Alergia a nowotwory układu pokarmowego

Allergy and cancers of the digestive system

Krzysztof Pałgan, Zbigniew Bartuzi

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (5): 235–239

Słowa kluczowe: alergia, nowotwory okrężnicy, nowotwory trzustki.
Key words: allergy, colorectal cancer, pancreatic cancer.

Adres do korespondencji: dr n. med. Krzysztof Pałgan, Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Szpital im. dr. J. Biziela, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, e-mail: palgank@wp.pl

Streszczenie

Badania epidemiologiczne wskazują, że choroby atopowe w zależności od typu nowotworu mogą zwiększać lub zmniejszać ryzyko ich wystąpienia. Rak płuc występuje częściej u osób z chorobami alergicznymi, a szczególnie z astmą oskrzelową. Choroby alergiczne zmniejszają ryzyko wystąpienia nowotworów, takich jak rak jelita grubego, trzustki, ośrodkowego układu nerwowego oraz białaczki u dzieci. W rozwoju zarówno alergii, jak i nowotworów ważną rolę odgrywają liczne czynniki środowiskowe.

Abstract

Epidemiological studies demonstrate that allergy has a protective effect against some types of cancer, or acts as a cancer risk for other cancer types. Most studies indicate that people with a history of allergic disease, particularly with asthma, have an elevated risk of lung cancer. In the case of colon cancer, pancreatic cancer, childhood leukaemia and brain tumours the data indicate a protective effect of allergic conditions. On the other hand, a number of environmental factors have been reported to affect the development of allergy and cancer.

Wstęp

Od dłuższego czasu dużym zainteresowaniem cieszy się problem wzajemnych relacji chorób alergicznych i nowotworowych. Oba rodzaje schorzeń występują coraz częściej, a przyczynę tego upatruje się w szybko niekorzystnie zmieniającym się środowisku. Analizy wzajemnych zależności chorób alergicznych i nowotworowych opierają się na kluczowej roli układu immunologicznego w patogenezie obu schorzeń. Liczne rozważania zakładają, że wzmożona aktywność układu immunologicznego, jaka występuje w chorobach alergicznych, powinna chronić przed chorobami nowotworowymi.

W świetle badań epidemiologicznych, których wyniki publikowano do 1985 r., można przyjąć, że wystąpienie schorzenia z kręgu chorób alergicznych znacznie zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwór. Większość prac publikowanych w tym czasie potwierdzała taką korelację i jednocześnie tłumaczyła ten fakt wzmożoną aktywnością obrony immunologicznej [1].

Obecne doniesienia epidemiologiczne pokazują sukcesywny wzrost liczby zachorowań na choroby alergiczne [2] i zgodnie z nimi powinna zmniejszać się liczba chorych na nowotwory.

Wyprzedzając analizy epidemiologiczne wzajemnych korelacji między alergiami a nowotworami, nie sposób nie zauważyć wspólnych objawów (tab. I) oraz niektórych elementów patogenetycznych dla tych schorzeń (tab. II).

Alergie a niektóre nowotwory przewodu pokarmowego

Badania epidemiologiczne przeprowadzone po 1985 r. rzucają zupełnie inne światło na korelacje między chorobami alergicznymi a nowotworami. Okazuje się, że zupełnie różnie kształtuje się zależność występowania różnych typów nowotworów u osób obarczonych chorobami alergicznymi [6]. Doniesienia z ostatnich 25 lat dowodzą, że głoszona wcześniej ogólna teoria mówiąca o ujemnej korelacji alergii i nowotworów, znajduje potwierdzenie jedynie w przypadku niektórych nowotworów przewodu pokarmowego. Dostępne dane literaturowe skupiają się głównie na raku jelita grubego oraz

Tabela I. Objawy występujące w alergiach i chorobach nowotworowych [3]
Table I. *Symptoms in allergies and neoplastic diseases [3]*

Objawy	Alergie	Nowotwory
świąd skóry, śluzówek	atopowe zapalenie skóry, pokrzywki, alergia kontaktowa, pyłkowica	świąd uogólniony (łac. *pruritus universalis*) może być subiektywnym objawem nowotworów: • zlokalizowanych w jamie brzusznej, klatce piersiowej, • białaczek, • chłoniaków (17%), • czerwienicy prawdziwej (łac. *polycythaemia rubra vera*), zwłaszcza po gorącej kąpieli (50%); świąd wybranych okolic ciała (łac. *pruritus localisatus*) może występować: • w guzie mózgu – świąd nosa, • w raku macicy – świąd sromu, • w raku odbytnicy i prostaty – świąd odbytu; świąd występujący w nowotworach z reguły ustępuje po usunięciu nowotworu
kaszel	astma oskrzelowa, POChP, pyłkowica	rak płuc
duszność	astma oskrzelowa, POChP	nowotwory płuc, opłucnej, ośrodkowego układu nerwowego
biegunka	alergia na pokarmy, eozynofilowe zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, celiakia, choroba Schönleina-Henocha	rak jelita grubego, cienkiego, rakowiak, VIP-oma, *somatostatinoma*, *gastrinoma*, rak rdzenisty tarczycy, rak trzustki, glukagonoma, mastocytoza, gruczolaki kosmkowe jelita o średnicy większej niż 3 cm
obrzęk naczynio-ruchowy	wrodzony lub nabyty niedobór inhibitora esterazy składnika C1 dopełniacza, uczulenie na jad owadów, leki: inhibitory konwertazy (0,1–0,5%), salicylany, kwas benzoesowy	może być objawem raka odbytu i przewlekłej białaczki limfatycznej

trzustki. Brak natomiast doniesień, które omawiałyby korelacje między alergiami a innymi nowotworami przewodu pokarmowego, takimi jak rak żołądka, przełyku czy wątroby.

Alergie a rak jelita grubego

Rak jelita grubego jest częstą przyczyną zgonów w krajach wysoko rozwiniętych. W etiologii tego nowotworu w 70% mają udział czynniki środowiskowe, a szczególnie dieta.

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Australii u 715 pacjentów wykazały, że astma oskrzelowa i alergiczny nieżyt nosa zmniejszają ryzyko wystąpienia raka jelita grubego (RR 0,9). Bardziej przekonujące wyniki, świadczące o protekcyjnej roli chorób alergicznych w rozwoju raka okrężnicy, podają badania włoskie przeprowadzone w grupie 5524 osób. Obejmowały one występowanie raka jelita grubego i uwzględniały częstość występowania raka odbytu. Wykazały, że choroby alergiczne, takie jak astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa, alergie na leki i pokarmy, zmniejszają ryzyko rozwoju tego typu nowotworów w granicach względnego ryzyka kształtującego się na poziomie 0,6–0,9.

Dostępne w literaturze badania epidemiologiczne przeprowadzone u osób obarczonych astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa i alergią na leki wykazały, że choroby te są czynnikiem zmniejszającym zachorowanie na raka jelita grubego. Względne ryzyko zachorowania na raka jelita grubego u tych osób mieściło się w granicach 0,3–0,9 i wynosiło średnio 0,74 [7–9].

Alergie a rak trzustki

W przypadku raka trzustki i chorób alergicznych zależność jest złożona. Okazuje się, że badania przeprowadzone w różnych ośrodkach, przez różnych autorów, łącznie u 2719 osób z astmą oskrzelową, atopowym nieżytem nosa, alergią pokarmową i alergią na leki wykazały zmniejszone ryzyko zachorowania na raka trzustki (RR 0,3–0,6) [10–13]. Zupełnie w innym świetle rysują się wyniki badań uzyskane przez Farrowa i Davisa [14]. Ich zdaniem, ryzyko wystąpienia raka trzustki u osób z chorobami alergicznymi zależy od typu schorzenia alergicznego. Stwierdzono, że chorzy wykazujący alergię na leki mają zwiększone ryzyko wystąpienia raka trzustki (RR 1,7), natomiast alergia pokarmowa zwiększa takie ryzyko aż do RR 2,1. W przypadku nadwrażliwości na alergeny

Tabela II. Wspólne elementy patogenetyczne alergii i chorób nowotworowych [4, 5]
Table II. *Common pathogenetic elements of allergies and neoplastic diseases [4, 5]*

Alergie	Nowotwory
czynniki środowiskowe	
alergeny wziewne, pokarmowe, kontaktowe, owadów żądlących	kancerogeny wziewne, pokarmowe, kontaktowe
czynniki genetyczne	
predyspozycje rodzinne, wyodrębniono ok. 60 genów, które mogą mieć udział w rozwoju chorób alergicznych	w przypadku niektórych nowotworów występuje predyspozycja rodzinna, mutacje genowe i aberracje chromosomowe stanowią podstawowy element patogenetyczny rozwoju nowotworów
układ immunologiczny	
defekt regulacji immunologicznej jest odpowiedzialny za rozwój alergii	defekt obrony immunologicznej stanowi element sprzyjający progresji nowotworowej
czynniki wzrostowe	
czynniki wzrostowe, takie jak naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF), transformujący czynnik wzrostu (ang. *transforming growth factor* – TGF), czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), zasadowy czynnik wzrostowy fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor* – bFGF), czynnik stymulujący granulocyty i makrofagi do kolonizacji (ang. *granulocyte macrophage colony stimulating factor* – GM-CSF), czynnik wzrostowy podobny do insuliny (ang. *insulin-like growth factor* – IGF) uczestniczą w przebudowie drzewa oskrzelowego u chorych na astmę oskrzelową	w chorobach nowotworowych czynniki wzrostowe (wymienione obok) są wytwarzane w nadmiarze i powodują nadmierną proliferację komórek nowotworowych; VEGF i bFGF odgrywają kluczową rolę w procesie angiogenezy nowotworowej
probiotyki	
zmniejszają objawy alergii na pokarmy, atopowego zapalenia skóry	zmniejszają ryzyko wystąpienia raka okrężnicy

pochodzenia zwierzęcego względne ryzyko wystąpienia raka trzustki kształtuje się na poziomie 1,3.

Alergie a inne nowotwory

Występowanie raka płuc u chorych na choroby alergiczne, a szczególnie astmę oskrzelową, w świetle ostatnich badań epidemiologicznych ewidentnie świadczy o tym, że choroby alergiczne nie chronią przed rozwojem nowotworów. Doniesienia, które analizują korelację między astmą oskrzelową a rakiem płuc, wskazują, że względne ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej płuc wśród osób z astmą oskrzelową wynosi 1,7. Wnioski takie wyciągnięto na podstawie analizy 16 prac, w których przebadano populację 14 076 chorych. W przypadku raka płuc należy uwzględnić palenie tytoniu jako niezależny czynnik ryzyka rozwoju raka. Prace, które uwzględniały palenie tytoniu przez osoby chore na astmę oskrzelową, wykazują, że zwiększa to ryzyko raka płuc 2-krotnie i kształtuje względne ryzyko na poziomie 3,2 [15–19].

Analiza występowania nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u chorych z różnego typu chorobami alergicznymi ujawniła rozbieżności, które zależą od rodzaju nowotworu. W przypadku glejaków badania epidemiologiczne przeprowadzone przez różnych autorów w grupie 2812 osób wykazały, że alergie wziewne i pokarmowe znamiennie zmniejszają ryzyko wystąpienia tego typu nowotworów (RR 0,4–0,5). Natomiast w przypadku oponiaków nie stwierdzono zależności między chorobami alergicznymi a częstością występowania tego typu nowotworów [20, 21].

Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych u 1842 dzieci chorych na astmę oskrzelową, alergiczny nieżyt nosa, wykazujących objawy alergii pokarmowej i/lub na leki, dowiodły, że tego typu alergie zmniejszają ryzyko wystąpienia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) 30–60% [22]. Badania te potwierdzili Schüz i wsp. [23] w grupie 1294 dzieci z alergicznym nieżytem nosa, astmą oskrzelową, alergią na leki i pokarmową. Zdaniem Schüz, dzieci obarczone tego typu alergiami mają zredukowane ryzyko wystąpienia ALL o ok. 50%. Interesujące jest również to, że dzieci rodziców obarczonych alergiami wykazują znamiennie mniejsze skłonności do rozwoju chorób rozrostowych szpiku kostnego.

U dorosłych choroby alergiczne nie wpływają w istotny sposób na wystąpienie białaczek i szpiczaka mnogiego [24].

Analiza doniesień zawierających badania łącznie u 7155 chorych na astmę oskrzelową, ANN, wykazują-

cych nadwrażliwość na leki, jad owadów błonkoskrzydłych oraz pokarmy wykazała, że alergie te nie mają wpływu na częstość występowania chłoniaków nieziarniczych. McWhorter [25] na podstawie 5-letniej obserwacji chorych z pokrzywką stwierdził, że u tych osób ryzyko wystąpienia chłoniaków, białaczek i szpiczaka mnogiego jest wybitnie zwiększone (RR 7,9). Wiadomo, że świąd skóry i pokrzywka mogą występować u 17% chorych z chłoniakami. Dolegliwości skórne u chorych z chłoniakami należy raczej zaliczyć do objawów niż traktować jako odrębne schorzenia.

Podsumowanie

Teoria z lat 80. ubiegłego wieku, mówiąca o mniejszym ryzyku wystąpienia nowotworów u chorych z alergią, w świetle przytoczonych danych epidemiologicznych nie znajduje potwierdzenia. Okazuje się, że astma oskrzelowa jest czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka płuc. Ryzyko to zwiększa się, gdy chory na astmę oskrzelową pali tytoń. Wówczas względne ryzyko choroby nowotworowej dochodzi do wartości 3,2 [26]. Doniesienia, omawiające zależność między alergiami a chorobami nowotworowymi, przeprowadzone przez różnych badaczy, były zróżnicowane zarówno pod względem liczebności populacji badanej, jak i rodzaju schorzenia alergicznego, często bez dokładnego sprecyzowania choroby alergicznej.

Lindelöf i wsp. [27] w latach 1988–2000 przeanalizowali populację liczącą 71 525 chorych, u których wykonali dokładną diagnostykę alergologiczną i onkologiczną. Analiza nie wykazała istotnego wpływu na liczbę zachorowań na nowotwory osób z alergiami.

W przypadku raka płuc, który występuje najczęściej (1,04 mln nowych zachorowań i 921 tys. zgonów rocznie na świecie), w 90% przyczyną jego rozwoju jest palenie tytoniu. Redukcja liczby zachorowań na raka płuc obserwowana w niektórych rejonach wiąże się głównie ze zmniejszeniem liczby osób palących tytoń [28].

Zwiększająca się częstość występowania zarówno chorób alergicznych, jak i nowotworów ewidentnie przeczy dość optymistycznej dla schorzeń nowotworowych teorii z lat 80. Wiadomo, że oba rodzaje schorzeń występują najczęściej w krajach wysoko uprzemysłowionych, w których dochodzi do zanieczyszczenia środowiska. Zanieczyszczenia atmosfery i pokarmu różnego typu związkami chemicznymi sprzyjają zachorowaniom zarówno na alergie, jak i nowotwory [29, 30].

Piśmiennictwo

1. Shapiro S. Allergy and cancer. Lancet 1973; 1: 1055-8.
2. Belpomme D, Irigaray P, Sasco AJ i wsp. The growing incidence of cancer: role of lifestyle and screening detection (Review). Int J Oncol 2007; 30: 1037-49.
3. Oxford Textbook of Oncology Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC. (red.), Oxford 2001.
4. Talbot-Smith A, Fritschi L, Divitini ML i wsp. Allergy, atopy, and cancer: a prospective study of the 1981 Busselton cohort. Am J Epidemiol 2003; 157: 606-12.
5. Pałgan K, Ferenc T. Genetyczne i środowiskowe uwarunkowania nowotworów. W: Podstawy genetyki dla studentów i lekarzy. Drewa G, Ferenc T (red.), Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2003; 473-97.
6. Brenner AV, Linet MS, Fine HA i wsp. History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults. Int J Cancer 2002; 99: 252-9.
7. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. Cancer Res 1988; 48: 4399-404.
8. La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. History of selected diseases and risk of colorectal cancer. Eur J Cancer 1991; 27: 582-6.
9. Negri E, Bosetti C, La Vecchia C i wsp. Allergy and other selected diseases and risk of colorectal cancer. Eur J Cancer 1999; 35: 1838-41.
10. Jain M, Howe GR, St Louis P, Miller AB. Coffee and alcohol as determinants of risk of pancreas cancer: a case-control study from Toronto. Int J Cancer 1991; 47: 384-9.
11. Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Moerman CJ, Walker AM. Aspects of medical history and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands. Int J Cancer 1992; 52: 17-23.
12. Dai Q, Zheng W, Ji BT i wsp. Prior immunity-related medical conditions and pancreatic-cancer risk in Shanghai. Int J Cancer 1995; 63: 337-40.
13. Gold EB, Gordis L, Diener MD i wsp. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. Cancer 1985; 55: 460-7.
14. Farrow DC, Davis S. Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffe. Int J Cancer 1990; 45: 816-20.
15. Boffett P, Ye W, Boman G, Nyren O. Lung cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for asthma in Sweden. Eur Respir J 2002; 19: 127-33.
16. Guessous I, Cornuz J, Paccaud F. Lung cancer screening: current situation and perspective. Swiss Med Wkly 2007; 137: 304-11.
17. Brownson RC, Alavanja MC. Previous lung disease and lung cancer risk among women (United States). Cancer Causes Control 2000; 11: 853-8.
18. Alavanja MC, Brownson RC, Boice JD Jr, Hock E. Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. Am J Epidemiol 1992; 136: 623-32.
19. Houvinen E, Kaprio J, Vesterinen E, Koskenvuo M. Mortality of adults with asthma: a prospective cohort study. Thorax 1997; 52: 49-54.
20. Cicuttini FM, Hurley SF, Forbes A i wsp. Association of adult glioma with medical conditions, family and reproductive history. Int J Cancer 1997; 71: 203-7.
21. Schlehofer B, Blettner M, Preston-Martin S i wsp. Role of medical history in brain tumour development. Results from the international adult brain tumour study. Int Cancer 1999; 82: 155-60.

22. Wen W, Shu XO, Linet MS i wsp. Allergic disorders and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (United States). Cancer Cases Control 2000; 11: 303-7.
23. Schüz J, Morgan G, Böhler E i wsp. Atopic disease and childhood acute lymphoblastic leukemia. Int J Cancer 2003; 105: 255-60.
24. Zheng W, Linet MS, Shu XO i wsp. Prior medical conditions and the risk of adult leukemia in Shanghai, People's Republic of China. Cancer Casues Control 1993; 4: 361-8.
25. McWhorter WP. Allergy and risk of cancer. A prospective study using NHANES I follow-up data. Cancer 1988; 62: 451-5.
26. Lineberg A, Nielsen NH, Madsen F i wsp. Smoking and the development of allergic sensitization to aeroallergens in adults: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. Allergy 2001; 56: 328-32.
27. Lindelöf B, Granath F, Tengvall-Linder M, Ekbom A. Allergy and cancer. Allergy 2005; 60: 1116-20.
28. Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA i wsp. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. Int J Epidemiol 2001; 30: 118-24.
29. Zeldin DC, Eggleston P, Chapman M i wsp. How exposures to biologics influence the induction and incidence of asthma. Environ Health Perspect 2006; 114: 620-6.
30. Johnson K. The relation of cancer to allergy. Lancet 1966; 86: 5-11.