





Dominika Psiuk¹, Emilia Nowak¹, Agata Rocka¹, Krystian Cholewa¹, Agata Filip²
¹Wydział Lekarski, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną; ²Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną
 Uniwersytet Medyczny w Lublinie
 e-mail: dominika.psiuk@gmail.com

NANOTECHNOLOGIA W OBLICZU NOWOTWORÓW

NANOTECHNOLOGY IN THE FACE OF CANCER

ABSTRACT

Oncology is one of the most rapidly developing fields in medicinal studies, however, it still cannot provide therapies that are efficient enough in neoplasms. As both morbidity and mortality of cancerous diseases increase annually, it is necessary to improve diagnostic and therapeutic procedures. One of the most promising areas is nanomedicine. The aim of the study is to review current therapeutic and diagnostic methods that involve nanotechnology.

METHODS Materials shared by the National Cancer Institute and research articles available in the PubMed database, that were searched by keywords “nanoparticle” and “cancer”, were analyzed. Additionally, a search of clinical randomized trials was refined to a period over the last 5 years.

RESULTS: Over the last 5 years, studies on the use of nanoparticles in the treatment of breast cancer, thyroid cancer, pancreatic cancer, non-small cellular lung cancer, hepatocellular carcinoma, soft tissue sarcoma, cervical cancer, and renal cell carcinoma, as well as in the diagnostics of the metastases of colorectal, thyroid and gastric cancer, were conducted. In cancer therapy, the use of nanoparticles as carriers of chemotherapeutics shows similar efficacy compared to conventional treatment. Moreover, some studies report a lower incidence of adverse effects. In the studies on diagnostic application of nanoparticles, they were used as markers, which allowed for greater accuracy in identification and monitoring of metastases. As a result, it was possible to remove more tumor lesions during a single surgery session.

CONCLUSIONS: Reports of the effects of the use of nanotechnology as a tool for simultaneous detection, treatment and monitoring of the disease are promising, yet it is necessary to overcome limitations such as high production costs and long-term instability of the particles, as well as to examine the systemic response to nanoparticles and the adverse effects of their application.

KEY WORDS: nanotechnology, nanoparticle, oncology, personalized medicine, theranostics.

STRESZCZENIE

Onkologia stanowi dziedzinę medycyny, która mimo dynamicznego rozwoju wciąż nie jest w stanie zapewnić odpowiednio skutecznego leczenia choroby nowotworowej. W związku z corocznym wzrostem zachorowalności i umieralności na nowotwory, niezbędne jest ulepszenie zarówno diagnostyki, jak i metod terapeutycznych. Jednym z obiecujących obszarów nauki jest nanomedycyna. Celem pracy jest przedstawienie obecnych metod leczniczych i terapeutycznych opierających się na nanotechnologii.

METODY Przeprowadzono analizę dostępnych artykułów w bazie danych PubMed oraz materiałów udostępnionych przez National Cancer Institute. Wyszukiwanie obejmowało hasła „nanoparticle” i „cancer”. Dodatkowo, podczas wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych, przedział czasowy zawężono do ostatnich 5 lat.

WYNIKI W ciągu ostatnich 5 lat przeprowadzono badania nad zastosowaniem

nanocząsteczek w terapii raka piersi, raka tarczycy, raka trzustki, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka wątrobowokomórkowego, mięsaka tkanek miękkich, raka szyjki macicy, i raka nerkowokomórkowego oraz w diagnostyce przerzutów raka jelita grubego, raka tarczycy i raka żołądka. Wykorzystanie nanocząsteczek jako nośników chemioterapeutyku wykazuje porównywalną skuteczność w terapii nowotworów w porównaniu do klasycznego leczenia, ponadto niektóre badania donoszą o mniejszej częstości występowania działań niepożądanych. W badaniach nad zastosowaniem diagnostycznym nanocząsteczki wykorzystywano jako znaczniki, dzięki którym możliwa była dokładniejsza identyfikacja przerzutów oraz ich monitorowanie, a w następstwie resekcja większej ilości zmian nowotworowych podczas jednej operacji.

WNIOSKI Doniesienia na temat efektów wykorzystania nanotechnologii jako narzędzia umożliwiającego jednoczesne wykrywanie, leczenie i monitorowanie choroby są obiecujące, jednak konieczne jest pokonanie ograniczeń, takich jak wysoka cena produkcji i niestabilność cząsteczek stosowanych przez długi okres, czy poznanie dokładnego przebiegu odpowiedzi ustroju na nanocząsteczki i zbadanie działań niepożądanych wynikających z ich stosowania.

SŁOWA KLUCZOWE: nanotechnologia, nanocząsteczki, onkologia, leczenie spersonalizowane, teranostyka.

WSTĘP

STATYSTYKI NOWOTWORÓW

Nowotwory stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na całym świecie. W 2018 roku były powodem około 9,6 mln zgonów (WHO, 2018). Według Polskiego Towarzystwa Onkologicznego szacuje się, iż do 2025 zachorowalność na choroby onkologiczne wzrośnie o ponad 25% w porównaniu do roku 2011. Z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, iż staną się one główną przyczyną zgonów w Polsce (NAJWYŻSZA IZBA KONTROLI).

CZYM JEST NANOTECHNOLOGIA?

Nanotechnologia to jedna z najbardziej obiecujących technologii XXI wieku, która rozwinęła umiejętność obserwacji i kontroli pojedynczych atomów i molekuł (National Nanotechnology Initiative). National Nanotechnology Initiative (NNI) określa nanotechnologię jako „naukę, inżynierię i technologię prowadzoną w nanoskali (od 1 do 100 nm), w której unikalne zjawiska umożliwiają nowatorskie zastosowania w wielu dziedzinach, od chemii, fizyki i biologii po medycynę, inżynierię i elektronikę” (BAYDA I IN., 2019). Termin „nanomedycyna” został zdefiniowany w latach 90. przez amerykańskiego inżyniera Erica Drexlera i Roberta Freitasę jako

“złożona, multidyscyplinarna gałąź medycyny, w której nanotechnologie, biotechnologie molekularne i inne nanonauki są stosowane na każdym etapie zarządzania chorobami, od diagnozy po leczenie, prognozowanie i monitorowanie parametrów biologicznych i biomarkerów” (BRAGAZZI, 2019). Obecnie w medycynie nanotechnologia jest wykorzystywana w wielu dziedzinach, głównie w neurologii i w onkologii. Szeroko stosowane są nanocząsteczki organiczne, takie jak liposomy, micelle, cząsteczki polimeryczne i na bazie białek, oraz nieorganiczne, na przykład silikonowe, nanocząsteczki złota i tlenku żelaza (ANSELMO I IN., 2016).

ZASTOSOWANIE NANOTECHNOLOGII W ONKOLOGII

Zastosowanie nanotechnologii do diagnostyki i leczenia nowotworów jest w dużej mierze wciąż w fazie rozwoju, ale na rynku dostępnych jest już kilka leków na bazie nanonośników, a kolejne znajdują się na etapie badań klinicznych (NATIONAL CANCER INSTITUTE). Do roku 2019 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejska Agencja Leków (EMA) zatwierdziły ok. 10 preparatów nanocząsteczkowych mających zastosowanie w onkologii. Pierwszą zatwierdzoną przez FDA w 1995 r. nanocząsteczką przeciwnowotworową był

Doxil, czyli liposomalna doksorubicyna funkcjonalizowana glikolem polietylenowym (PEG), a wśród wskazań znalazły się nowotwory lite, m.in. rak jajnika, piersi i prostaty, mięsak Kaposiego oraz chłoniaki, białaczki i szpiczak mnogi. Wkrótce potem także inne preparaty liposomowe, takie jak daunorubicyna liposomalna (DaunoXome), cytarabina liposomalna (DepoCyt), winkrystyna liposomalna (Marqibo) oraz liposomalny irynotekan (Onivyde), zostały zatwierdzone przez FDA, a z nie-PEG-yłowanych, liposomalna doksorubicyna (Myocet) i liposomowy mifamurtyd (MEPACT) zatwierdzone zostały przez EMA. Pierwszym nieliposomalnym systemem nanocząsteczkowym, zatwierdzonym do leczenia raka piersi, trzustki, wątroby, prostaty, pęcherza, niedrobnokomórkowego raka płuc i czerniaka, był Abraxane - nanocząsteczka paclitakselu związana z albuminą. Wśród wskazań dla obecnie dopuszczonych do użytku przeciwnowotworowych nanoterapeutyków znajdują się głównie: rak piersi, jajnika, płuca, prostaty, trzustki, mięsaki oraz chłoniaki i białaczki (ANSELMO I IN., 2016; 2019).

NANOMEDYCYNA W POLSCE

Spośród zatwierdzonych preparatów, w Polsce w obrocie znajduje się tylko kilka, w tym: Abraxane, DepoCyte, Mepact, Myocet, Oncaspar, Onivyde i Vyxeos (Medycyna Praktyczna). Na uwagę zasługuje także dostępna w Polsce, innowacyjna terapia NanoTherm, wykorzystująca połączenie ablacji termicznej z nanotechnologią materiałową (MEDICUS 5, 2019). Polega ona na wprowadzeniu bezpośrednio do guza lub do ściany jamy powstałej po resekcji guza ferrofluidu zawierającego magnetyczne nanocząsteczki tlenku żelaza o rozmiarze około 15 nanometrów. Cząsteczki te są następnie poddawane działaniu zmiennego pola magnetycznego. Szybkozmiennne pole magnetyczne powoduje wzrost temperatury nanocząsteczek do poziomu powodującego niszczenie komórek nowotworowych. W zależności od temperatury terapeutycznej osiągniętej w guzie i czasu trwania procedury leczenia, komórki te zostają nieodwracalnie zniszczone lub osłabione stając się bardziej wrażliwymi na uzupełniającą radioterapię lub chemioterapię. Metoda może być stosowana do leczenia rozmaitych typów now-

otworów złośliwych, guzów mózgu, w tym glejaka wielopostaciowego, raka trzustki, raka piersi, prostaty oraz przełyku. Od 2011 roku firma, która opatentowała terapię NanoTherm posiada europejski certyfikat CE i tym samym oficjalne zatwierdzenie w leczeniu guzów mózgu w Niemczech i we wszystkich krajach członkowskich Unii Europejskiej. Jediną placówką w Polsce, w której możliwe jest leczenie metodą NanoTherm jest ośrodek terapii nowotworów mózgu NanoTherm w Szpitalu Klinicznym Nr 4 w Lublinie, który rozpoczął działalność w 2019 roku. Obecnie w placówce prowadzone jest badanie kliniczne z udziałem 20 pacjentów, u których doszło do wznowy glejaka po wcześniejszym usunięciu guza. Lubelscy lekarze zapowiadają, że jeśli prowadzone badania kliniczne dowiodą skuteczności NanoTherm, to wystąpią do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji o jej dopuszczenie jako leczenia finansowanego ze środków publicznych (Onkonet.pl, Magforce AG The Nanomedicine Company).

ZALETY I WADY NANOTECHNOLOGII W MEDYCYNIE

Nanotechnologię w onkologii stosuje się ze względu na jej szczególne właściwości w diagnozowaniu, obrazowaniu i dostarczaniu leku (SHI I IN., 2017). Właściwości nanocząsteczek pozwalające na ich wieloaspektowe wykorzystanie wpisują nanotechnologię w definicję teranostyki, czyli połączenia terapii i diagnostyki w jedną formułę. Dzięki temu możliwe jest jednoczesne wykrywanie choroby, dostarczanie leku oraz monitorowanie odpowiedzi na terapię i przebiegu choroby, co pozwala na zwiększenie efektywności leczenia, modulowanie dawek leku i poprawę farmakokinetyki (WANG D I IN., 2018). Nanocząsteczki mogą być podawane różnymi drogami - doustnie, donosowo, do oczu lub pozajelitowo (AWASTHI I IN., 2018). Prezentują one szerokie spektrum działania jako cząsteczki diagnostyczne, terapeutyczne lub nośniki leków, albo spełniające wszystkie te funkcje jednocześnie (NATIONAL CANCER INSTITUTE). Gromadzą się w guzie dzięki efektowi EPR (enhanced permeability and retention, efekt zwiększonej przepuszczalności i retencji), wynikającemu ze zwiększenia porów naczyń guzów litych, ich

nieszczelności i zmniejszonego klirensu limfaticznego oraz małego rozmiaru nanocząsteczek. Jako nośniki leków, nanocząsteczki zwiększają efekt działania poprzez wydłużenie czasu gromadzenia leku w guzie i zmniejszenie jego toksyczności, a także modulują właściwości leku (np. stabilność, rozpuszczalność, biologiczny czas półtrwania), umożliwiając kontrolowane, opóźnione lub stymulowane uwalnianie oraz zmniejszając lekooporność. Istnieje również możliwość wizualizacji miejsc wiązania leków oraz uzyskiwanie w czasie rzeczywistym informacji zwrotnej odnośnie działania leku poprzez łączenie leku z cząsteczką wizualizującą (SHI I IN., 2017). Poprzez opracowanie takich sfunkcjonalizowanych molekuł do terapii celowanej, zastosowanie nanocząsteczek może przyczynić się do zminimalizowania toksyczności ogólnoustrojowej chemioterapii. Ponadto nanocząsteczki mają zdolność ominięcia mechanizmu wypływu leku z komórek, dzięki czemu stanowią alternatywną strategię przełamania oporności wielolekowej (AWASTHI I IN., 2018). Dzięki zdolności pewnych grup nanocząsteczek do przenikania przez różne bariery tkankowe, w tym również barierę krew-mózg i ich pasywnego gromadzenia się w guzie, zyskują dostęp do bardzo wielu obszarów ciała, w tym także do Centralnego Układu Nerwowego (CUN), a ich rozmiar pozwala na łatwe wnikanie do komórki i interakcję z biomolekułami komórkowymi, takimi jak DNA, siRNA i mRNA. Daje to podstawy do wykorzystania ich w terapii genowej. Ponadto nanotechnologia daje możliwość monitorowania i manipulowania w czasie rzeczywistym środowiskiem rozwijającego się nowotworu, co przekłada się na szybkie i dokładne wykrywanie molekuł i zmian związanych z kancerogenezą, nawet jeśli znajdują się w małym odsetku komórek (National Cancer Institute). Rozważa się także potencjał nanocząsteczek w tworzeniu syntetycznych szczepionek. Niestety, nanocząsteczki znajdujące się w obiegu przez dłuższy czas stają się niestabilne, co nie tylko zmniejsza efektywność ich działania, ale może także negatywnie rzutować na związane z nimi leki. Pewną trudność stanowi również etap produkcji nanoterapeutyków, wymagający precyzyjnej kontroli wielkości i funkcjonalności cząsteczek, dużego nakładu środków i wyko-

rzystania nowoczesnych technologii. Wysokie koszty produkcji, trudności w kontroli struktury molekularnej i przetwarzania nanocząsteczek przyczyniają się do ograniczonej dostępności nanotechnologii. W 2009 r. koszt 1 dawki czystej doksorubicyny wynosił 62-162 USD w porównaniu z 5594 USD w przypadku Doxil, czyli preparatu zawierającego nanocząsteczki doksorubicyny, a koszt 1 dawki paclitakselu - 90-454 USD w porównaniu do 5054 USD za Abraxane, czyli paclitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą (Goldberg I IN., 2013). W 2020 r. cena 1 dawki Abraxane w Polsce wynosi 977 zł, a lek finansowany jest w ramach NFZ u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki (Onkologia Online). Jak dotąd nie udało się także zbadać dokładnego przebiegu odpowiedzi ustroju na nanocząsteczki: niektóre z nich mogą wywoływać działania niepożądane, takie jak immunogenność, kumulację postterapeutyczną czy cytotoksyczność wobec zdrowych komórek, szczególnie skóry i płuc (AWASTHI I IN., 2018). Korelacjamiędzywłaściwościami nanocząsteczki, a cytotoksycznością pozostaje niewyjaśniona, ale podejrzewa się, że zależy ona od parametrów takich jak: rozmiar, kształt, ładunek powierzchniowy, częstotliwość i czas narażenia, stabilność, rozpuszczalność i dokładny skład (SAIFI I IN., 2018). Mały rozmiar i gromadzenie się w tkankach powoduje reakcje zapalne, oksydacyjne i cytotoksyczne (AWASTHI I IN., 2016). Najbardziej toksyczne wydają się nanocząsteczki srebra, przy czym nanocząsteczki glinu, tlenku żelaza i tlenku manganu wykazały najmniejszą toksyczność (HUSSAIN I IN., 2005). Inne badanie wykazało znaczną pneumotoksyczność nanorurek węgla w porównaniu do cząsteczek żelaza karboonylkowego u mysz (LAM I IN., 2004). Istnieją jednak doniesienia, że redukcji niepożądanego cytotoxycznosci może sprzyjać modyfikacja powierzchni cząsteczek, między innymi z wykorzystaniem N-acetylocysteiny (AWATASHI I IN., 2016).

TERAPEUTYCZNE ZASTOSOWANIE NANOTECHNOLOGII

Nanotechnologia pozwala na ulepszenie obecnie dostępnych metod zwalczania nowotworów - między innymi umożliwia dostarcza-

nie chemioterapeutyku bezpośrednio do nowotworu, wspomaga chirurgiczną resekcję guzów i wzmacnia skuteczność radioterapii. W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudziło również łączenie nanotechnologii z immunoterapią oraz terapią genową (NATIONAL CANCER INSTITUTE).

W ciągu ostatnich 5 lat przeprowadzono szereg badań oceniających działanie nanocząsteczek w połączeniu z tradycyjnymi metodami leczenia nowotworów. Najwięcej badań odnosiło się do terapii raka piersi i raka tarczycy. Pozostałe badania dotyczyły raka trzustki, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka żołądka, raka szyjki macicy, mięsaka tkanek miękkich oraz raka wątrobowokomórkowego i nerkowokomórkowego.

RAK PIERSI

Badania dotyczące raka piersi oceniały wykorzystanie nab-paclitaxelu, nanocząsteczki połączonej z paclitaxelem, lekiem przeciwnowotworowym. KUWAYAMA I IN., przeprowadzili badanie, w którym wzięło udział 152 chorych z rakiem piersi w stadiach I-III z negatywnym HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu). Uczestniczki badania zostały przydzielone do dwóch grup - badawczej, przyjmującej nab-paclitaxel ($n=75$) w dawce 100 mg/m^2 dziennie oraz kontrolnej, przyjmującej lek przeciwnowotworowy niezwiązany z nanocząsteczką, docetaxel ($n=77$) w dawce 75 mg/m^2 . Dodatkowo obie grupy równolegle przyjmowały klasyczne leki przeciwnowotworowe - 5-fluorouracyl, epirubicynę i cyklofosfamid. Nab-paclitaxel wykazał porównywalną skuteczność leczenia wyrażoną odsetkiem CR (Complete Response, odpowiedź całkowita) wobec grupy kontrolnej, odpowiednio 17% i 12%. Obie grupy wykazały podobny odsetek działań niepożądanych, wśród których najczęstszym była neutropenia (odpowiednio 36% i 40%) (KUWAYAMA I IN., 2018).

Podobny wynik otrzymano w badaniu GIANNI I IN., które obejmowało 695 pacjentów przyjmujących nab-paclitaxel ($n=346$, dawka= 125 mg/m^2) lub paclitaxel ($n=349$, dawka= 90 mg/m^2). Zaobserwowano wyższy odsetek CR w grupie badawczej (odpowiednio 22,5%

oraz 18,6%), jednak nie było to istotne statystycznie ($p=0.19$). Grupa przyjmująca nab-paclitaxel wykazała również częstszy odsetek działań niepożądanych (odpowiednio 16% i 11,3%), w tym neuropatii obwodowej (1,8% i 4,5%) (GIANNI I IN., 2018). Z kolei w innym badaniu, w którym wzięło udział 1206 pacjentów, zaobserwowano znaczne różnice w CR między grupą przyjmującą nab-paclitaxel ($n=606$, dawka= 150 mg/m^2 , następnie 125 mg/m^2) a przyjmującą paclitaxel ($n=600$, dawka= 80 mg/m^2), które wynosiły odpowiednio 38,4% i 29% (UNTCH I IN., 2019).

FUJIWARA I IN., również porównywali działanie paclitaxelu związanego z nanocząsteczką i samego paclitaxelu, ewaluując wyniki 422 pacjentów przydzielonych do każdej z grup w stosunku 1:1. Wyniki w obu grupach były porównywalne i odnosiły się do czasu bez progresji choroby (Progression-Free Survival, PFS), czasu ogólnego przeżycia (Overall Survival, OS) i ogólnej odpowiedzi na leczenie (Overall Response, OR); wynosiły 8,4 i 8,5 miesiąca, 31,2 i 36,2 miesiąca oraz 31,5% i 39% odpowiednio dla grupy przyjmującej lek z nanocząsteczką i sam paclitaxel. W porównaniu do poprzednich badań częstość występowania ciężkiej neuropatii obwodowej była znacznie mniejsza w grupie badawczej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 1,4% i 7,5%) (FUJIWARA I IN., 2019). Zbliżone wyniki otrzymano w badaniu TAMURA I IN., otrzymując odpowiednio PFS równe 11,2 i 9,8 miesiąca, OS 34 i 42,4 miesiąca i OR 56,1% i 52,5% odpowiednio dla grupy przyjmującej nab-paclitaxel ($n=100$, dawka= 150 mg/m^2) i docetaxel ($n=100$, dawka= 75 mg/m^2). Również w tym badaniu w grupie badawczej o wiele rzadziej obserwowano wystąpienie neuropatii obwodowej (35%) niż w grupie kontrolnej (89%) (TAMURA I IN., 2017).

Przeprowadzono także porównanie działania nab-paclitaxelu połączonego z lekiem biologicznym, atezolizumabem ($n=451$) z samym nab-paclitaxelem ($n=451$). Atezolizumab podawany był w dawce 840 mg, natomiast nab-paclitaxel w dawce 100 mg/m^2 . Zaobserwowano dłuższy PFS w grupie przyjmującej preparat łączony z atezolizumabem (7,2 miesiąca versus 5,5 miesiąca) i dłuższy OS (21 miesięcy versus 17,6 miesiąca)

w porównaniu do grupy przyjmującej sam nab-paclitaxel. Działania niepożądane występowały częściej w grupie przyjmującej preparat łączony (15,9% versus 8,2%) (SCHMID I IN., 2018).

RAK TARCZYCY

Drugim pod względem liczby przeprowadzonych badań nad nanocząsteczkami był rak tarczycy. W czterech badaniach wykorzystywano zawiesinę nanocząsteczek węgla, którą podczas operacji wstrzykiwano do tarczycy pacjentom z grupy badanej. Roztwór wybiórczo zabarwił tkankę nowotworową na czarno, dzięki czemu możliwe było łatwe rozróżnianie tkanki nowotworu od tarczycy i przytarczyc. W badaniu WANG I IN., 55 pacjentów z rakiem tarczycy, zakwalifikowanych do operacji tyroidektomii, przydzielono do dwóch grup. Pierwszej grupie (n=28) wstrzyknięto zawiesinę z nanocząsteczkami węgla, w drugiej grupie zaś pominięto ten zabieg (n=27). W grupie badawczej wykryto znacznie więcej węzłów chłonnych niż w grupie kontrolnej, ich liczba wynosiła odpowiednio 193 i 123. U 5 pacjentów z grupy kontrolnej doszło do przypadkowej paratyroidektomii, w grupie badawczej nie było takiej sytuacji. Po operacji zaobserwowano, że poziom wapnia u pacjentów z grupy badawczej jest wyższy niż w grupie kontrolnej, a poziom parathormonu w krótszym okresie wrócił do prawidłowych wartości (WANG I IN., 2015). Podobne wyniki uzyskano w badaniu na 64 pacjentach. Wśród czarno zabarwionej tkanki grupy badawczej wykryto 235 zabarwionych węzłów chłonnych oraz żadnej przytarczycy, zaś w grupie kontrolnej wykryto 164 węzły chłonne i 9 przytarczyc. W grupie badawczej u 1 pacjenta zaobserwowano tymczasową hipokalcemię oraz u 1 pacjenta tymczasową niedoczynność przytarczycy, zaś w grupie kontrolnej odpowiednio 10 pacjentów i 9 pacjentów (WANG I IN., 2020).

Badanie LONG I IN., potwierdziło ochronną funkcję używanych podczas operacji nanocząsteczek węgla wobec przytarczyc. W grupie badawczej (n=149) znacznie rzadziej dochodziło do pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc niż w grupie kontrolnej (n=54) i dotyczyło odpowiednio 6 pacjentów z pierwszej grupy (14,3%) i 18 z drugiej (39,13%). Zaobserwowano także krótszy czas wyrównania pracy

przytarczyc w grupie badawczej w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 22,3 dni i 57 dni) (LONG I IN., 2017). Przeciwnie wyniki uzyskano w badaniu LIU I IN., w którym różnice w poziomie parathormonu między grupą badawczą (n=78) a grupą kontrolną (n=78) były nieistotne statystycznie. Ponadto użycie nanocząsteczek węgla znacznie wydłużyło czas operacji, zarówno klasycznej jak i endoskopowej tyroidektomii, w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 210 minut versus 164 minuty oraz 193 minut versus 127 minut) (LIU I IN., 2016).

RAK TRZUSTKI

Badania nad rakiem trzustki oceniały skuteczność leczenia z użyciem irynotekanu liposomowego (nal-IRI) w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FLU) i kwasem folinowym (LV) oraz terapii nab-paclitaxelem w połączeniu z gemcytabiną. W badaniu PELZER I IN., nal-IRI+5-FLU/LV (n=117) wykazał dłuższy czas bez objawów choroby i działań niepożądanych (Time Without Symptoms of disease and Toxicity, TWIST) niż stosowane samego 5-FLU/LV (n=119), który wynosił odpowiednio 3,4 i 2,4 miesiąca (PELZER I IN., 2017). Glassman i in. przeprowadzili badanie porównujące skuteczność stosowania nal-IRI+5-FLU/LV u pacjentów wcześniej przyjmujących irinotecan oraz u pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na irinotecan. Pacjenci bez wcześniejszej ekspozycji na leczenie demonstrowali dłuższe PFS (4,6 miesiąca) i OS (7,7 miesiąca) niż stosujący wcześniej irinotecan z progresją choroby (odpowiednio 2,2 i 3,9 miesiąca), ale krótsze w porównaniu do pacjentów wcześniej leczonych bez progresji (odpowiednio 5,7 i 9,0 miesiąca) (GLASSMAN I IN., 2018). Przeprowadzono również badanie oceniające bezpieczeństwo stosowania terapii nab-paclitaxelem w dawkach 100 i 125 mg/m² w połączeniu z gemcytabiną. Obie dawki były dobrze tolerowane (MACARULLA I IN., 2019).

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA (NSCLC)

Zastosowanie nab-paclitaxelu badano również pod kątem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC). W terapii NSCLC lek w

dawce 100 mg/m² połączone z nanocząsteczką zademonstrował długi PFS i medianę OS, które wynosiły odpowiednio 4,2 miesiące oraz 17 miesięcy (n=80). Wyniki te porównano z wynikami grupy pacjentów przyjmujących dodatkowo doustnie 5-azacytydynę (n=81), lek przeciwnowotworowy, w dawce 200 mg/m², jednak to połączenie nie było bardziej skuteczne niż podawanie samego nab-paclitaxelu (odpowiednio 3,2 miesiąca i 8,1 miesiąca) (MORGENSZTERN I IN., 2018).

RAK ŻOŁĄDKA

Przeprowadzono badanie angażujące pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka. Uczestników przydzielono do trzech grup - przyjmującej paclitaxel co 3 tygodnie (n=247), co tydzień (n=246) lub przyjmującej niezwiązany z nanocząsteczką paclitaxel (n=248) co tydzień. Otrzymano porównywalne wyniki w każdej grupie, natomiast najbardziej efektywne okazało się cotygodniowe stosowanie nab-paclitaxelu (11,1 miesiąca). Najwięcej ciężkich działań niepożądanych wykazała grupa stosująca nab-paclitaxel co trzy tygodnie (65%), mniej grupa stosująca nab-paclitaxel co tydzień (41%), najbezpieczniejsza okazała się cotygodniowa terapia paclitaxelem (29%). Autorzy pracy zasugerowali, iż mimo częściej występujących działań niepożądanych, zbliżona skuteczność cotygodniowej terapii nab-paclitaxelem do paclitaxelu pozwala na stosowanie leku z nanocząsteczką jako leczenie drugiego rzutu (SHINTARA I IN., 2017).

RAK SZYJKI MACICY

Nab-paclitaxel został badany także pod kątem zastosowania w terapii zaawansowanego raka szyjki macicy. W badaniu wzięło udział 27 pacjentek z nowotworem w IV stopniu zaawansowania według klasyfikacji FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) lub nawracającym i przerzutującym. Pacjentki przyjmowały nab-paclitaxel w dawce 175 mg/m² w połączeniu z nedaplatyną w dawce 80 mg/m² i 26 z nich ukończyło badanie. Odsetek ORR (Objective Response Rate) wyniósł 50%, OS był równy 16,6 miesiąca, a PFS 9,1 miesiąca.

Ciężka neutropenia występowała u co trzeciej pacjentki. (LI I IN., 2017).

MIĘSAK TKANEK MIĘKKICH

BONVALOT I IN., badali skuteczność stosowania tlenku hafnu, nanocząsteczki zawartej w preparacie NBTXR3, w połączeniu z radioterapią (n=87) w porównaniu do samej radioterapii (n=89) w leczeniu miejscowo zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich. PCR (Pathological Complete Response) wystąpiło u 14 pacjentów z grupy pierwszej i 7 z grupy drugiej. Obie terapie były dobrze tolerowane, ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 39% pacjentów z grupy przyjmującej NBTXR3 i u 30% pacjentów z grupy leczonych samą radioterapią (BONVALOT I IN., 2019).

RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

MERLE I IN., przeprowadzili badanie na 398 pacjentach z rakiem wątrobowokomórkowym, przydzielając ich do trzech grup - przyjmującej związaną z nanocząsteczkami doxorubicynę w dawce 30 mg/m² (n=133), 20 mg/m² (n=130) i grupy kontrolnej, przyjmującej standardowe leczenie (n=134). OS było podobne w obu grupach - średni wynik z obu grup badawczych wyniósł 9,1 miesiąca, zaś w grupie kontrolnej 9 miesięcy. Zbliżone wyniki otrzymano również porównując występowanie ciężkich działań niepożądanych - w grupach badawczych dotyczyły 31% pacjentów, a w grupie kontrolnej 36% (MERLE I IN., 2019).

RAK NERKOWOKOMÓRKOWY

W badaniu VOSS I IN., porównano działanie nanocząsteczki CRLX101 ze standardowym leczeniem raka nerkowokomórkowego. Pięćdziesięciu pacjentów zostało przydzielonych do grupy badawczej i przyjmowało CRLX101 z bewacyzumabem, z kolei grupę kontrolną stanowiły 52 osoby przyjmujące standardowe leczenie. Obie grupy demonstrowały podobne wyniki wyrażone w PFS (odpowiednio 3,7 i 3,9 miesiąca). Liczba pacjentów odpowiadających na leczenie była większa w grupie kontrolnej, w której 2 osoby osiągnęły całkowitą odpowiedź (Complete Response, CR) i 4 osoby częściową odpowiedź (Partial Response, PR). W grupie

badawczej żadna osoba nie osiągnęła CR i 2 osoby osiągnęły PR. Wyniki sugerują, że terapia z zastosowaniem nanocząsteczek CRLX101 nie przynosi efektów w przypadku raka nerkowo-komórkowego (VOSS I IN., 2017).

DIAGNOSTYCZNE ZASTOSOWANIE NANOTECHNOLOGII

Prace nad wykorzystaniem nanotechnologii w diagnostyce nowotworów są obiecujące. Niektóre cząsteczki zostały już zatwierdzone przez FDA jako nowoczesny kontrast, na przykład w MRI (NI I IN., 2017), CT (CRUJE I IN., 2018), USG (XIE I IN., 2018) i PET (POLYAK I ROSS, 2018). Zastosowanie takiego kontrastu znacznie poprawia wykrywanie zmian. Zawdzięcza się to zdolności nanocząsteczek do transportowania jednocześnie biomolekuł specyficznie wiążących się z komórkami nowotworowymi oraz tradycyjnych środków kontrastowych. Ponadto, niektóre cząsteczki same w sobie są środkami kontrastowymi i zapewniają znacznie wzmocniony sygnał (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2017). Przełomowe okazało się badanie przeprowadzone w 2012 roku, wykorzystujące potrójną metodę obrazowania, składającą się z techniki rezonansu magnetycznego, obrazowania fotoakustycznego i powierzchniowo wzmocnionej spektroskopii Ramana wzmocnionej z użyciem nanocząsteczek w celu detekcji i określenia granic guza mózgu myszy. Metoda zademonstrowała wysoką czułość, doskonałą wykrywalność, wyższą rozdzielczość przestrzenną nawet w głęboko położonych tkankach oraz umożliwiła określenie granic guza zarówno przed operacją jak też śródoperacyjnie (KIRCHER I IN., 2012). Nanocząsteczki mogą być wykorzystywane między innymi jako niezwykle czułe i specyficzne detektory biomarkerów takich jak białka, DNA czy komórki nowotworowe we krwi (KEY I PARK, 2017). Trwają badania nad zastosowaniem nanocząsteczek w badaniach *in vitro*, między innymi w metodach optycznej, elektrochemicznej i immunochromatograficznej detekcji (PERFEZOU, 2012). Postępy w rozwoju technologii mikroprzepływowych otworzyły możliwość integracji i przetwarzania próbek z biocujnikami, a w następstwie stworzenie urządzeń bezpośrednio monitorujących i dostarczających pełne dane z

jednej próbki krwi, co pozwala na bieżące modyfikowanie i uzyskanie lepszych efektów leczenia (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2017).

Badania kliniczne z ostatnich 5 lat opisywały wykorzystanie nanocząsteczek węgla w diagnostyce przerzutów takich nowotworów jak rak jelita grubego, rak tarczycy i rak żołądka. Wprowadzona zawiesina nanocząsteczek barwiła tkankę nowotworową na czarno, ułatwiając jej zlokalizowanie poza guzem pierwotnym. W badaniach obserwowano dokładniejszą ocenę zajętych węzłów chłonnych oraz większą ilość ich resekcji podczas operacji (SUN I ZHANG, 2018; WANG I IN., 2020; ZHANG I IN., 2019; YU I IN., 2016; XU I GU, 2017; LI I IN., 2016). Ponadto, w przypadku raka jelita grubego dzięki wykorzystaniu nanocząsteczek węgla uzyskano krótszy czas detekcji tkanki nowotworowej w kolonoskopii (WANG I IN., 2016; WANG I IN., 2020).

WNIOSKI

Doniesienia na temat efektów wykorzystania nanotechnologii jako narzędzia umożliwiającego jednoczesne wykrywanie, leczenie i monitorowanie choroby są obiecujące. Ostatnie badania ujawniły, że stosowanie terapii bazujących na nanocząsteczkach jest równie skuteczne, co klasyczne metody leczenia i może być wykorzystywane jako alternatywna metoda. Konieczne jest pokonanie ograniczeń, takich jak wysoka cena produkcji i niestabilność cząsteczek stosowanych przez długi okres. Niezbędne jest również poznanie dokładnego przebiegu odpowiedzi ustroju na nanocząsteczki i zbadanie działań niepożądanych wynikających z ich stosowania.

LITERATURA

- Anselmo A.C., Mitragotri S. 2016. Nanoparticles in the clinic. *Bioeng Transl Med.* 1(1), 10-29.
- Anselmo A.C., Mitragotri S. 2019. Nanoparticles in the clinic: An update. *Bioeng Transl Med.* 4(3), e10143.
- Awasthi R., Roseblade A., Hansbro P.M. I IN. 2018. Nanoparticles in Cancer Treatment: Opportunities and Obstacles. *Curr Drug Targets.* 19(14),1696-

Bayda S., Adeel M., Tuccinardi T., Cordani M., Rizzolio F. 2019. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules* 25(1), 112.

Awasthi R., Pant I., Kulkarni G.T., I IN. 2016. Opportunities and challenges in nano-structure mediated drug delivery: Where do we stand?. *Current Nanomedicines*. 6(2), 78 - 104.

Bragazzi N.L. 2019. Nanomedicine: Insights from a Bibliometrics-Based Analysis of Emerging Publishing and Research Trends. *Medicina (Kaunas)*. 55(12), 785.

Bonvalot S., Rutkowski P.L., Thariat J. I IN. 2019. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 20(8), 1148-1159.

Cancer in Poland in 2017. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku.

online: <http://onkologia.org.pl/publikacje/dostęp:27.09.2020>.

CANCER TOMORROW

online: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/homedostęp:27.09.2020>.

Cruje C., Dunmore-Buyze J., MacDonald JP. I IN. 2018. Polymer Assembly Encapsulation of Lanthanide Nanoparticles as Contrast Agents for In Vivo Micro-CT. *Biomacromolecules*. 12;19(3), 896-905.

Dostępność i efekty leczenia nowotworów.

online:<https://www.nik.gov.pl/plik/id,16371,vp,18897.pdf>, dostęp: 27.09.2020.

Fujiwara Y., Mukai H., Saeki T. I IN. 2019. A multinational, randomised, open-label, parallel, phase III non-inferiority study comparing NK105 and paclitaxel in metastatic or recurrent breast cancer patients. *Br J Cancer*. 120(5), 475-480.

Gianni L., Mansutti M., Anton A. I IN. 2018. Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA*.

Oncol. 14(3), 302-308.

Glassman D.C., Palmaira R.L., Covington C.M. I IN. 2018. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil for the treatment of advanced pancreatic cancer, a single institution experience. *BMC Cancer*. 27;18(1), 693.

Goldberg M.S., Hook S.S., Wang A.Z. I IN. 2013. Biotargeted nanomedicines for cancer: six tenets before you begin. *Nanomedicine (Lond)*. 8(2), 299-308.

Hussain S.M., Hess K.L., Gearhart J.M. I IN. 2005. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicol In Vitro*. 19(7), 975-983.

Key J., Park K. 2017. Multicomponent, Tumor-Homing Chitosan Nanoparticles for Cancer Imaging and Therapy. *Int J Mol Sci*. 8;18(3),594.

Indeks Leków MP.

online: <https://indeks.mp.pl/>

Kircher M.F., de la Zerda A., Jakerst J.V. I IN. 2012. A brain tumor molecular imaging strategy using a new triple-modality MRI-photoacoustic-Raman nanoparticle. *Nat Med*. 18(5), 829-834.

Kuwayama T., Nakamura S., Hayashi N. I IN. 2018. Randomized Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Therapy Comparing Weekly Nab-paclitaxel Followed by FEC With Docetaxel Followed by FEC in HER2- Early-stage Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 18(6), 474-480.

Lam C.W., James J.T., McCluskey R. I IN. 2004. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol Sci*. 77(1), 126-34.

Liu X., Chang S., Jiang X. 2016. Identifying Parathyroid Glands With Carbon Nanoparticle Suspension Does Not Help Protect Parathyroid Function in Thyroid Surgery: A Prospective, Randomized Control Clinical Study. *Surg Innov*. 23(4), 381-9.

Li Y., Zeng J., Huang M. I IN. 2017. A phase 2 study of nanoparticle albumin-bound paclitaxel plus nedaplatin for patients with advanced, recurrent, or metastatic cervical carcinoma. *Cancer*. 1;123(3), 420-425.

Li Z., Ao S., Bu Z. I IN. 2016. Clinical study of harvesting lymph nodes with carbon nanoparticles in advanced gastric cancer: a prospective randomized trial. *World J Surg Oncol*. 24, 14, 88.

- Magforce AG The Nanomedicine Company. Informacja dla pacjentów.
online: <https://www.magforce.com/pl/home/informacja-dla-pacjentow/> dostęp 25.09.2020.
- Macarulla T., Pazo-Cid R., Guillén-Ponce C. 2019. Phase I/II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in Combination With Gemcitabine in Patients With Pancreatic Cancer and an ECOG Performance Status of 2. *J Clin Oncol.* 20;37(3), 230-238.
- Merle Blanc J.F., Phelip J.M. I IN. 2019. Doxorubicin-loaded nanoparticles for patients with advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib treatment failure (RELIVE): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 4(6), 454-465.
- Morgensztern D., Cobo M., Ponce Aix S. I IN. 2018. Investigators. ABOUND.2L+: A randomized phase 2 study of nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without CC-486 as second-line treatment for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer.* 15;124(24), 4667-4675.
- National Nanotechnology Initiative. What is nanotechnology?
online: <https://www.nano.gov/nanotech-101/what/definitiondostep> 25.09.2020.
- National Cancer Institute. Current nanotechnology treatments.
online: <https://www.cancer.gov/nano/cancer-nanotechnology/current-treatmentsdostep> 25.09.2020.
- Ni D., Bu W., Ehlerding EB. I IN. 2017. Engineering of inorganic nanoparticles as magnetic resonance imaging contrast agents. *Chem Soc Rev.* 46(23), 7438-7468.
- Onkologia Online.
online: <http://www.onkologia-online.pl/medicine/show/576,abraxanedostep> 25.09.2020.
- NanoTherm - obiecująca metoda leczenia glejaka mózgu oraz nowotworów złośliwych o innym umiejscowieniu.
online: https://www.onkonet.pl/n_n_terapia_nano-therm.php, dostęp 25.09.2020.
- NanoTherm - niech pokona glejaka. *Medicus* 2019. 5, 19.
- Pelzer U., Blanc JF., Melisi D. I IN. 2019. Quality-adjusted survival with combination nal-IRI+5-FU/LV vs 5-FU/LV alone in metastatic pancreatic cancer patients previously treated with gemcitabine-based therapy: a Q-TWiST analysis. *Br J Cancer.* 9;116(10), 1247-1253.
- Perfézou M., Turner A., Merkoçi A. 2012. Cancer detection using nanoparticle-based sensors. *Chem Soc Rev.* 7;41(7), 2606-22.
- Polyak A., Ross TL. 2018. Nanoparticles for SPECT and PET Imaging: Towards Personalized Medicine and Theranostics. *Curr Med Chem.* 25(34), 4328-4353.
- Precision Medicine in Cancer Treatment was originally published by the National Cancer Institute.
online: <https://www.cancer.gov/nano/cancer-nanotechnology/detection-diagnosisdostep> 25.09.2020.
- Saifi M.A., Khan W., Godugu C. 2018. Cytotoxicity of Nanomaterials: Using Nanotoxicology to Address the Safety Concerns of Nanoparticles. *Pharm Nanotechnol.* 6(1), 3-16.
- Schmid P., Adams S., Rugo H.S. 2018. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 29;379(22), 2108-2121.
- Shi J., Kantoff P.W., Wooster R. I IN. 2017. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer.* 17(1), 20-37.
- Shitara K., Takashima A., Fujitani K. I IN. 2017. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (AB-SOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2(4), 277-287.
- Sun J., Zhang J. 2018. Assessment of lymph node metastasis in elderly patients with colorectal cancer by sentinel lymph node identification using carbon nanoparticles. *J BUON.* 23(1),68-72.
- Tamura K., Inoue K., Masuda N. 2017. Randomized phase II study of nab-paclitaxel as first-line chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Sci.*108(5), 987-994.
- Untch M., Jackisch C., Schneeweiss A. I IN. 2019.

NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol.* 1;37(25), 2226-2234.

WHO. Cancer 2018.

online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancerfbclid=IwAR04ZPTAgraDZUtb6OLG8s4FfpeVVzGH_ZyMQVEUabGjC5eiVKA1QJ8RtK0dostę 13.12.2020.

Wang B., Qiu N.C., Zhang W. I IN. 2015. The role of carbon nanoparticles in identifying lymph nodes and preserving parathyroid in total endoscopic surgery of thyroid carcinoma. *Surg Endosc.* 29(10), 2914-20.

Wang D., Lee M.M.S., Xu W. I IN. 2018. Theranostics based on AIEgens. *Theranostics.* 8(18), 4925-4956.

Wang R., Mo S., Liu Q. I IN. 2020. The safety and effectiveness of carbon nanoparticles suspension in tracking lymph node metastases of colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol.* 5;50(5), 535-542.

Wang R., Wang Y., Li D. I IN. 2016. Wang W. Application of carbon nanoparticles to mark locations for re-inspection after colonic polypectomy. *Surg Endosc.* 30(4), 1530-3.

Wang R., Zhan H.L., Li D.Z. I IN. 2020. [Application of endoscopic tattooing with carbon nanoparticles in the treatment for advanced colorectal cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 25;23(1), 56-64.

Voss M.H., Hussain A., Vogelzang N. I IN. 2017. A randomized phase II trial of CRLX101 in combination with bevacizumab versus standard of care in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* Nov 1;28(11), 2754-2760.

Xu X.F., Gu J. 2017. The application of carbon nanoparticles in the lymph node biopsy of cN0 papillary thyroid carcinoma: A randomized controlled clinical trial. *Asian J Surg.* 40(5), 345-349.

Xie Y., Wang J., Wang Z. I IN. 2018. Perfluoro carbon-loaded polydopamine nanoparticles as ultrasound contrast agents. *Nanoscale.* 9;10(26), 12813-12819.

Yu W., Zhu L., Xu G. I IN. 2016. Potential role of carbon nanoparticles in protection of parathyroid glands in patients with papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore).* 95(42), e5002.

Yu W., Cao X., Xu G. I IN. 2016. Potential role for carbon nanoparticles to guide central neck dissection in patients with papillary thyroid cancer. *Surgery.* 160(3), 755-61.

Zhang X., Shen Y.P., Li J.G. I IN. 2019. Clinical feasibility of imaging with indocyanine green combined with carbon nanoparticles for sentinel lymph node identification in papillary thyroid microcarcinoma. *Medicine (Baltimore).* 98(36), e16935.

§ Praca wpłynęła do redakcji: 30.12.2020.