

# Ból w przebiegu raka trzustki i jego korelacja ze zmianami unaczynienia guza, nacieków makrofagów, unerwienia, masy ciała i z postępem choroby

Pancreatic cancer pain and its correlation with changes in tumor vasculature, macrophage infiltration, neuronal innervation, body weight and disease progression  
Pain 119 (2005) 233–246

Theodore H. Lindsay<sup>a</sup>, Beth M. Jonas<sup>a</sup>, Molly A. Sevcik<sup>a</sup>, Kazufumi Kubota<sup>a</sup>, Kyle G. Halvorson<sup>a</sup>, Joseph R. Ghilardi<sup>a,b</sup>, Michael A. Kuskowski<sup>c</sup>, Edward B. Stelow<sup>d</sup>, Pinku Mukherjee<sup>e</sup>, Sandra J. Gendler<sup>e</sup>, Gilbert Y. Wong<sup>f</sup>, Patrick W. Mantyh<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Neurosystems Center, 18–208 Moos Tower, School of Dentistry, University of Minnesota, 515 Delaware Street SE, Minneapolis, MN 55455, USA,

<sup>b</sup>Research Service, VA Medical Center, Minneapolis, MN 55417, USA,

<sup>c</sup>GRECC, VA Medical Center, Minneapolis, MN 55417, USA,

<sup>d</sup>Department of Pathology, University of Virginia, Charlottesville, VA 22908, USA,

<sup>e</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Mayo Clinic College of Medicine, Scottsdale, AZ 85259, USA,

<sup>f</sup>Department of Anesthesiology, Division of Pain Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN 55905, USA

**Abstract:** To begin to understand the relationship between disease progression and pain in pancreatic cancer, transgenic mice that develop pancreatic cancer due to the expression of the simian virus 40 large T antigen under control of the rat elastase-1 promoter were examined. In these mice precancerous cellular changes were evident at 6 weeks and these included an increase in: microvascular density, macrophages that express nerve growth factor and the density of sensory and sympathetic fibers that innervate the pancreas, with all of these changes increasing with tumor growth. In somatic tissue such as skin, the above changes would be accompanied by significant pain; however, in mice with pancreatic cancer, changes in pain-related behaviors, such as morphine-reversible severe hunching and vocalization only became evident at 16 weeks of age, by which time the pancreatic cancer was highly advanced. These data suggest that in mice as well as humans, there is a stereotypic set of pathological changes that occur as pancreatic cancer develops, and while weight loss generally tracks disease progression, there is a significant lag between disease progression and behaviors indicative of pancreatic cancer pain. Defining the mechanisms that mask this pain in early and mid-stage disease and drive the pain in late-stage disease may aid in earlier diagnosis, survival, and increased quality of life of patients with pancreatic cancer.

**Key words:** Visceral tumor; Gastrointestinal; Mouse; Model; Carcinoma

**Streszczenie:** Aby zapoczątkować zrozumienie związków między postępowaniem choroby i bólem w przebiegu raka trzustki, zbadaliśmy transgeniczne myszy, u których rak trzustki rozwija się w następstwie ekspresji dużego antygeny T wirusa SV40 pod kontrolą promotora szczurzej elastazy-1. U myszy tych przedrakowe zmiany na poziomie komórek były ewidentne po 6 tygodniach i obejmowały zwiększenie gęstości naczyń mikrokrążenia, liczby makrofagów z ekspresją czynnika wzrostu nerwów oraz zwiększenie gęstości włókien czuciowych i współczulnych unerwiających trzustkę. Wszystkie te zmiany narastały wraz ze wzrostem guza. W tkankach somatycznych, np. w skórze zmiany takie związane byłyby ze znaczącym bólem, jednak u myszy z rakiem trzustki zmiany zachowań związanych z bólem, takich jak odwracalne przez morfinę nasilone garbienie się i wokalizacja stawały się ewidentne dopiero po 16 tygodniach życia. W tym czasie rak trzustki był już bardzo zaawansowany. Dane te wskazują, że u myszy, tak jak u ludzi, istnieje stereotypowy zestaw zmian patologicznych, które pojawiają się wraz z rozwojem raka trzustki. Podczas gdy utrata masy ciała odzwierciedla ogólny postęp choroby, istnieje znaczące opóźnienie zachowań wskazujących na ból związany z rakiem trzustki w porównaniu z postępowaniem choroby. Określenie mechanizmów, które maskują ten ból we wczesnym i średniozaawansowanym stadium choroby i które napędzają ból w zaawansowanym stadium może pomóc we wcześniejszym rozpoznaniu, lepszym przeżyciu i lepszej jakości życia pacjentów z rakiem trzustki.

**Słowa kluczowe:** Guz narządu trzewnego; Żołądkowo-jelitowy; Mysz; Model; Rak