

# Učinkovitost kanabinoidov pri zdravljenju raka – mit ali resnica?

## Therapeutic efficacy of cannabinoids in cancer treatment – myth or fact?

Grošelj Blaž<sup>1</sup>, Oražem Miha<sup>1</sup>, Viljem Kovač<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana  
Korespondenca: doc. dr. Viljem Kovač, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana  
E-mail: vkovac@onko-i.si  
Poslano / Recieved: 15.03.2018  
Sprejeto / Accepted: 25.03.2018  
doi:10.25670/oi2018-001on

### IZVLEČEK

Uporaba derivatov konoplje (kanabinoidov) je v onkologiji občasno indicirana pri simptomatski terapiji slabosti in bruhanja, bolečini ter nevropsiholoških motnjah. V zadnjih letih je opaziti tudi čedalje pogostejše zastavljanje vprašanj v povezavi z morebitnimi zdravilnimi učinki konoplje pri zdravljenju malignih neoplazem. Po naših izkušnjah mnogo bolnikov uživa eno izmed oblik kanabinoidov, tudi z namenom protitumorskega delovanja. Kljub številnim prepričljivim podatkom o protitumorskem učinku kanabinoidov v laboratorijskih poskusih na celičnih kulturah in živalskih modelih pa ta v kliničnih študijah doslej (še) ni bil potrjen. V tem prispevku povzemamo glavna dejstva, ki so trenutno na voljo, glede upravičenosti uporabe kanabinoidov z namenom onkološkega delovanja.

**Ključne besede:** derivati konoplje, kanabinoidi, zdravljenje raka, indikacije za zdravljenje

### ABSTRACT

*The use of cannabis derivatives (cannabinoids) in oncology is sometimes indicated in the symptomatic treatment of nausea and vomiting, in pain management and in some neuropsychiatric disorders. In the recent years, there has been a growing interest in determining the anticancer effects of cannabinoids. Based on our clinical experience, we know that many patients use cannabinoids, among them also those with the aim of curing their disease. But despite the extensive and convincing data on the anticancer properties of cannabinoids from in vitro studies on cell cultures and studies on animal models, these properties have not (yet) been confirmed in a clinical trial. This paper summarises the currently available data on the potential of cannabinoid use in the clinical practice of oncology.*

**Keywords:** cannabis derivatives, cannabinoids, cancer treatment, therapeutic indications

### UVOD

Pri onkoloških bolnikih je v zadnjih letih opaziti pogostejše zastavljanje vprašanj v povezavi s morebitnimi zdravilnimi učinki konoplje pri zdravljenju malignih neoplazem. Nezamisljiv delež teh bolnikov tudi poseže po pripravkih iz konoplje. Nedavna ameriška raziskava, ki so jo izvedli v zvezni državi, kjer je uporaba konoplje legalizirana, je namreč pokazala, da je skoraj četrtnina bolnikov (24 %) od nekaj manj kot tisoč, ki so bili vključeni v raziskavo, poročala o njeni uporabi (1).

Blagodejne učinke kanabinoidov (poglavitnih aktivnih substanc

konoplje) za lajšanje simptomov napredovale maligne bolezni v onkologiji že uporabljamo. Predvsem so indicirani pri simptomatski terapiji slabosti in bruhanja, bolečini ter nevropsiholoških motnjah. Največkrat kot dodatek v kombinaciji z drugimi uveljavljenimi učinkovinami. Na voljo so tudi že kvalitetne informacije v slovenski strokovni literaturi (2, 3). Sinergistično delovanje kanabinoidov z analgetiki je torej že dokazano, manj pa je znanega o njihovi morebitni protitumorski aktivnosti, čeprav so pričakovanja – zlasti laične javnosti – zelo velika.

## KANABINOIDI V PREDKLINIČNEM RAZISKOVANJU

Kanabinoidi posredujejo svoje učinke prek kanabinoidnih receptorjev tipa 1 in 2 (CB1 in CB2), vaniloidnega receptorja 1 (angl. transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV), s proteinom G sklopljenega receptorja 55 (angl. G protein-coupled receptor 55, GPR55) in nekaterih jedrnih receptorjev, aktiviranih s peroksisomskim proliferatorjem (angl. peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) (4). Receptorje CB1 izražajo celice osrednjega živčevja, najdemo pa jih tudi na celicah številnih tkiv drugje po telesu. Nekateri nevroni izražajo tudi receptorje CB2, vendar so ti prisotni predvsem na imunskih celicah (4, 5). V telesu se na kanabinoidne receptorje fiziološko vežejo endokanabinoidi, katerih glavna predstavnik sta anandamid in 2-arahidonilglicerol, med preostalimi pa še O-arahidoniletanolamin, 2-arahidonilgliceril eter in N-arahidonildopamin (5). Na iste receptorje kot delni agonisti delujejo fitokanabinoidi, ki jih v konoplji, poleg številnih drugih substanc, najdemo več kot sto različnih vrst (7). Med njimi so najbolj raziskani  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol (THC), kanabidiol (CBD), kanabigerol (CBG), kanabinol (CBN) in kanabidivarin (CBDV) (6).

Kasneje so ugotovili, da kanabinoidne receptorje močno izražajo tudi rakasto spremenjene celice različnega izvora, kar je okrepilo razmisleke o potencialnih novih terapevtskih prijemališčih in nakazalo smer raziskovanja mehanizmov že pred tem opažene protitumorske aktivnosti (8–10). Ideja o uporabi kanabinoidov pri zdravljenju raka namreč sega najmanj v leto 1975, ko je bilo objavljeno prvo poročilo o in vitro in tudi in vivo (na mišjih modelih) antineoplastični aktivnosti THC na celicah pljučnega adenokarcinoma (11). Intenzivnejše raziskovanje učinkov kanabinoidov na rakaste celice pa poteka šele dobri dve desetletji (11, 12). Nasploh so bili protitumorski učinki kanabinoidov najbolj preučevani na celicah gliomov. Edini objavljeni sistematični pregled literature iz leta 2013 je zajel 35 študij, od tega 16 in vivo in eno klinično (14).

V predkliničnih raziskavah na celičnih kulturah in mišjih modelih so ugotovili, da lahko kanabinoidi z vplivanjem na znotrajcelične signalne poti inhibirajo tumorsko rast. Pri tem naj bi bili pomembni zlasti sprožitev apoptoze tumorske celice in inhibicija angiogeneze, invazije ter metastaziranja (14–16).

Z vezavo na receptorje CB1 in CB2 kanabinoidi – najbolj preučevana v tem oziru sta THC in CBD – sprožijo de novo sintezo ceramida, ki je znan proapoptotski sfingolipid in povzroči stresni odgovor endoplazmatskega retikuluma (ER-stres) (17, 18).

Zviša se izražanje transkripcijskega faktorja p8, kar navzdol po kaskadi vodi v inhibicijo osi AKT/mTORC1, indukcijo avtofagije in naposled v celično smrt. Takšna signalna pot do apoptoze je dokazana za tumorske celice gliomov, melanoma, hepatocelularnega karcinoma in karcinoma pankreasa. Do sprožitve apoptoze lahko pride tudi pri tumorskih celicah karcinoma dojke, rabdomiosarkomih, levkemijah, limfomu pljučnih celic, pljučnem karcinomu in raku prostate, vendar mora biti tu natančen mehanizem še potrjen. Pomembno opažanje pa je, da izpostavitve zdravih celic kanabinoidom ne vodi v ER-stres in s tem celično smrt, kar kaže na to, da je signaliziranje prek kanabinoidnih receptorjev v zdravih in neoplastičnih celicah očitno sklopljeno z drugačnimi znotrajceličnimi potmi (12, 14).

Naslednji mehanizem protitumorskega učinkovanja kanabinoidov je zaviranje angiogeneze. Na celicah nemelanomskega kožnega raka so pokazali, da aktivacija kanabinoidnih receptorjev malignih celic zmanjša izražanje proangiogenih mediatorjev, kot je npr. vaskularni endoteljski rastni dejavnik (VEGF) (19). Podobno velja tudi za celice karcinoma ščitnice in gliome (17, 18). Z zmanjšanjem izražanja matriksnih metaloproteinaz 2 (MMP2) se zmanjšata tudi opažena sposobnost adhezije in invazivnost

gliomskih ter nekaterih drugih tumorskih celic v celičnih kulturah (22).

Večina predkliničnih študij spodbudno kaže, da stimulacija kanabinoidnih receptorjev deluje protitumorsko. Vendar pa obstajajo tudi raziskave, ki so nasprotno ugotovljale, da THC pospešuje tumorsko rast in metastaziranje (20, 21). To najverjetneje lahko razložimo s tem, da THC v določenih okoliščinah zavira normalen imunski odziv (predvsem prek aktivacije CB2), ki ima med drugim že sam po sebi tudi pomembno protitumorsko funkcijo. Spet druge raziskovalne skupine so poročale o manjši pojavnosti tumorjev pri podganah, ki so dolgotrajno prejemale visoke odmerke THC, morebiti zaradi zaviralnega učinka na kronično vnetje, ki predstavlja dejavnik tveganja za razvoj raka (14, 22, 23).

Čeprav vsi mehanizmi še niso dokončno znani in jih bo v prihodnje treba poskusiti pojasniti, pa je bilo glede na ugoden varnostni profil kanabinoidov dovolj dokazov, da so opravičili zasnovo sicer doslej redkih kliničnih študij.

## KANABINOIDI V KLINIČNI PRAKSI

Povzeti želimo predvsem glavna dejstva, ki so trenutno na voljo, da odgovorimo na vprašanje, ali je klinična uporaba kanabinoidov z namenom onkološkega delovanja upravičena. Onkološkim bolnikom občasno predpišemo preparate konoplje (kanabinoide) za lajšanje bolečine, slabosti, anoreksije, lajšanje anksioznosti in simptomov nekaterih psihiatričnih motenj (1). Ti učinki temeljijo na številnih kliničnih študijah. Pogosto pa bolniki sami jemljejo kanabinoide v upanju, da bodo ti delovali protitumorsko (27). Za tovrstno samozdravljenje se odločijo tudi na podlagi rezultatov številnih predkliničnih študij, kjer so na celičnih kulturah in živalskih modelih opisovali protitumorske učinke. Bolniki lahko na spletu, poleg podatkov o predkliničnih raziskavah, pridobijo tudi številne laične razlage in zavajajoča pričevanja o dobrih protitumorskih učinkih (27).

Poudariti je treba, da protitumorskih učinkov kanabinoidov doslej (še) ni uspelo pokazati nobeni klinični študiji. Kljub temu se vsaj 5 % bolnikov, zdravljenih v večjem onkološkem centru v ZDA, poslužuje tovrstnega samozdravljenja z namenom učinkovati na raka (1). V Sloveniji tovrstnih podatkov ni, avtorji prispevka pa v svojem vsakdanjem kliničnem delu opažajo, da je številka zagotovo precej višja.

Guzman in sodelavci so objavili prvo tovrstno klinično študijo (28). Bolnikom z možganskim tumorjem glioblastomom, ki so že bili klasično zdravljeni (operacija, obsevanje in kemoterapija), so ob ponovitvi bolezni takoj po operaciji intrakranialno (intratumorsko) dovajali THC. Njihova primarna ugotovitev je bila, da je intrakranialno dovajanje THC varno. Pri dveh bolnikih je bila na magnetnoresonančnem slikanju vidna upočasnjena tumorska rast. Vseh devet bolnikov, vključenih v študijo, pa je umrlo v prvem letu (srednje preživetje 24 tednov) po aplikaciji THC. Kontrolne skupine študija ni imela, je pa opisano preživetje povsem enako preživetju bolnikov s to boleznijo, ki so klasično zdravljeni.

V Kanadi je pred leti odmeval primer 14-letne deklice, ki je umirala za akutno limfoblastno levkemijo. V mesecih pred smrtjo je bil ob rednem uživanju ekstratov konoplje, ki so jih priskrbeli starši, viden dolgotrajni upad blastnih celic. Deklica je umrla zaradi perforacije črevesa (29).

Pred dobrim letom se je končala multicentrična klinična študija faze II, ki je vključila bolnike z možganskim rakom glioblastomom (30). Ti so že bili predhodno zdravljeni z operacijo, obsevanjem in kemoterapijo. Ko se je bolezen ponovila, so bili zdravljeni

z dozno intenzivnim temozolomidom (konvencionalna kemoterapija). V prvi preiskovani skupini so bolniki poleg tega prejeli še nabixsimol (Sativex), ki vsebuje THC in CBD; druga skupina pa je prejela placebo. V študijo je bilo vključenih 21 bolnikov. Rezultati v znanstveni reviji še niso objavljeni. Prvo internetno poročilo (brez opisanih uporabljenih statističnih metod) pa opisuje, da je bilo enoletno preživetje bolnikov v kohorti, ki je prejela nabixsimol, 83-odstotno (srednje preživetje več kot 550 dni), v primerjavi s 53-odstotnim (srednje preživetje 369 dni) v kohorti, ki je prejela placebo (31).

V ZDA je bila ravno zaključena študija faze I, kjer so bolniki z različnimi napredovalimi možganskimi tumorji ob izčrpanih terapevtskih možnostih dobivali sintetični kanabinoid deksanabinol (32). Z raziskavo so želeli opredeliti varnostni profil in morebitno protitumorsko delovanje deksanabinola. Rezultati še niso na voljo.

Trenutno potekata tudi dve klinični študiji na bolnikih z napredovalimi tumorji. V prvo so vključeni bolniki z napredovalimi karcinomi pankreasa in jeter (33). Zdravljeni so s standardno kemoterapijo, dodan pa je deksanabinol. Namen je ugotoviti varni odmerek deksanabinola, ki se lahko kombinira s kemoterapijo, in morebitno protitumorsko delovanje. V drugi študiji pa bolnikom z napredovalimi solidnimi raki, kjer ob progresu ni več možno nobeno standardno zdravljenje, dajejo čisti CBD (34). Namen študije je meriti morebitno protitumorsko delovanje.

## ZAKLJUČEK

Kljub številnim podatkom, da v laboratorijskih poskusih na celičnih kulturah in živalskih modelih kanabinoidi imajo protitumorski učinek, to v kliničnih študijah doslej še ni bilo prepričljivo potrjeno. Res pa je, da so bile klinične študije v preteklosti navadno slabše zasnovane in izvajane na zelo majhnem številu bolnikov. Čeprav trdnih kliničnih dokazov za protitumorsko uporabo kanabinoidov zaenkrat ni, je ta med onkološkimi bolniki vseeno močno razširjena. Ob tem je največja nevarnost za bolnika v tem, da slednji zaradi samozdravljenja odlaša z onkološkim zdravljenjem, morebitno poslabša delovanje onkološke terapije, si s prekomernim jemanjem okvari jetrno funkcijo ali povzroči morebitne druge neželene učinke ter z dragim nakupom nereguliranih (nečistih) učinkovin (hašišovo olje, smole ...) močno obremeni svoje finančno stanje. Tudi, če se bo v kliničnih študijah izkazalo, da imajo kanabinoidi protitumorski učinek, to ne bo čarobno zdravilo, temveč bo terapevtski učinek viden zgolj pri določenih vrstah raka oz. v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili. Še prej bo s pomočjo kliničnih študij treba ugotoviti, kateri kanabinoidi ali njihove kombinacije so najučinkovitejše. Njihova uporaba pa bo nato predpisana sočasno s konvencionalnim onkološkim zdravljenjem v skrbno določenem odmerku.

## LITERATURA

1. Pergam SA, Woodfield MC, Lee CM, Cheng G-S, Baker KK, Marquis SR, et al. Cannabis use among patients at a comprehensive cancer center in a state with legalized medicinal and recreational use. *Cancer*. 2017; 123 (22): 4488–97.
2. Červek JA. Uporaba kanabinoidov v onkologiji. *Farm Vestn*. 2016; 67 (2–3): 80–6.
3. Červek JA. Konoplja – nevarna droga ali čudežno zdravilo? *Zdr Vestn*. 2015; 84 (6): 409–12.
4. Sun Y, Alexander SPH, Garle MJ, Gibson CL, Hewitt K, Murphy SP, et al. Cannabinoid activation of PPAR $\alpha$ ; a novel neuroprotective mechanism. *Br J Pharmacol*. 2007; 152 (5): 734–43.
5. Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M, Žiberna L, Stanovnik L, Cerne K. Farmakologija kanabinoidov. *Zdr Vestn*. 2015; 84 (6): 456–71.
6. Mele T, Drevenšek G. Nove indikacije in razvoj zdravil na osnovi konoplje. *Med Razgl*. 2015; 54 (2): 191–209.
7. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Ozturk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, et al. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *J Nat Prod*. 2016; 79 (2): 324–31.
8. Pisanti S, Picardi P, D'Alessandro A, Laezza C, Bifulco M. The endocannabinoid signaling system in cancer. *Trends Pharmacol Sci*. 2013; 34 (5): 273–82.
9. Qamri Z, Preet A, Nasser MW, Bass CE, Leone G, Barsky SH, et al. Synthetic cannabinoid receptor agonists inhibit tumor growth and metastasis of breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2009; 8 (11): 3117–29.
10. Xu X, Liu Y, Huang S, Liu G, Xie C, Zhou J, et al. Overexpression of cannabinoid receptors CBI and CB2 correlates with improved prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2017; 171 (1): 31–8.
11. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst*. 1975; 55 (3): 597–602.
12. Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3 (10): 745–55.
13. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12 (6): 436–44.
14. Rocha FCM, Dos Santos Júnior JG, Stefano SC, Da Silveira DX. Systematic review of the literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of cannabinoids in gliomas. *J Neurooncol*. 2014; 116 (1): 11–24.
15. Lukhele ST, Motadi LR. Cannabidiol rather than Cannabis sativa extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells. *BMC Complement Altern Med*. 2016; 16 (1): 335.
16. Velasco G, Hernández-Tiedra S, Dávila D, Lorente M. The use of cannabinoids as anticancer agents. Vol. 64, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016. p. 259–66.
17. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Anticancer mechanisms of cannabinoids. Vol. 23, *Current Oncology*. 2016. p. S23–32.

18. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther.* 2017; 175: 133–50.
19. Casanova ML, Blázquez C, Martínez-Palacio J, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, Huffman JW, et al. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest.* 2003; 111 (1): 43–50.
20. Portella G, Laezza C, Laccetti P, De Petrocellis L, Di Marzo V, Bifulco M. Inhibitory effects of cannabinoid CB1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: actions on signals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J.* 2003; 17 (12): 1771–3.
21. Blazquez C, Casanova ML, Planas A, Gomez Del Pulgar T, Villanueva C, Fernandez-Acenero MJ, et al. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J.* 2003; 17 (3): 529–31.
22. Blazquez C, Salazar M, Carracedo A, Lorente M, Egia A, Gonzalez-Feria L, et al. Cannabinoids inhibit glioma cell invasion by down-regulating matrix metalloproteinase-2 expression. *Cancer Res.* 2008; 68 (6): 1945–52.
23. McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS.  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol Enhances Breast Cancer Growth and Metastasis by Suppression of the Antitumor Immune Response. *J Immunol.* 2005; 174 (6): 3281–9.
24. Hart S, Fischer OM, Ullrich A. Cannabinoids induce cancer cell proliferation via tumor necrosis factor alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17)-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res.* 2004; 64 (6): 1943–50.
25. Chan PC, Sills RC, Braun AG, Haseman JK, Bucher JR. Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol.* 1996; 30 (1): 109–17.
26. Liu WM, Fowler DW, Dalglish AG. Cannabis-derived substances in cancer therapy--an emerging anti-inflammatory role for the cannabinoids. *Curr Clin Pharmacol.* 2010; 5 (4): 281–7.
27. Rajer M, Muhič N, Čufer T. Rak in komplementarne oz. alternativne metode zdravljenja. *ISIS.* 2017; 26 (10): 50–4.
28. Guzman M, Duarte MJ, Blazquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, et al. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer.* 2006; 95 (2): 197–203.
29. Singh Y, Bali C. Cannabis extract treatment for terminal acute lymphoblastic leukemia with a Philadelphia chromosome mutation. *Case Rep Oncol.* 2013; 6 (3): 585–92.
30. A Safety Study of Sativex Compared With Placebo (Both With Dose-intense Temozolomide) in Recurrent Glioblastoma Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01812616>
31. GW Pharmaceuticals Achieves Positive Results in Phase 2 Proof of Concept Study in Glioma | GW Pharmaceuticals, plc [Internet]. [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-achieves-positive-results-phase-2-proof-concept-study-glioma>
32. Dexanabinol in Patients With Brain Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01654497>
33. A Study of Dexanabinol in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced Tumours - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02423239>
34. A Study: Pure CBD as Single-agent for Solid Tumor. - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255292>