmiastowe zaprzestanie palenia e-papierosów. Pozwala to na powstrzymanie progresji choroby i poprawę stanu płuc. Jeżeli rezygnacja wyrobów waporyzatorowych nie przynosi efektów konieczne jest zastosowanie różnych strategii leczniczych (Uyeki i in. 2018, s. 1-47).

U pacjentów z ciężkimi objawami EVALI, wymagających wsparcia oddychania, stosuje się tlenoterapię lub nawet wsparcie wentylacyjne, aby zapewnić

odpowiednią podaż tlenu do organizmu. Dodatkowo, leczenie przeciwzapalne, zazwyczaj w postaci kortykosteroidów, może być zalecane w celu zmniejszenia stanu zapalnego płuc i poprawy funkcji oddechowych (Metlay i in. 2019, s. 4-9).

## ZAPOBIEGANIE

Raporty ze Stanów Zjednoczonych wskazują, że choroba EVALI potrafi ustąpić spontanicznie u pacjentów, którzy zaprzestali palenia, nie wymaga leczenia kortykosteroidami. Prawdopodobieństwo EVALI maleje wraz z upływem czasu od ostatniego narażenia na wapowanie (Blagev i in. 2019, s. 18-22).

Zapobieganie EVALI wymaga podejmowania działań na różnych poziomach, począwszy od edukacji i informowania całego społeczeństwa, poprzez stosowanie się do ścisłych regulacji dotyczących zakresu produkcji i sprzedaży, aż po wsparcie dla osób uzależnionych od nikotyny i promowanie zdrowego stylu życia. Wdrożenie kompleksowego podejścia może przyczynić się do zmniejszenia liczby przypadków EVALI i ochrony zdrowia publicznego (Marrocco i in. 2022, s. 11-20).

## PODSUMOWANIE

EVALI (Electronic Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury) to schorzenie płuc związane z używaniem e-papierosów, objawiające się dusznością, kaszlem, bólem w klatce piersiowej, gorączką, wymiotami i biegunką. Choroba ta, często powiązana z produktami zawierającymi THC i witaminę E octan, może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia płuc wymagającego hospitalizacji, a w niektórych przypadkach kończy się śmiercią. Młodzież i młodzi dorośli są szczególnie narażeni na ryzyko, a odpowiednie regulacje i edukacja publiczna są kluczowe w zapobieganiu dalszym przypadkom.

## BIBLIOGRAFIA

- 2018 National Youth Tobacco Survey. 2019 A Startling Rise in Youth E-cigarette Use,  
Bhatt J.M., Ramphul M., Bush A.  
2020 An update on controversies in e-cigarettes, Paediatr Respir Rev.

- Blagev D.P., Harris D., Dunn A.C., Guidry D.W., Grissom C.K., Lanspa M.J.  
2019 Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study, *Lancet*.
- Bradford L.E., Rebuli M.E. Ring B.J., Jaspers I., Clement K.C., Loughlin C.E.  
2019 Danger in the vapor? ECMO for adolescents with status asthmaticus after vaping, *J Asthma*,
- Cai H., Harrison D.G.  
2000 Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress
- Cao D.J., Aldy K., Hsu S., McGetrick M., Verbeck G., De Silva I., Feng S.Y.  
2020 Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury, *J Med Toxicol*.
- Chaumont M., Tagliatti V., Channan E.M., Colet J.M., Bernard A., Morra S., et al.  
2019 Short halt in vaping modifies cardio-respiratory parameters and urine metabolome: a randomized trial, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*.
- Chatham-Stephens K., Roguski K., Jang Y., Cho P., Jatlaoui T.C., Kabbani S., et al.  
2019 Characteristics of hospitalized and nonhospitalized patients in a nationwide outbreak of E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury - United States, November 2019, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.
- Crotty Alexander LE., et al.  
2020 NIH workshop report: Ecigarette or vaping product use associated lung injury (EVALI): developing a research agenda, *Am J Respir Crit Care Med*.
- Eaton D.L., Kwan L.Y., Stratton K., eds.  
2018 *Public Health Consequences of E-Cigarettes*, National Academies Press.
- Evans M.E., Twentyman E., Click E.S., Goodman A.B., Weissman D.N., Kiernan E., et al.  
2020 Update: interim guidance for health care professionals evaluating and caring for patients with suspected E-cigarette, or vaping, product

use-associated lung injury and for reducing the risk for rehospitalization and death following hospital discharge - United States, December 2019, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.

Gotts J.E., Jordt S.E., McConnell R., Tarran R.

2019 What are the respiratory effects of e-cigarettes?

Henry T.S., Kligerman S.J., Raptis C.A., Mann H., Sechrist J.W., Kanne J.P.

2020 Imaging findings of vaping-associated lung injury, *AJR Am J Roentgenol*.

Irusa K.F., Vence B., Donovan T.

2020 Potential oral health effects of e-cigarettes and vaping: A review and case reports, *J Esthet Restor Dent*.

Kalininskiy A., Bach C.T., Nacca N.E., Ginsberg G., Marraffa J., Navarette K.A., McGraw M., Croft D.P.

2019 E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach, *Lancet Respir Med*.

Kligerman S., Raptis C., Larsen B., Henry T.S., Caporale A., Tazelaar H., Schiebler M.L., Wehrli F.W., Klein J.S., Kanne J.

2020 Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions, *Radiology*.

Layden J.E., Ghinai I., Pray I., et al.

2019 Pulmonary illness related to ecigarette use in Illinois and Wisconsin - preliminary report, *N Engl J Med*.

Lewis N., McCaffrey K., Sage K., et al.

2019 E-cigarette Use, or Vaping, Practices and Characteristics Among Persons with Associated Lung Injury — Utah, April–October 2019.

Lyzwinski L.N., Naslund J.A., Miller .CJ., Eisenberg M.J.

2022 Global youth vaping and respiratory health: epidemiology, interventions, and policies, *NPJ Prim Care Respir Med*.

Madsen L.R., Krarup N., Bergmann T., et al.

2016 A Cancer that went up in Smoke, *CHEST*.

Marrocco A., Singh D., Christiani D.C., Demokritou P.

2022 E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): state of science and future research needs, *Crit Rev Toxicol*.

Masiero M., Lucchiari C., Mazzocco K., Veronesi G., Maisonneuve P., Jemos C, Salè E.O., Spina S., Bertolotti R., Pravettoni G.

2019 E-cigarettes May Support Smokers With High Smoking-Related Risk Awareness to Stop Smoking in the Short Run: Preliminary Results by Randomized Controlled Trial, *Nicotine Tob Res.*

## EVALI: CURRENT STATE OF KNOWLEDGE, DIAGNOSIS AND TREATMENT

**Summary:** EVALI, i.e. "e-cigarette or vaping product use-associated lung injury", is a relatively recently introduced medical term defining lung damage associated with the use of e-cigarettes or inhalation products. The increased popularity of e-cigarette use has led to an increase in EVALI cases, particularly noticeable in the United States in 2019. Although the exact pathogenetic mechanisms of this disease are not yet fully understood, there is evidence suggesting a link between e-cigarette use and its occurrence. Symptoms of EVALI include shortness of breath, cough, chest pain and breathing problems. Diagnosis is based on a medical history, lung imaging and exclusion of other possible causes of symptoms. EVALI treatment consists mainly of symptomatic treatment and discontinuation of the use of e-cigarettes and inhalation products. Further research on EVALI and regulation are needed to prevent future cases of the disease and protect public health.

**Keywords:** e-cigarettes, EVALI, pneumonia, vaping

MARCELINA WACŁAWSKA,  
NATALIA TYSZCZUK, HUBERT ROGALA,

UNIwersytet Medyczny w Lublinie

AGNIESZKA ZAŃKO, MONIKA WACŁAWSKA

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

# TIRZEPATYD: INNOWACYJNY AGONISTA RECEPTORA GIP/GLP-1 W TERAPII CUKRZYCY I REDUKCJI MASY CIAŁA

**Streszczenie:** Cukrzyca typu 2 jest trudną do kontrolowania chorobą metaboliczną, charakteryzującą się opornością na insulinę i zaburzeniami w funkcjonowaniu komórek beta trzustki, co prowadzi do podwyższonego poziomu glukozy we krwi. Pomimo dostępności wielu terapii farmakologicznych, nadal istnieje potrzeba skuteczniejszych metod leczenia tej choroby. Ostatnie lata przyniosły rozwój nowych podejść terapeutycznych, w tym podwójnych agonistów receptorów GIP/GLP-1, takich jak tirzepatyd. Jest to innowacyjny lek, który został zatwierdzony do leczenia cukrzycy typu 2 w USA, Europie i Zjednoczonych Emiratach Arabskich. Tirzepatyd jest acylowanym peptydem, zaprojektowanym tak, aby aktywować zarówno receptory GIP (glukozozależny polipeptyd insulinotropowy), jak i GLP-1 (glukagonopodobny peptyd-1). Te receptory odgrywają istotną rolę w regulacji wydzielania insuliny oraz są obecne w obszarach mózgu, które kontrolują apetyt. Niniejsza praca analizuje mechanizmy działania tirzepatyd, wyniki badań klinicznych oraz potencjalne korzyści i ryzyka związane z jego stosowaniem w terapii cukrzycy typu 2. Celem jest przedstawienie aktualnych osiągnięć w tej dziedzinie oraz określenie miejsca tirzepatyd w nowoczesnych strategiach leczenia cukrzycy typu 2.

**Słowa kluczowe:** agonista receptorów GIP i GLP-1, cukrzyca typu 2, otyłość, glikemia, utrata masy ciała, Tirzepatyd



## WSTĘP

Cukrzyca typu 2 (T2DM) jest chorobą, która stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy, często współistnieje z otyłością i jest związana z wysoką chorobowością, śmiertelnością (Forzano i in. 2022, s. 10-15).

Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) są skutecznymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. Działają poprzez stymulowanie wydzielania insuliny podczas hiperglikemii, hamowanie wydzielania glukagonu podczas hiperglikemii lub euglikemii, opóźnianie opróżniania żołądka, zmniejszanie apetytu i wspomaganie redukcji masy ciała (Samms i in. 2020, s. 41-42). Coraz więcej dowodów wskazuje, że jednoczesne podawanie GIP i GLP-1 może mieć synergiczne działanie, znacząco zwiększając odpowiedź insulinową i efekty glukagonostatyczne (American Diabetes Association 2021).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TIRZEPATYDU

Polipeptyd insulinotropowy zależny od glukozy (GIP) jest kluczowym hormonem inkretynowym u zdrowych osób, który ma zdolność stymulowania wydzielania insuliny, szczególnie przy podwyższonym poziomie glukozy we krwi. W sytuacjach hiperglikemii, GIP zwiększa wydzielanie insuliny, co obniża poziom glukagonu. Natomiast przy normalnym lub niskim poziomie glukozy, GIP powoduje wzrost glukagonu (Zhang i in. 2021, s. 5-84).

Receptory GIP są obficie obecne w tkance tłuszczowej, gdzie hormon ten zwiększa zdolność tkanki tłuszczowej do przechowywania lipidów po posiłkach oraz poprawia jej wrażliwość na insulinę, co pomaga zapobiegać odkładaniu się tłuszczu w niepożądanych miejscach. GIP, będąc częścią podwójnego agonizmu z GLP-1, prawdopodobnie działa na centralny układ nerwowy, wzmacniając efekt GLP-1 w zmniejszaniu apetytu. U osób obciążonych cukrzycą typu 2, połączenie działania GIP i GLP-1 może bardziej skutecznie regulować poziom glukozy i masę ciała niż same agonisty receptora GLP-1 (Christensen i in. 2011, s. 103-109).

GIP hamuje wydzielanie żołądkowe, pobudza produkcję insuliny i działa podobnie do insuliny na tkankę tłuszczową, ograniczając rozpad tłuszczów i wspierając ich magazynowanie (Gilbert i in. 2020). GLP-1 natomiast pobudza wydzielanie insuliny, zmniejsza uwalnianie glukagonu, opóźnia opróżnianie żołądka i powoduje uczucie sytości. Inkretyny, takie jak GLP-1, są szybko

niszczone przez enzym dipeptydylopeptydazę 4, dlatego agonistów receptora GLP-1 łączy się z inhibitorami DPP4 (Schmitt in. 2017, s. 11-18).

Wykorzystując synergiczne działanie GIP i GLP-1, stworzono nową cząsteczkę o łącznym działaniu agonistycznym na ich receptory, nazwaną „twinkretyną”. Tirzepatyd jest pionierskim przykładem takiego związku, to syntetyczny peptyd, złożony z 39 aminokwasów, wzorowany na naturalnej sekwencji GIP. Ten lek łączy podwójny agonizm receptorów GIP i GLP-1, co wpływa na kontrolę poziomu glukozy we krwi oraz zmniejszenie masy ciała. Tirzepatyd wykazuje wysokie powinowactwo do receptora GIP, zbliżone do naturalnego GIP, natomiast jego powinowactwo do receptora GLP-1 jest około pięciokrotnie słabsze niż u naturalnego GLP-1 (Frias i in. 2018, s. 80-93).

Tirzepatyd jest pierwszym podwójnym agonistą receptorów GIP/GLP-1 zatwierdzonym do leczenia cukrzycy typu 2 w USA, Europie i Zjednoczonych Emiratach Arabskich, który aktywuje receptory GIP i GLP-1, kluczowe dla wydzielania insuliny oraz regulacji przyjmowania pokarmu w mózgu (Nauck i in. 2022, s. 10-20).

Tirzepatid jest dwufunkcyjnym agonistą, którego struktura bazuje na sekwencji aminokwasów GIP i zawiera resztę dikwasu tłuszczowego C20. Jego okres półtrwania wynosi około 5 dni, co umożliwia jego podskórne podawanie raz w tygodniu (Coskun i in. 2018, s. 3-14).

## DONIESIENIA NAUKOWE

Study of Tirzepatide in Participants with T2DM Not Controlled with Diet and Exercise Alone (SURPASS) to badanie, którego celem było sprawdzenie skuteczności tirzepatydu, leku obniżającego poziom glukozy we krwi, u pacjentów z cukrzycą typu 2. Głównym celem badania było sprawdzenie, jak średnie stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) zmienia się w porównaniu do początkowego poziomu (Paneni i in. 2021, s. 11-12). Badanie prowadzone było na zasadzie podwójnie ślepej próby, porównywano pacjentów, którym raz w tygodniu wstrzykiwano podskórnie Tirzepatyd z pacjentami z cukrzycą typu 2 z niedostatecznie kontrolowaną dietą i ćwiczeniami fizycznymi (Rosenstock i in. 2021, s. 143-155).

Badanie to zostało przeprowadzone w okresie od 3 czerwca 2019 roku do 28 października 2020 roku, angażując 705 osób, 478 zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących tirzepatyd w dawkach 5 mg, 10 mg, 15 mg lub placebo. Pacjenci obciążeni cukrzycą otrzymywali lek przez 40 tygodni, wszystkie dawki tirzepatydu znacząco poprawiły wyniki HbA1c, poziom glukozy na czczo

oraz masę ciała w porównaniu do placebo. Największe zmniejszenie HbA1c odnotowano przy dawce 15 mg. Więcej pacjentów przyjmujących tirzepatyd osiągnęło cele HbA1c poniżej 7,0% i 5,7% w porównaniu do grupy placebo. Tirzepatyd wywołał również utratę masy ciała od 7 do 9,5 kg, z najczęstszymi łagodnymi do umiarkowanych skutkami ubocznymi, takimi jak nudności, biegunka i wymioty. Nie odnotowano poważnych przypadków hipoglikemii, a jeden zgon wystąpił w grupie placebo (Rosenstock i in. 2021, s. 143-155).

W badaniu SURPASS-2, fazy III, porównano tirzepatyd i semaglutyd - leki GLP-1R, podawane raz w tygodniu, u pacjentów z cukrzycą typu 2. Tirzepatyd w dawkach 5 mg, 10 mg i 15 mg nie różnił się istotnie od semaglutytu pod względem zmiany średniego poziomu HbA1c po 40 tygodniach. Losowo przydzielono pacjentów do grup: tirzepatyd 5 mg (n=470), 10 mg (n=469), 15 mg (n=470) i semaglutyd 1 mg (n=469). Średnie zmiany HbA1c wynosiły: -2,01% (tirzepatyd 5 mg), -2,24% (10 mg), -2,30% (15 mg) i -1,86% (semaglutyd). Różnice pomiędzy tirzepatydem a semaglutylem wyniosły odpowiednio: -0,15%, -0,39% oraz -0,45% (Chiu i in. 2022, s. 12-90).

W badaniu SURPASS-3 przeprowadzono porównanie skuteczności tirzepatytu, podawanego raz w tygodniu, z insuliną degludec, podawaną raz na dobę jako dodatek do metforminy z lub bez inhibitorów SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej tirzepatyd w dawkach 5 mg (n=liczba osób = 358), 10 mg (n = 360) lub 15 mg (n = 358) raz w tygodniu, oraz grupy otrzymującej insulinę degludec raz na dobę (n = 359). Po 40 tygodniach leczenia średnie zmiany poziomu HbA1c wynosiły odpowiednio: -1,93%, -2,20% i -2,37% dla tirzepatytu w dawkach 5 mg, 10 mg, 15 mg, oraz -1,34% dla insuliny degludec. Różnice skuteczności pomiędzy tymi dwoma sposobami leczenia były nieznaczące (Bailey i in. 2021, s. 13-17).

W innym ośrodku klinicznym przeprowadzono podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie 3 fazy, badanie objęło 2539 dorosłych z BMI 30 lub więcej, lub 27 i więcej, z co najmniej jednym powikłaniem związanym z masą ciała (bez cukrzycy). Osoby te zostały losowo przydzielone do otrzymywania raz w tygodniu tyrzepatidu (5 mg, 10 mg lub 15 mg) lub placebo przez 72 tygodnie, w tym okresie przez 20-tygodni zwiększano dawki leku (Jastreboff i in. 2022, s. 205-216).

Na początku badania średnia masa ciała uczestników badania wynosiła 104,8 kg, a średnie BMI 38,0. Po 72 tygodniach średnia zmiana masy ciała wyniosła -15,0% (przy dawce 5 mg tirzepatytu), -19,5% (przy dawce 10 mg), -20,9% (przy dawce 15 mg) i -3,1% (placebo). Redukcję masy ciała o co najmniej 5%

osiągnęło 85% (5 mg), 89% (10 mg), 91% (15 mg) uczestników, w porównaniu do 35% dla placebo. Redukcję masy ciała o 20% lub więcej osiągnęło 50% (10 mg) i 57% (15 mg) uczestników, w porównaniu do 3% dla placebo. Tirzepatyd poprawił wszystkie parametry kardiometaboliczne. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów były dolegliwości żołądkowo-jelitowe, które występowały najczęściej podczas zwiększania dawki. Leczenie przerwało 4,3% (5 mg), 7,1% (10 mg), 6,2% (15 mg) uczestników oraz 2,6% w grupie placebo (Wilding i in. 2021, s. 989-1002).

## TIRZEPATYD A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

W badaniach klinicznych z użyciem tirzepatydu (SURPASS-1, 2, 3, 4, 5 oraz SURMOUNT-1) zaobserwowano korzystny wpływ Tirzepatydu na ciśnienie krwi. Badanie SURPASS-1: średnie zmniejszenie ciśnienia skurczowego (SBP) wynosiło od -4,7 do -5,2 mmHg w porównaniu do placebo, nie zauważono istotnej zmiany w ciśnieniu rozkurczowym (DBP). W SURPASS-2 wartości SBP i DBP spadły odpowiednio o -4,8 mmHg i -1,9 mmHg przy 5 mg tirzepatydu, oraz o -5,3 mmHg i -2,5 mmHg przy 10 mg tirzepatydu i -6,5 mmHg oraz -2,9 mmHg przy 15 mg tego leku, w porównaniu do stosowanego w drugiej grupie pacjentów: semaglutylu. SURPASS-3 pokazało spadek SBP od -4,9 do -6,6 mmHg i DBP od -1,9 do -2,5 mmHg z tirzepatydem, bez istotnych zmian przy insulinie Degludec (Ruckert i in. 2015, s. 10-61).

Podsumowując, Tirzepatyd wykazuje pozytywny wpływ na ciśnienie tętnicze krwi, co może być spowodowane poprawą funkcjonowania śródbłonna lub redukcją stanu zapalnego. Niewielka ilość doniesień naukowych wyjaśnia, że może być to spowodowane zdolnością Tirzepatydu do zmniejszania poziomu białka C-reaktywnego o wysokiej czułości, cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1) oraz YKL-40, które odpowiadają za wzrost oporu naczyń krwionośnych (Santuli i in. 2022, s. 17-35).

## TIRZEPATYD –INNE KORZYSTNE DZIAŁANIA

Stosując tirzepatyd obserwowano w wielu badaniach naukowych, jego korzystny wpływ na poziom gospodarki lipidowej. Analizy metaboliczne i lipidowe przeprowadzono u ponad 250 pacjentów, wykazały, że 26-tygodniowe leczenie tirzepatidem istotnie zmodyfikowało grupę metabolitów i lipidów związanych z insulinoopornością i otyłością. Zaobserwowano zmniejszenie poziomów

3-hydroksyzizomaślanu, aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach, ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach oraz bezpośrednich produktów katabolicznych porównując do wartości wyjściowych i placebo. Korzystne zmiany były znacznie większe przy stosowaniu tirzepatytu w porównaniu z grupami osób stosujących inne specyfiki, np. Dulagutyd. Spadek stężenia lipidów był związany ze spadkiem stężenia HbA1c, wskaźników insulinooporności i poziomu proinsuliny (Ferranini i in. 2022, s. 52-56).

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Tirzepatyd, będący podwójnym agonistą receptorów GIP/GLP-1, może spowodować różnorodne działania niepożądane. Najczęstsze z nich dotyczą układu pokarmowego, są to nudności, wymioty, biegunka i zgaga. Te objawy zazwyczaj są łagodne lub umiarkowane mogą wystąpić na początku leczenia lub podczas dostosowywania dawki. Dodatkowo, pacjenci mogą doświadczać bólu głowy, zmęczenia, reakcji skórnych, takich jak wysypka, także rzadziej hipoglikemii, szczególnie u tych, którzy przyjmują również insulinę lub inne leki obniżające poziom cukru. Innymi możliwymi skutkami ubocznymi są infekcje dróg moczowych lub infekcje górnych dróg oddechowych. Działania niepożądane mogą być różnie tolerowane przez pacjentów i wymagają indywidualnej oceny przez lekarza analizując ewentualne korzyści wynikające z leczenia tirzepatydem (Getman i in. 2023, s. 50-62).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z tirzepatidem były te dotyczące przewodu pokarmowego. Nudności wystąpiły u 17-22% pacjentów otrzymujących tirzepatid i u 18% pacjentów otrzymujących semaglutyd. Biegunka była zgłaszana u 13-16% pacjentów na tirzepatidzie i 12% na semaglutydzie, wymioty u 6-10% i 8%, a zmniejszenie apetytu u 7-9% i 5% odpowiednio. Większość tych przypadków miała łagodne do umiarkowane nasilenie, była przejściowa i pojawiała się podczas zwiększania dawki we wszystkich grupach (Frias i in. 2021, s. 503-515).

W badaniach klinicznych odnotowano wystąpienie klinicznie istotnej hipoglikemii wśród małego odsetka pacjentów stosujących różne dawki tego leku, w porównaniu do pacjentów przyjmujących semaglutyd. Zdarzyły się również rzadkie przypadki ciężkiej hipoglikemii, które zostały skutecznie leczone, a pacjenci kontynuowali udział w badaniu. Potrzeba natychmiastowego leczenia z powodu utrzymującej się wysokiej glikemii była rzadsza niż w przypadku semaglutydu (Pratley i in. 2018, s. 275-286).

## PERSPEKTYWY

Tirzepatyd ma potencjał rewolucyjny dzięki zdolności do kontrolowania poziomu glukozy i redukcji masy ciała. Przyszłe badania koncentrują się na długoterminowych efektach terapeutycznych i możliwościach zastosowania w innych chorobach metabolicznych. Istnieje potrzeba dalszych badań nad jego potencjalnym wpływem kardioprotekcyjnym oraz eksploracji nowych aplikacji terapeutycznych. Kluczowe jest również monitorowanie długoterminowych skutków ubocznych, aby pełniej zrozumieć jego profil bezpieczeństwa i skuteczność długoterminowej terapii (Jastreboff i in. 2022, s. 205-216).

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, tirzepatyd reprezentuje znaczący postęp w leczeniu cukrzycy typu 2, zapewniając pacjentom nie tylko lepszą kontrolę poziomu cukru we krwi, ale także potencjalne korzyści metaboliczne i ochronę serca. Dotychczasowe badania kliniczne wykazały, że lek ten jest skuteczny i stosunkowo bezpieczny, szczególnie z uwagi na mniejsze ryzyko hipoglikemii w porównaniu do tradycyjnych terapii. Istnieje również nadzieja na zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, co jest istotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2, u których istnieje wysokie ryzyko takich powikłań. Jednakże, aby pełniej zrozumieć długoterminowe skutki tirzepatydu, konieczne są dalsze badania oraz długoterminowa obserwacja pacjentów.

## BIBLIOGRAFIA

- Ahmad N.N., Alves B., Aronne L.J., Bunck M.C., Jastreboff A.M., Kiyosue A., Liu B., Stefanski A, Wharton S., Zhang S.  
2022 Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.*  
2021 American Diabetes Association. Introduction: standards of medical care in diabetes — 2021. *Diabetes Care.*
- Bailey C.J.  
2021 Tirzepatide: A new low for bodyweight and blood glucose. *Lancet Diabetes Endocrinol.*

- Christensen M., Vedtofte L., Holst J.J., Vilsbøll T., Knop F.K.  
2011 Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes*.
- Chiu N., Aggarwal R., Bhatt D.L.  
2022 Generalizability of the SURPASS-2 Trial and Effect of Tirzepatide on US Diabetes and Obesity Control. *J Am Heart Assoc*.
- Coskun T., Sloop K.W., Loghin C., et al.  
2018 LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*.
- Ferrannini E.  
2022 Tirzepatide as an Insulin Sensitizer. *J Clin Endocrinol Metab*.
- Forzano I., Varzideh F., Avvisato R., Jankauskas S.S., Mone P., Santulli G.  
2022 Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci*.
- Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al.  
2021 Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*.
- Frias J.P., Nauck M.A., Van J., Kutner M.E., Cui X., Benson C., Urva S., Gimeno R.E., Milicevic Z., Robins D., et al.  
2018 Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: A randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*.
- Gettman L.  
2023 New Drug: Tirzepatide (Mounjaro™). Sr Care Pharm.
- Gilbert M.P., Pratley R.E.  
2020 GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol*.
- Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N., Wharton S., Connery L., Alves B., Kiyosue A., Zhang S., Liu B., Bunck M.C., Stefanski A.  
2022 SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*.

Nauck M.A., D'Alessio D.A.

2022 Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol*.

Paneni F., Patrono C.

2021 Is tirzepatide in the surpass lane over GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes? *Eur Heart J*.

Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., et al.

2018 Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*.

Rosenstock J., Wysham C., Frias J.P., Kaneko S., Lee C.J., Fernández Landó L., Mao H., Cui X., Karanikas C.A., Thieu V.T.

2021 Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (PASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*.

Ruckert I.M., Baumert J., Schunk M., Holle R., Schipf S., Volzke H., Kluttig A., Greiser K.H., Tamayo T., Rathmann W., et al.

2015 Blood Pressure Control Has Improved in People with and without Type 2 Diabetes but Remains Suboptimal: A Longitudinal Study Based on the German DIAB-CORE Consortium. *PLoS ONE*.

Samms R.J., Coghlan M.P., Sloop K.W.

2020 How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*.

Santulli G.

2022 Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*.

Schmitt C., Portron A., Jadidi S., Sarkar N., DiMarchi R.

2017 Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of multiple ascending doses of the novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 agonist RG7697 in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*.



Wilding J.P.H., Batterham R.L., Calanna S., et al.

2021 Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*.

Zhang Q., Delessa C.T., Augustin R., et al.

2021 The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell Metab*.

## TIRZEPATIDE: AN INNOVATIVE GIP/GLP-1 RECEPTOR AGONIST IN THE TREATMENT OF DIABETES AND WEIGHT LOSS

**Summary:** Type 2 diabetes is a difficult-to-control metabolic disease characterized by insulin resistance and impaired functioning of pancreatic beta cells, which leads to elevated blood glucose levels. Despite the availability of many pharmacological therapies, there is still a need for more effective methods of treating this disease. Recent years have seen the development of new therapeutic approaches, including dual GIP/GLP-1 receptor agonists such as tirzepatide. It is an innovative drug that has been approved for the treatment of type 2 diabetes in the USA, Europe and the United Arab Emirates. Tirzepatide is an acylated peptide designed to activate both GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) and GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptors. These receptors play an important role in regulating insulin secretion and are present in areas of the brain that control appetite. This paper analyzes the mechanisms of action of tirzepatide, the results of clinical trials and the potential benefits and risks associated with its use in the treatment of type 2 diabetes. The aim is to present current achievements in this field and the place of tirzepatide in modern strategies for the treatment of type 2 diabetes.

**Keywords:** GIP and GLP-1 receptor agonist; type 2 diabetes, obesity, glycemia, weight loss, Tirzepatid

