

*Anna Kozak-Tasaz¹, Ewa Małecka-Panas¹, Anita Gąsiorowska²

Rola włóknienia w przewlekłym zapaleniu trzustki i raku trzustki**

Fibrosis in chronic pancreatitis and pancreatic cancer

¹Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ewa Małecka-Panas

²Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Anita Gąsiorowska

Słowa kluczowe

przewlekłe zapalenie trzustki, rak trzustki, komórki gwiaździste, włóknienie

Keywords

chronic pancreatitis, pancreatic cancer, pancreatic stellate cells, fibrosis

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Anna Kozak-Tasaz

Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

tel.: +48 (42) 677-66-67

annak.kozak@gmail.com

WSTĘP

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest chorobą zapalną, powodującą postępujące uszkodzenie mięszu narządu prowadzące do jego zaniku i włóknienia, a w konsekwencji do stopniowego rozwoju niewydolności zewnętrz- i wewnętrzzwydzielniczej trzustki. PZT, zwłaszcza o etiologii alkoholowej, jest chorobą o złej prognozie.

Streszczenie

Rola macierzy międzykomórkowej w przewlekłym zapaleniu trzustki i raku gruczolowym trzustki była przez pewien czas ignorowana. Jednak badania z ostatnich lat potwierdzają istotny udział włóknienia w postępie przewlekłego zapalenia trzustki i karcynogenezie na jego podłożu. Liczne doniesienia naukowe potwierdzają, że do inicjacji procesu włóknienia dochodzi już na wczesnym etapie przewlekłych chorób trzustki. Ta wiedza daje nadzieję na wykorzystanie włóknienia jako markera służącego do wczesnej diagnostyki. Obecnie późna diagnoza skutkuje znacznym ograniczeniem możliwości leczenia.

Również stosowane współcześnie metody leczenia nie dają zadowalających efektów. W przewlekłym zapaleniu trzustki postępująca degradacja czynnego mięszu narządu oraz zastępowanie go rozrastającą się tkanką łączną jest przyczyną narastających zaburzeń funkcji zewnątrzwydzielniczej, z czasem również wewnątrzwydzielniczej. Tkanka łączna stanowiąca istotny element utkania w raku gruczolowym trzustki warunkuje oporność nowotworu na leczenie systemowe. Być może przyszłość terapii przewlekłych chorób trzustki leży w modyfikacji i spowalnianiu procesu włóknienia.

Celem pracy jest podsumowanie aktualnej wiedzy na temat roli włóknienia mięszu trzustki w przewlekłym zapaleniu trzustki i w raku gruczolowym trzustki oraz przedstawienie perspektyw, jakie daje wiedza o patomechanizmie włóknienia.

Summary

The role of the extracellular matrix in chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma has been ignored for many years. However, recent studies confirm a significant input of progressive fibrosis in chronic pancreatitis and carcinogenesis in the pancreas. Research show that the initiation of fibrosis occurs at an early stage of chronic pancreatic diseases. This knowledge gives hope for fibrosis to become a marker of early stages of chronic pancreatic diseases.

Expansion of connective tissue is associated with increasing exocrine- and endocrine failure. Delayed diagnosis, due to the lack of specific symptoms, remains a challenge for the treatment of pancreatic disease. The failure of the nowadays treatment forces to consider the impact on the extracellular matrix as a possible therapy.

The aim of the study was to summarize current knowledge on the role of fibrosis in chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma, and to present the prospects offered by the knowledge of the pathogenesis of fibrosis.

Niemal połowa pacjentów umiera w ciągu 20-25 lat trwania choroby w wyniku alkoholizmu, niedożywienia, infekcji, urazów oraz powikłań endokrynnych. Choroba wpływa znacząco na obniżenie jakości życia pacjentów (1).

Rak gruczolowy trzustki (RT) należy do chorób o bardzo złym rokowaniu ze względu na długi bezobjawowy przebieg, późne rozpoznanie i oporność

**Finansowanie: Uniwersytet Medyczny w Łodzi, grant 503/1-000-01/503-01, Fundusz Młodych Naukowców, grant: 502-03/1-002-01/502-14-282.

na dotychczas stosowane techniki leczenia. Mimo znacznego postępu nauk podstawowych i klinicznych patomechanizm przewlekłych chorób trzustki pozostaje nadal nie w pełni niewyjaśniony. Badania z ostatnich lat wskazują, że cechą charakterystyczną obu patologii jest postępujące włóknienie mięszu trzustki. Do nadmiernego rozplemu tkanki łącznej dochodzi w wyniku zaburzenia równowagi między syntezą a rozpadem komponentów macierzy zewnątrzkomórkowej (2).

ROLA KOMÓREK GWIAZDZISTYCH (KG) W PROCESIE WŁÓKNIENIA MIĘSZU TRZUSTKI

Przełomem w poznaniu procesu włóknienia było odkrycie trzustkowych komórek gwiaździstych (KG) (3). Wiele publikacji potwierdziło kluczową rolę KG w inicjowaniu i podtrzymywaniu procesu włóknienia mięszu trzustki (4-7). Na przestrzeni minionych lat zidentyfikowano liczne czynniki, które mają zdolność aktywowania KG. Należą do nich: etanol, aldehyd octowy, estry kwasów tłuszczowych, stres oksydacyjny, wzrost ciśnienia wewnątrz przewodów trzustkowych, hiperglikemia oraz infekcje bakteryjne. Bezpośrednimi czynnikami aktywującymi komórki gwiaździste są także cytokiny: płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), czynnik martwicy guza α (TNF- α), interleukiny (IL): 1, 6 i 10 oraz lipopolisacharydy i cyklooksigenaza-2 (2, 8, 9). Warto zaznaczyć, że etanol oraz lipopolisacharydy wykazują działanie synergistyczne (10). Do aktywacji KG dochodzi już na wczesnym etapie przewlekłego zapalenia trzustki zarówno o etiologii alkoholowej, jak i autoimmunologicznej (11-13). Pobudzone komórki gwiaździste zmieniają swój charakter: z komórek, których głównym celem jest magazynowanie tłuszczu, stają się komórkami o aktywności miofibroblastów. Aktywowane KG wytwarzają chemokiny oraz białka tworzące macierz zewnątrzkomórkową: kolagen I i III, lamininę, fibronektynę, kwas hialuronowy (5, 14-16). Pobudzone KG zyskują również zdolność fagocytozy (15). Inicjowanie procesu włóknienia może przebiegać w miejscu powstałej wcześniej martwicy lub rozwijać się *de novo*, np. na drodze bezpośredniej aktywacji komórek gwiaździstych przez toksyczny wpływ alkoholu i jego metabolitów (4). Nasilony rozplem tkanki łącznej w raku trzustki można porównać do reakcji innych tkanek nabłonkowych na uszkodzenie z następczym tworzeniem blizny. Do nasilenia włóknienia w RT dochodzi po uszkodzeniu przez naciek błony podstawnej – analogicznie jak przy uszkodzeniu mechanicznym innych nabłonków (17).

Mechanizmy molekularne aktywacji komórek gwiaździstych przez poszczególne czynniki nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione. Potwierdzono, że pobudzenie KG daje początek wielu zjawiskom podtrzymującym kaskadę stanu zapalnego. Dochodzi do nadprodukcji białka chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1), interleukiny 8 (IL-8), czynnika RANTES, TGF- $\beta 1$ (izoforny charakterystycznej dla tkanki łącznej), aktywiny A (14, 18, 19). Substancje te stymulują KG na dro-

dze autokrynnej i parakrynnej, podtrzymując produkcję macierzy zewnątrzkomórkowej (18).

Komórki gwiaździste nawet w stanie spoczynku odgrywają kluczową rolę w ciągłym remodelingu macierzy zewnątrzkomórkowej trzustki (20). Dodatkową rolę w powstawaniu ognisk włóknienia odgrywają również komórki pęcherzykowe. Na szczurzym modelu ostrego zapalenia trzustki udowodniono, że po ekspozycji na etanol i LPS komórki pęcherzykowe rozpoczynają produkcję TGF- β . W tym mechanizmie dochodzi do aktywacji KG i inicjacji okołopęcherzykowego gromadzenia włókien kolagenowych (21).

Podobne obserwacje poczyniono na materiale histopatologicznym uzyskanym od pacjentów z nawracającym ostrym zapaleniem trzustki. Większość TGF- β jest na tym etapie produkowana przez komórki pęcherzykowe. Zatem w przypadku ostrego zapalenia trzustki za inicjowanie procesów włóknienia odpowiadają bezpośrednio komórki pęcherzykowe.

Wyniki porównano z uzyskanymi w preparatach od pacjentów z PZT, stwierdzając obniżony poziom TGF- β , co można wiązać ze znacznym zniszczeniem czynnego mięszu trzustki, ubytkiem komórek pęcherzykowych i w konsekwencji spadkiem ich aktywności wydzielniczej (21).

W poprzednich badaniach własnych porównaliśmy stężenie aktywatorów KG: TGF- $\beta 1$ i rozpuszczalnej fraktalkiny (s-Fr) w surowicy krwi chorych z RT i PZT z poziomami cytokin u osób zdrowych. Po wykonaniu oznaczeń u 74 chorych na RT, 78 pacjentów z PZT i 15 zdrowych osób stwierdziliśmy statystycznie wyższy poziom TGF- $\beta 1$ i s-Fr u chorych na RT i PZT w porównaniu ze zdrową populacją. Badaliśmy również poziom kwasu hialuronowego, stwierdzając jego podwyższony poziom w surowicy krwi chorych na PZT i RT (22).

Planowanym kolejnym etapem badań jest porównanie poziomu cytokin z wynikami badań obrazowych oceniających stopień zaawansowania zmian desmoplastycznych w mięszu trzustki. Celem badań jest zaproponowanie łatwo dostępnych i tanich markerów diagnostycznych charakterystycznych dla wczesnego etapu przewlekłych chorób trzustki.

ZNACZENIE WŁÓKNIENIA W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU TRZUSTKI

Włóknienie mięszu trzustki jest wspólną cechą zapalenia przewlekłego o różnych etiologiach (23).

Za postępem desmoplazji przemawia wyższy poziom aktywatora KG: rozpuszczalnej fraktalkiny u chorych z wywiadem PZT dłuższym niż 5 lat (22).

Leczenie PZT obejmuje łagodzenie objawów i hamowanie postępu degradacji mięszu trzustki. Najlepsze efekty terapeutyczne można osiągnąć w przypadkach, kiedy leczenie było podjęte we wczesnym stadium choroby. Dlatego też kluczowym aspektem jest wczesna diagnostyka PZT oraz szybkie wdrożenie leczenia, mającego na celu spowolnienie postępu choroby i zmniejszenie ryzyka powikłań odległych, w tym rozwoju RT na podłożu PZT. Proces włóknienia

rozpoczyna się już na wczesnym, bezobjawowym etapie choroby, stąd diagnostyka w kierunku włóknienia mięszu trzustki może przyspieszyć postawienie rozpoznania. Jedną z hipotez rozwoju PZT zakłada, że choroba jest konsekwencją nawracających epizodów ostrego zapalenia trzustki. Powstawanie kolejnych zmian martwiczych mięszu trzustki prowadzi do ustawicznej aktywności komórek odpowiedzi zapalnej i w konsekwencji do włóknienia (24). Włóknienie prowadzi do postępujących zaburzeń architektоники narządu: zaniku układu zrazikowego, deformacji przewodów oraz utraty komórek wysp trzustkowych. W przebiegu PZT dochodzi do tworzenia zbliznowaceń w mięszu trzustki: obszary ogniskowej martwicy są z czasem zastępowane zwłóknieniem około- i wewnątrzrazikowym (18). Im większe obszary nacieku zapalnego i martwicy, tym bardziej zaawansowane włóknienie. W preparatach histopatologicznych pobranych od pojedynczego pacjenta obserwowano jednoczesne występowanie różnych stadiów włóknienia (12). Duże zagęszczenie makrofagów i aktywowanych komórek gwiaździstych w preparatach histologicznych od chorych na PZT o tle alkoholowym obserwowano zwłaszcza w pierwszych etapach włóknienia (12). Te obserwacje potwierdzają, że proces włóknienia rozpoczyna się we wczesnej fazie PZT i nasila się wraz z czasem trwania choroby. W miarę postępu choroby coraz wyraźniej zaznacza się dominacja macierzy zewnątrzkomórkowej nad frakcją komórkową. Postępująca degeneracja skutkuje utratą czynnego mięszu narządu, a co za tym idzie – upośledzeniem wydzielania enzymów trawiennych i wodorowęglanów (25). Zaburzenia czynności wewnątrzwydzielniczej objawiają się pod postacią cukrzycy typu 3. Patofizjologia tego zaburzenia opiera się na uszkodzeniu (przez postępujące włóknienie mięszu) części wewnątrzwydzielniczej trzustki i w konsekwencji na braku wydzielania insuliny (18). Przebieg cukrzycy towarzyszącej przewlekłemu chorobom trzustki charakteryzuje się chwiejnością oraz nawracającymi epizodami hipoglikemii. Powodem takiego stanu jest brak kontregulacji gospodarki węglowodanowej z powodu jednoczesnego uszkodzenia komórek α wytwarzających glukagon (26). Rozpoznanie PZT w stadium zaawansowanym istotnie ogranicza możliwości wpływu na postęp choroby. Rozległe zmiany desmoplastyczne w obrębie mięszu narządu mają charakter nieodwracalny. Jedynie na wczesnym etapie włóknienia możliwe jest kontrolowanie dalszego przebiegu choroby. Ryzyko transformacji nowotworowej wzrasta wraz z czasem trwania PZT (27). Stopień nasilenia zmian włóknistych w mięszu trzustki sprzyja procesowi karcynogenezy. Udowodniono, że do nowotworzenia dochodzi najczęściej w miejscach najbardziej nasilonych zmian degeneracyjnych – w słabo ukrwionej tkance włóknistej (27, 28).

ZNACZENIE WŁÓKNIEŃ W RAKU TRZUSTKI

Opóźnione rozpoznanie RT jest uwarunkowane skąpoobjawowym przebiegiem choroby oraz brakiem odpowiednio czułych i swoistych metod diagnostycz-

nych na wczesnym jej etapie. Z danych piśmiennictwa wynika, że ponad 80% wykrywanych obecnie przypadków raka trzustki stanowią guzy nieresekcyjne. Pięciu lat po radykalnej operacji dożywa mniej niż 20% pacjentów (29). Uzupełniająca chemioterapia złożona z gemcytabiny, fluorouracylu czy leukoworyny przedłuża przeżycie pacjentów jedynie o kilka miesięcy (29). Włóknienie mięszu trzustki jest uznane za jedną z przyczyn wysokiej oporności RT na chemioterapię, bowiem penetracja cytostatyków w głąb guza jest upośledzona ze względu na hipoperfuzję tkanki włóknistej.

W obszarach desmoplastycznych dominują fibroblasty, KG, makrofagi, komórki macierzyste. Komórki macierzyste mogą ulegać różnicowaniu w kierunku fibroblastów, komórek śródbłonna lub KG. Dochodzi do zwiększonej produkcji fibronektyny, kolagenu, chemokin i cytokin prozapalnych. Ogniska włóknienia w mięszu trzustki stanowią sprzyjające środowisko dla rozplemu komórek nowotworowych. Tkanka łączna otaczająca komórki nowotworowe skutecznie ogranicza dostęp komórek odpowiedzi zapalnej. W utkaniu guzów nie stwierdzano obecności komórek z linii NK (30). Czas zyskany dzięki tej izolacji sprzyja wzrostowi guza i podnosi potencjał metastatyczny. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że KG oraz komórki RT wzajemnie stymulują się do namnażania i migracji (31). W badaniach *in vitro* blokowanie PDGF (bezpośredniego aktywatora KG) hamowało proliferację komórek gruczolakoraka trzustki (32). W badaniach na zwierzętach potwierdzono, że KG stymulują włóknienie, wzrost guza i jego potencjał metastatyczny (32). Dodatkowo komórki raka gruczolowego same posiadają zdolność produkcji kolagenu (33).

Specyficzne mikrośrodowisko RT wpływa negatywnie zarówno na możliwości wczesnej diagnostyki raka, jak i skuteczne leczenie. U modyfikowanych genetycznie myszy (KPC: *Kras^{LSL-G12D/+}; Trp53^{LSL-R172H/+}; Pdx^{cre/+}) oporność RT na chemioterapię była uwarunkowana brakiem możliwości penetracji leku do komórek nowotworowych przez zwłókniały mięsz trzustki (34). U chorych na PZT i RT wykazano ponadto istotnie mniejszą gęstość naczyń krwionośnych w mięszu trzustki w porównaniu z osobami zdrowymi. Jak dowiedziono w badaniach *in vitro*, hipoksja pogłębia desmoplazję poprzez aktywację KG i syntezę białek macierzy zewnątrzkomórkowej (35). W badaniach na modelu mysim gruczolakoraka trzustki Olive i wsp. uzyskiwali zmniejszenie ilości macierzy międzykomórkowej towarzyszącej guzowi poprzez blokowanie ścieżki sygnałowej Hedgehog. Tym samym dochodziło do zagęszczenia mikrokrążenia w guzie i lepszego penetrowania podawanej następnie gemcytabiny. Autorzy wnioskują, że oporność RT na chemioterapię wynika z niewystarczającego stężenia leku w obrębie guza, co jest wynikiem znacznego rozplemu tkanki łącznej w okolicy (34). Dokładne zrozumienie molekularnych podstaw procesu włóknienia może przynieść nowe możliwości hamowania progresji choroby oraz przełamania oporności na leczenie. Ponadto terapia celowana*

może zmniejszyć nadmierne nagromadzenie macierzy zewnątrzkomórkowej oraz poprawić mikrokrążenie, co skutkowało lepszą penetracją cytostatyków w okolicę guza.

Postępująca desmoplazja skutkuje również opornością komórek RT na radioterapię na drodze związanej z integryną- β 1. Blokowanie integryny- β 1 za pomocą swoistych przeciwciał skutkowało zwiększeniem wrażliwości komórek RT na radioterapię *in vitro* (36).

Analizując przypadki rozsianego RT u myszy, stwierdzono obecność KG nie tylko w guzie pierwotnym, ale również w guzach przerzutowych, co sugeruje, że komórki te odgrywają również kluczową rolę w rozsiewaniu nowotworu (37).

Postępująca desmoplazja odpowiada również za wystąpienie cukrzycy typu 3 u chorych na RT. Potwierdza to znacząco wyższy poziom aktywatora KG: TGF- β 1 w surowicy krwi chorych ze współistniejącą z RT cukrzycą typu 3 (22).

Część prac wskazuje jednak na pozytywne skutki desmoplazji u chorych z RT. Nishida i wsp. analizując materiał histopatologiczny od 104 pacjentów, dowiedli znaczenia macierzy zewnątrzkomórkowej jako niezależnego czynnika prognostycznego. Pacjentów z mniej zaawansowaną desmoplazją charakteryzowało krótsze przeżycie. Na tej podstawie można do pewnego stopnia wnioskować o ochronnym wpływie włóknienia na rozsiew jako bariery dla komórek guza. Jednak autorzy zwracają uwagę na brak dowodów na hamowanie postępu choroby przez rozplem tkanki łącznej w okolicach guza (38).

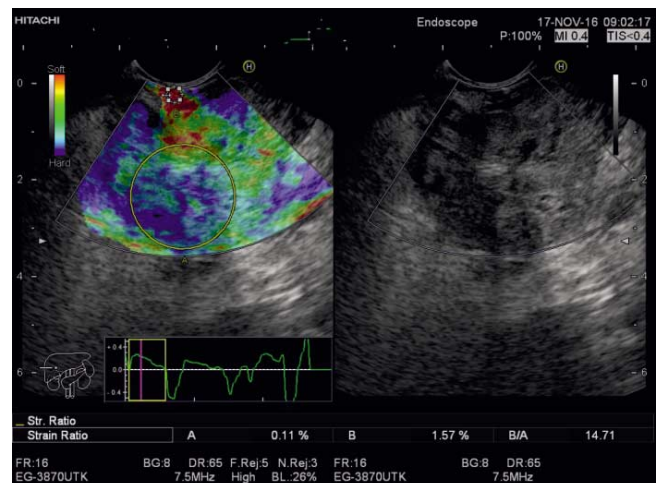
DIAGNOSTYKA WŁÓKNIENIA

Powszechnie dostępne techniki obrazowania jamy brzusznej, takie jak ultrasonografia (USG) i tomografia komputerowa (TK), umożliwiają ocenę włóknienia w obrębie trzustki. USG pozwala uwidocznić atrofię narządu, niejednorodną, zwykle zwiększoną echogeniczność mięszu – sugerującą włóknienie, ponadto ogniskowe zwapnienia, pseudotorbiele oraz poszerzenia w obrębie przewodu Wirsunga (39). W przypadku RT najczęściej opisywane są ogniska hipoechogeniczne na tle podścieliska lub niejednorodna echogenicznie, słabo odgraniczona zmiana ogniskowa (39). Tomografia komputerowa pozwala określić zasięg guza, naciekanie na naczynia i narządy sąsiednie, a w przypadku PZT uwidoczniać małe torbiele oraz zobrazować podwyższoną echogeniczność ścian przewodu Wirsunga. Obszary włókniejące opisywane są w TK jako zmiany hipodensyjne.

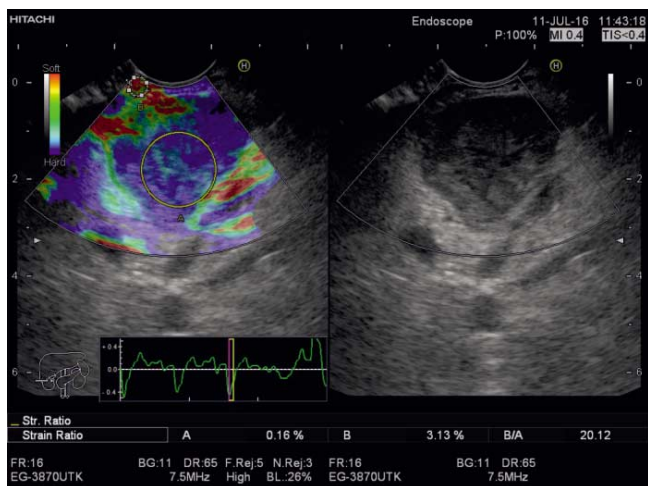
Metody diagnostyki obrazowej cechuje różna czułość i swoistość w zakresie diagnozowania włóknienia trzustki. Ultrasonografia charakteryzuje się 90% czułością oraz swoistością na poziomie 75%. Obrazowanie metodą tomografii komputerowej jest bardziej miarodajne. Czułość i swoistość wykrywania zmian włóknistych przekracza 90%. Zastosowanie metody rezonansu magnetycznego w diagnostyce włóknienia mięszu trzustki nie wykazuje wyższości żadnej z sekwencji (T1-

czy T2-zależnej) w obrazowaniu. Obszary zwłóknienia obrazowane są jako hipointensywne w sekwencji T1-zależnej i hiperintensywne w T2-zależnej (40). Przewaga MRI nad tomografią komputerową polega jedynie na możliwości wizualizacji tkanek miękkich bez konieczności narażania chorego na promieniowanie rentgenowskie (40). Dodatkowe zastosowanie metody DWI (ang. *diffusion weighted imaging*) pozwala wyróżnić obniżony sygnał tkanki włóknistej w przewlekłych chorobach trzustki (40). Metoda ta opiera się na obrazowaniu ruchów cząsteczek wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Uważa się, że DWI obrazuje mikrostrukturę tkanki. W mniej uwodnionych tkankach, takich jak włókniejący mięsz trzustki, cząsteczki wody mają mniejsze możliwości przemieszczania się (41).

Obecnie najbardziej optymalnym narzędziem diagnostycznym zmian ogniskowych w mięszu trzustki jest endosonografia (42). Metoda ta pozwala na obrazowanie wczesnych zmian w mięszu trzustki, jak niewielkie ogniska włóknienia, niemożliwe do wykrycia innymi metodami obrazowania. Czułość tej metody szacowana jest na 88,8%, a swoistość nawet na 100% (43). Uzupełnieniem endosonografii jest elastografia endoskopowa. W celu oceny stopnia nasilenia włóknienia w obrazie elastograficznym stosuje się parametr strain ratio (SR), którego wartość rośnie wraz z utratą elastyczności badanego obszaru. SR wzrasta proporcjonalnie do postępu włóknienia. Wysoka wartość SR zwiększa prawdopodobieństwo złośliwego charakteru badanej zmiany (44). Prawidłowy mięsz trzustki charakteryzuje SR około 1,5. Zmiany zapalne wykazują wyższą wartość parametru – zwykle około 3 (ryc. 1). Gruczolakoraka trzustki można podejrzewać przy SR około 18 (ryc. 2). Guzy neuroendokrynne charakteryzuje najwyższy współczynnik SR: około 52 (45). Obecnie w elastografii upatruje się narzędzia ułatwiającego decyzję o interwencji chirurgicznej, zwłaszcza gdy elastogram sugeruje zmianę złośliwą, a ze względu na potencjalną możliwość radykalnego leczenia chirurgicznego biopsja nie jest preferowana (46).



Ryc. 1. Obraz endosonograficzny przewlekłego zapalenia trzustki. SR = 14,71 (autor: dr n. med. Ł. Durko, Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego)



Ryc. 2. Obraz endosonograficzny raka trzustki. SR = 20,12 (autor: dr n. med. Ł. Durko, Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego)

Do bardzo zaawansowanych technologicznie metod obrazowania należy ultrasonografia wewnątrzprzewodowa (ang. *intraductal ultrasonography* – IDUS), która umożliwia wykrycie mikroognisk włóknienia z poziomu drugorzędowych przewodów trzustkowych. Metoda ta polega na obrazowaniu mięszu trzustki za pomocą głowicy USG wprowadzonej do światła przewodu trzustkowego. Jest to jednak trudne technicznie badanie inwazyjne, wymagające specjalistycznego sprzętu. Ze względu na słabą dostępność nie może być traktowana jako rutynowe narzędzie diagnostyczne.

Rozległe zmiany włókniste, będące konsekwencją stanu zapalnego trwającego od wielu lat, są łatwe do uwidocznienia. Trudności diagnostyczne stanowi wyróżnienie wczesnych zmian, często przebiegających zupełnie bezobjawowo. Metody diagnostyki obrazowej najczęściej zawodzą w takich właśnie przypadkach. Znalezienie biologicznych markerów wczesnego

stadium włóknienia mięszu trzustki usprawniłoby diagnostykę przewlekłych chorób trzustki oraz dało możliwości wczesnego rozpoczęcia terapii. Wczesniejsze rozpoznanie daje szanse na szybkie podjęcie leczenia i większą skuteczność podejmowanej terapii. Wiarygodną metodą oceny zaawansowania desmoplazji może być oznaczenie poziomów krążących chemokin oraz składników macierzy zewnątrzkomórkowej. Dotychczas proponowane biochemiczne markery włóknienia nie znalazły jednak zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

PODSUMOWANIE

W pracy przedstawiono przegląd dotychczasowej wiedzy dotyczącej zjawiska włóknienia w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki i gruczolakoraka trzustki. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* potwierdziły znaczenie włóknienia w niepowodzeniach związanych zarówno z wczesną diagnostyką, jak i skutecznym leczeniem tych chorób. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych umożliwiły poznanie kolejnych etapów włóknienia i potwierdziły istotną rolę komórek gwiaździstych w patogenezie tego zjawiska. Poznanie szczegółowych mechanizmów włóknienia mięszu trzustki jest kluczowe, bowiem uważa się, że na wczesnym etapie są to procesy potencjalnie odwracalne. Podejmowane dotąd próby hamowania postępu włóknienia okazywały się skuteczne w warunkach *in vitro*. Szczegółowe poznanie procesu włóknienia i odkrycie możliwości jego modyfikowania mogłoby w znaczący sposób wpłynąć na wczesniejszą diagnostykę i skuteczną terapię przewlekłych chorób trzustki. Obserwowany od kilku lat istotny postęp prowadzonych na całym świecie badań nad tym zagadnieniem daje nadzieję na szersze wykorzystanie w praktyce klinicznej zarówno metod laboratoryjnych, jak i obrazowych oceniających włóknienie.

PIŚMIENNICTWO

- Mokrowiecka A, Pińkowski D, Małecka-Panas E: Assessment of quality of life in patients with chronic pancreatitis. *Med Sci Monit* 2011; 17(10): 583-588.
- Shimizu K: Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43(11): 823-832.
- Apte MV, Haber PS, Applegate TL et al.: Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut* 1998; 43(1): 128-133.
- Apte MV, Wilson JS: Stellate cell activation in alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 316-320.
- Bachem MG, Zhou Z, Zhou S, Siech MJ: Role of stellate cells in pancreatic fibrogenesis associated with acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 92-96.
- Apte MV, Wilson JS: Mechanisms of pancreatic fibrosis. *Dig Dis* 2004; 22: 273-279.
- Bachem MG, Schneider E, Gross H et al.: Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998; 115: 421-432.
- Mews P, Phillips P, Fahmy R et al.: Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 50: 535-541.
- Yoshida S, Ujiki M, Ding X et al.: Pancreatic Stellate Cells (PSCs) express Cyclooxygenase-2 (COX-2) and pancreatic cancer stimulates COX-2 in PSCs. *Mol Cancer* 2005; 4: 27.
- Vonlaufen A, Xu Z, Daniel B et al.: Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. *Gastroenterology* 2007; 133: 1293-1303.
- Ammann RW, Heitz PU, Kloppel G: Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology* 1996; 111: 224-231.
- Detlefsen S, Sipos B, Feyerabend B et al.: Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines. *Mod Pathol* 2006; 19: 1019-1026.
- Vonlaufen A, Phillips PA, Xu Z et al.: Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats. *Gut* 2011; 60: 238-246.
- Hyun JJ, Lee HS: Experimental Models of Pancreatitis. *Clin Endosc* 2014; 47(3): 212-216.
- Aoki H, Ohnishi H, Hama K et al.: Autocrine loop between TGF-beta1 and IL-1beta through Smad3-and ERK-dependent pathways in rat pancreatic stellate cells. *Physiol Cell Physiol* 2006; 90: 1100-1108.
- Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM: Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19(42): 7231-7240.
- Evans A, Costello E: The role of inflammatory cells in fostering pancreatic cancer cell growth and invasion. *Front Physiol* 2012; 3: 270.
- Aghdassi A, Mayerle J, Christochowitz S et al.: Animal models for investigating chronic pancreatitis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011; 4(1): 26.

19. Olakowski M: The role of growth factors in pathogenesis of pancreatic cancer. Part II: Transforming growth factor beta (TGF- β), fibroblast growth factor (FGF), nerve growth factor (NGF). *Prz Gastroenterol* 2007; 2(4): 175-180.
20. Apte M, Pirola R, Wilson JJ: New insights into alcoholic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(suppl. 3): 51-56.
21. Gu H, Fortunato F, Bergmann F et al.: Alcohol exacerbates LPS-induced fibrosis in subclinical acute pancreatitis. *Am J Pathol* 2013; 183(5): 1508-1517.
22. Kozak A, Talar-Wojnarowska R, Kaczka A et al.: Utility of different serum fibrosis markers in diagnosing patients with chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8(8): 635-641.
23. Chang XJ, Chen Y, Zhang J et al.: Clinicopathologic characteristics of fibrous mass-forming chronic pancreatitis. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2013; 42(6): 366-371.
24. Kloppel G: Pathology of chronic pancreatitis and pancreatic pain. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 261-265.
25. Sahel J, Sarles H: Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 897-905.
26. Andersen DK: Mechanisms and emerging treatments of the metabolic complications of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2007; 35: 1-15.
27. Etemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
28. Ling S, Feng T, Jia K et al.: Inflammation to cancer: The molecular biology in the pancreas (Review). *Oncol Lett* 2014; 7(6): 1747-1754.
29. De La Cruz MD, Young AP, Ruffin MT: Diagnosis and Management of Pancreatic Cancer. *Am Fam Physician* 2014; 89(8): 626-632.
30. Gardian K, Durlik M: Inflammatory cells and pancreatic tumor progression. *Prz Gastroenterol* 2013; 8(2): 133-137.
31. Apte MV, Wilson JS: Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 suppl. 2: 69-74.
32. Vonlaufen A, Joshi S, Qu C et al.: Pancreatic stellate cells: partners in crime with pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68(7): 2085-2093.
33. Korc M: Pancreatic cancer associated stroma production. *Am J Surg* 2007; 194(4 suppl. 1): 84-86.
34. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ et al.: Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009; 324(5933): 1457-1461.
35. Erkan M, Reiser-Erkan C, Michalski CW et al.: Cancer-stellate cell interactions perpetuate the hypoxia-fibrosis cycle in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Neoplasia* 2009; 11(5): 497-508.
36. Mantoni TS, Lunardi S, Al-Assar O et al.: Pancreatic stellate cells radio-protect pancreatic cancer cells through α 1-integrin signaling. *Cancer Res* 2011; 71(10): 3453-3458.
37. Xu Z, Vonlaufen A, Phillips PA et al.: Role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer metastasis. *Am J Pathol* 2010; 177(5): 2585-2596.
38. Nishida T, Yoshitomi H, Takano S et al.: Low Stromal Area and High Stromal Microvessel Density Predict Poor Prognosis in Pancreatic Cancer. *Pancreas* 2016; 45: 593-600.
39. Cwik G: Standards of the Polish Ultrasound Society – update. *Pancreas examination. J Ultrason* 2013; 13(53): 167-177.
40. Hansen TM, Nilsson M, Gram M, Frkj r JB: Morphological and functional evaluation of chronic pancreatitis with magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol* 2013; 19(42): 7241-7246.
41. Balci NC, Momtahan AJ, Akduman EI et al.: Diffusion-weighted MRI of the pancreas: correlation with secretin endoscopic pancreatic function test (ePFT). *Acad Radiol* 2008; 15(10): 1264-1268.
42. Stevens T: Role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23(4): 735-747.
43. Itokawa F, Itoi T, Sofuni A et al.: EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol* 2011; 46(6): 843-853.
44. Agarwal B, Krishna NB, Labundy JL et al.: EUS and/or EUS-guided FNA in patients with CT and/or magnetic resonance imaging findings of enlarged pancreatic head or dilated pancreatic duct with or without a dilated common bile duct. *Gastrointest Endosc* 2008; 68(2): 237-242.
45. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I et al.: Quantitative Endoscopic Ultrasound Elastography: An Accurate Method for the Differentiation of Solid Pancreatic Masses. *Gastroenterology* 2010; 139(4): 1172-1180.
46. Motkowska M, Romatowski J, Januszko M et al.: Endoscopic ultrasound elastography in digestive tract diseases. *Prz Gastroenterol* 2012; 7(2): 63-69.

otrzymano/received: 3.04.2018
zaakceptowano/accepted: 23.04.2018