

W przebiegu choroby nowotworowej przewodu pokarmowego u ok. 15–40 proc. operowanych chorych stwierdza się występowanie przerzutów do wątroby. Nie poznano do końca mechanizmów warunkujących rozwój nowotworu przerzutowego w obrębie wątroby. Wydolność metaboliczna i związana z tym zdolność do lokalnej odpowiedzi immunologicznej tego narządu odgrywa w pewności istotną rolę przy implantacji krążących w układzie krwionośnym i chłonnym komórek nowotworowych.

Celem pracy była korelacja częstości występowania przerzutów do wątroby, w 2 grupach chorych, operowanych z powodu nowotworu złośliwego jelita grubego w Klinice autorów w latach 1983–1998. Grupę pierwszą stanowili chorzy po przebytych zakażeniu wirusem B zapalenia wątroby (HBV), u których stwierdzono obecność antygenu płaszczykowego HBsAg (n=36). Grupę drugą utworzyli chorzy, u których w surowicy nie wykazano obecności HBsAg (n=867). HBsAg oznaczono metodą immunoenzymatyczną (EIA).

W grupie pierwszej stwierdzono obecność zmian przerzutowych w wątrobie u 4 chorych (11,1 proc.), w grupie drugiej nowotwór przerzutowy wątroby wystąpił u 204 operowanych pacjentów (23,5 proc.). Obecność HBsAg związana była z rzadszym pojawianiem się przerzutów do wątroby u chorych z rakiem jelita grubego ( $p = 0,08$ ).

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, wirusowe zapalenie wątroby B, nowotwory przerzutowe.

# Rzadsze występowanie przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego u chorych z antygenem HBs

*Rare occurrence of the liver metastases at the HBsAg positive patients operated due to colorectal cancer*

Przemysław Pyda<sup>1</sup>, Tomasz Banasiewicz<sup>1</sup>, Jacek Paszkowski<sup>1</sup>, Jacek Szmeja<sup>1</sup>, Paweł Migdalski<sup>2</sup>, Hanna Perz<sup>1</sup>, Michał Drews<sup>1</sup>

## WSTĘP

W przebiegu choroby nowotworowej jelita grubego u ok. 15–40 proc. operowanych chorych stwierdza się występowanie przerzutów odległych, najczęściej w wątrobie. Obecność guzów przerzutowych w wątrobie jest jednym z istotnych parametrów prognostycznych, często decydującym o możliwości wykonania zabiegu radykalnego. Postępowaniem z wyboru w przypadku guzów przerzutowych, określanym jako operacyjne, pozostaje chirurgiczna resekcja zmian. Inne metody, tzn. chemioterapia, embolizacja tętnic wątrobowych, podawanie doguzowo alkoholu bądź innych aktywnych biologicznie substancji, charakteryzują się zdecydowanie niższym odsetkiem przeżyć 5-letnich.

Proces powstawania przerzutów odległych do wątroby jest złożonym zjawiskiem biologicznym, zależnym od charakteru zmiany pierwotnej, ogólnej odporności organizmu, dróg szerzenia się przerzutów oraz stanu morfologicznego i immunologicznego samej wątroby. Wśród czynników związanych bezpośrednio ze zmianą nowotworową w obrębie jelita i decydujących o częstości powstawania przerzutów, istotną rolę odgrywa stopień zaawansowania zmiany i głębokość naciekania ściany jelita [1]. Stwierdza się również korelację między niestabilnością mikrosatelitów a ilością przerzutów do wątroby [2], wzrostem ekspresji PCNA (*Proliferating Cell Nuclear Antigen*) [1], czy nadmierną synteza białek, m.in. galectyny-3 [3].

Zwraca uwagę szereg czynników związanych z uwalnianiem się i migracją wolnych komórek nowotworowych, m.in. związki między integriną a fibronektyną, decydujące o wzajemnym przyleganiu komórek. Defekt w obrębie tego układu jest obserwowany w liniach nowotworowych o wysokim potencjale dawania przerzutów [4]. Spadek syntezy innego białka, cadheryny odgrywa istotną rolę przy odrywaniu się komórek od masy guza [5].

Również mechanizmy związane z prawidłowością funkcjonowania układu odpornościowego odgrywają dużą rolę. Obserwuje się odwrotnie proporcjonalną zależność między spadkiem CMI (*cell mediated immunity*) a wzrostem częstości występowania przerzutów do guza (badanie CMI polega na użyciu aplikatora 7 różnych antygenów, głównie bakteryjnych, podanych śródskórnie i pomiarze po 48 godz. odczynu skór nego) [6]. Przy dalszym rozwoju przerzutu bardzo istotny jest rozwój sieci naczyniowej i stymulacja angiogenezy [7].

Stan morfologiczny i czynnościowy wątroby wydaje się być jednym z istotniejszych czynników związanych z występowaniem w niej ognisk przerzutowych. Brak zależności między naciekaniami ściany naczyń krwionośnych i obecnością wolnych komórek nowotworowych w krążeniu a występowaniem przerzutów w wątrobie świadczy o roli lokalnej odpowiedzi immunologicznej w wątrobie. W literaturze znane są doniesienia o rzadszym występowaniu guzów metastatycznych u chorych z marskością wątroby. Już w 1942 r. Lisa wykazał, iż wśród 782 badań sekcyjnych tylko w 6 przypadkach stwierdzono zmiany przerzutowe w wątrobie marskiej [8]. Wśród potencjalnych przyczyn takiego stanu rzeczy wymienia się zmniejszenie przepływu krwi, przebudowę morfologiczną, spadek aktywności mitotycznej komórek [9].

Wirus B zapalenia wątroby, zarówno jako induktor zmian morfologicznych, jak i induktor procesów immunologicznych zachodzących nie tylko w wątrobie, może być jednym z istotnych uwarunkowań biologicznych związanych z częstością występowania przerzutów do tego narządu w przebiegu choroby nowotworowej.

## MATERIAŁ I METODA

Materiał badań stanowili chorzy operowani z powodu nowotworu złośliwego jelita gru-

<sup>1</sup> III Katedra i Klinika Chirurgii Akademii Medycznej w Poznaniu

<sup>2</sup> Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Poznaniu

During neoplastic disease of the gastrointestinal tract in 15-40% of the operated patients the metastatic changes in the liver are found. Little is known about the mechanism of metastatisation and secondary tumour growth. The local immunological status and metabolic level of this organ play an important role for implantation of free neoplastic cells. The aim of the study was to correlate a frequency of liver metastases in two groups of the patients operated due to colon and rectum cancer in our Department between 1983 and 1998. The first group consisted of HBs antigen positive patients (n=36), the second group consisted of the HBs antigen negative patients (n=867). To determine the HbsAg we used EIA method. In the first group we observed a metastatic changes in the liver in 4 patients (11,1%), in the second group metastatic tumour (s) was found in 204 operated patients (23,5%). Metastatic tumours were found rarely in the group with HbsAg positive (p = 0,08).

Key words: large bowel cancer, viral hepatitis B, metastatic tumors.

Tab. Dane dotyczące wieku, płci oraz lokalizacji u chorych na nowotwory jelita

Badane grupy chorych z rakiem jelita grubego	Średni wiek	Liczba kobiet	Lokalizacja		
			okreźnica	esica	odbytnica
HbsAg dodatni z przerzutem do wątroby n=4	59,4	3 75 proc.	1 25 proc.	1 25 proc.	2 50 proc.
HbsAg dodatni bez przerzutu do wątroby n=3	61,8	15 46,9 proc.	11 34 proc.	6 19 proc.	15 47 proc.
HbsAg ujemny z przerzutem do wątroby n=204	60,7	93 45,6 proc.	100 49 proc.	23 11 proc.	101 50 proc.
HbsAg ujemny bez przerzutu do wątroby n=663	62,1	274 41,3 proc.	226 34 proc.	98 15 proc.	339 51 proc.

bego w III Katedrze i Klinice Chirurgii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 1983–1998. Grupę pierwszą stanowili chorzy, u których stwierdzono w surowicy obecność HBsAg, co świadczyło o przebyłym immunogennym kontakcie z wirusem B zapalenia wątroby (n=36). Do drugiej grupy należeli chorzy, u których za pomocą wywiadów, badania przedmiotowego oraz przeprowadzonych badań dodatkowych nie stwierdzono zakażenia wirusami hepatotropowymi (n=867). Dokładne dane na temat obu grup, dotyczące wieku, płci oraz lokalizacji nowotworów jelita grubego przedstawiono w tab. W badanych grupach chorych z dodatnim oraz ujemnym antygenem HbsAg nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic odnośnie podanych wartości.

Oznaczania HBsAg dokonywano przed zabiegiem operacyjnym, jakiemu poddawany był chory. Do grupy chorych z przerzutem do wątroby zakwalifikowano pacjentów, u których w czasie pierwszej operacji wykonywanej z powodu raka jelita grubego stwierdzano śródoperacyjnie obecność zmiany/zmian przerzutowych w miększu wątroby. Ze względu na ewolucję metod badania obrazowego w analizowanym czasie i wynikających z tego trudności w porównywaniu wyników, nie brano pod uwagę rozpoznania radiologicznych.

Badania miały charakter retrospektywny, polegały na analizie danych z dokumentacji pobytu pacjentów w Klinice. W ocenianym materiale nie stwierdzono u żadnego

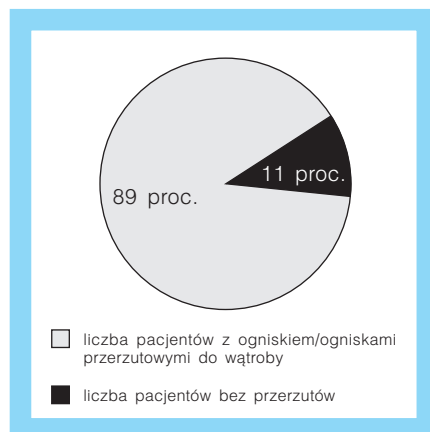
z chorych seropozytywnych objawów klinicznych wirusowego zapalenia wątroby.

Antygen HBs oznaczano testami EIA I, II i III generacji, co związane było z postępowaniem techniki diagnostycznej. Ze względu na retrospektywny charakter badań obejmujących długi okres, a także cel, którym była ocena zależności pomiędzy zakażeniem HBV a występowaniem przerzutów do wątroby, nie określono fazy zakażenia. Nie badano HBeAg, anty-HBe, anty-HBcIgM, pDNA-HBV, czy wreszcie HBV-DNA. Badania te, choć dziś tak istotne i wchodzące w skład elementarnej diagnostyki hepatologicznej, były w początkowym okresie obserwacji niemożliwe do wykonania.

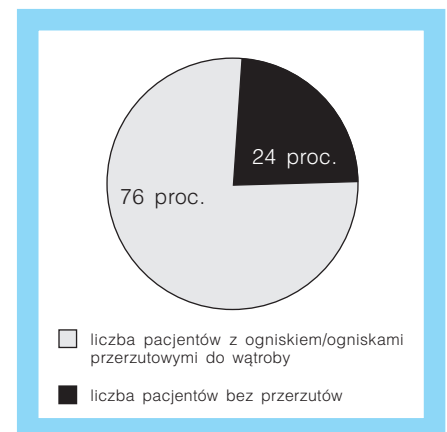
**WYNIKI**

W grupie pierwszej stwierdzono obecność zmian przerzutowych w wątrobie u 4 chorych (11,1 proc.), w grupie drugiej nowotwór przerzutowy wątroby obecny był u 204 operowanych pacjentów (23,5 proc.). Obecność HBsAg związana była z rzadszym występowaniem zmian przerzutowych w obrębie wątroby u pacjentów z rakiem jelita grubego. Wartość  $\chi^2_{\text{bez poprawki}}$  dla badanych grup wynosi 3,01, a współczynnik p równa się 0,083. W teście dokładnym Fishera uzyskano wartość p=0,1048. Stwierdzona zależność między obecnością przerzutów w wątrobie a obecnością HBsAg znajduje się na granicy istotności statystycznej.

Uzyskane wyniki przedstawiono w formie graficznej na ryc. 1. i 2.



Ryc. 1. Częstość występowania przerzutów do wątroby u chorych z HbsAg



Ryc. 2. Częstość występowania przerzutów do wątroby u chorych z HbsAg ujemnym

## DYSKUSJA

Zagadnienie rzadszego występowania przerzutów nowotworowych do wątroby u chorych z marskością jest zjawiskiem dobrze udokumentowanym [9, 10, 11]. Pierwsze tego typu doniesienie zostało opublikowane w 1942 r. Wśród 782 badań sekcyjnych zmarłych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego stwierdzono tylko 6 przypadków zmian przerzutowych w wątrobie [8]. Wśród wielu przyczyn rzadszego występowania przerzutów w wątrobie marskiej wymienia się: zmniejszenie przepływu krwi, zmiany morfologiczne, spadek aktywności mitotycznej komórek [1]. Wydaje się jednak, iż sama tylko przebudowa morfologiczna i zmiany związane z marskością nie są najważniejszą przyczyną oporności na powstawanie guzów przerzutowych. Analiza przebiegu choroby nowotworowej u chorych ze zmianami marskimi, wynikłymi z nadużywania alkoholu, wykazała znacznie częstsze występowanie przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego [12].

Szereg mechanizmów immunologicznych, mających miejsce w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby może, w sposób pośredni lub bezpośredni, wpływać na eliminację komórek nowotworowych. Związany z zakażeniem HBV wzrost syntezy endogennego interferonu- $\alpha$  może, przez wpływ na aktywność komórek Browicza-Kupffera, powodować niszczenie komórek nowotworowych. Podobne działanie wywierają również aktywowane cytotoksyczne limfocyty o fenotypie CD8+ [10].

Silnym działaniem antynowotworowym charakteryzuje się interleukina 12 (IL-12), obecna w dużych stężeniach u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby. Oprócz działania bezpośredniego pobudza ona również komórki NK (ang. *natural killer*). Model doświadczalny z użyciem IL-12 w terapii guzów przerzutowych wątroby potwierdza jej skuteczność [13]. Kolejną produkowaną przez hepatocyty zainfekowane HBV cytokiną prozapalną jest TNF- $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów). W modelu doświadczalnym wykazano, iż proteina X wirusowego zapalenia wątroby (HBx *protein*) indukuje syntezę TNF- $\alpha$  przez hepatocyty [14]. Proteina X wirusowego zapalenia wątroby typu B powoduje również wzrost podatności komórek na apoptotyczne działanie TNF- $\alpha$  przez stymulację MEKK1 – *Mitogen activated protein kinase kinase 1* [15]. Równocześnie u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B obserwuje się wzrost aktywności receptora TNF- $\alpha$  w hepatocytach. Być może również komórki nowotworowe zachowują się podobnie, przez co antynowotworowe działanie tej cytokiny jest bardziej nasilone [16].

Warto wspomnieć, iż również w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C dochodzi do szeregu zjawisk immunologicznych, mogących mieć wpływ na zahamowanie powstawania i rozwoju guzów

przerzutowych. Obserwuje się wzrost stężenia TNF- $\alpha$  w surowicy [17], podwyższony poziom rozpuszczalnego receptora interleukiny-2 (IL-2) w surowicy i związaną z tym aktywację komórek T, B i NK. Receptor IL-2 ma z kolei właściwości indukowania syntezy takich cytokin, jak IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$  i  $\beta$ . Powyższe cytokiny działają aktywująco na komórki cytotoksyczne CD8+ [18, 19]. Skuteczność stosowania IL-2 w immunoterapii guzów przerzutowych wątroby (z użyciem 5 fluorouracylu i mitomycyny C) została potwierdzona w modelu eksperymentalnym [20].

Przebyte wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C jest czynnikiem, który zmniejsza częstość powstawania przerzutów nowotworowych jedynie w obrębie wątroby, bez wpływu na ogólnoustrojowe zaawansowanie choroby nowotworowej. Pacjenci z obecnym antygenem powierzchniowym wirusa B zapalenia wątroby lub obecnością przeciwciał antiHCV charakteryzują się niezmienną w stosunku do grupy kontrolnej (z antygenem i przeciwciałami ujemnymi) częstością występowania przerzutów do płuc oraz rozsiewu nowotworowego w otrzewnej [10].

## WNIOSKI

Powyższa praca jest oceną retrospektywną, omawiany materiał pochodzi z okresu 15 lat. Nie ma więc możliwości weryfikacji stopnia zapalenia, jego przebiegu klinicznego czy dokładnej oceny wybranych parametrów immunologicznych. Na podstawie analizowanego materiału można jedynie stwierdzić, iż u chorych z dodatnim HBsAg dochodzi rzadziej (na granicy znaczenia) do powstawania przerzutów do wątroby w przebiegu choroby nowotworowej jelita grubego. Zjawisko to, mimo znajomości wielu mogących je potencjalnie tłumaczyć czynników, pozostaje wciąż otwartym problemem naukowym i klinicznym.

## PIŚMIENNICTWO

- Liao G, Zhang Y, Shen M, Jiang H, Yan Z. *Significance of Proliferating Cell Nuclear Antigen Expression in Liver Metastasis of Colorectal Cancer*. Dis Colon Rectum 1997; 12: 1489-93.
- Chen WS, Chen Jy, Liu JM, Lin WC, King KL, Whan-Peng J, Yang WK. *Microsatellite instability in sporadic-colon-cancer patients with and without liver metastases*. Int J Cancer 1997; 74 (4): 470-4.
- Bresalier RS, Mazurek N, Sternberg LR, Byrd JC, Yunker CK, Nangia-Makker P, Raz A. *Metastasis of human colon cancer is altered by modifying expression of the beta-galactoside-binding protein galectin 3*. Gastroenterol 1998; 115 (2): 2878-296.
- Abe Y, Tsutsui T, Mu J, Kosugi A, Yagita H, Sobue K, Niwa O, Fujiwara H, Hamaoka T. *A defect in cell-to-cell adhesion via integrin-fibronectin interactions in a highly metastatic tumor cell line*. Jpn J Cancer Res 1997; 88: 64-71.
- Takeichi M. *Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis*. Curr Opin Cell Biol 1993; 5: 806-11.
- King J, Caplehorn JRM, Ross WB, Morris DL. *High serum carcinoembryonic antigen concentration in patient with colorectal liver metastases is*

*associated with poor cell-mediated immunity, which is predictive of survival*. British Journal Surgery 1997; 84: 1382-5.

- Tanaka H, Taniguchi H, Mugitani T, Koishi Y, Masuyama M, Koyama H, Hoshima M, Takahashi T. *Angiogenesis inhibitor TNP-470 prevents implanted liver metastases after partial hepatectomy in an experimental model without impairing wound healing*. Br J Surg 1996; 83: 1444-7.
- Lisa JR, Solomon C, Gordon EJ. *Secondary carcinoma in cirrhosis of the liver*. Am J Pathol 1942; 18: 137-40.
- Uetsuji S, Yamamura M, Yamamichi K, Okuda Y, Takada H, Hioki K. *Absence of colorectal cancer metastasis to the cirrhotic liver*. Am J Surg 1992; 164: 176-7.
- Utsunomiya T, Saito H, Saku M, Yoshida K, Matsumata T, Shimada M, Sugimachi K. *Rare Occurrence of Colorectal Cancer Metastasis in Livers Infected with Hepatitis B or C Virus*. American Journal of Surgery 1999; 177: 279-81.
- Vanboockrijck M, Kloppel G. *Incidence and morphology of liver metastasis from extrahepatic malignancies to cirrhotic livers*. Zentralbl Pathol 1992; 138 (2): 91-6.
- Maeda M, Nagawa H, Maeda T, Koike H, Kasai H. *Alcohol consumption enhances liver metastasis in colorectal carcinoma patients*. Cancer 1998; 83 (8): 1483-8.
- Okuno K, Jinnai H, Sun Lee Y, Kaneda K, Yasutomi M. *Interleukin 12 Augments the Liver-associated Immunity and Reduces Liver Metastases*. Hepato-Gastroenterol 1996; 43: 1196-202.
- Lara-Pezzi E, Majano PL, Gomez Gonzalo M, Garcia-Monzon C, Moreno-Otero R, Lebrero M, Lopez-Cabrera M. *The hepatitis B virus X protein up-regulates tumor necrosis factor alpha gene expression in hepatocytes*. Hepatology 1998; 28 (4): 1013-21.
- Su F, Schneider RJ. *Hepatitis B virus HBx protein sensitizes cells to apoptotic killing by tumor necrosis factor alpha*. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94 (16): 8744-9.
- Marinos G, Naoumov NV, Rossol S, Torre F, Wong PY, Gallati H, Portmann B, Williams R. *Tumor necrosis factor receptors in patients with chronic hepatitis B virus infection*. Gastroenterology 1995; 108 (5): 1453-63.
- Larrea E, Garcia N, Qian C, Civeira MP, Prieto J. *Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C*. Hepatology 1996; 23 (2): 210-17.
- Juszczak J. *Patogenetyczne podstawy zakażeń wirusem C zapalenia wątroby*. Zeszyty Hepatologiczne 1993; 6: 7-11.
- Onji M, Kikuchi T, Kumon I, et al. *Intrahepatic lymphocyte subpopulations and HLA class I antigen expression by hepatocytes in chronic hepatitis C*. Hepato-Gastroenterol 1992; 39: 340-3.
- Okuno K, Shigeoka H, Sun Lee Y, Son E, Kayama H, Nakai T, Koh K, Yasutomi M. *Adjuvant Hepatic Arterial IL-2 and MMC, 5-FU after Curative Resection of Colorectal Liver Metastases*. Hepato-Gastroenterol 1996; 43: 688-91.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

lek med. **Tomasz Banasiewicz**

III Katedra i Klinika Chirurgii  
Akademii Medycznej  
ul. Przybyszewskiego 49  
60-355 Poznań  
tel. (061) 869 12 75  
fax (061) 869 16 84

Praca *Absence of the liver metastases of the colorectal cancer in HbsAg positive patients* została przedstawiona w formie referatu na konferencji *European Council of Coloproctology*, October 30 – November 2 1999. Monachium, Niemcy