Zastosowanie probiotyków w profilaktyce oraz leczeniu raka żołądka i raka jelita grubego

Karolina Kaźmierczak-Siedlecka¹, Wojciech Makarewicz¹

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

The use of probiotics in prevention and treatment of gastric and colorectal cancer

The composition of gut microbiota depends on many factors, such as age, life style (eating habits and the level of physical activity), pharmacological treatment (antibiotics, side effects of anti-cancer therapy) as well as surgical procedures. The gut microbiota is involved in carcinogenesis process. Furthermore, gut dysbiosis is described as qualitative and quantitative alterations in gut microbiota and it is observed in cancers. For instance, in patients with colorectal cancer the increased amount of *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus bovis* as well as *Peptostreptococcus anaerobius* is noted. It was confirmed that amount of several specific bacteria, such as *Lactobacillus*, *Escherichia-Shigella*, *Nitrospirae*, *Burkholderia fungorum* and *Lachnospiraceae*, is increased in patients with gastric cancer. However, the major carcinogen involved in gastric carcinogenesis is *Helicobacter pylori*; it causes mucosa inflammation, mucosa atrophy, and as a consequence development of gastric cancer. Nowadays, there are several therapeutic methods, which may be used to alter the composition and the activity of gut microbiota. They include administration of probiotic strains, prebiotics, and synbiotics. Probiotics can be used to prevent the development of gastric and colorectal cancer, which was shown in many *in vivo* and *in vitro* studies. According to the most recent trials, probiotics reduce the incidence of diarrhoea associated with enteral nutrition. Probiotic strains may also be used as a supportive therapy in treatment of *Helicobacter pylori* infection. Notwithstanding, they can play a supportive role in standard eradication treatment due to reduction of adverse events of antibiotics. Probiotics decrease the incidence of infections in postoperative period, the frequency of abdominal pain, and radiation-induced diarrhoea. To sum up, probiotics may be used to prevent the development of cancer and they may significantly improve the efficiency of standard anti-cancer therapy.

Keywords: colorectal cancer, gastric cancer, probiotics, microbiota.

Adres do korespondencji

Karolina Kaźmierczak-Siedlecka,
Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski,
ul. Mariana Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk,
e-mail: karolina.kazmierczak-siedlecka@gumed.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.02.06

Zaakceptowano: 2020.03.12

Opublikowano on line: 2020.03.15

DOI

10.32383/farmpol/119056

ORCID

Karolina Kaźmierczak-Siedlecka

(ORCID iD: 0000-0002-0283-1436)

Wojciech Makarewicz (ORCID iD: 0000-0002-9445-2969)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Charakterystyka mikrobioty przewodu pokarmowego

Pojęcie mikrobiota oznacza ogół mikroorganizmów bytujących w organizmie człowieka. Z kolei terminem mikrobiom określa się ich materiał genetyczny [1]. Mikrobiotę przewodu pokarmowego człowieka tworzą bakterie, wirusy, grzyby oraz archeony [1]. Głównymi gromadami bakterii bytującymi w przewodzie pokarmowym człowieka są: *Firmicutes* (64%), *Bacteroidetes* (23%), *Proteobacteria* (8%) i *Actinobacteria* (3%) [2]. Środowisko przewodu pokarmowego oraz panujące w nim warunki są zmienne, dlatego też rodzaj i zagęszczenie poszczególnych mikroorganizmów zależy od miejsca występowania [3]. Skład mikrobioty różni się w zależności od odcinka przewodu pokarmowego. W jamie ustnej dominują bakterie m.in. *Streptococcus*, *Peptococcus*, *Staphylococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* oraz *Fusobacterium* [1]. W żołądku panuje kwaśne pH, co powoduje, że mogą bytować nieliczne mikroorganizmy zdolne do przetrwania w takim środowisku, np. *Helicobacter pylori* oraz *Lactobacillus plantarum* 299v. W jecie cienkim dominują bakterie beztlenowe Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Natomiast jelito grube jest miejscem, w którym mogą rozwijać się liczne bakterie i przeważają Gram-ujemne bakterie tlenowe [3]. Wiele czynników wpływa na skład mikrobioty przewodu pokarmowego człowieka. Wśród nich wyróżnia się m.in.

rodzaj porodu (poród naturalny – bakterie beztlenowe z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* oraz niepatogenne szczepy *Escherichia coli* i *Enterococcus*; poród poprzez cesarskie cięcie – mikroorganizmy aerofilne, względne anaeroby oraz bakterie z rodzaju *Clostridium*), wiek, styl życia (dietę, poziom aktywności fizycznej), przyjmowanie prebiotyków, probiotyków, synbiotyków oraz postbiotyków, a także leczenie farmakologiczne (antybiotykoterapia, skutki uboczne leczenia przeciwnowotworowego) i przebyte zabiegi chirurgiczne [1]. Mikrobiota przewodu pokarmowego pełni wiele istotnych funkcji, a jego rola w organizmie człowieka została przedstawiona na rycinie 1.

Dysbioza jelitowa w przebiegu raka żołądka i raka jelita grubego

Dysbioza jelitowa jest określana jako zaburzenia w ilościowym i jakościowym składzie mikrobioty przewodu pokarmowego [3]. Zaburzenia te mogą przyczynić się do występowania wielu chorób, m.in. nieswoistych zapaleń jelit (choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), przewlekłej choroby nerek oraz nowotworów układu pokarmowego. Prokarcenogenna aktywność mikrobioty jelitowej jest związana z negatywnymi przemianami metabolicznymi indukowanymi przez drobnoustroje jelitowe. W wyniku tych przemian mogą

Rycina 1. Funkcje mikrobioty przewodu pokarmowego w organizmie człowieka. Opracowanie własne na podstawie literatury [1].
Figure 1. The role of gut microbiota in human body. Own elaboration based on literature [1].

powstawać substancje toksyczne, mutagenne i karcynogenne [4].

Mikrobiotę żołądka tworzą głównie bakterie – *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria* i *Proteobacteria* [5]. U chorych z rakiem żołądka obserwuje się zwiększone ilości *Lactobacillus*, *Escherichia-Shigella*, *Nitrospirae*, *Burkholderia fungorum* i *Lachnospiraceae* [5,6]. Jednak *Helicobacter pylori* (Gram-ujemna, mikroaerofilna, spiralno lub esowato wygięta pałeczka) jest główną patogenną bakterią biorącą udział w karcynogenezie tego nowotworu [7]. Jej długość wynosi około 2,5–5 µm, a szerokość około 0,5–1 µm. Wykazuje zdolność do ruchu, dzięki obecności rzęsek ułożonych biegunowo. Zainfekowanych tą bakterią jest około 70% osób w krajach rozwijających się i około 30% ludzi w krajach rozwiniętych [7]. *Helicobacter pylori* jest jednym z głównych czynników przyczyniających się do zapalenia błony śluzowej żołądka i wrzodów dwunastnicy [8].

Patogeneza raka jelita grubego obejmuje również zaburzenia w składzie i aktywności mikrobioty jelitowej. Bakteriami biorącymi udział w procesie karcynogenezy raka jelita grubego są: *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus bovis* i *Peptostreptococcus anaerobius*. Działanie poszczególnych bakterii jako karcynogenów jest zróżnicowane. Dla przykładu, główną częścią patogenności enterotoksycznej *Bacteroides fragilis* (ETBF) jest synteza toksyny *Bacteroides fragilis* (BFT) [9]. Toksyna ta aktywuje białko przekaźnika sygnału i aktywatora transkrypcji (ang. *signal transducer and activator of transcription 3*, STAT3). Białka STAT to rodzina czynników transkrypcyjnych biorących udział w przekazywaniu sygnałów zewnątrzkomórkowych oraz w bezpośrednim regulowaniu transkrypcji [9–10]. Funkcja tych białek polega na kontroli ekspresji genów zaangażowanych w przeżycie komórek, proliferację, chemiooporność oraz angiogenezę. Białko STAT3 jest ukrytym cytoplazmatycznym czynnikiem transkrypcyjnym aktywowanym m.in. przez cytokiny i czynniki wzrostu. Białko STAT3 bierze udział w generowaniu komórek odpowiedzialnych za stan zapalny – Th17. Komórki Th17 wytwarzają IL-17, aktywują czynnik transkrypcyjny NF-κB oraz szlak sygnałowy Wnt. Zaburzenia w funkcjonowaniu szlaku Wnt są obserwowane w wielu chorobach, w tym m.in. w chorobie nowotworowej [11].

Probiotyki – cechy charakterystyczne

Zgodnie z definicją zaproponowaną przez Organizację Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywienia i Rolnictwa oraz Światową Organizację Zdrowia (ang. *Food and Agriculture Organization of the*

United Nations, World Health Organization, FAO/WHO), probiotyki są określane jako żywe drobnoustroje, które podane w odpowiedniej dawce wywierają korzystne efekty zdrowotne [12]. Właściwości probiotyczne wykazują głównie bakterie fermentacji mlekowej (ang. *lactic acid bacteria*, LAB). Najważniejsze rodzaje bakterii to *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* oraz *Streptococcus thermophilus*. Szczepy *Lactobacillus* spp. i *Bifidobacterium* spp. mają status – Ogólnie Uznane za Bezpieczne (ang. *Generally Recognized as Safe*, GRAS). Warto podkreślić, że nie wszystkie bakterie mlekowe wywołują jednakowy efekt zdrowotny w organizmie człowieka, ponieważ właściwości są związane z określonym szczepem, a nie gatunkiem bakterii [12]. Probiotykami są nie tylko bakterie, ale także niepatogenne drożdże – *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Cechy charakteryzujące szczep probiotyczny:

- pochodzenie z naturalnej mikrobioty jelitowej człowieka,
- stabilność w kwaśnym środowisku soku żołądkowego i soli żółciowych,
- zdolność do adhezji nabłonka jelitowego,
- zdolność do przetrwania w przestrzeni jelitowej,
- produkcja substancji przeciwbakteryjnych,
- aktywność antagonistyczna w stosunku do patogennych mikroorganizmów,
- bezpieczny dla człowieka
- potwierdzone klinicznie efekty zdrowotne [12].

Szczepy probiotyczne posiadają właściwości przeciwnowotworowe poprzez m.in. wiązanie karcynogenów, hamowanie aktywności nitroreduktaz bakteryjnych, obniżanie stężenia drugorzędowych kwasów żółciowych oraz hamowanie syntezy enzymów fekalnych (np. β-glukuronidazy) [13].

Mikrobiota przewodu pokarmowego może być modyfikowana nie tylko za pomocą probiotyków, ale także z wykorzystaniem prebiotyków i synbiotyków [14]. Mianem prebiotyków określa się nietrawione składniki żywności, które selektywnie pobudzają wzrost lub aktywność jednego lub określonej liczby rodzajów bakterii w okrężnicy oraz korzystnie wpływają na zdrowie gospodarza [14, 15]. Do prebiotyków zalicza się m.in. inulinę, laktulozę oraz fruktooligosachardy. Należy podkreślić, że probiotyki stanowią pożywkę dla probiotyków i stymulują ich wzrost, ale w przeciwieństwie do nich nie mają w składzie mikroorganizmów [14]. Z kolei synbiotyki stanowią połączenie prebiotyków oraz probiotyków i wykazują efekt synergistyczny. Wywierają one korzystny wpływ na mikrobiotę przewodu pokarmowego poprzez pobudzanie probiotyków prebiotykami oraz hamują rozwój patogennych bakterii. Synbiotyki unieczynnają nitrozoaminy i substancje karcynogenne [14].

Probiotyki a rak jelita grubego

Obecnie, rak jelita grubego jest trzecim najczęściej występującym nowotworem na świecie. Etiopatogeneza obejmuje czynniki genetyczne oraz środowiskowe, takie jak niewłaściwą dietę (z dużą ilością nasyconych kwasów tłuszczowych, spożywanie czerwonego mięsa, niskie spożycie błonnika pokarmowego) oraz siedzący tryb życia [16]. Większość nowotworów jelita grubego to nowotwory sporadyczne, a nie uwarunkowane genetycznie. Zespół polipowatości rodzinnej oraz zespół Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością) stanowią 5% wszystkich przypadków. Do rozwinięcia tych rodzajów nowotworów prowadzą zaburzenia genetyczne, dziedziczone zwykle w sposób autosomalny dominujący [16, 17].

Profilaktyka raka jelita grubego obejmuje chemoprewencję oraz badania przesiewowe, tzw. badania screeningowe [16]. Potencjalne działanie chemoprewencyjne mogą mieć witaminy. Dotychczas wykazano, że regularne spożycie kwasu acetylosalicylowego zmniejsza ryzyko rozwinięcia gruczolaków oraz raka jelita grubego. Jednak kwas acetylosalicylowy zwiększa ryzyko krwawienia do przewodu pokarmowego oraz udaru krwotocznego [17]. Wśród czynników chemoprewencyjnych wymienia się także dietę z małą ilością czerwonego mięsa oraz z dużą ilością warzyw, owoców i błonnika pokarmowego. W profilaktyce raka jelita grubego można również stosować szczepy probiotyczne [16]. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że probiotyki wykazują szereg właściwości przeciwnowotworowych, w tym m.in. inaktywację mutagenów i czynników rakotwórczych, obniżanie pH jelit, hamowanie aktywności szlaku kinazy tyrozynowej, immunomodulację oraz modyfikację mikrobioty przewodu pokarmowego [18]. W badaniu na modelu zwierzęcym wykazano, że szczep *Lactobacillus salivarius* UCC118 zmniejsza poziom enterokoków oraz *Clostridium perfringers* [19]. Należy podkreślić, że *Clostridium perfringers* nie infekuje zdrowych komórek, ale wytwarza toksyny oraz enzymy zewnątrzkomórkowe odpowiadające za chorobotwórczość. Dotychczas opisano 20 toksyn *Clostridium perfringers*, które można podzielić na cztery główne kategorie – uszkadzające błonę komórkową, tworzące pory, toksyny wewnątrzkomórkowe oraz enzymy hydrolityczne. Szczepy *Clostridium perfringers* są podzielone na pięć podtypów – A-E. Jednak najbardziej rozpowszechniony jest podtyp A, który wywołuje zatrucia pokarmowe [20]. Z kolei w badaniu Horiego i wsp. odnotowano, że mieszanka szczepów probiotycznych (*Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum*, *Bacillus mesentericus*) redukuje tworzenie adduktów DNA w nabłonku okrężnicy [21].

Szczep *Lactobacillus plantarum* zmniejsza aktywność enzymów bakteryjnych oraz stężenie kwasów żółciowych w kale. *Lactobacillus rhamnosus* 231 redukuje aktywność azotoreduktazy kałowej, nitroreduktazy oraz S-transferazy glutationowej. Powoduje również wzrost aktywności reduktazy glutationowej. *Lactobacillus acidophilus* KFRI342 zmniejsza ilość *Escherichia coli* w kale, β -glukoronidazy oraz β -glukozydazy, a także stężenie triglicerydów [22]. Badania *in vitro* potwierdziły również działanie przeciwnowotworowe synbiotyków oraz prebiotyków. Synbiotyki zawierający *Bifidobacterium lactis* i skrobię oporną wywierają działanie proapoptyczne w odpowiedzi na czynnik karcynogeny. Badania *in vivo* potwierdzają także aktywność przeciwnowotworową probiotyków [18]. Szczep probiotyczny *Saccharomyces boulardii* zapobiega proliferacji indukowanej przez czynnik wzrostu naskórka (ang. *epidermal growth factor*, EGF) oraz nasila apoptozę *in vitro* oraz *in vivo* [23]. Natomiast szczep *Bifidobacterium polyfermenticus* hamuje aktywność ErbB2 oraz ErbB3 [24]. ErbB2 jest przez błonowy receptorem kinazy tyrozynowej kodowanym przez gen zlokalizowany w regionie chromosomowym 17q12. Nadekspresja ErbB2 oraz ErbB3 odgrywa istotną rolę w onkogenezie [25].

Badania kliniczne z udziałem pacjentów wykazały, że probiotyki podawane w okresie przedoperacyjnym, a także w okresie chemioterapii redukowały skutki uboczne leczenia oraz modyfikowały mikrobiotę przewodu pokarmowego. W badaniu Ishikawa i wsp. odnotowano, że doustna podaż *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) tłumi atypię guzów jelita grubego u pacjentów po resekcji [26]. Z kolei w badaniu Hattaka i wsp. zaobserwowano, że podanie mieszanki probiotycznej (*Lactobacillus rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freudenreichii* sp. *shermanii* JS) zmniejsza aktywność β -glukozydazy oraz modyfikuje mikrobiotę przewodu pokarmowego [27]. W badaniu na modelu zwierzęcym Jacouton i wsp. wykazano, że szczep *Lactobacillus casei* BL23 zapobiega rozwinięciu raka jelita grubego, ponieważ posiada właściwości immunomodulujące (obniża stężenie interleukiny przeciwzapalnej – IL-22), a także wywiera efekt antyproliferacyjny, regulując kaspazy (7 i 9) oraz białko proapoptyczne Bik [28].

Przegląd systematyczny i meta-analiza (7 badań, 816 chorych z rakiem jelita grubego) potwierdziła skuteczność probiotyków w zmniejszaniu częstości występowania infekcji w okresie pooperacyjnym (OR = 0,5388; 95% CI 0,4058–0,7154, P<0,0001) [29]. Szczep probiotyczny *Lactobacillus rhamnosus* GG redukuje częstość występowania biegunki stopnia 3 i 4 (22% vs 37%, P = 0,027) oraz bólów brzucha u chorych leczonych za pomocą

chemioterapii z zastosowaniem 5-fluorouracylu [30]. Z kolei w badaniu Delia i wsp. odnotowano, że VSL#3 – mieszanka ośmiu szczepów probiotycznych (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus*) zmniejsza częstość występowania biegunki indukowanej radioterapią (placebo: 124 z 239 pacjentów, 51,8%; probiotyk: 77 z 243 pacjentów, 31,6%; $P < 0.001$) oraz występowanie biegunki stopnia 3 i 4 (placebo: 55,4%; probiotyk: 1,4%; $P < 0.001$) [31]. W innym badaniu zaobserwowano, że supernatant *Lactobacillus plantarum* w połączeniu z 5-fluorouracylem inaktywuje szlak sygnałowy Wnt/ β -katenina i zmniejsza rozmiar kolonosfer [32].

Probiotyki a rak żołądka

Rak żołądka jest piątym najczęściej występującym rakiem na świecie. Zapadalność na ten nowotwór maleje, jednak nadal pozostaje on stosunkowo częstą przyczyną zgonów w Polsce, Stanach Zjednoczonych oraz Japonii [33]. Etiopatogeneza jest

wieloczynnikowa (**rycina 2**), a karcynogen pierwszego rzędu stanowi opisana wyżej bakteria – *Helicobacter pylori*. Istnieje wiele różnych klasyfikacji raka żołądka. Pod względem klinicznym raka żołądka można podzielić na wczesny (ang. *early gastric cancer*, EGC) oraz zaawansowany (ang. *advanced gastric cancer*, AGC). Natomiast najbardziej przydatny histologiczny podział obejmuje dwa typy: Lauren 1 i Lauren 2. Warto podkreślić, że histologiczny typ nowotworu ma znaczenie dla rokowania pacjenta [33].

W profilaktyce raka żołądka szczególnie istotna jest eradykacja *Helicobacter pylori*. W badaniu Namkina i wsp. oceniono skuteczność *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 w eradykacji *Helicobacter pylori* u dzieci [34]. Badani ($n = 28$) zostali podzieleni na dwie grupy – pierwsza otrzymywała probiotyk w dawce 250 mg/dobę przez miesiąc, a grupa kontrolna – placebo. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w osiągnięciu eradykacji pomiędzy badanymi grupami ($P = 0,16$) [34]. W innym badaniu zaobserwowano, że doustna suplementacja *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 w dawce 250 mg, 2 razy/dobę przez 2 tygodnie zmniejszyła częstość występowania

Rycina 2. Czynniki ryzyka związane z rozwojem raka żołądka. Opracowanie własne na podstawie literatury [33].

Figure 2. The risk factors associated with development of gastric cancer. Own elaboration based on literature [33].

biegunki, będącej skutkiem ubocznym standardowej terapii eradykacyjnej [35]. Podobne wyniki uzyskano w przeglądzie systematycznym i meta-analizie Szajewskiej i wsp. [36]. Szczepy probiotyczne – *Lactobacillus reuteri* oraz *Lactobacillus gasseri* w połączeniu z inhibitorami pompy protonowej zwiększają wskaźnik eradykacji *Helicobacter pylori* [37]. Wyniki meta-analizy Tonga i wsp. obejmującej 14 badań również potwierdziły, że probiotyki są skuteczne w zwiększeniu tego wskaźnika [38]. Dotychczasowe badania wykazują, że szczepy probiotyczne nie mogą być stosowane jako jedyny czynnik eradykacyjny, ale stanowią terapię wspomagającą podczas standardowego leczenia oraz redukują skutki uboczne antybiotykoterapii [37, 38].

Niewiele jest badań uwzględniających zastosowanie probiotyków u chorych z rozwiniętym rakiem żołądka. Leczenie żywieniowe, które jest nieodłącznym elementem kompleksowej terapii chorób nowotworowych, wiąże się z ryzykiem rozwinięcia skutków ubocznych. Podczas żywienia enteralnego mogą wystąpić nudności, wymioty, bóle brzucha oraz wzdęcia. Najczęściej jednak występuje biegunka i pozostaje ona stosunkowo dużym problemem podczas żywienia chorego [39]. Zhao i wsp. ocenili skuteczność probiotyków w zmniejszeniu częstości występowania biegunki oraz w poprawie stanu odżywienia chorych z rakiem żołądka [39]. Do badania włączono 120 chorych żywionych dojelitowo w okresie pooperacyjnym. Badani zostali podzieleni na trzy grupy – pierwsza grupa (n = 40) otrzymywała dietę dojelitową bez błonnika, druga grupa (n = 40) przyjmowała dietę dojelitową wzbogaconą w błonnik a trzecia grupa (n = 40) dietę dojelitową uzupełnioną w błonnik i probiotyki przez 7 dni. Częstość występowania biegunki była większa w porównaniu do grupy drugiej (P = 0,007) i grupy trzeciej (P = 0,003). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zmianie parametrów laboratoryjnych oceny stanu odżywienia (poziom prealbuminy, albuminy, stężenie transferryny oraz całkowita liczba limfocytów), co może być efektem zbyt krótkiego czasu podawania żywienia dojelitowego i probiotyków [39]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Xie i wsp. obejmującym chorych z rakiem żołądka (n = 140) żywionych dojelitowo i otrzymujących probiotyki w okresie pooperacyjnym przez 8 dni [40]. W grupie placebo częściej występowała biegunka w porównaniu do grupy przyjmującej probiotyki (p = 0,03). Nie zaobserwowano poprawy stanu odżywienia u chorych w obu grupach (p > 0,05). Natomiast odnotowano wpływ probiotyków na układ immunologiczny poprzez zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych (IL-6, IL-8 oraz TNF-α) [40].

Podsumowanie

Probiotyki mają zastosowanie nie tylko na etapie profilaktyki chorób nowotworowych, ale także mogą znacząco poprawić wyniki standardowego leczenia przeciwnowotworowego. Dodatkowo redukują działania niepożądane żywienia enteralnego, a przy długotrwałej probiotykoterapii potencjalnie mogą poprawić stan odżywienia chorego. Szczepy probiotyczne wywierają także efekt immunomodulujący, wpływając na układ odpornościowy, a u chorych w okresie pooperacyjnym zmniejszają ryzyko wystąpienia infekcji.

Piśmiennictwo

1. Rakowska M, Lichosik M, Kacik J, Kalicki B. Wpływ mikrobioty na zdrowie człowieka. *Pediatr Med Rodz.* 2016; 4: 404–412.
2. D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta.* 2015; 451: 97–102.
3. Sun J, Chang EB. Exploring gut microbes in human health and disease: Pushing the envelope. *Genes Dis.* 2014; 1: 132–139.
4. Javanmard A, Ashtari S, Sabet B, et al. Probiotics and their role in gastrointestinal cancer prevention and treatment; an overview. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2018; 11: 284–295.
5. Wang L, Zhou J, Xin Y, Geng C, Tian Z, Yu X, et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 3: 262–266.
6. Yu G, Hu N, Wang L, Han XY, Humpury M, Ravel J, et al. Gastric microbiota features associated with cancer risk factors and clinical outcomes: a pilot study in gastric cardia cancer patients from Shanxi China. *Int J Cancer.* 2017; 1: 45–51.
7. Dyrła P, Gil J, Wojtuś S, Korszun K, Kasińska E, Mackiewicz A. Zakażenie *Helicobacter pylori*. Diagnostyka i leczenie. *Pediatr Med Rodz.* 2015; 1: 68–74.
8. Castano-Rodriguez N, Goh K.L, Fock KM, et al. Dysbiosis of the microbiome in gastric cancer. *Scientific reports.* 2017; 7: 15957.
9. Dai Z, Zhang J, Wu Q, Chen J, Liu J, Wang L, Chen C, Xu J, Zhang H, Shi C, et al. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *International Journal of Cancer.* 2018; 8:2032–2041.
10. Kaźmierczak-Siedlecka K, Ruszkowski J, Folwarski M, Obara K, Makarewicz W, Lebedzińska A. Zastosowanie fitoterapii w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. *Brom Chem Toksykol.* 2019; LII: 41–48.
11. Koziński K, Dobrzyń A. Szlak sygnałowy Wnt i jego rola w regulacji metabolizmu komórki. *Postep Hig Med Dosw.* 2013; 67: 1098–1108.
12. Kuśmierska A, Fol M. Właściwości immunomodulacyjne i terapeutyczne drobnoustrojów probiotycznych. *Probl Hig Epidemiol.* 2014; 3: 529–540.
13. Yu A, Li L. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment. *Nutr Cancer.* 2016; 4: 535–544.
14. Mojka K. Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki – charakterystyka i funkcje. *Probl Hig Epidemiol.* 2014; 3: 541–549.
15. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017; 2: 172–184.
16. Siepiak M, Polom A, Adrych K. Profilaktyka raka jelita grubego. *Farm Współ.* 2015; 8: 1–5.
17. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010; 9754: 1741–1750.
18. Ambalam P, Raman M, Purama RK, Doble M. Probiotics, Prebiotics and Colorectal Cancer Prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016; 1: 119–131.
19. O'Mahony L, Feeney M, O'Halloran S, Murphy L, Kiely B, Fitzgibbon J, et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumour development in IL-10 knockout mice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 8: 1219–1225.
20. Kozielec N, Kukier E, Kwiatek K. *Clostridium perfringens* – znaczenie epidemiologiczne i diagnostyka zachorowań. *Med Weter.* 2018. DOI: dx.doi.org/10.21521/mw.6161.
21. Horie H, Zeisig M, Hirayama K, Midtvedt T, Möller L, Rafter J. Probiotic mixture decreases DNA adduct formation in colonic epithelium induced by the food mutagen 2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole in a human-flora associated mouse model. *Eur J Cancer Prev.* 2003; 2: 101–107.

22. Bertkova I, Hijova E, Chmelarova A, Mojzisova G, Petrasova D, Strojny L, et al. The effect of probiotic microorganisms and bioactive compounds on chemically induced carcinogenesis in rats. *Neoplasma*. 2010; 5:422–428.
23. Chen X, Fruehauf J, Goldsmith JD, Xu H, Katchar KK, Koon H, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits EGF receptor signalling and intestinal tumour growth in Apc(min) mice. *Gastroenterology*. 2009; 3: 914–923.
24. Ma EL, Choi YJ, Choi J, Pothoulakis C, Rhee SH, Im E. The anticancer effect of probiotic *Bacillus polyfermenticus* on human colon cancer cells is mediated through ErbB2 and ErbB3 inhibition. *Int J Cancer*. 2010; 4:780–790.
25. Bertucci F, Borie N, Ginestier C, Groulet A, Charafe-Jauffret E, Adélarde J, Geneix J, Bachelart L, Finetti P, Koki A, Hermitte F, Hassoun J, Debono S, Viens P, Fert V, Jacquemier J, Birnbaum D. Identification and validation of an ERBB2 gene expression signature in breast cancers. *Oncogene*. 2004; 23: 2564–2575.
26. Ishikawa H, Aredo I, Otani T, Suzuki T, Nakamura T, Takeyama I, et al. Randomized trial of dietary fibre and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumours. *Int J Cancer*. 2005; 5: 762–767.
27. Hatakka K, Holma R, El-Nezami H, Suomalainen T, Kuusisto M, Saxelin M, et al. The influence of *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together with *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS on potentially carcinogenic bacterial activity in human colon. *Int J Food Microbiol*. 2008; 2: 406–410.
28. Jacouton E, Chain F, Sokol H, Langella P, Bermúdez-Humarán GL. Probiotic Strain *Lactobacillus casei* BL23 Prevents Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2017; 8: 1553.
29. de Andrade Calaca PR, Bezzerra RP, Campos Albuquerque WW, et al. Probiotics as preventive strategy for surgical infection in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2: 67.
30. Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, et al. *Lactobacillus* supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br J Cancer*. 2007; 97: 1028–1034.
31. Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 912–915.
32. An J, Ha E. Combination Therapy of *Lactobacillus Plantarum* Supernatant and 5-Fluorouracil Increases Chemosensitivity in Colorectal Cancer Cells. *J Microbiol Biotechnol*. 2016; 8: 1490–1503.
33. Strzelec B, Stula M, Chmielewski P, Taboła R. Profilaktyka i leczenie raka żołądka – aktualny problem interdyscyplinarny. *Polish Nursing*. 2018; 2: 188–195.
34. Namkin K, Zardast M, Basirinejad F. *Saccharomyces boulardii* in *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial from Iran. *Iran J Pediatr*. 2016; 1: e3768.
35. Bin Z, Ya-Zheng X, Zhao-Hui D, Bo C, Li-Rong J, Vandenplas Y. The efficiency of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in addition to standard *Helicobacter pylori* eradication treatment in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015; 1: 17–22.
36. Szajewska H, Horvath A, Kolodziej M. Systematic review and meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 12: 1237–1245.
37. Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 155–168.
38. Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, Moghadas AJ, Moghadam BS, Arabkari V, et al. Are Probiotics Useful for Therapy of *Helicobacter Pylori* Diseases?. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2019; 64: 99–108.
39. Zhao R, Wang Y, Huang Y, et al. Effects of fiber and probiotics on diarrhea associated with enteral nutrition in gastric cancer patients. *Medicine*. 2017; 96: e8418.
40. Xie H, Lu Q, Wang H, Zhu X, Guan Z. Effects of probiotics combined with enteral nutrition on immune function and inflammatory response in postoperative patients with gastric cancer. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2018; 3: 678–683.