

CHOROBY NOWOTWOROWE A ALERGIA I ATOPIA – PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

NEOPLASM DISEASES VERSUS ALLERGY AND ATOPIY – LITERATURE REVIEW

Anna Charubczyk

Klinika Chorób Dzieci UM w Łodzi

Streszczenie: W pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa na temat wzajemnej korelacji pomiędzy chorobami nowotworowymi i alergicznymi. Większość badaczy stwierdziła rzadszą zapadalność na niektóre choroby nowotworowe u osób cierpiących na alergię. Dotychczas przeprowadzone przez nich badania dotyczyły jedynie badań epidemiologicznych prowadzonych w grupie osób dorosłych. Wiele objawów chorób alergicznych może zmniejszać się lub ustępować wraz z wiekiem (alergia pokarmowa i skórna), podczas gdy w tym samym czasie rośnie częstość zachorowań na choroby nowotworowe. Początek powstania choroby nowotworowej można zatem wiązać ze spadkiem „nadzoru immunologicznego”, podczas gdy w chorobach atopowych system odpornościowy jest „nadwrażliwy”. W pracy omówiono rolę immunoglobuliny klasy E (IgE), histaminy, eozynofili i cytokin w zwalczaniu lub zapobieganiu wystąpieniu choroby nowotworowej.

Słowo kluczowe: nowotwory, alergia, atopia

Abstract: *The article presents a review of literature on the subject of mutual correlation between cancer and allergy. Many authors reported rare occurrence of some types of neoplasms in patients who suffer from allergy. As yet, the authors took a course of research which applies the epidemiologic investigation in adults. Many symptoms of allergic diseases can decrease or subside in the course of disease (food allergy, skin allergy), while at the same time, the occurrence of neoplasms increases. The origin of neoplastic diseases can be connected with a decrease in immunologic defense, while in atopic disorders immunologic hypersensitivity is present. In our presentation we describe the role of the immunoglobulin E (IgE), eosinophils and cytokines in the prevention or fight against neoplastic diseases.*

Key words: cancer, allergy, atopy

Wstęp

W ostatnim czasie obserwuje się stały wzrost zachorowań na niektóre choroby nowotworowe i alergie zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci. Według danych epidemiologicznych notuje się rocznie od 105 do 130 świeżych zachorowań na nowotwory na milion dzieci. W Polsce odpowiednio: 1100 - 1300 dzieci na rok w wieku od urodzenia do ukończenia 17 lat. Najczęściej rozpoznawane są ostre białaczki (z przewagą limfoblastycznych), chłoniaki i guzy mózgu (odpowiednio 28%, 13,7%, 17,3% wszystkich nowotworów) (tab. 1) (1). Dane epidemiologiczne w grupie osób dorosłych dotyczą najczęściej łącznej zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów złośliwych. Według

Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce obserwuje się systematyczny wzrost zachorowań na nowotwory złośliwe zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn, pomimo braku kompletności rejestracji nowotworów złośliwych, która wynosiła w roku 2000 - 84%. W populacji mężczyzn najczęstszym nowotworem jest nadal nowotwór złośliwy płuca i jelita grubego, a w populacji kobiet odpowiednio: sutek, płuca i jelito grube (tab. 2, 3) (2-7). Na dramatyczny wzrost liczby zachorowań i zgonów wpływają z jednej strony zmiany demograficzne populacji polskiej (w tym starzenie się społeczeństwa), palenie tytoniu (wzrost liczby zgonów na nowotwory tzw. „tytoniozależne” z 24% do 40,5% u mężczyzn i z 6% do 11% u kobiet w latach 1963 - 1988), nawyki żywieniowe, zanieczyszczenie środowiska oraz miejsce zamieszkania

Tabela 1. Nowe zachorowania na nowotwory złośliwe wśród dzieci i młodzieży w wieku 0-17 lat w Polsce oraz wskaźniki zachorowalności na 1 mln (wg Krajowego Zespołu Konsultanta Medycznego w dziedzinie onkologii dziecięcej).

	Rok					
	1995		1996		1997	
	Liczba	wsk/1mln	Liczba	wsk/1mln	Liczba	wsk/1mln
Ogółem	1028	96,57	1036	99,45	1109	109,09
Białaczka	322	30,3	265	25,4	312	30,7
ALL	257	24,1	212	20,4	261	25,7
ANLL	58	5,5	46	4,4	40	3,9
Chłoniaki	122	11,5	161	15,5	152	15,0
NHL	68	6,4	79	7,6	73	7,2
HD	54	5,1	82	7,9	79	7,8
Guzy mózgu	204	19,2	190	18,2	156	15,4
Nowotwory układu współczulnego	68	6,4	67	6,4	80	7,9
Retinoblastoma	21	2,0	28	2,7	29	2,9
Nowotwory nerek	67	6,4	79	7,7	69	6,8
Nowotwory wątroby	14	1,3	17	1,6	12	1,2
Nowotwory kości	82	7,7	74	7,1	114	11,2
Nowotwory tkanek miękkich	66	6,2	70	6,7	89	8,8
Nowotwory gonad i zarodkowe	52	4,9	54	5,2	74	7,3
Nowotwory nabłonkowe	7	0,7	19	1,8	16	1,6
Inne	3	0,3	12	1,2	6	0,6

(wyższy wskaźnik umieralności z powodu nowotworów złośliwych, niezależnie od ich lokalizacji, wśród mieszkańców miast - 20% u mężczyzn i 30% u kobiet - rok 1989). Dane dotyczące umieralności z powodu chorób nowotworowych pozostają według Zatońskiego „podstawowym materiałem dla analizy sytuacji epidemiologicznej w całym kraju” (8). Śmiertelność z powodu choroby nowotworowej u pacjentów z astmą oskrzelową opisał *Alderson* w 1974 roku. Przebadł on 765 mężczyzn i 127 kobiet z astmą w okresie 20 lat. Jak oczekiwali śmiertelność u pacjentów z chorobą układu oddechowego była wyższa w stosunku do populacji ogólnej. Natomiast śmiertelność z powodu wszystkich nowotworów, wyłączając raka płuc, była znacząco niższa zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet z astmą oskrzelową (9).

W ostatnich dwudziestu latach wzrasta także gwałtownie zachorowalność na choroby alergiczne w tym astmę oskrzelową, alergiczne zapalenie spojówek i błony śluzowej nosa, niektóre postaci pokrzywek oraz alergię pokarmowe. Według danych piśmiennictwa częstość alergicznego nieżyty

nosa wzrosła w latach dziewięćdziesiątych w krajach wysoko rozwiniętych 10-krotnie i wynosi wśród dzieci hiszpańskich 4,9%, u osób dorosłych w Wielkiej Brytanii - 16,5%, w populacji niemieckiej - 19,6%. Astmę oskrzelową stwierdzono u 2% populacji greckiej i 8,4% populacji Wielkiej Brytanii. U dzieci w zależności od położenia geograficznego wynosi ona od 4,3% w Portugalii do 17,5% w Szwajcarii. Częstość występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci w krajach zachodnich wynosi 9 - 24%. Częstość alergii pokarmowej oceniana jest na 0,5 - 3% populacji (10 - 14).

Zdecydowana większość badaczy podkreśla znacznie rzadszą zapadalność na niektóre choroby nowotworowe u osób ze schorzeniami alergicznymi. Dotychczas przeprowadzone analizy wzajemnej korelacji pomiędzy tymi choro-

Tabela 2. Struktura zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w latach 1994-1999 (wg Centrum Onkologii Nowotworów Złośliwych w Polsce Instytutu M. Skłodowskiej-Curie Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Krajowego Rejestru Nowotworów w Warszawie).

Rok	1994	1995	1996	1999	2000
Ogółem	54516	55427	57026	55527	56659
Odsetek	%	%	%	%	%
Płuco	29,3	29,2	29,4	27,7	27,1
Żołądek	8,2	7,7	7,2	6,5	6,4
Gruzoł krokowy	5,8	5,4	5,5	7,1	8,1
Pęcherz moczowy	5,5	5,6	5,4	6,1	6,5
Krtań	4,8	4,6	4,6	4,0	4,0
Odbytnica	4,4	4,5	4,7	10,4+jelito grube	10,3-jelito grube
Okreźnica	4,4	4,9	4,8	brak danych	
Inne nowotwory skóry	4,1	4,0	4,1	brak danych	
Nerka	3,7	3,7	3,8	3,7	4,0
Trzustka	3,2	3,2	3,0	2,8	3,6
Mózg	brak danych	brak danych	brak danych	2,4	2,9
Przetyk	brak danych	brak danych	brak danych	1,8	2,4

Tabela 3. Struktura zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w latach 1994-1999 (wg Centrum Onkologii Nowotworów Złośliwych w Polsce Instytutu M. Skłodowskiej-Curie Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Krajowego Rejestru Nowotworów w Warszawie).

Rok	1994	1995	1996	1999	2000
Ogółem	48651	49759	50990	51002	52959
Odsetek	%	%	%	%	%
Sutek	17,4	18,4	19,0	19,7	20,7
Szyjka macicy	8,1	7,7	7,6	6,9	6,8
Płuco	7,5	7,5	7,7	7,6	7,8
Trzon macicy	6,2	6,0	6,0	6,1	6,2
Jajnik	5,9	6,0	6,3	5,9	5,4
Okreźnica	5,6	5,7	5,6	10,3+jelito grube +	10-jelito grube +
Inne nowotwory skóry	5,0	4,7	4,9	brak danych	brak danych
Żołądek	5,0	4,9	4,6	4,0	3,8
Odbytnica	4,4	4,4	4,3	brak danych	brak danych
Trzustka	brak danych	brak danych	brak danych	2,8	2,8
Nerka	brak danych	brak danych	brak danych	2,6	brak danych
Pęcherzyk żółciowy	brak danych	brak danych	brak danych	2,1	brak danych
Mózg	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych	2,4
Tarczyca	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych	2,1

Tabela 4. Częstość występowania atopii w grupie pacjentów z chorobą nowotworową (wg E.W. Fisherman, 1960).

Nowotwory złośliwe	Liczba	Atopia	Atopia?	%Atopii
Płuc	48	0	1	2,1
Macicy	347	6	2	2,6
Sutka	192	4	1	2,6
Układu moczowo-płciowego	105	2	1	2,8
Miscellaneous	179	5	1	3,3
Przewodu pokarmowego	145	4	1	3,4
Skóry	131	5	0	3,8
Jajnika	38	4	1	13,1
Razem	1185	30 +	8 = 38	3,2

bami dotyczą badań epidemiologicznych w grupie osób dorosłych (tab. 4 - 8) (15 - 23). W piśmiennictwie podkreśla się, że „naturalna obrona” przeciw występowaniu chorób nowotworowych istnieje i może wyjaśniać różnice osobnicze dotyczące skłonności do występowania nowotworów, szybkości wzrostu guzów, ich inwazyjności, wyleczalności i – w bardzo rzadkie – występowaniach do spontanicznej remisji (19, 20, 24, 25). Rhodenburg w 1918 roku oraz Everson i Cole w 1956 roku wykazali, że spontaniczna regresja guzów nowotworowych zdarza się prawie we wszystkich typach i odmianach nowotworów (26, 27). Z kolei Strong w 1926 roku udowodnił, że genetyczne i immunologiczne czynniki mogą ograniczać rozprzestrzenianie się guzów „na nowych gospodarzy” (28). Natomiast Mider ze współpracownikami stwierdził wyższe wartości surowiczych białek i fibrynogenu u pacjentów we wczesnym stadium rozwoju raka oraz w infekcjach (29). Obecność przeciwciał u pacjen-

Tabela 5. Częstość występowania atopii w grupie kontrolnej bez choroby nowotworowej (wg E.W. Fisherman, 1960).

Grupa kontrolna	Liczba	Atopia	%Atopii
Schorzenia układu moczowo-płciowego	18	3	0
Guzy łagodne	20	2	1
Schorzenia ortopedyczne	134	15	0
Kobiety	40	6	1
Mężczyźni	54	5	1
Schorzenia stwierdzone radiologicznie	28	3	1
Razem	294	34+	4=38=12,9

tów we wczesnym stadium rozwoju nowotworu i ich zanikanie w zaawansowanej chorobie nowotworowej opisali Graham i Graham (30). Udowodnili oni, że u pacjentek z rakiem szyjki macicy i dobrym rokowaniem obecne były krążące przeciwciała w surowicy krwi, a u chorych ze złą prognozą - przeciwciała tych nie obserwowali. W eksperymentach prowadzonych przez Sloan-Kettering Institute potwierdzono możliwość immunizacji człowieka poprzez przeszczep tkanki guza (31). Komórki rakowe mogą być także skutecznie przeszczepione na wolontariuszy, którzy wcześniej chorowali na raka. Dalsze badania prowadzone w Ohio State Penitentiary sugerują, że zdrowi osobnicy mogą wykazywać nie tylko oporność na pojedynczo przeszczepione komórki nowotworowe, ale także rozwinąć krzyżową oporność na inne typy ludzkich nowotworów (31). Strauss, Saphir i Appel

Tabela 6. Częstość występowania alergii wśród pacjentów z chorobą nowotworową i w grupie kontrolnej (wg W. D. Mackay, 1966).

Rodzaj alergii	Pacjenci z nowotworem	Grupa kontrolna
Astma oskrzelowa	1	8
Alergiczny nieżyt nosa	4	19
Pokrzywka	3	8
Egzema	6	5
Razem	14	31

Tabela 7. Częstość występowania alergii wśród pacjentów z chorobą nowotworową i w grupie kontrolnej (wg L. Gabriel, B. M. Dudley i W. D. Alexander, 1972).

Rodzaj alergii	Pacjenci z nowotworem	Grupa kontrolna
Astma oskrzelowa	1	5
Alergiczny nieżyt nosa	1	9
Egzema	1	7
Pokrzywka	0	0
Reakcje pokarmowe	0	0
Razem	3 (2%)	21 (14%)

wykazali u 350 chorych na raka jelita, że w wyniku koagulacji komórek nowotworowych dochodziło u nich do całkowitej remisji nie tylko masy guza, ale także odległych przerzutów. Autorzy ci uważają, że nekrotyczne, skoagulowane tkanki guza „*in situ*” służyły jako antygen, a wytworzone przez gospodarza przeciwciała cytotoksyczne były odpowiedzialne za destrukcję i reabsorpcję pozostałości masy guza (32). Logan i Saker w 1955 roku, a Fisherman w 1960 roku przebadali 1500 osób z chorobą nowotworową (rak sutka, żołądka, płuc i jelita grubego) i 150 osób z grupy kontrolnej podobnej pod względem wieku, płci i obszaru geograficznego (16, 33). Wykluczyli oni z badań chorych na białaczkę i siatkowicę. Kilkoro pacjentów z grupy kontrolnej demonstrowało objawy choroby alergicznej (8 - astmę oskrzelową i pokrzywkę, 18 - pyłkowicę, i 5 - egzemę). Badacze ci wykazali istotnie rzadsze występowanie chorób alergicznych u pacjentów z chorobą nowotworową w porównaniu z grupą kontrolną. Także Fisherman potwierdził atopię jedynie u 3,2% w grupie chorych na raka w porównaniu do 12,9% w grupie kontrolnej (tab. 4, 5) (16). Doniesienia Fishermana wykazały, że choroby atopowe były statystycznie istotnie mniej rozpowszechnione u chorych na nowotwory w porównaniu z grupą kontrolną o podobnej strukturze wiekowej (16). Jest to znacząco poniżej spodziewanej przeciętnej spotykanej w ogólnej populacji, która wynosi 10 - 30% (10, 13, 14, 34). Autorzy ci wysunęli wnioski, że atopowe schorzenia u pacjentów z chorobą nowotworową występują znacznie rzadziej w stosunku do ogólnej populacji i grupy kontrolnej. Podobnego zdania byli inni badacze: Ure, Gabriel i Meers, którzy również potwierdzili mniejszą zapadalność na choroby alergiczne u pacjentów z nowotworem, a także Mackay, którego badania były zawężone wyłącznie do płci żeńskiej (tab. 6, 10) (20, 21, 25, 35). Spostrzeżenia własne Patkowskiego także wskazują na „rzadsze” występowanie nowotworów złośliwych wśród chorych na astmę i w innych schorzeniach alergicznych” (36). Odmienne wyniki badań przedstawił Mc Kee i wsp., którzy przebadali 403 chorych (37). U 104 rozpoznali chorobę nowotworową, a u 59 - alergię sezonową (alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową). Ze 104 pacjentów z udokumentowanym nowotworem u 14 (13,4%) opisali sezonowe objawy alergiczne, w porównaniu do 15% chorych przyjętych do szpitala z innych przyczyn. W badaniach własnych wykluczyli oni chorych poniżej 25 roku życia – z powodu niższej zapadalności na nowotwory, i powyżej 60 roku życia – z powodu

Tabela 8. Częstość występowania alergii u pacjentów z chorobą nowotworową wg podziału histopatologicznego (wg L. Gabriel, B. M. Dudley, W. D. Alexander, 1972 r.).

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba pacjentów	Alergia
Rak płaskonabłonkowy	81	2
Rak owsianokomórkowy	13	0
Rak niezróżnicowano-komórkowy	12	1
Gruzołakorak	7	0
Nieznanym	37	0
Razem	150	3 (2%)

Tabela 9. Częstość występowania astmy i alergicznego nieżytu nosa wśród osób z i bez choroby nowotworowej (wg P. D. Meers, 1973).

Pacjenci	Wiek w latach												Razem
	30-39		40-49		50-59		60-69		70-79		80+		
	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	
Bez nowotworu i z alergią	5	2	1	3	4	18	12	15	6	10	5	2	83
bez alergii	9	12	10	31	35	75	65	76	63	60	18	16	470
Z nowotworem i z alergią	0	2	1	1	2	3	4	7	3	1	3	0	27
bez alergii	12	12	13	38	37	86	72	81	63	70	17	18	519

niższej zapadalności na choroby alergiczne oraz częściej występujące przewlekłe choroby układu oddechowego, nadciśnienie tętnicze i schorzenia kardiologiczne. Większość pacjentów miała dodatnie alergiczne testy skórne, eozynefilie we krwi obwodowej i prawidłowy radiogram płuc. Takiej zależności z kolei nie wykazał Gabriel wśród mężczyzn (18). Romański i wsp. uważa, że nadmierna aktywność układu immunologicznego u osób ze „skazą atopową” może hamować rozwój chorób nowotworowych, w których istnieje obniżenie odporności immunologicznej oraz zaburzenia pomiędzy stężeniem IgE a limfocytom T (14, 23). U chorych na raka płuca większość badaczy udowodniła ujemną korelację pomiędzy atopią a zachorowalnością na nowotwory, w przeciwieństwie do Shapiro i Romańskiego, którzy takiej zależności jednak nie potwierdzili (obciążenie atopią nie stwarza przeszkody dla rozwoju raka płuca, a depresja reakcji immunologicznej nie obniża częstości występowania atopii u chorych na raka płuca) (15, 16, 19, 22, 23, 38). Również Augustin i Chandrasa uważają, że pacjenci z cechami atopii częściej chorują na choroby nowotworowe (39). Wcześniejsze badania wykazały możliwość ujemnej korelacji pomiędzy chorobami nowotworowymi i alergicznymi. Wśród mężczyzn z alergią rzadziej obserwowano ryzyko rozwoju raka płuc, jamy ustnej, krtani, przewodu pokarmowego, układu moczowego, wśród kobiet – raka miednicy, układu rozrodczego i przewodu pokarmowego (15, 16, 18, 20, 33, 35). Wen i wsp. przeanalizowali i potwierdzili hipotezę zakładającą, że ryzyko wystąpienia ostrej białaczki limfoblastycznej występuje rzadziej u dzieci, u których stwierdza się choroby alergiczne (astmę oskrzelową, gorączkę senną, egzemę, alergię pokarmową czy uczulenie na leki) (40). Wydaje się zatem ważne znalezienie przyczyny stwierdzanych różnic, gdyż zmienność ta może być przypadkowa lub może wynikać z użytej metody badawczej, jak i samego doboru pacjentów (np. wrodzona skłonność do chorób nowotworowych). Burnet w 1964 roku wyraził pogląd że „karcynogeneza” pojawia się o wiele łatwiej u chorych z „zablokowanym” systemem immunologicznym, a więc brakiem atopii czy alergii (41). Wiele objawów chorób uczuleniowych ulega złagodzeniu wraz z wiekiem, podczas gdy w tym samym czasie rośnie częstość chorób nowotworowych. Początek powstania choroby nowotworowej wiąże się zatem ze spadkiem nadzoru immunologicznego w przeciwieństwie do chorób atopowych gdzie system odpornościowy jest „nadwrażliwy” i tym wielu badaczy tłumaczy odrzucanie klonów komórek rakowych (24, 25, 36, 42, 43). Daoud w 1964 roku wykazał, że obecność wyraźnego nacieku w guzie sutka składającego się z limfocytów dobrze koreluje z korzystną prognozą choroby. Nadal nie wiadomo, jaki jest mechanizm protekcji choroby nowotworowej u pacjentów z alergią (44). Hughes i Mackay w 1965 roku wykazali, że zahamowanie

Tabela 10. Występowanie alergii wśród chorych z nowotworem i w grupie kontrolnej w zależności od płci (wg W. D. Mackay, 1966).

Płeć	Liczba pacjentów	Pacjenci z alergią i nowotworem	Pacjenci z alergią-grupa kontrolna
Mężczyźni	39	6	4
Kobiety	111	8	27

późnej reakcji nadwrażliwości takiej jak *odczyn* Mantoux prowadzi do rozwoju nowotworu, a usunięcie masy guza w jego wczesnym stadium rozwoju może przywrócić prawidłową reaktywność skóry (19, 20). Tee, Wang i Watkins w 1964 roku wykazali, że tkanki nowotworowe zawierają antygeny nieobecne w zdrowych tkankach, a pacjenci z alergią mogą wykazywać dobrą odpowiedź immunologiczną w zwalczaniu nowotworów (45). Humprey i White w tym samym roku stwierdzili, że przeciwciała typu reaginowego (IgE) biorą udział w reakcji antygen-przeciwciała, której wynikiem jest eliminowanie klonów komórek nowotworowych (43). Przeciwciała te, skierowane przeciwko tkankom guza znaleźli w 1958 roku Grace i Kondo u 8 pacjentów a następnie potwierdzili ich obecność w 1959 r. *Grace i Dao* (46, 47). Dwa lata później Curtis, Heckaman i Wheeler stwierdzili dodatnią natychmiastową reakcję skórną u badanych pacjentów z wyściągami pochodzącymi z ich własnych guzów nowotworowych (48). Mc Duffie, Cockcroft i Talebi opisali niski wskaźnik dodatnich testów skórnych u pacjentów z rakiem płuca. Alergiczne skórne testy wykonali u 137 nowo zdiagnozowanych chorych z pierwotnym rakiem płuca i 137 wyselekcjonowanych pod względem płci i wieku randomizowanych pacjentów z grupy kontrolnej. Skórę testowali standardowym zestawem 7 powszechnych alergenów (roztocza kurzu domowego, mieszanki zbóż, naskórki zwierząt, chwasty, pleśnie, drzewa, trawy) i płynem kontrolnym. Badacze ci nie znaleźli znaczących różnic pomiędzy chorymi i grupą kontrolną pod względem wieku, płci, miejsca zamieszkania (miasto/wieś) oraz wykształcenia. Dodatnim testem skórnym na jeden lub więcej alergenów ($p < 0,05$) odpowiedziało 35,8% badanych chorych i 54,8% pacjentów z grupy kontrolnej. Dodatni wywiad alergiczny był także częstszy w grupie kontrolnej w stosunku do chorych na raka. Badania przeprowadzone przed zabiegami chirurgicznymi, chemio- i radioterapią (49). Rosenbaum i Dwyer przebadali 68 chorych na raka (leczone operacyjnie lub paliatywnie) bez klinicznych objawów alergii, i 20 osób zdrowych (studenci medycyny, pracownicy laboratorium) (50). Pacjenci, którzy otrzymali przed 3 miesiącami chemioterapię, radioterapię lub glikokortykosteroidoterapię byli wyłączeni z badań. Żaden chory nie był leczony lekami antyhistaminowymi (H1 i H2). Badanie neurologiczne było prawidłowe i nie obserwowano obwodowej neuropatii, która mogła wpływać na odpowiedź homoreceptorów. U chorych z nowotworem przetyku, żołądka, okrężnicy, odbytnicy, trzustki, sutka, macicy, śledziony i pęcherzyka żółciowego bez lub z przerzutami do śledziony, płuc, otrzewnej, kości i mózgu, rozmiary bąbla i rumienia były wyraźnie zahamowane w porównaniu z grupą kontrolną. Pseudopodia były rzadko obserwowane, a świąd skóry w miejscu założonych testów był zawsze nieobecny. Podobne obserwacje wykazano u chorych, u których wycięcie pierwotnego guza wykonano poniżej 5 tygodni od rozpoznania nowotworu. W przypadku usunięcia guza powyżej 2 miesięcy od rozpoznania – alergiczne testy skórne wracały do normy. Badania kliniczne przedstawiono jako przeciwstawne u chorych alergicznych i pacjentów z nowotworem. Burtin i wsp. wykazali zmniejszoną odpowiedź skóry na histaminę u chorych na raka, czym tłumaczyli obniżoną odpowiedź skóry na uwalniane mediatory anafilaksji lub jej zablokowanie przez czynniki immunologiczne i nieimmunologiczne (51, 52). Reaktywność skóry na histaminę zależała od dwóch czynników: wzrostu przepuszczalności naczyń i odruchu aksonalnego. We wszystkich przebadanych przypadkach reaktywność skóry na histaminę nie zależała od wieku, płci, stanu odżywienia, a zmniejszona reaktywność skóry u pacjentów nowotworowych nie była spowodowana powyższymi czynnikami. Różnice w reaktywności skóry zależały od tego czy guz był usunięty przed 2 miesiącami od wykonania alergicznego testu skórnego (reaktyw-

ność skóry porównywalna z grupą kontrolną) czy później. Obniżenie reaktywności skóry na alergeny można tłumaczyć spadkiem jej wrażliwości na aminy wazoaktywne spowodowanym samym guzem. Udowodniono także, że leki antyhistaminowe (H1) zwiększały śmiertelność z powodu choroby nowotworowej u myszy, natomiast wstrzyknięcie histaminy do otrzewnej myszy chorej na włóknakiomęsaka powodowało zahamowanie wzrostu guza nowotworowego i zwiększało szanse przeżycia. U ludzi z guzami nowotworowymi stwierdzono także zmniejszony poziom histaminy we krwi i obniżoną odpowiedź skórą na wstrzykniętą histaminę. Burtin, Noirot, Giroux i Scheinmann również wykazali znacznie zmniejszoną odpowiedź skórą na wprowadzoną śródskórnie histaminę u pacjentów z pierwotną chorobą nowotworową z/lub bez towarzyszących przerzutów i u pacjentów wyłącznie z przerzutami, w porównaniu do grupy kontrolnej (52). Postępujący spadek poziomu stężenia histaminy we krwi poprzedzał kliniczne potwierdzenie „wznowy” choroby nowotworowej i/lub obecność przerzutów. Po wyleczeniu lub usunięciu guza stężenie histaminy we krwi wracało niemal do normy (Rosenbaum, Dwyer) (50). Odtąd pacjenci z nowotworem tolerowali wyższe dawki podanej parenteralnie histaminy.

Eozynofile, które przeważają w chorobach alergicznych i pasożytniczych, nie występują w dużych ilościach w chorobach nowotworowych (z wyjątkiem między innymi ostrej białaczki limfoblastycznej czy choroby Hodgkina). Mogą one hamować uwalnianie histaminy z bazoofilów (24, 25, 41, 53 - 56).

Immunoglobulina E (IgE) odkryta po raz pierwszy przez Ishizaka w 1966 roku i niezależnie przez Johanssona w 1967 roku stanowi kluczowe białko biorące udział w I typie reakcji alergicznej według Gella i Coombsa (57, 58). U osób zdrowych IgE jest obecna w surowicy krwi w ekstremalnie niskich stężeniach. U osób nadwrażliwych wiąże się ona z komórkami zasadochłonnymi (bazoofilami) i komórką tuczną (mastocytom), uwalniając mediatory reakcji alergicznej. Jej rola w alergii została dobrze poznana. Stwierdzono także, że IgE jest podwyższona w chorobach pasożytniczych, alergicznych, chorobie Graves-Basedowa i zespole nerwowym (24, 25, 59, 60). W 1977 roku Rosenbaum i Dwyer opisali rolę jaką spełnia IgE zwana reaginą lub przeciwciałem homocytotropowym w odpowiedzi immunologicznej u chorych z nowotworami (50). Wcześniejsze prace donosiły o roli IgE w rozpoznawaniu specyficznych antygenów guza (61, 62). Badacze ci prowadzili doświadczenia na zwierzętach i zasugerowali, że ontogenetycznie IgE jest niezależna od produkcji przeciwciał należących do klasy IgM, IgG i IgA, a jej funkcja wydaje się jasno powiązana z komórkami T i właściwościami niszczenia komórek nowotworowych. Dowodem na udział IgE w odpowiedzi immunologicznej guza był związek między atopią i nowotworem, w którym IgE wzmagala „odrzućenie” klonów komórek nowotworowych. Udowodniono, że u pacjentów z atopową astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa czy atopowym zapaleniem skóry stwierdza się podwyższone wartości IgE w 30-60% przypadków (Bloch, Johansson i wsp., Kumar i wsp., Spitz i wsp.) a jedynie alergenowo-swoiste przeciwciała IgE (s-IgE) korelują z objawami natychmiastowej nadwrażliwości (25, 50, 60, 62 - 67). Wiadomo powszechnie, że skłonność do atopii wykazuje podłoże rodzinne, a s-IgE jest obecne u 24% populacji. Oznaczając stężenia IgE w surowicy krwi u zdrowych i chorych na raka Augustin i Chandrasa jako pierwsi opublikowali swoje wyniki w 1971, roku używając do oznaczeń techniki immunodifuzyji radialnej. Wykazali oni, że średnie stężenia IgE były obniżone u 65 osób z nowotworem i u 48 z grupy kontrolnej (39). W 1972 roku Jacobs i wsp. mierzyli stężenia IgE u 50 pacjentów z objawami alergii, 100 - z grupy kontrolnej, 200 - z nie leczonym i zaawansowanym rakiem oraz u 200 chorych na raka poddanych che-

mioterapii cyklofosfamidem (większość guzów rozpoznano jako rak oskrzelowopochodny). Zdecydowana większość chorych na raka miała niskie poziomy IgE (25). Arbesman i wsp., używając własnej techniki immunodifuzyji radialnej badali poziomy IgE u pacjentów z różnymi schorzeniami, włączając w to nowotwory. Z 282 chorych na raka jedynie u 32 stwierdzili wzrost IgE powyżej 300 IU/ml (za normę przyjęto wartość do 100 IU/ml) (59). Waldmann i wsp. badali stężenia IgE wyłącznie u pacjentów przyjmowanych do szpitala po raz pierwszy aby wyeliminować wpływ terapii na stężenia IgE. Po przebadaniu 331 pacjentów z chorobą nowotworową, jedynie u chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną i szpiczaka stwierdzili obniżone poziomy IgE, podobnie jak i innych klas immunoglobulin (68). Z kolei pacjenci z chorobą Hodgkina w III i IV stadium choroby mieli wyraźną eozynofilię i podwyższone wartości IgE, co według autorów (Dworin, Major, Sears) sugerowało zahamowanie funkcji komórek T (55, 56, 68, 69). Grace i Kondo donieśli o 8 pacjentach (5 - z rakiem sutka, 2 - z chorobą Hodgkina i 1 - z chłoniakiem), u których po podaniu śródskórnie ekstraktu z guza wystąpiła reakcja bąblowo-rumieniowa po 15-20 minutach, spowodowana reakcją natychmiastową medioną przez IgE (przy braku reakcji skórnej na sól fizjologiczną) (46). Obecność specyficznych IgE w stosunku do tkanki nowotworu nie jest sprzeczne z koncepcją, że poziom całkowitego IgE, pozostaje w normie. W 1972 roku Bartholomaeus i Keast opublikowali badania, w których opisują produkcję przez myszy specyficznych IgE w stosunku do masy guza (61). Inni badacze wykazali, że infestacje pasożytami, doprowadzając do nadprodukcji IgE mogą wywierać korzystny wpływ na dłuższe przeżycie i spadek spontanicznego wzrostu guzów sutka (Weatherly i wsp.) (70). O obronnej roli IgE w procesach onkogenezy donoszą także Luthgens i Schlegel oraz Fisherman (16, 65). Stwierdzili oni bowiem, że u chorych na nowotwory stwierdza się obniżony poziom tych immunoglobulin. Augustin oraz Likhite odnotowali, że IgE jest czynnikiem odpowiedzialnym za dłuższe przeżycie chorych (39, 71). Dowody na rolę IgE w odpowiedzi immunologicznej na tkankę guza, powiązania między atopią i nowotworami oraz możliwe mechanizmy udziału IgE w odrzucaniu nowotworów są nadal dyskutowane. Wcześniejsze publikacje sugerowały, że IgE może rozpoznawać antygeny specyficzne dla nowotworu. IgE i mediatory uwalniane ze zdegranulowanej komórki tucznej i bazofila mogą nie mieć bezpośredniego wpływu na komórki nowotworowe, ale mogą działać jak „katalizator” lub mieć wpływ na przepuszczalność naczyń. IgE może także aktywować alternatywną drogę dopełniacza i tworzyć immunologiczne kompleksy, niszcząc tkankę, w tym klony komórek nowotworowych. Kay i Austen wykazali, że IgE może powodować uwalnianie czynnika chemotaktycznego dla eozynofili (ECF) u chorych na raka umiejscowionego w jamie brzusznej i miednicy (72).

Patomechanizm chorób nowotworowych jest złożony i nie do końca poznany. Podkreśla się w nim istotny udział zaburzeń informacji genetycznej i reakcji immunologicznych. To właśnie układ immunologiczny człowieka jest odpowiedzialny za zjawisko odporności przeciwnowotworowej, która to odporność polega między innymi na eliminacji nieprawidłowych komórek mogących stanowić punkt wyjścia dla klonu komórek nowotworowych. Jedną z najważniejszych komórek biorącą udział w odporności przeciwnowotworowej jest swoisty limfocyt pomocniczy (Th), który wraz z cząsteczkami zgodności tkankowej klasy drugiej MHC rozpoznaje antygeny związane z nowotworem (TAA-Tumor Associated Antigens) (24, 25, 73). Zawisza i wsp. w 1979 roku stwierdzili statystycznie znamienne obniżenie aktywności limfocytów-T w chorobach nowotworowych u 40 pacjentów z rakiem górnych dróg oddechowych (krtani, nosogardła i języka) oraz po zastosowaniu radioterapii. W bada-

niach swych wykonywali testy skórne na dwunitrochlorobenzen (DNCB) i testy rozetowe, jako dobre wskaźniki oceny aktywności limfocytów-T „*in vivo*” i „*in vitro*” (74). Limfocyty pomocnicze rozpoczynają produkcję szeregu cytokin, które poprzez aktywację komórek układu immunologicznego prowadzą do niszczenia układu komórek nowotworowych lub niszczą je bezpośrednio w wyniku produkcji interleukiny-4 (IL-4) i interferonu gamma (IFN- γ), który okazał się najważniejszą cytokiną pobudzającą makrofagi do zabijania komórek nowotworowych (75 - 77). Zwiększona ekspresja cząsteczek zgodności tkankowej klasy I (MHC I) oraz prezentacja antygenów nowotworowych przez te cząsteczki związana jest bezpośrednio z interferonem gamma. Zmniejszenie ekspresji cząsteczek MHC I na komórkach nowotworowych koreluje ze stopniem ich złośliwości (rak płuc, rak skóry). W przypadku innych nowotworów takiej zależności nie stwierdzono (chłoniaki złośliwe, czerniak). Komórki nowotworowe same w sobie mogą wytwarzać czynniki chemotaktyczne dla monocytów i makrofagów np. monocytarny chemotaktyczny czynnik białkowy-1 (MCP-1 Monocyte Chemoattractant Protein-1), czynnik wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF-Granulocyte, Macrophage Colony Stimulating Factor) (24, 73, 78 - 80).

Ostatnie 10 lat zajmują badania nad cytokinami, rozpuszczalnymi białkami i peptydami hormonopodobnymi, które wpływają na czynność wielu komórek, warunkują ich wzajemne oddziaływanie. Zaliczamy do nich interleukiny, interferony, chemokiny, czynnik martwicy nowotworów oraz czynniki wzrostowe. Wpływ cytokin na różne komórki jest złożony, a ich wzajemne interakcje nie do końca poznane. Zależą one między innymi od stężenia danej cytokiny, liczby receptorów na powierzchni komórki, ich stanu czynnościowego, liczby i składu komórek. Interleukiny mają wielokierunkowe działanie i odgrywają istotną rolę immunoregulacyjną. Biorą one udział w odpowiedzi immunologicznej zarówno humoralnej, jak i komórkowej: poprzez prezentację antygeny, dojrzewanie i różnicowanie komórek, ich migrację do miejsca zapalenia, wytwarzanie przeciwciał i innych mediatorów zapalnych. Poprzez oddziaływanie na wszystkie fazy odpowiedzi immunologicznej mogą mieć istotne znaczenie w obronie przeciwnowotworowej i leczeniu chorób alergicznych (24, 25, 73, 77, 79, 81, 82). Początkowe badania na zwierzętach z IFN- γ , rozpuszczalnym receptorem dla IL-4 i antagonistą receptora dla interleukiny-1 (IL-1) dały zachęcające wyniki. U ludzi interakcje pomiędzy cytokinami są o wiele bardziej złożone i mało jeszcze poznane. Najważniejszą cytokiną zapobiegającą zapaleniu alergicznemu jest interleukina-12 (IL-12). Indukuje ona wytwarzanie IFN- γ przez limfocyty T i komórki Natural Killer (NK), działa przeciwstawnie do IL-4 i w przyszłości może znaleźć zastosowanie w leczeniu nowotworów poprzez zahamowanie rozwoju guza i powstawania przerzutów za pomocą stymulowania limfocytów T-cytotoksycznych do produkcji IFN- γ (79 - 81). Interleukina-8 (IL-8) odgrywa rolę w patogenezie chorób nowotworowych i jest jednocześnie czynnikiem chemotaktycznym dla eozynofiliów u chorych na astmę oskrzelową atopową. Poprzez hamowanie wytwarzania IgE posia-

da działanie antyalergiczne i przeciwzapalne. Hamuje uwalnianie histaminy i innych mediatorów z granulocytów zasadochłonnych i jest odpowiedzialna za zahamowanie reakcji późnej po prowokacji alergenem (24, 73, 79). W chorobach nowotworowych stymulacja poprzez interleukinę-5 (IL-5) eozynofilii jest zjawiskiem korzystnym ze względu na niszczenie komórek nowotworowych. W chorobach alergicznych z kolei IL-5 i RANTES przedłużają stan tzw. „zapalenia alergicznego” (29, 77, 82 - 84). Kontrolowanie reakcji alergiczno-zapalnej zachodzi także przy współdziałaniu IFN- γ i interleukiny-10 (IL-10). IFN- γ znalazł zastosowanie w leczeniu niektórych chorób nowotworowych i niektórych postaci alergii (np. atopowego zapalenia skóry). Stosując IFN- γ w inhalacjach u myszy z astmą stwierdzono ustąpienie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli. Inni badacze wykazali u myszy zahamowanie wczesnej reakcji skórnej w odpowiedzi na alergen przy zastosowaniu rozpuszczalnego receptora dla IL-4 (24, 76). Akashi ze wsp. oraz Quaa z wsp. w badaniach własnych wykazali, że IL-4 hamowała spontaniczne tworzenie kolonii przez komórki białaczkowe u chorych z przewlekłą białaczką mielomonocytową oraz białaczkowych komórek limfoblastycznych typu B (78, 85). Z kolei Heslop w swoich badaniach udowodnił zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych po umieszczeniu w nich genów dla IL-4, IFN- γ i GM-CSF (86). IL-4 jest zatem ważnym stymulatorem syntezy IgE i proliferacji limfocytów T, hamuje rozrost limfoblastycznych komórek białaczkowych, komórek ludzkiego chłoniaka B-komórkowego oraz linii komórkowych wywodzących się z raka sutka, jelita grubego i nerki. Podobnie chemokiny, w tym RANTES, mają właściwości przeciwnowotworowe poprzez wpływ na zahamowanie angiogenezy. Choroby alergiczne rozwijają się na podłożu immunologicznym, a ich przyczyną jest nadmierne pobudzenie komórek tucznych, eozynofiliów, bazofiliów, limfocytów T w następstwie kontaktu organizmu ze specyficznym alergenem, który w początkowej fazie stymuluje organizm do wytwarzania swoistych przeciwciał klasy IgE, a następnie za ich pośrednictwem działa na komórki. Prawdopodobnie komórki te wytwarzają czynniki, w tym IL-4 i IL-5, które mogą mieć wpływ na odporność przeciwnowotworową. Także samo przeciwciało IgE może mieć takie działanie ochronne. Poznanie roli cytokin w patogenezie chorób alergicznych i nowotworowych może doprowadzić w niedalekiej przyszłości do zastosowania wybiórczych inhibitorów lub antagonistów receptorów cytokin w ich leczeniu. Początkowe badania na zwierzętach z IFN- γ , rozpuszczalnym receptorem dla IL-4 i antagonistą receptora dla interleukiny-1 (IL-1) dały zachęcające wyniki (24, 25, 52, 77, 87 - 89).

Na podstawie przedstawionego przeglądu piśmiennictwa nadal więc pozostaje otwarty problem czy istnieje ujemna czy dodatnia korelacja między występowaniem alergii, atopii a zachorowalnością na nowotwory oraz czy istnieje związek między mediatorami reakcji alergicznej, w tym interleukin, a zachorowalnością i przebiegiem choroby nowotworowej (długotrwała remisja?, wyleczenie?). Przedstawione doniesienia wskazują na konieczność prowadzenia dalszych, wielokierunkowych badań nad tym ważnym i nadal otwartym problemem klinicznym.

Praca finansowana z Grantu KBN Nr 3PO5E15222

PIŚMIENICTWO:

1. Kowalczyk J. R., Dudkiewicz E. Częstość występowania nowotworów złośliwych u dzieci w Polsce i możliwość wczesnego rozpoznania. *Prz. Pediatr.* 1999, 29 (3), 199-202.
2. Ditkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1994 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa, 1997.
3. Ditkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1995 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa, 1998.
4. Ditkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa, 1999.

5. Ditkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Centrum Onkologii-Institut im. M. Skłodowskiej-Curie Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa, 2002.
6. Ditkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1994 roku. Centrum Onkologii-Institut im. M. Skłodowskiej-Curie Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa, 1997.
7. Ditkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii-Institut im. M. Skłodowskiej-Curie Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa, 2003
8. Zatoński W. A. Nowotwory złośliwe w Polsce. Centrum Onkologii, Warszawa, 1993.
9. Alderson M. Mortality from malignant disease in patients with asthma. *Lancet* 1974, 2, 1475-1477.
10. Bocheńska-Marciniak M. Epidemiologia chorób alergicznych. *Terapia* 2000, 4 (1), 8-10.
11. European allergy white paper allergic diseases as a public health problem in Europe. Ed. D. Van Moerbeke, Brussels, The UCB Institute of Allergy, 1997.
12. Kruszewski J., Kaczmarski M. Epidemiologia alergii i nietolerancji pokarmowej u dzieci i dorosłych. *Alergia i nietolerancja pokarmowa. Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów*, 1997, 9-15.
13. Małolepszy J., Liebhart J., Wojtyński B., Pisiewicz K., Płusa T. Występowanie chorób alergicznych w Polsce. *Alergia Astma Immunol. Przegląd Kliniczny*, 2000, 5 (supl. 2), 163-169.
14. Romański B. Choroby alergiczne typu atopowego – groźny problem społeczny i lekarski naszego stulecia. ALL-GA, Kraków, 1998.
15. Cockcroft D. W., Klein G. J., Donevan R. E., Copland M. B. Is there a negative correlation between malignancy and respiratory atopy? *Ann. Allergy* 1979, 43, 345-347.
16. Fisherman E. W. Does the allergic diathesis influence malignancy? *J. Allergy* 1960, 31 (1), 74-78.
17. Ford R. M. Primary lung cancer and asthma. *An. Allergy* 1978, 40, 240-242.
18. Gabriel R., Dudley B. M., Alexander W. D. Lung cancer and allergy. *Br. J. Clin. Prac.* 1972, 26 (5), 202-204.
19. Hughes W. F., Raitz R. L. A comparison of cancer occurrence in allergic and nonallergic populations. *An. Allergy* 1979, 43, 163-164.
20. Mackay W. D. The incidence of allergic disorders and cancer. *Br. J. Cancer* 1966, 20, 434-437.
21. Meers P. D. Allergy and cancer. *Lancet* 1973, 21, 884-885.
22. Nena J. E., Bona J. R., Middleton E., Swanson W., Graham S. Allergy-related diseases and cancer an inverse association. *Am. J. Epidemiol.* 1985, 122 (1), 66-75.
23. Romański B., Słowik-Gabryelska A., Gawrońska-Ukleja E. Częstość występowania skazy atopowej u chorych na pierwotnego raka płuca. *Pol. Merkuriusz Lek.* 1999, 35, 256-258.
24. Jakóbiński M., Lasek W. Immunologia nowotworów. W: Immunologia, red. M. Jakóbiński. Warszawa, PWN 1998, 634-675.
25. Kowalski M. L. Immunologia kliniczna. Łódź, Medison 2000.
26. Rhodenburg G. L. Fluctuations in the growth energy of malignant tumors in man with special reference to spontaneous regression. *J. Cancer Res.* 1918, 3, 193.
27. Everson T. C., Cole W. H. Spontaneous regression of cancer. Preliminary Report. *Ann. Surg.* 1956, 144, 336.
28. Strong L. C. Changes in the reaction potential of a transplantable tumor. *J. Exp. Med.* 1926, 43, 713-715.
29. Mider G. B., Alling E. L., Morton J. J. The effect of neoplastic and allied diseases on the concentration of the plasma proteins. *Cancer* 1950, 3, 56.
30. Graham J. B., Graham R. M. Antibodies elicited by cancer in patients. *Cancer* 1955, 8, 409.
31. Progress Report XI, Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, June, 1958.
32. Strauss A. A., Saphir O., Appel M. The development of an absolute immunity in experimental animals and a relative immunity in human beings due to necrosis of malignant tumors. *Schweiz. Med. Wehnschr.* 1956, (suppl. 20), 606.
33. Logan J., Saker D. The incidence of allergic disorders in cancer. *N.Z. Med. J.* 1953, 52, 210-212.
34. Socha B. Atopia a nowotwory. *Pol. Tyg. Lek.*, 1980, 35, 107-109.
35. Ure D. M. J. Negative association between allergy and cancer. *Scot. Med. J.* 1969, 14, 51-54.
36. Pałkowski J. Mechanizmy immunologiczne w procesie kancerogenezy z uwzględnieniem odczynów nadwrażliwości wczesnej. *Terapia i Lek* 1979, 29, 66.
37. Mc Kee W.D., Arnold Ch. A., Perlman M. D. A double-blind study of the comparative incidence of malignancy and allergy. *Malignancy and Allergy* 1967, 39, (5), 294-301.
38. Shapiro S., Heinonen O.P., Siskind V. Cancer and allergy. *Cancer* 1971, 28, 396-401.
39. Augustin R., Chandradasa K.D. IgE levels and allergic skin reactions in cancer and non-cancer patients. *Int. Arch. Allergy* 1971,41,141-143.
40. Wen W., Shu X. O., Linet M. S., Neglia J. P., Potter J. D., Trigg M. E., Robison L. L. Allergic disorders and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (United States). *Cancer Causes Control* 2000, 11 (4), 303-307.
41. Burnet F. M. Immunological factors in the process of carcinogenesis. *Br. Med. Bull.* 1964, 20 (2), 154-158.
42. Hughes L. E., Mackay W. D. Suppression of the tuberculin response in malignant disease. *Br. Med. J.* 1965, 4, 1346-1348.
43. Humphrey J. H., White R. G. Immunology for student of medicine. Oxford, Blackwell 1964, 300.
44. Daoud E .H. Ph. D. Thesis, University of London, 1964.
45. Tee D. E., Wang M., Watkins J. Antigen properties of human tumours. *Nature* 1964, 204, 897.
46. Grace J. T., Kondo T. Investigations of host resistance in cancer patients. *Ann. Surg.* 1958, 148, 631.
47. Grace J. T., Dao T. L. Dermatomyositis in cancer: a possible etiological mechanism. *Cancer* 1959, 12, 648.
48. Curtis A. C., Heckeman J. H., Wheeler A. H. Study of the autoimmune reaction in dermatomyositis. *J. Am. Med. Ass.* 1961, 178 (6), 571-573.
49. Mc Duffie H. H., Cockcroft D. W., Talebi Z., Klaasen D., Dosman J. A. Lower prevalence of positive atopic skin tests in lung cancer patients. *Chest* 1988, 93, (2), 241-246.
50. Rosenbaum J. T., Dwyer J. M. The role of IgE in the immune response to neoplasia: a review. *Cancer* 1979, 39 (1), 11-20.
51. Burtin C., Noirot C., Paupe J., Scheinmann P. Decreased blood histamine levels in patients with solid malignant tumours. *Br. J. Cancer* 1983, 47, 367-372.
52. Burtin C., Noirot C., Giroux C., Scheinmann P. Decreased skin response to intradermal histamine in cancer patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986, 78, 83-89.
53. Fernandez-Acenero M. J., Galindo-Gallego M., Sanz J., Aljama A. Prognostic influence of tumor associated eosinophilic infiltrate in colorectal carcinoma. *Cancer* 2000, 88 (7), 1544-1548.
54. Knopf P. M. Immunomodulation and allergy. *Allergy-Asthma Proc.* 2000, 21 (4), 21-220.
55. Major R. H., Leger L. H. Marked eosinophilia in Hodgkin's disease. *J. Am. Med. Assoc.* 1939, 112, 2601.
56. Sears W. G. The blood in Hodgkin's disease with special reference to eosinophilia. *Guys Hosp. Rep.* 1932, 82, 40.
57. Ishizaka K., Ishizaka T., Hornbrook M. M. Physicochemical properties of reaginic antibody. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.* 1966, 97, 75-77.
58. Johansson S. G., Bennich H., Wide L. A new class of immunoglobulin in human serum. *Immunology* 1968, 14, 265-272.
59. Arbesman C. E., Wypych J. I., Reisman R. E. Serum IgE in human diseases. In mechanisms in allergy, reagin-mediated hypersensitivity. L. Good friend, Ed. New York, Marcel Dekker, 1973, 163-176.
60. Johansson O., Juhlin L. Immunoglobulin E in „healed” atopic dermatitis and after treatment with corticosteroids and azathioprine. *Br. J.*

- Dermatol. 1970, 82 (1) 10-13.
61. Bartholomaeus W. M., Keast D. Reaginic antibody to tumor and alloantigenes in mice. *Nat. New Biol.* 1972, 239, 206-207.
 62. Bloch K. J. Reaginic and other homocytotropic antibodies: diverse immunoglobulins with common function. W: *Mechanisms in allergy: Reagin-Mediated Hypersensitivity*, red. L. Goodfriend New York, Marcell Dekker, 1973, 11-32.
 63. Houry M., Landon J., Merrett T. G. Circulating IgE levels in patients with cancer. *Lancet* 1975, 1, 530.
 64. Kumar L., Newcomb R., Ishizaka K., Middleton Jr E., Hornbrock M. M. IgE levels in sera of children with asthma. *Pediatrics* 1971, 47, 848-856.
 65. Luthgens A., Schlegel W. IgE in active and inactive tumors. *Diagnostik* 1978, 11, 7-10.
 66. Mc Laughlan P., Stanworth D. R. A critical search for evidence of changes in levels of circulating IgE in patients with cancer. *Lancet* 1975, 1, 64-69.
 67. Spitz E., Gelfand E. W., Shetter A. L., Austen K. F. Serum IgE in clinical immunology and allergy. *J. Allergy* 1972, 49 (6), 337-347.
 68. Waldmann T. A., Bull J. M., Bruce R. M. Serum immunoglobulin E levels in patients with neoplastic disease. *J. Immunol.* 1974, 113, 379-386.
 69. Dworin M., Diamond H. D., Craver L. F. Hodgkin's disease and allergy. *Cancer* 1955, 8, 128-131.
 70. Weatherly N. F. Increased survival of Swiss mice given sublethal infections of *Trichinella spiralis*. *J. Parasitol.* 1970, 56 (4), 748-752.
 71. Likhite V. V. The delayed and lasting rejection of mammary adenocarcinoma cell tumors in DBA/2 mice with the use of killed *Bordetella pertussis*. *Cancer Res.* 1974, 34, 1027-1030.
 72. Kay A. B., Austen K. F. The IgE mediated release of an eosinophil leukocyte chemotactic factor from human lung. *J. Immunol.* 1971, 107, 899-902.
 73. Robak T. *Biologia i farmakologia cytokin*. Warszawa-Łódź, PWN, 1995.
 74. Zawisza E. Odporność komórkowa w procesach nowotworowych górnych dróg oddechowych. *Pol. Tyg. Lek.* 1979, 34, 1949-1951.
 75. Defrance T., Fluckiger A. C., Rossi J. F., Magand J. P., Softo J. J., Baruherean J. Antiproliferative effects of interleukin-4 on freshly isolated non-Hodgkin malignant B-lymphoma cells. *Blood* 1992, 79, 990-996.
 76. Hoon D. S. B., Okun E., Banez M., Irie R. F., Morton D. L. Interleukin-4 alone and with gamma-interferon or alfa-tumor necrosis factor inhibits cell growth and modulates cell surface antigens on human renal carcinomas. *Cancer Res.* 1991, 51, 5687-5693.
 77. Kuna P. *Udział cytokin w patomechanizmie zapalenia alergicznego*. W: *Postępy w alergologii - II*, red. T. Pusy. Warszawa, Med Press 1997, 13-25.
 78. Akashi K., Harada M., Takamatsu Y., Uike N., Eto T., Niho Y. Interleukin 4 supresses the spontaneous growth of chronic myelomonocytic leukemia cells. *J. Clin. Invest.* 1991, 88, 223-230.
 79. Alam R. Chemokines in allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997, 99, 273-277.
 80. Borish L., Rosenwasser L. J. Update on cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, 97, 719-733.
 81. Brunda M. J., Luistro L., Warrier E. R., Wright R. B., Hubbard B. R., Murphy M., Wolf S. F., Gately M. K. Antitumor and antimetastatic activity of interleukin -12 against murine tumors. *J. Exp. Med.* 1993, 178, 1223-1230.
 82. Mahanty S., Nutman T. The biology of interleukin-5 and its receptor. *Cancer Invest.* 1993, 11, 624-634.
 83. Foster P. S. Interleukin-5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity and lung damage in a mouse asthma model. *J. Exp. Med.* 1996, 183, 195-201.
 84. Sanderson C. J. The biological role of interleukin-5. *Int. J. Cell Cloning* 1990, 18 (suppl.1), 147-153.
 85. Quaaz F., Mossalay M. D., Arock M., Delespesse G., Hofstette H., Dallout A. H., Kichherr E., Debre P., Sarfati M. Cytokine effects of CD23 are mediated by an epitope distinct from the IgE binding site. *EMBO J.* 1992, 11 (12), 4323-4328.
 86. Heslop H. E., Roskrow M. Gene transfer for the therapy of hematologic malignancy. *Curr. Opin. Hematol.* 1999, 2 (6), 417-422.
 87. Graham J. B., Graham R. M., Lin W. Progress in cancer of uterine cervix based on vaginal smear before treatment. *S. R. Sensitization Response. Surg. Gynee and Obst.* 1954, 99, 555.
 88. Ohashi Y., Ishibashi S., Suzuki T., Shineha R., Moriya T., Satomi S., Sasano H. Significance of tumor associated tissue eosinophilia and other inflammatory cell infiltrate in early esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2000, 20 (5A), 3025-3030.
 89. Vena J. E., Bona J. R., Byers T. E., Middleton E., Swanson M. K., Graham S. Allergy-related diseases and cancer an inverse association. *Am. J. Epidem.* 1985, 122, 66-74.
 90. Jacobs D., Hourie M., Lande J., Merrett T.G. Circulatory levels of immunoglobulin E in patients with cancer. *Lancet* 1972, 2, 1059-1061.

Adres do korespondencji:

Dr med. Anna Charubczyk
 Klinika Chorób Dzieci UM
 ul. Sporna 36/50
 91-738 Łódź
 tel.: 0-42 617 77 33
 fax: 0-42 656 18 74

