

IGF-1 i IGFBP-3 u chorych na nowotwory

IGF-1 and IGFBP-3 in cancer patients

Zofia Stasik

Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Streszczenie

Czynniki wzrostu zwane somatomedynami zostały wyizolowane z ludzkiego osocza i opisane w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku. Insulinopodobne czynniki wzrostu oraz ich białka wiążące syntetyzowane są głównie w wątrobie, proces ten regulowany jest przez hormon wzrostu. Insulinopodobne działanie IGF-1 to przede wszystkim stymulowanie wychwytu glukozy przez adipocyty i komórki mięśniowe. Oprócz tego IGF-1 stymuluje podziały komórkowe, odgrywa istotną rolę w procesach różnicowania, dojrzewania, naprawy uszkodzonego DNA oraz śmierci komórek. Białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu wiążąc IGF-1 modulują jego aktywność biologiczną, przeciwdziałają potencjalnie kancerogennej aktywności niezwiązanego IGF-1. Ponadto, białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu wykazują działanie niezależne od IGF-1 np. IGFBP-3 posiada właściwości proapoptyczne. Podwyższony poziom IGF-1 przy jednocześnie obniżonym stężeniu jego białka wiążącego uważane są za czynniki ryzyka rozwoju szeregu chorób, w tym m.in. chorób nowotworowych. Wysokie stężenia IGF-1 oraz niskie IGFBP-3 związane są ze wzrostem ryzyka wystąpienia raka płuca, piersi, prostaty i jelita grubego.

Abstract

Growth factors called somatomedins have been isolated from human plasma and described in the seventies of the last century. Insulin-like growth factors and their binding proteins are synthesized mainly in the liver, this process is regulated by the growth hormone. Insulin-like effects of IGF-1 are primarily stimulating the uptake of glucose by adipocytes and muscle cells. Moreover, IGF-1 stimulates cell division, plays a significant role in the processes of differentiation, maturation, repair of damaged DNA and apoptosis. Insulin-like growth factor binding proteins by binding IGF-1 modulate its biological activity, counteract the potentially carcinogenic activity of unbound IGF-1. Furthermore, IGFbps, especially IGFBP-3, have independent effects on cell growth, for example, IGFBP-3 has proapoptotic activities. Elevated level of IGF-1 with simultaneously reduced concentration of its binding protein are considered risk factors for the development of a number of diseases, including neoplastic diseases. High serum concentrations of IGF-1 and low levels of IGFBP-3 are associated with increased risks of lung, breast, prostate, and colorectal cancers.

Słowa kluczowe: IGF-1, IGFBP-3, IGF-1R, rak piersi, rak płuca, rak jelita grubego, rak prostaty

Keywords: IGF-1, IGFBP-3, IGF-1R, breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, prostate cancer

Wstęp

Czynniki wzrostu zwane somatomedynami zostały wyizolowane z ludzkiego osocza i opisane przez Rinderknecht i Humbel w 1978 roku. Ze względu na fakt, że cząsteczki te wykazują podobieństwo w budowie do proinsuliny oraz powinowactwo do receptora insulinowego nazwano je insulinopodobnymi czynnikami wzrostu 1 i 2 (IGF-1, IGF-2; *insulin-like growth factor-1, -2*). Obydwa czynniki zbudowane są z pojedynczych łańcuchów polipeptydowych, w skład których wchodzi odpowiednio 70 i 67 aminokwasów [1]. Cząsteczka IGF-1 jak i IGF-2 podobnie jak proinsulina zbudowana jest z tzw. domen: B, C, A oraz dodatkowej, niewystępującej w cząsteczce proinsuliny, domeny D na końcu karboksylowym [2]. Domena C IGF-1 odpowiada za wiązanie z receptorem, a domena B za wiązanie z białkami wiążącymi. Gen kodujący IGF-1

zlokalizowany jest na chromosomie 12 (12q22-24.1), a IGF-2 na chromosomie 11 (11p15.5). Insulinopodobne czynniki wzrostu oraz ich białka wiążące syntetyzowane są głównie w wątrobie, proces ten regulowany jest przez hormon wzrostu, w mniejszym stopniu przez estrogeny, parathormon oraz glukokortykoidy [3]. W przypadku IGF-2, jego synteza przebiega również niezależnie od hormonu wzrostu [4]. W odróżnieniu od insuliny wytwarzanej tylko w trzustce, insulinopodobne czynniki wzrostu, oprócz wątroby, mogą być syntetyzowane lokalnie, wykazując działanie auto- i parakryne w wielu tkankach [5]. Ponadto, zdolność syntezy tego czynnika wykazują również komórki nowotworowe [6]. W osoczu insulinopodobne czynniki wzrostu, w odróżnieniu od insuliny, występują głównie jako formy związane z białkami wiążącymi (IGFBPs; *insulin-like growth factor binding proteins*) [7]. Jak

dotychczas zidentyfikowano 6 białek wiążących (IGFBP-1 do IGFBP-6) o wysokim powinowactwie do IGF oraz 10 białek IGFBPs-rP1-10 (IGFBP-related proteins) o niskim powinowactwie do IGF [8]. Pierwszym opisanym z tej grupy białkiem było IGFBP-rP1 zwane też IGFBP-7 [8]. Głównym białkiem wiążącym insulinopodobne czynniki wzrostu w surowicy krwi jest IGFBP-3 [2]. W osoczu ponad 95% IGF-1 występuje jako kompleks z białkiem wiążącym IGFBP-3 oraz kwasolabilną podjednostką α (ALS; *acid-labile subunit*). ALS zaliczana jest do rodziny białek zawierających tzw. „powtórzenia bogate w leucynę”, jest glikoproteiną składająca się z 578 aminokwasów z czego 25% składu aminokwasowego stanowi leucyna [2]. W osoczu ALS występuje w znacznym nadmiarze w stosunku do IGFBP-3. Trzyskładnikowy kompleks o masie 150 kDa występuje tylko w krwiobiegu, w tkankach przeważają kompleksy o masie 40-50 kDa niezawierające ALS [7]. Wszystkie 6 białek wiążących występuje w krążeniu również w formie podwójnego kompleksu z insulinopodobnymi czynnikami wzrostu oraz w formie wolnej [7]. Tylko niewielka ilość IGF-1 bo ok. 1% występuje w osoczu jako frakcja wolna [9]. Półokres biologicznego zaniku wolnego IGF-1 w krążeniu wynosi ok. 10 min, po związaniu z białkiem IGFBP-3 czas ten wydłuża się do 2-4 godzin, natomiast powstanie kompleksu IGF-1-IGFBP-3-ALS przedłuża okres jego półtrwania do ok. 12-15 godzin [3]. Uwolnienie IGF-1 z kompleksu z białkiem wiążącym następuje po uprzedniej proteolizie IGFBP przez specyficzne proteazy [10]. Insulinopodobne czynniki wzrostu oddziałują na tkanki poprzez swoje receptory zlokalizowane na błonach komórkowych większości komórek z wyjątkiem hepatocytów i dojrzałych limfocytów B [11]. Zidentyfikowano dwa typy receptorów dla insulinopodobnych czynników wzrostu. IGF-1R (*insulin-like growth factor-1 receptor*), wykazuje 50% homologię sekwencji aminokwasów do receptora insuliny i podobnie jak on posiada aktywność kinazy tyrozynowej [12]. Receptor ten wykazuje najwyższe powinowactwo do IGF-1, niższe do IGF-2 i najniższe do insuliny [12]. Typ drugi IGF-2R (*insulin-like growth factor-2 receptor*) identyczny z receptorem mannozo-6-fosforanu wykazuje najwyższe powinowactwo do IGF-2 [12]. Zdolność wiązania insulinopodobnych czynników wzrostu wykazuje także receptor insuliny (IR; *insulin receptor*), aczkolwiek jego powinowactwo do insulinopodobnych czynników wzrostu jest raczej niskie [12]. Zdolność wiązania insulinopodobnych czynników wzrostu posiada również receptor hybrydowy IR/IGF-1R. W badaniach doświadczalnych wykazano, że receptory hybrydowe posiadają zdolność wiązania zarówno insuliny jak i IGF-1 z powinowactwem porównywalnym do klasycznego receptora IGF-1, czyli 15-50 razy niższym dla insuliny w porównaniu do IGF-1. Związanie się IGF-1 z receptorem prowadzi do fosforylacji reszty tyrozyny i aktywacji kinazy tyrozynowej, a następnie fosforylacji substratu receptora insuliny (IRS-1) [5]. W konsekwencji dochodzi do przekazania sygnału do cytoplazmy, gdzie za pomocą cząsteczek sygnałowych SHC i GRB2 oraz kinazy fosfatydyloinozytolu-3 uruchamiana jest kaskada reakcji kinaz RAS/RAF/MAP. Następnie sygnał przekazywany jest do jądra komórkowego, gdzie w odpowiedzi na jego działanie dochodzi do transkrypcji odpowiednich genów [5].

W warunkach fizjologicznych IGF-1 stymuluje podziały komórkowe, odgrywa istotną rolę w procesach różnicowania, dojrzewania, naprawy uszkodzonego DNA oraz śmierci komórek [13]. Insuli-

nopodobne działanie IGF-1 to przede wszystkim stymulowanie wychwyty glukozy przez adipocyty i komórki mięśniowe [13]. Jednak podwyższony poziom IGF-1 przy jednocześnie obniżonym stężeniu jego białka wiążącego uważane są za czynniki ryzyka rozwoju szeregu chorób, w tym m.in. chorób nowotworowych [3]. Rozrost guza nowotworowego warunkowany jest m.in. zwiększoną proliferacją komórkową oraz neoangiogenezą przy jednoczesnym zahamowaniu apoptozy. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1, jego białko wiążące IGFBP-3 jak i receptor IGF-1R są związane z tymi procesami [14]. IGF-1 zwiększa proliferację komórkową poprzez stymulowanie syntezy DNA i indukowanie ekspresji cykliny D1, przyspiesza to przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do S, indukuje wzrost ekspresji mRNA VEGF – czynnika warunkującego neowaskularyzację, a jednocześnie hamuje apoptozę poprzez zwiększanie ekspresji najsilniejszych jej inhibitorów białek Bcl-2 oraz zmniejszanie ekspresji proapoptycznych białek Bax [14, 15, 16]. Białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu wykazują niezależny od IGF, proapoptyczny wpływ na komórki nowotworowe [7, 17]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że IGFBP-3 indukuje apoptozę w komórkach raka prostaty PC-3 (pozbawionych receptorów IGF) [18]. Hipotezę o roli receptora IGF-1R w transformacji nowotworowej wysunięto w oparciu o wyniki badań doświadczalnych. W jednym z nich wykazano, że wyłączenie genu *IGF-1R* (tzw. komórki R) prowadzi do oporności na transformację nowotworową fibroblastów zarodków mysich. W drugim dowiedziono, że ograniczenie funkcji receptora IGF-1R skutkuje intensywną apoptozą komórek nowotworowych zarówno *in vitro* jak i *in vivo* [11]. Uważa się, że wzajemny stosunek poziomu IGF-1 do IGFBP-3 może mieć istotne znaczenie w procesach nowotworzenia [19]. Zaś wrodzony niedobór IGF-1 jest czynnikiem korzystnym, chroniącym przed rakiem. U osobników z genetycznym niedoborem IGF-1 nie stwierdza się nowotworów [20, 21].

IGF-1, IGFBP-3 oraz IGF-1R związane są z etiologią m.in. raka płuca, piersi, prostaty i jelita grubego [22, 23, 24, 25].

Rak płuca

Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych zarówno w Polsce jak i na świecie. Nowotwór ten cechuje wyjątkowo agresywny przebieg, zdolność do tworzenia przerzutów. Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca jest palenie tytoniu. Dowiedziono, że zawarte w dymie tytoniowym związki chemiczne wykazują silne działanie rakotwórcze. Wśród innych czynników ryzyka wymienia się ekspozycję na arsen, nikiel, kadm, ołów, azbest oraz predyspozycje genetyczne. Najczęstszym zaburzeniem genetycznym w niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC; *non small cell lung cancer*) jest mutacja w genie *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) oraz rearanżacja w genie *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*) [26].

Opinie dotyczące związku insulinopodobnych czynników wzrostu z ryzykiem zachorowania na raka płuca są niejednoznaczne. Jedni sugerują, że zaliczany do czynników ściśle związanych ze wzrostem komórek i ich transformacją IGF-1 oraz jego białko wiążące IGFBP-3 odgrywają istotną rolę w etiologii tego nowotworu, inni natomiast nie wykazali takiego związku ani dla IGF-1, ani dla IGFBP-3 [22, 27]. W jednej z metaanaliz nie dowiedziono

wprawdzie istotnego wpływu poziomu IGF-1 na ryzyko wystąpienia raka płuca, ale taki związek wykazano dla białka IGFBP-3. Wyższe stężenie IGFBP-3 wiąże się z istotnym obniżeniem ryzyka zachorowania na ten nowotwór [28]. Podobne wnioski wysunięto z metaanalizy opublikowanej przez Cao i wsp., wskazując one również na brak związku pomiędzy poziomem IGF-1, a etiologią raka płuca, pomimo, że w niektórych badaniach włączonych do tej analizy wartość średnia IGF-1 u chorych była istotnie wyższa aniżeli w grupach kontrolnych. Badanie to wykazało natomiast, istotną, odwrotną zależność stężenia IGFBP-3 względem ryzyka zachorowania na raka płuca [29]. W świetle powyższych badań wydaje się, że białko IGFBP-3 może być pomocnym markerem stratyfikacji ryzyka wystąpienia raka płuca. Syntetyzowany lokalnie i działający w sposób auto-/parakryny IGF-1 jest czynnikiem stymulującym wzrost szeregu zmian złośliwych, w tym m.in. raka piersi i nowotworów neuroendokrynych [30, 31]. Podobnie, w etiologii niedrobnokomórkowego raka płuca IGF-1 działający w sposób auto-/parakryny wydaje się mieć większe znaczenie niż ten działający endokrynnie. Hipotezę tę potwierdza badanie doświadczalne przeprowadzone na myszach z wszczepionymi komórkami H460 ludzkiego NSCLC, w którym zastosowano antagonistę hormonu uwalniającego hormon wzrostu i wykazano zahamowanie wzrostu guza oraz zmniejszenie jego objętości, nie wykazano natomiast wpływu na poziom krążącego IGF-1 [32]. Opinie na temat wartości predykcyjnej i prognostycznej systemu IGF u chorych na raka płuca są niejednoznaczne. Według niektórych, u chorych na NSCLC stężenie krążącego IGF-1 jest istotnym czynnikiem predykcyjnym i prognostycznym, podczas gdy inni nie potwierdzają wpływu ani IGF-1, ani IGFBP-3 na odpowiedź na leczenie jak i czas przeżycia chorych [26, 33]. Istotne znaczenie rokownicze wykazano natomiast w przypadku zwiększonej ekspresji zarówno IGF-1 jak i receptora IGF-1R w tkance guza [34]. Nasilenie tych zmian zależy od zaawansowania choroby, najsilniej zaznaczoną ekspresję obydwu parametrów stwierdza się w wyższych stadiach zaawansowania. Zwiększona ekspresja zarówno IGF-1 jak i IGF-1R wiąże się wprawdzie ze skróceniem czasu przeżycia całkowitego chorych, jednak nie jest niezależnym czynnikiem prognostycznym w NSCLC [34, 35]. W badaniu doświadczalnym wykazano, że aktywacja IGF-1R prowadzi do wytworzenia oporności na gefitynib, zablokowanie receptora odwraca ten proces [36]. Sugeruje się, że system IGF-1 odgrywa również istotną rolę w rozwoju oporności na chemioterapię opartą na cisplatynie jak i radioterapię. Sun i wsp. w badaniach doświadczalnych wykazali, że komórki raka płuc odporne na cisplatynę cechowały się obniżoną ekspresją IGFBP-3 oraz podwyższoną aktywacją receptora IGF-1R. Zastosowanie w tym doświadczaniu ludzkiego rekombinowanego białka IGFBP-3 poprawiało odpowiedź na cisplatynę i radioterapię [37].

Rokowanie chorych na raka płuca znacznie pogarsza obecność mutacji w genie kodującym receptor EGFR. Według Masago i wsp., chorzy na zaawansowanego gruczolakoraka płuc z mutacją EGFR oraz z podwyższonymi przed leczeniem stężeniami IGF-1 gorzej reagują na leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej jak i cechują się gorszym rokowaniem. W badaniu tym nie dowiedziono natomiast prognostycznego znaczenia IGFBP-3 [26].

Rak piersi

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce [38]. Czynnikiem wysokiego ryzyka wystąpienia tego nowotworu są mutacje genów supresorowych *BRCA1* i *BRCA2*. Geny te kodują białka uczestniczące w naprawie uszkodzeń DNA oraz pełnią istotną rolę w kontroli podziałów komórkowych. Wyłączenie ich funkcji spowodowane mutacją skutkuje upośledzeniem systemu kontroli podziałów komórkowych prowadzącym do niekontrolowanej proliferacji. Szacuje się, że prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi w przypadku nosicielstwa mutacji *BRCA1* wynosi ok. 80%. Jednak obecność mutacji nie jest jednoznaczna z rozwojem nowotworu piersi, prawdopodobieństwo to znacznie wzrasta jeśli dołączają się inne czynniki ryzyka jak np. zmiany hormonalne [39]. W jednym z badań wykazano dodatnią korelację pomiędzy podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka piersi u nosicielek mutacji genu *BRCA*, a poziomem krążącego IGF-1 [40]. Jednak inne badania nie potwierdzają takiej zależności [41].

Estrogeny jak i insulinopodobne czynniki wzrostu wywierają silny wpływ mitogeny na komórki raka piersi [42, 43]. Estrogeny nasilają działanie IGF-1 poprzez stymulowanie ekspresji receptora IGF-1R [22]. Pomimo pozytywnych wyników badań przeprowadzonych *in vitro* jak i na modelach zwierzęcych, wyniki badań epidemiologicznych dotyczących związku IGF-1, jego białka wiążącego IGFBP-3 z etiologią raka piersi są nadal kontrowersyjne. Jak wynika z badania Nurses Health Study, podwyższone stężenie IGF-1 oraz obniżony poziom IGFBP-3 wiąże się ze wzrostem ryzyka raka piersi u kobiet przed menopauzą, ale nie u tych po menopauzie [23]. Odmiennie wyniki przedstawia badanie The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), w którym zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi obserwowano u kobiet po 50 roku życia, u których poziom IGF-1 był w górnych granicach wartości prawidłowych [44]. O ile w kolejnych badaniach potwierdzono związek pomiędzy wyższym stężeniem IGF-1, a rakiem piersi u kobiet przed menopauzą, o tyle związek dotyczący IGFBP-3 nie jest wystarczająco udokumentowany [45]. Renehan i wsp. donoszą o braku zależności pomiędzy poziomem IGF-1 oraz IGFBP-3, a ryzykiem zachorowania na raka piersi u kobiet po menopauzie [45]. Podobne wnioski przedstawia Gunter i wsp., aczkolwiek w swoim badaniu autorzy ci obserwowali niewielką, dodatnią korelację pomiędzy poziomem wolnego IGF-1, a ryzykiem raka piersi u kobiet niestosujących hormonoterapii zastępczej. Nie znaleziono takich korelacji w grupie kobiet stosujących ten rodzaj substytucji [46]. Z kolei Belardi i wsp. zwracają uwagę na szczególną grupę o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi, do której zaliczają otyłe kobiety po menopauzie, u których dochodzi do wzmożonego wytwarzania endogennych estrogenów w tkance tłuszczowej. Ponadto, tę grupę kobiet cechuje podwyższony poziom insuliny, która hamuje syntezę białek wiążących insulinopodobne czynniki wzrostu w wątrobie, ale także podobnie jak IGF-1 hamuje wątrobową syntezę białka wiążącego hormony płciowe SHBG (*sex hormone binding protein*) [47, 48]. Zwiększona dostępność tych hormonów powoduje wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet po menopauzie. Lachman i wsp. najwyższe ryzyko zachorowania na raka piersi obserwowali

u kobiet z nadwagą lub otyłych, po menopauzie, niestosujących hormonoterapii zastępczej [49]. W odróżnieniu, u kobiet przed menopauzą otyłość nie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia raka o tej lokalizacji [50].

Progresja nowotworu i zdolność do tworzenia przerzutów odległych to procesy złożone, na które wpływ ma wiele współdziałających ze sobą czynników. Uważa się, że w przypadku raka piersi istotną rolę w tych procesach odgrywa przemiana nabłonkowo-mezenchymalna (ETM; *epithelial-mesenchymal transition*), w której nowotworowe komórki nabłonkowe tracą swoje właściwości na rzecz fenotypu mezenchymalnego, zmiana ta zwiększa ich możliwość przemieszczania się [51]. Czynnikiem modulującym te przemiany jest IGF-1, który aktywuje czynnik indukujący EMT – transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGFβ1) [52]. Innym niekorzystnym czynnikiem ułatwiającym przerzutowanie jest wzmożona aktywność metaloproteinaz, które degradują macierz pozakomórkową. W badaniu doświadczalnym na liniach komórkowych MCF-7 wykazano, że IGF-1 powoduje wzrost aktywności metaloproteinaz tj. MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9 [53].

Większość, chociaż nie wszystkie, badania kliniczne wskazują na prognostyczną wartość ekspresji receptora IGF-1R w raku piersi. Podkreśla się jednak, że powinna być ona rozpatrywana w kontekście podtypów nowotworu uwzględniających ko-ekspresję pozostałych receptorów tj. estrogenowych, progesteronowych oraz HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*). Yerushalmi i wsp. donoszą, że nadekspresja IGF-1R wiąże się z lepszym rokowaniem chorych u których stwierdza się nadekspresję receptora estrogenowego przy braku nadekspresji receptora HER2 [54]. Według Shin i wsp. oraz niezależnie Hartog i wsp. u chorych z guzem potrójnie negatywnym okazała się być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [55, 56]. Obserwacje kliniczne dotyczące związku ekspresji IGF-1R z rokowaniem w zależności od stanu receptora estrogenowego potwierdzają badania doświadczalne. W badaniu przeprowadzonym na liniach komórkowych raka piersi wykazano, że IGF-1R i ER w sposób synergistyczny stymulują proliferację komórkową, a zablokowanie receptora estrogenowego skutkowało zahamowaniem mitogennej aktywności IGF-1R, przy jednoczesnym zachowaniu jego zdolności do stymulacji migracji [57]. Z kolei z badania przeprowadzonego na komórkach raka piersi MDA-MB435 wynika, że zablokowanie funkcji IGF-1R hamuje adhezję jak i zdolność przemieszczania się komórek nowotworowych [58].

Ekspresja receptora HER2 jest jednym z istotnych czynników prognostycznych u chorych na raka piersi. Nowotwory tzw. HER2 dodatnie cechują się większą agresywnością niż HER2 ujemne, rokowanie chorych z nadekspresją tego receptora jest niekorzystne. Wprowadzenie do schematów leczenia białka monoklonalnego zwanego trastuzumabem (herceptyna) przyniosło wymierne korzyści tej grupie chorych – wydłużenie czasu przeżycia bezobjawowego [59]. Lek ten zwłaszcza w skojarzeniu z chemioterapią, cechuje relatywnie wysoka skuteczność. Trastuzumab łącząc się z zewnątrzkomórkową domeną receptora HER2 przyspiesza jego internalizację i degradację, blokuje przekazywanie sygnału do jądra komórkowego, zatrzymuje komórki w fazie G1 skutkuje to zahamowaniem proliferacji, indukuje apoptozę. Jednak u pewnego

odsetka chorych obserwuje się brak odpowiedzi na trastuzumab [59]. Niektórzy uważają, że odpowiedź na trastuzumab zależy od sprawności układu immunologicznego inni, że ma związek z nadekspresją IGF-1R [59, 60]. Potwierdzeniem tych obserwacji jest badanie przeprowadzone na modelach zwierzęcych, w którym wykazano, że zahamowanie kaskady sygnałowej receptora IGF-1R istotnie poprawia odpowiedź na leczenie trastuzumabem [61].

Rak prostaty

Rak gruczołu krokowego pod względem częstości występowania zajmuje obecnie drugie miejsce wśród nowotworów złośliwych diagnozowanych u mężczyzn w Polsce [38]. Szereg prac opublikowanych w ostatnich latach wskazuje na istnienie związku pomiędzy podwyższonym stężeniem IGF-1, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka prostaty [3, 6, 24].

W diagnostyce raka prostaty powszechnie wykorzystywanym markerem biochemicznym jest PSA (*prostate specific antigen*). Wartości PSA od 0-4 ng/ml zostały przyjęte jako prawidłowe dla mężczyzn powyżej 50 roku życia. Prawdopodobieństwo wystąpienia raka prostaty u mężczyzn z wysokimi poziomami PSA jest znacznie wyższe niż u tych z niskimi stężeniami tego antygenu. Jednakże u ok. 25% chorych z potwierdzonym rakiem prostaty poziom PSA nie przekracza 4 ng/ml. Zakres PSA od 4-10 ng/ml w piśmiennictwie określa się jako tzw. „szarą strefę diagnostyczną”, w tej grupie chorych, przy ujemnym wyniku DRE (*digital rectal examination*), występowanie raka prostaty szacuje się na 20 – 40%. W zakresie wartości PSA powyżej 10 ng/ml ryzyko to wzrasta do 50-60%. Uważa się, że poziom PSA powyżej 10 ng/ml stanowi wskazanie do wykonania biopsji gruczołu krokowego. Oliver i wsp. w badaniach przeprowadzonych u zdrowych mężczyzn wykazali istotną, dodatnią korelację pomiędzy stężeniami PSA i IGF-1 [62]. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 indukuje proliferację komórek nabłonkowych stercza, toteż długotrwała ekspozycja nabłonka na wysokie stężenia IGF-1 zwiększa prawdopodobieństwo inicjacji hiperplazji w komórkach prekursorowych wewnątrz nabłonkowego ogniska i w następstwie rozwoju gruczolakoraka stercza [5, 63]. Podejmowane są próby wykorzystania jednoczesnych oznaczeń PSA, frakcji wolnej PSA, IGF-1 i IGFBP-3 w celu poprawy wyników diagnostyki, zwłaszcza w grupie mężczyzn z wartościami PSA w przedziale 4-10 ng/ml [63]. W badaniu Zhigang i wsp. najwyższą swoistością diagnostyczną dla różnicowania łagodnego przerostu i raka prostaty u mężczyzn z poziomem PSA 4-10 ng/ml okazał się współczynnik IGF-1/fPSA [63]. Z kolei w badaniu Chan i wsp. wykazano, że ryzyko względne raka prostaty u osób z podwyższonymi stężeniami IGF-1 kształtowało się na poziomie 4,3 i było ono niezależne od stężenia PSA. Jednocześnie stężenie IGFBP-3 nie miało wpływu na zachorowanie na ten nowotwór [24]. Według Djavan i wsp. pola powierzchni pod krzywymi ROC dla PSA (AUC=0,61) i IGF-1 (AUC=0,58) były wprawdzie podobne i nie wykazywały istotnych różnic statystycznych, jednak obiecującym parametrem okazał się być współczynnik IGF-1/PSA, dla którego pole powierzchni pod krzywą ROC było znacznie wyższe (AUC=0,71) [6]. Odmiennego zdania jest Matuschek i wsp. Z ich badania wynika, że z powodu niskiej czułości i swoistości diagnostycznej ani insulinopodobne czynniki wzrostu IGF-1 i IGF-2, ani

ich białka wiążące IGFBP-2 i IGFBP-3 nie są użytecznymi markerami nowotworowymi [64]. Z kolei Trojan i wsp. w celu wczesnego rozpoznania raka prostaty u mężczyzn z niskim poziomem PSA proponują jednoczesne oznaczanie PSA i IGF-2, wykazali znamienne wyższy poziom IGF-2 w przypadku raka prostaty w porównaniu z łagodnym rozrostem gruczołu [65].

Skala Gleasona oceniająca stopień złośliwości nowotworu jest zasadniczym czynnikiem prognostycznym decydującym o przebiegu klinicznym i odpowiedzi na leczenie u chorych na raka prostaty. Correa i wsp. w badaniach mających na celu porównanie poziomu krążącego IGF-1 i IGFBP-3 jako ewentualnych markerów agresywności guza w odniesieniu do skali Gleasona nie wykazali takich zależności [66]. Wyniki te są zgodne z przedstawionymi przez Ismail i wsp., którzy stwierdzili, że u chorych z podwyższonymi stężeniami PSA lub pozytywnym wynikiem DRE, poziom IGF-1 i IGFBP-3 nie poprawia diagnostyki, nie wykazuje też korelacji ze skalą Gleasona [67]. Nie wykazano też wpływu IGF-1 i IGFBP-3 na czas przeżycia chorych na raka prostaty [29].

System IGF wiązany jest także z niepowodzeniem leczenia u chorych na raka prostaty. Uważa się, że nadekspresja IGF-1R prowadzi m.in. do rozwoju hormonooporności. W badaniach doświadczalnych wykazano, że w wyniku interakcji IGF-1R z receptorem androgenowym dochodzi do aktywacji receptora androgenowego pomimo, że nie jest on związany z ligandem. Zablokowanie IGF-1R hamuje aktywację receptora androgenowego [68]. Z kolei z mechanizmami radiooporności i chemiooporności związane jest białko IGFBP-rP1. Jak wykazano na liniach komórkowych raka prostaty, przywrócenie jego aktywności znacznie poprawia odpowiedź na docetaxel jak i radioterapię [36].

Rak jelita grubego

W ostatnich latach w Polsce odnotowuje się najwyższy w całej Europie wzrost liczby zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego. Od 1980 roku nastąpił prawie czterokrotny wzrost liczby zachorowań u mężczyzn i około trzykrotny u kobiet [38]. Uważa się, że czynnikami ryzyka rozwoju raka jelita grubego oprócz otyłości brzusznej, wysokiego wskaźnika masy ciała, niskiej aktywności fizycznej jest hiperinsulinemia oraz wysoki poziom IGF-1 [69]. U osób z cukrzycą typu drugiego w porównaniu z osobami zdrowymi częściej obserwuje się występowanie tego nowotworu [70]. Wysoki poziom insuliny wiąże się ze wzrostem jej działania mitogenowego, aktywacji receptorów IR, IGF-1R oraz receptora hybrydowego IR/IGF-1R [71]. W badaniach *in vitro* prowadzonych na liniach ludzkich komórek raka okrężnicy, wykazano, że IGF-1 stymuluje nadekspresję receptora IGF-1R, jego autofosforylację i w konsekwencji proliferację komórkową, zablokowanie IGF-1R hamuje ten proces [72]. W świetle badań epidemiologicznych podwyższone stężenie krążącego IGF-1 oraz obniżony poziom IGFBP-3 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia gruczolaka oraz raka jelita grubego zarówno u kobiet jak i u mężczyzn [73, 74, 75]. W badaniu prospektywnym Nurses Health Study przeprowadzonym wśród kobiet wykazano istotnie wyższe ryzyko wystąpienia raka jelita grubego u osób z wyższymi stężeniami IGF-1 [RR=2,17; CI95% 0,96-4,88] oraz u tych z wyższymi wartościami współczynnika IGF-1/IGFBP-3, ryzyko względne dla tego

współczynnika wynosi 2,82 [95%CI 1,35-5,88] [19]. Pomimo, że IGF-1 i IGF-2 uważane są za czynniki ryzyka raka jelita grubego nie wykazano ich przydatności w badaniach skriningowych [76]. Dane dotyczące predykcyjnej i prognostycznej wartości oznaczeń IGF-1 i jego białka wiążącego 3 u chorych na raka jelita grubego są nieliczne. Wyższe stężenia IGF-1 jak i wartości współczynnika IGF-1/IGFBP-3 wiążą się z obniżeniem ryzyka nawrotu gruczolaka jelita grubego [77]. Fuchs i wsp. u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, otrzymujących chemioterapię pierwszego rzutu wykazali, że poziom IGF-1 i IGF-2 nie miał wpływu na odpowiedź na leczenie. Natomiast u osób z wyższymi stężeniami IGFBP-3, w porównaniu z tymi z niższymi, odsetek pozytywnych odpowiedzi na chemioterapię był istotnie wyższy i wynosił odpowiednio 53% vs 35%. Ponadto, w badaniu tym dowiedziono, że wyższe wyjściowo stężenia IGFBP-3 wiążą się z istotnie niższym ryzykiem progresji choroby oraz wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego [78]. Podobnie, Garcia-Albeniz i wsp. również nie wykazali wpływu wyjściowych stężeń IGF-1 na czas przeżycia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego poddanych chemioterapii. W ich badaniu natomiast istotny wpływ na przeżycia chorych miały zmiany stężenia IGF-1 w czasie. Chorzy po 3 miesiącach od zakończenia leczenia z podwyższonym, względem wartości wyjściowych, poziomem IGF-1 cechowali się znacznie dłuższym czasem przeżycia [79].

U pewnego odsetka chorych na raka jelita grubego obserwuje się chemio- i/lub radiooporność. Dotyczy to zwłaszcza chorych otyłych, u których penetracja podanej dawki leku do komórek jest niedostateczna. Potwierdzeniem tego zjawiska jest badanie doświadczalne, w którym wykazano, że podwyższony poziom IGF-1 i insuliny oraz niskie dawki oxaliplatyny, 5-fluorouracylu lub irinotekanu prowadzą do wydłużenia czasu przeżycia komórek raka jelita grubego [80]. Z kolei, jak wykazano na przykładzie raka odbytnicy, nadekspresja receptora IGF-1R wiąże się z gorszą odpowiedzią na radioterapię [81]. Wyższa ekspresja IGF-1R w komórkach nowotworowych może wskazywać na zwiększoną zdolność do naprawy zniszczonego przez radioterapię DNA. Wu i wsp. sugerują, że ekspresję receptora IGF-1R można uznać za marker predykcyjny radioczułości u chorych na raka odbytnicy [81].

Podsumowanie

Przytoczone powyżej dane z badań doświadczalnych, epidemiologicznych i klinicznych pomimo kontrowersji wskazują na istotne znaczenie systemu sygnałowego IGF w procesach rozwoju oraz progresji nowotworów. Na uwagę zasługują zwłaszcza badania dotyczące wykorzystania inhibitorów IGF-1R w leczeniu nowotworów.

Piśmiennictwo

1. Humbel RE. Insulin-like growth factors I and II. Eur J Biochem. 1990; 190: 445-462.
2. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. Growth Horm IGF Res. 2003; (13): 113-170.
3. Monzavi R, Cohen P. IGFs and IGFBPs: role in health and disease. Best Pract Res Clin Endocrinol and Metab. 2002; 16(3): 433-447.
4. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, et al. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. Endocrine Rev. 2000; 21(3): 215-244.

5. Le Roith D, Roberts ChT. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Letters*. 2003; 195: 127-137.
6. Djavan B, Bursa B, Seitz Ch, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), IGF-1 density, and IGF-1/PSA ratio for prostate cancer detection. *Urology*. 1999; 54: 603-606.
7. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocrine Rev*. 2002; 23(6): 824-854.
8. Zhu, S, Xu F, Zhang J, et al. Insulin-like growth factor binding protein-related protein 1 and cancer. *Clin Chim Acta*. 2014; 431:23-32. doi: 10.1016/j.cca.2014.01.037.
9. Brahmkhatri VP, Prasanna Ch, Atreya HS. Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *Biomed Res Int*. 2015; 538019. doi:10.1155/2015/538019.
10. Forbes BE, McCarthy P, Norton RS. Insulin-like growth factor binding proteins: a structural perspective. *Front Endocrinol*. 2012; 3: 38. doi: 10.3389/fendo.2012.00038.
11. Valentini B, Baserga R. IGF-I receptor signaling in transformation and differentiation. *J Clin Pathol: Mol Pathol*. 2001; 54: 133-137.
12. Foulstone E, Prince S, Zaccheo O, et al. Insulin-like growth factor ligands, receptors, and binding proteins in cancer. *J Pathol*. 2005; 205: 145-153.
13. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, et al. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr Rev*. 2001; 22: 53-74.
14. Wu Y, Yakar S, Zhao L, et al. Circulating Insulin-like Growth Factor-I levels regulate colon cancer growth and metastasis. *Cancer Res*. 2002; 62: 1030-1035.
15. Delafontaine P, Song YH, Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 435-444.
16. Cory S, Huang ACS, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene*. 2003; 22: 8590-8607.
17. Baxter RC. Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3): novel ligands mediate unexpected functions. *J Cell Commun Signal*. 2013; 7: 179-189. doi: 10.1007/s12079-013-0203-9.
18. Rajah R, Valentini B, Cohen P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of Transforming Growth Factor- β 1 on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism. *J Biol Chem*. 1997; 272(18): 12181-12188.
19. Wei EK, Ma J, Pollak MN, et al. A prospective study of C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(4): 850-5.
20. Shevah O, Laron Z. Patients with congenital deficiency of IGF-I seem protected from the development of malignancies: a preliminary report. *Growth Horm IGF Res*. 2007; 54-57. doi:10.1016/j.ghir.2006.10.007.
21. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer and diabetes in humans. *Sci Transl Med*. 2011; 3(70): 70ra13. doi:1126/scitranslmed.3001845.
22. Yu H, Spitz MR, Mistry J, et al. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 151-6.
23. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor I and risk of breast cancer. *Lancet*. 1998; 351: 1393-1396.
24. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science*. 1998; 279: 563-566.
25. Vigneri PG, Tirro E, Pennisi MS, Massimino M, Stella S, Romano Ch, Manzella L. The insulin/IGF system in colorectal cancer development and resistance to therapy. *Frontiers in Oncology*. 2015; 5:1-7.
26. Masago K, Fujita S, Togashi Y, et al. Clinical significance of epidermal growth factor receptor mutations and insulin-like growth factor 1 and its binding protein 3 in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncology Reports*. 2011; 26: 795-803.
27. Ahn J, Weinstein SJ, Snyder K, et al. No association between serum insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding protein-3, and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(10): 2010-2012.
28. Chen B, Liu S, Xu W, et al. IGF-1 and IGFBP-3 and the risk of lung cancer: a meta-analysis based on nested case-control studies. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009; 28:89.
29. Cao Y, Lindstrom S, Schumacher F, et al. Insulin-like growth factor pathway genetic polymorphisms, circulating IGF1 and IGFBP3, and prostate cancer survival. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(5): dju085.
30. Fox EM, Kuba MG, Miller TW, et al. Autocrine IGF-I/insulin receptor axis compensates for inhibition of AKT in ER-positive breast cancer cells with resistance to estrogen deprivation. *Breast Cancer*. 2013; 15(4): R55.
31. von Wichert G, Haeussler U, Greten FR, et al. Regulation of cyclinD1 expression by autocrine IGF-1 in human BON neuroendocrine tumour cells. *Oncogene*. 2005; 24: 1284-1289.
32. Hohla F, Schally AV, Szpeshazi K, et al. Synergistic inhibition of growth of lung carcinomas by antagonists of growth hormone-releasing hormone in combination with docetaxel. *PNAS* 2006; 102(39): 14513-14518, DOI/10.1073/pnas.0605309103.
33. Tas F, Bilgin E, Tastekin D, et al. Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels as clinical markers for patients with lung cancer. *Biomedical Reports*. 2016; 4: 609-614.
34. Fu S, Tang H, Liao Y, et al. Expression and clinical significance of insulin-like growth factor 1 in lung cancer tissues and perioperative circulation from patients with non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2016; 23(1): 12-19.
35. Kim JS, Kim ES, Liu D, et al. Activation of insulin-like growth factor 1 receptor in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2015; 6(18): 16746-16756.
36. Denduluri SK, Idowu O, Wang Z, et al. Insulin-like growth factor (IGF) signaling in tumorigenesis and the development of cancer drug resistance. *Genes Dis*. 2015; 2: 13-25.
37. Sun Y, Zheng S, Torossian A, et al. The role of IGF-1 signaling pathway in cisplatin-resistant lung cancer cells. *Int J Radiat Oncol Phys*. 2012; 82(3): e563-e572. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.06.1999.
38. *Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 26/07/2017.*
39. Brewster A, Helzlsouer K. Breast cancer epidemiology, prevention, and early detection. *Curr Opin Oncol*. 2001; 13: 420-425.
40. Pasanisi P, Bruno E, Venturelli E, et al. Serum levels of IGF-1 and BRCA penetrance: a case control study in breast cancer families. *Familial Cancer*. 2011; 10: 521-528, DOI: 10.1007/s10689-011-9437-y.
41. Trinconi AF, Filassi JR, Soares-Junior JM, et al. Evaluation of the insulin-like growth factors (IGF) IGF-I and IGF binding protein 3 in patients at high risk for breast cancer. *Fertil Steril*. 2011; 95(8): 2753-2755.
42. Yu H, Shu XO, Li BDL, et al. Joint effect of insulin-like growth factors and sex steroids on breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12: 1067-1073.
43. Irwin ML, McTiernan A, Bernstein L, et al. Relationship of obesity and physical activity with c-peptide, leptin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(12): 2881-2888.
44. Rinaldi S, Peeters PHM, Berrino F, et al. IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The Euproean Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13: 593-605.

45. Renehan AG, Harvie M, Howell A. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and breast cancer risk: eight years on. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13: 273-278.
46. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 48-60.
47. Belardi V, Gallagher EJ, Novosyadlyy R, et al. Insulin and IGFs in obesity-related breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013; 18: 277-289.
48. Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc*. 2001; 60: 91-106.
49. Lahmann PH, Schultz M, Hoffmann K, et al. Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *BJC*. 2005; 93: 582-589.
50. Manjar J, Kaaks R, Riboli E, et al. Risk of breast cancer in relation to anthropometry, blood pressure, blood lipids and glucose metabolism: a prospective study within the Malmo Preventive Project. *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10: 333-42.
51. Wu Y, Sarkissyan M, Vadgama JV. Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer. *J Clin Med*. 2016; 5,13. doi:10.3390/jem5020013.
52. Ford NA, Nunez NP, Holcomb VB, et al. IGF1 dependence of dietary energy balance effects on murine Met1 mammary tumor progression, epithelial-to-mesenchymal transition, and chemokine expression. *Endocr Relat Cancer*. 2013; 20: 39-51.
53. Walsh LA, Damjanovski S. IGF-1 increases invasive potential of MCF 7 breast cancer cells and induces activation of latent TGF- β 1 resulting in epithelial to mesenchymal transition. *Cell Commun Signal*. 2011; 9:10.
54. Yerushalmi R, Gelmon KA, Leung S, et al. Insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) in breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 132: 131-142.
55. Hartog H, Hurlings HM, van de Vijver MJ, et al. Divergent effects of insulin-like growth factor-1 receptor expression on prognosis of estrogen receptor positive versus triple negative invasive ductal breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 129: 725-736.
56. Shin SJ, Gong G, Lee HJ, et al. Positive expression of insulin-like growth factor-1 receptor is associated with a positive hormone receptor status and a favorable prognosis in breast cancer. *J Breast Cancer*. 2014; 17(2): 113-120.
57. Fagan DH, Yee D. Crosstalk between IGF1R and estrogen receptor signaling in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2008; 13: 423-429.
58. Dunn SE, Ehrlich M, Sharp NJH, et al. A dominant negative mutant of the insulin-like growth factor-1 receptor inhibits the adhesion, invasion, and metastasis of breast cancer. *Cancer Res*. 1998; 58: 3353-3361.
59. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *NEJM*. 2001; 344(11): 783-792.
60. Dokmanovic M, Shen Y, Bonacci TM, Hirsch DS, Wu WJ. Trastuzumab regulates IGFBP-2 and IGFBP-3 to mediate growth inhibition: implications for the development of predictive biomarkers for trastuzumab resistance. *Mol Cancer Ther*. 2011; 10(6): 917-28. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0980.
61. Nahta R. Deciphering the role of insulin-like growth factor-1 receptor in trastuzumab resistance. *Chemother Res Pract*. 2012. doi:10.1155/2012/648965.
62. Oliver SE, Barrass B, Gunnell DJ, et al. Serum insulin-like growth factor-I is positively associated with serum prostate-specific antigen in middle-aged men without evidence of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13: 163-165.
63. Zhigang Z, Jieming L, Su L, et al. Serum insulin-like growth factor I/ free Prostate Specific Antigen (IGF-I/fPSA) ratio enhances prostate cancer detection in men with total PSA 4.0 – 10.0 ng/ml. *J Surg Oncol*. 2007; 96: 54-61.
64. Matuschek C, Rudoy M, Peiper M, et al. Do insulin-like growth factor associated proteins qualify as a tumor marker? Results of a prospective study in 163 cancer patients. *Eur J Med Res*. 2011; 16: 451-456.
65. Trojan L, Bode Ch, Weiss Ch, et al. IGF-II serum levels increase discrimination between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer and improve the predictive value of PSA in clinical staging. *Eur Urol*. 2006; 49: 286-292.
66. Correa LL, Neto LV, Lima GA, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and prostate cancer: correlation with Gleason score. *Int Braz J Urol*. 2015; 41: 110-5.
67. Ismail HA, Pollak M, Behloul H, et al. Serum insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding protein-3 do not correlate with Gleason score or quantity of prostate cancer in biopsy samples. *BJU Int*. 2003; 92: 699-702.
68. Wu JD, Haugk K, Woodke L, et al. Interaction of IGF signaling and the androgen receptor in prostate cancer progression. *J Cell Biochem*. 2006; 99: 392-401.
69. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr*. 2001; 131: 3109S-3120S.
70. Han X, Hou S, Yang A. Correlation between IGFs-related proteins expression and incidence of colorectal cancer in diabetic patients and related mechanisms. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 848-854.
71. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 972-80.
72. Sridhar SS, Goodwin PJ. Insulin-insulin-like growth factor axis and colon cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(2): 165-167.
73. Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, et al. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women¹. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9: 345-349.
74. Palmqvist R, Hallmans G, Rinaldi S, et al. Plasma insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and risk of colorectal cancer: a prospective study in northern Sweden. *Gut*. 2002; 50: 642-646.
75. Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 1592-600.
76. Morris JK, George LM, Wu T, et al. Insulin-like growth factors and cancer: no role in screening. Evidence from the BUPA study and meta-analysis of prospective epidemiological studies. *BJC*. 2006; 95: 112-1117.
77. Yoon YS, Keum NN, Zhang X, et al. Circulating levels of IGF-1, IGFBP-3, and IGF-1/IGFBP-3 molar ratio and colorectal adenomas: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology*. 2015; 39: 1026-1035.
78. Fuchs ChS, Goldberg RM, Sergeant DJ, et al. Plasma insulin-like growth factors, insulin-like binding protein-3, and outcome in metastatic colorectal cancer: results from intergroup trial N9741. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(24): 8263-8269.
79. Garcia-Albeniz X, Gallego R. Prognostic role of plasma insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein 3 in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(16): 5288.
80. Volkova E, Robinson BA, Willis J, et al. Marginal effects of glucose, insulin and insulin-like growth factor on chemotherapy response in endothelial and colorectal cancer cells. *Oncology Letters*. 2014; 7: 311-320.
81. Wu XY, Wu ZF, Cao QH, et al. Insulin-like growth factor receptor-1 overexpression is associated with poor response of rectal cancers to radiotherapy. *WJG*. 2014; 20(43): 16268-16274.

Autor do korespondencji:

dr n. med. Zofia Stasik
Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej
Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
31-115 Kraków, ul. Garncarska 11
Te. +48 12 634 82 52
e-mail: z5stasik@cyfronet.pl

Otrzymano: 17.09.2018

Akceptacja do druku: 19.12.2018

Nie zgłoszono sprzeczności interesów