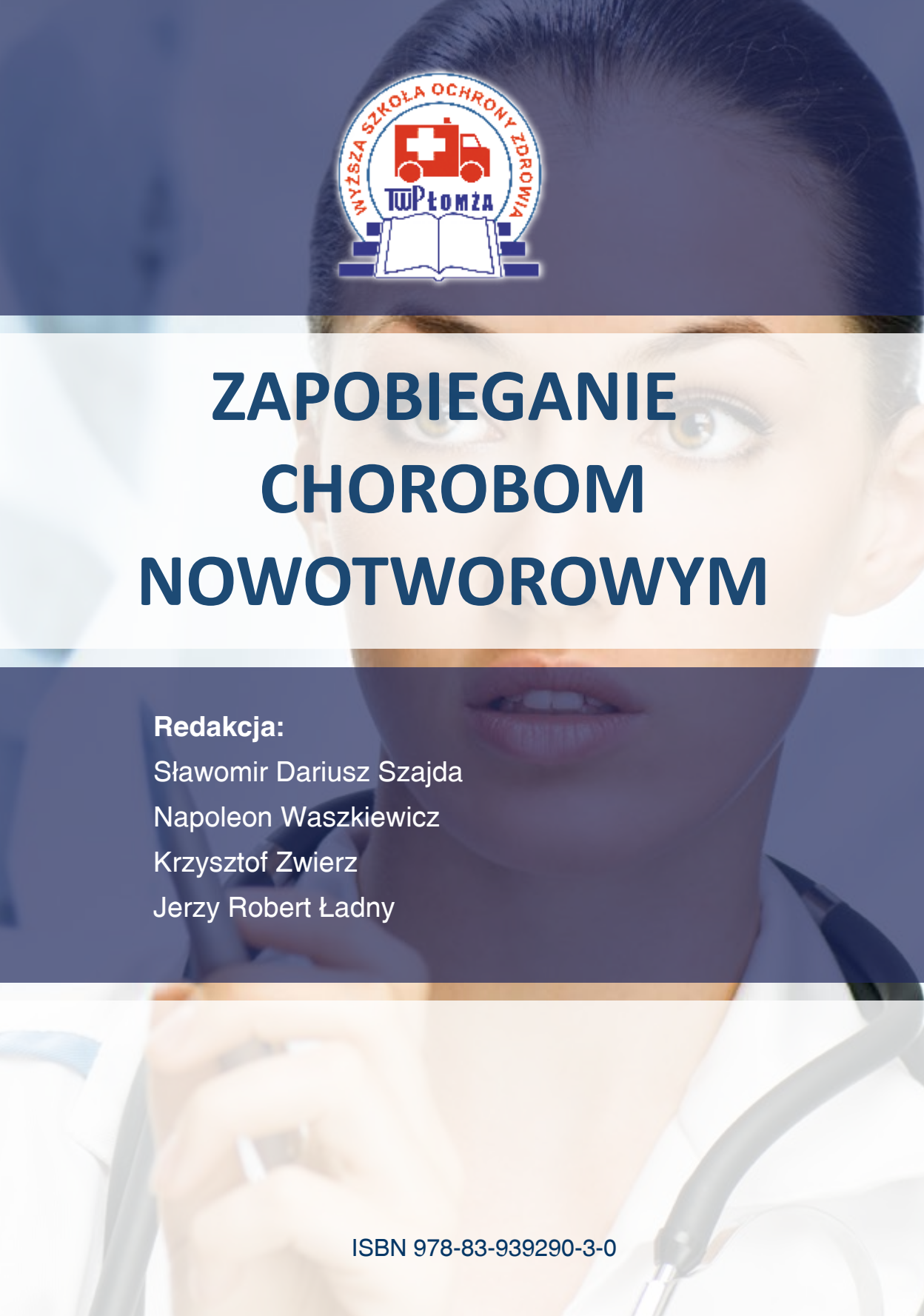


ZAPOBIEGANIE CHOROBOM NOWOTWOROWYM

Redakcja:
Sławomir Dariusz Szajda
Napoleon Waszkiewicz
Krzysztof Zwierz
Jerzy Robert Ładny

ISBN 978-83-939290-3-0

Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży

ZAPOBIEGANIE CHOROBOM NOWOTWOROWYM

Redakcja
Sławomir Dariusz Szajda
Napoleon Waszkiewicz
Krzysztof Zwierz
Jerzy Robert Ładny

Łomża 2016

Recenzenci:

Prof. dr hab. Wiktor Łaszewicz
Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie

Prof. dr hab. Janusz Popko
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wydawca:

Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia

Towarzystwa Wiedzy Powszechnej w Łomży

ul. Adama Mickiewicza 59

18-400 Łomża

www.twp.lomza.pl

ISBN 978-83-939290-3-0

Skład, druk i oprawa

druk-24h.com.pl
DRUKARNIA CYFROWA
Białystok, ul. Zwycięstwa 10
tel. 85 653-78-04
e-mail: biuro@partnerpoligrafia.pl

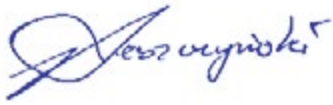
Podlaskie

Mam wielką przyjemność i zaszczyt zaprosić Państwa do zapoznania się z ważną i aktualną publikacją, której lektura pozwoli zgłębić wiedzę o zagrożeniu nowotworami, ich profilaktyce i leczeniu, a także rehabilitacji.

Niniejsze wydawnictwo, oprócz oczywistego waloru naukowo-poznawczego, zawiera rekomendacje sprowadzające się do szeroko rozumianej profilaktyki nowotworowej, tym samym wpisuje się w działania w zakresie ochrony i promocji zdrowia wspierane przez Samorząd Województwa Podlaskiego.

Pragnę serdecznie podziękować wszystkim tym, bez których nie byłoby możliwe powstanie przedmiotowej pracy. Jestem przekonany, że rzeczona monografia jest wartościowym źródłem wiedzy dotyczącym tak istotnej wartości, jaką jest zdrowie własne i naszych bliskich.

Marszałek Województwa Podlaskiego



Jerzy Leszczyński

SPIS TREŚCI

Przedmowa 6

Autorzy 8

Jak i dlaczego powstaje nowotwór 11

Promieniowanie ultrafioletowe: O co tyle hałasu? 40

Promieniowanie jonizujące a choroby nowotworowe 65

Czerniak – najbardziej złośliwy nowotwór skóry 87

Otyłość jako czynnik ryzyka nowotworów 110

Rak wątroby 137

Zapobieganie nowotworom narządów płciowych i piersi u kobiet 154

Zapobieganie nowotworom jamy ustnej 175

Zaburzenia psychiczne u pacjentów z nowotworami 206

PRZEDMOWA

U ludzi występuje ponad 100 różnych nowotworów złośliwych, wiele jest mniej poznanych ze względu na złożoną etiologię. Nowotwory atakują bardzo podstępnie bez wywoływania objawów w początkowej fazie rozwoju. Nowotwory złośliwe rozpoznawane zwykle w zaawansowanym stanie choroby powodują tragedie osobiste i rodzinne oraz olbrzymie wydatki z naszej wspólnej państwowej kasy przeznaczone na ochronę zdrowia. Niemniej dzięki poznaniu głównych czynników ryzyka w połączeniu z wczesną diagnostyką i leczeniem możliwe jest zapobieganie wielu niepotrzebnym zgonom i olbrzymim wydatkom, jeżeli odpowiednie informacje dotyczące profilaktyki nowotworów trafią „pod strzechy".

Do zajęcia się zapobieganiem chorobom nowotworowym skłania wysoka zapadalność na nowotwory złośliwe na Podlasiu i w Polsce, które są drugą przyczyną zgonów po chorobach układu krążenia, a pierwszą do 65 roku życia. Biorąc pod uwagę fakt, że w ponad 40 procentach możemy zapobiec występowaniu raka u ludzi, wybitni eksperci z różnych specjalności onkologicznych przedstawiają sytuację w województwie podlaskim, w Polsce i na świecie. Eksperci po przedstawieniu ogólnych informacji na temat konkretnego typu nowotworu odpowiadają na pytania: co każdy mieszkaniec Podlasia ma robić, a czego nie powinien robić, aby nie zachorować na prezentowany typ nowotworu, a także jakie argumenty (statystyczne, kliniczne, własne doświadczenie eksperta) mają przekonać Podlasianina do przestrzegania wypracowanych zaleceń. Eksperci przedstawiają objawy związane z początkiem rozwoju nowotworu, które powinny skłonić Podlasianina do udania się do lekarza w czasie, gdy nowotwór jest jeszcze łatwy do całkowitego i taniego wyleczenia. Najważniejszą korzyścią zachęcającą do przeczytania monografii będzie poznanie wskazówek profilaktycznych przydatnych dla każdego mieszkańca regionu. Palenie tytoniu, niezdrowa dieta, brak dostatecznej ilości ćwiczeń fizycznych, ryzyko zakażeń na drodze seksualnej czy nadmierne spożywanie alkoholu są czynnikami odwracalnymi.

W Polsce i w województwie podlaskim rośnie liczba zachorowań na nowotwory złośliwe. Notujemy mniejszą liczbę zgonów spowodowanych nowotworami, dzięki badaniom przesiewowym i zastosowaniu najnowszych, niezwykle drogich, metod leczenia.

Monografia pt.: „Zapobieganie chorobom nowotworowym" wydana przez Wyższą Szkołę Zawodową Ochrony Zdrowia TWP w Łomży wpisuje się w Narodowy Program Zwalczania Nowotworów realizowany od początku 2006 roku, który ma na celu zahamowanie niekorzystnych tendencji polegających na wzroście ilości ludzi zapadających i umierających na raka. Narodowy Program Zwalczania Nowotworów skupia się na wczesnym wykryciu nowotworu złośliwego i stara się zapewnić jak najwcześniejsze leczenie, a nasza monografia skupia się na profilaktyce, która jest skuteczniejsza i znacznie tańsza.

Prorektor Wyższej Szkoły Zawodowej Ochrony Zdrowia
Towarzystwa Wiedzy Powszechnej w Łomży

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zwierz

AUTORZY

dr n. med. Bożena Antonowicz
Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. med. Jan Borys
Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i Plastycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. med. Sylwia Chojnowska
Instytut Medyczny, Państwowa Wyższa Szkoła Informatyki i Przedsiębiorczości w Łomży

dr n. med. Beata Galińska-Skok
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr hab. n. biol. Dorota Hoja-Łukowicz
Zakład Biochemii Glikokoniugatów, Katedra Fizjologii Zwierząt, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

dr n. biol. Marcelina Elżbieta Janik
Zakład Biochemii Glikokoniugatów, Katedra Fizjologii Zwierząt, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

dr hab. n. med. Maria Karpińska
Zakład Biofizyki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. med. Alina Kępka
Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie

dr hab. n. med. Beata Konarzewska
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

prof. dr hab. n. med. Anna Kostrzewska
Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży

dr n. med. Stefan Kuroczycki-Saniutycz
Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży

dr hab. n. med. Mariusz Kuźmicki
Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

lek. med. Mikołaj Kwiatkowski
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr. n. med. Łukasz Minarowski
Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. med. Beata Modzelewska
Zakład Biofizyki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska
Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

prof. dr hab. n. med. Anatol Panasiuk
Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

mgr dietetyki Barbara Pietraszewska
Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr hab. n. biol. Małgorzata Przybyło
Zakład Biochemii Glikokoniugatów, Katedra Fizjologii Zwierząt, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

mgr psychologii Anna Rogowska
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

lek. med. Katarzyna Simonienko
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr hab. n. med. Sławomir Dariusz Szajda
Zakład Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

prof. dr hab. n. med. Jacek Szamatowicz
Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

prof. dr hab. n. med. Agata Szulc
Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

lek. med. Karolina Wilczyńska
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

lek. med. Natalia Wygnał
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr hab. n. med. Anna Zalewska
Zakład Stomatologii Zachowawczej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zwierz
Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży

mgr anal. med. Piotr Zwierz
Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Białymstoku

lek. med. Zbigniew Wojciech Zwierz
Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Białymstoku

JAK I DLACZEGO POWSTAJE NOWOTWÓR

Sylwia Chojnowska[1], Alina Kępka[2], Zbigniew Wojciech Zwierz[3], Piotr Zwierz[4], Sławomir Dariusz Szajda[5], Napoleon Waszkiewicz[6], Stefan Kuroczycki-Saniutycz[7], Krzysztof Zwierz[7]

[1] Instytut Medyczny, Państwowa Wyższa Szkoła Informatyki i Przedsiębiorczości w Łomży, ul. Akademicka 14, 18-400 Łomża.

[2] Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „ Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka", Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa.

[3] Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Białymstoku, ul. Warszawska 57A, 15-062 Białystok.

[4] Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Białymstoku, ul. Legionowa 8, 15-099 Białystok.

[5] Zakład Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku , ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok.

[6] Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Plac Brodowicza 1, 16-070 Choroszcz.

[7] Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży, ul. A Mickiewicza 59, 18-400 Łomża.

Autor do korespondencji:
Krzysztof Zwierz, prof. dr hab.
Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży,
ul. Adama Mickiewicza 59, 18-400 Łomża,
Tel/Fax: + 48 86 216-45-62,
e-mail: kszwie@gmail.com

Streszczenie

Życie powstało i toczy się w **wodzie**. Dwubiegunowe cząsteczki wody otaczają, porządkują i nadają kształt okolicznym cząsteczkom. Jony i hydrofilowe fragmenty cząsteczek (zawierające atomy tlenu i/lub azotu) mogą tworzyć z wodą wiązania wodorowe. **Białka** to duże cząsteczki składające się z aminokwasów połączonych wiązaniami peptydowymi. Na zewnątrz białek sterczą hydrofilowe łańcuchy boczne aminokwasów. Do grup alkoholowych (seryny i treoniny) lub fenolowych (tyrozyny) łańcuchów bocznych aminokwasów mogą się przyłączać ujemnie naładowane reszty fosforanowe, przy pomocy enzymów zwanych kinazami białkowymi. **Glikoproteiny** to białka z hydrofilowymi łańcuchami oligosacharydowymi, występujące w płynach ustrojowych i na powierzchni komórek. **Komórka** to worek otoczony i napełniony wodą, zbudowany z podwójnej warstwy fosfolipidów. Wewnątrz komórki znajdują się: cytoplazma, jądro, mitochondria, szorstka i gładka siateczka endoplazmatyczna oraz lizosomy. W jądrze komórki znajduje się DNA zawierający informację genetyczną zapisaną w postaci trójek nukleotydów kodujących ułożenie aminokwasów w białkach. W cytoplazmie znajduje się RNA przenoszący informację genetyczną z DNA na strukturę białek. **Gen** to odcinek DNA kodujący jeden łańcuch polipeptydowy. Reakcje chemiczne (**mutacje**) DNA zmieniają strukturę kodowanego białka. Metylacje i etylacje izolują powierzchnię DNA czy RNA od wody i uniemożliwiają odczyt informacji genetycznej. Powstanie nowotworu zależy od szybkości cyklu komórkowego. **Cykl komórkowy** składa się 4 faz: **G_1(G_0), S** (syntezy), **G_2** i **M** (mitozy, czyli podziału jądra, a potem cytoplazmy i reszty komórki). Cykl komórkowy kontrolują: kinazy białkowe zależne od cyklin, białko p53, mitogeny (PDGF), czynniki wzrostu i czynniki przeżycia. **Protoonkogen** – odcinek DNA kodujący białko przyspieszające cykl komórkowy („pedał sprzęgła") reagujące, a **onkogen** nie reagujące, na sygnał stop. **Antyonkogen-** odcinek DNA kodujący białko hamujące („pedał hamulca"), a **zmutowany antyonkogen** nie hamujące, cyklu komórkowego. **Nowotwory łagodne** – komórki mnożące się w jednym miejscu. **Nowotwory złośliwe** – komórki tworzące przerzuty do okolicznych i odległych tkanek. Nowotwory wywodzące się z: komórek nabłonkowych – **raki (carcinoma)**, krwinek białych - **białaczki**, mięśni- **mięsaki**, chrząstek – **chrzęstniaki**.

Słowa kluczowe: Białko p53, cykl komórkowy, gen, mitogen, mutacje , nowotwór, onkogen. PDGF, zmutowany antyonkogen.

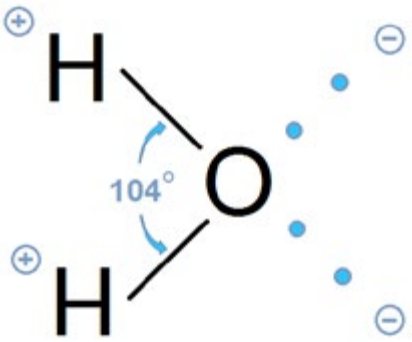
Spis skrótów:

A	adenina
APC	białko wspierające anafazę przez degradowanie cyklin S i M (Anaphase Promoting Complex).
APC/C	kompleks białkowy wspierający anafazę (Anaphase Promoting Complex/Cyclosome) czyli jedną z faz podziału jądra komórkowego
Asp	kwas asparaginowy
Bax	gen kodujący białko powodujące apoptozę
Cdk-2	kinaza aktywowana cykliną (Cyclin dependent kinase)
Cys	cysteina
C	cytozyna
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (deoxyribonucleic acid)
dR	deoksyryboza
E2F	białka aktywujące przepisywanie informacji z DNA na RNA genów kodujących cykliny G_1/S (E) oraz S(A) niezbędne do wejścia komórek w fazę syntezy DNA.
Erk	jedna z kinaz białkowych aktywowanych mitogenem
Fuc	fukoza
Gal	galaktoza
GAlNAc	N-acetylogalaktozoamina
GlcNAc	N-acetyloglukozoamina
G_1 (G_0)	faza cyklu komórkowego między mitozą a syntezą DNA (Gap- przerwa)
G_2	faza cyklu komórkowego między syntezą DNA a mitozą (Gap- przerwa).
G_1/S - Cdk (E)	kinaza białkowa kontrolująca przejście z fazy G_1 do fazy S cyklu komórkowego zawierająca cyklinę E (Cyclin dependent kinase).
GDP	guanozyno di fosforan
GTP	guanozyno tri fosforan
G	guanina
Hdm2	gen kodujący białko unieczynniające białko p53.
Leu	leucyna
M	faza podziału cyklu komórkowego polegająca na podziale jądra i pozostałych organelli komórki
MAP	kinazy białkowe aktywowane mitogenem (Mitogen Activated Protein Kinases)
M-Cdk(B)	kinaza białkowa kontrolująca przejście z fazy G_2 do fazy M cyklu komórkowego zawierająca kinazę B (Cyclin dependent kinase).
Met	metionina
Mek	jedna z kinaz białkowych aktywowanych mitogenem
mRNA	informacyjny RNA (messenger RNA)

Myc	jedno z białek stymulujących odczytywanie genów kodujących białka przyspieszające cykl komórkowy
p21	gen kodujący białko i białko zatrzymujące cykl komórkowy
p53	białko regulujące cykl komórkowy
PDGF	płytkowy czynnik wzrostu fibroblastów (Platelet Derived Growth Factor)
Raf	jedna z kinaz białkowych aktywowanych mitogenem
Ras	małe białko przyczepione do błony komórkowej obok receptora mitogenu biorące udział w przekazywaniu sygnału np. z mitogenu, którego gen został po raz pierwszy wykryty w mięsaku szczura (Rat sarcoma).
Rb	białko blokujące cykl komórkowy przez wiązanie białka E2F, którego zmutowany gen po raz pierwszy wykryto w nowotworach siatkówki oka (Retinoblastoma)
RNA	kwas rybonukleinowy (ribonucleic acid)
S	faza syntezy DNA podczas cyklu komórkowego
S-Cdk(A)	kinaza białkowa zależna od cyklin kontrolująca fazę S (syntezy) cyklu komórkowego (S- phase Cyklin dependent kinase – zawierająca cyklinę A).
Ser	seryna
T	tymina
Tyr	tyrozyna
U	uracyl

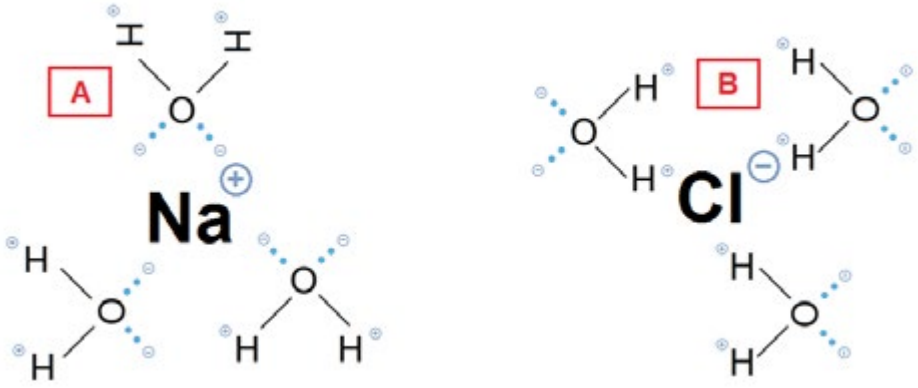
Wprowadzenie

Aby zrozumieć istotę profilaktyki nowotworów należy poznać budowę i zasady działania organizmu człowieka chorego na nowotwór. Najważniejszym składnikiem naszego organizmu jest **woda** (Rycina 1), stanowiąca powyżej 70% masy każdego z nas.



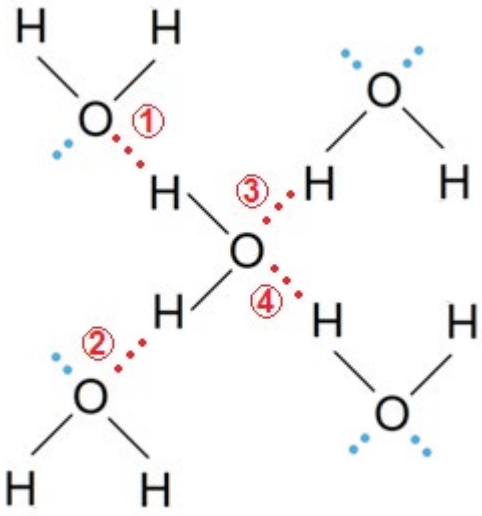
Rycina 1. Woda.

Woda jest dwubiegunowym (dipolarnym) związkiem chemicznym, zbudowanym z jednego atomu tlenu (O) i dwu atomów wodoru (H), połączonych z tlenem pod kątem 104°. Z tlenu wody sterczą, w kierunku przeciwnym do przyłączonych wodorów, dwie pary elektronów, które nadają przyelektronowej części cząsteczki wody ładunek ujemny (-**)**. Od strony przyłączonych atomów wodoru woda ma ładunek dodatni (+), gdyż jądro atomu tlenu silniej przyciąga elektrony od jądra atomu wodoru. Cząsteczki wody porządkują otoczenie (Rycina 2).



Rycina 2. Kationy sodowe (Na^+) i aniony chlorkowe (Cl^-) otoczone przez cząsteczki wody.

Dzięki ładunkowi ujemnemu tlenu (O^-), cząsteczki wody przyciągają kationy sodu (Na^+) lub fragmenty innych cząsteczek o ładunku dodatnim, do ujemnie naładowanych par elektronów tlenu (Rycina 2A). Dzięki ładunkowi dodatniemu, nadawanemu przez dodatnio naładowane atomy wodoru, woda przyciąga aniony (Cl^-) lub ujemne fragmenty innych cząsteczek od strony wodoru (H^+) (Ryc. 2B). Dwie wolne pary elektronowe każdego atomu tlenu wody mogą tworzyć dwa wiązania wodorowe z atomami wodoru dwu sąsiednich cząsteczek wody (Rycina 3).



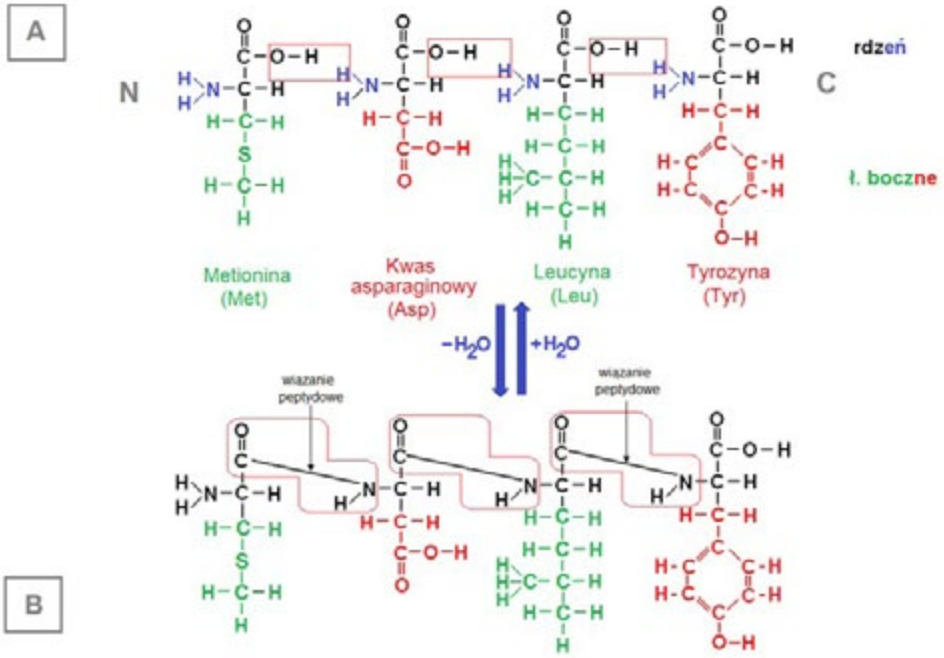
Rycina 3. Wiązania wodorowe między cząsteczkami wody.

Środkowa cząsteczka wody może tworzyć cztery wiązania wodorowe (Rycina 3). Wiązania wodorowe ① i ② tworzą dwa atomy wodoru wbudowane w środkową cząsteczkę wody, z dwoma atomami tlenu, pochodzącymi z dwu sąsiednich cząsteczek wody, znajdujących się po lewej stronie środkowej cząsteczki wody. Dwa następne wiązania wodorowe ③ i ④ tworzą dwie pary elektronów tlenu środkowej cząsteczki wody, z dwoma atomami wodoru, pochodzącymi z dwu cząsteczek wody znajdujących się na prawo od środkowej cząsteczki wody. W wyżej opisany sposób tworzą się większe konglomeraty cząsteczek wody, sprawiające że woda jest cieczą w temperaturze pokojowej, a np. propan i butan (używane w turystyce) są gazami, mimo że ich cząsteczki są od 1,5 do prawie 2x cięższe od wody. Wiązania wodorowe mogą powstawać wszędzie tam, gdzie obok siebie znajdą się atom tlenu (lub azotu (N) zawierający wolną parę elektronową i atom wodoru związany z atomem tlenu lub innego pierwiastka. Atom tlenu (lub azotu) wiązania wodorowego może pochodzić z grupy kwasowej lub łańcucha bocznego aminokwasu tworzącego peptydy i białka (Rycina 4), z cząsteczki cukru tworzącej

łańcuchy oligosacharydowe glikoprotein (Rycina 6) i glikolipidów (Rycina 7B) lub zasady azotowej tworzącej kwasy nukleinowe (Rycina 8). Atom wodoru tworzący wiązanie wodorowe może być wbudowany w cząsteczkę wody (Rycina 3), łańcuch polipeptydowy białka (Rycina 4B) lub łańcuch kwasu nukleinowego (Rycina 8) [1].

Białka

Obok wody ważnym składnikiem ciała człowieka są **białka.** Białka, to duże cząstki organiczne (od 10 tysięcy do kilku milionów razy cięższe od atomu wodoru), składające się z jednego lub kilku łańcuchów polipeptydowych. Łańcuchy peptydowe składają się z aminokwasów (Rycina 4).

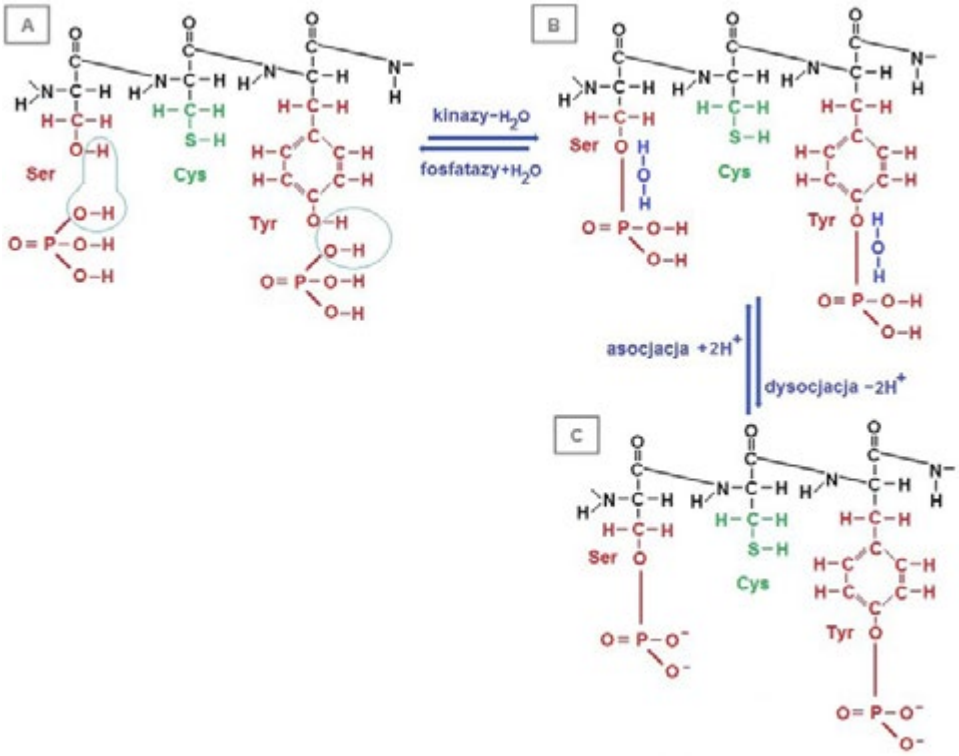


Rycina 4. Aminokwasy (A) i peptyd (B).

Aminokwasy, to związki organiczne, posiadające co najmniej jedną grupę kwasową (-COOH) (Rycina 4A) (narysowaną na czarno i znajdującą się u góry każdego aminokwasu) oraz co najmniej jedną grupę aminową (– NH_2), znajdującą się po lewej stronie drugiego węgla od góry, (Rycina 4A) narysowaną na niebiesko. Aby powstało białko, aminokwasy łączą się w łańcuchy polipeptydowe przy pomocy wiązań peptydowych (Rycina 4B). Wiązania peptydowe (-CO–HN-), tworzą się przez oderwanie wody (H-O-H) od dwu sąsiednich aminokwasów (Rycina 4A). Grupa –OH, z której powstanie woda (Rycina 4A) pochodzi z grupy kwaso-

wej (-COOH) aminokwasu znajdującej się po stronie lewej, a wodór (-H) z grupy aminowej (-NH_2) aminokwasu znajdującego się po stronie prawej od powstającego wiązania peptydowego. Fragment białka zwany peptydem przedstawia Rycina 4B. W każdej cząsteczce aminokwasu wbudowanego w łańcuch polipeptydowy możemy wyróżnić dwuwęglowy rdzeń wydrukowany czarną czcionką (taki sam dla wszystkich aminokwasów). Każdy wolny (Rycina. 4A) i związany aminokwas (Rycina 4B) ma łańcuch boczny (różny dla każdego z aminokwasów), zawierający węgle łańcucha peptydowego nie związane w łańcuch polipeptydowy. Na Rycinie 4 łańcuchy boczne są narysowane na czerwono, jeżeli lubią wodę (hydrofilowe) i na zielono, jeżeli uciekają od wody (hydrofobowe). Jeżeli obok siebie znajdują się co najmniej dwa łańcuchy peptydowe, to atom tlenu wiązania peptydowego jednego łańcucha polipeptydowego może tworzyć wiązania wodorowe (Rycina 3) nie tylko z atomami wodoru otaczającej go wody, ale także z atomami wodoru grup H-N- wiązań peptydowych łańcuchów polipeptydowych, znajdujących się w pobliżu. Atomy tlenu i azotu „czerwonych" łańcuchów bocznych aminokwasów wbudowanych w łańcuch polipeptydowy, mogą także tworzyć wiązania wodorowe. Wiązania wodorowe tworzone przez wodory wody i atomy tlenu (lub azotu) „czerwonych" łańcuchów bocznych aminokwasów nadają „czerwonym" łańcuchom bocznym charakter wodolubny (hydrofilowy). Łańcuchy boczne „zielonych" aminokwasów, które nie mają atomów tlenu i azotu, uciekają od wody (są hydrofobowe).

Łańcuchy polipeptydowe białek znajdujących się w wodzie będą układały się przestrzennie pod dyktando wody. Hydrofobowe „zielone" fragmenty łańcucha polipeptydowego białka, które nie mają atomów tlenu i azotu w łańcuchach bocznych, np. metioniny (Met) czy leucyny (Leu) (Rycina 4B), uciekają od wody do wnętrza cząsteczki białka, gdzie sklejają się jak dwie krople tłuszczu zawieszone w wodzie. Natomiast hydrofilowe „czerwone" łańcuchy boczne, np. kwasu asparaginowego (Asp) i tyrozyny (Tyr) (Rycina 4B) sterczą w kierunku wody. Hydrofilowe (wodolubne) „czerwone" łańcuchy boczne aminokwasów sterczące w kierunku wody, przyciągają się, jeżeli mają ładunki różnoimienne, np. zdysocjowaną grupę kwasową (–$C00^-$) kwasu asparaginowego (Asp) i zdysocjowaną grupę aminową (-NH_3^+) lizyny (Lys). Dwa łańcuchy boczne aminokwasów odpychają się, jeżeli mają ładunki jednoimienne. Dwa ładunki jednoimienne mają dwie ujemnie naładowane zdysocjowane grupy kwasu asparaginowego lub dwa dodatnio naładowane łańcuchy boczne zdysocjowanej grypy aminowej lizyny. Jeżeli sterczące w kierunku wody fragmenty łańcuchów bocznych aminokwasów wbudowanych w peptyd mają grupy alkoholowe (-OH), np. seryna lub treonina, lub fenolowe (-OH), np. tyrozyna (Rycina 5), to mogą przyłączać reszty kwasu fosforowego, przy pomocy enzymów (białek) nazywanych kinazami. Zwykle jedne kinazy przyłączają grupę fosforanową do seryny i treoniny, a inne przyłączają grupę fosforanową do tyrozyny [1].

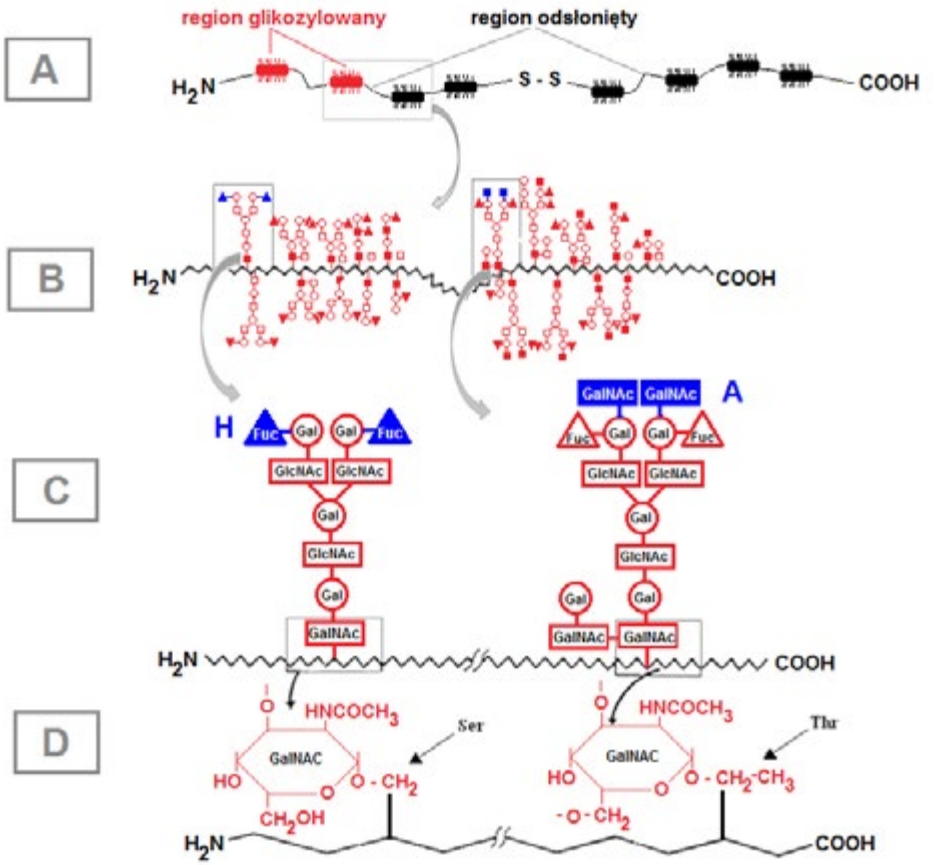


Rycina 5. Fosforylacja (kinazy) i defosforylacja (fosfatazy) białek.

Kinazy białkowe, to kluczowe enzymy łańcucha przesyłania sygnałów z zewnątrz komórki do jądra (Rycina 17), regulujące cykl komórkowy (Rycina 15) i apoptozę (regulowaną śmierć komórki) (Rycina 16). Fosforylacja białek znacznie zwiększa hydrofilowość fosforylowanego fragmentu białka, wskutek pojawienia się dodatkowych tlenów, związanych z fosforem grupy fosforanowej (Rycina 5B), tworzących wiązania wodorowe z cząsteczkami wody (Rycina 3). Fosforylowany fragment łańcucha polipeptydowego zyskuje także silny ładunek ujemny, z powodu dysocjacji (Rycina 5C), czyli oddzielenia się $2xH^+$ z dwu grup -OH kwasu fosforowego. Należy zauważyć, że reszta fosforanowa ma cztery atomy tlenu, z których każdy może teoretycznie tworzyć dwa wiązania wodorowe z sąsiednimi cząsteczkami wody (Rycina 3), czyli wiązać osiem cząsteczek wody. Fragment białka, zawierający zdysocjowaną, wodolubną, ujemnie naładowaną resztę fosforanową, jest łatwo rozpoznawany w ciszy i ciemności przez sąsiednie białka szlaków sygnałowych komórki. Fosfatazy białkowe (Ryciny 5A i B), to enzymy odłączające, przy pomocy wody, reszty fosforanowe od seryny, treoniny lub tyrozyny, wbudowanych w łańcuchy polipeptydowe białek. Działanie fosfataz (defosforylacja) zmniejsza hydrofilowość defosforylowanego fragmentu peptydu. Defosforylacja

znosi także wpływ, ujemnie naładowanych grup fosforanowych przyłączonych do łańcucha polipeptydowego, na kształt i zachowanie się całego białka sygnalizacyjnego. Zmiany ładunku, kształtu i hydrofilowości jednego białka sygnalizacyjnego, powstałe wskutek utraty reszty fosforanowej, są łatwo rozpoznawane przez inne pobliskie białka tego szlaku sygnałowego komórki.

Do grup alkoholowych seryny i treoniny wbudowanych w łańcuchy polipeptydowe białek mogą przyłączać się proste lub rozgałęzione łańcuchy wielocukrowe (Rycina 6).



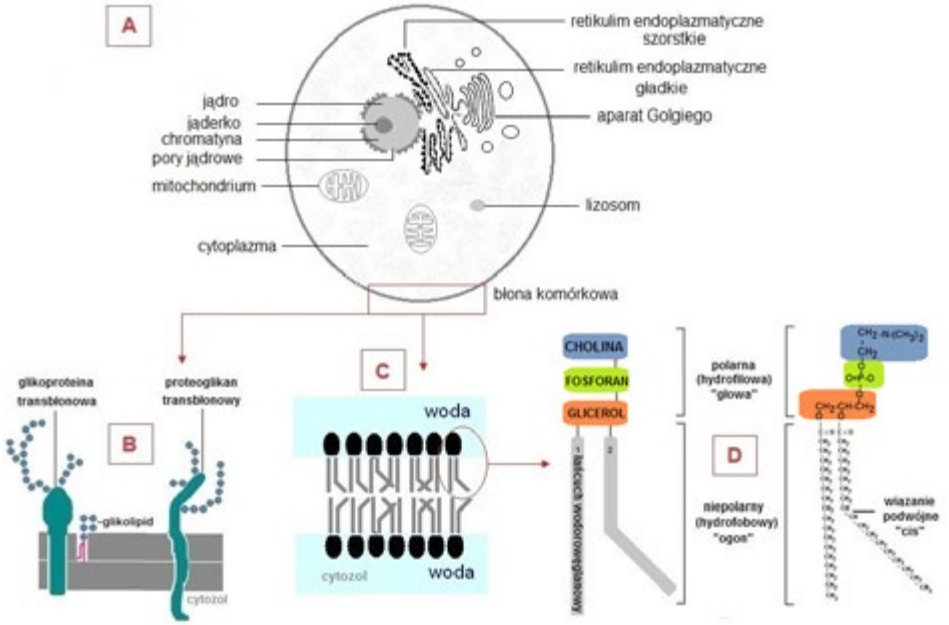
Rycina 6. Glikoproteiny.

A - schemat łańcucha polipeptydowego ludzkiej mucyny żołądkowej z zaznaczonymi miejscami przyłączenia łańcuchów oligosacharydowych (kilkucukrowych); B - powiększone łańcuchy kilkucukrowe; C - poszczególne cukry wybranych struktur cukrowych; D - szczegóły połączenia między seryną lub treoniną łańcucha polipeptydowego białka, a galaktozoaminą łańcucha kilkucukrowego. Gal - galaktoza, GalNAc - galaktozoamina, GlcNAc - glukozoamina, Fuc - fukoza. Według [2] - zmodyfikowano.

Białka z dołączonymi strukturami składających się z kilku lub kilkunastu cząsteczek cukru (Rycina 6) nazywamy **glikoproteinami** (*gr. glykýs - słodki).* Dobudowanie łańcuchów kilku lub wielocukrowych do łańcucha polipeptydowego nazywamy glikozylacją. Łańcuchy kilku i wielocukrowe nadają glikozylowanemu fragmentowi białka charakter rozpuszczalny w wodzie (hydrofilowy), ponieważ cząsteczki cukrów zawierają dużo atomów tlenu (Rycina 6D). Glikoproteiny zawierające łańcuchy kilkucukrowe, między innymi zakończone strukturami grupowymi H lub A (Rycina 6C), zwykle znajdują się na powierzchni komórki w postaci glikokaliksu (Rycina 7B) i nadają komórce piętno immunologiczne. Piętno immunologiczne nadawane przez struktury cukrowe pozwala innym komórkom rozpoznać w ciszy i w ciemności, czy sąsiadująca komórka jest „swoja", czy „obca". Istnienie lub brak odróżnienia „swego" od „obcego" ma istotne znaczenie przy tworzeniu przerzutów migrujących komórek nowotworowych do miejsc odległych od miejsca powstania nowotworu.

Niektóre białka są enzymami przyspieszającymi reakcje, np. fosforylacji (kinazy) i defosforylacji (fosfatazy) białek (Rycina 5A). Inne białka są elementem budulcowym błon komórkowych (Rycina 7B) i substancji międzykomórkowej oraz przekaźnikami sygnałów z zewnątrz do wewnątrz komórki (Rycina 17A), a także z cytoplazmy do jądra komórkowego (Rycina 17).

Komórka



Rycina 7. Komórka ciała człowieka (A), białka transbłonowe glikokaliksu (B), fragment błony komórkowej (C), fosfolipid (D). *Według [1 i 2] zmodyfikowano.*

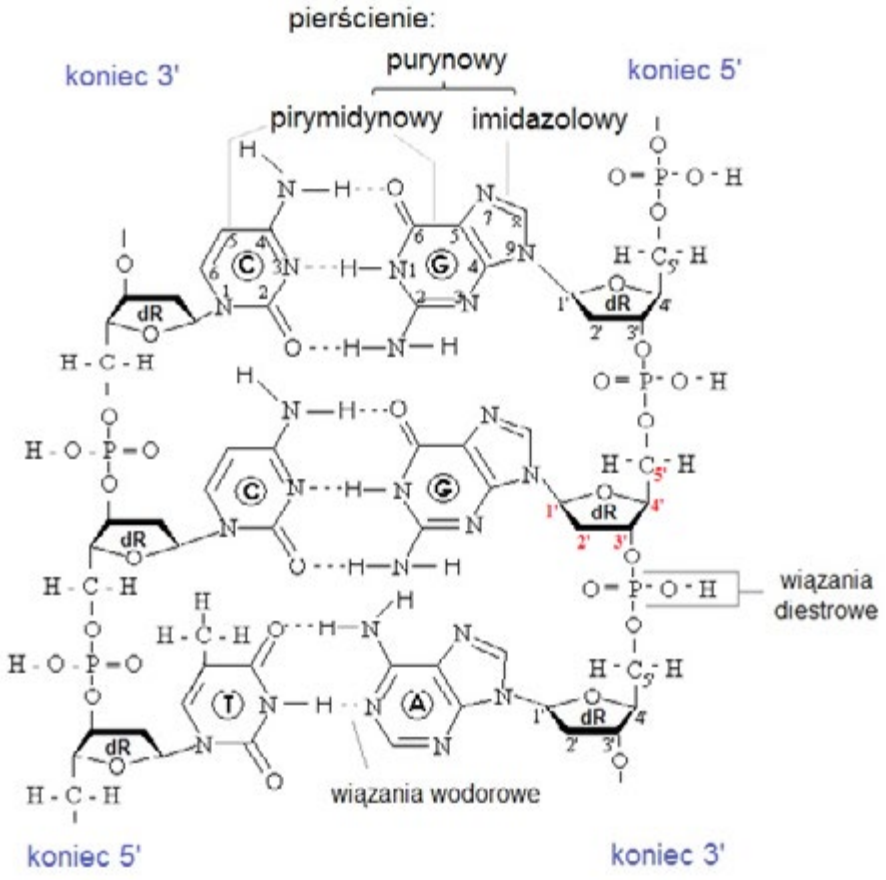
Ciało człowieka składa się z komórek. Komórka ciała człowieka przypomina worek napełniony wodą (Rycina 7A), którego ściany zbudowane są z podwójnej warstwy fosfolipidów (Rycina 7C). W środku podwójnej warstwy fosfolipidów budującej błonę komórkową znajdują się „ogony" (Rycina 7C) zbudowane z niepolarnych (hydrofobowych - uciekających od wody) łańcuchów węglowodorowych (Rycina 7D). Rozpuszczalna w wodzie (hydrofilowa) „głowa" fosfolipidu składa się z zasady azotowej (etanoloamina, cholina - Rycina 7D, seryna), fosforanu i glicerolu, które zawierają atomy tlenu i azotu (Rycina 7D). Hydrofilowość i ładunek ujemny „głowie" fosfolipidu (Rycina 7D) nadaje głównie grupa fosforanowa (Rycina 5C). Każdy atom tlenu znajdujący się w „głowie" fosfolipidu (Rycina 7D) może tworzyć z wodą dwa wiązania wodorowe (Rycina 3), a atom azotu jedno wiązanie wodorowe. Dlatego „głowy" fosfolipidów zewnętrznego listka błony komórkowej sterczą w kierunku wody otaczającej komórkę (Rycina 7C), a „głowy" wewnętrznego listka dwuwarstwy fosfolipidowej błony komórkowej, sterczą w kierunku cytoplazmy (Rycina 7C), składającej się głównie z wody. Na zewnątrz błony komórkowej, zarówno od strony cytoplazmy jak i substancji międzykomórkowej, znajdują się fragmenty białek transbłonowych (Rycina 7B) oraz

białka przyczepione do błony od strony cytoplazmy, np. białka Ras (Rycina 17), lub substancji międzykomórkowej [1].

Białka transbłonowe przechodzą przez całą grubość błony (Ryciny 7B i 17A). Białka transbłonowe, zwykle glikoproteiny (Rycina 6) są transporterami do i z komórki różnych substancji, np. glukozy, aminokwasów, czy kwasów żółciowych [3], lub receptorami przyjmującymi informacje (bodźce) z zewnątrz do wnętrza komórki (Rycina 17) [1].

DNA

Czwartym ważnym składnikiem komórki człowieka są jądrowe **kwasy deoksyrybonukleinowe (DNA)** (Rycina 8) oraz cytoplazmatyczne **rybonukleinowe (RNA)**.

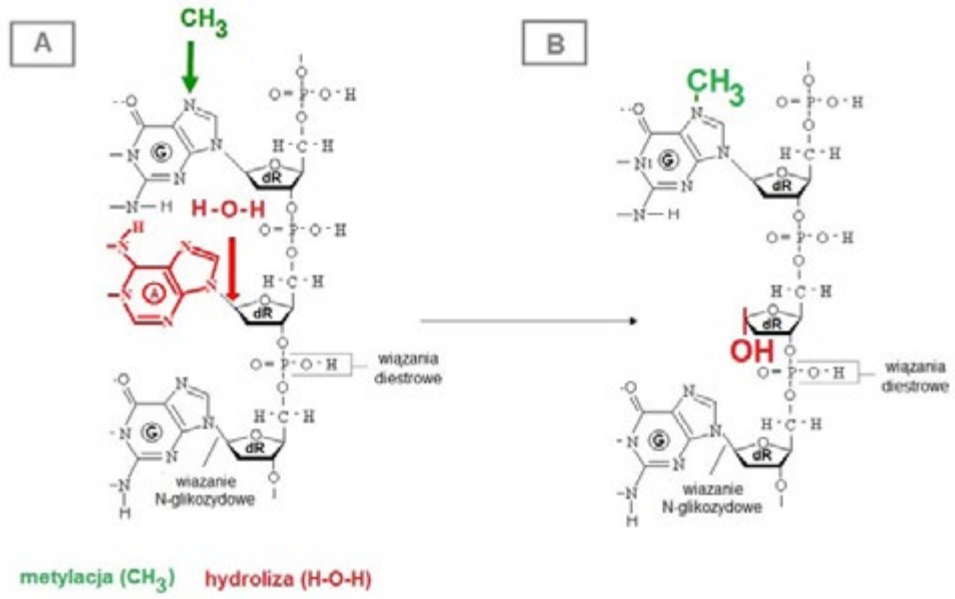


Rycina 8. Budowa podwójnej spirali kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA).

A-Adenina, C-cytozyna, G-guanina, T-tymina; dR- deoksyryboza. Według [2] zmodyfikowano.

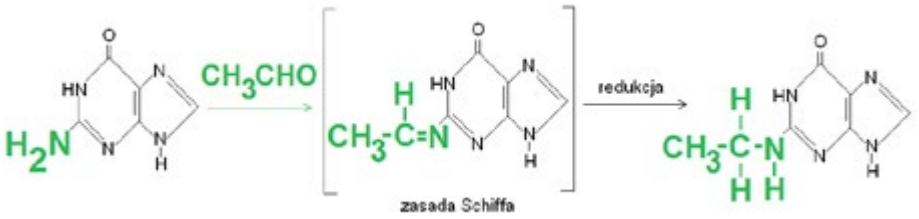
Łańcuchy DNA i RNA składają się z 3 jednakowych zasad azotowych: adeniny (A), cytozyny (C) i guaniny (G) (Rycina 8), natomiast różnią się jedną zasadą i cukrem. W skład DNA dodatkowo wchodzi tymina (T) i deoksyryboza (dR) (Rycina 8), a w skład RNA dodatkowo wchodzi uracyl (U) i ryboza. RNA występuje w postaci jednej nici. DNA (Rycina 8) występuje w postaci dwu komplementarnych (wzajemnie uzupełniających się) zwiniętych nici, z których jedna nazywa się matrycową, a druga kodującą. Dwie nici DNA biegną w przeciwnych kierunkach, jedna od końca 3' do 5' deoksyrybozy (lewa strona Rycina 8), a druga od końca 5' do 3' deoksyrybozy (prawa strona Rycina 8). W środku podwójnej nici DNA znajdują się płaskie zasady azotowe: jedna mniejsza (pirymidynowa - C,T), a druga większa (purynowa - A,G), połączone wiązaniami wodorowymi między atomami tlenu, lub azotu jednej cząsteczki zasady i wodoru drugiej cząsteczki zasady (Rycina 8). Komplementarne nici DNA łączą się precyzyjnie ze sobą (nawet w całkowitej ciszy i po ciemku), ponieważ cytozyna (C) i guanina (G) łączą się zawsze przy pomocy trzech wiązań wodorowych, a tymina (T) i adenina (A) łączą się zawsze przy pomocy dwu wiązań wodorowych (Rycina 8). W nici kwasu nukleinowego bardziej do boku od zasad azotowych, znajdują się cząsteczki deoksyrybozy (DNA) (Rycina 8) lub rybozy (RNA) połączone z azotem zasad wiązaniami N-glikozydowymi. Wiązania N-glikozydowe tworzą się między węglem 1' deoksyrybozy (dR), a azotem N^1 cytozyny (C) i tyminy (T) oraz azotem N^9, adeniny (A) i guaniny (G) (Rycina 8). Poszczególne nukleotydy DNA i RNA łączą się w łańcuchy przy pomocy wiązań diestrowych (dwu wiązań estrowych) z kwasem fosforowym. Na prawej stronie (Rycina 8), jedno wiązanie fosfoestrowe łączy węgiel **5'** środkowej cząsteczki deoksyrybozy z węglem **3'** górnej cząsteczki deoksyrybozy. Drugie wiązanie fosfoestrowe łączy węgiel **3'** tej samej środkowej cząsteczki deoksyrybozy z węglem **5'** dolnej cząsteczki deoksyrybozy. Wiązania fosfodiestrowe wiążą w identyczny sposób dwie cząsteczki rybozy w RNA. Ze względu na obecność czterech atomów tlenu w resztach kwasu fosforowego, kwasy nukleinowe są wodolubne (hydrofilowe) i posiadają ładunki ujemne (Rycina 5C). Ładunki ujemne łańcuchów kwasów nukleinowych są spowodowane dysocjacją (rozpadem reszt kwasu fosforowego tworzących wiązania diestrowe na fosforanowe jony ujemne i dodatnie kationy wodoru - patrz Rycina 5C).

Kwasy nukleinowe, podobnie jak inne związki chemiczne, mogą ulegać reakcjom chemicznym (Rycina 9).



Rycina 9. Powszechne mutacje DNA.

Powszechne reakcje chemiczne dotyczące DNA: zasad azotowych, deoksyrybozy i wiązań dniestrowych, wywołują zmiany DNA zwane **mutacjami**. Mutacje DNA [1] wywołuje reakcja hydrolizy powodująca rozpad wiązań glikozydowych (Rycina 9A) i fosfodiestrowych pod wpływem wody. Hydroliza wiązań glikozydowych powoduje odłączenie nukleotydów pirymidynowych (T, C), czyli depirymidynację lub odłączenie nukleotydów purynowych (A, G) - depurynację (Rycina 9B). Hydroliza jednego wiązania diestrowego powoduje rozpad nici DNA na dwa fragmenty. Mutacje DNA wywołują także reakcje utleniania, powodujące rozpad (pod wpływem tlenu) wiązań między węglami zasad azotowych lub deoksyrybozy, a także między węglem i azotem zasad azotowych. Utlenianie zmienia kształt utlenionego fragmentu DNA, co jest rozpoznawane przez otoczenie w całkowitej ciszy i ciemności. Metylowanie, czyli przyłączanie hydrofobowej grupy metylowej (Rycina 9), czy etylowanie, czyli przyłączania hydrofobowej grupy etylowej (Rycina 10) [4], to okładanie fragmentu DNA hydrofobowym plastrem metylowym (Rycina 9) lub etylowym (Rycina 10), odcinającym metylowany lub etylowany fragment DNA od wody i enzymów rozpuszczalnych w wodzie. Grupa metylowa przyłączona do zasady azotowej, np. guaniny (G) (Rycina 9) izoluje metylowany fragment DNA od enzymów replikujących (tworzących replikę, czyli drugą kopię DNA) lub odczytujących informację genetyczną z DNA na RNA. Metylacja ma istotne znaczenie w regulowaniu przepisywania i odczytywania informacji zapisanej w DNA zdrowej i nowotworowej komórki.



Rycina 10. Etylowanie grupy aminowej (**-NH_2**) guaniny, wskutek zatrucia aldehydem octowym. *Według [4] zmodyfikowano.*

W wyniku zatrucia aldehydem octowym (wywołującym „kaca", a powstałym po spożyciu alkoholu etylowego, np. w postaci wódki lub wina), grupa aminowa (**-NH_2**) guaniny może ulegać pokryciu hydrofobowym plastrem etylowym **CH_3CH_2-** (Rycina 10). Etylowanie odcina fragment DNA pokryty hydrofobowym plastrem etylowym od dostępu wody i białek rozpuszczalnych w wodzie. Etylacja zmienia niekorzystnie strukturę DNA, bo czyni etylowany fragment DNA „obcym". Natomiast nie ma żadnych dowodów na to, że etylacja DNA ma jakieś pozytywne znaczenia dla zdrowej lub nowotworowej komórki.

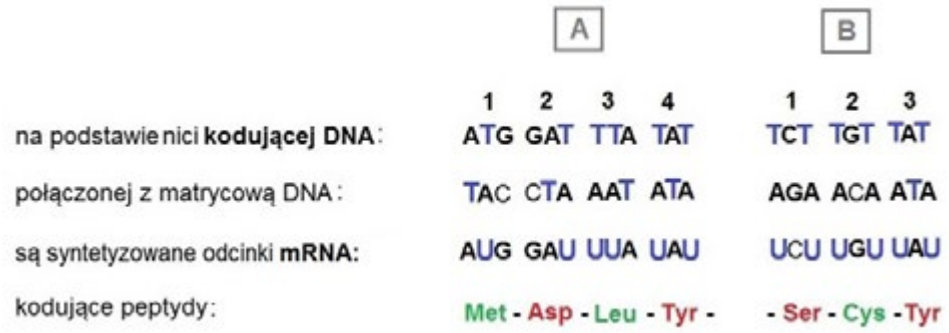
Mutacje mogą dotyczyć każdego miejsca 2 metrowej nitki DNA i każdego fragmentu RNA**.** Na powstawanie nowotworów istotny wpływ mogą mieć mutacje dotyczące genów (fragmentów DNA kodujących białka) (Ryciny 12 i 13) i odcinków DNA, pełniących rolę regulacyjną przy odczycie informacji zawartej w genach [1]. Zwykle podwójne nici DNA są zwinięte i otulone histonami. Histony to białka, które mają dużo dodatnich zasadowych grup (zawierających azot) w łańcuchach bocznych aminokwasów (histydyny, lizyny, argininy) [1], rozlokowanych na powierzchni histonów od strony wody i DNA. Aby zaszło zdwojenie (replikacja) DNA lub odczyt informacji genetycznej z DNA na mRNA, odpowiedni fragment podwójnej spirali DNA musi być pozbawiony otuliny z histonów i dostępny dla enzymów (białek) działających od strony wody.

W jądrze komórkowym transkryptazy (białka przepisujące informację genetyczną z DNA na RNA) tworzą pierwotny transkrypt. Jeszcze na terenie jądra komórkowego, specjalne białka wycinają z pierwotnego transkryptu RNA nieistotne fragmenty RNA i łączą istotne odcinki pierwotnego transkryptu, tworząc mRNA (messenger RNA = informacyjny RNA) (Rycina 11). Informacyjny RNA (mRNA) jest transportowany przez specjalne białka z jądra do cytoplazmy. W cytoplazmie mRNA stanowi matrycę do syntezy łańcuchów polipeptydowych (Rycina 11). Łańcuchy polipeptydowe białek powstają na rybosomach szorstkiej siateczki endoplazmatycznej komórki (Rycina 7A) z aminokwasów składanych pod dyktando trójek nukleotydów mRNA (Rycina 11). Jeden łańcuch polipeptydowy może istnieć samodzielnie, tworząc białko zbudowane z jednej podjednostki. Kilka łańcuchów polipeptydowych może także tworzyć jedno białko, składające się z kilku pod-

jednostek, którymi są oddzielne łańcuchy polipeptydowe. Wszystkie informacje dotyczące ilości i jakości białek całego ustroju zapisane są w strukturze DNA. W zdrowej komórce zarówno synteza, naprawa [5], jak i degradacja DNA oraz RNA, a także każdy etap drogi od DNA do mRNA i konkretnego peptydu tworzącego białko (Rycina 11), są dokładnie kontrolowane. Dokładnie kontrolowany jest także każdy etap życia konkretnego białka od urodzenia do śmierci. Dokładną kontrolę przeprowadzają białka (o budowie zapisanej w DNA), pełniące rolę policji, prokuratury i instytucji typu Agencji Antykorupcyjnej czy Agencji Bezpieczeństwa Wewnętrznego.

DNA →RNA →Białko

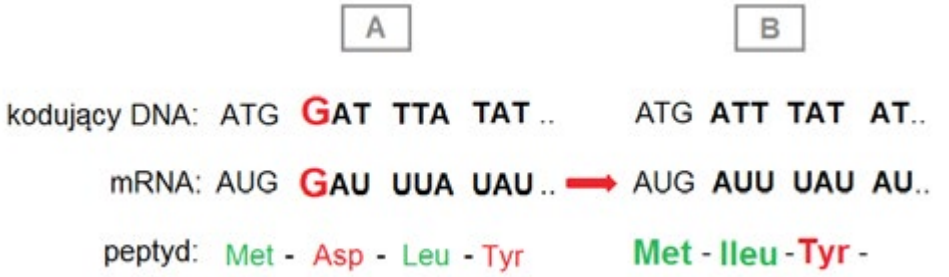
Informacje z jakich, ilu i w jakiej kolejności połączonych aminokwasów składa się każde z białek naszego organizmu, zapisane są w nici kodującej DNA. Jeden aminokwas koduje trójka nukleotydów nici kodującej DNA. Przepływ informacji z kodującej nitki DNA do białka, zilustrowano na Rycinie 11.



Rycina 11. Od nici kodującej DNA do peptydu.

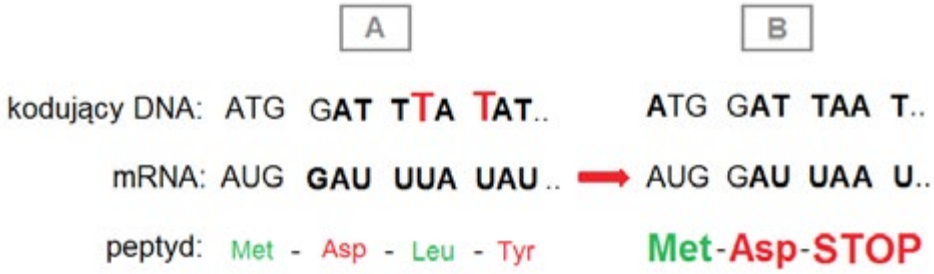
*Informacyjny kwas nukleinowy (**mRNA**) różni się od nici **kodującej DNA** tylko tym, że zamiast tyminy (**T**) ma uracyl (**U**). W komórkowym DNA i RNA między nukleotydami nie ma przerw. Na Rycinie 11 nukleotydy w DNA i mRNA pogrupowano w trójki, aby podkreślić fakt że trójka nukleotydów koduje jeden aminokwas.*

Rycina 11 A wyjaśnia, dlaczego i w jakiej kolejności są ułożone aminokwasy w peptydzie przedstawionym na Ryc. 4, a Rycina 11 B wyjaśnia, dlaczego i w jakiej kolejności są ułożone aminokwasy w peptydzie przedstawionym na Rycinie 5.



Ryc.12. Zmiana składu i budowy peptydu wskutek depurynacji, czyli oddzielenia guaniny (**G**).

Powszechne mutacje (Rycina 9), dotyczące fragmentów DNA kodujących białka (na nasze szczęście tylko około 1.5% nitki DNA), mogą zmieniać informację zawartą w DNA. Jeżeli w drugiej trójce nukleotydów nici kodującej DNA (Rycina 12A) peptydu przedstawionego na Ryc. 4B, guanina (G) oddzieli się od łańcucha kodującego DNA wskutek hydrolizy, czyli ulegnie depurynacji (Rycina 9), to pozostała nić DNA koduje zupełnie inne białko (peptyd) (Rycina 12B), niż przed depurynacją.



Rycina 13. Przedwczesne zakończenie syntezy peptydu.

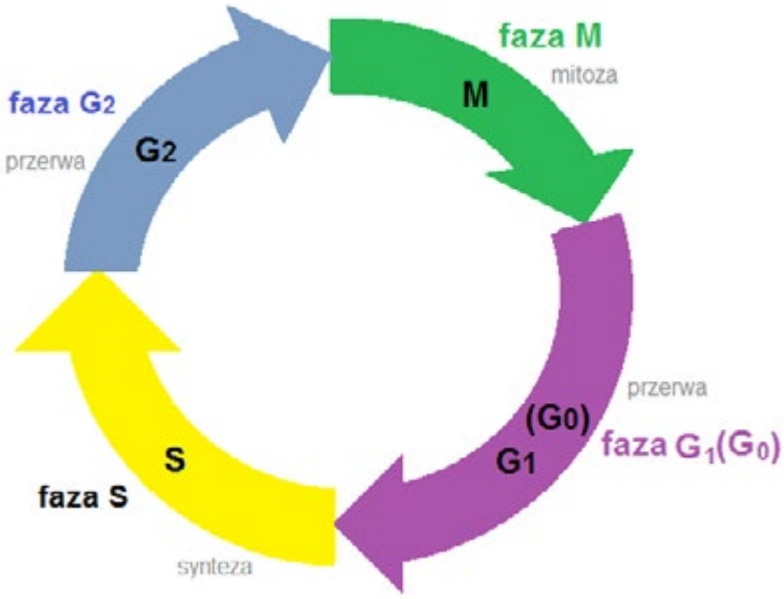
Hydroliza dwu wiązań glikozydowych między deoksyrybozą i dwoma cząsteczkami tyminy (**T**) w DNA (Rycina 13A) usuwa obie cząsteczki tyminy (**T**) ze struktury DNA. Usunięcie dwu cząsteczek tyminy (**T**) zmienia rodzaj i kolejność ułożenia nukleotydów kodującej nitki DNA (Rycina 13B). Zamiast trójek nukleotydów **TTA** i **TAT** w DNA i odpowiadających im trójek nukleotydów **UUA** i **UAU** w mRNA, kodujących leucynę i tyrozynę (Rycina 13A), pojawia się trójka nukleotydów **TAA** w kodującym łańcuchu DNA i trójka nukleotydów **UAA** w mRNA (Rycina 13B). Trójka nukleotydów **UAA** w mRNA oznacza kodon **STOP**. Pojawienie się w mRNA kodonu **STOP** powoduje zakończenie na drugim aminokwasie syntezy peptydu składającego się np. z 2 000 aminokwasów. Powstaje kadłu-

bowy peptyd, zresztą szybko rozkładany przez komórkowe enzymy proteolityczne. Innymi słowy, mutacja odcinka DNA kodującego ważne białko może powodować przedwczesne zakończenie syntezy łańcucha polipeptydowego tego białka, skutkujące brakiem tego ważnego białka w komórce (to tak, jakby dziecko urodziło się bez prawej ręki).

Z punktu widzenia profilaktyki nowotworów, najważniejsze są mutacje dotyczące fragmentów 2-metrowej podwójnej spirali DNA, kodującej białka (ok.1,5% całej nici DNA) i fragmentów DNA regulujących replikację (zdwojenie podwójnej nici DNA przed podziałem komórki) oraz przepisywanie informacji genetycznej z DNA na RNA i z mRNA na białka.

Cykl komórkowy

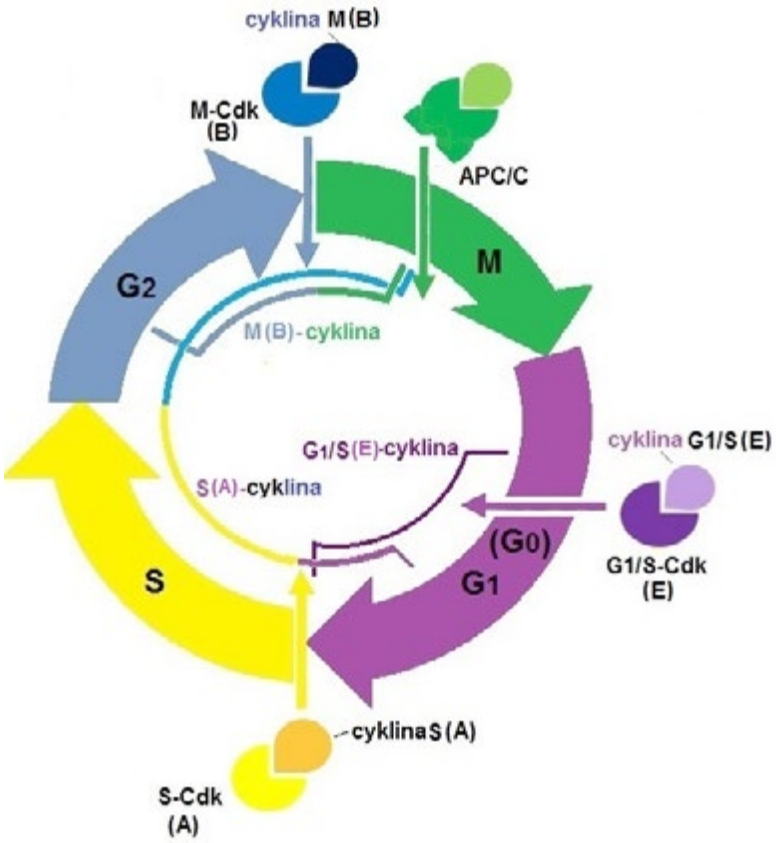
W tworzeniu nowotworów kluczowe znaczenie ma kontrola ilości i jakości komórek nowotworowych. Ilość komórek zdrowych i nowotworowych zależy od szybkości mnożenia się komórek zależnej od szybkości przebiegu cyklu komórkowego. Cykl komórkowy komórek zdrowych i nowotworowych składa się z 4 faz: G_0 lub G_1 (G - ang. gap - przerwa), S (synteza), G_2, M (mitoza) (Rycina 14) [1].



Rycina 14. Cykl komórkowy.

Większość komórek organizmu człowieka znajduje się w fazie $G_{0,}$ czyli przerwie w rozwoju. $G_{0,}$ to faza spoczynkowa, która może trwać kilka lat, a nawet do

śmierci człowieka, jeżeli komórka nie ma sprzyjających warunków do rozwoju oraz brakuje jej sygnałów skłaniających do wzrostu i podziałów [1]. Jeżeli komórka ma warunki do rozwoju oraz sygnały do wzrostu i podziału (np. komórka wątrobowa po częściowym wycięciu wątroby), przechodzi do fazy G_1, czyli krótszej przerwy [6]. Faza G_1 przygotowuje komórkę do podziału. W fazie G_1 zachodzi synteza RNA i białek potrzebnych do zdwojenia organelli oraz przygotowanie DNA do replikacji (podwojenia). Długość fazy G_1, kontrolowana przez białka komórkowe np. cykliny (Rycina 15), białko p53 (Rycina 16) oraz sygnały płynące z otaczających komórek (Rycina 17), może trwać od kilku dni do śmierci organizmu. Komórki przechodzą z fazy G_1 do fazy S (syntezy DNA) (Rycina 14), po przekroczeniu punktu krytycznego w pobliżu środka fazy G_1, nawet jeżeli pozbawimy je sygnałów skłaniających do wzrostu i podziału. Punkt krytyczny w fazie G_1 wyznacza aktywność kinazy białkowej zależnej od cykliny G_1/S-Cdk (u kręgowców zależnej od cykliny E) (Rycina 15) [1].



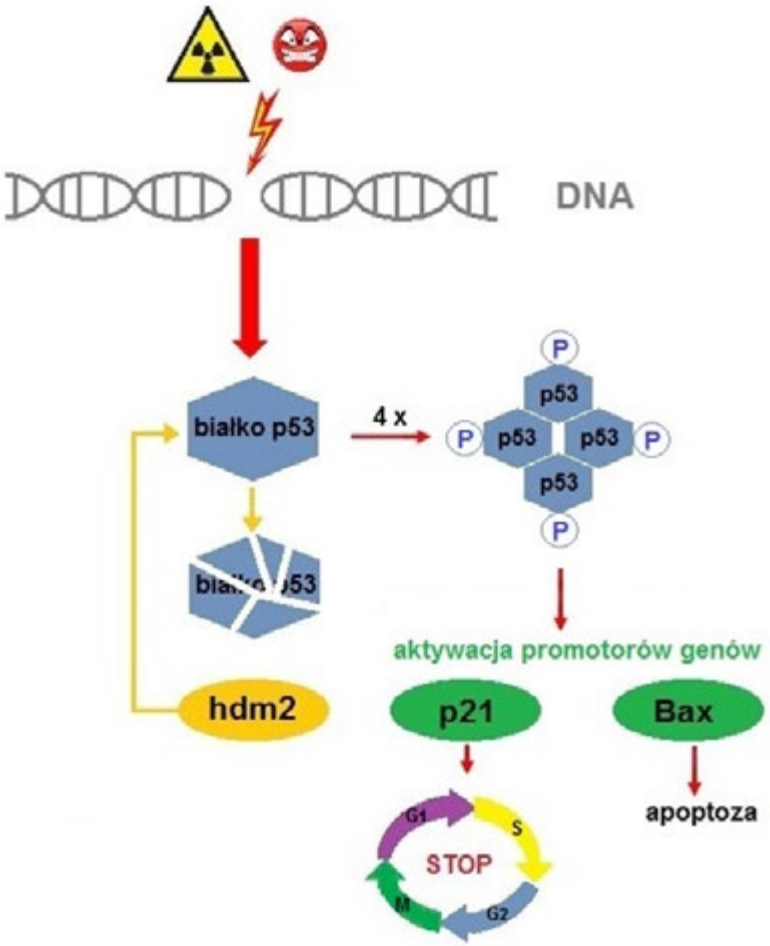
Rycina 15. Regulacja cyklu komórkowego.
Według [1] - zmodyfikowano.

Aby prawidłowo działała kinaza białkowa zależna od cyklin, muszą się odpowiednio połączyć: prawidłowo zbudowana kinaza, z prawidłowo zbudowaną cykliną. Jeżeli zostanie zsyntetyzowana nieprawidłowa kinaza lub nieprawidłowa cyklina, np. wskutek mutacji (Rycina 9) w odcinkach DNA kodujących powyższe białka, to nie będzie działał ten szlak sygnałowy.

Faza syntezy (S) DNA (Rycina 14) rozpoczyna się w odpowiedzi na wzrost aktywności kinazy S-Cdk, u kręgowców zależnej od cykliny A (Rycina 15) i trwa 10-12 godzin. W fazie syntezy (Rycina 14), cząsteczki DNA są podwajane (replikowane) przez dobudowanie do nici matrycowej, komplementarnej nici kodującej i dodanie do nici kodującej, komplementarnej nici matrycowej. W regulacji fazy S cyklu komórkowego bierze udział kompleks składający się z cykliny S (A) i kinazy (Cdk2), zależnej od cykliny S (A) (Rycina 15). Kompleks cyklina S (A) i kinaza (Cdk2) przygotowuje komórkę do syntezy DNA [1]. Podczas replikacji (zdwajania nici DNA) obniża się poziom cykliny E i wzrasta poziom cykliny A (Rycina 15) [6]. Po zakończeniu syntezy (zdwojenia nici DNA) komórka wkracza w fazę G_2 (Rycina 14). W fazie G_2 syntetyzowane są RNA i białka konieczne do kondensacji DNA i utworzenia wrzeciona kariokinetycznego (potrzebnego do podziału jądra) [1], będące przygotowaniem do podziału komórki, czyli mitozy (M) (Rycina 14). W regulacji fazy G_2 cyklu komórkowego biorą udział cykliny mitotyczne S (A) i M (B) i łączące się z nimi kinazy Cdk2 i Cdk1 (Rycina 15). Na granicy fazy G_2 i M działa punkt restrykcyjny wyznaczany przez aktywność kinazy M-Cdk (B) (Rycina 15), broniący wejścia w fazę mitozy komórek z uszkodzonym materiałem genetycznym lub za małych. W frazie mitozy (Rycina 14), podczas podziału komórki, DNA (Rycina 8) znajdujący się w jądrze komórki (Rycina 7A) tworzy 46 kiełbasek zwanych chromosomami, które są widoczne w mikroskopie świetlnym. Z komórki jajowej mamusi pochodzi 23 chromosomy, a 23 chromosomy pochodzą z plemnika tatusia, który zapłodnił komórkę jajową [7]. Faza mitozy (M) (Rycina 14) spowodowana przez wzrost aktywności kinazy M-Cdk zależnej od cykliny M (cykliny B u kręgowców) (Rycina 15), trwa niecałą godzinę. W fazie mitozy następuje podział podwojonego DNA, podwojonych chromosomów i jądra na dwie części. W fazie M następuje także cytokineza, czyli podział cytoplazmy oraz organelli komórki na dwie komórki potomne.

Cykl komórkowy jest kontrolowany w trzech punktach przez kinazy zależne od cyklin, a w czwartym przez białko APC, degradujące cykliny (Rycina 15). Pierwszy punkt kontrolny cyklu komórkowego (fazy G_1) jest obsługiwany przez kinazę zależną od cykliny G_1/S (E) (S-Cdk E). Drugi punkt kontrolny, znajdujący się na granicy fazy G_1 z fazą S, stanowi kinaza zależna od cykliny S (A) (S-Cdk A). Trzeci punkt kontrolny znajdujący się na granicy fazy G_2 i fazy M, stanowi kinaza zależna od cykliny M (M-Cdk). Czwarty punkt kontrolny stanowiący wejście z metafazy w anafazę podczas mitozy zależy od białka APC (APC/C) [1].

W regulacji fazy G_1 (naprawa DNA, zatrzymanie w fazie G_1, wywoływanie apoptozy) może brać również udział jądrowe białko p53 (Rycina 16).



Rycina 16. Białko p53, jako regulator cyklu komórkowego.

Prawidłowe białko p53 występuje w komórce w postaci nieaktywnej, jako monomer (Rycina 16). Należy zaznaczyć, że zmutowane geny białka p53 znaleziono w połowie raków człowieka. Aktywacja białka p53 zachodzi w odpowiedzi na uszkodzenie DNA, np. wskutek działania promieniowania jonizującego, promieni Rentgena, czy wolnych rodników (Rycina 9). Aktywacja białka p53 polega (w zależności od rodzaju uszkodzeń DNA) na: zwiększeniu ilości cząsteczek monomeru białka p53, fosforylacji seryny/treoniny wybranych łańcuchów bocznych białka p53 i połączeniu się czterech cząsteczek monomeru białka p53 w tetramer (Rycina 16). Aktywny tetramer białka p53 aktywuje między innymi promotory

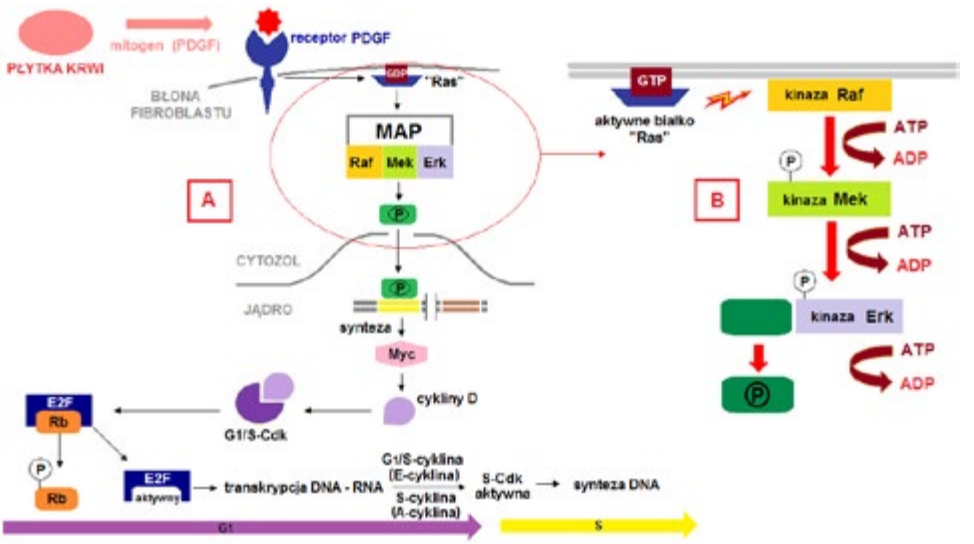
(odcinki DNA warunkujące przepisywanie informacji z DNA na RNA) genów hdm2, p21 i Bax. Białko kodowane przez gen p21 powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego, a białko kodowane przez Bax, powoduje apoptozę (Rycina 16) [6,8]. Jeżeli białku p53 nie uda się naprawa DNA, to wywołuje apoptozę, czyli śmierć komórki przy pomocy kilku możliwych mechanizmów [1,6]. Aktywność białka p53 podlega precyzyjnej kontroli przy pomocy białka kodowanego przez gen hdm2 (Rycina 16). Białko p53 w połączeniu z białkiem kodowanym przez gen hdm2 traci zdolność wywoływania odczytu genów i łatwiej ulega rozpadowi pod wpływem cytoplazmatycznych enzymów rozkładających białka (ubikwityn).

Mitogen

Regulatorami ilości i wielkości komórek są trzy rodzaje zewnątrzkomórkowych białek produkowanych i wydzielanych przez komórki lub płytki krwi: **mitogeny, czynniki wzrostu i czynniki przeżycia**. **Mitogeny** stymulują podział komórki. **Czynniki wzrostu** *(growth factors)* stymulują wzrost masy komórki przez ułatwianie syntezy i hamowanie rozpadu białek. **Czynniki przeżycia** *(survival factors)* hamują zaprogramowaną śmierć komórek zwaną apoptozą [1].

Jednym z ponad 50 **mitogenów** jest białko **PDGF** (**P**latelet **D**erived **G**rowth **F**actor), produkowane przez płytki krwi, będące nazwane czynnikiem wzrostu fibroblastów (fibroblast to komórka tkanki łącznej). PDGF uruchamia biosyntezę DNA w jądrze komórkowym fibroblastów, poprzez łańcuch pośredników (Rycina 17A) [1].

PDGF aktywuje fazę G_1 cyklu komórkowego przy pomocy cytoplazmatycznych białek przenoszących sygnały, wśród których znajdują się kinazy MAP (Ryciny 17A i B). Aby mitogen (PDGF) skłonił komórkę, np. fibroblast do przejścia z fazy przerwy (G_1) do fazy S, w której następuje biosynteza DNA konieczna do podziału komórki, białko PDGF musi być uwolnione z płytki krwi, przedostać się w pobliże fibroblastu i połączyć się ze swoim receptorem na powierzchni fibroblastu (Rycina 17A). Receptor PDGF jest białkiem transbłonowym, którego część sterczaca nad błoną łączy się PDGF, a część wewnętrzna (cytoplazmatyczna) aktywuje jedno z nadrodziny małych białek zwanych **Ras** (Rycina 17A) u ludzi i **ras** u zwierząt. Należy nadmienić, że gen białka ras został po raz pierwszy zidentyfikowany w wirusach, które wywołują mięsaka u szczurów czyli **ra**t **s**arcoma [1]. Białka Ras są przyczepione do cytoplazmatycznej strony błony komórkowej fibroblastu w pobliżu receptora PDGF (Rycina 17A). Aktywacja białka Ras (Ras GTP) polega na przyłączeniu guanozyno trifosforanu (GTP), a dezaktywacja białka Ras (Ras GDP) polega na odłączeniu jednej z trzech reszt fosforanowych od GTP, przez specyficzną fosfatazę (Rycina 17A).



Rycina 17. Aktywacja cyklu komórkowego przez mitogen (PDGF).

*EF2 - białko aktywujące transkrypcję genów (przepisywanie informacji z DNA na RNA) kodujących cykliny G_1/S (E) oraz S – cykliny (A) aktywujących kinazę S-Cdk; MAP (**M**itogen **A**ctivated **P**rotein Kinase) – zestaw kinaz cytoplazmatycznych (fosforylujących odpowiednie białka cytoplazmatyczne): kinazy Raf, kinazy Mek, i kinazy Erk, przenoszących sygnał od aktywnego białka „Ras" na białka cytoplazmatyczne; Myc -białko uruchamiające transkrypcję wielu genów w wyniku stymulacji przez czynniki zewnątrzkomórkowe, np. mitogeny, czy czynniki wzrostu; „Ras"ADP - nieaktywne białko "Ras"; Rb - białko Rb (od Retinoblastoma) inaktywujące białko E2F;* Ⓟ *-fosforylowane cytoplazmatyczne białka regulujące transkrypcję genu kodującego jądrowe białko Myc.*

Po odłączeniu jednej z trzech reszt fosforanowych od GTP powstaje nieaktywne białko Ras z GDP. Aktywne białko Ras GTP aktywuje w cytoplazmie fibroblastu **kinazy MAP** (***M**itogen- **A**ctivated **P**rotein kinases*) (Rycina 17B). Cytoplazmatyczna kinaza MAP (Raf) (Rycina 17B) aktywuje (przez fosforylację reszt alkoholowych seryny/treoniny (Ryciny 5A i 5B) kinazę MAP (Mek), a ta z kolei kinazę MAP (Erk) [1]. Aktywne kinazy MAP (Erk) fosforylują grupy alkoholowe seryny lub treoniny (Rycina 5) różnych białek cytoplazmatycznych, a wśród nich inne kinazy białkowe i białka cytoplazmatyczne, regulujące ekspresję genów, czyli przepisywanie informacji genetycznej z DNA na białko (Rycina 17A) i 17B). Cytoplazmatyczne białka regulujące przepisywanie informacji genetycznej z DNA na białko przedostają się z cytoplazmy do jądra (Rycina 17A), gdzie regulują syntezę jądrowych białek Myc. Jądrowe białka Myc aktywują transkrypcję (przepisywanie informacji z DNA na RNA) wielu genów (odcinków DNA kodujących białka), między innymi genów kodujących białka zwane **cyklinami D** (Rycina 17A). Cykliny D są podjednostką regulatorową kinaz zależnych od cyklin (*G_1/S – cdk = cyclin*

dependent kinases) (Rycina 15). Aktywne kinazy G_1/S – Cdk fosforylują białko Rb, blokujące dostęp innych białek do białka E2F (Rycina 17A). Należy zauważyć, że zmutowany gen białka Rb wykryto w glejaku siatkówki oka (**R**etino**b**lastoma) i innych nowotworach. Fosforylowane białko Rb oddziela się do białka E2F. Wolne, aktywne białko E2F uruchamia transkrypcję (przepisywanie informacji z DNA na mRNA) genu czyli odcinka DNA kodującego białka cyklin: E - cykliny (działającej w fazie G_1/S) i S - cykliny = cykliny A (działającej w fazie S) (Rycina 17A). Podjednostka katalityczna kinazy białkowej Cdk w połączeniu z S - cykliną powoduje syntezę DNA w fazie S [1].

Tworzenie nowotworów

Większość komórkowych białek kontrolujących przesyłanie sygnałów (Rycina 17), cykl komórkowy (Rycina 15), wzrost, podział i wędrówkę komórek zdrowych i nowotworowych, działa podobnie do „sprzęgła gazu" i hamulców w samochodzie. Działanie białek przyspieszających przesyłanie sygnału, cykl komórkowy, hamujących programowaną śmierć komórki (apoptozę) i przyspieszających wędrówkę komórki, możemy porównać do działania „sprzęgła gazu" w samochodzie. Działanie białek hamujących przesyłanie sygnału i cykl komórkowy, powodujących programowaną śmierć komórki i hamujących wędrówkę komórek, możemy porównać do działania hamulców w samochodzie. Prawidłowe białka komórki pełniące rolę sprawnego „sprzęgła gazu" czyli przyspieszające cykl komórkowy i przesyłanie sygnałów są kodowane przez odcinki DNA zwane **protoonkogenami**. Prawidłowe białka hamujące cykl komórkowy, pełniące rolę podobną do sprawnych hamulców w samochodzie, są kodowane przez odcinki DNA zwane **antyonkogenami** lub genami hamującymi „tumor suppressor genes" [8]. Uszkodzony protoonkogen, czyli odcinek DNA, który koduje wadliwe białko pełniące rolę niesprawnego „sprzęgła gazu", które nie daje się wyłączyć, nazywamy **onkogenem**. Zmutowany gen hamujący „**mutated** tumor suppressor gene", produkuje białko, które powinno, a nie pełni roli hamulca. Jak może wyglądać jazda starym samochodem o zaciętym sprzęgle gazu i niesprawnych hamulcach, można sobie łatwo wyobrazić.

Skupiska komórek, które mnożą się w nadmiarze, nazywamy **nowotworami łagodnymi**, a skupiska komórek dodatkowo naciekających okoliczne i odległe tkanki, nazywamy **nowotworami złośliwymi**. Nowotwory łagodne powstają z jednej komórki, której potomstwo mnoży się bez ograniczeń. Zamiana protoonkogenu w onkogen może nastąpić w wyniku mutacji, czyli zmiany struktury DNA, spowodowanej czynnikami fizycznymi (np. promieniowanie radioaktywne lub promienie Rentgena) (Rycina 16) lub chemicznymi, np. wolne rodniki, metylacja DNA, czy hydroliza (Rycina 9). Możliwe jest także przeniesienie przez onkogenne wirusy

fragmentów zmutowanego DNA do organizmu człowieka. Fragmenty DNA onkogennego wirusa, mogą wbudować się do DNA człowieka i powodować zmiany struktury ludzkiego DNA, sprowadzające się do zamiany jednego lub zwykle kilku protoonkogenów w onkogeny lub zmiany zapisu w DNA unieczynniające jeden lub kilka antyonkogenów. Zwykle, aby rozwinął się nowotwór, musi być uszkodzona regulacja kilku mechanizmów kontrolnych w kilku punktach, tak jak zwykle wypadki komunikacyjne dotyczą starszych samochodów, które mają między innymi równocześnie uszkodzony pedał gazu (protoonkogen zamienia się w onkogen, czyli białko podlegające regulacji zamienia się w białko nie poddające się regulacji) i hamulce (czyli następuje unieczynnienie antyonkogenu, którego białkowy produkt traci możliwości hamowania nadmiernych podziałów komórkowych). Z własnego doświadczenia wiemy, że gromadzenie się uszkodzeń wraz z upływem czasu dotyczy głównie starych samochodów i starszych ludzi.

Mutacje (zmiany DNA) uszkadzające protoonkogeny (sprzęgło) i antyonkogeny (hamulce), mogą wywoływać nowotwory w każdej z komórek organizmu. Najbardziej narażone na uszkodzenia są komórki nabłonkowe skóry oraz błon śluzowych przewodu oddechowego i pokarmowego, które oddzielają komórki naszego organizmu od środowiska zewnętrznego. Komórki nabłonkowe mogą ulegać uszkodzeniom mechanicznym (skaleczenia, urazy) i biologicznym, spowodowanym np. przez wirusy, bakterie, grzyby, pierwotniaki i pasożyty. Z powodu uszkodzeń fizycznych, chemicznych i biologicznych komórki skóry i błon śluzowych najczęściej się dzielą i mają najwięcej okazji, aby powielić zmieniony (zmutowany DNA). Nic więc dziwnego że nowotwory wywodzące się z nabłonków, zwane rakami „carcinoma", stanowią około 90% wszystkich nowotworów. Na drugim miejscu co do częstości występowania, plasują się nowotwory wywodzące się z krwinek białych, czyli białaczki szpikowe i limfatyczne, stanowiące około 8% nowotworów. Jest to o tyle zrozumiałe, że białe krwinki krótko żyją i szybko mnożą się w miarę potrzeby, gdy biorą udział w zwalczaniu wirusów, bakterii, grzybów, pierwotniaków i pasożytów, atakujących nasz organizm. Najrzadziej występują nowotwory wywodzące się z mięśni, kości i chrząstek, których komórki najwolniej się mnożą, bowiem najrzadziej narażone są na uszkodzenia. Zamiany DNA protoonkogenów i genów hamujących, w DNA onkogenów i zmutowanych antyonkogenów, powodują czynniki mutagenne (Rycina 9), czyli czynniki powodujące zmiany budowy DNA. Czy i który odcinek DNA będzie uszkodzony, zależy od przypadku. Ale im więcej okazji do np. wzrostu stężenia aldehydu octowego po pijaństwie (Rycina 10), czy wzrostu stężenia czynników rakotwórczych w dymie tytoniowym, tym większe prawdopodobieństwo uszkodzenia DNA kodującego białka, pełniącego rolę „sprzęgła gazu" czy hamulca. W tym miejscu należy przypomnieć, że tylko 1,5% DNA, czyli około 3 cm z 200 cm nitki DNA koduje białka. Tylko te mutacje DNA (Rycina 9) mogą mieć wpływ na powstawanie nowotworów, które dotyczą

struktury białek pełniących funkcje sprzęgła lub hamulców i odcinków regulatorowych DNA. Stąd na powstanie nowotworu trzeba czekać latami i nowotwory pojawiają się zwykle pod koniec życia. Należy wziąć pod uwagę również fakt, że większość uszkodzeń DNA jest skutecznie naprawiana przez komórkowe mechanizmy naprawcze [5]. Zdrowa komórka może zamienić się w komórkę nowotworową, jeżeli uszkodzeń DNA jest za dużo. Do zamiany zdrowej komórki w komórkę nowotworową może przyczynić się aldehyd octowy (Rycina 10) powstający na skutek pijaństwa, lub substancje rakotwórcze dymu tytoniowego. Mutacje DNA spowodowane nadmiernym piciem alkoholu, paleniem papierosów, czy promieniami jonizującymi, mogą dotyczyć nie tylko białek pełniących rolę sprzęgła i hamulca, ale także białek naprawiających DNA i zatrzymujących cykl komórkowy (Rycina 16). Jeżeli uszkodzeń DNA jest za dużo i uszkodzone są mechanizmy naprawcze, to może zostać przekroczona bariera bezpieczeństwa, dzieląca komórkę zdrową od nowotworowej. Wiadomo że uszkodzenia DNA komórki macierzyńskiej przechodzą podczas podziału komórki do DNA komórek potomnych. Uważa się, że nowotwory powstają z potomstwa jednej komórki, w której zaszły głębokie i nieodwracalne zmiany w strukturze DNA. Nowotwory rozwijają się jak lawina śnieżna, która na początku jest łatwa do zatrzymania, ale w miarę wzrostu coraz groźniejsza. Także nowotwory we wczesnych etapach rozwoju są łatwe do usunięcia i wyleczenia, ale w miarę upływu czasu i powiększających się rozmiarów, coraz trudniej je wyleczyć. Problem polega na tym, że nowotwory długo rozwijają się bez objawów. Jak pojawią się niepokojące objawy, jest zwykle za późno na leczenie. Dlatego tak ważna jest profilaktyka nowotworów i jak najwcześniejsze zgłaszanie się osoby do właściwego lekarza przy najmniejszym podejrzeniu o nowotwór złośliwy.

Nowotwory lub predyspozycje do rozwoju określonego typu nowotworu, np. piersi czy jelita grubego, są dziedziczne, jeżeli zmiany dotyczą DNA komórki jajowej lub plemnika. W czasie zapłodnienia przez połączenie plemnika (od tatusia), zawierającego 23 chromosomy, czyli połowę DNA, z komórką jajową (od mamusi), zawierającej też 23 chromosomy, czyli drugą połowę DNA, powstaje komórka zwana zygotą [6]. Zygota ma 46 chromosomów. Przez zdwojenie DNA i chromosomów w fazie syntezy (Rycina 14) oraz podział zygoty, powstają dwie komórki potomne o 46 chromosomach każda. Z dwu komórek potomnych powstają 4 komórki, itd. W czasie ciąży, przez mnożenie się przez podział i różnicowanie się zygoty, powstaje dziewczynka (jeżeli od ojca dostała chromosom X) lub chłopiec (jeżeli od ojca dostał chromosom Y) [7]. W czasie narodzin dziecka, w jądrze każdej jego komórki, znajduje się całość informacji genetycznej odziedziczonej po rodzicach i identyczny odcinek DNA, ale każda komórka wykorzystuje taką część informacji genetycznej, jaka jest jej potrzebna do funkcjonowania w tkance.

Przerzuty nowotworowe

Najważniejszym wyzwaniem współczesnej onkologii są przerzuty nowotworów złośliwych, które powodują 80% zgonów ludzi chorych na nowotwory. Mimo wysiłków biologów molekularnych i onkologów zjawisko tworzenia i rozprzestrzenienia się przerzutów jest najmniej zbadane [1]. Dlatego wśród przyszłych noblistów należy spodziewać się uczonych, zajmujących się przerzutami nowotworowymi. Należy przypuszczać, że w tworzeniu przerzutów komórek nowotworowych może mieć znaczenie „kod cukrowy" [9]. W Polsce rolę struktur oligocukrowych w tworzeniu przerzutów bada się w dwu ośrodkach: w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku - zespół Kliniki Urologii UMB kierowany przez prof. Barbarę Darewicz, we współpracy z Zakładem Biochemii Farmaceutycznej (dr hab. Marzanna Cechowska – Pasko; dr. n med. Małgorzata Borzym-Kluczyk) i dr hab. Iwoną Radziejewską z Zakładu Chemii Medycznej [10,11] oraz w Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie zespół: prof. Anna Lityńska, dr hab. Dorota Hoia i dr hab. Małgorzata Przybyło [12].

Literatura:

[1] Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Cell Chemistry and biosynthesis w. Molecular biology of the cel. Fifth Edition, Garland Science. 2008.

[2] Chojnowska S, Kępka A, Szajda SD, Waszkiewicz N, Zwierz K. Zarys biochemii dla studentów kosmetologii, Red. Chojnowska S i Kępka A. Wyd. PWSIiP Łomża , 2014, str. 93.

[3] Zwierz K, Wielgat P, Borzym-Kluczyk K: Molekularne mechanizmy regulacji transportu substancji drobnocząsteczkowych w obrębie hepatocyta. Post. Hig. Med. Dośw. 2003, 57, 91-116.

[4] Matsuda T, Terashima I, Matsumoto Y, Yabushita H, Matsui S, Shibutani S. Effective utilization of N'-ethyl-2' deoxyquanosine triphosphate during DNA synthesis catalysed by mammalian replicative DNA polymerase. Biochemistry 1999; 38:929-935.

[5] Śliwiński T, Błasiak J. Naprawa DNA przez wycinanie zasad. Post. Bioch. 2005;51:120-129.

[6] Czajkowski R, Kaźnica A. Cykl życiowy komórki i jego zaburzenia. w Genetyka Medyczna, Podręcznik dla studentów, Red. Drewa G i Ferenc T. Elsevier, Wrocław, 2011, str.143-163.

[7] Ferenc T, Mordalska A, Bratkowska W. Cytogenetyka, w Genetyka Medyczna, Podręcznik dla studentów, Red. Drewa G i Ferenc T. Elsevier, Wrocław, 2011, str.431-476.

[8] Styczyński J. Genetyczne i środowiskowe uwarunkowania nowotworów, w Genetyka Medyczna, Podręcznik dla studentów, Red. Drewa G i Ferenc T. Elsevier, Wrocław, 2011, str.581- 602.

[9] Rudiger H, Gabius H-J, The biochemical basis and coding capacity of the sugar code. W. The sugar code; Fundamental of glycoscience. Wyd. J-J Gabius, Willey-VCH Verlag GmbH &Co.KGaA, Weinheim. 2009, str.3-13.

[10] Borzym-Kluczyk M, Radziejewska I, Darewicz B. Glycosylation of proteins in healthy and pathological human renal tissues Folia Histochem Cytochem 2012; 50:599-604.

[11] Borzym Kluczyk M, Radziejewska I, Cechowska-Pasko M. Increased expression of MUC 1 and sialyl Lewis antigens in different areas of clear renal cell carcinoma. Clin Exp Nephrol 2015; 19(4), 732-737.

[12] Przybyło M, Lityńska A. Glycans in melanoma screening. Part 1. The role of β 1,6 – branched N-linked oligosaccharides in melanoma. Biochem Soc Trans. 2011; 39:370-373.

PROMIENIOWANIE ULTRAFIOLETOWE: O CO TYLE HAŁASU?

Małgorzata Przybyło[1], Marcelina Elżbieta Janik[1], Sławomir Dariusz Szajda[2], Łukasz Minarowski[3], Napoleon Waszkiewicz[4], Dorota Hoja-Łukowicz[1]

[1] Zakład Biochemii Glikokoniugatów, Katedra Fizjologii Zwierząt, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński, ul. Gronostajowa 9, 30-387 Kraków

[2] Zakład Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok

[3] Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok

[4] Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Plac Brodowicza 1, 16-070 Choroszcz

Autor do korespondencji:
Małgorzata Przybyło, dr hab. n. biol.
Uniwersytet Jagielloński,
Zakład Biochemii Glikokoniugatów,
Katedra Fizjologii Zwierząt,
Instytut Zoologii,
ul. Gronostajowa 9, 30-387 Kraków,
Tel. 12 664 64 62, Fax 12 664 51 01
e-mail: malgorzata.przybylo@uj.edu.pl,

Streszczenie

Promieniowanie ultrafioletowe (UV) docierające do powierzchni ziemi może wpływać na organizm człowieka zarówno korzystnie, jak i niekorzystnie. UV odgrywa istotna rolę w syntezie witaminy D_3, a jej wieloaspektowe działanie obejmuje regulowanie gospodarki wapniowo-fosforanowej organizmu i metabolizmu kostnego, wzmacnianie funkcji układu odpornościowego, zmniejszenie ryzyka zachorowań na niektóre typy nowotworów, a przez zwiększenie wydzielania endorfin wpływa na nasze dobre samopoczucie, zapobiegając depresji i schizofrenii. UV stosuje się też w fototerapii niektórych schorzeń. Niestety nadmiar UV uszkadza skórę, oczy i osłabia działanie układu odpornościowego. Szczególnie niebezpieczne jest mutagenne i kancerogenne działanie UV wynikające z uszkadzającego działania na cząsteczki kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Brak lub niekompletna naprawa uszkodzeń DNA w komórkach może prowadzić do powstania mutacji genetycznych, niestabilności genomowej, a w konsekwencji do rozwoju nowotworów skóry lub oka. Długotrwała i intensywna ekspozycja na UV może prowadzić do wystąpienia oparzeń słonecznych, fotodermatoz, przedwczesnego starzenia skóry, rogowacenia słonecznego, a w końcu inicjować rozwój raka podstawnokomórkowego, płaskonabłonkowego i czerniaka złośliwego. Najskuteczniejszymi środkami ochrony przed UV są unikanie słońca w godzinach okołopołudniowych, stosowanie przeciwsłonecznych preparatów ochronnych oraz noszenie ubrań chroniących przed promieniowaniem słonecznym, kapeluszy z dużym rondem oraz okularów przeciwsłonecznych.

Słowa kluczowe: fotoprotekcja, opalenizna, promieniowanie ultrafioletowe, nowotwory skóry, witamina D.

Spis skrótów:

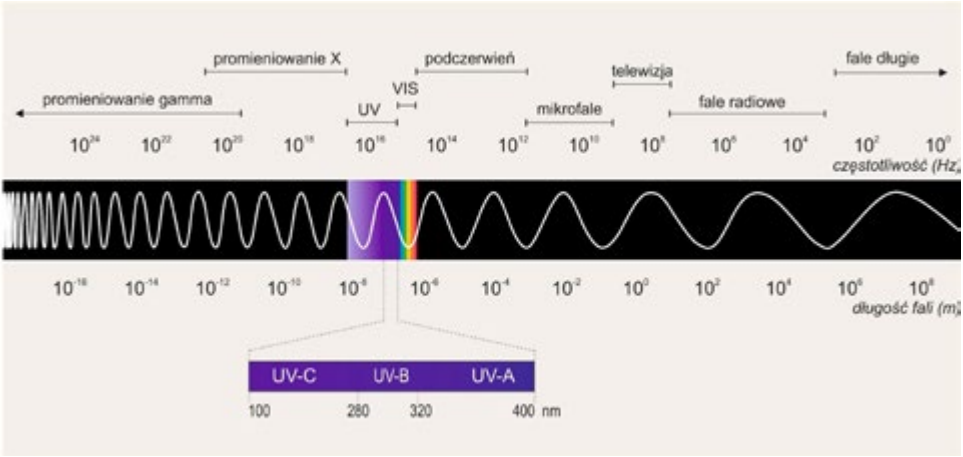
BCC	rak podstawnokomórkowy
CYP2R1	enzym 25-hydroksylaza witaminy D_3
CYP24	24-hydroksylaza witaminy D_3
CYP27B1	enzym1α-hydroksylaza-25-hydroksywitaminy D_3
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
ROS	reaktywne formy tlenu
SCC	rak płaskonabłonkowy (kolczystokomórkowy)
UV	promieniowanie ultrafioletowe
UVA	promieniowanie ultrafioletowe A
UVB	promieniowanie ultrafioletowe B
UVC	promieniowanie ultrafioletowe C
UVI	indeks promieniowania ultrafioletowego
VDBP	białko nośnikowe wiążące witaminę D

Wprowadzenie

Opalenizna w naszej strefie klimatycznej kojarzona jest ze zdrowiem, atrakcyjnością, a często też z wysokim statusem społecznym i bogactwem pozwalającym na spędzanie wakacji w egzotycznych krajach. A przecież jeszcze na początku XX wieku wytworne damy unikały słońca i chroniły się w cieniu parasolek przeciwsłonecznych, nosiły kapelusze, zwiewną długą odzież zapewniającą ich skórze ochronę przed promieniowaniem słonecznym i stosowały kosmetyki chroniące przed słońcem (o zgrozo, głównie zawierające toksyczny ołów). W owych czasach brązowa opalenizna była cechą właściwą biedakom i pracownikom fizycznym. Modę na opalanie zapoczątkowała Coco Chanel, która w 1923 roku przypadkowo opaliła się podczas rejsu jachtem po Riwierze Francuskiej. Odtąd opalenizna stała się czymś pożądanym ze względów estetycznych. Ale już wcześniej zauważono jej pozytywne skutki i to nie w kwestii estetyki. Obserwacje greckiego lekarza Soranusa z Efezu żyjącego na przełomie I i II wieku n.e. o dobroczynnym wpływie słońca na stan zdrowia, potwierdzone zostały przez XIX-wiecznych lekarzy: Florance Nightingale, który pisał o tym w swojej książce z 1858 roku pod tytułem „Uwagi o pielęgniarstwie" i Jędrzeja Śniadeckiego, który w 1822 roku prowadził badania nad krzywicą u warszawskich dzieci. Dzisiaj wiemy, że opalanie jest efektem szeregu reakcji biochemicznych zachodzących w skórze pod wpływem promieniowania ultrafioletowego (UV), które jest składowym elementem promieniowania słonecznego. Efektem jest wzmożona synteza barwnika zwanego melaniną, ale także produkcja w skórze, chroniącej m.in. dzieci przed krzywicą, witaminy D. Jednocześnie jesteśmy obecnie bardziej świadomi zagrożenia płynącego ze słońca, ponieważ szeroko zakrojone badania epidemiologiczne wskazują, że długotrwała ekspozycja na działanie promieniowania ultrafioletowego, może także negatywnie wpływać na nasze zdrowie, a najbardziej narażone są skóra i oczy. Zatem, czy korzystać z uroków słońca, czy też raczej go unikać? Co nauka mówi na temat wpływu promieniowania ultrafioletowego na stan naszego zdrowia? Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie odpowiedzi na te pytania.

Promieniowanie ultrafioletowe i jego źródła

Promieniowanie ultrafioletowe jest promieniowaniem elektromagnetycznym o długości fal w zakresie od 10 do 400 nm (Rycina 1). Ze względu na skutki działania promieniowania ultrafioletowego na organizmy żywe, dzieli się je na trzy zakresy: UVA (fale o długości 315-400 nm), UVB (fale o długości 280-315 nm) oraz UVC (fale o długości 100-280 nm). Promieniowanie ultrafioletowe jest niewidzialne dla ludzi, ponieważ soczewka oka nie przepuszcza fal o długości 300-400 nm, a rogówka - fal krótszych [1].

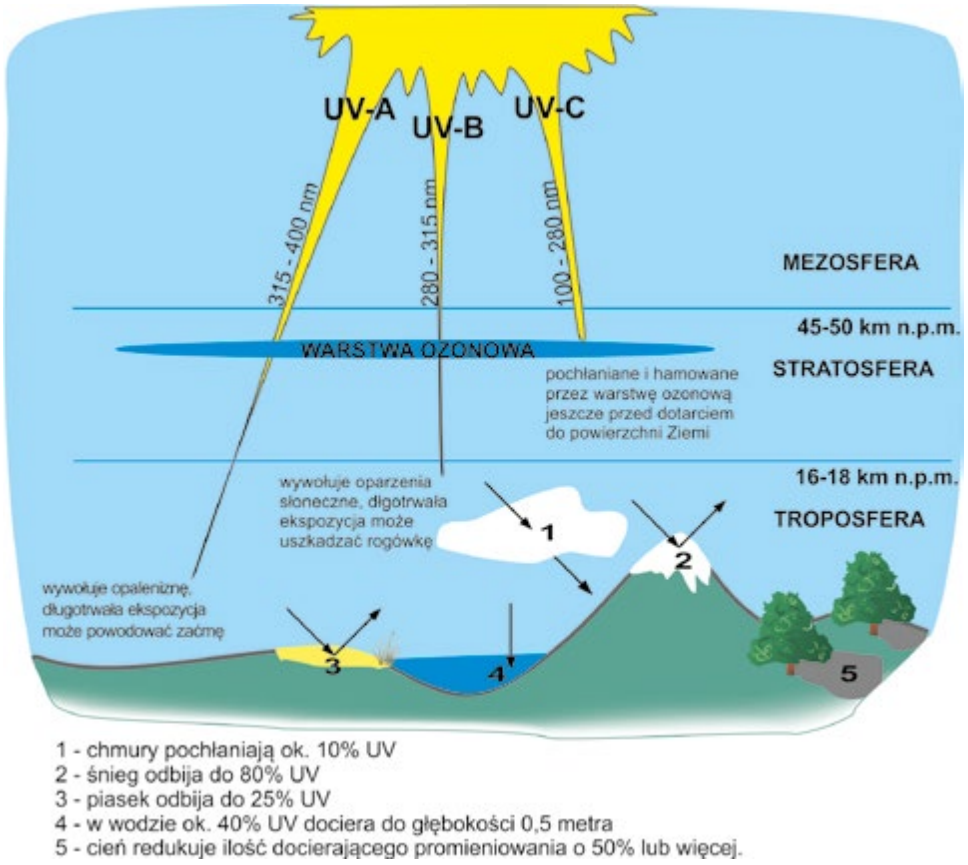


Rycina 1. Widmo promieniowanie elektromagnetycznego.

Najsilniejszym naturalnym źródłem promieniowania ultrafioletowego jest Słońce, które emituje promieniowanie ultrafioletowe w pełnym zakresie UV. Do powierzchni Ziemi dociera natomiast jedynie UVA (95%) i UVB (5%), gdyż pozostałe pasma (UVC całkowicie, a UVB w 95%) są skutecznie pochłaniane w atmosferze przez cząsteczki gazów zawartych w jej górnych warstwach, głównie przez ozon (O_3), ale również przez tlen cząsteczkowy (O_2), parę wodną (H_2O), dwutlenek węgla (CO_2), dwutlenek azotu (NO_2) oraz dwutlenek siarki (SO_2) (Rycina 2). W czasie pochłaniania energii promieniowania UV o długości fal poniżej 240 nm zachodzi fotochemiczna reakcja rozkładu i syntezy ozonu. Promieniowanie UV jest najsilniejsze w obszarze równikowym i około tysiąckrotnie słabsze na terenach okołobiegunowych.

Naturalny ozon produkowany jest w górnych warstwach atmosfery (stratosfera), najintensywniej nad równikiem (Amazonia), skąd wędruje wraz z prądami powietrza w stronę biegunów. Zróżnicowana cyrkulacja powietrza nad obu półkulami powoduje odmienne zasilanie w ozon półkuli północnej i południowej, a to skutkuje występowaniem asymetrii w napromieniowaniu UV północnych i południowych terenów o tej samej szerokości geograficznej. W Australii i Nowej Zelandii promieniowanie UV jest o 50-80% silniejsze niż na tych samych szerokościach geograficznych na półkuli północnej. Okresowe zmniejszenie gęstości warstwy stratosferycznego ozonu lub jej zanik, co ma miejsce w okresie zimowo-wiosennym na terenach Antarktyki, a czasem nawet na obszarze Australii czy Przylądka Dobrej Nadziei w Afryce, określane jest mianem tzw. dziury ozonowej. Za jej pojawianie się odpowiedzialne są zanieczyszczenia atmosfery przez związki chemiczne produkowane przez człowieka, takie jak freony (chłodziwo, gaz pędny w rozpylaczach), halony (środek gaśniczy) czy tetrachlorek węgla (rozpuszczalnik), ale również zja-

wiska naturalne takie jak erupcja wulkanów i tworzenie aerozoli morskich. Cieńsza warstwa ozonowa w mniejszym stopniu ekranuje promieniowanie UVB, co jest główną przyczyną oparzeń słonecznych i zmian genetycznych objawiających się nowotworami skóry [2].



Rycina 2. Rodzaje promieniowania UV dochodzącego do powierzchni Ziemi.

Natężenie promieniowania UV docierającego do powierzchni ziemi zależy również od wysokości nad poziomem morza (n.p.m.), tj. drogi przebytej przez nie w atmosferze – na każde 1000 m drogi ubywa około 15% UV. Dodatkowo intensywność promieniowania UVB, ale nie UVA, jest redukowana przez chmury w wyniku rozpraszania, odbijania i pochłaniania. Chmury pierzaste pochłaniają 11% promieniowania UVB, które przeszło przez warstwę ozonową, chmury kłębiaste – 27%, a chmury warstwowe – aż 97%. Ekspozycja człowieka na promieniowanie ultrafioletowe zależy również od ilości światła odbitego. Woda, trawa i gleba odbijają mniej niż 10% UV, piasek – do 25%, a śnieg nawet do 80% [2].

Sztucznymi źródłami promieniowania ultrafioletowego są: niskociśnieniowa lampa rtęciowa (popularnie zwana kwarcówką), średniociśnieniowa lampa kwarcowa (stosowana głównie w laboratoriach fotochemicznych, ale też solariach), wysokociśnieniowa lampa rtęciowa (wykorzystywana w solariach), diody elektroluminescencyjne LED (wykorzystywane do identyfikacji dokumentów, utwardzania klejów i wykonywania nadruków cyfrowych na dowolnych powierzchniach) oraz specjalistyczne źródła promieniowania ultrafioletowego, takie jak świetlówki UVA, świetlówki bakteriobójcze UVC, lampy ksenonowe, lampy Wooda i metalohalogenkowe promienniki UV [2]. Promieniowanie UV może być również emitowane w procesach technologicznych, jak na przykład spawanie gazowe i elektryczne, cięcie tlenowe i łukiem elektrycznym, natryskiwanie cieplne, elektrodrążenie [2].

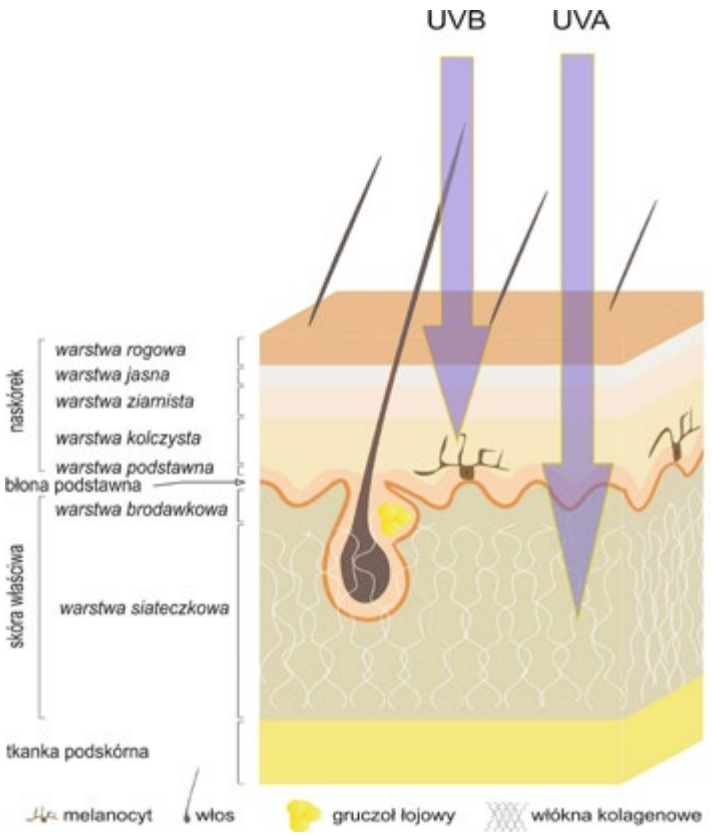
Procesy zachodzące pod wpływem promieniowania ultrafioletowego

Synteza witamin z grupy D

Witaminy D to grupa substancji wytwarzanych pod wpływem promieniowania ultrafioletowego z produktów pośrednich w syntezie cholesterolu określanych jako prowitaminy D. Znanych jest 10 prowitamin witaminy D, a spośród nich najważniejsze są 7-dehydrocholesterol występujący u zwierząt oraz ergosterol występujący u pewnych gatunków roślin, drożdży i grzybów. W organizmach zwierząt 7-dehydrocholesterol (prewitamina D_3) znajduje się w błonie komórkowej keratynocytów zlokalizowanych w warstwie podstawnej i kolczystej naskórka oraz w fibroblastach skóry właściwej (Rycina 3), gdzie pod wpływem promieniowania UVB w ciągu 30 minut ulega fotochemicznemu przekształceniu do prowitaminy D_3 [3-6].

Następnie prewitamina D_3 prawie natychmiast w ogrzanej podczerwienią skórze ulega spontanicznej izomeryzacji w biologicznie nieaktywną witaminę D_3 (cholekalcyferol) (Rycina 4).

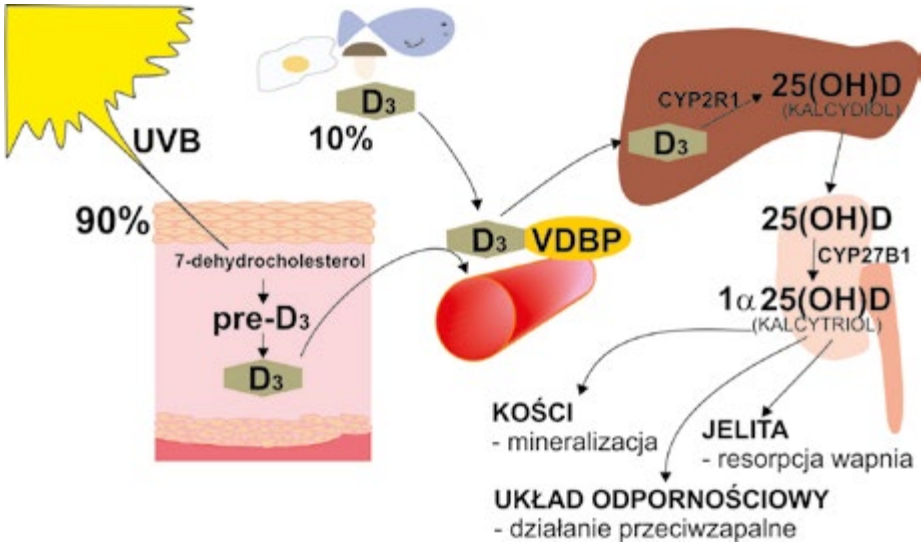
Cholekalcyferol po związaniu ze specyficznym nośnikiem, to jest białkiem transportującym witaminę D_3 (VDBP, ang. vitamin D binding protein), transportowany jest drogą krwionośną do wątroby, gdzie pod wpływem enzymu 25-hydroksylazy witaminy D_3 (CYP2R1) ulega przekształceniu w 25-hydroksycholekalcyferol (kalcydiol). Dalsze przemiany kalcydiolu zachodzą głownie w nerkach, gdzie w wyniku reakcji hydroksylacji katalizowanej przez 1-α-hydroksylazą 25-hydroksywitaminy D_3 (CYP27B1) powstaje biologicznie aktywna forma witaminy D_3, czyli 1,25-dihydroksycholekalcyferol (kalcytriol). Do przekształcenia kalcydiolu w kalcytriol może dojść również w innych typach komórek, takich jak komórki układu odpornościowego (makrofagi, neutrofile, komórki dendrytyczne, limfocyty), keratynocyty skóry, czy komórki śródbłonka dróg oddechowych [4,7,8].



Rycina 3. Schemat budowy skóry.

Pod wpływem promieniowania UVB z ergosterolu (prowitaminy D_2) syntetyzowana jest mniej istotna biologicznie witamina D_2 (ergokalcyferolu), która wykazuje około 25-30% aktywności witaminy D_3. Witamina D_3 powstająca pod wpływem promieniowania ultrafioletowego pokrywa aż 90% jej dobowego zapotrzebowania u ludzi. Źródłem pozostałych 10% są niektóre rodzaje pokarmu oraz suplementy diety zawierające cholekalcyferol i ergokalcyferol. Naturalna witamina D_3 w odróżnieniu od syntetycznej, nie kumuluje się w organizmie. Nadmierna ekspozycja skóry na promieniowanie słoneczne powoduje, że na skutek regulacji zwrotnej dochodzi do wydzielania enzymu CYP24 (zwanego też 24-hydroksylazą witaminy D_3), co prowadzi do przekształcenia kalcytriolu i kalcydiolu odpowiednio do 1,24,25-trihydroksycholekalcyferolu i 24,25-dihydroksycholekalcyferolu, które to są dalej degradowane i usuwane z organizmu. Dodatkowe zapotrzebowanie na witaminę D_3 zachodzi jedynie, gdy człowiek jest pozbawiony światła słonecznego. Warto pamiętać, że w okresie zimowym, między listopadem a lutym, na terenach położonych powyżej 40° szerokości geograficznej natężenie promieniowania ultra-

fioletowego nie osiąga wartości niezbędnej do zainicjowania syntezy witaminy D_3 w skórze. Badania przeprowadzone w naszym kraju wykazały, że u ponad 50% dorosłych osób zamieszkujących tereny miejskie północnej Polski (54°N) już na początku jesieni stwierdza się niedobór witaminy D_3 w organizmie [9]. W kolejnych przekrojowych badaniach obejmujących reprezentatywną grupę kobiet i mężczyzn mieszkujących w 10 miastach Polski (Białymstoku, Bydgoszczy, Gdańsku, Kielcach, Krakowie, Lublinie, Łodzi, Siedlcach, Warszawie i Wrocławiu) wykazano, że skala deficytu witaminy D_3 w naszym kraju jest o wiele większa [10]. W drugiej połowie lutego aż 90% badanych osób ujawnia głęboki deficyt lub niedostateczne zaopatrzenie organizmu w witaminę D_3.



Rycina 4. Schemat biosyntezy witaminy D_3.

Źródłem witaminy D_3 są tłuste ryby morskie (łosoś, makrela, śledź, sardynki), tran, suszone na słońcu grzyby, wątroba, żółtka jaj, pełne mleko i masło. Nadmierna podaż witaminy D_3 w pożywieniu jest toksyczna i objawia się występowaniem hiperkalcemii, co może być przyczyna wazokonstrakcji (zwężenia światła naczyń z powodu skurczu mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych), nadciśnienia tętniczego i kalcynozy (zwapnienia tkanek miękkich). Zgodnie z zaleceniami IOM (Institute of Medicine, USA) dzienne spożycie witaminy D_3 powinno wynosić od 600 IU dla osób w wieku od 1 roku do 70 lat, a u osób starszych - 800 IU [11]. Takie dawkowanie zapobiega deficytowi witaminy D_3 u 97,5% populacji. Rekomendowane przez Organizację Narodów Zjednoczonych do Spraw Wyżywienia i Rolnictwa (FAO) oraz Światową Organizację Zdrowia (WHO) normy wynoszą odpowiednio: niemowlęta, dzieci, młodzież i dorośli w wieku do 50 lat – 200 IU (5 μg cholekalcyferolu/dzień); dorośli w wieku 51-65 lat – 400 IU (10

µg cholekalcyferolu/dzień); osoby powyżej 65 roku życia – 600 IU (15 µg cholekalcyferolu/dzień) [12]. Biorąc pod uwagę badania dotyczące ilości witaminy D_3 w różnych populacjach, przynależność etniczną oraz lokalizację geograficzną, opracowano również wytyczne dotyczące suplementacji witaminą D_3 dla wszystkich grup wiekowych populacji Europy Środkowej [13,14]. Wytyczne te przedstawiono w Tabeli 1. Ogólnie uznaje się, że 5-30 minutowa ekspozycja na promieniowanie słoneczne (w zależności od pory dnia, roku, szerokości geograficznej i rodzaju pigmentacji skóry) dwa razy w tygodniu jest wystarczająca by uniknąć niedoboru witaminy D_3.

Tabela 1. Rekomendacje dotyczące suplementacji witaminą D_3 dla populacji polskiej.

Grupa	Dawka dobowa	Uwagi
0-6 miesięcy życia	400 IU (10 µg/dobę)	od pierwszych dni życia
6-12 miesięcy życia	400-600 IU (10-15 µg/dobę)	dawka zależy od zawartości witaminy D_3 w diecie
1-18 lat	600-1000 IU (15-25 µg/dobę)	w okresie wrzesień-kwiecień lub przez cały rok jeśli brak efektywnej skórnej syntezy witaminy D_3 w okresie letnim; dawka zależy od masy ciała
18-65 lat	800-2000 IU (20-50 µg/dobę)	w okresie wrzesień-kwiecień lub przez cały rok jeśli brak efektywnej skórnej syntezy witaminy D_3 w okresie letnim; dawka zależy od masy ciała
Ponad 65 lat	800-2000 IU (20-50 µg/dobę)	przez cały rok ze względu na obniżoną skórną syntezę witaminy D_3
Kobiety w ciąży i karmiące	1500-2000 IU (37,5-50 µg/dobę)	najpóźniej w drugim trymestrze ciąży
Osoby pracujące w nocy	1000-2000 IU (25-50 µg/dobę)	przez cały rok, dawka zależy od masy ciała

Zasadniczą funkcją biologiczną kalcytriolu jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej organizmu i metabolizmu kostnego [8,10]. Stymuluje on resorpcję (wchłanianie) wapnia i fosforu w jelitach oraz resorpcję zwrotną wapnia w kanalikach nerkowych. Umożliwia to wbudowywanie wapnia w tkankę kostną, czyli mineralizację macierzy kostnej, co zapobiega u dzieci krzywicy, niskiemu wzrostowi i opóźnieniu rozwoju fizycznego, a u dorosłych osteomalacji (demineralizacja kości dająca objawy krzywicy u dorosłych – kości takich osób charakteryzują się zwiększoną tendencja do złamań i zwiększoną przepuszczalnością dla promieniowani rentgenowskich) oraz osteoporozie. Oprócz tego kalcytriol bierze udział w procesie sekrecji (wydzielania) insuliny, syntezie i sekrecji hormonu przytarczyc (parathormonu) oraz hormonów tarczycy. Ponadto kalcytriol wspomaga mechani-

zmy obronne organizmu podczas infekcji wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych np. w przebiegu gruźlicy czy grypy, zakażenia pneumokokami, meginokokami i streptokokami grupy A [7,8,15,16]. Dane epidemiologiczne wskazują, że niedobór witaminy D_3 u osób zamieszkujących wyższe szerokości geograficzne wiąże się z częstszym występowaniem u nich niektórych chorób o podłożu autoimmunologicznym, takich jak cukrzyca typu 1, stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, toczeń układowy, łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna, co dowodzi, że witamina D_3 ma pożądane działanie przeciwzapalne i immunomodulujące [4,7,8,15-18]. Pozytywny wpływ stosowanej suplementacji witaminy D_3 na przebieg leczenia środkami przeciwzapalnymi był obserwowany także w przypadku chorób alergicznych, takich jak astma, atopowe zapalenie skóry, czy przewlekły katar alergiczny [7]. Zaobserwowano również, że niedobór witaminy D_3 zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwory piersi, jajnika, płuc, głowy, szyi, jelita grubego, trzustki, pęcherza, gruczołu krokowego (prostaty) oraz niektóre typy białaczek, a u osób po przeszczepach nerek wiąże się z zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością z powodu chorób sercowo-naczyniowych [4,8,19-21]. Związek z niewystarczającym poziomem syntezy witaminy D_3 lub jej niedoborem w pożywieniu wydają się mieć zaburzenia funkcji poznawczych (kognitywnych), rozwój choroby Alzheimera oraz przypadki schizofrenii i depresji [4,15,22].

Reakcje fotochemiczne w DNA indukowane ultrafioletem

Promieniowanie UVB, o wyższej energii i krótszej długości fal, penetruje skórę do głębokości 160-180 μm i dociera głównie do naskórka, gdzie jest pochłaniane przez keratynocyty. Natomiast UVA jest bardziej przenikliwe, za to niskoenergetyczne, i dociera do warstwy skóry właściwej i skóry podstawnej [23,24]. Oba rodzaje promieniowania UV są czynnikami zdolnymi do wywołania uszkodzeń w komórkach. Powstało szereg mechanizmów ochronnych, które mają nie dopuścić do kontaktu UV z materiałem genetycznym (kwasem deksyrybonukleinowym). Takimi fizjologicznymi barierami są nie tylko melanina produkowana przez komórki barwnikowe skóry, tj. melanocyty, ale też pogrubiony naskórek i pokrywająca go warstwa lipidowa jak również kwas *trans*-urokainowy zawarty w naskórku i pocie. Uszkodzenia dotyczące DNA mają najpoważniejsze konsekwencje, gdyż informacja genetyczna zakodowana jest w określonej sekwencji nukleotydów w DNA; zatem ważne jest, aby DNA był powielany i przekazywany następnym pokoleniom komórek w niezmiennej formie. Powstające w genomie nieprawidłowości powinny być rozpoznawane i naprawiane przez odpowiednie systemy naprawcze DNA. Niewydolne mechanizmy naprawy DNA mogą doprowadzić do przedwczesnego starzenia się organizmu, wzrostu wrażliwości na czynniki

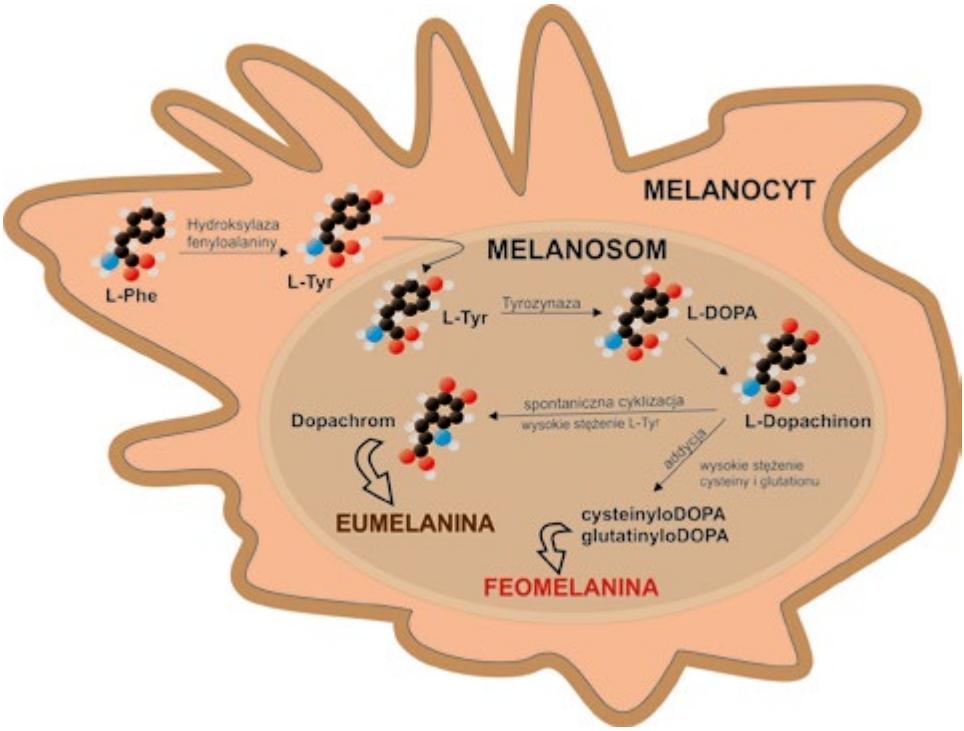
rakotwórcze, powstawania mutacji genetycznych, a w efekcie zwiększonej zachorowalności na nowotwory [23,24].

Pod wpływem promieniowania UVB dochodzi do bezpośrednich modyfikacji DNA, polegających na tworzeniu się dodatkowych wiązań w jego strukturze, co skutkuje powstawaniem cyklobutanowych dimerów pirymidynowych oraz 6,4 fotoproduktów [2,25-29]. Ich nagromadzenie może doprowadzić do pękania nici DNA, a w konsekwencji do transformacji nowotworowej. Dodatkowo UVB jest odpowiedzialne za oksydacyjne modyfikacje białek i lipidów w błonach komórkowych, a przez to za inicjację procesów fotostarzenia i fotokarcynogenezy. Z kolei ekspozycja na UVA powoduje, w obecności tlenu i endogennych (wewnętrznych) fotouczulaczy (czyli porfiryn i białek zawierających hem), powstawanie szkodliwych form tlenu w postaci tlenu singletowego i reaktywnych form tlenu (ROS). ROS ze względu na swoje silne właściwości utleniające mogą uszkadzać komórkowe makrocząsteczki, takie jak białka, lipidy i DNA. W DNA powodują one oksydację nukleotydów, mutacje genowe i genomową niestabilność. Ponadto ROS są odpowiedzialne za wywoływanie apoptozy (naturalnej, zaprogramowanej śmierci komórki), stanów zapalnych i immunosupresji. Wszystkie te procesy mogą doprowadzić do inicjacji karcynogenezy (powstania nowotworów) w skórze lub oku. Efekty oddziaływania promieniowania UV na skórę obserwuje się we wszystkich typach komórek skóry. W melanocytach mutacje zachodzące w genach kodujących białka regulujące proliferację (zdolność namnażania komórek), wzrost, cykl komórkowy i śmierć komórki, uważa się za główną przyczynę ich transformacji nowotworowej. Efektem tej transformacji jest powstawanie czerniaka – niezwykle złośliwego nowotworu. Ponieważ melanocyty obecne są też w innych niż skóra tkankach, czerniak jest nowotworem o zróżnicowanej lokalizacji. Może się rozwinąć w obrębie błony naczyniowej lub spojówki oka [30], czy w błonach śluzowych. Skutkiem tych mutacji są także zaburzone oddziaływania melanocytów z innymi komórkami skóry (keratynocytami, fibroblastami) oraz komórkami układu odpornościowego i komórkami śródbłonka wyścielającymi światło naczyń krwionośnych, co dodatkowo promuje rozwój nowotworu [31-33]. Poza czerniakiem, w obrębie skóry rozwijać mogą się jeszcze inne nowotwory. Z transformowanych komórek warstwy podstawnej rozwija się rak podstawnokomórkowy (ang. basal cel carcinoma, BCC), a z komórek płaskich – rak płaskonabłonkowy zwany też kolczystokomórkowym (ang. squamous cell carcinoma, SCC). W przypadku keratynocytów i fibroblastów uszkodzenia wywołane działaniem UVA i UVB mogą inicjować proces apoptozy tych komórek [34,35]. Fibroblasty są komórkami, które wytwarzają kolagen i elastynę – białka zapewniające jędrność naskórka oraz enzymy zwane metaloproteinazami regulujące regenerację skóry. Promieniowanie UVA i UVB aktywuje metaloproteinazy w kierunku degradacji włókien kolagenowych i uszkadza syntezę kolagenu, co prowadzi do przedwczesnego starzenia się skóry [24].

Opalenizna - atrakcyjna i zdrowa?

W skórze w obrębie warstwy podstawnej oraz w mieszku i torebkach włosowych znajdują się komórki pigmentowe zwane melanocytami (Rycina 3). Komórki te występują również w innych miejscach organizmu (oku, uchu wewnętrznym, niektórych obszarach mózgu, błonach śluzowych, zastawkach i przegrodzie serca, tkance tłuszczowej).

Melanocyty w wyniku wieloetapowego procesu - melanogenezy (Rycina 5), wytwarzają barwnik nazywany melaniną, która nadaje barwę skórze, włosom i oczom [36-39].



Rycina 5. Schemat melanogenezy.

Wyróżnia się dwa rodzaje melanin: czarnobrązową eumelaninę i żółtoczerwoną feomelaninę. Eumelanina i feomelanina występują w skórze i włosach, a od ich ilości i wzajemnej proporcji zależy odcień karnacji skóry, kolor włosów, skłonność do występowania piegów i wrażliwość na słońce. Feomelanina nadaje wargom odcień różowoczerwony. Eumelanina odpowiada za ciemną barwę siatkówki oka, a kolor oczu zależy od jej ilości w tęczówce. Melaniny gromadzone są w organellach zwanych melanosomami, które są transportowane z melanocytów do keratynocytów. Gęstość rozmieszczenia melanocytów w skórze osób pochodzących

z różnych ras jest porównywalna, ale ich rozmieszczenie już nie [25,40]. Ponadto na barwę skóry ma wpływ zdolność do syntezy melaniny, wielkość melanosomów, ich kształt i ilość barwnika w keratynocytach oraz proporcja eumelaniny do feomelaniny. Wszystkie te parametry znajdują odzwierciedlenie w podziale ludzi na rasy i reakcji skóry na promieniowanie ultrafioletowe [19,41]. Po przekazaniu melanosomów do keratynocytów układają się one nad ich jądrami komórkowymi tworząc parasol ochronny zabezpieczający DNA przed szkodliwym wpływem promieniowania UV. Ochronne właściwości melaniny są jednak stosunkowo słabe, ich skuteczność porównywalna jest z kosmetykami o SPF 2-3, ale nawet w małym stężeniu potrafią pochłonąć 80% wolnych rodników powstających pod wpływem promieniowania UV. W odpowiedzi na UV keratynocyty wydzielają substancje, które stymulują melanocyty do zwiększonej syntezy melaniny, czego objawem jest właśnie ciemniejsze zabarwienie skóry [19,41].

Najbardziej oczekiwanym przez wiele osób efektem działania promieniowania ultrafioletowego jest pojawienie się opalenizny, utożsamianej z atrakcyjnym wyglądem i dobrym stanem zdrowia. Wyróżnia się dwa typy opalania: natychmiastowe i opóźnione [2,25,36]. Opalanie natychmiastowe zachodzi pod wpływem promieniowania UVA (zwanego często też rumieniotwórczym) i ujawnia się w ciągu kilku minut do kilku godzin po ekspozycji na nie, a jego objawem jest lekkie ciemnienie skóry będące efektem uwalniania melaniny z melanosomów. Jest ono nietrwałe. Opalanie opóźnione natomiast pojawia się na skutek działania promieniowania UVB (określanego jako barwnikotwórcze) dopiero po kilku dniach, zwykle z trzydniowym opóźnieniem, pigmentacja skóry osiąga maksimum po 13-21 dniach, i zanika dopiero po kilku miesiącach. Jego istotą jest stymulacja melanocytów do intensywniejszej syntezy melaniny i zwiększenie liczby melanosomów. Nie da się zaprzeczyć, że opalanie się ma swoje dobre strony. Jest to związane głównie z syntezą witamin z grupy D i jej wieloaspektowym wpływem na stan zdrowia i psychikę człowieka. Dla przypomnienia, promieniowanie UV odgrywa istotną rolę w utrzymaniu prawidłowej struktury kośćca, wzmacnianiu układu odpornościowego, ochronie przeciwwirusowej, przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej, zmniejszaniu ryzyka zachorowania na niektóre typy nowotworów, łagodzeniu skutków napięcia przedmiesiączkowego (PMS), a poprzez synchronizację naszego wewnętrznego zegara biologicznego zapewnia zdrowy sen. Ponadto promieniowanie UV zwiększa wydzielanie endorfin (hormonów szczęścia), zapobiega depresji i schizofrenii oraz wpływa na nasze ogólne dobre samopoczucie. Jest ono też wykorzystywane pomocniczo w leczeniu niektórych chorób, takich jak żółtaczka fizjologiczna u noworodków, anemia, łuszczyca, trądzik pospolity, bielactwo, egzema kontaktowa, pokrzywka świetlna, odleżyny i trudno gojące się rany, dychawica oskrzelowa, gościec tkanek miękkich, niedoczynność tarczycy i jajników, zmiany zwyrodnieniowe dużych stawów [2,42-44].

Niestety nadmiar promieniowania ultrafioletowego istotnie uszkadza skórę, oczy i osłabia działanie układu odpornościowego [2,24,25,30,35,42,45-49]. Najpowszechniejszym skutkiem krótkotrwałej intensywnej ekspozycji skóry na UV jest erytema (zaczerwienienie, rumień skóry). W cięższych wypadkach, zaczerwienieniu skóry towarzyszą pęcherze, odwodnienie i przegrzanie organizmu. Długotrwała ekspozycja skóry na promieniowanie ultrafioletowe może spowodować wystąpienie fotodermatoz (chorób skórnych zależnych od działania słońca), prowadzić do jej przedwczesnego starzenia, stanu przedrakowego tzw. rogowacenia słonecznego, a w końcu inicjować rozwój nowotworów skóry – raka podstawnokomórkowego, płaskonabłonkowego oraz najbardziej złośliwego, czerniaka. Objawami fotostarzenia skóry są jej przesuszenie, utrata elastyczności i sprężystości z powodu uszkodzenia struktury włókien kolagenowych przy równoczesnym zwiększeniu ilości zdegenerowanych włókien elastycznych, głębokie zmarszczki i bruzdy, nierównomierna pigmentacja skóry i brunatne plamy na nieosłoniętych częściach ciała, upośledzenie mikrokrążenia i powstawania pajączków naczyniowych, nieprawidłowe pogrubienie warstwy rogowej skóry, a nawet bielactwo nabyte. Chorobami skórnymi indukowanymi działaniem promieniowania ultrafioletowego są: wielopostaciowe osutki świetlne, pokrzywka świetlna, świerzbiączka letnia, opryszczki ospówkowate oraz występujące dodatkowo odczyny fototoksyczne i fotoalergiczne.

Odczyny fototoksyczne pojawiają się w efekcie równoczesnego działania UV i czynnika drażniącego, i manifestują się pęcherzami i rumieniem, czyli mają charakter oparzenia. Czynnikami drażniącymi mogą być substancje pochodzenia roślinnego (barszcz Sosnowskiego, ziele dziurawca, lubczyk ogrodowy, ruta zwyczajna, pietruszka, seler, pasternak, piołun, tulipan, narcyz, chryzantema); leki z grupy sulfonamidów i barbituranów, pochodne retinoidów i kwasu benzoesowego, niesteroidowe środki przeciwzapalne, tetracykliny, leki przeciwnadciśnieniowe i przeciwpadaczkowe, niektóre leki uspokajające, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwłupieżowe; a ponadto środki antykoncepcyjne; kosmetyki zawierające piżmo, olejek bergamotowy, lawendowy, waniliowy, sandałowy, cedrowy lub kwas retinowy (perfumy, wody toaletowe, płyny po goleniu, mydła); niektóre słodziki (np. cyklamat) oraz barwniki chemiczne, takie jak eozyna, chinony, róż bengalski, błękit metylenowy. Reakcje fotoalergiczne są wynikiem reakcji alergicznych na współwystępowanie czynników drażniących i promieniowania UV, mają charakter wypryskowy i towarzyszy im świąd. Czynnikami najczęściej wywołującymi odczyny alergiczne są: leki (antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne), substancje pochodzenia roślinnego i ochronne preparaty zawierające filtry przeciwsłoneczne. Pod wpływem promieniowania UV nasileniu ulega także szereg chorób takich jak trądzik zwykły, opryszczka zwykła, liszaj płaski, skórny toczeń rumieniowaty, przemieszczone zapalenie skóry, rogowacenie kanalikowe,

pęcherzyca płaska, zakłócenia metaboliczne (białkowe lub witaminowe), niedożywienie białkowe lub witaminowe, choroba Bloma, choroba Dariera i choroba Hartnupa. Najbardziej powszechną dolegliwością oka spowodowaną działaniem promieniowania UV jest zapalenie spojówek objawiające się ich zaczerwienieniem, swędzeniem, łzawieniem, światłowstrętem i uczuciem tzw. piasku pod powiekami, a nawet zaburzeniami widzenia. Wieloletnia ekspozycja na duże dawki promieniowania UV może powodować zmętnienie rogówki (zaćmę, kataraktę), posłoneczne uszkodzenie rogówki (ang. photokeratitis), posłoneczne uszkodzenia plamki żółtej, rozwój takich chorób jak skrzydlik czy tłuszczyk, a nawet wywoływać nowotwory skóry powiek i oczu (czerniak błony naczyniowej oka i czerniak spojówki) [2,24,25,30,35,42,45-49].

Fotoprotekcja

Naturalną ochronę ludzi przed promieniowaniem UV stanowi pigment skóry – widoczny jako trwałe zabarwienie skóry i jej opalenizna oraz włosy i wewnątrzkomórkowe mechanizmy naprawcze kwasów nukleinowych. Wiek dwudziesty przyniósł nam modę na aktywny tryb życia, spędzanie wolnego czasu na świeżym powietrzu i uprawianie sportów, a opalona skóra stała się synonimem dobrego stanu zdrowia i atrakcyjności. Należy pamiętać, że opalanie nigdy nie było, nie jest i prawdopodobnie, nie będzie zupełnie bezpieczne. Ale co zrobić aby minimalizować jego szkodliwe skutki? Przede wszystkim należy zacząć przyzwyczajać skórę do promieniowania ultrafioletowego. Dotyczy to szczególnie osób, które większość czasu spędzają w zamkniętych pomieszczeniach. Pierwsza ekspozycja na UV może trwać najwyżej 15 minut, a potem przez tydzień każdego dnia można ją wydłużać o 10 minut. „Bezpieczne" godziny opalania to czas między 8 a 10 rano, a potem od godziny 17 do 20. I oczywiście należy pamiętać o stosowaniu kosmetyków z filtrem ochronnym UVA i UVB, noszeniu kapelusza z szerokim rondem i okularów przeciwsłonecznych z filtrem UV, osłanianiu ciała w godzinach największej ekspozycji na promieniowanie słoneczne, czyli latem w godzinach okołopołudniowych (10-16). Wytyczne odnośnie czasu przebywania na słońcu muszą też uwzględniać fototyp skóry (Tabela 2), wcześniejsze ekspozycje na promieniowanie słoneczne, porę dnia i roku, szerokość geograficzną.

Tabela 2. Fototypy ludzkiej skóry wg Fitzpatrica. Każdej z ras ludzkich przypisano określony fototyp skóry określający jej indywidualną wrażliwość na promieniowanie UV. Wśród ludzi rasy kaukaskiej wyróżnia się cztery fototyp skóry, dla ras żółtej i czarnej – po jednym. W Polsce przeciętnym fototypem występującym w całej populacji jest fototyp II lub III.

Typ skóry	I	II	III	IV
Fototyp	celtycki	północnoeuropejski	środkowoeuropejski	południowoeuropejski
Karnacja	bardzo jasna (liczne piegi)	jasna (nieliczne piegi)	śniada (sporadyczne piegi)	oliwkowa
Włosy	rude, bardzo jasny blond	jasny i ciemny blond	bardzo ciemny blond, brązowe	brązowe, czarne
Oczy	jasnoniebieskie, bladozielone	niebieskie, zielone, szare	niebieskie, szare, brązowe, piwne	ciemnobrązowe, czarne
Czas naturalnej samochrony skóry	5 – 10 min	10 – 20 min	20 – 30 min	40 min
Typ opalenizny	nie występuje (brak pigmentacji)	słabo zaznaczona	wyraźna	mocna
Reakcja na opalanie	rumień	duża skłonność do oparzeń słonecznych	umiarkowana skłonność do oparzeń słonecznych	brak skłonności do oparzeń słonecznych
Zalecany SPF	30 +	30 +	15 +	15 +

Poziom promieniowania ultrafioletowego na powierzchni Ziemi opisywany jest przez indeks UV (UVI), dzięki któremu upowszechniana jest informacja o poziomie promieniowania UV i stopniu zagrożenia. Indeks UV stosuje się do obliczania czasu, jaki można bezpiecznie spędzać na słońcu oraz dopasowaniu odpowiedniego rodzaju ochrony (odpowiednia odzież, filtry, a nawet unikanie nasłonecznienia) do posiadanego fototypu skóry. Skala UVI przyjmuje wartości od 0 do 11+, a im wyższa wartość UVI tym wyższe jest prawdopodobieństwo wystąpienia rumienia oraz poparzeń skóry i tym krótszy czas ich pojawiania się (Tabela 3). W Europie maksymalne natężenie promieniowanie UV szacowane jest na 8 UVI. Aktualny i prognozowany indeks UV dla Polski jest dostępny na stronie Instytutu Meteorologii i Gospodarki Wodnej (www.pogodynka.pl/indeksuv).

Tabela 3. Zalecana ochrona przed promieniowaniem ultrafioletowym w zależności od wartości indeksu UV (UVI).

Zakres wartości indeksu UV	Poziom narażenia	Stopień zagrożenia	Zalecana ochrona
0 - 2	niski	brak zagrożeń	• Załóż okulary przeciwsłoneczne gdy leży śnieg na ziemi.
3 - 5	umiarkowany	średnie zagrożenie w czasie długiego przebywania na słońcu	• Załóż okulary przeciwsłoneczne, koszulę z długim rękawem i nakrycie głowy. • W godzinach popołudniowych przebywaj w cieniu.
6 - 7	wysoki	wysokie zagrożenie w czasie długiego przebywania na słońcu	• Zastosuj wszystkie powyższe zalecenia. • Posmaruj się kremem z filtrem SPF > 15.
8 - 10	bardzo wysoki	bardzo wysokie zagrożenie w czasie przebywania na słońcu	• Zastosuj wszystkie powyższe zalecenia. • Unikaj nasłonecznionych miejsc.
11 +	ekstremalny	ekstremalne zagrożenie w czasie przebywania na słońcu	• Zastosuj wszystkie powyższe zalecenia. • Przebywaj tylko w cieniu.

prawdopodobieństwo poparzeń skóry

Niezwykle istotnym czynnikiem zapobiegającym przedwczesnemu starzeniu się skóry oraz zmniejszającym ryzyko występowania fotodermatoz i nowotworów skóry, czy oka jest stosowanie przeciwsłonecznych preparatów ochronnych (filtrów) i noszenie okularów przeciwsłonecznych. Wyróżnia się dwa rodzaje filtrów: fizyczne (mineralne i barwnikowe) oraz chemiczne [2,24,45-47,50-52]. Zadaniem filtrów fizycznych jest odbijanie lub rozpraszanie promieniowania głównie z zakresu UVB oraz w wąskim zakresie UVA. Do filtrów fizycznych zalicza się między innymi biała pasta cynkowa zawierająca tlenek cynku, dwutlenek tytanu, tlenki żelaza, kaolin lub talk. Filtry chemiczne pochłaniają promieniowanie UVA, UVB lub oba równocześnie. Filtrami chemicznymi są związki organiczne o pierścieniu aromatycznym mającym grupę karbonylową (pochodne kwasu salicylowego, p-benzoesowego, p-metyloksycynamowego, benzylidenu, kamfory). Filtry fizyczne uważane są za nietoksyczne, natomiast filtry chemiczne budzą pewne obawy. Wykazano, że niektóre filtry chemiczne wnikają głęboko w skórę, a nawet dostają się do krwi, gdyż związki te i produkty ich rozpadu znajdowano w osoczu i moczu osób poddanych badaniu [53]. Ochronne działanie przed promieniowaniem UV wykazują również niektóre substancje pochodzenia naturalnego. Są to związki, które albo pochłaniają promieniowanie UV, albo są związkami wychwytującymi wolne rodniki. Obecnie w kremach przeciwsłonecznych stosuje się frakcjonowaną melaninę, która w odróżnieniu od wielkocząsteczkowej melaniny lepiej penetruje

naskórek. Jednak żaden ze znanych obecnie naturalnych filtrów nie jest na tyle skuteczny, aby mógł być stosowany jako jedyny filtr, choć wchodzą one w skład przeciwsłonecznych preparatów ochronnych. W fotoprotekcji skóry pewną rolę odgrywają witamina C i E, retinoidy (pochodne witaminy A) – zwłaszcza likopen występujący w dużych ilościach w pomidorach, arbuzach, czy czerwonych grapefruitach, niektórych tłuszczach (olej arachidowy, oliwa z oliwek, oleje kokosowy i sezamowy, masło shea), wyciągach roślinnych, np. z aloesu (*Aloë*), arniki górskiej (*Arnica montana*), rozmarynu lekarskiego (*Rosmarinus officinalis*), orzecha włoskiego (*Juglans regia*), miłorzębu japońskiego (*Ginco biloba*), jeżówki (*Echinacea purpurea*) oraz propolis [2,24,54,55]. Fotostarzeniu skóry zapobiegają ponadto soja, owoce granatu, awokado, czosnek oraz czerwona i zielona herbata.

Preparaty zawierające filtry przeciwsłoneczne powinny być nakładane 30 minut przed ekspozycją na promieniowanie słoneczne, a kolejne aplikacje należy powtarzać co 2 godziny. Uprawianie sportów wodnych, silne pocenie i wycieranie skóry ręcznikiem wymusza częstsze nakładanie preparatu – już po 40 minutach od ostatniej aplikacji. Jednorazowo dorosła osoba powinna nakładać około 35 ml kremu ochronnego. Fotoprotekcja u dzieci powinna być analogiczna jak u osób z pierwszym fototypem skóry [56]. Dzieci poniżej 6-go miesiąca życia powinny przebywać w cieniu, a u starszych zalecane jest stosowanie preparatów z filtrami nie tylko na odkryte części ciała, ale również pod ubraniem.

Nowoczesne przeciwsłoneczne preparaty ochronne mają w swoim składzie zarówno filtry chemiczne, jak i fizyczne, a stopień ich ochronnego działania określany jest według wskaźnika SPF (ang. sun protective factor). SPF definiowany jest jako stosunek dawki promieniowania UV potrzebnej do wywołania rumienia na chronionej filtrem skórze do dawki wywołującej rumień na skórze niechronionej, czyli określa efektywność filtra w ekranowaniu promieniowania UVB. Skala SPF przyjmuje wartości od 2 do 50+, a im wyższa wartość SPF, tym skuteczniejsza ochrona przed pojawieniem się rumienia. Ogólnie przyjmuje się, że filtry o SPF 1-4 zapewniają niską ochronę, o SPF 4-6 – słabą, o SPF 7-10 – średnią, o SPF 11-15 – wysoką, a o SPF powyżej 15 – bardzo wysoką, ale o wyborze filtra powinien decydować fenotyp skóry i położenie geograficzne. Wbrew powszechnie funkcjonującemu przekonaniu wartość SPF nie jest powiązane z długością dopuszczalnej ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Filtr o SPF wynoszącym 15 powoduje blokowanie 94% promieniowania UVB, a o SPF 30 – zapewnia 97% protekcję przed UVB. Przyjmowana przez skórę dawka promieniowania UV zależy zarówno od czasu ekspozycji jak i intensywności promieniowania UV. Z tego powodu nie powinno się zakładać, że jeśli stosuje się kosmetyk o dwukrotnie wyższej wartości SPF, to można bezpiecznie przebywać na słońcu dwa razy dłużej zanim pojawi się rumień. Do tej pory nie został opracowany żaden ogólnoświatowy wskaźnik, który pozwala określić stopień ochrony przed promieniowaniem UVA. Z tego

powodu na kosmetykach z filtrem zapewniającym ochronę przed promieniowaniem UVA umieszcza się dodatkowo oznaczenia UVA lub filtr szerokopasmowy. Warto pamiętać, że kosmetyki z oznaczeniem „water resistant" zapewniają ochronę przed promieniowaniem UV do 40 minut od zanurzenia w wodzie, a oznaczone „water proof" - do 80 minut. Amerykańskie Towarzystwo Dermatologiczne (The American Academy of Dermatology) zaleca, aby stosować przeciwsłoneczne preparaty ochronne codziennie, niezależnie od pory roku i wybierać kosmetyki wodoodporne o szerokim spektrum ochrony przed UV oraz o SPF co najmniej 30 niezależnie od fototypu skóry i metrykalnego wieku. Używanie przeciwsłonecznych preparatów ochronnych jako środka dzięki któremu można wydłużyć czas przebywania na słońcu i 'bezpiecznie' pogłębić opaleniznę należy traktować jako nadużycie, gdyż takie nieodpowiedzialne zachowanie zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów skóry.

Jeśli chodzi o okulary przeciwsłoneczne to funkcjonują trzy standardy informujące o stopniu przepuszczania promieniowania UV przez okulary: europejski EN 1836:2005 (skala czterostopniowa), amerykański ANSI Z80.3-2001 (skala trzystopniowa) i australijski AS/NZ1067:2003 (skala pięciostopniowa). W skali europejskiej oznaczenie „0" oznacza ochronę niedostateczną, „2" – dostateczną, „6" – dobrą, a „7" – bardzo dobrą. Skuteczną ochronę oczu zapewniają soczewki okularowe czy kontaktowe, które pochłaniają 97% promieniowania UVB i przynajmniej 82% promieniowania UVA. Soczewki wykonane z nowoczesnych materiałów zawierają syntetyczne monomery, które całkowicie pochłaniają promieniowanie UVB i UVC (jeśli nie zostało pochłonięte przez warstwę ozonową, czyli w miejscach występowania dziury ozonowej) oraz w 92-100% promieniowania UVA o długości fali 400 nm. Takie soczewki posiadają certyfikat CE i oznaczone są symbolem UV 400 CE. Warto pamiętać, że szklane soczewki bez filtra zapewniają ochronę przed promieniowaniem UV o długości fali do 350 nm, a soczewki syntetyczne pozbawione filtra nie dają żadnej ochrony przez promieniowaniem UV.

Kolejnym sposobem ochrony przed promieniowaniem UV jest noszenie odpowiedniej odzieży. Stopień w jakim ubranie efektywnie chroni przed promieniowaniem UV określa współczynnik UPF (ang. ultrafiolet protection factor) [2,50,51,57]. Nowoczesne materiały odbijają promieniowanie UV dzięki zmodyfikowanej powierzchni (np. dzięki napyleniu powierzchni tlenkami metali) lub pochłaniają promieniowanie UV dzięki stosowaniu odpowiednich barwników. Stopień w jakim ubranie chroni nas przed promieniowaniem UV zależy od rodzaju surowca (poliester najlepiej, a bawełna najsłabiej), gęstości splotu (większa jest lepsza), koloru (ciemniejsze barwy lepiej chronią), wilgotności (mokre słabiej chronią) oraz rodzaju stosowanego impregnatu. Najwyższą ochronę zapewniają ubrania o UPF 50+, doskonałą – o UPF 40-49, bardzo dobrą – o UPF 25-39, dobrą – o UPF 15-24, a odzież o UPF poniżej 15 nie zapewnia żadnej ochrony przed UV. Ozna-

czenie ubrania na przykład symbolem UPF 40 oznacza, że zaledwie 1/40 dawki promieniowania UV zostaje przepuszczona przez materiał. Najchętniej noszone latem ubrania wykonane z cienkiej bawełny lub wiskozy, białe lub pastelowe nie zapewniają ochronny przed promieniowaniem UV [2,50,51,57].

Osobny problem stanowi korzystanie z solariów. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem IARC (ang. International Agency for Research on Cancer) zakwalifikowała używanie solariów do grupy czynników rakotwórczych najwyższego ryzyka, równie groźne jak azbest czy tytoń. Według badań przeprowadzonych w 18 krajach europejskich w ramach WHO Globalcan 2008 każda wizyta w solarium zwiększa ryzyko zachorowania na czerniaka o 1,8%, a u osób przed 30-tym rokiem życia zwiększa to ryzyko nawet o 75% w stosunku do osób, które nigdy nie korzystały z solarium [58]. Inne badania – Nurses' Health Study II, prowadzone w Stanach Zjednoczonych Ameryki wykazały, że cztery wizyty na rok w solarium zwiększają o 15% ryzyko zachorowania na łagodne formy raka skóry (raka płaskonabłonkowego i podstawnokomórkowego) i o 11% - na czerniaka [58]. Przeciętnie, osoba korzystająca z solarium po 20 sesjach otrzymuje dodatkowo około 1,2 przeciętnej rocznej dawki promieniowania UVA, a osoby korzystające często – od 4,7 do 12 przeciętnych rocznych dawek, w zależności od rodzaju lamp solaryjnych [46]. Z tego powodu na terenie całej Unii Europejskiej od 2009 roku klienci solariów muszą być informowani o szkodliwych skutkach opalania, a emisja promieniowania ultrafioletowego przez urządzenia solaryjne nie może przekraczać poziomu 0,3 W/m^2. WHO silnie odradza korzystanie z solariów ze względu na zwiększanie ryzyka wystąpienia chorób indukowanych nadmierną ekspozycją na promieniowanie UV. Obecnie w niektórych państwach (np. Austria, Francja, Niemcy, Wielka Brytania, Australia, USA) istnieją już regulacje prawne bezwzględnie zakazujące korzystania z solariów osobom niepełnoletnim lub dopuszczana jest taka możliwość dopiero po uzyskaniu zgody opiekunów prawnych. W Brazylii zabrania się korzystania z solariów nawet dorosłym.

Podsumowanie

Nadmierna ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe zajmuje wysoką pozycję w rankingu środowiskowych czynników zagrażających zdrowiu człowieka, przez WHO promieniowanie UV zostało zaklasyfikowane do czynników rakotwórczych. Pochłonięte dawki promieniowania UV kumulują się w czasie, a jego szkodliwe skutki ujawniają się dopiero po wielu latach. Dane epidemiologiczne wskazują, że szczególnie istotnym czynnikiem ryzyka zachorowania na nowotwory skóry są względnie krótkotrwałe, ale silne ekspozycje na promieniowanie UV, zwłaszcza silne poparzenia skóry w dzieciństwie. Zatem najskuteczniejszym sposobem na zmniejszenie ryzyka przedwczesnego starzenia się skóry i rozwoju

nowotworów skóry czy oka jest unikanie nadmiernej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Środkami prewencyjnymi powinno być unikanie słońca w godzinach okołopołudniowych, stosowanie przeciwsłonecznych preparatów ochronnych oraz noszenie kapeluszy z szerokim rondem, ubrań chroniących przed działaniem promieni słonecznych i okularów przeciwsłonecznych. Należy jednak pamiętać, że kosmetyki ochronne nie służą temu, by dłużej przebywać na słońcu, a ponadto blokują syntezę witaminy D_3, co z kolei prowadzi to do wzrostu ryzyka wystąpienia przewlekłych chorób, w tym nowotworów. Mając na uwadze dobroczynne działanie słońca w procesie syntezy witaminy D_3, nie należy całkowicie rezygnować z kąpieli słonecznych, ale rozsądnie z nich korzystać tzn. nie dopuścić do poparzeń słonecznych.

Literatura:

[1] Mainster MA. Violet and blue light blocking intraocular lenses: photoprotection versus photoreception. *British Journal of Ophtalmology*, 2006; 90: 784-792.

[2] Latanowicz L, Latosińska J. Promieniowanie UV a środowisko. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2012.

[3] Minakowski W, Weidner S. Biochemia kręgowców. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005.

[4] Tukaj C. Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2008; 62: 502-510.

[5] Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. Biochemia Harpera ilustrowana. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012.

[6] Kołodziejczyk A. Naturalne związki organiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2013.

[7] Pawlak J, Doboszyńska A. Witamina D w chorobach alergicznych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2014; 68: 1152-1170.

[8] Gruber BM. Fenomen witaminy D. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2015; 69: 127-139.

[9] Kmieć P, Sworczak K. Vitamin D deficiency in early autumn among predominantly non-elderly, urban adults in Northern Poland (54° N). *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2015; 69: 918-924.

[10] Płudowski P, Konstantynowicz J, Jaworski M, Abramowicz P, Ducki C. Ocena stanu zaopatrzenia w witaminę D w populacji osób dorosłych w Polsce. *Standardy Medyczne/ Pediatria*, 2014; 11: 609-617.

[11] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 2011; 96: 53-58.

[12] Jarosz M. Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2012. http://www.izz.waw.pl/attachments/article/33/NormyZywienia NowelizacjaIZZ2012.pdf (5.01.2016).

[13] Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dębski R, Decsi T, Dobrzańska A, Franek E, Głuszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Książyk JB, Księżopolska-Orłowska K, Lewiński A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszkiewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Tałałaj M, Varbiro S, Żmijewski MA. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intake in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*, 2013; 64: 319-327.

[14] Płudowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dębski R, Dobrzańska A, Franek E, Głuszko P, Konstantynowicz J, Książyk JB, Księżopolska-Orłowska K, Lewiński A, Litwin M, Lorenc RS, Łukaszkiewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Rozentryt P, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Tałałaj M, Żmijewski MA. Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. *Standardy Madyczne/Pediatria*, 2013; 10: 573-578.

[15] Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. Witamina D – nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2014; 68:359-368.

[16] Myszka M, Klinger M. Immunomodulacyjne działanie witaminy D. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2014; 68: 865-878.

[17] Szczawińska-Popłonyk A, Bręborowicz A. Vitamin D impact on immune functions: implications for preventive strategy of allergic disease? *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2012; XXIX, 3: 176-181.

[18] Kfoczyńska M, Kucharska A, Sińska B. Rola witaminy D w stwardnieniu rozsianym. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2015; 69: 440-446.

[19] Juszko-Piekut M, Możdzierz A, Stojko J. Czerniak złośliwy – czynniki ryzyka. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 2005; 59: 192-197.

[20] Yee YK, Chintalacharuvu SR, Lu J, Nagpal S. Vitamin D receptor modulators for inflammation and cancer. *Mini Reviews in Medical Chemistry*, 2005; 5: 761-778.

[21] Ahn J, Peters U, Albanes D, Purdue MP, Abnet CC, Chaterjee N, Horst RL, Hollis BW, Huang WY, Shikany JM, Hayes RB. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *The Journal of National Cancer Institute*, 2008; 100: 796-804.

[22] Grant WB. Does vitamin D reduce the risk of dementia? *Alzheimer Disease*, 2009; 17: 151-159.

[23] Mass P, Hoffmann K, Gambichler T, Altmeyer P, Mannherz HG. Premature keratinocyte death and expression of marker proteins of apoptosisin human skin after UVB exposure. *Archives of Dermatological Research*, 2003; 295: 71-79.

[24] Olek-Hrab K, Hawryluk A, Czarnecka-Operacz M. Wybrane zagadnienia z zakresu starzenia się skóry. *Postępy Dermatologii Klinicznej*, 2008; XXV: 226-234.

[25] Stępień K. Udział melanocytów w ochronie przed stresem oksydacyjnym. *Postępy Biochemii*, 2010; 56: 290-295.

[26] Mol A, Stolarek M. Indukowane mutagenami uszkodzenia DNA i mechanizmy ich powstawania. *Postępy Biologii Komórki,* 2011; 38: 491-505.

[27] Widel M. Bystander effect induced by UV radiation; why should we be interested? *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2012; 66: 828-837.

[28] Pacholczyk M, Ferenc T, Czernicki J. Wpływ słonecznego promieniowania ultrafioletowego (UV) na organizm człowieka. Część I: Charakterystyka wybranych właściwości fizykochemicznych i biologicznych promieniowania UV. *Acta Balneologica,* 2014; LVI, nr 1: 20-26.

[29] Ferenc T, Pacholczyk M, Czernicki J. Wpływ słonecznego promieniowania ultrafioletowego (UV) na organizm człowieka. Część II: Mutagenne działanie promieniowania UV i naprawa uszkodzeń DNA. *Acta Balneologica,* 2014; LVI, nr 2: 82-87.

[30] Baderca F, Solovan C, Boghian L. Epidemiological and morphological data of ocular melanocytic lesions. *Romanian Journal of Morphology and Embrology*, 2013; 54: 77-83.

[31] Lesiak K, Sztiller-Sikorska M, Czyż M. Czynniki transkrypcyjne w powstawaniu i progresji czerniaka. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2015; 61: 576-595.

[32] Pokrywka M, Lityńska A. Celując w czerniaka. *Postępy Biologii Komórki,* 2012; 39: 3-23.

[33] Olbryt M. Rola mikrośrodowiska nowotworowego w powstawaniu i progresji czerniaka skóry. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2013; 67: 413-432.

[34] Bernard F, Asselineau D. Successive alteration and recovery of epidermal differentiation and morphogenesis after specific UVB damages in skin reconstructed *in vitro*. *Developmental Biology*, 1997; 183: 123-138.

[35] Bernard F, Asselineau D. UVA expression of human skin reconstructed in vitro induces apoptosis of dermal fibroblasts: subsequent connective tissue repair and implications in photoaging. *Cell Death and Differentiation*, 1998; 5: 792-802.

[36] Galus R, Zandecki Ł, Sajjad E, Jóźwiak J, Włodarski K. Czynniki modulujące melanogenezę i metody identyfikacji zaburzeń barwnikowych. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2008; XXV: 188-191.

[37] Płonka PM, Passerson T, Brenner M, Tobin DJ, Shibahara S, Thomas A, Slominski A, Kadekaro AL, Hershkovitz D, Peters E, Nordlund JJ, Abdel-Malek Z, Takeda K, Paus R, Ortonne P, Hearing VJ, Schallreuter KU. What are melanocytes *really* doing all day long …? *Experimental Dermatology*, 2009; 18: 799-819.

[38] Otręba M, Rok J, Buszman E, Wrześniok D. Regulacja melanogenezy: rola cAMP i MITF. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2012; 66: 33-40.

[39] [39] Marczyńska D, Przybyło M. Melanocyty – komórki barwnikowe o wielu obliczach. *Kosmos*, 2013; 62: 491-499.

[40] Young B, Lowe SJ, stevens A, Heath JW. Whetrher Histologia. Podręcznik i atlas. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2006.

[41] Martini MC. Kosmetologia i farmakologis skóry. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014.

[42] Kujawska-Dębiec K, Broniarczyk-Dyła G. Wybrane choroby skóry spowodowane wpływem działania promieni słonecznych. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2008; XXV: 2: 61-65.

[43] Obłutowicz A, Antoszczyk G. Teoretyczne podstawy zastosowania promieniowania wąskopasmowego UVB 311 nm w dermatologii. *Postępy Dermatologii i Alergologii,* 2010; XXII: 5: 426-429.

[44] Malinowska K, Sysa-Jędrzejewska A, Woźniacka A. UVA1 phototherapy in dermatological treatment. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2011; XXVIII, 1: 53-58.

[45] Burnett ME, Hu JY, Wang SQ. Sunscreens: obtaining adequate photoprotection. *Dermatologic Therapy*, 2012; 25: 244-251.

[46] Jou PC, Feldman RJ, Tomecki KJ. UV protection and sunscreens: what to tell patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2012; 79: 427-436.

[47] Poon F, Kang S, Chien AL. Mechanisms and treatments of photoaging. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2015; 31: 65-74.

[48] Pietrzak B, Wlaźlak E, Zwierzyńska E. Estrogeny stosowane długotrwale: ryzyko czy korzyści. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2015; 69: 285-293.

[49] Imokawa G, Nakajima H, Ishida K. Biological Mechanisms underlying the ultrafiolet radiation-induced formation of skin wrinkling and sagging II: over-expression of neprilysin plays an essential role. *International Journal of Molecular Science*, 2015; 16: 7776-7795.

[50] Rai R, Shanmuga S, Srinivas CR. Update on photoprotection. *Indian Journal of Dermatology*, 2012; 57: 335-342.

[51] Diaz J, Nesbitt LT. Sun exposure behawior and protection: recomendations for travelers. *Journal of Travel Medicine*, 2013; 20: 108-118.

[52] Ramos S, Homem V, Alves A, Santos L. Advances in analyticala methods and occurrence of organic UV-filters in the environment – a review. *Science of the Total Environment*, 2015; 526: 278-311.

[53] Sarveiya V, Risk S, Benson HAE. Liquid chromatographic assay for common sunscreen agents: application to in vivo assessment of skin penetration and systemic absorption in human volunteers. *Journal of Chromatography B*, 2004; 803: 225–231.

[54] Gause S, Chauhan A. UV blocking potential of oils and juices. *International Journal of Cosmetic Science*, 2015; doi: 10.1111/ics.12296.

[55] Saewan N, Jimtaisong A. Natural products as photoprotection. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2015; 14: 47-63.

[56] Kmieć ML, Urysiak-czubatka I, Broniarczyk-Dyła G. Pielęgnacja skóry dzieci. *Postępy Dermatologii i Alergologii,* 2010; XXVII: 1: 40-44.

[57] Massalska-Lipińska T, Hulińska A, Chylewska-Kaniowska K. Ocena wskaźników UPF i skuteczności wybarwień dla materiałów tekstylnych chroniącypch przed promieniowaniem UV. Prace Instytutu Elektrotechniki Instytutu Włókiennictwa w Łodzi, 2008; 234: 83-95.

[58] Krajowy Rejestr Nowotworów - http://onkologia.org.pl/_(10.01.2016).

PROMIENIOWANIE JONIZUJĄCE A CHOROBY NOWOTWOROWE

Maria Karpińska[1], Beata Modzelewska[1], Anna Kostrzewska[2]

[1] Zakład Biofizyki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Mickiewicza 2a, 15-089 Białystok

[2] Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży, Łomża,
ul. Adama Mickiewicza 59, 18-400 Łomża

Autor do korespondencji:
Anna Kostrzewska, prof. dr hab.
Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży,
ul. Adama Mickiewicza 59, 18-400 Łomża,
Tel/Fax: +48 86 216-45-62,
e-mail: akost@umb.edu.pl

Streszczenie

Jednym ze zjawisk fizycznych wykorzystywanych w profilaktyce i leczeniu nowotworów jest promieniowanie jonizujące. W rozdziale „Profilaktyka nowotworów, a promieniowanie jonizujące" przedstawiono w formie pytań i odpowiedzi, podstawowe właściwości fizyczne różnych rodzajów promieniowania jonizującego, jego oddziaływanie na żywe organizmy i zastosowania medyczne.

Współczesna medycyna szeroko wykorzystuje różne zjawiska fizyczne w diagnostyce i postępowaniu medycznym. Jednym ze zjawisk fizycznych wykorzystywanych w profilaktyce i leczeniu nowotworów jest promieniowanie jonizujące. Zastanawiając się jak w przystępny sposób opisać fizyczne podstawy medycznego wykorzystania tego zjawiska postanowiłyśmy nadać tekstowi formę odpowiedzi na pytania, które mogłaby zadać osoba nie związana z fizyką.

Słowa kluczowe: promieniowanie jonizujące, oddziaływanie na organizm człowieka, medyczne wykorzystanie promieniowania jonizującego.

Spis skrótów

WWT	współczynnik wzmożenia tlenowego
RS	radiowrażliwość
LET	liniowa zdolność hamowania
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy

1. Co to jest promieniowanie jonizujące?

Jest to, jak wskazuje nazwa, promieniowanie zdolne do wywołania jonizacji, czyli oderwania elektronu od atomu. Promieniowanie jonizujące należy do kancerogenów, czyli może wywoływać raka.

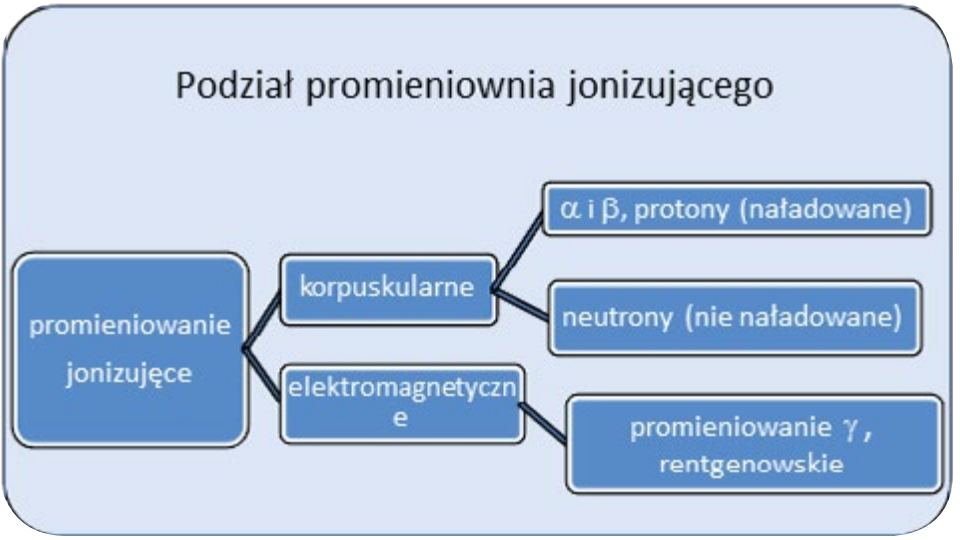
2. Gdzie możemy spotkać promieniowanie jonizujące?

Wszędzie, jesteśmy nim otoczeni. Do Ziemi dociera promieniowanie kosmiczne, izotopy promieniotwórcze są składnikami ziemi, roślin i naszych organizmów. Tak więc my sami jesteśmy również źródłami promieniowania jonizującego. Takie promieniowanie nazywamy naturalnym.

Działalność ludzka jest również źródłem promieniowania. Potrafimy otrzymać sztuczne izotopy promieniotwórcze, promieniowanie X , γ.

3. Jakie są rodzaje promieniowania jonizującego?

Podział promieniowania jonizującego przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Różne rodzaje promieniowania jonizującego.

4. Jak oddziałuje promieniowanie jonizujące na materię?

Promieniowanie przechodząc przez materię pozostawia na swej drodze porcje energii, która uszkadza strukturę atomów. Do jonizacji ośrodka dochodzi tylko wtedy, gdy **energia cząstki jonizującej jest większa od energii jonizacji atomów** danego ośrodka, tj. od minimalnej energii potrzebnej na oderwanie elektronu

z atomu (cząsteczki). Dla **energii mniejszych** możliwy jest jedynie **proces wzbudzenia** atomów. Polega on na przechodzeniu elektronów do któregoś ze stanów o wyższej energii.

Promieniowanie może jonizować **bezpośrednio**, poprzez oddziaływanie na elektrony środowiska siłą wynikającą z prawa Coulomba. Do promieniowania jonizującego bezpośrednio zaliczamy cząstki posiadające ładunek elektryczny: **protony, cząstki α, prędkie elektrony**. Promieniowanie może również jonizować **pośrednio** poprzez przekazanie energii wtórnym cząstkom naładowanym, które następnie wywołują jonizację. **X, γ, neutrony** to promieniowanie jonizujące pośrednio.

5. Jak daleko wnika promieniowanie jonizujące?

Energia tracona przez cząstkę w wyniku pojedynczego zderzenia stanowi bardzo małą część jej energii kinetycznej. Straty energii cząstki jonizującej mają charakter prawie-ciągły, ponieważ na wytracenie energii i zatrzymanie cząstki wymagana jest ogromna liczba aktów jonizacji. Cząstka może stracić w wyniku jonizacji całą swoją początkową energię kinetyczną. Zjawisko to nazywane jest **pochłanianiem cząstek naładowanych**, a droga potrzebna do całkowitego wyhamowania cząstek nazywana jest **zasięgiem**. Zasięg promieniowania jest bardzo różny, zależy od rodzaju promieniowania i ośrodka np. promieniowanie α ma zasięg w powietrzu około 7 cm a w tkankach ludzkich 0,01 cm. Najbardziej przenikliwe jest promieniowanie γ.

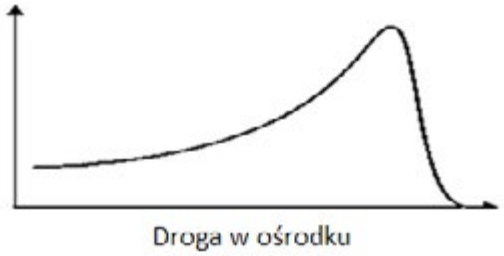
6. Co to jest gęstość jonizacji, jakie ma znaczenie?

Gęstość jonizacji w środowisku absorbującym opisuje rozmieszczenie jonów wzdłuż toru przebiegu cząstki. Wielkością określającą zdolność promieniowania do jonizacji jest **liniowy transfer energii (w skrócie LET)**. LET wyznacza energię przekazywaną ośrodkowi podczas przebycia jednostkowej drogi.

Promieniowanie dzielimy na :

- gęsto jonizujące: **α**, neutrony, protony
- rzadko jonizujące: X, **β**, **γ**

Im większa gęstość jonizacji tym większe prawdopodobieństwo poważnych uszkodzeń komórki. Gęstość jonizacji wzrasta wraz ze spadkiem energii cząstki, wzrostem gęstości i liczby atomowej ośrodka, a także wzrostem masy cząstki. Zwiększone straty jonizacyjne w końcowym odcinku drogi przebytej przez cząstkę oznaczają, że energia przekazana przez cząstkę w tym miejscu ośrodka przyjmuje największe wartości. Typowy przykład zależności pomiędzy przebytą drogą w absorbencie, a gęstością jonizacji przedstawiono na rycinie 2.



Rycina 2. Zależność gęstości jonizacji od drogi przebytej w absorbencie.

Zależność ta jest wykorzystywana w medycynie do niszczenia tkanek nowotworowych przez precyzyjne naświetlanie wiązkami protonów lub neutronów.

7. Dlaczego promieniowanie jonizujące może szkodzić?

Pochłanianie energii przez struktury komórkowe prowadzi do zmian fizyko-chemicznych, tj.: **jonizacji i wzbudzenia**. Powstałe jony i wzbudzone atomy są nietrwałe i w krótkim czasie biorą udział w wielu reakcjach. Największe znaczenie ma zjawisko zwane radiolizą wody. Powstałe w wyniku radiolizy uwodnione elektrony oraz wolne rodniki $^{\bullet}$H, $^{\bullet}$OH są **bardzo silnie reaktywne**. Wolne rodniki reagują miedzy sobą i z innymi cząstkami w komórkach. W efekcie powstają uszkodzenia komórek. Najbardziej wrażliwe na uszkadzające działanie promieniowania jest DNA zawierające materiał genetyczny komórki. DNA może zostać uszkodzone:

- **bezpośrednio** przez zderzenie cząstki promieniowania z nicią DNA
- **pośrednio** przez oddziaływanie produktów radiolizy wody

Proporcje między bezpośrednim i pośrednim efektem działania promieniowania na DNA zależą od rodzaju promieniowania. W przypadku promieniowania **o małej gęstości** jonizacji, np. X, uszkodzenia DNA w 70-90% powstają na skutek **działania pośredniego**. Ze względu na **dużą gęstość** jonizacji, neutrony, protony i cząstki alfa uszkadzają DNA w ponad 90% w sposób **bezpośredni. Wraz ze wzrostem gęstości jonizacji rośnie liczba poważnych uszkodzeń DNA.**

8. Czy możemy wpływać na efekt promieniowania?

Istnieją substancje, które wprowadzone do ustroju, wpływają na efekt promieniowania. Stwierdzono, że podwyższenie cząstkowego ciśnienia tlenu może wzmocnić skutek promieniowania. Współczynnik wzmożenia tlenowego **WWT** to stosunek dawek promieniowania podanych w warunkach anoksji i utlenowania wywołujących ten sam efekt. Dla różnych komórek eksponowanych na

promieniowanie elektromagnetyczne **WWT** waha się **od 2,5 do 3**. Ponadto istnieją inne substancje wzmacniające skutki promieniowania, czyli **radiosensybilizatory (radiouczulacze).** Należą do nich związki nitroheteroaromatyczne zawierające grupę nitrową tzw. nitroimidazole.

Radioprotektory to substancje, które podane do układu na krótko przed napromienieniem **obniżają znacznie efekty popromienne**, natomiast są bezskuteczne po napromienieniu. Są to na przykład: **kwas askorbinowy, bilirubina, kwas moczowy i melatonina.**

9. Od czego zależy wrażliwość komórek i tkanek na działanie promieniowania jonizującego?

Czynniki wpływające na radiowrażliwość (**RS**)

Fizyczne:
- **LET** (linear energy transfer)
- Moc dawki
- Temperatura

Chemiczne
- TLEN, leki cytotoksyczne
- Siarka (cystamina (aminokwasy))

Biologiczne
Faza cyklu komórkowego:
G_2 – faza poprzedzająca mitozę,
S – synteza DNA

10. Czy tylko promieniowanie jest przyczyną uszkodzeń DNA?

Istnieją również inne czynniki uszkadzające DNA. Reaktywne formy tlenu, które uszkadzają DNA, produkowane są przez komórki w normalnych procesach przemiany materii. Szacuje się, że spontanicznych uszkodzeń **DNA** powstających na skutek normalnej pracy komórki jest około **200 000** w ciągu doby.

11. Czy komórki są bezbronne ?

Komórki są przygotowane do naprawy uszkodzeń DNA. Dysponują skomplikowanym systemem enzymów naprawczych. **Układy naprawcze** możemy podzielić na:
- **konstytucyjne** – czyli stale działające
- **indukowane w warunkach stresu** – uruchamiane przez zwiększoną liczbę uszkodzeń w jednostce czasu, co prowadzi do **zatrzymania przechodzenia**

przez cykl komórkowy. Daje to czas komórce na naprawę uszkodzeń zanim zostaną one utrwalone przez zreplikowanie błędnego odcinka DNA i przekazane komórkom potomnym. Skuteczność i wierność naprawy jest **bardzo duża** w odniesieniu do **prostych uszkodzeń** (np. pojedyncze pęknięcie nici DNA). Dużo **mniej skuteczna** jest naprawa uszkodzeń **skomplikowanych i rozległych** (np. pęknięcie obu nici DNA). **Naprawa DNA nie jest** procesem przebiegającym **bezbłędnie**. Uszkodzenia mogą pozostać nie naprawione lub mogą zostać naprawione źle. Nie naprawione uszkodzenia DNA lub błędne naprawy mogą prowadzić do **śmierci** komórki lub jej **transformacji w komórkę nowotworową.**

Śmierć komórki jest groźna dla organizmu dopiero wtedy, gdy dotyczy bardzo dużej liczby komórek. Praktycznie chodzi tu o chorobę popromienną. Bardziej niebezpieczniejsza jest błędna naprawa DNA mogąca prowadzić do powstania nowotworów.

Rozróżniamy następujące rodzaje śmierci komórkowej:

Śmierć miotyczna (reprodukcyjna) komórki związana z przejściem przez mitozę. Powstałe zlepy chromosomów nie zostają wcielone do jądra komórek potomnych, pozostają w cytoplazmie, tworząc tzw. **mikrojądra.** Podczas kolejnej mitozy następuje **ich utrata**, co powoduje **ubytek informacji genetycznej** i śmierć komórki.

Śmierć interfazalna komórek następuje w dowolnej części cyklu i zachodzi w ciągu od kilku do kilkudziesięciu godzin po napromienieniu.

Apoptyczna (aktywna) jest to forma samobójstwa komórki. Uszkodzona komórka syntezuje szereg białek, które ją zabijają. Komórka rozpada się, jej fragmenty są trawione przez komórki sąsiednie.

Nekrotyczna następuje, gdy komórka zostanie bardzo poważnie uszkodzona dużymi dawkami promieniowania. Dzieje się tak wskutek utraty równowagi wodno-elektrolitowej.

Dopóki komórka nie podzieli się, aberracje chromosomowe powstałe w wyniku napromieniowania, pozostają w stanie utajonym. Komórka często nie zmienia swojej morfologii i metabolizmu.

Aberracje chromosomowe, które nie prowadzą do śmierci komórki, mogą być przekazywane komórkom potomnym prowadząc do zmian informacji w materiale genetycznym. **Najniebezpieczniejsze są mutacje w genach odpowiedzialnych za kontrole cyklu komórkowego lub naprawy DNA**. Mogą one zmienić komórkę w komórkę nowotworową (transformacja nowotworowa).

Komórki **nie ulegające podziałom są odporniejsze na promieniowanie niż komórki dzielące się**. Uszkodzenie wywołane przez promieniowanie może zostać w stanie utajnionym nie zaburzając funkcji komórek. W przypadku komórek

dzielących się uszkodzenie ujawnia się w postaci aberracji chromosomowych przy przejściu komórki przez mitozę.

Promienioczułość komórki jest proporcjonalna do szybkości podziałów komórkowych i odwrotnie proporcjonalna do stopnia ich zróżnicowania.

Promienioczułymi są: szpik, tkanka limfatyczna, komórki płciowe, komórki nabłonka jelit.

Mniej wrażliwe są komórki mięśniowe, narządy miąższowe (wątroba), tkanka nerwowa i łączna.

12. Czy każda ilość promieniowania jest szkodliwa ? Jak określić jego wielkość ?

W ochronie radiologicznej używa się pojęcia dawki. Wyróżniamy następujące rodzaje dawek.:

Dawka pochłonięta – ilość energii promieniowania jonizującego przekazana w elemencie objętości podzielona przez masę tego elementu.

Ponieważ skutki promieniowania zależą nie tylko od wielkości dawki pochłoniętej, ale też od rodzaju promieniowania, dlatego wprowadzono pojęcie dawki równoważnej:

Dawka równoważna - dawka pochłonięta w tkance lub narządzie z uwzględnieniem rodzaju i energii promieniowana jonizującego.

Ze względu na różną wrażliwość na promieniowanie tkanek i narządów wprowadza się dawkę skuteczną (efektywną).

Dawka skuteczna - (efektywna) - tzw. suma ważona dawek równoważnych otrzymanych przez napromieniowane tkanki, uwzględniająca wrażliwość tkanki lub narządu, na promieniowanie przez wprowadzenie tzw. współczynnika wagowego.

Wartości współczynnika wagowego poszczególnych tkanek przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Wartości współczynnika wagowego dla poszczególnych tkanek.

Tkanka lub narząd	WT
Gonady	0,2
Płuca, jelito grube, czerwony szpik, żołądek	0,12
Wątroba, tarczyca, przełyk, pęcherz moczowy, gruczoły sutkowe	0,05
Skóra, powierzchnia kości	0,01
Pozostałe	0,05

13. Czy każda dawka promieniowania jest szkodliwa?

Możemy powtórzyć za Paracelsusem „Cóż jest trucizną? Wszystko jest trucizną i nic nie jest trucizną. Tylko dawka czyni, że dana substancja nie jest trucizną" Stwierdzenie to wydaje się bardzo rozsądnym. Nie jest jednak akceptowane przez wszystkie środowiska związane z ochroną radiologiczną. Obowiązującym poglądem oceniającym zależność pomiędzy dawką a skutkiem jest liniowa zależność dawka – skutek. Znaczy to, że każda ilość promieniowania może wywołać w organizmie niepożądany efekt.

Efekty promieniowania możemy podzielić na stochastyczne (nowotwór, schorzenia dziedziczne) i deterministyczne (choroba popromienna).

Efekt stochastyczny jest niezależny od dostarczonej dawki i ma charakter statystyczny. Wraz ze wzrostem dawki rośnie prawdopodobieństwo wystąpienia efektu stochastycznego. Nie można wskazać progu, poniżej którego efekt nie wystąpi. Natura i stopień nasilenia efektu stochastycznego wynika wyłącznie z rodzaju uszkodzenia materiału genetycznego komórki i jej funkcji w organizmie. Miarą ilościową skutku stochastycznego jest prawdopodobieństwo jego wystąpienia. Nie możemy przewidzieć, która osoba zachoruje. Może to być osoba, która otrzymała mniejsza dawkę. Skutki stochastyczne pojawiają się po dłuższym czasie od napromienienia, początkowo nie są widoczne, są nierozróżnialne od zachorowań wywołanych innymi przyczynami.

Skutki deterministyczne. Po przekroczeniu dawki progowej choroba popromienna wystąpi z prawdopodobieństwem 100%. Efekty deterministyczne to zmiany w tkankach lub narządach wynikające ze śmiertelnego uszkodzenia pewnej liczby komórek. Stopień nasilenia efektu deterministycznego jest wprost proporcjonalny do liczby zabitych komórek.

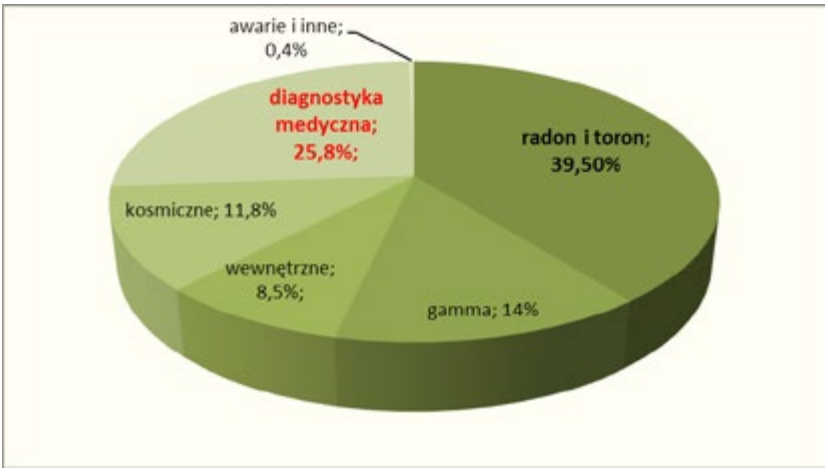
W normalnych życiowych warunkach skutki promieniowania jakimi jesteśmy obciążeni są stochastyczne.

W ochronie radiologicznej obowiązuje zasada, że napromienienie człowieka w wyniku użytkowania źródeł promieniowania jonizującego powinno być ograniczone do rozsądnie najniższego poziomu (zasada ALARA – „**a**s **l**ow **a**s **r**easonable **a**chievable"). W Polsce obowiązuje Prawo Atomowe i przepisy ograniczające możliwość napromienienia populacji. Osoby pracujące ze źródłami promieniowania są odpowiednio przeszkolone, a ich praca nadzorowana. Istnieje również nadzór radiologiczny nad produktami sprowadzanymi do Polski.

14. Jakie są typowe dawki otrzymywane przez ludność Polski?

Udział poszczególnych źródeł promieniowania w dawce efektywnej otrzymywanej przez statystycznego Polaka w roku 2011 przedstawiono na Rycinie 3. Dawka efektywna przypadająca na statystycznego mieszkańca Polski w 2011 roku

wynosiła około 3,3 mSv. Źródła naturalne dały 73,8% wkładu do tej dawki. Od sztucznych źródeł pochodzi 26,2% wkładu do dawki efektywnej.



Rycina 3. Wkład do rocznej dawki efektywnej uzyskiwanej przez statystycznego mieszkańca Polski w roku (na postawie danych z Radiologicznego Atlasu Polski 2011).

Wśród źródeł naturalnych dominuje promieniowanie pochodzące od radonu i jego pochodnych. Należy więc poświęcić mu trochę uwagi.

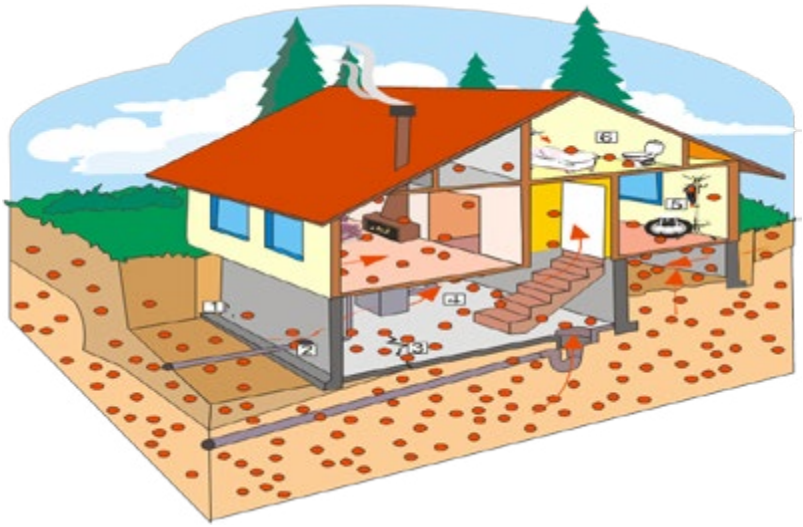
15. Radon co to jest i jak może szkodzić?

Radon jest naturalnym szlachetnym gazem promieniotwórczym, bezwonnym i bezbarwnym. Powstaje z rozpadu radu. Półokres rozpadu radonu wynosi 3,8 dnia. Sam radon jako gaz szlachetny jest wdychany i w większości wydychany nieznacznie tylko obciążając organizm. W wyniku rozpadu radonu powstają **Po^{218}, Po^{214}, Bi^{214} i Pb^{214}** nazywane krótkożyciowymi pochodnymi radonu i to one stanowią głównie o zagrożeniu dla zdrowia ludności, jakie może nieść radon. Oba izotopy polonu Po^{218} i Po^{214} jako ciała stałe osadzają się na nabłonku dróg oddechowych i rozpadają się emitując promieniowanie α. Krótki zasięg promieniowania α sprawia, że jest ono szczególnie szkodliwe ponieważ jego cała energia jest zaabsorbowana w komórkach pokrywających drogi oddechowe.

Radon wiązany jest z podwyższoną zachorowalnością na raka płuc obserwowaną u górników. W kopalniach, zwłaszcza uranowych, występują duże stężenia radonu.

Duże stężenia radonu mogą występować również w budynkach mieszkalnych. W 1988 Międzynarodowa Agencja do Walki z Rakiem (IRAC) uznała Rn^{222} za kancerogen I klasy. Agencja Ochrony Środowiska w USA szacuje, że z powodu obecności radonu w domach w USA w ciągu roku umiera na raka płuc od 7000 do 30 000 obywateli.

Głównym źródłem radonu w powietrzu wewnątrz budynków mieszkalnych jest podłoże gruntowe pod budynkiem, które daje około 77,9% wkładu do stężenia radonu wewnątrz domu. Stężenie radonu w powietrzu budynku zależy głównie od koncentracji radonu w powietrzu glebowym, przepuszczalności podłoża, szczelności konstrukcji domu. Wejście radonu do budynku zachodzi przez szczeliny i pęknięcia w fundamentach, otwory wokół instalacji kanalizacyjnej, elektrycznej i gazowej. Różnica ciśnień pomiędzy powietrzem w budynku, a na zewnątrz jest rzędu 5 Pa. Budynek działa więc jak pompa ssąca, wprowadzając znaczne ilości radonu z gruntu do wnętrza budynku. Drogi wnikania radonu przedstawiono na rycinie 4.



Rycina 4. Drogi wnikania radonu do budynku.
Cyfry od 1-4 to nieszczelności konstrukcji budynku, 5- materiały budowlane, 6- woda

Zastanawiając się, czy mamy obawiać się radonu należałoby wiedzieć, czy w naszym domu jest go dużo czy mało. Średnie światowe stężenia radonu w powietrzu budynków mieszkalnych wynosi około 40 Bq/m^3.Wytyczne organizacji zajmujących się ochroną radiologiczną różnie określają wartość stężenia radonu, przy której należałoby podjąć działania naprawcze - są to wartości od 150 do 400 Bq/m^3. Problem polega na tym, że stężenie radonu może się zmieniać znacznie nawet pomiędzy domami położonymi obok siebie. Tak więc aby wiedzieć jak jest w naszym domu należy wykonać pomiar stężenia radonu. Pomiar taki jest nie kłopotliwy i nie zaburza normalnego funkcjonowania domu.

Pomiary takie wykonywane są przez niektóre stacje sanitarno-epidemiologiczne.

W Białymstoku można przeprowadzić pomiar stężenia radonu w laboratorium Zakładu Biofizyki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

16. W jakich procedurach medycznych dochodzi do ekspozycji na promieniowanie jonizujące?

W procedurach medycznych do ekspozycji na promieniowanie może dojść zarówno na etapie diagnostyki jak i leczenia pacjentów. Jeżeli chodzi o diagnostykę – dotyczy to głównie diagnostyki obrazowej.

17. Dlaczego stosujemy diagnostykę obrazową?

Diagnostyka obrazowa wykorzystująca promieniowanie jonizujące uwidacznia różne struktury wewnątrz ludzkiego ciała, dostarczając lekarzom ważnych informacji klinicznych. Ten rodzaj diagnostyki jest przewidziany w wielu aktualnie dostępnych procedurach medycznych i pozwala na nieinwazyjne wykrywanie choroby i monitorowanie ewentualnego leczenia. Może również wspomagać planowanie leczenia zachowawczego czy chirurgicznego. W przypadku wielu chorób wczesne wykrycie, skuteczna diagnoza i monitorowanie terapii poprzez wykorzystanie technik obrazowania może przyczynić się do zmniejszenia zachorowalności i przedłużenia życia. Techniki obrazowania z wykorzystaniem promieniowania stosowane są również rutynowo w takich procedurach medycznych, jak wprowadzenie cewników lub stentów oraz usuwanie zakrzepów krwi.

18. Rodzaje procedur medycznych w diagnostyce obrazowej

W **radiografii projekcyjnej (powszechnie nazywanej standardowym RTG), w tomografii komputerowej (TK i** różnych procedurach medycyny nuklearnej**)** do generowania obrazów wnętrza ciała wykorzystane jest promieniowanie jonizujące. W tych badaniach diagnostycznych organizm pacjentów obciążany jest różnymi dawkami promieniowania jonizującego. Procedury **radiografii projekcyjnej**, które obejmują RTG klatki piersiowej, RTG dentystyczne i mammografię, obciążają stosunkowo małą dawką promieniowania [1] (Tabela. 2).

Tabela 2. Dawki promieniowania z różnych typów procedur medycznych.

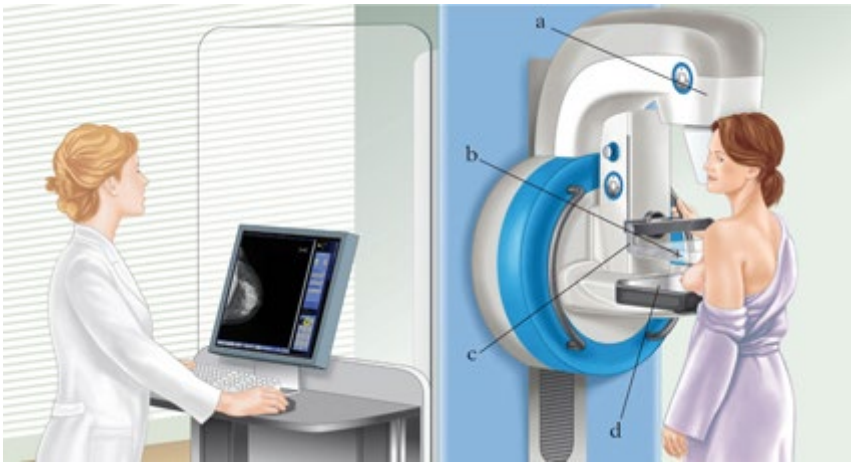
Rodzaj procedury	Przeciętna dawka efektywna u dorosłego (mSv)	Szacowana dawka równoważna (ilość RTG klatki piersiowej)
RTG zębów	0,005-0,01	0,25-0,5
RTG klatki piersiowej	0.02	1
Mammografia	0.4	20
Tomografia komputerowa	2-16	100-800
Medycyna nuklearna	0.2-41	10-2050
Interwencja fluoroskopii	5-70	250-3500

W trakcie tych badań promienie X wytworzone przez urządzenia rentgenowskie przenikają przez ciało pacjenta, w wyniku czego powstają dwuwymiarowe obrazy wybranego obszaru ciała. Obraz otrzymywany jest na błonach rentgenowskich lub w postaci cyfrowej prezentowany na monitorze komputera (Rycina 5). Dzięki tej metodzie można diagnozować np. złamania kości, zmiany nowotworowe, stany zapalne.

Rycina 5. Cyfrowy aparat rentgenowski. RTG czaszki.
Źródło: http://www.zoz.chelmno.pl/zoz/fota/rtg12.jpg

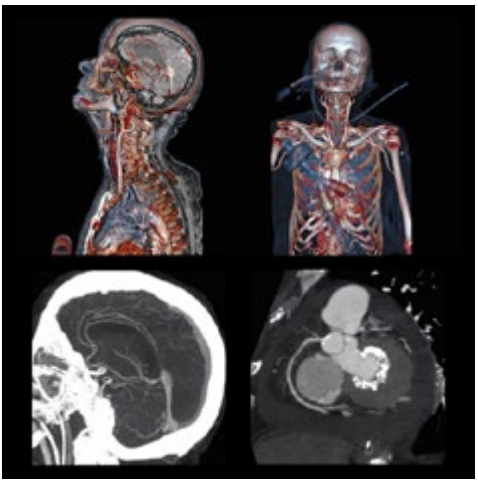
W części badań rentgenodiagnostycznych stosuje się silnie pochłaniające substancje kontrastowe podawane przed lub podczas badania w celu lepszego uwidocznienia tych struktur ciała, które przy typowych badaniach byłyby niewidoczne.

Mammografia jest rentgenowskim badaniem piersi i obecnie najlepszym sposobem wykrywania raka piersi w jego wczesnym stadium rozwoju. W badaniu tym, podobnie jak w pozostałych metodach rentgenowskich, wykorzystuje się różnicę w pochłanianiu promieni X, przechodzących przez poszczególne tkanki organizmu (Rycina 6).



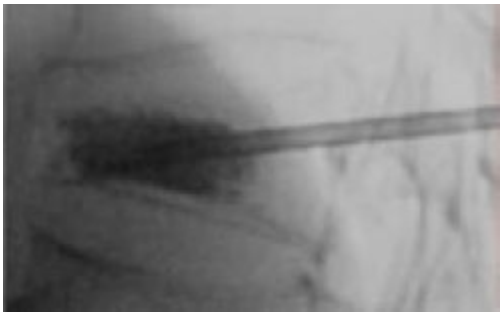
Rycina 6. Mammografia: a- aparat rentgenowski; c i b – płytka kompresyjna; d - podstawka z detektorem. Źródło: http://www.treccani.it/enciclopedia/mammografia_(Dizionario-di- Medicina)/

Tomografia komputerowa (TK lub KT) jest techniką rentgenodiagnostyczną umożliwiającą obrazowanie poprzecznych warstw ciała pacjenta. Warstwy takie otrzymuje się dzięki zastosowaniu lampy rentgenowskiej, która wiruje wokół pacjenta oraz specjalnego programu komputerowego. W TK lampa rentgenowska obracająca się wzdłuż osi ciała pacjenta jest źródłem promieniowania. Emitowane przez nią promienie, po przejściu przez ciało pacjenta, są pochłaniane przez układ detektorów umieszczony w obrębie aparatu i rejestrujący osłabienie promieniowania na zasadach podobnych do radiologii konwencjonalnej. Specjalne procesory i oprogramowanie umożliwiają przetworzenie uzyskanych przez detektory danych o różnicach gęstości poszczególnych tkanek w dwuwymiarowe obrazy przekrojów ciała ludzkiego o wysokiej rozdzielczości. Otrzymane obrazy można również przetworzyć cyfrowo tak, by uzyskać pojedynczy trójwymiarowy obraz (Rycina 7).



Rycina 7. Obrazowanie TK wysokiej rozdzielczości umożliwia ocenę tętnic wewnątrzmózgowych i wieńcowych na jednym obrazie. Źródło: http://www.diagnosticimaging.com/ct/ct- technology-overview-latest-menu#sthash. GiubdEum.dpuf

Fluoroskopia jest to badanie ruchu struktur ciała. Możemy ją porównać do „filmu" wykonywanego promieniami X. W procedurze fluoroskopii, promienie rentgenowskie przenikają przez ciało pacjenta przez krótki okres w celu uchwycenia w czasie rzeczywistym ruchomego obrazu, który może być wykorzystany do obserwacji ruchu przedmiotu lub substancji w organizmie (Rycina 8). Fluoroskopia jest podstawowym elementem takich badań jak: koronarografia, angiografia tętnic szyjnych, flebografia, artrografia (wizualizacja stawów), pielografia (badanie układu moczowego), czy fluoroskopia kontrastowa przewodu pokarmowego.

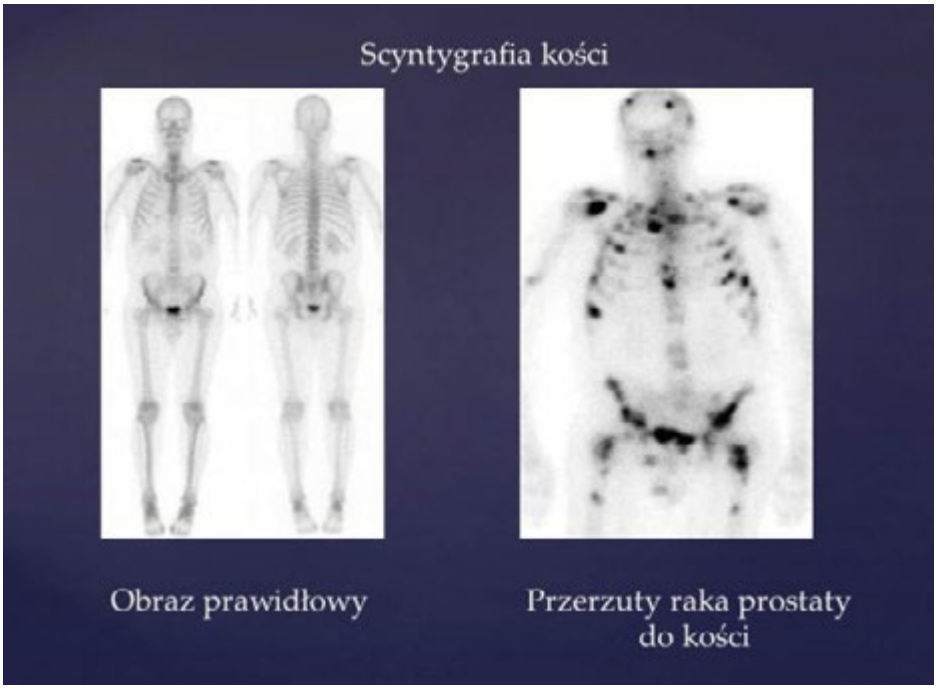


Rycina 8. Fluoroskopowe badanie RTG (podanie cementu kostnego do wnętrza złamanego trzonu kręgosłupa). Źródło: http://www.klinika-kregoslupa.pl/

Medycyna nuklearna to gałąź medycyny zajmująca się zagadnieniami związanymi z leczeniem i diagnozowaniem chorób przy użyciu **izotopów promieniotwórczych emitujących promieniowanie gamma i beta.** Promieniowanie gamma

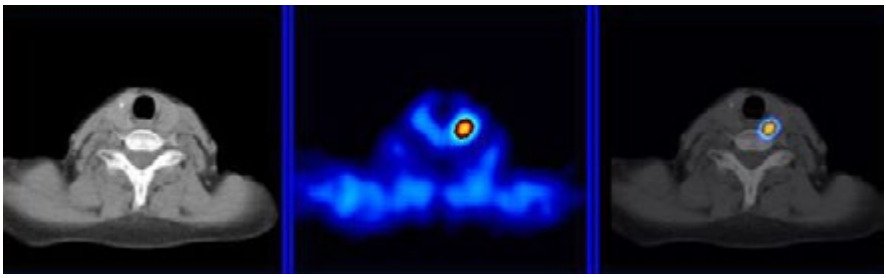
stosuje się w diagnostyce obrazowej (scyntygrafia), natomiast promieniowanie beta - silnie pochłaniane w tkankach - w terapii.

W czasie badania rejestruje się promieniowanie emitowane przez zgromadzone w tkance **radiofarmaceutyki** (izotopy promieniotwórcze wprowadzane są do związków chemicznych lub są łączone z istniejącymi związkami farmaceutycznymi). Jako radiofarmaceutyki wykorzystuje się substancje, które biorą udział w szlakach metabolicznych człowieka i jednocześnie zawierają znacznik promieniotwórczy (radionuklid), dzięki czemu można precyzyjnie śledzić jego działanie w organizmie. Rozmieszczenie radionuklidu umożliwia określenie lokalizacji (wielkości oraz liczby obszarów) lub postępów choroby w ciele pacjenta. Obrazy rozmieszczenia radiofarmaceutyków w tkankach nazywamy **scyntygramami** (Rycina 9).



Rycina 9. Scyntygrafia kości. Źródło: http://www.inendo.pl/medycyna-nuklearna/scyntygrafia- kości/

Komputerowa tomografia emisyjna (SPECT/PET) jest to nowoczesna technika obrazowania, która wykorzystuje jednocześnie tomografię komputerową i medycynę nuklearną. Dzięki niej możliwe jest dokładniejsze, anatomiczne umiejscowienie zmiany chorobowej. Technika ta pozwala na trójwymiarowe, dynamiczne obrazowanie tkanek, narządów lub całego ciała, z użyciem małych ilości radiofarmaceutyków (Rycina 10).



Rycina 10. Nowoczesna technologia komputerowej tomografii emisyjnej (SPECT/CT). Źródło:https://www.canberraimaging.com.au/spectct/

Radiologia zabiegowa to małoinwazyjna metoda przeprowadzania zabiegów wspomaganych obrazowaniem techniką rentgenowską. Metoda ta zastępuje niebezpieczne zabiegi chirurgiczne.

W odróżnieniu od typowych zabiegów chirurgicznych, procedury radiologii zabiegowej wykonuje się przez małe (punktowe) nacięcie skóry, często tylko w znieczuleniu miejscowym. Metodą tą wykonuje się np. precyzyjne zabiegi neurochirurgiczne i kardiologiczne, jak: embolizację (zamierzone zamknięcie światła naczynia krwionośnego), angioplastykę (poszerzanie naczyń krwionośnych), biopsję. Pod kontrolą aparatu rentgenowskiego przeprowadza się też zabiegi takie jak, np. usuwanie kamieni żółciowych, rozszerzanie moczowodów.

Ponieważ KT, fluoroskopia i procedury medycyny nuklearnej obejmują powtarzane lub przedłużone w czasie narażenie na promieniowanie jonizujące, te rodzaje obrazowania związane są z narażeniem na większą dawkę promieniowania niż w projekcji radiografii konwencjonalnej. Na przykład, dawka efektywna pochłonięta w czasie KT głowy osoby dorosłej odpowiada dawce efektywnej około 100 badań RTG klatki piersiowej (Tab.1). Dawka efektywna z badania KT jamy brzusznej jest mniej więcej odpowiednikiem dawki efektywnej dla dorosłych z około 400 RTG klatki piersiowej [1]. Mimo, że KT, interwencyjna fluoroskopia, czy badania z wykorzystaniem medycyny nuklearnej stanowią jedynie około 26% procedur obrazowania za pomocą promieniowania, przyczyniają się one do około 89% całkowitej rocznej ekspozycji na promieniowanie obrazowania medycznego [2].

Ekspozycja populacji na promieniowanie jonizujące ze źródeł medycznych wzrasta w Polsce i na świecie [2,3]. Wzrost ten jest w dużej mierze spowodowany rozwojem technologii, a w związku z tym zwiększoną ekspozycją na promieniowanie jonizujące z powodu wzrastającej liczby przeprowadzanych badań KT, SPECT/PET oraz badań fluoroskopowych [2]. Należy przypuszczać, że liczba ta będzie dalej rosła.

Pojawiły się w związku z tym obawy co do ryzyka związanego z narażeniem na promieniowanie pacjentów, wynikające z diagnostyki medycznej. Chociaż

ryzyko związane z pojedynczym badaniem nie jest samo w sobie duże, miliony badań przeprowadzanych każdego roku może stanowić istotny problem z punktu widzenia zdrowia publicznego [4,5]. Berrington de González i wsp. szacują, że w przyszłości około 29.000 zachorowań na nowotwory, może być związane z badaniami TK wykonanymi w 2007 roku [6]. Smith-Bindman et al. szacują, że 1 na 270 kobiet i 600 mężczyzn zachoruje na raka w wyniku badań KT, które przeszli po koronarografii w wieku 40 lat. Ryzyko dla 20-latków jest szacowane na mniej więcej dwa razy większe, a dla 60-latków około o połowę mniejsze [7].

19. Jakie są podstawy obaw przed nadmierną ekspozycją na promieniowanie podczas diagnostyki obrazowej w procedurach medycznych?

Chociaż eksperci spierają się, jaki jest stopień ryzyka wystąpienia nowotworu zależnego od obrazowania medycznego, zgadzają się, że konieczne jest zachowanie ostrożności. W każdym przypadku należy z wielką uwagą rozpatrzyć konieczność medyczną narażenia na promieniowanie jonizujące.

20. Kiedy mamy do czynienia z niepotrzebną ekspozycją na promieniowanie jonizujące?

Tomografia komputerowa, fluoroskopia i procedury związane z medycyną nuklearną obciążają organizm większą dawką promieniowania w porównaniu z tradycyjnym RTG. Jednakże, gdy te badania są przeprowadzane właściwie i z uzasadnionych powodów klinicznych - korzyści wynikające z ich wykonania górują nad ryzykiem spowodowania uszczerbku zdrowia pacjenta.

Innymi słowy – metody diagnostyczne wykorzystujące promieniowanie jonizujące powinny być stosowane wyjątkowo rozważnie – tak, aby korzyść w postaci postępu w leczeniu pacjenta rekompensowała ryzyko negatywnych następstw zdrowotnych.

Problem radioterapii jest tu świadomie pomijany, ponieważ w tym przypadku uzasadnieniem ekspozycji jest zagrożenie życia pacjenta.

Niepotrzebne narażenie na promieniowanie może być niekiedy spowodowane wykonaniem konkretnej procedury obrazowania medycznego, gdy nie jest to medycznie uzasadnione, a wynika np. obaw i nalegań pacjenta.

Istnieje powszechna zgoda, że należy podjąć kroki w celu zmniejszenia niepotrzebnego narażenia na promieniowanie.

21. Jakie czynniki ograniczają niepotrzebne ryzyko napromieniowania?

***a) Zagadnienia związane z użytkowaniem* urządzeń**

W Polsce istnieje nadzór instytucji państwowych wynikający z rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej.

W związku z tymi regulacjami, dawki stosowane w urządzeniach medycznych wykorzystujących promieniowanie jonizujące do przetwarzania obrazu podlegają standaryzacji w celu uzyskania lepszej jakości przy minimalizacji ewentualnych zagrożeń.

Pracownicy pracowni obrazowania medycznego mają odpowiednią wiedzę oraz najnowsze informacje na temat rodzaju stosowanego promieniowania, dawek i procedur kontroli jakości w celu zapewnienia jakości, spójności i bezpieczeństwa. Ponadto, urządzenia do przetwarzania obrazu podlegają regularnym ocenom poprawności ich protokołów badawczych.

Obecnie obowiązujące wzorce procedur radiologicznych pochodzą z 7 listopada 2013 r. Znajdują się w Dzienniku Urzędowym Ministra Zdrowia (poz. 45) i obowiązują od 1 stycznia 2014 r. Określają zasady postępowania przy wykonywaniu 60 różnych, szczegółowo określonych procedur medycznych.

b) Kwestie związane z procesem podejmowania decyzji

Lekarze kierujący pacjentów do pracowni obrazowania wykorzystujących promieniowanie jonizujące powinni mieć dostęp do historii medycznej pacjenta i informacji o dawce promieniowania przyjętej przez pacjenta w danym roku. Często lekarze rodzinni nie dysponują taką wiedzą, co może prowadzić do niepotrzebnych ekspozycji na promieniowanie jonizujące lub powtarzanie badań, które zostały już przeprowadzone.

Dostęp do coraz nowocześniejszych technik i nowych systemów obrazowania takich jak KT, PET, fluoroskopia staje się coraz bardziej powszechny. Niestety nie towarzyszy temu odpowiednio sformalizowana sprawozdawczość czy rejestr dawek promieniowania w dokumentacji medycznej pacjenta. Gdyby lekarz miał dostęp do takiego rejestru, to znając narażenie pacjenta w poprzednio przeprowadzonych procedurach obrazowania medycznego bardzo ostrożnie podejmowałby decyzje dotyczące następnych badań diagnostycznych podobnego rodzaju.

c) Świadomość pacjentów

Podobnie jak w przypadku wszystkich procedur medycznych, bezpieczeństwo procedur medycyny nuklearnej jest większe, gdy pacjenci są dobrze poinformowani o szczegółach planowanego badania lub zabiegu. W związku z tym niezbędne wydaje się wypracowanie odpowiedniej komunikacji pomiędzy pacjentami i zespołami medycznymi w zakresie bezpieczeństwa i protokołu leczenia.

22. Jakie materiały chronią przed promieniowaniem jonizującym

Ze względu na możliwość występowania skutków ubocznych promieniowania jonizującego w organizmie człowieka stosowane są odpowiednie zabezpieczenia w zależności od typu promieniowania. Różnego rodzaju osłony przed promieniowaniem stosowane są przede wszystkim w radiomedycynie. Są to konstrukcje, których celem jest zmniejszenie natężenia promieniowania w określonych miejscach, zwykle do wartości mniejszej, aniżeli maksymalna dopuszczalna. Celem osłon biologicznych jest chronienie personelu obsługującego źródła promieniotwórcze bądź jądrowe przed promieniowaniem, a przede wszystkim zmniejszeniem mocy promieniowania w miejscu pracy. Osłony antyradiacyjne w gabinetach medycznych posiadają rożne warianty przesłon. Najczęściej są używane przesłony z oknami ze szkła ołowiowego, bądź też bez nich. Systemy ochrony przed promieniowaniem oprócz wielu warstw z ołowiu mogą być pokryte wytrzymałą warstwą nylonowego materiału powlekanego poliuretanem. W gabinetach rentgenowskich w zależności od potrzeb oprócz kompletu osłon znajdują się także środki ochrony indywidualnej pracowników, w szczególności fartuchy, rękawice i kołnierze z gumy ołowiowej, okulary bądź maski ze szkła lub tworzywa ołowiowego. Pacjenci używają przede wszystkim osłon na gonady, stosowane są fartuchy i półfartuchy oraz kołnierze (Rycina 11).

Rycina 11. Ochrona radiologiczna personelu. A – fartuch ochronny dwustronny. B – osłona tarczycy. C – okulary ochronne ze szkłem ołowiowym z osłonami bocznymi. Źródło: http://cpsdn.nipne.ro/wp-content/uploads/2015/10/Protectia_la_radiatie _a_personalului_in_fluoroscopie.pdf

Literatura:

[1] Mettler FA, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. Radiology [Internet]. 2008 Jul [cited 2015 Aug 25];248(1):254–63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18566177 PMID: 18566177

[2] National Council on Radiation Protection and Measurements. NCRP Report No. 160. 2009.

[3] Staniszewska MA, Kilian T, Obrzut M. Narażenie pacjentów jako jedno z kryteriów uzasadnienia ekspozycji w badaniach radioizotopowych (in vivo). Med Pr. 2002;53(5):381–386.

[4] Gerber TC, Kantor B, McCollough CH. Radiation dose and safety in cardiac computed tomography. Cardiol Clin [Internet]. 2009 Nov [cited 2016 Jan 23];27(4):665–77. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2749002&tool=pmcentrez&rendertype=abstract PMID: 19766923

[5] Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure — NEJM [Internet]. [cited 2016 Jan 23]. Available from: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra072149

[6] Berrington de González A, Mahesh M, Kim K-P, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, Land C. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. Arch Intern Med [Internet]. American Medical Association; 2009 Dec 14 [cited 2015 Oct 5];169(22):2071–7. Available from: http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=415368 PMID: 20008689.

[7] Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim K-P, Mahesh M, Gould R, Berrington de González A, Miglioretti DL. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. Arch Intern Med [Internet]. 2009 Dec 14 [cited 2015 Dec 4];169(22):2078–86. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4635397&tool=pmcentrez&rendertype=abstract PMID: 20008690.

[8] 2009 - FDA Makes Interim Recommendations to Address Concern of Excess Radiation Exposure during CT Perfusion Imaging [Internet]. [cited 2016 Jan 23]. Available from: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm193190.htm.

CZERNIAK – NAJBARDZIEJ ZŁOŚLIWY NOWOTWÓR SKÓRY

Marcelina Elżbieta Janik[1], Dorota Hoja-Łukowicz[1], Sławomir Dariusz Szajda[2], Napoleon Waszkiewicz[3], Małgorzata Przybyło[1]

[1] Zakład Biochemii Glikokoniugatów, Katedra Fizjologii Zwierząt, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński, ul. Gronostajowa 9, 30-387 Kraków

[2] Zakład Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok

[3] Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Plac Brodowicza 1, 16-070 Choroszcz

Autor do korespondencyji
Marcelina Janik, dr n. biol.
Uniwersytet Jagielloński,
Zakład Biochemii Glikokoniugatów,
Katedra Fizjologii Zwierząt,
Instytut Zoologii,
ul. Gronostajowa 9, 30-387 Kraków,
Tel. 12 664 64 67, FAX 12 664 51 01,
e-mail: marcelina.janik@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Czerniak złośliwy jest nowotworem wywodzącym się z melanocytów – komórek barwnikowych, których głównym zadaniem jest produkcja melanin – pigmentów nadających kolor skórze, włosom i tęczówce, ale również ochrona komórek przed szkodliwym działaniem promieniowania ultrafioletowego. Czerniak najczęściej rozwija się w skórze, ale może powstawać również w obrębie błon śluzowych układu pokarmowego, narządów płciowych, odbytu oraz w gałce ocznej. W Polsce notuje się około 6 przypadków czerniaka na 100 000 mieszkańców, ale dynamika wzrostu liczby zachorowań jest bardzo wysoka. Zmienione nowotworowo melanocyty szybko nabywają zdolność do tworzenia przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych, a nawet odległych miejsc – najczęściej płuc i mózgu. Czynnikami ryzyka zachorowania na czerniaka są wrażliwy na słońce fenotyp (jasna karnacja, piegowata skóra, oczy niebieskie, włosy blond lub rude); obecność i liczba znamion, rodzinny zespół znamion atypowych, predyspozycje genetyczne (np. zespół zmian dysplastycznych), historia chorób nowotworowych w rodzinie szczególnie dotyczących czerniaka, ale także ekspozycja na czynniki mutagenne, takie jak promieniowanie UVB, czynniki chemiczne czy promieniowanie jonizujące. Leczenie czerniaka polega przede wszystkim na chirurgicznym wycięciu znamion budzących wątpliwości diagnostyczne. Tylko w uzasadnionych przypadkach stosuje się leczenie wspomagające w postaci chemio-, radio- lub immunoterapii, ale skuteczność tych metod jest mocno ograniczona. W przypadku czerniaka istotne znacznie dla zwiększenia szans na przeżycie ma wczesna diagnostyka zmian nowotworowych.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, dermatoskopia, melanocyty, promieniowanie UV.

Spis skrótów:

ABCDE	skala oceny czerniaków we wczesnych etapach rozwoju
AJCC	Amerykański Komitet ds. Raka (ang. American Joint Committee on Cancer)
ALM	czerniak kończynowo-podpaznokciowy (łac. *acral lentiginous melanoma*)
BCC	rak podstawnokomórkowy (ang. basal cell carcinoma)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase)
LMM	czerniak powstający ze zmiany soczewicowatej (łac. *lentigo maligna melanoma*)
MSCs	komórki macierzyste melanocytów (ang. melanocyte stem cells)
NM	czerniak guzkowaty (ang. nodular melanoma)
RGP	faza wzrostu radialnego czerniaka (ang. radial growth phase)
SCC	rak płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma)
SSM	czerniak szerzący się powierzchownie (ang. superficial spreading melanoma)
TNM	skala oceny rozwoju czerniaka złośliwego
UV	promieniowanie ultrafioletowe (ang. ultraviolet radiation)
UVB	promieniowanie ultrafioletowe B (ang. ultraviolet radiation B)
VGP	faza wzrostu wertykalnego czerniaka (ang. vertical growth phase)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Informacje ogólne

Czerniak złośliwy (łac. *melanoma malignum*) jest nowotworem wywodzącym się z melanocytów (lub ich komórek prekursorowych), czyli komórek barwnikowych wytwarzających, nadającą kolor skórze, włosom i tęczówce oka, melaninę. Czerniak zlokalizowany jest najczęściej w skórze (90% pacjentów), ale może rozwijać się wszędzie tam, gdzie obecne są melanocyty. W większości przypadków czerniak rozwija się z nowopowstałych zmian skórnych (*de novo*), ale może też powstawać na bazie istniejących już znamion, takich jak wrodzone znamiona barwnikowe, znamiona dysplastyczne lub ich zespoły, czy też znamiona niebieskie [1]. Lokalizacja guzów czerniaka skóry jest zróżnicowana, co przedstawiono w Tabeli 1 [2], a ponadto zależy od płci. U kobiet czerniak najczęściej umiejscowiony jest na kończynach dolnych, a u mężczyzn – na tułowiu, szczególnie w górnej części pleców. Pozostałe przypadki diagnozowanych czerniaków to guzy powstające w obrębie błon śluzowych układu pokarmowego (jamy ustnej i rzadziej przełyku), co dotyczy ok. 1-2% pacjentów oraz w obrębie narządów płciowych [3]. Stosunkowo często stwierdzane są przypadki rozwoju czerniaka w obrębie gałki ocznej (8-10% pacjentów). Czerniak gałki ocznej lokalizuje się głównie w naczyniówce (85%), rzadziej w tęczówce (6%), ciałku rzęskowym (9%) czy spojówce (2%) [4,5]. Należy wspomnieć, że czerniak nie jest najczęściej stwierdzanym nowotworem skóry, jest on diagnozowany zaledwie w 5-7% przypadków [6]. Pomimo, iż odpowiada za tak niewielki odsetek nowotworów skóry, to jest przyczyną aż 80% zgonów z tego powodu. W skali ogólnoświatowej, w ciągu ostatnich 60 lat zachorowalność na czerniaka wzrosła aż 20-krotnie.

Tabela 1. Umiejscowienie czerniaka skóry, dane z Warszawskiego Rejestru Nowotworów (1987-2003) [2].

Lokalizacja	% pacjentów
Kończyny dolne	32,6
Tułów	31,6
Kończyny górne	14,9
Głowa i szyja	11,1
Inne	9,8

Najpowszechniejszymi nowotworami skóry są rak podstawnokomórkowy (ang. basal cell carcinoma, BCC), rozwijający się z transformowanych komórek warstwy podstawnej i diagnozowany w ok. 70% przypadków w populacji polskiej oraz rak płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma, SCC) powstający z transformowanych komórek płaskich i diagnozowany w ok. 20% przypadków [7,8]. Nowotwory BCC i SCC ze względu na łagodny charakter zazwyczaj nie zagrażają życiu pacjentów. Krajami o najwyższym współczynniku zachorowań na BCC i SCC są Australia i USA, w których obserwuje się co roku 3-8% wzrost zachorowalności.

Krótka charakterystyka melanocytów

Melanocyty są barwnikowymi komórkami pochodzenia neuroektodermalnego występującymi u organizmów stałocieplnych. Melanocyty posiadają liczne wypustki cytoplazmatyczne, które nadają im charakterystyczną formę dendrytyczną (gwiaździstą). Komórki dające początek melanocytom powstają w trakcie rozwoju embrionalnego z posiadających duże zdolności migracyjne, multipotencjalnych komórek cewy nerwowej. W pierwszej kolejności odróżnicowują się z nich melanoblasty, z których następnie powstają komórki macierzyste melanocytów (ang. melanocyte stem cells, MSCs). W okresie postnatalnym są one zlokalizowane w mieszkach włosowych, gdzie zapewniają stałe odnawianie puli melanocytów [9]. Melanoblasty, około drugiego miesiąca rozwoju embrionalnego, wywędrowują z grzebienia nerwowego, a po dotarciu do skóry trafiają do naskórka, gdzie lokują się na granicy naskórka i skóry właściwej i ostatecznie przekształcają się w melanocyty [10]. Ich liczba od szóstego miesiąca życia płodowego nie ulega już zmianie, a same melanocyty stanowią ok. 1% komórek skóry [11,12].

W prawidłowym naskórku melanocyty oddziałują z keratynocytami (typ komórek naskórka) za pośrednictwem transbłonowych białek adhezyjnych (adhezyny) takich jak E-kadheryna (tworząca połączenia zwierające), desmogleiną i desmokoliną (w desmosomach). Zewnątrzkomórkowe domeny cząsteczek adhezyjnych wiążą się ze sobą łącząc melanocyty z keratynocytami oraz keratynocyty między sobą. Z kolei cytoplazmatyczne domeny adhezyn łączą się z włóknami aktynowymi cytoszkieletu. W ten sposób tworzy się sieć zbudowana z cytoszkieletów sąsiadujących komórek, co w efekcie tworzy funkcjonalny kompleks adhezyjny, zwany jednostką melanocytarną, utrzymujący komórki razem. W kompleksie tym jeden melanocyt kontaktuje się z ok. 36 keratynocytami [13,14]. W błonie podstawnej naskórka melanocyty zakotwiczone są za pośrednictwem innych białek adhezyjnych tworzących hemidesmosomy tj. integryn, które oddziałują z obecnymi w błonie podstawnej lamininami i kolagenem. Z kolei połączenia komunikacyjne pomiędzy komórkami, zbudowane z koneksyn, umożliwiają wymianę jonów i metabolitów miedzy adherujacymi komórkami, co zapewnia utrzymanie tkankowej homeostazy [15]. W jednostkach melanocytarnych keratynocyty sprawują ścisłą kontrolę nad melanocytami, tj. ich wzrostem, podziałami, liczbą wypustek dendrytycznych i ekspresją adhezyjnych cząsteczek błonowych. Stymulowane promieniowaniem ultrafioletowym keratynocyty wydzielają substancje, które regulują proliferację (namnażanie), różnicowanie oraz ruchliwość melanocytów, a także stymulują melanocyty do wytwarzania melaniny, co w konsekwencji powoduje powstanie silniejszego, ochronnego zabarwienia skóry. W obrębie jednostki melanocytarnej, melanocyty zsyntetyzowaną i zgromadzoną w melanosomach melaninę eksportują do keratynocytów za pośrednictwem wypustek dendrytycznych. Istnieje

wiele koncepcji tłumaczących zjawisko przekazywania melanosomów do keratynocytów, a najczęściej przytaczanymi są: (1) fagocytoza zakończeń wypustek cytoplazmatycznych melanocytu przez keratynocyt, (2) uwalnianie melanosomów do przestrzeni międzykomórkowej i ich wychwyt przez keratynocyty, lub (3) fuzja obu komórek [13,16,17]. Rozprowadzona w naskórku melanina osłania jądra komórkowe przed promieniowaniem UV chroniąc tym samym materiał genetyczny (kwas deoksyrybonukleinowy, DNA) komórek skóry przed uszkodzeniami oraz zapobiega generowaniu szkodliwych reaktywnych form tlenu.

Barwnik określany jako melanina obejmuje grupę powszechnie występujących pigmentów: czarnobrązowe eumelaniny, żółtoczerwone feomelaniny, czarne neuromelaniny oraz występujące wyłącznie u roślin allomelaniny. Kolor skóry, włosów czy barwa tęczówki oka to wynik obecności w nich melaniny, a dokładniej ilościowego stosunku eumelaniny do feomelaniny oraz liczby i aktywności zawierających pigment melanosomów. Oprócz skóry obecność melanocytów stwierdzana jest w obrębie ucha wewnętrznego, niektórych obszarach mózgu, zastawkach i przegrodzie serca, mieszku i korzeniu włosa oraz adipocytach, tj. komórkach tkanki tłuszczowej. Obecnie wiadomo, że funkcja melanocytów w organizmie nie ogranicza się jedynie do nadawania koloru oraz ochronie przed szkodliwym działaniem promieniowania UV. Komórki te wspomagają również działanie komórek układu odpornościowego w skórze, biorą udział w procesach prawidłowego widzenia i słyszenia oraz utrzymaniu równowagi [18-20].

Ze względu na intensywność pigmentacji skóry wyróżnia się określone jej fototypy zgodnie z klasyfikacją opracowaną w 1975 roku przez Thomasa Fitzpatricka, której podstawą jest kolor włosów, kolor oczu, karnacja skóry, występowanie piegów oraz reakcja skóry na promieniowanie słoneczne. Krótka charakterystyka ustalonych fototypów zebrana została w Tabeli 2 [21]. Określony fototyp jest wypadkową stężenia i składu melanin oraz wielkości i ilości melanosomów. Przedstawiciele fototypu celtyckiego, o bardzo jasnej karnacji charakteryzują się nielicznymi melanosomami, w których syntetyzowana jest głównie feomelanina; rasa kaukaska charakteryzuje się większą ilością melanosomów, w których syntetyzowana jest w niewielkich ilościach eumelanina; podczas gdy osoby rasy czarnej posiadają bardzo liczne melanosomy, wypełnione w głównej mierze eumelaniną [12]. Obserwowany koloryt skóry jest natomiast przede wszystkim wynikiem rozłożenia melanosomów w keratynocytach. Zebrane w pęczki melanosomy nadają kolor skórze osób rasy kaukaskiej, a ciemny kolor skóry osób rasy czarnej jest wynikiem występowania dużych i rozmieszczonych głównie pojedynczo melanosomów, podczas gdy koloryt skóry osób rasy żółtej powstaje na skutek występowania zarówno pojedynczych melanosomów, jak i ich wiązek, w stosunku 2:1 [13].

Tabela 2. Fototypy skóry wg. T. Fitzpatricka [12,21].

Fototyp	Charakterystyka	Reakcja na słońce
I (typ celtyki)	Jasne kolory włosów (odcienie blond lub rude) i oczu jasno-szare, -zielone, -niebieskie, bardzo jasna karnacja, skóra często pokryta piegami, posiada mało melanosomów	Słaba tolerancja na promieniowanie słoneczne, skóra słabo się opala, ekspozycja zawsze kończy się oparzeniem; skłonność do nowotworów
II (typ północno-europejski)	Kolor włosów blond (jasne lub ciemne), kolor oczu szary, zielony lub niebieski, jasna karnacja, skóra może być pokryta piegami, posiada znaczne ilości melanosomów	Skóra opala się, ale słabo, a długa ekspozycja powoduje zaczerwienienia; wysokie ryzyko występowania nowotworów
III (typ środkowo-europejski)	Kolory włosów od ciemnego blond do jasnobrązowego, kolor oczu szary, zielony, ciemnoniebieski lub brązowy, karnacja jasna lub lekko śniada, posiada znaczne ilości melanosomów	Pierwszy kontakt ze słońce powoduje zaczerwienienia, ale generalnie skóra opala się łatwo
IV (typ południowo-europejski)	Kolor włosów ciemny, kolor oczu brązowy, karnacja śniada bez piegów, liczne melanosomy	Wykazuje dużą tolerancję na słońce, nie jest podatna na oparzenia
V (typ rasy żółtej i Arabów)	Kolor włosów ciemny, kolor oczu ciemny, karnacja naturalnie ciemna, brak piegów	Opala się łatwo, nie jest podatna na oparzenia
VI (typ rasy czarnej)	Kolor włosów ciemny, kolor oczu ciemny, karnacja ciemnobrązowa lub czarna	Nie jest wrażliwa na słońce, nie ulega poparzeniom, opala się mocno

W jaki sposób dochodzi do powstania czerniaka?

W związku z opisanymi fototypami określona została podatność ludzi na czerniaka. Badania epidemiologiczne wskazują, że najwyższe ryzyko zachorowania występuje u osób o fototypie I i II, a jest to spowodowane małą ilością eumelaniny, znaczną ilością feomelaniny oraz niewielką liczbą melanosomów obecnych w ich skórze. Dlaczego? Otóż zawarta w melanosomach melanina, a przede wszystkim eumelanina jest elementem zarówno chroniącym komórki skóry przed szkodliwym działaniem promieniowania ultrafioletowego (UV) jak i eliminującym wolne rodniki (głównie reaktywne formy tlenu) generowane pod wpływem szkodliwych czynników środowiska. Promieniowanie UV, a przede wszystkim jego komponenta UVB, jest znane ze swego kancerogennego wpływu, polegającego na zdolności do wywoływania mutacji, czyli niekontrolowanych zmian w strukturze DNA, co prowadzi do zaburzeń funkcjonowania komórki i w konsekwencji może zapoczątkować proces transformacji nowotworowej. Obecność eumelaniny w melanosomach rozłożonych głównie w okolicach jądra komórkowego chroni materiał genetyczny komórki przez szkodliwym działaniem promieniowania UVB. Jest to możliwe dzięki absorbcji promieniowania UVB przez melaninę i przetwarzaniu zaabsorbowanej energii w nietoksyczną energię cieplną. Niestety, pod wpływem promieniowania UVB obecna w melanosomach, głównie u osób o fototypie I i II, feomelanina

bierze udział w syntezie reaktywnych form tlenu – niebezpiecznych związków tlenu uszkadzających DNA. Większa podatność na czerniaka w tych dwóch grupach wynika więc z niedostatecznej ochrony komórek przez eumelaninę i dodatkowo szkodliwego działania produktów generowanych pod wpływem promieniowania UV przez feomelaninę [12,13].

W warunkach prawidłowego wzrostu i ciągłej przebudowy tkanki skórnej, gdzie stale jest obserwowany wzrost, różnicowanie i horyzontalna (pozioma) migracja keratynocytów, rzadko obserwuje się proliferację melanocytów, gdyż ta podlega ścisłej kontroli przez keratynocyty [22]. Stąd początkowe stadia transformacji melanocytów, w kierunku komórek czerniaka opierają się na zaburzeniu wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za kontrolę proliferacji oraz rozstrojeniu mechanizmów kontrolujących cykl komórkowy. W efekcie komórki stają się nieśmiertelne czyli zdolne do przechodzenia przez nieskończoną liczbę podziałów (w komórkach prawidłowych liczba podziałów jest ściśle określona, ok. 60) [23], co zapoczątkowuje powstawanie i wzrost guza nowotworowego. Deregulacja komórki realizuje się dzięki kumulacji w jej materiale genetycznym szeregu mutacji (nagłych, skokowych zmian w DNA). Zachodzą one przede wszystkim w genach kodujących białka odpowiedzialne za regulację wyżej wymienionych procesów komórkowych. Białka, których geny uległy zmutowaniu, mogą być produkowane dalej, ale w efekcie wprowadzonych modyfikacji zmienia się ich aktywność biologiczna. Może też dochodzić do całkowitego wygaszenia produkcji danego białka. I w jednej, i w drugiej sytuacji zaburzona zostaje homeostaza (równowaga) komórkowa, co odbija się na żywotności i zachowaniu komórki (tj. oddziaływania z innymi komórkami w swoim otoczeniu czy przemieszczania się w obrębie tkanki). Czynnikiem przyspieszającym te procesy mogą być także genetyczne predyspozycje, czyli wrodzone modyfikacje występujące w obrębie wybranych genów [24]. Jeżeli zachodzące zmiany nie są kompleksowe i nie towarzyszą im wewnątrz- lub zewnątrzkomórkowe sygnały gwarantujące przeżycie, to rozliczne działające w komórce mechanizmy kontroli doprowadzą do wprowadzenia rozregulowanej komórki na drogę samounicestwienia (apoptoza). Stąd też tylko nieliczne spośród komórek dotkniętych mutacjami stają się właściwymi komórkami nowotworowymi, dającymi początek guzom nowotworowym. Odpowiednie ukierunkowanie zmian w materiale genetycznym jest istotne także na kolejnych etapach transformacji nowotworowej, prowadzących do nabycia przez komórki zdolności do tworzenia przerzutów.

Jednym z istotnych momentów na początkowych etapach rozwoju guza nowotworowego jest jego rozrost. W powiększającej się masie guza, nie posiadającej sieci naczyń krwionośnych, swobodna dyfuzja składników odżywczych i tlenu do komórek położonych w centralnej jego części jest mocno ograniczona, co prowadzi do ich obumierania i w konsekwencji ograniczenia dalszego wzrostu guza. W odpowiedzi, komórki nowotworowe wydzielają do środowiska cząsteczki

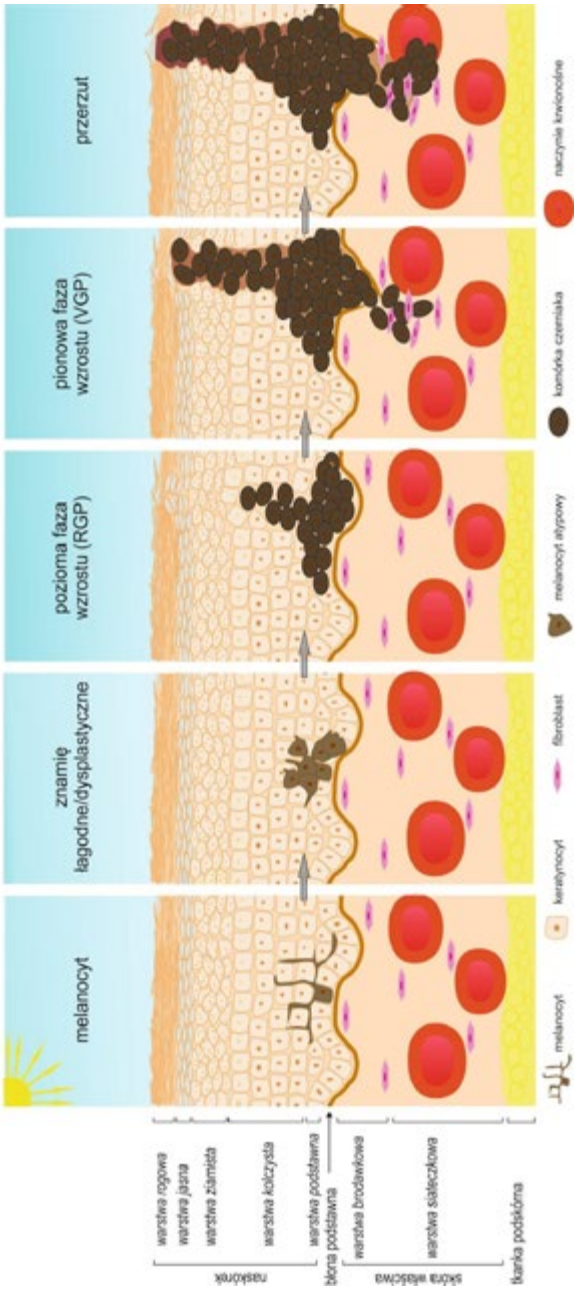
sygnałowe, których zadaniem jest stymulacja komórek mikrośrodowiska do przebudowy otaczającej tkanki. Jej efektem ma być rozbudowa wewnątrz guza sieci naczyń krwionośnych (w procesie zwanym angiogenezą), zapewnia jego komórkom stały dostęp do składników odżywczych i tlenu [25]. W przypadku czerniaka angażowane są przede wszystkim sąsiadujące z guzem keratynocyty oraz fibroblasty, jakkolwiek w efekcie wydzielania przez komórki nowotworowe cząsteczek sygnałowych symulujących procesy zapalne oraz procesy regeneracji tkanki (tak jak ma to miejsce w przypadku gojenia się ran) rekrutowane są w bezpośrednie otoczenie guza również komórki układu odpornościowego. Są one stymulowane do wydzielania czynników wzrostu pobudzających formowanie się nowych naczyń krwionośnych i towarzyszącą temu przebudowę tkanki. W przypadku czerniaka, duże znaczenie dla przebiegu angiogenezy mają m.in. odziaływania z makrofagami czy komórkami tucznymi. Kolejny etap transformacji, prowadzący do nabycia przez komórki nowotworowe zdolności do migracji i inwazji otaczającej tkanki, również przebiega we współpracy z komórkami mikrośrodowiska. Czynniki wzrostowe produkowane i wydzielane do mikrośrodowiska przez keratynocyty i fibroblasty przyczyniają się do zmiany repertuaru (zestawu) białek prezentowanych na komórkach czerniaka, w tym istotnej z punktu widzenia utrzymania spójności tkanki grupy białek odpowiadających za oddziaływania międzykomórkowe – tj. kadheryn. Skutkuje to zerwaniem oddziaływań komórek czerniaka z otoczeniem i uwolnieniem się spod regulacyjnego wpływu otaczającej tkanki [26]. Zmianie ulega również repertuar integryn z tych, które umożliwiały zakotwiczenie melanocytów w błonie podstawnej na takie, które sprzyjają migracji komórek czerniaka pośrednicząc w ich oddziaływaniu ze składnikami macierzy pozakomórkowej skóry właściwej [27]. Unikając sygnałów regulujących wzrost, docierających z otaczającej tkanki oraz nabywając zdolności do swobodnej migracji i inwazji otaczającej tkanki, komórki guza przekształcają się w formę złośliwą. Wchodzą one do światła naczyń krwionośnych lub limfatycznych (intrawazacja) i wraz z prądem krwi lub limfy rozprowadzane są po całym organizmie. Po dotarciu do miejsca wtórnego zasiedlenia przechodzą z naczyń do tkanki (ekstrawazacja) i rozwijają guz wtórny. Proces ten określamy jako powstawanie przerzutów.

W rozwoju czerniaka przekształcenie się łagodnej zmiany melanocytarnej w formę czerniaka złośliwego jest kilkuetapowe i obejmuje następujące fazy (Rycina 1):

- znamienia dysplastycznego (stan przedrakowy), które staje się podstawą do rozwoju czerniaka,
- czerniaka pierwotnego o horyzontalnej fazie wzrostu (ang. radial growth phase, RGP), gdzie komórki rozprzestrzeniają się w osi poziomej penetrując naskórek,
- czerniaka pierwotnego o wertykalnej fazie wzrostu (ang. vertical growth phase, VGP), gdzie komórki rozprzestrzeniając się w osi pionowej penetrują kolejne

warstwy skóry, mówi się tu o naciekaniu guza; na tym etapie komórki mogą posiadać już potencjał do tworzenia przerzutów,

- czerniaka złośliwego, dającego przerzuty.



Rycina 1. Fazy rozwoju czerniaka skóry.

Czerniak złośliwy w liczbach

Co roku na świecie rozpoznawanych jest około 130 000 przypadków czerniaka, w większości u osób rasy kaukaskiej, a krajami o najwyższym współczynniku zachorowalności są Australia i Nowa Zelandia, Stany Zjednoczone oraz kraje Europy. Według źródeł Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) współczynnik zachorowań na czerniaka w Europie waha się od 2 do 17 na 100 000 mieszkańców, a najwięcej przypadków stwierdzanych jest w krajach Europy Północnej i Zachodniej (Holandia, Dania, Szwecja), mniej w krajach Europy Środkowej, i najmniej w krajach basenu Morza Śródziemnego (Cypr, Grecja) [28]. Polska na tle Europy pod względem zachorowań na czerniaka plasuje się na 24 miejscu na 28 analizowanych krajów i jest krajem o stosunkowo niskiej zapadalności na czerniaka (5,6 na 100 000 mieszkańców), dwukrotnie niższej niż średnia dla krajów Unii Europejskiej. Czerniak skóry w Polsce odpowiada za około 1,7% zachorowań na nowotwory u mężczyzn i około 1,9% zachorowań na nowotwory u kobiet. Chociaż odsetek ten jest niewielki, to prowadzone od lat 60-tych XX wieku badania epidemiologiczne wskazują na stale rosnącą liczbę zachorowań. W 2011 stwierdzono 2642 zachorowań na czerniaka skóry (w tym 1267 u mężczyzn i 1375 u kobiet), według prognoz w 2020 roku zostanie stwierdzonych 3595 nowych zachorowań, a w 2025 roku – 4025. Pod względem zachorowalności na nowotwory wśród mężczyzn i kobiet czerniak zajmuje odpowiednio 16–tą i 15-tą pozycję. W przypadku populacji polskiej nie ma zdecydowanych różnic w zachorowalności na czerniaka pomiędzy kobietami i mężczyznami, ale obserwuje się wzrost współczynnika zachorowalności wraz z wiekiem i najwięcej zachorowań u obu płci stwierdza się pomiędzy 50 a 65 rokiem życia [7,28,29]. Czerniak rzadko występuje u osób poniżej 20 roku życia, choć jest najbardziej rozpowszechnionym nowotworem u ludzi młodych między 25-29 rokiem życia, a do tego jest drugim co do częstotliwości występowania, po raku piersi, nowotworem u kobiet w wieku 30-34 lat. Zachorowalność poniżej 30 roku życia w większości przypadków dotyczy osób z rodzinną skłonnością do nowotworów, które na skutek dziedziczenia posiadają mutacje predestynujące do rozwoju czerniaka.

Pomimo stale rosnącej liczby zachorowań na czerniaka obserwuje się w skali światowej spadek śmiertelności wywołanej tą chorobą. Jak to wynika z danych statystycznych 91% chorych na czerniaka ma szansę przeżyć 5 lat od momentu wykrycia i usunięcia guza, ale tylko pod warunkiem, że zmiana była zdiagnozowana we wczesnym stadium (grubość guza poniżej 1 mm). Jeśli pojawiają się przerzuty, to przeżywalność 5-letnia spada do poziomu 15% [30]. W Polsce współczynnik zgonów wynosi 2,8 na 100 000 mieszkańców, co powoduje, że pod względem śmiertelnych przypadków czerniak jest nowotworem 16-tym kolejności pod względem umieralności u mężczyzn i 15-tym w kolejności u kobiet. W 2011 roku na

czerniaka zmarło 1259 osób (w tym 679 mężczyzn i 580 kobiet), a według prognoz w 2020 roku liczba ta wyniesie 1482 osób, a w 2025 roku – 1689. Na tle Europy taka śmiertelność spowodowana czerniakiem lokuje nasz kraj na niechlubnej 10-tej pozycji na 28 analizowanych krajów [28].

Czynniki ryzyka zachorowania na czerniaka i sposoby ich unikania

Powszechnie przyjmuje się, że w rozwoju czerniaka istotną rolę odgrywają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe [31-35]. Podłoże genetyczne jest dosyć dobrze poznane i jak stwierdzono, rodzinne predyspozycje do zachorowań na inne typy nowotworów mogą znacząco przyspieszać procesy nowotworowe w skórze i sprzyjać rozwojowi czerniaka. Przykładem są stwierdzone skłonności do powstawania czerniaka wśród osób posiadających mutacje w genie *BRAF*, charakterystyczne dla rodzinnych nowotworów piersi. Istotnymi czynnikami ryzyka zachorowania na czerniaka są fenotyp wrażliwości na słońce (jasna i piegowata skóra, niebieskie oczy, włosy blond lub rude) i związana z nim niezdolność do opalania oraz nadmierna reaktywność skóry na działanie promieniowania ultrafioletowego (skłonność do oparzeń słonecznych, oparzenia słoneczne w dzieciństwie i przed okresem dojrzewania). Rozwojowi nowotworu sprzyjają ponadto wiek osobniczy (prawdopodobieństwo zachorowania rośnie z wiekiem) i płeć (bardziej narażone są kobiety), obecność znamion wrodzonych oraz zespół znamion atypowych. Istotne są również przypadki czerniaka w rodzinie (czerniak u jednej osoby w rodzinie zwiększa ryzyko zachorowania dwukrotnie, a u dwóch krewnych – pięciokrotnie) oraz rodzinne zachorowania na inne nowotwory, jak chociażby raki podstawnokomórkowe i wcześniej przebyte czy trwające stany przedrakowe. Rozwój czerniaka jest przyspieszony także u osób chorujących jednocześnie na przewlekłe zakażenia wirusowe i u osób zażywających leki immunosupresyjne (po przeszczepach czy w trakcie leczenia chłoniaka) [29,36]. Na podwyższone ryzyko zachorowania na czerniaka narażone są osoby, które w miejscu pracy mają kontakt z mutagennymi czynnikami chemicznymi takimi jak policykliczne aromatyczne węglowodany (PAW), monomery chlorku winylu (MCV), chlorek poliwinylu (PCV), dwufenyl polichlorowanym (DPC), azbest, a także osoby, których praca związana jest z ekspozycją na promieniowanie jonizujące i działanie lamp jarzeniowych.

Coraz szerzej rozpatrywany jest wpływ środowiska hormonalnego na rozwój czerniaka. Dane kliniczne wskazują, że kobiety pomimo wyższego, obserwowanego w skali ogólnoświatowej, ryzyka zachorowania na czerniaka, mają o wiele lepsze rokowania niż mężczyźni. Wiadomo również, że hormonalna terapia zastępcza i środki antykoncepcyjne nie stanowią czynników ryzyka, ale ciąża może istotnie przyspieszyć rozwój guza i nabywanie przez jego komórki cech złośliwości, co może skutkować szybszym tworzeniem przerzutów nie tylko u matki, ale również

rozwojem guzów w łożysku oraz u płodu [37,38]. Czynnikiem rozpatrywanym jako sprzyjający zapadalności na czerniaka jest również otyłość, a konkretnie towarzyszące jej zaburzenia metaboliczne, w tym obserwowany wysoki poziom leptyny we krwi [39]. Leptyna jest hormonem produkowanym przez tkankę tłuszczową, który uczestniczy w regulacji masy ciała, stymuluje syntezę estrogenu, jest zaangażowany w kontrolę cyklu komórkowego, bierze udział w angiogenezie i najprawdopodobniej w onkogenezie [40].

Predestynacja do zachorowania wynikająca z określonego fototypu skóry, w połączeniu z okresową i nierozsądnie długą (intensywną) ekspozycją na promieniowanie UV wydaje się być podstawowym zagrożeniem drastycznie podnoszącym ryzyko wystąpienia czerniaka. Dodatkowo, występowanie sprzyjających zmianom nowotworowym czynników endogennych (wiek, płeć czy długotrwałe stany zapalne w organizmie) oraz ekspozycja na inne szkodliwe czynniki egzogenne może inicjować lub przyspieszać ich przebieg. Stąd tak istotna rola profilaktyki, polegającej w wypadku czerniaka przede wszystkim na rozsądnym korzystaniu z kąpieli słonecznych. Zakazu opalania bezwzględnie powinny przestrzegać osoby o jasnej karnacji (fototyp I i II), posiadające liczne znamiona barwnikowe lub dysplastyczne. Poza tradycyjnym opalaniem się zakaz ten dotyczy także korzystania z solariów. Solaria, z których korzystamy w celu uzyskania lub pogłębienia opalenizny są obecnie klasyfikowane przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (ang. International Agency for Research on Cancer, IARC) jako jeden z najgroźniejszych czynników rakotwórczych, zaraz obok azbestu i składników dymu papierosowego. W Polsce, w odróżnieniu od innych krajów Unii Europejskiej, wciąż nie ma regulacji prawnych zakazujących osobom poniżej 18 roku życia korzystania z solariów. Jest to istotne, bo dawka promieniowania ultrafioletowego jaką otrzymujemy w trakcie jednej wizyty w solarium jest 10-krotnie większa niż w trakcie kąpieli słonecznej w południe, a to znacząco podnosi ryzyko wystąpienia nowotworu. Ograniczanie ekspozycji na promieniowanie UV docierające ze słońca lub generowane w różnych procesach technologicznych jest możliwe także dzięki noszeniu odpowiedniej odzieży ochronnej posiadającej właściwości odbijania lub pochłaniania tego promieniowania. W związku z tym, że promieniowanie UV oddziałuje także na oczy i na zlokalizowane w tęczówce melanocyty, ważnym elementem prewencji jest zabezpieczenie oczu przed jego szkodliwym wpływem. Skuteczną ochronę stanowią odpowiednio dobrane okulary słoneczne posiadające wymagane atesty. Symbolami, które świadczą o tym, że dany model okularów posiada filtr UV i spełnia podstawowe normy są: EN 166:2001, CE, 89/686/EWG EN 1836+A1:2009 ISO 9001:2000 [41].

Część czynników ryzyka sprzyjających rozwojowi czerniaka pozostaje poza naszym wpływem (predyspozycje genetyczne, wiek czy płeć), zatem w grupach o podniesionym ryzyku zachorowania musi być położony szczególny nacisk na

właściwą prewencję (rozsądne korzystanie ze słońca, stosowanie odzieży ochronnej) oraz na wczesną diagnostykę wszelkich zmian zachodzących w obrębie skóry i wszystkich innych miejscach zagrożonych rozwojem czerniaka.

Diagnostyka czerniaka

Procesy prowadzące do nabycia przez komórki nowotworowe charakteru złośliwego i do utworzenia przez nie przerzutów mogą trwać latami, jakkolwiek w przypadku czerniaka czas ten jest niejednokrotnie dramatycznie krótki i wynosi zaledwie kilka miesięcy. Ponadto rzadko obserwowane są sytuacje, w których dochodzi do powstawania przerzutów z bardzo małych guzów, będących w stadium I lub II zmian nowotworowych [42]. Świadczy to o wysokim potencjale metastatycznym tego nowotworu czyli zdolności do tworzenia przerzutów, a to wskazuje na potrzebę szybkiej i skutecznej diagnostyki, która otworzy możliwości wczesnego wykrycia i chirurgicznego usunięcia rozrastającego się guza. Pacjenta do konsultacji z lekarzem (dermatologiem, onkologiem, chirurgiem onkologiem) powinny skłonić wszelkie zmiany dotyczące już istniejących znamion, szczególnie dotyczące ich powiększenia, zmiany zabarwienia i kształtu, zaczerwienienie wokół zmanienia, swędzenie i krwawienie.

W praktyce klinicznej wczesna diagnostyka opiera się na bezbolesnym, nieinwazyjnym i nie wymagającym wcześniejszego przygotowania badaniu dermatoskopowym (mikroskopia epiluminescencyjna) lub wideodermatoskopii. Dermatoskop ręczny, czy używana w tym celu specjalna przystawka do telefonu komórkowego umożliwia obejrzenie zmiany skórnej w 10-krotnym powiększeniu, co podnosi czułość diagnostyczną o około 30% w stosunku do oceny znamion nieuzbrojonym okiem. W przypadku wideodermatoskopii istnieje możliwość 100-krotnego powiększenia obrazu na monitorze komputera, jego analiza i archiwizacja w pamięci komputera. Analiza porównawcza zdjęć całych powierzchni ciała wykonanych w odstępach kilkumiesięcznych pozwala na szybkie wykrycie nowych znamion oraz na obserwację ewolucji uprzednio zarejestrowanych znamion i wytypowanie podejrzanych znamion do wycięcia. Osoby z licznymi zmianami barwnikowymi, a w szczególności pacjenci z zespołem znamion dysplastycznych powinni regularnie poddawać się wideodermatoskopii [43]. Ocena zmian nowotworowych opiera się o ustalone kryteria, które ujęte zostały w dwie skale. Pierwsza z nich określana skrótem ABCDE odnosi się do klinicznego obrazu wczesnych czerniaków; podczas gdy druga, określana jako skala Glasgow, daje obraz czerniaków miejscowo zaawansowanych [44]. Przy zastosowaniu skali ABCDE zwraca się uwagę na asymetryczny kształt znamienia (A), nieregularny i postrzępiony brzeg (B), kolorystykę i wielobarwność: od jasnobrązowego, brązowego poprzez błękitny do czarnego (C), średnicę i wielkość znamienia (D) oraz nagłe powiększenie jego średnicy (E) [3].

Skala Glasgow zakłada ocenę uwzględniającą dodatkowo obecność stanu zapalnego, wystąpienie sączenia lub krwawienia i zaburzenia czucia w obrębie znamienia (Tabela 3). Najważniejszą zasadą jest zbadanie wszystkich znamion jakie występują na skórze nie tylko tych o podejrzanym wyglądzie, gdyż zawsze istnieje możliwość przeoczenia wczesnego etapu rozwoju czerniaka. Z drugiej strony uzasadnione jest to potrzebą ustalenia profilu zmian barwnikowych, w kontekście którego oceniane powinny być wszystkie budzące podejrzenie zmiany [43]. Co istotne, opracowane zostały odmienne algorytmy oceny zmian w tzw. lokalizacjach nietypowych, takich jak: skóra owłosiona głowy, twarz, dłonie, stopy, błony śluzowe jamy ustnej czy narządów płciowych [45].

Tabela 3. System ABCDE i skala Glasgow pozwalające na ocenę klinicznego stopnia zaawansowania czerniaka [44].

System ABCDE	Skala Glasgow
A – asymetria (z ang. assymetry)	**1** – zmiana rozmiaru
B – Brzegi (z ang. border)	**2** – zmiana kształtu
C – kolor (z ang. colour)	**3** – zmiana koloru
D – duży rozmiar (z ang. diameter)	**4** – obecność stanu zapalnego
E – historia zmian w obrębie znamienia (z ang. evolving)	**5** – sączenie lub krwawienie ze zmiany; obecność strupa
– lub uwypuklenie zmiany ponad poziom naskórka (z ang. elevation)	**6** – zaburzenia w czuciu (przeczulica czy świąd)
	7 – wymiar (7 mm)

Ocena dermatoskopowa jest podstawą do przeprowadzenia biopsji wycinającej, która polega na usunięciu podejrzanego znamienia wraz z marginesem zdrowej skóry. Ponieważ biopsja jest jednocześnie w wielu przypadkach jedyną i wystarczającą metodą leczenia, jej przeprowadzenie jest konieczne w przypadku wszystkich podejrzanie wyglądających zmian barwnikowych na skórze. Znamię usunięte w całości nigdy już nie stanie się podstawą do rozwoju czerniaka złośliwego. Czasami jednak przeprowadzenie biopsji całej zmiany jest niemożliwe z racji jej lokalizacji (twarz, genitalia, dłonie, podeszwy stóp) lub z racji jej wielkości (bardzo rozległe zmiany wrodzone badane u małych dzieci), wtedy sugerowane jest przeprowadzenie refleksyjnej laserowej skanningowej mikroskopii konfokalnej skóry, która rozstrzygnie o charakterze badanego znamienia barwnikowego [46]. Pozyskany w efekcie biopsji materiał pozwala na histopatologiczną ocenę wyciętej zmiany. Na tej podstawie przypisuje się ją do jednego z wybranych typów histogenetycznych czerniaka, których klasyfikacja opracowana została przez WHO (Tabela 4).

Tabela 4. Klasyfikacja typów histogenetycznych czerniaka według WHO [2].

Typy histogenetyczne czerniaka	Charakterystyka
Czerniak szerzący się powierzchownie (superficial spreading melanoma) - SSM	Najczęstsza postać czerniaka (70%), występuje zazwyczaj u osób młodych i w średnim wieku po krótkich, intensywnych ekspozycjach na promieniowanie UV, zlokalizowany w skórze odsłoniętej, bez cech uszkodzenia posłonecznego: u kobiet najczęściej na kończynach dolnych, u mężczyzn na tułowiu; tworzy płaskie lub lekko wyniosłe zmiany barwnikowe, w początkowej fazie wyraźnie odgraniczone, posiadające policykliczny brzeg; okres wzrostu śródnaskórkowego (faza in situ) jest długotrwała, stosunkowo późno pojawiają się przerzuty loko-regionalne; dobre rokowania.
Czerniak guzkowaty (nodular melanoma) - NM	Dotyczy 10-20% pacjentów, przy czym częściej występuje u mężczyzn (2:1) szczególnie po 40 rż.; lokalizuje się głównie na skórze głowy, karku i górnej części pleców; przyjmuje formę wyniosłego guzka; bardzo ciemno zabarwiony; szybko się powiększa, na jego powierzchni zazwyczaj obecne jest owrzodzenie, szybki wzrost i prawie do początku wertykalny – szybko daje przerzuty.
Czerniak wywodzący się ze zmiany soczewicowatej (lentigo maligna melanoma) - LMM	Dotyczy 5-10% pacjentów, występuje głównie u osób starszych (powyżej 60 roku życia), częściej chorują kobiety; powstaje na skórze odsłoniętej w efekcie przewlekłej ekspozycji na promieniowanie UV; zlokalizowany głównie na twarzy (policzki, nos, skronie lub czoło); ma charakter słabo odgraniczonej, płaskiej zmiany barwnikowej, duże rozmiary, nieregularny kształt, atypowy jest rozkład barwnika z występowaniem ciemniejszego guzka; progresja komórek guza w kierunku zdolności do tworzenia przerzutów jest wolna (15-20 lat).
Czerniak kończynowo-podpaznokciowy (acral lentiginous melanoma) - ALM	Występuje najczęściej u osób rasy czarnej i Azjatów, jego rozwój jest prawdopodobnie niezależny od promieniowania UV; zlokalizowany jest na powierzchni podeszwy stóp, na dłoniach oraz w pobliżu lub pod paznokciami; wolny rozrost, początkowo przypomina SSM lub LMM: towarzyszy mu zniekształcenie i przebarwienie płytki paznokcia, które może się szerzyć także na opuszek palca i obrąbek naskórka (objaw Hutchinsona) krwiak i obrzęk palca: w obrębie zmiany tworzą się guzki (mogą być amelanotyczne), a sama zmiana rozpada się wraz ze zniszczeniem płytki paznokcia; szybko daje przerzuty; rokowania są złe, bo zazwyczaj rozpoznanie jest późne ze względu na początkowo błędne rozpoznanie jako brodawka wirusowa lub krwiak.
Czerniak amelanotyczny (bezbarwnikowy)	Występuje bardzo rzadko; zmiany są guzkowate lub płaskie; charakterystyczny jest brak lub niewielka ilości barwnika, co wynik z mniejszego zróżnicowania komórek i skutkuje ich większą złośliwością.

Na podstawie przeprowadzonej biopsji prowadzi się także ocenę czynników rokowniczych, które pozwalają określić stopień zaawansowania nowotworu oraz określić właściwe postępowanie terapeutyczne uwzględniając ryzyko nawrotu choroby i prawdopodobieństwo przeżycia po zakończeniu leczenia. Do podstawowych czynników rokowniczych należą grubość powstałej zmiany w odniesieniu do skali Breslowa, wystąpienie owrzodzenia i liczba figur podziału [47]. Skala Breslowa

jest pięciostopniowa i obejmuje: czerniaki *in situ*, czerniaki o grubości ≤1,00 mm, od 1,01 mm do 2,00 mm, od 2,01 mm do 4,00mm i ≥4,01 mm [2,48]. W stosunku do etapów progresji czerniaka stosuje się także (choć jest to już podejście bardziej historyczne) klasyfikację patomorfologiczną wg Clarka, która ocenia głębokość naciekania przez komórki guza kolejnych warstw skóry. Skala ta jest pięciopunktowa, gdzie:

I – to czerniak ograniczony do warstwy naskórka

II – to czerniak przenikający do warstwy brodawkowatej skóry

III – to czerniak docierający, ale nie wnikający w warstwę siateczkowatą skóry

IV – to czerniak przenikający do warstwy siateczkowatej skóry

V – to czerniak naciekający tkanki podskórne [49].

Przed podjęciem decyzji o leczeniu czerniaka ostatecznie klasyfikuje się badany przypadek według skali TNM (T – guz, N – węzły, M – przerzuty) ustalonej w 2010 roku przez AJCC (American Joint Committee on Cancer). Skala ta obejmuje informacje o wielkości guza pierwotnego, o obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i przerzutów zlokalizowanych w odległych miejscach organizmu [49-51].

W ocenie stopnia zaawansowania choroby i prognozowaniu szans przeżycia pacjenta pomocne są również oznaczenia biochemicznych markerów obecnych we krwi. Niestety w przypadku czerniaka spośród całego szeregu typowanych do tej roli białek, jak do tej pory udało się dopracować jedynie metodę oznaczania we krwi obwodowej poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH), która pomaga w ocenie dynamiki rozwoju czerniaka [52]. Enzym ten jest powszechnie aktywny w komórkach i obecny we krwi, a jego podwyższone stężenie obserwuje się również przy zawale serca, w anemii, chorobach wątroby oraz zapaleniu nerek i płuc [53].

Mediana przeżycia dla chorych na czerniaka wynosi 8 i pół miesiąca [54], co wynika z szybkiego tempa rozwoju tego nowotworu, ale także braku dostatecznie skutecznych środków i metod terapeutycznych. Zatem możliwie największy nacisk należy położyć na prewencję i szybką, skuteczną diagnostykę zmian nowotworowych na ich wczesnych etapach. W tym celu konieczna jest edukacja prowadząca do wzrostu świadomości społecznej i wiedzy o czerniaku, jego początkach i przebiegu, ale także o czynnikach sprzyjających jego inicjacji i rozwojowi. Celem edukacji powinno być także podniesienie samoświadomości ludzi, gdyż czynnikiem nie pozostającym bez znaczenia dla rozwoju czerniaka są predyspozycje genetyczne, manifestujące się w określonym fototypie skóry czy wynikające z rodzinnej historii chorób. Wiedza połączona z regularnym kontrolowaniem wszystkich zmian barwnikowych daje szanse na szybkie usunięcie zmienionych nowotworowo znamion, co z kolei zwiększa prawdopodobieństwo uniknięcia skutków śmiertelnych

wynikających z rozwoju w różnych narządach guzów wtórnych, czyli przerzutów. To co powinno zwrócić naszą uwagę to zmiana któregoś z parametrów ujętych w podstawowej skali oceny ABCDE. Zmiany takie zachodzą zazwyczaj w okresie kilku miesięcy, jeśli znamię zmienia się drastycznie w przeciągu dni, to zazwyczaj wynikać to będzie z toczącego się stanu zapalnego. Najczęściej obserwowane przez pacjentów na początkowych etapach transformacji są zmiany koloru i wielkości znamion. Pojawienie się owrzodzeń, krwawienia, uczucie swędzenia czy uwypuklenie obserwowane jest zazwyczaj w bardziej zaawansowanych stadiach zmian nowotworowych. Ponieważ swędzenie jest odczuciem subiektywnym za złe prognostyki uznaje się przede wszystkim owrzodzenie i krwawienie. Może wystąpić także zaczerwienienie lub przeciwnie odbarwienie skóry w otoczeniu znamienia [55].

Specjalistyczna opieka medyczna

W razie podejrzeń wynikających z nietypowego kształtu, barwy lub przyspieszonego wzrostu znamion warto jak najszybciej udać się na konsultację dermatologiczną do specjalistycznych gabinetów medycznych. Przeprowadzona, rutynowa kontrola znamion pozwoli wykluczyć czerniaka, a w razie wątpliwości pacjent zostanie skierowany na zabieg wycięcia podejrzanego znamienia i przeprowadzona zostanie jego histopatologiczna ocena. W województwie podlaskim konsultacje takie można przeprowadzić w co najmniej kilku gabinetach dermatologicznych, informacje o wybranych jednostkach umieszczone zostały w tabeli 5. We wstępnej samoocenie pomocne mogą być też, zilustrowane odpowiednimi zdjęciami, informacje zamieszczone na szeregu stron internetowych prowadzonych w języku polskim, z których kilka wymienione zostało poniżej:

- http://czerniak.org.pl/
- http://www.zwrotnikraka.pl/czerniak-objawy-raka-skory/
- http://dermatologia.mp.pl/choroby/nowotwory_skory/74462,nowotwory-zlosliwe-skory-raki-skory
- http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43/
- http://www.akademiaczerniaka.pl/dla-lekarzy/diagnoza-i-leczenie-czerniaka/czerniaki-w-polsce/
- http://www.echirurgia.pl/skora/klasyfikacja_tnm_czerniaka_skory.htm
- http://www.kodekswalkizrakiem.pl/nowotwory-skory/
- http://www.onkonet.pl/dp_czerniakzs2.html,
- https://pl.wikipedia.org/wiki/Czerniak_%28nowotw%C3%B3r%29#CITEREFCoitThompsonAndtbackaBichakjian2015

Tabela 5. Spis placówek na terenie województwa podlaskiego wykonujących dermatoskopię.

Nazwa gabinetu	Dane teleadresowe		
Centrum Dermatologii, Medycyny Estetycznej i Laseroterapii „Dermedica”	ul. Legionowa 3	Białystok 15-099	tel. +48 85 74 29 777 +48 606 390 777 +48 668 135 777
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku Klinika Dermatologii i Wenerologii prof. dr hab. Bożena Chodynicka	ul. Żurawia 14	Białystok 15-540	tel. (85) 740 95 70
Barbara Popko-Kulikowska	ul. Krakowska 9	Białystok 15-875	tel. +48 85 746 16 40 +48 607 930 993
dr Maria Poznańska NZOZ SPECDERM	ul. Łąkowa 9	Białystok 15-017	tel. +48 85 746-16-40 +48 606 427 341
MoDerm Specjalistyczna Praktyka Lekarska	ul. Noniewicza 93c/2	Suwałki 16-400	tel. +48 87 737 76 07
Prywatny Gabinet Dermatologiczny Dorota Piechowska	ul. Sybiraków 20b/2a	Łomża 18-404	tel. +48 696 029 024
Gabinet Dermatologiczny Lek Med Teresa Łapińska	ul. Ogrodowa 6	Łomża 18-400	tel. +48 86 473 16 15

Podsumowanie

Czerniak jest wymagającym przeciwnikiem, szybko się rozwijającym, a w zaawansowanych stadiach, dynamicznie reagującym na warunki środowiska (wykształcanie oporności na stosowane leczenie), stąd zarówno dla pacjentów jak i lekarzy walka z nim stanowi poważne wyzwanie. Badania prowadzone w celu dogłębnego poznania biologii tego nowotworu, mogą przybliżyć perspektywę opracowania bardziej skutecznych leków, a być może dadzą narzędzia do przewidywania i monitorowania stanów przed-rakowych lub wczesnych etapów transformacji nowotworowej. Niestety przy obecnym stanie wiedzy i stosowanych procedur terapeutycznych najskuteczniejsza wciąż pozostaje profilaktyka, która zakłada przede wszystkim unikanie nadmiernych ekspozycji słonecznych prowadzących do poparzeń. Istotnym narzędziem prewencyjnym jest także okresowa kontrola znamion, która możliwie wcześnie pozwoli zdiagnozować zmiany nowotworowe, usunąć je, a przez to nie dopuścić do rozwoju czerniaka złośliwego.

Literatura:

[1] Czerwińska M, Aleksenko A, Rup E, Lipko-Godlewska S, Fastnacht A, Wojas-Pelc A, Ogiela J, Chlebcki M. Retrospective data analysis of the history of patients treated for malignant melanoma at Departament of Dermatology, Jagiellonian University between 1991 and 2008. *Postępy Dermatologii i Alergoliogii*, 2011; 28: 92-96.

[2] Michalska-Jakubus M, Jakubus T, Krasowska D. Czerniak - epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie. *Medycyna Rodzinna*, 2006; 2: 45-53.

[3] Brenner S, Tamir E. Early detection of melanoma: the best strategy for a favourable prognosis. *Clinics in Dermatology*, 2002; 20: 203-211.

[4] Biedka M, Makarewicz R. Przerzuty do wątroby u chorych z czerniakiem gałki ocznej. *Polska Medycyna Paliatywna*, 2005; 4: 77-80.

[5] Baderca F, Solovan C, Boghian L. Epidemiological and morphological data of ocular melanocytic lesions. *Romanian Journal of Morphology and Embrology*, 2013; 54: 77-83.

[6] Dunki-Jacobs EM, Callender GG, McMasters KM. Current management of melanoma. *Current Problems in Surgery*, 2013; 50: 351-382.

[7] Zwierko M. Epidemiologia nowotworów skóry. W: Złośliwe nowotwory skóry. Przewodnik praktyczny dla lekarzy. red. serii: J. Jassem, M. Krzakowski, red. wydania: P. Rutkowski. ViaMedica, Gdańsk 2011, 1-9.

[8] Maciejewska J. Nowotwory złośliwe skóry (raki skóry), http://dermatologia.mp.pl/choroby/nowotwory_skory/74462,nowotwory-zlosliwe-skory-raki-skory (14.01.2016).

[9] Uzarska M, Porowińska D, Bajek A, Drewa T. Komórki macierzyste naskórka — biologia i potencjalne zastosowanie w medycynie regeneracyjnej. *Postępy Biochemii*, 2013; 59: 219-227.

[10] Drukała J, Bobis S, Żabińska-Płazak E, Wojas-Pelc A. Molekularne podłoże pigmentacji w chorobach skóry. *Przegląd Lekarski*, 2009; 66: 145-149.

[11] Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin colour in response to stress. *FASEB Journal*, 2007; 21: 976-994.

[12] Rok J, Otręba M, Buszman E, Wrześniok D. Melanina – melanocytu do keratynocytu, czyli jak przebiega transport melaniny w skórze. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 2012; 66: 60-66.

[13] Ata P, Majewski S. Mechanizmy pigmentacji skóry. *Przegląd Dermatologiczny*, 2013; 100: 184-188.

[14] Olbryt M. Rola mikrośrodowiska nowotworowego w powstaniu i progresji czerniaka skóry. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2013; 67: 413-432.

[15] Rutkowski R, Kosztyła-Hojna B, Kańczuga-Koda L, Sulkowska M, Sulkowski S, Rutkowski K. Struktura i fizjologiczna funkcja białek koneksynowych. *Postępy Higieny i Medycyny Do*świadczalnej (online), 2008; 62: 632-641.

[16] Martini MC. Kosmetologia i farmakologia skóry. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007, 157-163.

[17] Wasmeier C, Hume AN, Bolasco G, Seabra MC. Melanosomes at glance. *Journal of Cell Science*, 2008; 121: 3995-3999.

[18] Płonka PM, Passerson T, Brenner M, Tobin DJ, Shibahara S, Thomas A, Slominski A, Kadekaro AL, Hershkovitz D, Peters E, Nordlund JJ, Abdel-Malek Z, Takeda K, Paus R, Ortonne P, Hearing VJ, Schallreuter KU. What are melanocytes *really* doing all day long …? *Experimental Dermatology*, 2009; 18: 799-819.

[19] Marczyńska D, Przybyło M. Melanocyty –komórki barwnikowe o wielu obliczach. *Kosmos,* 2013; 62: 491-499.

[20] Stępień K, Dzierżęga-Lęcznar A, Tom I. Rola neuromelaniny w chorobie Parkinsona – nowe koncepcje. *Wiadomości Lekarskie*, 2007; 60: 563-569.

[21] wykryjraka.com.pl. Fototypy skóry. http://www.wykryjraka.com.pl/baza-wiedzy/art,9,fototypy-skory.html (13.01.2016).

[22] Hsu MY, Meier F, Herlyn M. Melanoma development and progression: a conspiracy between tumor and host. *Differentiation*, 2002; 70: 522-536.

[23] Bryś M, Laskowska M, Forma E, Krześlak A. Telomeraza – struktura i funkcja oraz regulacja ekspresji genu. *Folia Medica Lodziensia*, 2012, 39: 293-326.

[24] Lesiak K, Sztiller- Sikorska M, Czyż M. Czynniki transkrypcyjne w powstawaniu i progresji czerniaka. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2007; 61: 576-595.

[25] Sadłecki P, Walentowicz-Sadłecka M, Grabiec M. Rola angiogenezy w rozwoju nowotworów. *Przegląd Menopauzalny*, 2010; 1: 28-31.

[26] Regad T. Molecular and cellular pathogenesis of melanoma initiation and progression. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2013; 70: 4055-4065.

[27] Kwiatkowski P, Godlewski J, Śliwińska-Jewsiewicka A, Kmieć Z. Cząsteczki adhezyjne w procesie nowotworzenia i przerzutowania. *Polish Annals of Medicine*, 2009; 16: 128-137.

[28] Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, https://pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny_Stan.pdf (26.02.2016).

[29] Krajowy Rejestr Nowotworów. Czerniak skóry. http://onkologia.org.pl/czerniak-skory--c43/ (14.01.2016).

[30] Stark MS, Klein K, Weide B, Haydu LE, Pflugfelder A, Tang YH, Palmer JM, Whiteman DC, Scolyer RA, Mann GJ, Thompson JF, Long GV, Barbour AP, Soyer HP, Garbe C, Herington A, Pollock PM, Hayward NK. The Prognostic and predictive value of melanoma--related microRNAs using tissue and serum: A microRNA expression analysis. *EBioMedicine*, 2015; 2: 671-680.

[31] Juszko-Piekut M, Moździerz A, Stojko J. Czerniak złośliwy – czynniki ryzyka. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 2005; 59: 192-197.

[32] Cummins DL, Cummins JM, Pantle H, Silverman MA, Leonard AL, Chamugam A. Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clinic Proceedings,* 2006; 81: 500-507.

[33] Lamparska K, Przybyła a, Kaczmarek A, Leporowska E, Mackiewicz A. Podłoże genetyczne czerniaka – badania własne i przegląd piśmiennictwa. *Współczesna Onkologia*, 2006; 6: 297-302.

[34] Dębniak T, Maleszka R, Lubiński J. Dziedziczne podłoże czerniaka – wyniki badań własnych i przegląd piśmiennictwa. *Przegląd Dermatologiczny*, 2011; 98: 234-238.

[35] Swoboda A, Rasin-Streden D, Schanab O, Okamoto I, Pehamberger H, Petzelbauer P, Mikula M. Identification of Genetic Disparity Between Primary and Metastatic Melanoma in Human Patients. *Genes, Chromosomes & Cancer*, 2011; 50: 680-688.

[36] Nowecki ZI, Rutkowski P. Etiopatogeneza i profilaktyka nowotworów skóry. W: Złośliwe nowotwory skóry. Przewodnik praktyczny dla lekarzy. red. serii: J. Jassem, M. Krzakowski, red. wydania: P. Rutkowski. ViaMedica, Gdańsk 2011, 10-16.

[37] Janik ME, Bełkot K, Przybyło M. Is oestrogen an important player in melanoma progression? *Contemporary Oncology (Pozn)*, 2014; 18: 302-306.

[38] Wielowieyska-Szybińska DK, Spałkowska M, Wojas-Pelc A. Melanoma in pregnancy: a case report and review of the literature. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, 2015; 32: 483-487.

[39] Gogas H, Trakatelli M, Dessypris N, Terzidis A, Katsambas A, Chrousos GP, Petridou ET. Melanoma risk in association with serum leptin levels and lifestyle parameters: a case–control study. *Annals of Oncology*, 2008; 19: 384-389.

[40] Szenajch J, Kozak A, Pawlak WZ, Anusik J, Doniec J, Micuła A, Wiśniewski P, Wcisło G. Ekspresja leptyny i jej receptora w wybranych ludzkich nowotworach – wyniki wstępne. *Współczesna Onkologia*, 2002; 4: 228-233.

[41] Zdrowe Oczy.org. Na co zwrócić uwagę kupując okulary przeciwsłoneczne. http://www.zdroweoczy.org/new/index.php?kategoria=poradnik&tytul=Na+co+zwr%C3%B3ci%C4%87+uwag%C4%99+kupuj%C4%85c+okulary+przeciws%C5%82oneczne+ (31.01.2016).

[42] Mohr P, Eggermont AMM, Hauschild A, Buzaid A. Staging of cutaneous melanoma. *Annals of Oncology*, 2009; 20 (Suppl 6): vi14-vi21.

[43] Kamińska-Winciorek G, Śpiewak R. Podstawy dermoskopii zmian melanocytowych dla początkujących. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 2011; 65: 501-508.

[44] Ruka W, Krzakowski M, Placek W, Rutkowski P, Nowecki ZI, Fijuth J, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Rudnicka L, Murawa P, Słuszniak J, Potemski P, Zaucha R, Wysocki PJ, Polkowski W, Kamińska-Winciorek G, Bajcar S, Biernat W, Towpik E. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2009; 5: 20-32.

[45] Telka E, Szczepanik K. Czerniak skóry – nowe zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Nowa Medycyna*, 2014; 3: 125-129.

[46] Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, Grzesiakowska U, Herman K, Nowecki ZI, Polkowski W, Kalinka-Warzocha E, Świtaj T, Zaucha R, Rudnicka L, Krzakowski M. Czerniaki skóry. Redakcja: P. Rutkowski, P.J. Wysocki. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Praca zbiorowa, Red. M. Krzakowski, K. Warzocha. ViaMedica, Gdańsk 2013, 421-436.

[47] Rutkowski P. Czerniaki skóry: czynniki rokownicze i ocean zaawansowania. W: Złośliwe nowotwory skóry. Przewodnik praktyczny dla lekarzy. red. serii: J. Jassem, M. Krzakowski, red. wydania: P. Rutkowski. ViaMedica, Gdańsk 2011, 65-79.

[48] Nam KW, Bae YC, Bae SH, Song KH, Kim HS, Choi YJ. Analysis of the clinical and histopathological patterns of 100 consecutive cases of primary cutaneous melanoma and correlation with staging. *Archives of Plastic Surgery*, 2015; 42: 746-752

[49] Jastrzębski T. Czerniak złośliwy skóry – Melanoma malignum. http://www.onkonet.pl/dp_czerniakzs2.html (20.01.2016).

[50] Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final

version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology*, 2009; 27: 6199-6206.

[51] Kozera D. Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania czerniaka skóry. http://www.echirurgia.pl/skora/klasyfikacja_tnm_czerniaka_skory.htm (20.01.2016).

[52] Palmer SR, Erickson LA, Ichetovkin I, Knauer DJ, Markovic SN. Circulating Serologic and Molecular Biomarkers in Malignant Melanoma. *Mayo Clinic Proceedings*, 2011; 86: 981-990.

[53] poradnikzdrowie.pl. LDH (LD), dehydrogenaza mleczanowa – normy. http://www.poradnikzdrowie.pl/sprawdz-sie/badania/ldh-ld-dehydrogenaza-mleczanowa-normy_35508.html (20.01.2016).

[54] Mansfield AS, Markovic SN. Novel therapeutics for the treatment of metastatic melanoma. *Future Oncology*, 2009; 5: 543-557.

[55] de Braud F, Khayat D, Kroon BBR, Valdagni R, Bruzzi P, Cascinelli N. Malignant melanoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2003; 47: 35-63.

OTYŁOŚĆ JAKO CZYNNIK RYZYKA NOWOTWORÓW

Barbara Pietraszewska, Lucyna Ostrowska

Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Mieszka I-go 4B, 15-054 Białystok

Autor do korespondencji:
Barbara Pietraszewska, mgr dietetyki
Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego,
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku,
ul. Mieszka I-go 4B, 15-054 Białystok,
Tel: (85) 732 82 44; (85) 732 82 25,
Tel. kom. 602 826 254,
e-mail: b.pietraszewska@o2.pl

Streszczenie

Otyłość jest chorobą przewlekłą polegającą na nadmiernym gromadzeniu się tkanki tłuszczowej w ustroju, rozpoznawaną przy BMI ≥ 30 kg/m^2. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że występowanie otyłości zwiększa ryzyko rozwoju chorób nowotworowych, stanowiących jedną z głównych przyczyn zgonów w Polsce. Z otyłością powiązane są m. in. nowotwór jelita grubego, piersi, trzustki, płuc, nerek, wątroby i endometrium (u kobiet).

Najlepiej poznane mechanizmy, poprzez które otyłość związana jest z promocją nowotworów, obejmują zwiększone poziomy i biodostępność czynników wzrostu, takich jak insulina i insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1), zwiększony poziom steroidowych hormonów płciowych (np. estrogenu) i czynników wpływających na ich metabolizm, zmiany poziomu adipocytokin (leptyny, adiponektyny), przewlekły stan zapalny oraz zmianę składu i działania mikroflory jelitowej.

Otyłość jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób nowotworowych. Może przyczyniać się zarówno do wzrostu zachorowań, ilości przerzutów, trudności w terapii, jak i śmiertelności z powodu raka. Ograniczenie w społeczeństwie nadwagi i otyłości poprzez prozdrowotny styl życia może istotnie wpłynąć na zmniejszenie liczby zachorowań i zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi.

Słowa kluczowe: otyłość, nowotwór, rak, tkanka tłuszczowa, dorośli.

Spis skrótów

AMPK	kinaza aktywowana 5'AMP (5'AMP-activated protein kinase)
ATM	makrofagi tkanki tłuszczowej (adipose tissue macrophages)
BAT	brunatna tkanka tłuszczowa (brown adipose tissue)
BBB	bariera krew-mózg (blood-brain barier)
BE	przełyk Barretta (Barrett's esophagus)
BMI	wskaźnik masy ciała (body mass index)
Caco-2	linia komórkowa nabłonka jelit
CD	antygen różnicowania komórkowego (cluster of differentiation)
COX2	cyklooksygenaza-2 (cyclooxygenase-2)
CRP	białko C-reaktywne (C-reactive protein)
EAC	rak gruczołowy przełyku (esophageal adrenocarcinoma)
EGFR	receptor czynnika wzrostu naskórka (epidermal growth factor receptor)
ER-α, ER-β	receptory estrogenowe (estrogen receptors)
ESC	rak płaskonabłonkowy przełyku (esophageal squamous cel carcinoma)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (hepatocellular carcinoma)
HT-29	linia komórkowa ludzkiego gruczorakolaka jelita grubego
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer)
IGF-1	insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (insulin-like growth factor 1)
IGFR-1	receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (insulin-like growth factor 1 receptor)
IGFRBP	białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (insulin-like growth factor binding protein)
Il-1, Il-6, Il-8	interleukina 1, interleukina 6, interleukina 8
IRS-1	receptor insulinowy (insulin receptor substrate -1)
NF-κB	jądrowy czynnik transkrypcyjny (nuclear factor κB)
ObR	receptor leptyny (Obesity receptor)
PTGS2	prostaglandyna S2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2)
RR	ryzyko względne (relative risk)
SHBG	białko wiążące hormony płciowe (sex hormone blinding globulin)
TNF-α	czynnik martwicy guza (tumor necrosis factor)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (vascular endothelial growth factor)
WAT	biała (żółta) tkanka tłuszczowa (white adipose tissue)
WCRF	Światowa Fundacja Badań nad Rakiem (World Cancer Research Fund)

1. Wprowadzenie

Otyłość, rozpoznawana przy BMI (*Body Mass Index*) ≥ 30 kg/m^2, jest chorobą przewlekłą, polegającą na nadmiernym gromadzeniu tkanki tłuszczowej w ustroju z powodu nadmiernej podaży energii dostarczonej z pożywieniem w stosunku do energii wydatkowanej przez organizm [1-3]. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że w 2014 roku otyłość występowała u 600 mln ludzi powyżej 18 roku życia (39% populacji dorosłej) [4]. W Europie Środkowej otyłość można rozpoznać u 18% mężczyzn i 20,7% kobiet (w Polsce odpowiednio 18,3% i 20,9%) [5]. Według raportu Głównego Urzędu Statystycznego w 2009 roku wśród osób dorosłych populacji polskiej 44,6% kobiet i 61,4% mężczyzn miało nadmierną masę ciała (BMI powyżej 25 kg/m^2), natomiast 15,2% kobiet i 16,6% mężczyzn było otyłych [6]. Odsetek ten stale rośnie, pociągając za sobą wzrost liczby powikłań, do których zalicza się np. cukrzycę typu 2 [1,7,8], nadciśnienie tętnicze [1,9], dyslipidemię [1, 10], dnę moczanową [11,12], chorobę zwyrodnieniową stawów [13,14] oraz inne choroby cywilizacyjne, będące istotnym problemem XXI wieku [1]. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że występowanie otyłości zwiększa również ryzyko rozwoju chorób nowotworowych [3,7,8,14-16], stanowiących jedną z głównych przyczyn zgonów w Polsce [17].

Badania przeprowadzone przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC) wykazały, że blisko pół miliona nowych przypadków raka rocznie może być spowodowana wysokim wskaźnikiem masy ciała. Szacuje się, że w 2012 r. nadwaga i otyłość była czynnikiem ryzyka, odpowiedzialnym za powstanie 3,6% wszystkich nowych przypadków zachorowania na nowotwory. Odsetek chorób nowotworowych spowodowanych otyłością był większy w Europie, zwłaszcza w Europie Wschodniej, gdzie wynosił 6,5% (65 tysięcy przypadków w tym regionie), natomiast w Stanach Zjednoczonych sięgał aż 23% [18]. Według raportu Światowej Fundacji Badań nad Rakiem (WCRF) najpopularniejszymi nowotworami wśród osób otyłych są rak endometrium (u kobiet), przełyku, jelita grubego, piersi, wątroby, pęcherzyka żółciowego oraz nowotwór nerek [15,19]. Rzadziej występujące nowotwory związane z otyłością to czerniak, nowotwór tarczycy [20], białaczka i szpiczak mnogi [21]. Nowotwory endometrium, jelita grubego i piersi stanowią 73% wszystkich nowotworów zależnych od wysokiego wskaźnika masy ciała w populacji kobiet. W przypadku mężczyzn 66% wszystkich nowotworów spowodowanych nadmierną masą ciała stanowią nowotwór nerki i nowotwór jelita grubego [18]. Oprócz wyższego ryzyka zachorowania na raka, wśród osób otyłych istnieje wyższe prawdopodobieństwo rozwoju przerzutów, gorsze rokowania i zmniejszona odpowiedź na terapie przeciwnowotworowe [22]. Badania dowodzą, że otyłość jest czynnikiem przyczyniającym się zarówno do wzrostu zachorowalności, jak i umieralności z powodu nowotworów jelita grubego, piersi (po meno-

pauzie), nerek i endometrium [15], a otyłość brzuszna zwiększa ryzyko śmierci z powodu nowotworów do 24% [23].

2. Mechanizmy wiążące otyłość z chorobami nowotworowymi

Najlepiej poznane mechanizmy, poprzez które otyłość związana jest z promocją nowotworów, obejmują zwiększone poziomy i biodostępność czynników wzrostu, takich jak insulina i insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1), zwiększony poziom steroidowych hormonów płciowych (np. estrogenu) i czynników wpływających na ich metabolizm, zmiany poziomu adipocytokin (adiponektyny, leptyny), przewlekły stan zapalny oraz zmianę składu i działania mikroflory jelit [14].

2.1. Hiperinsulinemia a nowotwory

Najpopularniejszą hipotezą wyjaśniającą związek otyłości z zachorowaniem na nowotwory jest obniżona wrażliwość tkanek na insulinę. Nadmierna masa ciała i otyłość są bezpośrednio skorelowane z insulinoopornością, co z kolei stymuluje wydzielanie insuliny trzustkowej, skutkując hiperinsulinemią [24]. Podwyższony poziom insuliny w surowicy krwi sprzyja szybszemu wzrostowi i większej agresywności raka jelita grubego, trzustki, wątroby, endometrium i piersi (po menopauzie). [25] Podwyższony poziom insuliny może stymulować mitogenezę i wzrost wielu tkanek, szczególnie tkanek embrionalnych i nowotworowych, zawierających receptory insuliny typu A [26]. Hiperinsulinemia może także podwyższać stężenie IGF i obniżać poziom białek wiążących IGF, co oddziałuje na receptory powierzchniowe komórek i stymuluje rozwój guza [14].

Alternatywny mechanizm, za pomocą którego hiperinsulinemia może przyczynić się do rozwoju i/lub progresji nowotworu, polega na wzmożonej aktywności metabolicznej komórek prowadzącej do uszkodzenia DNA i ewentualnej mutagenezy. Zastosowanie podwyższonych stężeń insuliny (do uzyskania hiperinsulinemii w warunkach in vivo) do hodowli linii komórkowych HT-29 i Caco-2 raka jelita grubego spowodowało zwiększenie mitochondrialnego wytwarzania reaktywnych form tlenu i pęknięcia nici DNA. Podobne uszkodzenia DNA obserwowano w wyniku stosowania wysokich stężeń insuliny zarówno w hodowli komórek nabłonka jelita szczura, jak i w hodowli komórek ludzkich limfocytów krwi obwodowej [27]. Badania epidemiologiczne wskazują, że zastosowanie w leczeniu cukrzycy insuliny lub substancji stymulujących wydzielanie insuliny (takich jak pochodne sulfonylomocznika) związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów u zwierząt i ludzi [28], natomiast zastosowanie w terapii metforminy (działanie poprzez zmniejszenie glukoneogenezy w wątrobie i w konsekwencji obniżenie wydzielania insuliny) związane jest z obniżonym ryzykiem wystąpienia raka [29-31]. Metformina ogranicza także wzrost hodowli tkankowej poprzez mechanizmy insulino-

niezależne obejmujące hamowanie aktywacji kinazy AMPK i w związku z tym hamowanie szklaku mTOR, kluczowego dla proliferacji komórkowej [30].

Z mechanicznego punktu widzenia, komórki nowotworowe, w porównaniu do zdrowych komórek, wymagają większego wychwytu glukozy do produkcji energii w procesie glikolizy tlenowej. Komórki nowotworowe potrzebują również więcej glukozy do syntezy kwasów tłuszczowych, nukleotydów i innych elementów składowych niezbędnych do wzrostu guza [14,32]. Proces ten może być znacznie rozszerzony przez otyłość i cukrzycę i jest zależny od poziomu glukozy i insuliny we krwi [33]. Badania sugerują, że wysoki ładunek glikemiczny posiłków spożywanych przez pacjentów z podwyższonym wskaźnikiem masy ciała (które mogą mieć zespół metaboliczny lub cukrzycę typu 2) może powodować hiperglikemię, zapewniając zwiększone ilości paliwa do wzrostu i rozwoju guza, co w konsekwencji może prowadzić do szybszego zgonu [34].

2.2. Hormony płciowe a nowotwory

Nieprawidłowości w poziomie hormonów płciowych od dawana wiązane są z występowaniem otyłości [35]. BMI pozytywnie koreluje z poziomami estronu i estradiolu w okresie postmenopauzalnym u kobiet [36]. Obserwuje się również podwyższony poziom estrogenu [37] i znaczne zmniejszenie poziomu testosteronu u otyłych mężczyzn [38,39]. Zmiany stężeń hormonów płciowych mogą mieć głęboki wpływ na organizm. Mogą powodować zaburzenia miesiączkowania, hirsutyzm, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia erekcji, ginekomastię i zwiększoną tendencję do tycia [37]. Ponadto, wysoki poziom estrogenów znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu piersi [36], jajnika [40] i endometrium [41]. Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko postmenopauzalnego raka piersi wzrasta u kobiet z podwyższonym poziomem hormonów płciowych, w tym dehydroepiandrosteronu (DHEA), jego siarczanu (DHEAS), testosteronu, estrionu i całkowitego estradiolu oraz niskim poziomem hormonów płciowych związanych z globuliną (SHBG). Istnieją dowody na to, że estrogeny są mitogenne, regulują ekspresję IRS-1 w piersi, a także indukują uszkodzenia DNA, niestabilność genetyczną i mutacje genów w komórkach [25].

U kobiet przed menopauzą estrogen jest głównie syntetyzowany w jajnikach, podczas gdy u otyłych kobiet w okresie postmenopauzalnym głównym miejscem syntezy estrogenów jest tkanka tłuszczowa [36]. Krążące we krwi estrogeny wiążą się z cytoplazmatycznymi receptorami estrogenowymi ER-α lub ER-β w wyniku dimeryzacji receptora i rekrutacji do jądra komórkowego. ER-α i ER-β mogą wiązać się bezpośrednio z DNA lub z innymi czynnikami transkrypcji w celu pobudzenia ekspresji genów biorących udział w wielu procesach komórkowych, w tym wzrostu, proliferacji i różnicowania [42]. Receptory estrogenowe ER-α i ER-β działają prze-

ciwstawnie i odgrywają różne role w procesie rozwoju raka - ER-α jest mitogenny, a ER-β hamujący rozwój guza [43].

Badania wykazały, że u kobiet przed menopauzą ryzyko raka piersi zmniejszało się wraz ze wzrostem BMI, natomiast wzrastało wraz z BMI u kobiet po menopauzie, które nie stosowały zastępczej terapii hormonalnej [25]. Prawdopodobnie było to wynikiem podwyższonych poziomów żeńskich hormonów płciowych w ustroju, spowodowanych wzmożoną syntezą estradiolu z androgenów w tkance tłuszczowej (za pośrednictwem wzrostu aktywności układu enzymu aromatazy). W przypadku raka endometrium, zwiększone stężenia estradiolu i estriolu w osoczu są skorelowane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka u otyłych kobiet w wieku postmenopauzalnym (podwyższony poziom estradiolu przyspiesza proces proliferacji komórek, hamując apoptozę i aktywując syntezę IGF-1 w błonie śluzowej macicy). W porównaniu do kobiet przed menopauzą, u kobiet po menopauzie niedobór progesteronu może mieć większe znaczenie niż nadmiar estrogenów [25]. Parametry antropometryczne (BMI oraz obwód talii) i poziom testosteronu są skorelowane u kobiet, natomiast odwrotnie skorelowane u mężczyzn [25]. Badania epidemiologiczne wykazały, że podwyższony poziom androgenów w osoczu jest związany z większym ryzykiem wystąpienia raka sutka u kobiet (zarówno przed jak i po menopauzie), co sugeruje, że androgeny również mogą być traktowane jako hormony płciowe wiążące otyłość z rakiem piersi [25,44]. Podwyższony poziom androstendiolu i testosteronu może także korelować z wystąpieniem raka endometrium u kobiet przed i po menopauzie [25].

2.3. Tkanka tłuszczowa a nowotwory

Otyłość polega na nadmiernym gromadzeniu tkanki tłuszczowej w ustroju [1-3]. Ludzka tkanka tłuszczowa występuje w dwóch postaciach jako: biała tkanka tłuszczowa (WAT) i brunatna tkanka tłuszczowa (BAT). Brunatna tkanka tłuszczowa, która swoją barwę zawdzięcza dużej liczbie znajdujących się w niej mitochondriów, odpowiada w organizmie za termogenezę [46]. Natomiast główną funkcją białej tkanki tłuszczowej jest magazynowanie energii – adipocyty białej tkanki tłuszczowej służą do przechowywania zobojętnionych triacyloglicerydów, które są wykorzystywane podczas niskich poziomów energetycznych [46,47]. W WAT zawarte są również komórki zrębowe, w tym preadipocyty, komórki naczyniowe, fibroblasty i wiele komórek odpornościowych, takich jak makrofagi tkanki tłuszczowej (ATM) [48].

Przechowywane w adipocytach triacyloglicerydy ulegają lipolizie w cytoplazmie komórek tłuszczowych i są uwalniane do krwioobiegu w postaci wolnych kwasów tłuszczowych w okresach niskiej dostępności substratów lub w okresie wysokiego zapotrzebowania na energię [49]. Wolne kwasy tłuszczowe, które

dostają się do krwioobiegu, mogą być użyte do procesu β-oksydacji przez tkanki obwodowe, w celu zapewnienia substratów cyklu kwasu cytrynowego i fosforylacji oksydacyjnej oraz wytworzenia energii. W stanach chorobowych, takich jak zespół metaboliczny lub cukrzyca typu 2, WAT nie reaguje odpowiednio na zmiany zapotrzebowania na energię, skutkując podwyższoną produkcją adipokin i cytokin [50]. Komórki nowotworowe ulegają ogromnym przeprogramowaniom metabolicznym, w celu dostosowania się do zmieniających się potrzeb energetycznych i zapewnienia paliwa do proliferacji komórek rakowych [37,51]. W szczególności istnieje duże zapotrzebowanie na kwasy tłuszczowe (do tworzenia dwu-warstwy lipidowej dzielących się komórek). Zatem nadmiar białej tkanki tłuszczowej sprzyja proliferacji komórek nowotworowych poprzez zapewnienie krążących kwasów tłuszczowych. U osób otyłych nadmierna kumulacja energii skutkuje wzrostem rozmiarów adipocytów (hipertrofia) i zwiększeniem liczby komórek tłuszczowych (hiperplazja). Hipertrofia adipocytów silnie koreluje z opornością na insulinę oraz z wydzielaniem prozapalnych cytokin, takich jak Il-6 i TNF-α [37]. Kiedy pojemność lipidów w tkance tłuszczowej jest przekroczona, nadwyżka lipidów gromadzona jest w obrębie mięśni i wątroby. W konsekwencji może rozwijać się stłuszczenie wątroby, które dodatnio koreluje z insulinoopornością [52].

Chociaż główną funkcją WAT jest magazynowanie energii, to jest ona również uznawana za główny narząd wydzielania wewnętrznego, produkujący szereg hormonów, adipokin i cytokin (w tym estrogenów, leptyny, adiponektyny, wisfatyny, czy TNF-α), które przedostają się do krwioobiegu i wchodzą w interakcje z odległymi tkankami i narządami [53,54].

Leptyna jest białkiem o masie cząsteczkowej 16 kDa, produkowanym głównie przez adipocyty tkanki tłuszczowej [55,56]. Jej stężenie w surowicy krwi jest wprost proporcjonalne do wskaźnika BMI. U osób otyłych stężenie krążącej we krwi leptyny sięga 100-250 ng/ml [57]. W warunkach fizjologicznych leptyna przechodzi przez barierę krew-mózg (BBB) i wiąże się ze swoim receptorem (ObR) w podwzgórzu, gdzie stymuluje neuropeptydy anorektyczne i hamuje działanie neuropeptydów oreksygenicznych, kontrolując w ten sposób bilans energetyczny [58]. Receptory ObR znajdują się również w tkankach nienależących do ośrodkowego układu nerwowego, dzięki czemu leptyna może kontrolować również różne procesy na obwodzie, np. hematopoezę, odpowiedź immunologiczną, metabolizm glukozy czy wrażliwość na insulinę [59,60]. Leptyna współdziała z ObR w trzech domenach [61]. Wiązanie leptyny w domenie zewnątrzkomórkowej ObR prowadzi do aktywacji szeregu sygnałów wewnątrzkomórkowych [56]. Wiele z nich odgrywa rolę w procesie karcinogenezy, np. kinaza ERK-1 i ERK-2, kinaza PI-3, mTOR, czynnik jądrowy NF-κB, COX-2, VEGF, czynnik wzrostu fibroblastów i Il-1 [57,62,69]. Na poziomie genetycznym ekspozycja leptyny stymuluje ekspresję kilku genów, zaangażowanych w proliferację komórkową, w tym czynniki kodujące transkryp-

cję, białka regulujące cykl komórkowy, regulatory antyapoptozy i białka macierzy zewnątrzkomórkowej. Udział leptyny w procesach onkogennych został poparty przez fakt, iż receptory ObR znajdują się w różnych komórkach rakowych, a leptyna może indukować wiele reakcji proonkogennych, takich jak mitoza, transformacja, migracja, inwazja i angiogeneza [57]. Leptyna może aktywować regulatory onkogenne (np. ER-α, EGFR, IGF-1R, VEGF) przez bezpośrednią fosforylację, transfosforylację, wzrost stabilności lub wzmożoną transkrypcję [64], a także może stymulować rozwój raka poprzez dwukierunkowe interakcje z mikrośrodowiskiem nowotworu [65]. Ponadto, prawdopodobnie sprzyja ona przerzutom nowotworu przez pobudzanie neowaskularyzacji [57]. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych potwierdziły związek leptyny z procesem nowotworzenia, w tym kancerogenezy indukowanej otyłością [66]. Liczne badania sugerują, że leptyna aktywuje ObR w tkankach nowotworowych nie tylko poprzez mechanizmy endokrynne, lecz także poprzez mechanizmy parakrynne lub autokrynne. Ekspresję leptyny wykryto w biopsji tkanek piersi, jelita grubego, błony śluzowej macicy i nowotworu mózgu [57]. Co więcej, leptyna jest prawie zawsze silnie skorelowana z obecnością ObR. Interesujący jest fakt, iż ekspresja w systemie leptyna/ObR w komórkach nowotworowych może być indukowana przez bodźce związane z otyłością, takie jak hiperinsulinemia, wysokie poziomy IGF-1 lub niedotlenienie [57].

Adiponektyna jest białkiem złożonym z 244 aminokwasów (produkowanym przez dojrzałe komórki tłuszczowe), krążącym we krwi w stężeniu 0,5-30 μg/ml zwykle w oligomerycznych kompleksach. Poziomy adiponektyny w surowicy krwi są ujemnie skorelowane z BMI [69]. U osób otyłych, zwłaszcza u osób z wysoką zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej, stężenia adiponektyny we krwi są niskie [68]. Badania epidemiologiczne i doświadczalne sugerują, że adiponektyna wykazuje korzystne działanie w stosunku do insulinooporności i chorób układu krążenia oraz ma potencjalne działanie przeciw stanom zapalnym i nowotworom [68,69]. Mimo, że większość badań pokazuje, że głównym wewnątrzkomórkowym szklakiem indukowanym przez adipokinę jest wrażliwy na energię szlak AMPK, to odnotowano kilka wyjątków [57]. Ponadto, adiponektyna potrafi modulować m. in. mTOR, ERK-1, ERK-2, PPAR-α, STAT3 czy NF-κB [70,71]. Badania sugerują, że AdipoR1przesyła sygnały głównie przez AMPK, natomiast AdipoR2 przez szlaki związane z PPAR-α [72]. Badania epidemiologiczne sugerują, że stężenie adiponektyny ujemnie koreluje z ryzykiem wystąpienia i istnieniem różnych nowotworów, w tym nowotworu sutka, jelita grubego, endometrium, wątroby, prostaty, a także może wykazywać działanie przeciwnowotworowe w różnych typach nowotworów [73,74]. W przypadku raka piersi, niedobór adiponektyny może zwiększać ryzyko nawrotu choroby [75] oraz wiąże się z bardziej agresywnymi nowotworami i częstszymi przerzutami do węzłów chłonnych [76]. Receptory adiponektyny AdipoR1 i AdipoR2 zostały wykryte w tkankach raka sutka i jelita grubego, ale nie są wyraź-

nie związane z innymi biomarkerami. Adiponektyna może zmniejszać migrację i inwazję komórek nowotworowych, a w niektórych przypadkach hamuje angiogenezę guza. W przypadku nowotworu piersi, w aktywności przeciwnowotworowej adiponektyny, pośredniczą receptory AdipoR1 [57].

Pacjenci otyli z różnymi typami nowotworów (np. z nowotworem piersi [66]) mają nie tylko gorsze rokowania, lecz także zwiększone ryzyko przerzutów i krótszy okres remisji po leczeniu, prawdopodobnie z powodu zaostrzonej angiogenezy u otyłych osób [25]. W procesie angiogenezy istnieje równowaga pomiędzy czynnikami angiogennymi, które stymulują proliferację i migrację komórek śródbłonka naczyń, a czynnikami antyangiogennymi, hamującymi te działania. Komórki śródbłonka mnożą się w tkance tłuszczowej i wydzielają czynniki angiogenne, takie jak VEGF i HGF. Czynniki antyangiogenne, takie jak angiostatyna, endostatyna czy adiponektyna, również wyrażane są w tkance tłuszczowej. Zaburzona równowaga pomiędzy czynnikami angiogennymi i antyangiogenymi jest typowa dla otyłości, co prawdopodobnie przyczynia się do zwiększenia ryzyka przerzutów u otyłych pacjentów z chorobami nowotworowymi [25].

2.4. Stan zapalny a nowotwory

Główną cechą zarówno otyłości, jak i zespołu metabolicznego, jest przewlekły stan zapalny, potęgowany przez krążące wolne kwasy tłuszczowe i wzbudzanie komórek odpornościowych, zwłaszcza makrofagów [77]. Efekty te są dodatkowo wzmacniane przez uwalnianie cytokin zapalnych z komórek tłuszczowych, w tym Il-1, Il-6, TNF-α oraz białka chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1) [78]. Adipocyty mogą zwiększać swój rozmiar poza punkt skutecznej dyfuzji tlenu, co skutkuje niedotlenieniem i ostatecznie obumieraniem. Wolne kwasy tłuszczowe mogą uwalniać się z przekrwionych/nekrotycznych adipocytów i migrować do innych tkanek, osłabiając ich funkcje i promując stan zapalny, insulinooporność, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze i stłuszczenie wątroby. Aktywizują one również cząsteczki biorące udział w karcinogenezie nabłonka, takie jak NF-κB [37]. NF-κB jest ważnym czynnikiem transkrypcji, która jest aktywowana w odpowiedzi na bodźce bakteryjne i wirusowe, czynniki wzrostu i cząsteczki prozapalne (np. TNF-α, Il-1, Il-6) i jest odpowiedzialny za pobudzenie ekspresji genu pobudzającego wiele funkcji komórkowych, takich jak proliferacja komórek, apoptoza, zapalenie, przerzuty i angiogeneza [79]. Aktywacja NF-κB jest wspólną cechą wielu nowotworów i wiąże się z opornością na insulinę i podwyższonym poziomem leptyny i insuliny we krwi [80]. Zapalenie jest obecnie uznawane za kluczową cechę komórek nowotworowych, a kolejne badania pokazują, że przewlekły stan zapalny jest głównym czynnikiem ryzyka wielu nowotworów [81]. Dobrze znane są liczne przypadki nowotworów wynikających z wcześniejszego przewlekłego zapalenia, np. prze-

wlekłe zapalenie błony śluzowej prowadzące do nowotworów żołądka [82], nieswoiste zapalenia jelit skutkujące nowotworami okrężnicy [83], zapalenie trzustki prowadzące do nowotworów trzustki, [84] czy nowotwór wątroby spowodowany przewlekłym zapaleniem wątroby [86]. Otyłość może być związana z każdą z tych chorób, a chroniczne zapalenie obserwowane w otyłości wydaje się być czynnikiem przyczyniającym się do ich rozwoju. Wczesne wykrywanie i leczenie zmian zapalnych poprzez zmianę stylu życia lub zastosowanie właściwej farmakoterapii (np. zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych) może zapobiegać progresji choroby nowotworowej [79]. Mikrośrodowisko guza jest głównym mediatorem zapalenia miejscowego związanego z nowotworem i obejmuje fibroblasty, komórki tuczne i równe komórki odpornościowe. Warto zauważyć, że nowotwory mają nacieki makrofagów, które są aktywowane i krążą we krwi osób otyłych, utrzymując stan zapalny w mikrośrodowisku guza poprzez NF-κB-zależną produkcję cytokin i mediatorów angiogennych. Innym kluczowym mediatorem prozapalnym związanym z rakiem jest cyklooksygenaza-2, katalizująca syntezę prostaglandyny E2. COX-2 jest zwiększona w większości nowotworów, a jej nadekspresja jest wskaźnikiem złego rokowania w wielu rodzajach raka. Aktywacja COX-2 dotyczy również zapalenia związanego z otyłością, co przyczynia się do insulinooporności i stłuszczenia wątroby u otyłych szczurów [37]. Badania doświadczalne dostarczają dowodów na to, że stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (takich jak aspiryna i ibuprofen, które hamują COX-1 i COX-2), może zapobiec rozwojowi i poprawić rokowania wielu nowotworów, w tym raka piersi, jelita grubego, żołądka i trzustki, podkreślając w ten sposób znaczenie stanu zapalnego w tych chorobach. Stan zapalny może więc inicjować lub pogarszać rokowania raka, a mediatory prozapalne mogą być przyczyną lub konsekwencją raka [81].

2.5. Mikrobiom w otyłości a nowotwory

Badania wskazują na wzajemne interakcje pomiędzy składem ciała, metabolitami składników odżywczych i mikroflorą jelitową. Wykazano, że dieta i skład ciała wpływają na funkcjonowanie i skład mikroflory – i odwrotnie – skład mikroflory i metabolizm wpływają na fizjologię i stan patologiczny organizmu gospodarza [87]. Szacuje się, że w jelitach człowieka żyje w przybliżeniu 10^{14} bakterii, stanowiących 800 różnych gatunków i 7000 szczepów, co dodatkowo potwierdza ogrom i złożoność potencjalnych oddziaływań między mikrobiomem a gospodarzem [14]. Bakterie jelitowe dziesięciokrotnie przewyższają liczebnie komórki gospodarza, a w mikroflorze jelitowej jest stukrotnie więcej genów, niż w genomie człowieka [88]. Spośród czterech głównych typów bakterii jelitowych (włączając Gram ujemne *Bacteroidetes* i *Proteobacteria* oraz Gram dodatnie *Actinobacteria* i *Firmicutes*) 90% to bakterie typu *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, których stosunek

ilościowy, w jakim występują w organizmie człowieka, zależy m.in. od diety i składu ciała gospodarza [89].

Otyłość, zarówno dziedziczna, jak i ta spowodowana dietą wysokotłuszczową lub zachodnim stylem życia, wydaje się mieć związek ze wzrostem liczby bakterii typu *Firmicutes* i relatywnym obniżeniem liczby bakterii typu *Bacteroidetes* [87]. Zaobserwowano, że u osób otyłych pozostających na diecie niskotłuszczowej lub niskowęglowodanowej, redukcji masy ciała towarzyszył spadek liczby bakterii *Mollicutes* (typu *Firmicutes*). Interesujący jest fakt, iż podobną tendencję obserwowano również przy chirurgicznym leczeniu otyłości [90].

Mikroflora jelitowa może wpływać na wystąpienie nowotworu w różnych patomechanizmach, np. poprzez związek z otyłością i dietą. Bakterie mikroflory mogą wpływać na powstanie nowotworu jelita grubego poprzez mikrobiologiczny mechanizm kwasów żółciowych, głównie kwasu deoksycholowego, który bierze udział w promocji tego nowotworu. Jednym z mechanizmów, w których kwas deoksycholowy promuje raka jelita grubego, wydaje się być tłumienie działania białka p53, co ogranicza jego zdolność do naprawy DNA. Mikroflora jelit może także wpływać na nowotwory poprzez promocję metabolizmu estrogenu, zwiększając w ten sposób ilość estradiolu i przyspieszając powstawanie nowotworów estrogenozależnych, takich jak rak trzonu macicy i postmenopauzalny rak piersi (które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem występowania otyłości) [14].

Z otyłością związane jest obniżenie różnorodności bakteryjnej jelit, co z kolei skutkuje podwyższonym stężeniem CRP we krwi oraz zwiększeniem ilości leukocytów. Dysbioza i zaburzenia bariery jelitowej związane z otyłością, mogą indukować chroniczne systemowe zapalenie tkanki tłuszczowej. Biorąc pod uwagę rolę, jaką zapalenie to odgrywa w progresji nowotworów, wysoce prawdopodobny jest fakt, iż zmiany mikroflory wywołane otyłością są czynnikiem rozwoju nowotworów związanych z otyłością [37].

Ostatnie badania sugerują związek między występowaniem otyłości a infekcjami spowodowanymi bakterią *Helicobacter pylori*, przyczynowo związaną z zapaleniem błony śluzowej żołądka i dwunastnicy oraz nowotworami tych narządów [14].

Innego dowodu związku mikroflory przewodu pokarmowego z promocją nowotworu dostarczają bakterie typu *Fusobacteria*, które powszechnie występują w błonie śluzowej jamy ustnej i jelita cienkiego. Zwiększoną ilość tych bakterii odnotowano w ślinie otyłych kobiet. Badania z wykorzystaniem analizy metagenomicznej wykazują zwiększoną liczebność tych bakterii u pacjentów ze stanami zapalnymi jelit oraz w różnych stadiach nowotworów jelita grubego, łącznie z gruczolakiem i gruczolakorakiem. Biopsje próbki gruczolaka i gruczolakoraka jelita grubego wykazują większą obfitość *Fusobacterii* w porównaniu ze zdrową tkanką, większą aktywację NF-κB (jądrowy czynnik transkrypcyjny NF-kappa B)

i większą liczebność NF-κB-zależnych komponentów szlaku zapalnego [91, 92]. W badaniach służących ocenie potencjalnego związku przyczynowego bakterii z rakiem okrężniczo-odbytniczym porównywano efekty podania myszom *Fusobacterii* z efektami podania paciorkowców. Badania przeprowadzono na myszach z genotypem ApcMin/+, mających predyspozycje do wystąpienia nowotworów jelita na skutek inaktywacji genu APC supresji nowotworów. W porównaniu do myszy, którym podano paciorkowce, myszy, którym podano *Fusobacterie* cechowały się przyspieszonym rozwojem i większą liczbą nowotworów jelit. Guzy te wykazały bardziej obfite nacieki CD11b+ komórek szpikowych i granulocytów z niezmienionym CD3+ CD34+ i CD3+ CD8+ limfocytów T. Te ostatnie zmiany dostarczają podstawy do tłumienia aktywności komórek T, które mogą modulować odporność przeciwnowotworową. U myszy, którym podano *Fusobacterie* obfitość nacieków związana była ze zwiększoną ekspresją NF-κB komponentów szklaku zapalnego, w tym Il-1, Il-6, Il-8, TNF-α, MMP3 i PTGS2 (COX2). Te cytokiny i mediatory prozapalne korelują także z nowotworem jelita grubego u ludzi [93].

Ostatnie badania pokazują istotną zależność pomiędzy otyłością a rakiem, w której pośredniczą zmiany w mikroflorze jelitowej, modyfikującej metabolizm kwasów żółciowych oraz generowanie promotorów nowotworowych. Promotory te razem z cytokinami prozapalnymi wydzielane są ze starzejących się komórek, co może zwiększać częstość występowania jak i szybkość postępu raka wątrobowo-komórkowego (HCC) [94]. Chociaż badania te przeprowadzone były na myszach, to prawdopodobnie wszystkie opisane procesy występują także u ludzi, co stanowi podstawę do dalszych badań w tym kierunku.

Oprócz oddziaływania flory bakteryjnej jelit z dietą i środowiskiem oraz ich wpływu na otyłość, mikroflora jelitowa może także powodować karcenogenezę poprzez metabolizowanie składników pokarmowych, generujących substancje mutagenne, takie jak związki N-nitrozowe i heterocykliczne aminy aromatyczne. W konsekwencji, zarówno otyłość, jak i związane z otyłością zmiany składu mikroflory jelitowej, mogą wpływać na procesy inicjacji i promocji nowotworu [14].

3. Choroby nowotworowe związane z otyłością

3.1. Otyłość a nowotwór jelita grubego

Otyłość jest związana z wyższym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego, jednak zależność ta nie jest taka sama u obu płci. Związek pomiędzy BMI a ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego jest dodatni u mężczyzn (RR=1,24), w przypadku kobiet zależność ta jest również dodatnia, lecz słabsza (RR=1,09), natomiast związek między BMI a zachorowalnością na raka odbytnicy jest słaby (R=1,09) i występuje tylko u mężczyzn. [95] Istnieje kilka hipotez tej różnicy pomiędzy płciami. Jedną z nich jest występowanie różnorodności w rozmieszczeniu

tkanki tłuszczowej - wśród mężczyzn częściej występuje otyłość brzuszna, odgrywająca ważną rolę w patofizjologii raka jelita grubego (w porównaniu do otyłości gynoidalnej, otyłość brzuszna jest silniej związana z zaburzeniami przemiany materii) [96]. Hipoteza ta została potwierdzona badaniami epidemiologicznymi, które wykazały, że wraz ze wzrostem obwodu talii lub wskaźnikiem WHR, wzrastało ryzyko wystąpienia raka jelita grubego u obu płci, podczas gdy taki związek z BMI obserwowano tylko u mężczyzn [97]. Badania te poparte są zgodnymi wynikami, kojarzącymi insulinooporność i hiperinsulinemię jako czynniki ryzyka raka jelita grubego [98]. Zwiększone poziomy biodostępnego insulinoopodobnego czynnika wzrostu, powodującego promocję nowotworów, związane jest z hiperinsulinemią. Ponadto insulina współdziała z ośrodkowym układem nerwowym poprzez hamowanie syntezy białek wiążących IGF (IGFBP) [96]. Ostatnie badania powiązały również wyższe stężenia C-peptydu i niższe stężenie IGFBP-1 we krwi ze zwiększoną śmiertelnością osób po chirurgicznej resekcji nowotworu jelita grubego [99]. Wyniki te pozwalają założyć, że w obiegu insulina i IGFBP-1 są potencjalnymi pośrednikami między czynnikami stylu życia, a śmiertelnością po operacyjnym leczeniu raka jelita grubego. Badania doświadczalne potwierdziły również wpływ tkanki tłuszczowej, cytokin i hormonów tkankowych na rozwój tego nowotworu - stężenie we krwi leptyny, ściśle związane z ilością tkanki tłuszczowej, powodowało oporność na insulinę, co skutkowało progresją raka [96].

3.2. Otyłość a nowotwór przełyku

Rak przełyku jest ósmy w kolejności na liście najczęściej występujących nowotworów i szósty pod względem największej śmiertelności. Częstość występowania raka płaskonabłonkowego przełyku (ESC) i raka gruczołowego (EAC) różnią się w poszczególnych krajach. Chociaż na całym świecie dominuje ESC, to częstość występowania EAC wyraźnie wzrasta, szczególnie w krajach zachodnich. Prawdopodobnie tendencja ta częściowo spowodowana jest wzrastającym BMI [100]. Wiele badań zidentyfikowało otyłość jako czynnik ryzyka dla EAC u mężczyzn i kobiet. Na podstawie prospektywnych badań obserwacyjnych stwierdzono, że ryzyko wystąpienia EAC było najwyższe u osób z BMI > 35 kg/m^2 [101]. Nie jest do końca pewne, na jakim etapie rozwoju człowieka otyłość wpływa na rozwój EAC, chociaż najnowsze badania wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia EAC z powodu otyłości we wczesnym okresie życia [100].

U osób otyłych częściej obserwowany jest wzrost ciśnienia w jamie brzusznej, predysponujący do częstszego występowania u tych osób refluksu żołądkowo-przełykowego. Refluks żołądkowo-przełykowy może predysponować do rozwoju przełyku Barretta (BE) i metaplazji jelitowej, które są prekursorami EAC [100]. The Seattle BE Project powiązał wzrost WHR ze zwiększonym ryzykiem nieprawidło-

wej histologii przełyku, zwiększeniem procentowego udziału komórek zawierających 4N DNA i innych defektów genetycznych (utrata heterozygotyczności w 9p i 17p), które występują w zmianach przedrakowych [102]. Wstępne badania przeprowadzone na ludziach wykazują związek progresji EAC ze zmianami w profilu mRNA w komórkach nabłonka [100].

Aktywna metaboliczna tkanka tłuszczowa wydziela produkty metaboliczne promujące stan zapalny i insulinooporność. Wykazano, że insulina i IGF1 promują BE i EAC. Analizy ekspresji genów próbek EAC pochodzących od pacjentów otyłych wykazały wzrost poziomu IGF, przez co potwierdziły związek pomiędzy otyłością a zwiększonym ryzykiem rozwoju guza poprzez ekspresję IGFR1 [100]. Aneuploidia występowały 3 razy częściej wśród pacjentów z wyższymi poziomami IGFBP3, co wskazuje że IGF może być pośrednikiem między otyłością a EAC. Rolę w rozwoju BE i EAC odgrywa także produkowana przez tkankę tłuszczową leptyna, która stymuluje proliferację komórek i hamuje apoptozę linii komórkowych EAC. Badania pokazują, że zwiększony poziom leptyny jest istotnie związany z ryzykiem progresji EAC, jednak związek ten wymaga dalszych badań [100].

3.3. Otyłość a nowotwór trzustki

Wiele badań epidemiologicznych potwierdza wyraźne powiązanie pomiędzy otyłością i cukrzycą typu 2 (która także związana jest z otyłością), a rakiem trzustki. Insulinooporność i hiperinsulinemia, występujące w otyłości, przyczyniają się do rozwoju nowotworu trzustki poprzez aktywację szlaków sygnałowych insulina/IGF-1R. Z wysokim ryzykiem wystąpienia nowotworu trzustki związane są również podwyższone poziomy insuliny oraz podwyższone stężenie glukozy we krwi na czczo i po posiłku. Liczne badania wykazały, że podawanie leków przeciwcukrzycowych, takich jak metformina i tiazolidinediony, zmniejsza ryzyko nowotworów, co sugeruje, że leki te mogą być użyteczne jako środki przeciwnowotworowe, zwłaszcza że metformina może skutecznie wyeliminować komórki pierwotne będące przyczyną nawrotu guza trzustki i przerzutów [102]. Badania in vitro i in vivo wykazały, że leki te mogą hamować wzrost raka trzustki poprzez inne mechanizmy, w tym zmiany ekspresji genów, będące pośrednikami w regulowaniu mRNA, chociaż dokładna rola mRNA w patogenezie otyłości, cukrzycy i nowotworu trzustki nie jest do końca zrozumiała [102].

3.4. Otyłość a nowotwór pęcherzyka żółciowego i wątroby

Związek pomiędzy otyłością a nowotworem pęcherzyka żółciowego został ostatnio przeanalizowany w niektórych metaanalizach i badaniach kohortowych. W większości z nich ukazano dodatnią korelację pomiędzy wzrostem masy ciała lub BMI a rakiem (RR=1,15 u osób z nadwagą, RR=1,66 u osób otyłych). Ryzyko

wystąpienia tego nowotworu było silniejsze u kobiet (R=1,88) niż u mężczyzn (RR=1,35). Mechanizmy, które wiążą otyłość z ryzykiem raka pęcherzyka żółciowego nie są jasne, jednakże wiadomy jest fakt, iż powstawanie złogów żółciowych jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu, a otyłość jest jednym z czynników predysponujących do powstawania tych złogów [96].

Otyłość i cukrzyca typu 2 mogą być również czynnikami ryzyka raka wątrobowokomórkowego. Sugeruje się, że zwiększenie częstości niealkoholowego stłuszczenia wątroby może stanowić wewnętrzny mechanizm rozwoju tego nowotworu, gdyż może ono powodować stłuszczenie wątroby i marskość wątroby [96]. Podobnie jak w przypadku nowotworu trzustki, nowotwór wątroby może również być spowodowany hipertrofią adipocytów i gromadzeniem się tłuszczu w okolicach wątroby, a także przewlekłym zapaleniem wątroby [37].

3.5. Otyłość a nowotwór piersi

Dowody łączące otyłość z ryzykiem raka piersi są zależne od stanu menopauzalnego. Istnieją zgodne dowody tego związku u kobiet po menopauzie, natomiast prawdopodobnie nie ma takiego związku w przypadku kobiet przed menopauzą [96]. Badania wykazały, że ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet po menopauzie jest oceniane w większości publikacji na 3-krotnie wyższe niż u kobiet szczupłych [104]. U kobiet z wyższym BMI rozpoznawano guzy o mniejszym zróżnicowaniu i większych wymiarach, a także częściej stwierdzano przerzuty do węzłów chłonnych [105].

BMI $\geq$ 40 kg/m^2 jest związane z wyższą śmiertelnością (RR=2,12) z powodu raka piersi [106]. Gorsze rokowania mogą być spowodowane faktycznym wpływem otyłości na przeżycie lub trudnością w diagnozie i opóźnionym rozpoznaniu raka u kobiet z nadwagą lub otyłością. Ważną rolę w patofizjologii leżącej u podstaw związku między pomenopauzalnym rakiem piersi i ryzykiem zachorowania na nowotwór piersi u otyłych kobiet mogą odgrywać steroidy płciowe – u otyłych kobiet obserwuje się wyższą ekspresję aromatazy, produkującej estrogeny z prekursorów androgenów. Badania wykazały, że prawie zawsze związkowi BMI z pomenopauzalnym ryzykiem raka piersi towarzyszy podwyższony poziom estradiolu we krwi. Analizy te wykazały też, że podwyższone stężenia androgenów we krwi są związane ze zwiększonym ryzykiem nowotworu piersi, zarówno przed jak i po menopauzie, a zatem androgeny mogą być potencjalnymi pośrednikami łączącymi otyłość z rakiem piersi [107]. W przeciwieństwie do mężczyzn, u kobiet istnieje również dodatnia korelacja pomiędzy otyłością a stężeniem testosteronu we krwi. Poza wpływem hormonów płciowych, kilka badań wiąże podwyższone ryzyko postmenopauzalnego raka piersi z hiperinsulinemią, opornością na insulinę i wysokim wskaźnikiem peptydu C we krwi krążącej [96]. W odniesieniu do adipokin, ostatnie

badania Vona-Davisa i Rose wykazały niespójne wyniki związane z leptyną jako czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi [107].

3.6. Otyłość a nowotwór endometrium

Największą zależność pomiędzy otyłością a nowotworami wykazano w przypadku nowotworu błony śluzowej macicy – otyłość 2,5-3 krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia tego nowotworu [95]. Patofizjologia leżąca u podstaw tej zależności, podobnie jak w przypadku nowotworu piersi, związana jest ze stężeniem estrogenów. Hipoteza ta poparta jest badaniami epidemiologicznymi, w których wykazano wysoki poziom estronu i estradiolu w osoczu u kobiet z postmenopauzalnym rakiem endometrium. Ponadto, kluczową rolę łączącą otyłość ze zwiększonym ryzykiem występowania tego nowotworu może również odgrywać hiperandrogenizm, ponieważ prowadzi do zmniejszonych poziomów progesteronu i ciągłego braku owulacji. Prawdopodobnie niedobór progesteronu promuje ekspozycję estrogenów i ciągłą stymulację proliferacji linii komórkowej endometrium, co może zwiększyć ryzyko zachorowania na raka endometrium. W okresie pomenopauzalnym nadwaga i otyłość mogą nadal zwiększać to ryzyko głównie poprzez podwyższone stężenie biodostępnych estrogenów w osoczu, jak i wyższą ekspresję aromatazy, przy jednoczesnym braku syntezy progesteronu w jajnikach [96]. Ponadto, oprócz wzrostu estrogenów i androgenów, nadmierna masa ciała prowadzi do zmniejszenia stężenia SHBG (białka wiążącego) w osoczu. W wieloośrodkowym badaniu prospektywnym przeprowadzonym wśród kobiet po menopauzie zaobserwowano, że stężenie estrogenów i androgenów we krwi dodatnio koreluje z ryzykiem wystąpienia nowotworu błony śluzowej macicy, natomiast w przypadku SHBG odnotowano odwrotną zależność (korelację ujemną z występowaniem tego raka). W odniesieniu do oporności na insulinę, sugeruje się, że podwyższone stężenie estrogenów i niskie progesteronu mogą promować wzrost bioaktywności IGF-1 w tkance błony śluzowej macicy, wynikające z pobudzonej przez estrogen syntezy IGF-1 i redukcji IGFBP-1, co prowadzi do rozwoju i wzrostu nowotworu endometrium [108]. Wykazano ponadto, że hiperinsulinemia wyrażona przez stężenie C-peptydu, również wiąże się ze zwiększonym ryzykiem tego nowotworu [109].

3.7. Otyłość a nowotwór prostaty

W przypadku nowotworu prostaty wyniki badań epidemiologicznych są sprzeczne i nie wykazują ogólnych istotnych związków pomiędzy otyłością a rakiem prostaty [96], chociaż metaanalizy sugerują słaby dodatni związek – wraz ze wzrostem BMI o 5 kg/m^2, ryzyko zachorowania na nowotwór prostaty rośnie o 5% [110]. Jednak istnieją przekonujące dowody, które wskazują na to, że otyli mężczyźni z nowotworami prostaty są bardziej (niż mężczyźni nieotyli) narażeni

na agresywną chorobę, która powtarza się po radykalnej prostatektomii. Niektóre badania pozytywnie wiążą nowotwór prostaty z wysokim stężeniem IGF-1 oraz niskim stężenie IGFBP-3 [96].

3.8. Otyłość a nowotwór nerki

W przypadku nowotworu nerki istnieje wiele dowodów, przedstawiających otyłość jako czynnik ryzyka dla rozwoju tego nowotworu [9,111]. Wyniki większości z nich pokazują dodatnią relację pomiędzy wzrostem masy ciała lub wzrostem BMI a częstością występowania raka nerki [96]. Jednakże, w kilku badaniach zaobserwowano, że nie ma zależności pomiędzy rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej a rakiem nerki [96]. W odniesieniu do płci, różnica silniejszego związku otyłości i raka u kobiet niż u mężczyzn nie jest jasna [96].

Z otyłością związane są również nadciśnienie tętnicze i cukrzyca – obie choroby są czynnikami ryzyka rozwoju nowotworu nerki. Jednocześnie badania sugerują, że otyłość zwiększa ryzyko raka nerki niezależnie od poziomu ciśnienia krwi, co oznacza, że nadciśnienie i otyłość mogą wpływać na raka nerki poprzez inne mechanizmy [96]. Patofizjologia związku otyłości z rakiem nerki pozostaje niejasna. W ostatnich badaniach zanotowano niższy poziom adiponektyny u chorych z nowotworem nerki w porównaniu z osobami zdrowymi. Istnieje jednak potrzeba przeprowadzenia dodatkowych badań z większą liczbą pacjentów [112].

3.9. Otyłość a nowotwory układu krwiotwórczego

Metaanaliza i badanie kohortowe wykazały słabe powiązanie otyłości z nowotworami limfatycznymi i hematologicznymi, takimi jak chłoniaki, ostra i przewlekła białaczka oraz szpiczak mnogi [113].

W badaniach przeprowadzonych przez Castillo i wsp. zaobserwowano, że ryzyko zachorowania na chłoniaki u pacjentów otyłych wynosiło 1,29 (u osób z nadwagą 1,14), przy czym nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy mężczyznami i kobietami [114]. Natomiast Larson i wsp. w swoich badaniach wykazali, że wraz ze wzrostem BMI o 5kg/m^2, rosło ryzyko zachorowania na chłoniaka nieziarniczego o 7% oraz śmiertelność o 14% [115]. Wykazano także związek między otyłością a ryzykiem wystąpienia chłoniaka Hodgkina (RR=1,41) [115]. Konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań w celu oceny ewentualnej roli otyłości jako czynnika ryzyka nowotworów układu krwiotwórczego.

4. Redukcja masy ciała

Wpływ redukcji masy ciała na inicjację i progresję nowotworu jest ważną kwestią, która podsunęła pomysł na testowanie odwracalności niektórych mechani-

zmów wywołanych przez otyłość [16]. W badaniu z udziałem 2437 kobiet poddanych resekcji wczesnego raka piersi zaobserwowano, że kobiety, które zmniejszyły spożycie tłuszczu, zredukowały masę ciała i uzyskiwały lepszy wskaźnik remisji i przeżycia w porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej. Jednak mechanizmy leżące u podstaw tego zjawiska nie są jasne [118].

Stężenie CRP w surowicy krwi jest wysokie u osób z nadwagą i otyłością i zmniejsza się wraz ze spadkiem masy ciała [16]. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym wśród kobiet po menopauzie, utrata masy ciała osiągnięta poprzez ograniczenie kalorii w diecie wiązała się z obniżeniem poziomu kilku markerów zapalnych, takich jak amyloid A w surowicy, stężenie CRP i Il-6 [117]. Zastosowanie ćwiczeń w połączeniu z ograniczeniem kalorii nie powodowało różnic w poziomie markerów zapalnych w porównaniu z samym ograniczeniem kalorii w diecie [117].

Austriaccy badacze wykazali, że utrata masy ciała miała bezpośredni związek na zmniejszenie zachorowalności raka jelita grubego u mężczyzn [118]. Z ostatnich badań przeprowadzonych wśród pacjentów chirurgii bariatrycznej wynika, że utrata masy ciała może zmniejszać ryzyko zachorowania na raka [15]. Wyniki dwóch dużych badań kohortowych wskazują, że duża utrata masy ciała pacjentów chirurgii bariatrycznej zmniejsza również ryzyko zgonów [119,120].

Pomimo coraz większej ilości badań i dowodów potwierdzających rolę utraty masy ciała i ograniczenia wartości energetycznej diety w profilaktyce nowotworów, potrzebne są dalsze badania w tym kierunku, które dokładniej wyjaśniałyby te zależności.

5. Podsumowanie

Otyłość, której odsetek w populacji stale rośnie, jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób nowotworowych. Może przyczyniać się zarówno do wzrostu zachorowań, ilości przerzutów, trudności w diagnozie i terapii, jak i śmiertelności z powodu raka. Ograniczenie w społeczeństwie nadwagi i otyłości poprzez prozdrowotny styl życia może istotnie wpłynąć na zmniejszenie liczby zachorowań i zgonów z powodu chorób nowotworowych. Istnieje kilka mechanizmów potwierdzających związek otyłości z nowotworami, jednak nie wszystkie aspekty tych związków są jeszcze dokładnie poznane i wyjaśnione, dlatego konieczne jest przeprowadzenie dokładniejszych badań w tym kierunku.

Literatura:

[1] Campbell PT. Obesity: a certain and avoidable cause of cancer. The Lancet. 2014; 384: 727-728.

[2] Denis GV, Obin MS. Metabolically healthy obesity: Origins and implications, Mol Aspects Med. 2013; 34(1): 59–70.

[3] Louie SM, Roberts LS, Nomura K. Mechanisms linking obesity and cancer. Review. Biochim. Biophys. Acta. 2013: 1-10.

[4] World Health Organization. Obesity and overweight, updated January 2015, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ (05.11.2015).

[5] Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, et al. Regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014; 384(9945): 766-781.

[6] Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf (05.11.2015).

[7] Swinburn B, Dietz W, Kleinert S. A Lancet Commission on obesity. Lancet. 2015(10005); 386: 1716-1717.

[8] Garg SK, Maurer H, Reed K, Selagamsetty R. Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014; 16: 97–110.

[9] Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Luncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014; 7: 75–88.

[10] Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. Nutrients. 2013; 5(4): 1218-1240.

[11] Juraschek SP, Miller ER, Gelber AC. Body Mass Index, Obesity, and Prevalent Gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013; 65(1): 127–132.

[12] McAdams DeMarco MA, Maynard JW, Huizinga MM, Baer AN, Kottgen A, Gelber AC, Coresh J. Younger age at gout onset is related to obesity in a community-based cohort, Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63(8): 1108–1114.

[13] Bliddal H, Leeds AR, Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horisons – a scoping review. Obes Rev. 2014; 15(7):578-586.

[14] Berger NA. Obesity and cancer pathogenesis. Ann N Y Acad Sci. 2014; 1311: 57-76.

[15] Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and Cancer. The Oncologist. 2010; 12: 556-565.

[16] Park J, Morley TS, Kim M, Cleg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer – mechanisms underlying tumor progession and recurrecnce. Nar Rev Endocrinol. 2014; 10(8): 355-456.

[17]Eurostat. Statistics explained. Dane statystyczne dotyczące przyczyn zgonu. http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Causes_of_death_statistics/pl#Dane_statystyczne_dotycz.C4.85ce_przyczyn_zgonu (05.11.2015).

[18] International Agency for Research on Cancer. Half a milion new cancers in 2012 due to overweight and obesity. http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2014/pdfs/pr229_E.pdf (05.11.2015).

[19] World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective, American Institute for Cancer Research, Washington,

DC, USA,2007.http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf (05.11.2015).

[20] Kitahara CM[1], Platz EA, Freeman LE, Hsing AW, Linet MS, Park Y, Schairer C, Schatzkin A, Shikany JM, Berrington de González A. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. CancerEpidemiology Biomarkers. 2011; 20(3): 464-472.

[21] Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma or myleoma. Oncologist. 2010; 15(10): 1083-1101.

[22] Sinicrope FA, Dannenberg AJ. Obesity and breast cancer prognosis: weight of the evidence. J Clin Oncol. 2011; 29: 4-7.

[23] Jaggers JR, Sui X, Hooker SP, Michael J. LaMonte MJ, Matthews CE, Hand GA, Blair SN. Metabolic syndrome and risk of cncer mortality in men. European Journal of Cancer. 2009; 45(10): 1831-1838.

[24] Crowe FL, Key TJ, Allen NE, et al. A cross-sectional analysis of the associations between adult height, BMI and serum concentrations of IGF-I and IGFBP-1 -2 and -3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Ann. Hum. Biol. 2011; 38: 194–202.

[25] De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. J Obes. 2013; doi: 10.1155/2013/291546.

[26] Andres SF, Simmons JG, Mah AT, Santoro MA, Van Landeghem L, Lund PK. Insulin receptor isoform switching in intestinal stem cells, progenitors, differentiated lineages and tumors: evidence that IR-B limits proliferation. Journal of cell science. 2013; 126(24): 5645–5656.

[27] Othman EM, Leyh A, Stopper H. Insulin mediated DNA damage in mammalian colon cells and human lymphocytes in vitro. Mutation research. 2013; 745–746: 34–39.

[28] Gallagher EJ, LeRoith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. Diabetes care. 2013; 36(2(11)): 233–239.

[29] Chlebowski RT, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Manson JE, Aragaki AK, Rohan T, Ipp E, Kaklamani VG, Vitolins M, Wallace R, Gunter M, Phillips LS, Strickler H, Margolis K, Euhus DM. Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012; 30(23): 2844–2852.

[30] Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning. Cancer discovery. 2012; 2(9): 778–790.

[31] Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Harrell RM, Gagel RF, Lebovitz HE, McGill JB, Hennekens CH. Diabetes and cancer–an AACE/ACE consensus statement. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2013; 19(4): 675–693.

[32] Kim, JW, Dang, CV. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. Cancer research. 2006; 66(18): 8927–8930.

[33] Büsing KA, Schönberg SO, Brade J, Wasser K. Impact of blood glucose, diabetes, insulin, and obesity on standardized uptake values in tumors and healthy organs on 18F-FDG PET/CT. Nuclear medicine and biology. 2013; 40(2): 206–213.

[34] Jeon JY, Jeong DH, Park MG, Lee J-W, Chu SH, Park J-H, Lee MK, Sato K, Ligibel J.a. Meyerhardt J.a. Kim NK. Impact of diabetes on oncologic outcome of colorectal cancer patients: colon vs. rectal cancer. PloS one. 2013; 8(2): 55196–55196.

[35] Kirschner MA, Schneider G, Ertel NH, Worton E. Obesity, androgens, estrogens, and cancer risk. Cancer Res. 1982; 42: 3281-3285.

[36] Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: obesity and breast cancer: the estrogen connection. Endocrinology. 2009; 150: 2537-2542.

[37] O'Flanagan CH, Bowers LW, Hursting SD. A weighty problem: metabolic perturbations and the obesity-cancer link. Horm Mol Biol Clin Invest. 2015; 23(2): 47-57.

[38] Allan CA, McLachlan RI. Androgens and obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2010; 17: 224-232.

[39] Meyer MR, Clegg DJ, Prossnitz ER, Barton M. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex hormones and role of oestrogen receptors. Acta Physiol (Oxf). 2011; 203: 259-269.

[40] Ho SM. Estrogen, progesterone and epithelial ovarian cancer. Reprod Biol Endocrinol 2003;1:73.

[41] Rizner TL. Estrogen Biosynthesis, phase I and phase II metabolism, and action in endometrial cancer. Moll Cell Endocrinol. 2013; 381: 124-139.

[42] Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, Tujague M, Strom A, Treuter E, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. Physiol Rev. 2007; 87: 905-931.

[43] Huang B, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptors in breast carcinogenesis and endocrine therapy. Mol Cell Endocrinol. 2014. doi: 10.1016/j.mce.2014.11.015.

[44] Brown KA, Simpson ER. Obesity and breast cancer: progress to understanding the relationship. Cancer Research, 2010; 70(1): 4-7.

[45] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflamation and metabolic disease. Nat. Rev. Immunol. 2011; 11:85-97.

[46] Reddy NL, Tan BK, Barber TM, Randeva H. Brown adipose tissue: endocrine determinants of function and therapeutic manipulation as a novel treatment strategy for obesity. BMC Obesity. 2014; 1: 13-25.

[47] Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini review. Gerantology. 2012; 58: 15-23.

[48] Eto H, Suga H, Matsumoto D, Inoue K, Aoi N, Kato H, Araki J, Yoshimura K. Characterization of structure and cellular components of aspirated and existed adipose tissue. Plast Reconstr Surg. 2009; 124: 1087-1097.

[49] Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Sul HS. Regulation of lipolysis in adipocytes. Ann Rev Nutr. 2007; 27:79-101.

[50] Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflamation, insulin resistance, dyslipidemia and non--alcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci. 2014; 15(6): 184-223.

[51] Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. Cancer Cell. 2012; 21: 297-308.

[52] Henry SL, BensleyJG, Wood-Bradley RJ, Cullen-McEwen LA, Bertram JF, Armitage JA. White adipocytes: more than just fat depots. Int J Biochem Cell Biol. 2012; 44: 435-440.

[53] Adamczak M, Więcek A. Adipose tissue as an endocrine organ. Semin Nephrol 2013; 33: 2-13.

[54] Coelho M, Oliveira T, Fernandes B. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. Arch Med. Sci. 2013; 9: 191-200.

[55] Sweeney G. Cardiovascular effects of leptin. Nat Rev Cardiol. 2010; 7: 22-29.

[56] Munzberg H, Morrison CD. Structure, production and signalling of leptin. Metab Clin Exp. 2015; 64: 13-23.

[57] Surmacz E, Otvos L. Molecular targeting of obesity pathways in cancer. Horm Mol Biol Clin Invest. 2015; 22(2): 53-62.

[58] Schwartz MW, Woods SC., Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature. 2000; 404: 661-671.

[59] Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homostasts, neuroendocrine function and metabolism. Metab Clin Exp. 2015; 64: 24-34.

[60] Dong M, Ren J. What fans the fire: insights into mechanisms of leptin in metabolic syndrome-associated heart diseases. Curr Pharm Des. 2014; 20: 652-658.

[61] Otvos L, Cassome M, Terrasi M, Cascio S, Mateo GD, Knappe D, Hoffmann R, Cudic P, Wade JD, Surmacz E. Agonists and patrial antagonists acting on the leptin-leptin receptor interface. Adv Exp Med Biol. 2009; 611: 497-498.

[62] Jarde T, Parrier S, Vasson MP, Caldefie-Chezet F. Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. Eur J Cancer. 2011; 47: 33-43.

[63] Beccari S, Kovalszky I, Wade JD, Otvas L, Surmacz E. Designer peptide antagonist of the leptin receptor with peripheral antineoplastic activity.Peptides. 2013; 44: 127-134.

[64] Saxena NK, Sharma D. Multifaceted leptin network: the molecular connection between obesity and breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2013; 18: 309-320.

[65] Ando S, Barone I, Giordano C, Bonofiglio D, Catalano S. The multifaceted mechanism of leptin signalling within tumor microenvironment in driving breast cancer growth and progression. Front Oncol. 2014; 4: 1-6.

[66] Zheng Q, Duniap SM, Zhu J, Downs-Kelly E, Rich J, Hursting SD, Berger NA, Reizes O. Leptin defficiency suppresses MMTV-Wnt-1 mammary tumor growth in obese mice and abrogates tumor initiating cel survival. Endocr Relat Cancer. 2011; 18: 491-503.

[67] Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol. 2010; 316: 129–39.

[68] Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. Adiponectin action from head to toe. Endocrine. 2010; 37: 11–32.

[69] Thundyil J, Pavlovski D, Sobey CG, Arumugam TV. Adiponectin receptor signalling in the brain. Br J Pharmacol. 2012; 165: 313–327.

[70] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin receptor signaling: a new layer to the current model. Cell Metab. 2011; 13: 123–124.

[71] Handy JA, Saxena NK, Fu P, Lin S, Mells JE, Gupta NA, Anania FA. Adiponectin activation of AMPK disrupts leptin-mediated hepatic fibrosis via suppressors of cytokine signaling (SOCS-3). J Cell Biochem. 2010; 110: 1195–1207.

[72] Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. Nat Med. 2007; 13: 332–339.

[73] Hebbard L, Ranscht B. Multifaceted roles of adiponectin in cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014; 28: 59–69.

[74] Izadi V, Farabad E, Azadbakht L. Serum adiponectin level and different kinds of cancer: a review of recent evidence. ISRN Oncol 2012;2012:982769.

[75] Macis D, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Johansson H, Magni P, Ruscica M, Lazzeroni M, Serrano D, Cazzaniga M, Mora S, Feroce I, Pizzamiglio M, Sandri MT, Gulisano M, Bonanni B, Decensi A. Prognostic effect of circulating adiponectin in a randomized 2 x 2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide in premenopausal women at risk for breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 151–157.

[76] Saxena NK, Sharma D. Metastasis suppression by adiponectin: LKB1 rises up to the challenge. Cell Adh Migr. 2010; 4: 358–362.

[77] Harvey AE, Lashinger LM, Hursting SD, The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. Ann NY Acad Sci. 2011; 1229: 45–52.

[78] Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. Vitam Horm. 2006; 74: 443-477.

[79] Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-kappaB signaling in inflammation and cancer. Mol Cancer. 2013; 12: 86-

[80] Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. Biochim Biophys Acta. 2014; 1842: 446–462.

[81] Del Prete A, Allavena P, Santoro G, Fumarulo R, Corsi MM, Mantovani A. Molecular pathways in cancer-related inflammation. Biochemia Medica. 2011; 21: 264–275.

[82] Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. J Cancer Prev 2015;20:25–40.

[83] Triantafillidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. Anticancer Res. 2009; 29: 2727–2737.

[84] Hausmann S, Kong B, Michalski C, Erkan M, Friess H. The role of inflammation in pancreatic cancer. Adv Exp Med Biol. 2014; 816: 129–151.

[85] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002; 420: 860–867.

[86] Singh S, Singh PP, Roberts LR, Sanchez W. Chemopreventive strategies in hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 11: 45–54.

[87] Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. Cell host & microbe. 2008; 3(4): 213–223.

[88] Russell WR, Duncan SH, Flint HJ. The gut microbial metabolome: modulation of cancer risk in obese individuals. The Proceedings of the Nutrition Society. 2013; 72(1): 178–188.

[89] Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. PloS one. 2008; 3(7): 2836–2836.

[90] Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, Parameswaran P, Crowell MD, Wing R, Rittmann BE, Krajmalnik-Brown R. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2009; 106(7): 2365–2370.

[91] McCoy AN, Araújo-Pérez F, Azcárate-Peril A, Yeh JJ, Sandler RS, Keku TO. Fusobacterium is associated with colorectal adenomas. PloS one. 2013; 8(1): 53653–53653.

[92] Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, Clancy TE, Chung DC, Lochhead P, Hold GL, El-Omar EM, Brenner D, Fuchs CS, Meyerson M, Garrett WS. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. Cell host & microbe. 2013; 14(2): 207–215.

[93] Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/β-catenin signaling via its FadA adhesin. Cell host & microbe. 2013; 14(2): 195–206.

[94] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. Nature. 2013; 499(7456): 97–101.

[95] Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. Arch Physiol Biochem. 2008; 114(1): 71-83.

[96] Osório-Costa F, Rocha GZ, Dias MM, Carvalheira JB, Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer. Arq Bras Endocrinol Matab. 2009; 53(2): 213-226.

[97] Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guernec G,Bergmann MM, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis

P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB,Boshuizen HC, Van Guelpen B, Palmqvist R, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Roddam A, Allen N,Bingham S, Khaw KT, Ferrari P, Kaaks R, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst. 2006; 98(13): 920-931.

[98] Jenab M, Riboli E, Cleveland RJ, Norat T, Rinaldi S, Nieters A, , Biessy C, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Grønbaek H, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Linseisen J, Boeing H, Pischon T, Trichopoulos D, Oikonomou E, Trichopoulou A, Panico S, Vineis P, Berrino F, Tumino R, Masala G, Peters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké MC, Lund E, Mendez MA, Tormo MJ, Barricarte A, Martínez-García C, Dorronsoro M, Quirós JR, Hallmans G, Palmqvist R,Berglund G, Manjer J, Key T, Allen NE, Bingham S, Khaw KT, Cust A, Kaaks R. Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer. 2007; 121(2): 368-376.

[99] Wolpin BM, Meyerhardt JA, Chan AT, Ng K, Chan JA, Wu K, Pollak MN, Giovannucci EL, Fuchs CS. Insulin, the insulin-like growth factor axis, and mortality in patients with nonmetastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009; 27(2): 176-85.

[100] Aleman JO, Eusebi LH, Ricciardiello L, Patidar K, Sanyal AJ, Holt PR. Mechanisms of Obesity-induced Gastrointestinal Neoplasia. Gastroenterology. 2014; 146(2): 357-373.

[101] Bird-Lieberman EL, Fitzgerald RC. Early diagnosis of oesophageal cancer. Br J Cancer. 2009; 101: 1–6.

[102] Vaughan TL, Kristal AR, Blount PL, Levine DS, Galipeau PC, Prevo LJ, Sanchez CA, Rabinovitch PS, Reid BJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, body mass index, and anthropometry in relation to genetic and flow cytometric abnormalities in Barrett's esophagus. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002; 11: 745–752.

[103] Bao B, Wang Z, Li Y, Kong D, Ali A, Banerjee S, Ahmad A, Sarkar FH. The complexities of obesity, diabetes, and the development and progression o pacreatic cancer. Biochim Biophys Acta. 2011; 1815(2): 135-146.

[104] Grodecka-Gazdecka S. Związki otyłości z rakiem piersi. Forum Zaburzeń Metabolicznych. 2011; 2(4): 231-238.

[105] Jaworski P, Binda A, Tarnowski W. Wpływ otyłości na rozwój choroby nowotworowej. Postępy Nauk Medycznych. 2015; 27(9); 673-676.

[106] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 2003; 348(17): 1625-1638.

[107] Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. Endocr Relat Cancer. 2007; 14(2): 189-206.

[108] Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002; 11(12): 1531-1543.

[109] Lukanova A, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, Micheli A, Arslan AA, Rinaldi S, Muti P, Lenner P, Koenig KL, Biessy C, Krogh V, Riboli E, Shore RE, Stattin P,Berrino F, Hallmans G, Toniolo P, Kaaks R.. Prediagnostic levels of C-peptide, IGF-I, IGFBP -1, -2 and -3 and risk of endometrial cancer. Int J Cancer. 2004; 108(2): 262-268.

[110] MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Cancer Causes Control. 2006; 17(8): 989-1003.

[111] Nicodemus KK, Sweeney C, Folsom AR. Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women. Int J Cancer. 2004; 108(1): 115-121.

[112] Spyridopoulos TN, Petridou ET, Skalkidou A, Dessypris N, Chrousos GP, Mantzoros CS. Low adiponectin levels are associated with renal cell carcinoma: a case-control study. Int J Cancer. 2007; 120(7): 1573-1578.

[113] Engeland A, Tretli S, Hansen S, Bjřrge T. Height and body mass index and risk of lymphohematopoietic malignancies in two milion Norwegian men and women. Am J Epidemiol. 2007; 165(1): 44-52.

[114] Castillo JJ, Ingham RR, Reagan JL, Furman M, Dalia S, Mitri J. Obesity is associated with increased relative risk of diffuse large B-Cell lymphoma: a meta-analysis of observational studies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014; 14: 122-130.

[115] Larsson SC, Wolk A: Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer. 2011; 47: 2422-2430.

[116] Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, Goodman MT, Giuliano AE, Karanja N, McAndrew P, Hudis C, Butler J, Merkel D,Kristal A, Caan B, Michaelson R, Vinciguerra V, Del Prete S, Winkler M, Hall R, Simon M, Winters BL, Elashoff RM. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. J. Natl Cancer Inst. 2006; 98: 1767–1776.

[117] Imayama I, Ulrich CM, Alfano CM, Wang C, Xiao L, Wener MH, Campbell KL, Duggan C, Foster-Schubert KE, Kong A, Mason CE, Wang CY, Blackburn GL,Bain CE, Thompson HJ, McTiernan A. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. Cancer Res. 2012; 72: 2314–2326.

[118] Rapp K, Klenk J, Ulmer H, Klenk J, Ulmer H, Concin H, Diem G, Oberaigner W, Schroeder J.. Weight change and cancer risk in a cohort of more than 65,000 adults in Austria. Ann Oncol. 2008; 19: 641– 648.

[119] Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, Lamonte MJ, Stroup AM, Hunt SC. Long-term mortality after gastric bypass surgery. N Engl J Med. 2007; 357: 753–761.

[120] Sjöström L, Narbro K, Sjöström C, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A,Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lönroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2007; 357: 741–752.

RAK WĄTROBY

Anatol Panasiuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok

Autor do korespondencji:
Anatol Panasiuk, prof. dr hab.
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok,
e-mail: anatol@panasiuk.pl

Streszczenie

Wątroba, jak każdy narząd człowieka może być miejscem rozwoju choroby nowotworowej. Ze względu na dużą masę narządu, objawy choroby mogą wystąpić dopiero w zaawansowanym procesie nowotworowym. Uszkodzenie narządu, który odgrywa różnorodne funkcje życiowe zwykle wiąże się z licznymi komplikacjami. Istnieją czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu wątroby. Najczęstszą przyczyną jest marskość wątroby oraz wszystkie czynniki prowadzące jej powstania. Okresowe badania kontrolne w tej grupie chorych mogą wykryć raka wątroby we wczesnym stadium jego rozwoju. Wcześnie wykryta choroba nowotworowa rokuje dobrze, ponieważ niewielkie zmiany ogniskowe w wątrobie można usunąć chirurgicznie.

Słowa kluczowe: rak wątroby, rak pierwotny wątroby, marskość wątroby, HCV, HBV, przeszczep wątroby, termoablacja, chemoembolizacja, sorafenib.

Spis skrótów:

AFP	alfa-fetoproteina
CCC	rak z komórek dróg żółciowych (ang. Cholangiocellular carcinoma)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCC	rak wątrobowo-komórkowy (ang. Hepatocellular carcinoma)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
PET	pozytronowa tomografia komputerowa
RFA	teramoablacja (ang. radiofrequency ablation)
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

Wprowadzenie

Definicja

Rak wątroby jest chorobą nowotworową, która może wystąpić tylko w wątrobie lub może być umiejscowiona w innym narządzie i dać przerzuty do wątroby. Rak, który występuje tylko w wątrobie określany jest rakiem pierwotnym wątroby. Wyróżnia się raka pierwotnego wątroby, który powstaje z komórek wątrobowych – jest to rak wątrobowo komórkowy (hepatocellular carcinoma, HCC). Innym rakiem pierwotnym jest nowotwór wywodzący się z komórek dróg żółciowych i jest nazwany – rakiem dróg żółciowych (cholangiolellular carcinoma, CCC). Raki pierwotnie rozwijające się w wątrobie mogą dawać przerzuty do innych narządów, np. do płuc, skóry.

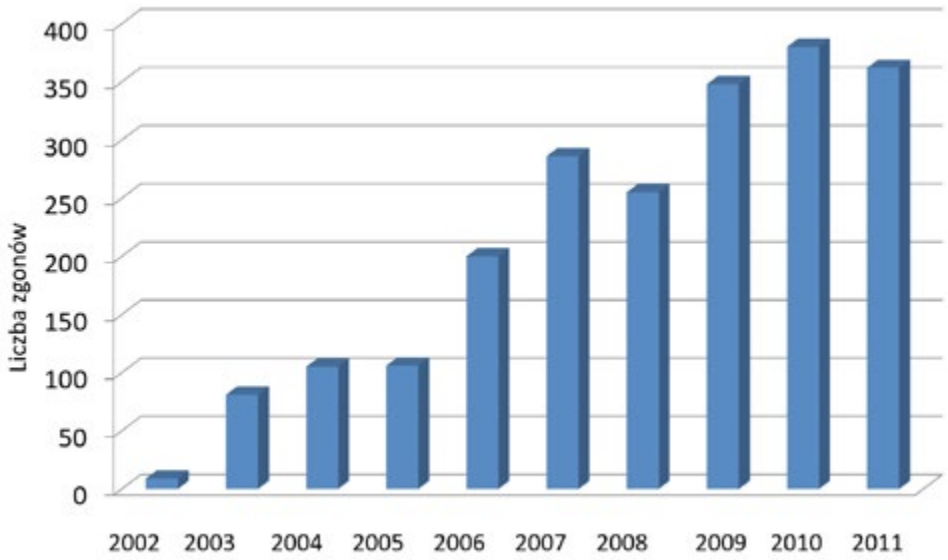
W wątrobie mogą lokalizować się również inne nowotwory pierwotnie zlokalizowane w innych narządach, np. płucach, jelitach, żołądku, trzustce, kościach, prostacie, piersiach.

W niniejszym opracowaniu skupię się na opisie raka pierwotnego wątroby określanego jako rak wątrobowokomórkowy (HCC).

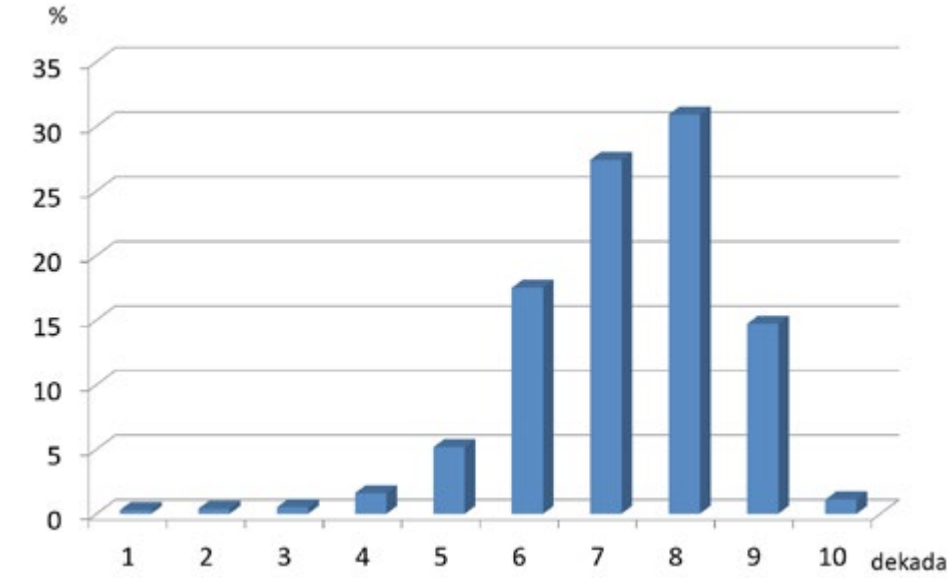
U kogo może wystąpić

Rak pierwotny wątroby występuje stosunkowo rzadko u osób zdrowych. Istnieje grupa chorób wątroby, która predysponuje do rozwoju raka wątroby. Najczęstszą przyczyną jest marskość wątroby [1]. Postępujące procesy martwicy i zapalenia w marskiej wątrobie prowadzą u części chorych do zainicjowania procesu nowotworowego. Duże zagrożenie rakiem wątroby mają osoby zakażone wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV) oraz typu C (HCV). Wirusy te mają bardzo duży potencjał onkogenny, tj. siłę indukowania komórek nowotworowych [2].

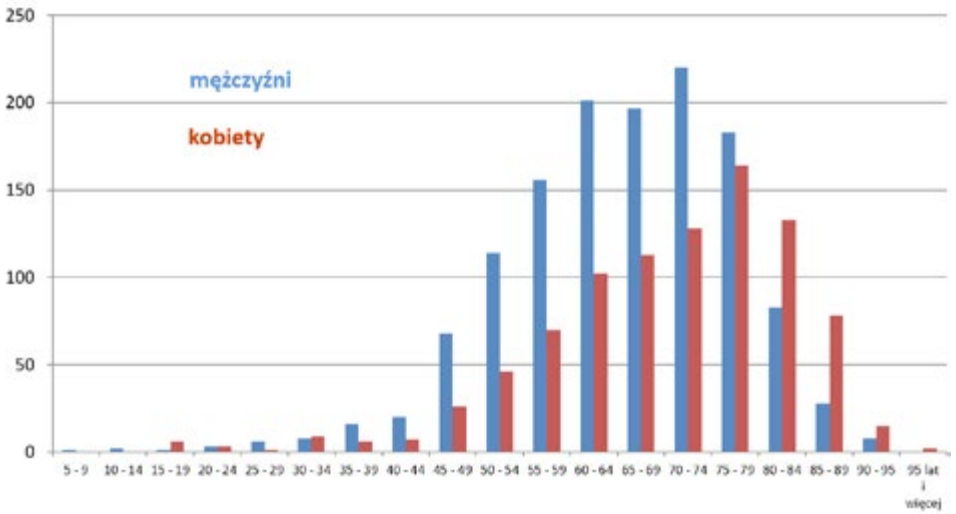
W Polsce rak wątroby znajduje się na 5-6 miejscu wśród najczęstszych nowotworów. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego, częściej rozwija się u mężczyzn po 45 roku życia ze środowiska miejskiego (miasta >50 tys. mieszkańców), niż w środowisku wiejskim. Podobna tendencja występuje u kobiet. Dane dotyczące zgonów z powodu raka pierwotnego wątroby w latach 2002-2011 ujęto na Rycinach w tabelach 1-5.



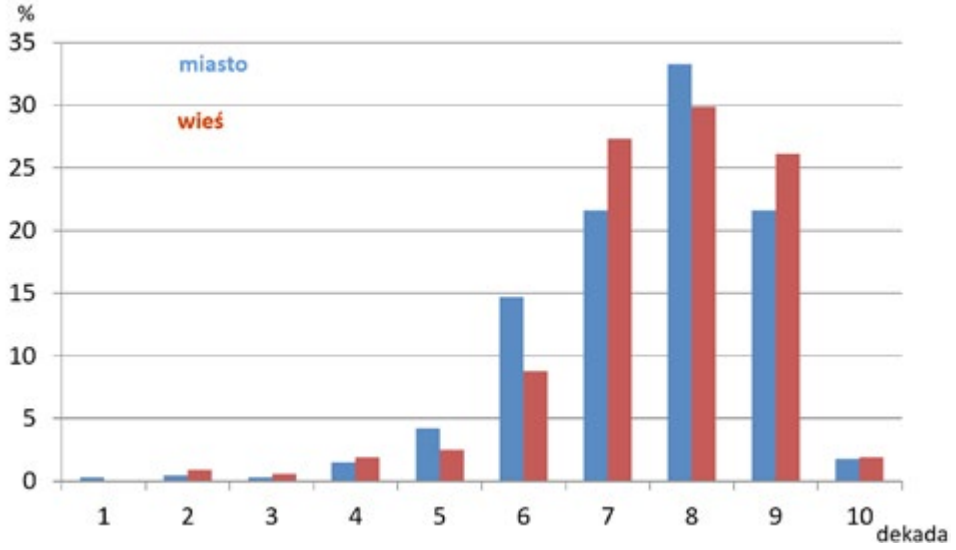
Rycina 1. Umieralność na HCC (C22.0) w Polsce w latach 2002-2011 *(wg danych GUS)*.



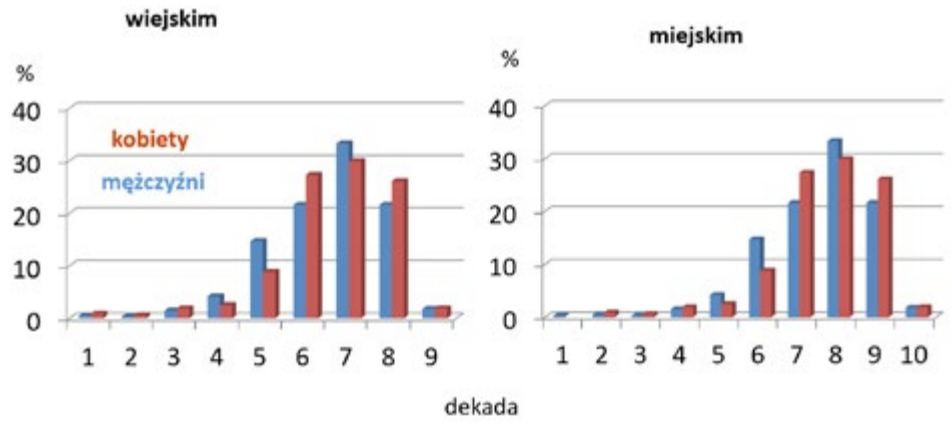
Rycina 2. Występowanie HCC w zależności od wieku chorych (dekady) w latach 2002-2011 (*wg. danych GUS*).



Rycina 3. Występowanie HCC w zależności od wieku (dekada) oraz płci (2002-2011, dane skumulowane), (*wg. danych GUS*).



Rycina 4. Zachorowalność na HCC w poszczególnych dekadach życia w zależności od miejsca zamieszkania (*wg. danych GUS*).



Rycina 5. Występowanie HCC w zależności od wieku (dekada), płci oraz środowiska (2002-2011), (wg danych GUS).

Wstępne dane zgromadzone w ogólnopolskim programie LIVER prowadzonym przez firmę Bayer wykazują, że w badanej grupie z 479 chorych przyczyną raka pierwotnego wątroby były najczęściej zakażenia wirusowe: HCV (42%), HBV (24%), alkohol (17%), a u 28% chorych przyczyna raka była nieznana [3].

Marskość wątroby

Choroba ta może być następstwem wielu stanów: nadużywania alkoholu, przewlekłego zakażenia HBV, HCV, oddziaływania toksyn. Proces marskości wiąże się ze znaczną przebudową ultrastruktury wątroby oraz upośledzeniem procesów detoksykacji organizmu. Kumulacja toksyn, czynników zapalnych oraz postępujące włóknienie narządu sprzyja powstawaniu HCC [2].

HBV

Ryzyko rozwoju raka pierwotnego wątroby wzrasta wraz z czasem trwania zakażenia tym wirusem [4]. Po 3-5 latach zakażenia HBV dochodzi do wbudowania się wirusa do chromosomów komórek wątroby człowieka. Obecność obcego białka w materiale genetycznym komórki stwarza przy kolejnych podziałach komórkowych ryzyko powstania klonu komórek nowotworowych. Ilość wirusów HBV (tj. wiremia) we krwi również decyduje o zwiększonym ryzyku powstania raka pierwotnego wątroby. Im wyższa jest wiremia HBV, tym proporcjonalnie zwiększa się zagrożenie u tych osób [5]. Dlatego należy okresowo monitorować u chorych zakażonych HBV wielkość wiremii. Według obecnych zasad wzrost wiremii HBV powyżej 2000 IU/ml krwi przy współistniejącym zapaleniu wątroby (potwierdzenie w biopsji wątroby) jest wskazaniem do wdrożenia leczenia przeciwwirusowego.

Zastosowanie skutecznych leków prowadzi do hamowania namnażania się wirusów. W ślad za tym obniża się wiremia, zmniejsza się zapalenie wątroby, nasilają się procesy regeneracyjne tkanki wątrobowej. Ostatnie badania wskazują, że możliwe jest cofanie się wczesnych etapów marskości wątroby po skutecznym leczeniu przeciwwirusowym [6]. Te wszystkie pozytywne zmiany w wątrobie towarzyszące leczeniu powodują istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia HCC. Mimo to ryzyko nadal jest wyższe niż u osób bez zakażenia HBV.

HCV

Wirusy zapalenia wątroby typu C również mogą zagrażać wystąpieniem raka pierwotnego wątroby [4]. Nasilenie zmian w wątrobie towarzyszących chorobie są istotnym czynnikiem rozwoju raka wątroby. Zapalenie oraz włóknienie w wątrobie spowodowane przewlekłym zakażeniem HCV może uaktywniać procesy nowotworowe. Zakażenie HCV powoduje mutacje genów w komórkach wątroby, a niektóre z tych mutacji inicjują rozwój HCC. Obecnie jesteśmy w nowej erze leczenia zakażenia HCV. Dysponujemy lekami o bardzo wysokiej skuteczności sięgającej niemal 100 % wyleczonych. Eradykacja wirusa HCV również sprzyja odbudowie (regeneracji) wątroby i zmniejszeniu (ale nie wyeliminowaniu) ryzyka rozwoju raka wątroby [4].

Stłuszczenie wątroby

Zwraca się uwagę na rozpowszechniony we współczesnym świece problem stłuszczenia wątroby. Do stłuszczenia mogą prowadzić choroby, np. cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej (tzw. hyperlipidemie), otyłość oraz nieprawidłowe odżywianie się. Czynnikami sprawczymi stłuszczenia wątroby są również toksyny (np. praca w drukarni, lakierni, etc.), alkohol oraz leki. Istnieją dane, że w stłuszczonej wątrobie również mogą zachodzić procesy onkogenezy [7,8]. Oczywiście należy tu analizować również wpływ wymienionych wyżej czynników prowadzących do stłuszczenia wątroby.

Alkohol

U osób nadużywających alkohol ryzyko raka pierwotnego wątroby wzrasta wraz z długością trwania uzależnienia oraz stopnia uszkodzenia wątroby [9]. Uważa się, że regularne spożywanie przez 3-5 lat 60 g/dobę alkoholu przez mężczyzn oraz 40 g/dobę przez kobiety prowadzi do marskości wątroby. Zagrożenie wzrasta gdy osoba nadużywająca alkoholu jest zakażona HCV lub HBV, wtedy również wielokrotnie wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu [9].

Toksyny

Istnieje wiele związków organicznych i nieorganicznych o potencjale onkogennym. Oczywiście jest to uzależnione od wielu czynników, takich jak rodzaj, dawka oraz czas ekspozycji na daną toksynę. Znaną, klasyczną toksyną wywołującą raka wątroby jest aflatoksyna [10]. Jest to białko wytwarzane przez grzyby pleśniowe rozwijające się na żywności. Najczęściej skażone tymi grzybami są źle przechowywane lub magazynowane produkty spożywcze, np. orzeszki ziemne, mąka, długo leżące przyprawy, zupy w proszku. Warunki zewnętrzne jak wysoka wilgotność oraz temperatura sprzyjają rozwojowi pleśni. Duże zagrożenie rakiem wątroby mają mieszkańcy krajów Azji i Afryki. Spowodowane jest to wysokim odsetkiem osób zakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B lub C, powszechnym narażeniem na aflatoksyny w żywności oraz znacznym zanieczyszczeniem środowiska [10].

Jakie są objawy

Wątroba jest narządem pozbawionym unerwienia czuciowego, dlatego wszelkie procesy zapalne w wątrobie są w zasadzie nieodczuwalne przez chorą osobę. Jedynie torebka wątroby jest unerwiona czuciowo co powoduje, że ostre uszkodzenia wątroby (np. po ostrych zatruciach) szybkie powiększanie się objętości wątroby powoduje silny ból w prawym podżebrzu. Należy nadmienić, że wątroba jest dużym narządem o wadze do ok. 1,5 kg. To wyjaśnia, że wiele chorób w wątrobie jest wykrywanych przypadkowo podczas badań lekarskich. Jednym z pierwszych objawów jest dyskomfort w prawym podżebrzu wynikający w pojawienia się dużej masy nowotworu i powiększenia się wątroby [11]. Czasem chorzy uskarżają się na ból promieniujący do prawej łopatki, prawego barku lub do pleców bez określonej lokalizacji. Czasami pierwszym objawem jest pojawienie się zażółcenia białkówek oczu oraz skóry. Zażółcenie skóry jest poprzedzone oddawaniem po nocy ciemnobrązowego moczu. Świąd skóry zwykle występuje w zaawansowanym okresie choroby i wynika z nacieku lub ucisku nowotworu na drogi żółciowe. Brak apetytu, zaburzenia trawienia oraz wzrost nowotworu prowadzą do utraty masy ciała. Może dojść do powiększenia obwodu brzucha z wyczuwalnym twardym guzem w prawym podżebrzu [12].

Jak można wykryć raka wątroby

Istnieje wiele typów badań, które wskażą problem. Podstawowym badaniem jest ocena przez lekarza wielkości wątroby, już to pierwsze badanie może wykryć powiększoną guzowato zmienioną wątrobę. We wczesnym stadium takie badanie niestety jest nieskuteczne diagnostycznie ponieważ guz jest niewielki i nie-

wyczuwalny. Lekarz znając czynniki ryzyka rozwoju raka pierwotnego wątroby u pacjenta ma wiedzę jakie badania należy wykonać by wykluczyć lub potwierdzić tę chorobę [11]. Podstawowe badanie krwi rzadko wskaże problem. Zwykle badanie USG jamy brzusznej jest tym pierwszym badaniem, które informuje o nieprawidłowościach w wątrobie. Istniej wiele chorób, które dają obraz zmian ogniskowych wątroby. Mogą to być torbiele proste, torbiele bąblowcowe, naczyniaki. Wielkość, ilość i lokalizacja tych zmian w wątrobie jest indywidualna i różna dla różnych osób. Więcej informacji o charakterze guza uzyskujemy wykonując tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny wątroby z użyciem kontrastu [13,14]. Badanie PET (pozytronowa tomografia komputerowa) jest pomocne celem potwierdzenia skuteczności leczenia, ponieważ jest w stanie wykryć nawet niewielkie ognisko nowotworowe. Niekiedy zachodzi konieczność wykonania biopsji wątroby celem potwierdzenia histopatologicznego z użyciem mikroskopu. To specjalistyczne badanie wielokrotnie jest podstawą do wdrożenia ściśle określonego postępowania lub leczenia onkologicznego. Biopsja guza wątroby pozwala rozstrzygnąć czy jest to nowotwór pierwotny wątroby i czy jest wynikiem przerzutów z innych narządów do wątroby [15].

Specjalistycznym badaniem jest ocena stężenia we krwi obwodowej markerów nowotworowych [16]. Są to swoiste białka wydzielane przez dzielące się komórki nowotworowe. Również na podstawie tych markerów można stwierdzić z jakim rodzajem nowotworu wątroby mamy do czynienia. Ocena stężenia określonego markera nowotworowego w trakcie leczenia może być bardzo pomocna w prognozowaniu (przewidywaniu) efektów leczenia [17]. Wzrost stężenia takiego białka (np. alfa fetoproteiny, AFP) może świadczyć o braku skuteczności leczenia i wzroście nowotworu. I odwrotnie, zmniejszające się stężenie markera/ów w trakcie leczenia dowodzi o zmniejszającej się liczbie komórek nowotworowych i tym samym wskazuje skuteczność leczenia [18].

Jak należy leczyć raka wątroby

Skuteczność postępowania z rakiem wątroby jest tym większa im wcześniej choroba nowotworowa zostanie wykryta [19]. Również lepsze efekty terapii uzyskuje się w ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu tych chorych. Wykrycie raka wątroby w bardzo wczesnej fazie pozwala na radykalne leczenie chirurgiczne lub przeszczep wątroby i u tych chorych skuteczność leczenia jest bardzo wysoka (dla guzów <2 cm 5-letnie przeżycie wynosi 70-90%), [20]. W zależności od stadium nowotworu, jego dynamiki wzrostu, stosowane są różne strategie leczenia. Programy lekowe oraz procedury leczenia inwazyjnego są refundowane z Narodowego Funduszu Zdrowia, jednak są one obwarowane pewnymi zastrzeżeniami co do kryteriów kwalifikacji. W zasadzie nie można korzystać z kilku procedur leczniczych

jednocześnie, jednak to może się zmieniać w zależności od pojawiania się nowych dowodów skuteczności określonych terapii.

W wyspecjalizowanych ośrodkach leczenie raka wątroby prowadzi się w sposób skoordynowany przez zespoły chirurgów, onkologów, radioterapeutów, radiologów inwazyjnych, psychoterapeutów. Koordynatorem prowadzącym pacjenta i planującym kolejne etapy leczenia powinien być doświadczony hepatolog, tj. specjalista od chorób wątroby [21].

Poniżej zostały opisane różne metody leczenia raka wątroby.

Postępowanie chirurgiczne

Wszystkie zmiany nowotworowe o dogodnej lokalizacji i wielkości mogą być usunięte chirurgicznie. Usunięcie guza powinno być dokonane z marginesem zdrowej tkanki wątroby (ok. 1 cm), [22]. Niestety przy licznych (więcej niż 3) i dużych guzach mogą istnieć przeciwskazania do operacji ze względu na ryzyko poważnych powikłań lub nieradykalności zabiegu [23]. Również resekcja guza zlokalizowanego we wnęce wątroby, tj. w miejscu gdzie wchodzą duże naczynia i wychodzą drogi żółciowe często jest niemożliwa. Pojawienie się cech niewydolności wątroby takich jak żółtaczka, wodobrzusze czy dużego stopnia nadciśnienie wrotne stanowi przeciwwskazanie do leczenia operacyjnego.

Nawet radykalne usunięcie guza wątroby nie eliminuje ryzyka wznowy choroby nowotworowej.

Przeszczep wątroby

Kwalifikacja do przeszczepienia wątroby jest możliwa przy spełnieniu wielu warunków. Muszą być spełnione tzw. kryteria mediolańskie, które dają szanse powodzenia przeszczepu wątroby osobom, u których występuje guz o średnicy mniejszej niż 5 cm lub nie więcej niż 3 guzy o średnicy do 3 cm każdy [24]. Przeciwwskazanie do przeszczepu wątroby mają osoby nie spełniające tych kryteriów, bowiem istnieje duże ryzyko wznowy procesu nowotworowego po zabiegu [25]. Bardzo ważne jest przyjęcie skutecznej strategii kwalifikacji do przeszczepienia wątroby u chorych ze stwierdzonym rakiem wątroby [26]. W Polsce żyje dość duża grupa osób po przeszczepie wątroby z powodu raka pierwotnego wątroby. Rocznie przeszczepia się wątrobę u kilkunastu osób z rakiem pierwotnym wątroby. Nie jest możliwe przeszczepienie wątroby w przypadku obecności przerzutów z innych narządów [24].

Chemoembolizacja

U części chorych jako dopełnienie leczenia można rozważyć przezskórną chemoembolizację. Jest to zabieg polegający na podaniu za pomocą cewnika wprowadzonego przez żyłę udową leku przeciwnowotworowego bezpośrednio do guza [27]. Lek ten utrzymuje się w wysokim stężeniu w guzie nowotworowym przez wiele tygodni lub miesięcy. Takie postępowanie dość skutecznie hamuje wzrost guza. Zabiegi są wykonywane w wyspecjalizowanych ośrodkach i można je powtarzać wielokrotnie [28].

Termoablacja

W asortymencie zabiegów leczących raka wątroby jest dość chętnie akceptowana termoablacja (radiofrequency ablation, RFA). Jest to zbieg polegający na wprowadzeniu pod kontrolą USG elektrody bezpośrednio do guza i podniesienie temperatury tkanek do ok. 60^{o} C. Ideą zabiegu jest doprowadzenie do martwicy „z ugotowania" komórek nowotworu [29,30,31]. Zabieg można wielokrotnie powtarzać. Ograniczeniem są jednak zaawansowane stadia nowotworu z licznymi ogniskami w wątrobie.

Leczenie onkologiczne

Od kilku lat onkolodzy posiadają lek, który dość skutecznie hamuje wzrost raka pierwotnego wątroby. Niestety nie można nim całkowicie wyleczyć choroby nowotworowej. Zaletą jest powstrzymanie procesu nowotworowego i tym samym przedłużenie przeżycia chorego. Lek o nazwie Sorafenib stosowany jest w wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych [32]. Hamuje on wzrost komórek nowotworowych oraz blokuje zaopatrzenie guza wątroby w krew (hamuje tworzenie się naczyń – angiogenezę). Leczenie polega na indywidualnie dobranej dawce leku, czasu stosowania oraz monitorowaniu terapii [33,34]. W badaniu klinicznym SHARP III fazy z udziałem 602 chorych z zaawansowanym rakiem pierwotnym wątroby sorafenib wydłużył przeżycie do 10,7 miesięcy wobec 7,9 miesiąca u osób nie otrzymujących leku [35]. Lek ten jest dobrze tolerowany u chorych we wczesnej fazie marskości wątroby. Pojawienie się niewydolności wątroby zwiększa liczbę działań ubocznych terapii i może być powodem do przerwania leczenia. Również wzrost masy guza pomimo stosowania leku jest wskazaniem do przerwania terapii, ponieważ jest objawem braku skuteczności leczenia. Badanie, w którym sorafenib był stosowany w grupie kontrolnej (dla sunitynibu) wykazało, że skuteczność leczenia u pacjentów ze współistniejącym WZW C jest znacznie większa niż w pozostałej części populacji. Dlatego, szczególnie u tych chorych warto wdrożyć leczenie systemowe w przypadku niekwalifikowania się pacjenta do technik

lokoregionalnych. Wyniki leczenia dobrze zakwalifikowanych chorych z pośrednim zaawansowaniem HCC (BCLC B), u których nie jest właściwe zastosowanie leczenia lokoregionalnego mogą prowadzić nawet do uzyskania dwuletnich czasów przeżycia, co stanowić może wartościową alternatywę. Szczególnie zwracają uwagę możliwe do uzyskania korzyści u pacjentów z WZW C. Sorafenib, dzięki swojemu mechanizmowi działania może nie tylko hamować rozwój nowotworu, ale także wpływać na replikację wirusa WZW typu C, co stanowić może dodatkowy czynnik ograniczający rozwój HCC.

Prowadzone są intensywne badania (II i III fazy) nad poszukiwaniem skutecznych preparatów przeciwnowotworowych i należy oczekiwać w najbliższych latach zwiększenia skuteczności leczenia raka wątroby. Proponowane są schematy z wykorzystaniem 2-4 leków onkologicznych o różnych punktach działania poprawiające efektywność terapii [36-38].

U chorych z rakiem pierwotnym wątroby i zakażonych HBV lub HCV udowodniono, że terapia przeciwwirusowa wpływa hamująco na wzrost nowotworu [39-41].

Badania przesiewowe

Są to badania, które pozwalają na wykluczenie lub potwierdzenie zmian nowotworowych w wątrobie. Osoby o zwiększony zagrożeniu wystąpienia raka wątroby, tzw. grupy ryzyka zwykle pozostają pod kontrolą lekarzy specjalistów hepatologów, zakaźników, czy gastrologów. Znając czynniki ryzyka raka pierwotnego wątroby można odpowiednio zalecać badania przesiewowe (skreeningowe). Osobom z marskością wątroby zaleca się wykonywanie badania USG jamy brzusznej nie rzadziej niż co 6 miesięcy. Takie zalecenia są zawarte w standardach europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych. Ponadto monitorowanie co 6 miesięcy AFP (alfa-fetoproteiny), która jest mniej swoistym markerem raka pierwotnego wątroby, może być pomocne w wykryciu wczesnej postaci raka. Również okresowe oznaczania AFP oraz badania USG jamy brzusznej (np. co 12 miesięcy) u osób przewlekle zakażonych HBV lub HCV (zwłaszcza przy wysokich wartościach wiremii) przyczyniają się do uchwycenia wczesnych postaci raka wątroby.

Wytyczne dotyczące diagnostyki obrazowej i wczesnego wykrywania raka wątrobowokomórkowego powinny być podstawą strategii prowadzącej do ograniczenia umieralności pacjentów dotkniętych chorobą nowotworową.

Jak można uchronić się przed rakiem wątroby

Świadomość czynników które prowadzą do rozwoju raka wątroby pozwala na uniknięcie zagrożenia. Nie jest to takie proste jeżeli już występuje choroba wątroby, która jest trudna do leczenia. Dlatego należy modyfikować styl życia z wyelimi-

nowaniem niekorzystnych czynników jak palenie papierosów, używanie alkoholu, kontakt z toksynami. Dodatkowo odpowiednie odżywianie oraz regularny wysiłek fizyczny podnoszą odporność redukując niekorzystne warunki metaboliczne prowadzące do rozwoju nowotworu. Należy przestrzegać zaleceń opisanych w rozdziale „Badania skreeningowe" celem wykrycia stanów zagrożonych lub podejrzanych o rozwój nowotworu wątroby.

Bardzo ważne jest szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Uważa się, że jest to jedno z niewielu szczepień chroniących przed zachorowaniem na raka pierwotnego wątroby. W społeczeństwach, gdzie wprowadzono politykę powszechnych szczepień przeciwko tej chorobie zanotowano istotny spadek występowania raka wątroby [42].

Podsumowanie

Rak wątroby jest poważnym schorzeniem o dość szybkim przebiegu. Wczesne rozpoznanie gwarantuje wysoką skuteczność wyleczenia. Identyfikacja osób zagrożonych rakiem wątroby pozwala wprowadzić wobec nich okresowe badania przesiewowe. Wykonywanie co 6 miesięcy USG jamy brzusznej osobom z marskością wątroby pozwala stosunkowo wcześnie wykryć i wdrożyć odpowiednie postepowanie diagnostyczno-lecznicze. Większym nadzorem powinny być również objęte osoby u których w rodzinie występował rak wątroby.

Literatura:

[1] Waller LP, Deshpande V, Pyrsopoulos N. Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review. World J Hepatol. 2015;7:2648-63.

[2] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2011; 365: 1118-1127.

[3] Krzysztof Krzemieniecki, Krzysztof Simon, Krzysztof Zieniewicz, Pawel Pecilo. Patients with liver cancer suitable for sorafenib evaluation registry (LIVER) in Poland. 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract No: 194 4.

[4] Sukowati CH, El-Khobar KE, Ie SI, Anfuso B, Muljono DH, Tiribelli C. Significance of hepatitis virus infection in the oncogenic initiation of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2016; 22:1497-512.

[5] Ayub A, Ashfaq UA, Haque A. HBV induced HCC: major risk factors from genetic to molecular level. Biomed Res Int 2013; 2013: 810461.

[6] Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295: 65-73.

[7] Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver: role of environmental and genetic factors. World J Gastroenterol 2014; 20: 12945-12955.

[8] Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. Gut 2014; 63: 844-855.

[9] Szabo G, Saha B, Bukong TN. Alcohol and HCV: implications for liver cancer. Adv Exp Med Biol. 2015;815:197-216.

[10] Moudgil V, Redhu D, Dhanda S, Singh J. A review of molecular mechanisms in the development of hepatocellular carcinoma by aflatoxinand hepatitis B and C viruses.J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2013;32(2):165-75.

[11] Kompendium postępowania w nowotworach wątroby. Red. Simon K, Krzemieniecki K. Wyd. Termedia 2013.

[12] Wielka Interna - Gastroenterologia. Red. Dąbrowski A. Wyd. Medical Tribune Warszawa 2010.

[13] Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2016: S0016-5085(16)00007-X.

[14] Hennedige T, Venkatesh SK. Advances in computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2016;22:205-20.

[15] Kalogeraki A, Papadakis GZ, Tamiolakis D, Karvela-Kalogeraki I, Karvelas-Kalogerakis M, Segredakis J, Moustou E. Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Review. Rom J Intern Med. 2015;53:209-17.

[16] Song PP, Xia JF, Inagaki Y, Hasegawa K, Sakamoto Y, Kokudo N, Tang W. Controversies regarding and perspectives on clinical utility of biomarkers in hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2016;22:262-74.

[17] Wang NY, Wang C, Li W, Wang GJ, Cui GZ, He H, Zhao HJ. Prognostic value of serum AFP, AFP-L3, and GP73 in monitoring short-term treatment response and recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15: 1539-1544.

[18] El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, Duan Z, Richardson PA, Davila JA. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. Gut 2011; 60: 992-997.

[19] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011; 53: 1020-1022.

[20] Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. J Cancer Res Ther 2011; 7: 463-475.

[21] Puppala S, Patel R, Yap KS, Patel J, Wah T, Snoddon A.Hepatocellular carcinoma: modern image-guided therapies. Postgrad Med J. 2016: postgradmedj-2014-132923.

[22] Lafaro K, Grandhi MS, Herman JM, Pawlik TM. The importance of surgical margins in primary malignancies of the liver. J Surg Oncol. 2015 Dec 10. doi: 10.1002/jso.24123. [Epub ahead of print].

[23] Kinoshita A, Koike K, Nishino H. Clinical features and prognosis of elderly patients with hepatocellular carcinoma not indicated for surgical resection. Geriatr Gerontol Int. 2016 Feb 5. doi: 10.1111/ggi.12747.

[24] Lim KC, Chow PK, Allen JC, Siddiqui FJ, Chan ES, Tan SB. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milancriteria. Br J Surg. 2012;99:1622-9.

[25] Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2004; 10: S115-S120.

[26] Soriano A, Varona A, Gianchandani R, Moneva ME, Arranz J, Gonzalez A, Barrera M. Selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation: Past and future. World J Hepatol. 2016;8:58-68.

[27] Obi S, Sato S, Kawai T. Current Status of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. Liver Cancer. 2015;4:188-99.

[28] Woo HY, Heo J. Transarterial chemoembolization using drug eluting beads for the treatment of hepatocellular carcinoma: Now and future. Clin Mol Hepatol. 2015;21:344-8.

[29] Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Ercolani G, Pinna AD. Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2013; 19: 4106-4118.

[30] Kang TW, Rhim H. Recent Advances in Tumor Ablation for Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer. 2015;4:176-87.

[31] Lencioni R, de Baere T, Martin RC, Nutting CW, Narayanan G.Image-Guided Ablation of Malignant Liver Tumors: Recommendations for Clinical Validation of Novel Thermal and Non-Thermal Technologies - A Western Perspective. Liver Cancer. 2015;4:208-14.

[32] Castelli G, Burra P, Giacomin A, Vitale A, Senzolo M, Cillo U, Farinati F. Sorafenib use in the transplant setting. Liver Transpl 2014; 20: 1021-1028.

[33] Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. Dig Dis Sci 2012; 57: 1122-1129.

[34] Liu L, Chen H, Wang M, Zhao Y, Cai G, Qi X, Han G. Combination therapy of sorafenib and TACE for unresectable HCC: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 9: e91124.

[35] Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, Galle PR, Santoro A, Beaugrand M, Sangiovanni A, Porta C, Gerken G, Marrero JA, Nadel A, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Llovet JM. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. J Hepatol 2012; 57: 821-829.

[36] Tagliamonte M, Petrizzo A, Tornesello ML, Ciliberto G, Buonaguro FM, Buonaguro L. Combinatorial immunotherapy strategies for hepatocellular carcinoma. Curr Opin Immunol. 2016;39:103-113.

[37] Sangiovanni A, Colombo M. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. Liver Int. 2016;36 Suppl 1:124-9.

[38] Bertino G, Demma S, Ardiri A, Proiti M, Gruttadauria S, Toro A, Malaguarnera G, Bertino N, Malaguarnera M, Malaguarnera M, Di Carlo I. Hepatocellular carcinoma: novel molecular targets in carcinogenesis for future therapies. Biomed Res Int 2014; 2014: 203693.

[39] Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, Flaherty JF, Martins EB, Therneau TM, Jacobson I, Fung S, Gurel S, Buti M, Marcellin P. Impact of long-term

tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B.Cancer. 2015;121:3631-8.

[40] Baran B. Nucleos(t)ide analogs in the prevention of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 2015;7:1742-54.

[41] D'Ambrosio R, Della Corte C, Colombo M. Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Sustained Response to Anti-Hepatitis C Therapy. Int J Mol Sci. 2015; 16: 19698-712.

[42] Kao JH. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015;29:907-17.

ZAPOBIEGANIE NOWOTWOROM NARZĄDÓW PŁCIOWYCH I PIERSI U KOBIET

Mariusz Kuźmicki, Jacek Szamatowicz

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok

Adres do korespondencji:
Mariusz Kuźmicki, dr hab. n. med.
Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A,
15-276 Białystok,
Tel: 85 831 8502,
e-mail: mkuzmicki@op.pl

Spis skrótów:

HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus)
CIN	śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (cervical intraepithelial neoplasia)
HSV 2	wirus opryszczki pospolitej typu 2 (herpes simplex virus 2)
STD	choroby przenoszone drogą płciową (sexually transmitted diseases)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus)
PCOS	zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome)
BMI	wskaźnika masy ciała (body mass index)
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
MMG	badanie mammograficzne

Streszczenie

Nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych z rakiem piersi należą do najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u kobiet. W 2010 roku częstość zachorowań łącznie wyniosła ok. 40% z liczbą zachorowań prawie 30 000. Liczba zachorowań zaczyna wzrastać po 25 roku życia, przy czym najwięcej zachorowań występuje w szóstej/siódmej dekadzie życia. Dane statystyczne dowodzą, iż rak piersi jest pierwszą przyczyną umieralności z powodu nowotworów u kobiet. W ostatnich latach obserwujemy tendencję wzrostową zarówno, jeśli chodzi o zachorowalność jak i wskaźniki umieralności. Kolejne miejsca, jeśli chodzi o zachorowalność zajmuje rak trzonu macicy, rak jajnika i rak szyjki macicy. W przypadku raka szyjki macicy w obecnym czasie dysponujemy zarówno profilaktyką pierwotną jak i wtórną. Profilaktyka pierwotna to stosowanie szczepień ochronnych przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV). Profilaktyka wtórna polega na regularnym wykonywaniu wymazów z tarczy i kanału szyjki macicy (badanie cytologiczne). Możliwości pierwotnej profilaktyki w raku piersi są ograniczone z powodu słabo zdefiniowanych czynników ryzyka. Udokumentowaną skuteczność ma modyfikacja diety, zwiększona aktywność fizyczna i unikanie alkoholu. Kobiety z obecnością dziedzicznych mutacji poddawane są częstszym badaniom profilaktycznym, istnieje też możliwość stosowania leków (selektywnych modulatorów receptora estrogenowego). Udowodnionym korzystnym postępowaniem w tej grupie jest profilaktyczne usunięcie jajników, jajowodów oraz profilaktyczna mastektomia (amputacja piersi). Profilaktyka wtórna raka piersi polega na wykonywaniu badania mammograficznego piersi. Profilaktyczne wycięcie jajników i jajowodów stosuje się też w pierwotnej profilaktyce raka jajnika u kobiet z obecnością dziedzicznych mutacji. W chwili obecnej nie ma szeroko dostępnej, skutecznej profilaktyki w raku trzonu macicy i w raku jajnika. Dlatego ważnym jest, aby każda kobieta przynajmniej raz do roku była badana przez ginekologa nawet jeśli nie ma jakichkolwiek objawów czy dolegliwości, które sugerowałyby chorobę. Należy jednocześnie dołożyć wszelkich starań, aby zwiększyć udział kobiet w dostępnych obecnie programach profilaktycznych raka piersi i raka szyjki macicy.

Słowa kluczowe: Profilaktyka, rak szyjki macicy, rak trzonu macicy, rak jajnika, rak piersi.

Wprowadzenie

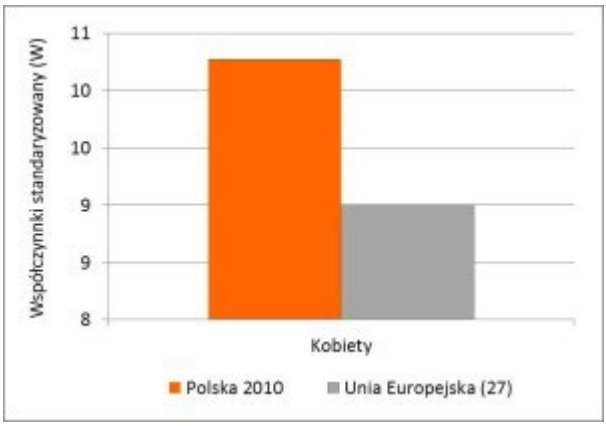
Nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych z rakiem piersi należą do najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u kobiet. W 2010 roku częstość zachorowań łącznie wyniosła ok. 40% z liczbą zachorowań prawie 30 000. Liczba zachorowań zaczyna wzrastać po 25 roku życia, przy czym najwięcej zachorowań występuje w szóstej/siódmej dekadzie życia. Dane statystyczne dowodzą, iż rak piersi jest pierwszą przyczyną umieralności z powodu nowotworów u kobiet. W ostatnich latach obserwujemy tendencję wzrostową zarówno, jeśli chodzi o zachorowalność jak i wskaźniki umieralności. Kolejne miejsca, jeśli chodzi o zachorowalność zajmuje rak trzonu macicy, rak jajnika i rak szyjki macicy [1,2].

Rak szyjki macicy

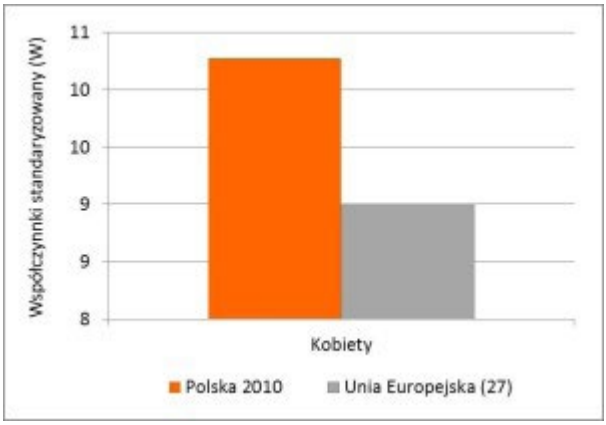
Rak szyjki macicy jest nowotworem wywodzącym się najczęściej z nabłonka strefy przejściowej szyjki macicy. Jest drugim pod względem częstości występowania, po raku piersi, nowotworem złośliwym u kobiet na świecie. W roku 2013 w Polsce zgłoszono 2909 zachorowań i 1699 zgonów z powodu raka szyjki macicy [3]. Umieralność z powodu raka szyjki macicy zmniejsza się, jednakże Polska należy do krajów europejskich o najniższym odsetku 5-letnich przeżyć. Najwyższy wskaźnik zachorowalności występuje w krajach Ameryki Łacińskiej, Afryce oraz Azji Południowo-Zachodniej. Najrzadziej nowotwór ten rozpoznaje się w Izraelu, Australii, Nowej Zelandii oraz w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej. Dane dotyczące zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy wskazują na trend stopniowego zmniejszania się zarówno zachorowalności jak i umieralności [4]. Pod tym względem najlepsze rezultaty osiągnęły kraje skandynawskie, szczególnie Finlandia, gdzie nastąpiła redukcja wskaźnika zapadalności na raka szyjki macicy z 14.8/100 000 w 1963 roku do 2.8/100 000 w 1992 roku [5].

Wysoką umieralność z powodu raka szyjki macicy wiąże się powszechnie z późną wykrywalnością wysoko zaawansowanych stanów schorzenia. To zaś z niskim uczestnictwem w badaniach profilaktycznych. W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na nowotwory szyjki macicy była o około 15% wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej – dane z 2009 roku (Rycina 1).

Umieralność z powodu nowotworów szyjki macicy w Polsce jest o 70% wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej (Rycina 2) [3].



Rycina 1. Porównanie zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce i w krajach Unii Europejskiej [3].



Rycina 2. Porównanie umieralności na raka szyjki macicy w Polsce i w krajach Unii Europejskiej [3].

W etiologii raka szyjki macicy najważniejszą rolę odgrywa zakażenie onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV). Wirus HPV16 jest najczęstszym typem onkogennym – odpowiada za 53% przypadków raka i stanów przednowotworowych (*cervical intraepithelial neoplasia,* CIN). Zachorowania są związane z przetrwałą infekcją HPV. Model rozwoju raka szyjki macicy wskazuje, że do zakażenia wirusem dochodzi bardzo często wkrótce po rozpoczęciu współżycia płciowego. Częstość występowania HPV jest największa u dziewcząt i młodych kobiet. U znacznej większości kobiet, bo aż u 80%, wirus ulega samoistnej eliminacji w ciągu 6-18 miesięcy. Wyleczenie następuje dzięki odpowiedzi komórkowej, a skutecznej odpowiedzi immunologicznej towarzyszy

serokonwersja i obecność przeciwciał przeciwko białku wirusa HPV. Jednakże stężenia naturalnych przeciwciał są niskie. U pozostałych zakażonych kobiet (około 20%) rozwija się przetrwała infekcja wirusem HPV, która u części z nich doprowadzi w ciągu 2-4 lat do powstania śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) – stanu przednowotworowego. Rozwój raka szyjki macicy od momentu zakażenia nabłonka szyjki macicy przez wirusa brodawczaka ludzkiego trwa średnio około 14 lat, a więc wystarczająco długo, by prowadząc badania przesiewowe wykryć stany przedrukowe lub nowotwory we wczesnym stadium zaawansowania. Należy pamiętać, że HPV nie tylko powoduje raka szyjki macicy, ale także raka prącia, sromu, pochwy, odbytu, krtani, jamy ustnej [6]. Wirus brodawczaka ludzkiego jest niezbędnym, ale nie jedynym czynnikiem etiologicznym rozwoju stanów przedrakowych i raka szyjki macicy. Do pozostałych czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy należą [6,7]:

- promiskuityzm (wielopartnerstwo),
- liczne porody (≥5 w ciążach donoszonych),
- niski status socjoekonomiczny,
- infekcje przenoszone drogą płciową (wirus opryszczki pospolitej typu 2, *herpes simplex virus 2* –HSV 2),
- choroby przenoszone drogą płciową (*sexually transmitted diseases* – STD),
- ludzki wirus niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV),
- palenie tytoniu,
- doustna hormonalna antykoncepcja.

Profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy

Stosowanie profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy jest możliwe dzięki poznaniu roli wirusa HPV w patogenezie tego schorzenia. Polega ona na szczepieniu za pomocą jednego z dwóch dostępnych preparatów (Silgard, Cervarix). Program szczepień przeciwko HPV jest realizowany w 19 krajach Europy. W większości przypadków szczepienie jest w całości finansowane ze środków publicznych, w niektórych krajach pacjent pokrywa część środków. W Polsce szczepienie odbywa się w wielu programach sponsorowanych przez samorządy lub koszt szczepienia pokrywa pacjentka. Szczepienie zalecane jest u dziewczynek między 9-13 rokiem życia. W badaniach klinicznych niezakażone kobiety po 26 roku życia także odniosą korzyści ze szczepień. Zalecany schemat szczepienia to podanie pierwszej dawki w wieku 13 lat, kolejną dawkę po miesiącu i trzecią po kolejnych sześciu miesiącach. Obecnie zarejestrowany jest też schemat szczepienia dwu dawkowy - 0 i 6 miesięcy – ale wyłącznie u dziewcząt do ukończenia 13. (Silgard) lub 14. (Cervarix) roku życia. Szczepionki przeciwko HPV stosowane obecnie u dziewcząt są bezpieczne, dobrze tolerowane i wysoce skuteczne w profilaktyce przetrwałego zakażenia HPV,

raka szyjki macicy oraz zmian przedrakowych związanych z zakażeniem typami serologicznymi HPV, których antygeny wchodzą w skład szczepionek. Badania wykazały, że już jedno szczepienie wyraźnie zmniejsza ryzyko rozwoju zmian przednowotworowych szyjki macicy. Niestety w chwili obecnej nie wiadomo jak długo utrzymuje się ochrona poszczepienna i czy konieczne będzie podawanie dawek przypominających. W ciągu siedmiu lat od przeprowadzenia szczepienia średnie geometryczne mian przeciwciał są nadal kilkukrotnie wyższe niż po naturalnym zakażeniu. Szczepienie nie może zatem zastąpić programów cytologicznych badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy [7,8].

W ostatnich latach przedmiotem dyskusji jest objęcie programami szczepień przeciwko HPV również chłopców. Uzasadnieniem dla takich szczepień jest możliwość zapobiegania rozwojowi u płci męskiej zmian związanych z zakażeniem HPV oraz zapobieganie rakowi szyjki macicy u kobiet poprzez wytworzenie odporności zbiorowiskowej. Dlatego włączenie do programów szczepień przeciwko HPV również chłopców może być korzystne dla obu płci.

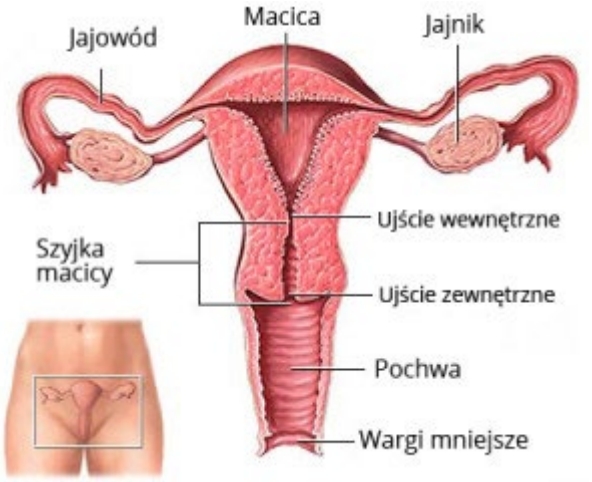
Do skutecznej realizacji programów szczepień niezbędna jest powszechna akceptacja rodziców. W większości krajów UE stwierdza się mały odsetek osób w populacji docelowej zaszczepionych przeciwko HPV. Do głównych przyczyn należy niedostateczna wiedza na temat zakażeń HPV i szczepionek przeciwko HPV, względnie duży koszt szczepionki, przekonanie o małej skuteczności szczepionek oraz rzekome i faktyczne niepożądane odczyny poszczepienne. Ponieważ największa jest skuteczność szczepionki podanej przed rozpoczęciem aktywności seksualnej, większość programów szczepień adresowana jest do grupy wiekowej 9-14 lat. Akceptacja szczepienia przez rodziców ma zatem istotne znaczenie w realizacji tych programów. Rodzice nadal zgłaszają obawy odnośnie do bezpieczeństwa tych preparatów, niekiedy traktują je tak samo jak doustne hormonalne środki antykoncepcyjne i wolą opóźniać zaszczepienie swojego dziecka do czasu rozpoczęcia aktywności seksualnej. Dzięki skutecznej komunikacji z rodzicami można zatem zwiększyć odsetek osób zaszczepionych w populacji. Jeśli uda się powszechnie wprowadzić szczepienia przeciwko HPV, zmiana trendów zachorowań na raka szyjki macicy będzie zauważalna nie wcześniej niż za 15-20 lat. Tak więc do tego czasu najlepszym sposobem zapobiegania jest wtórna profilaktyka, której znaczenie jak się wydaje nie ulegnie zmniejszeniu i w przyszłości [7].

Profilaktyka wtórna raka szyjki macicy

W 1928 roku Georgios Papanikolaou po raz pierwszy wykazał, że raka macicy można wykryć poprzez komórki obecne w rozmazie pobranym z szyjki. W latach 60-tych ubiegłego wieku kraje skandynawskie jako pierwsze wprowadziły populacyjne programy profilaktyki raka szyjki macicy oparte na teście cytologicznym

[9,10]. W krajach, które kilkadziesiąt lat temu wprowadziły czynną profilaktykę zachorowalność na raka szyjki macicy uległa obniżeniu nawet o 80%. Wiadomo też, że połowa chorych na raka szyjki macicy nie miała nigdy wykonanego badania cytologicznego, a 10% chorych nie miała tego badania w ciągu ostatnich pięciu lat.

Rak szyjki macicy jest unikalnym nowotworem do prowadzenia profilaktyki wtórnej, czyli badań przesiewowych ponieważ szyjka macicy jest dostępna badaniu a rak szyjki posiada dobrze opisane stany przedrakowe, które można łatwo leczyć (Rycina 3).



Rycina 3. Model żeńskiego układu płciowego.

Szyjka macicy to końcowy odcinek macicy uwypuklający się do pochwy. Wyróżniamy część pochwową oraz nadpochwową szyjki macicy. Przez szyjkę przechodzi kanał szyjki, który od góry łączy się z trzonem macicy, a u dołu uchodzi do pochwy w miejscu zwanym ujściem zewnętrznym [3].

Część pochwowa, tarcza szyjki pokryta jest nabłonkiem płaskim, kanał szyjki wyścielony jest nabłonkiem gruczołowym. Pomiędzy tymi nabłonkami znajduje się strefa przejściowa w której rozwija się większość raków szyjki macicy. W związku z tym prawidłowo pobrany rozmaz cytologiczny musi zawierać komórki nabłonka gruczołowego oraz strefy przejściowej [3].

Badanie cytologiczne to skuteczne, bezbolesne i bezpieczne badanie komórek z szyjki macicy. Do pobrania rozmazu cytologicznego wykonywanego przez lekarza lub położną wykorzystuje sprzęt jednorazowego użytku, tj. wziernik ginekologiczny i szczoteczkę cytologiczną.

Badanie cytologiczne polega na założeniu wziernika do pochwy, pobraniu za pomocą szczoteczki komórek znajdujących się na tarczy i w kanale szyjki macicy, a następnie nałożeniu rozmazu na szkiełko cytologiczne. Rozmaz przekazywany jest do oceny mikroskopowej [3].

Badania realizowane w ramach populacyjnego programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy są bezpłatne dla kobiet uprawnionych do świadczeń opieki zdrowotnej w wieku 25-59 lat w 3-letnich odstępach czasowych i obejmuje populację kobiet zdrowych i nieodczuwających dolegliwości bólowych. Realizowane są w każdym gabinecie ginekologicznym, który ma podpisaną umowę z NFZ. W naszym kraju rozpoczęliśmy aktywny skrining 2007 roku. W sytuacji bardzo wczesnego rozpoczęcia współżycia należy podjąć jednak skrining cytologiczny nie później niż 3 lata po inicjacji seksualnej. W rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego uznano, że prawidłowe wyniki wymazów cytologicznych i brak czynników ryzyka zachorowania na raka szyki macicy pozwalają na prowadzenie badania przesiewowego co 3 lata. Istnieje jednak grupa kobiet, u których należy dokonywać kontroli co 12 miesięcy [10].

Dotyczy to kobiet [10]:

- z infekcją HIV,
- stosujących leki immunosupresyjne,
- z infekcją HPV – typem wysokoonkogennym,
- leczonych w przeszłości z powodu śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy lub raka szyjki macicy.

Obecnie największym problemem wydaje się być niska zgłaszalność na badania profilaktyczne. W Polsce na zaproszenia do wykonania badania cytologicznego odpowiada ok. 25% kobiet. Jednocześnie można stwierdzić, iż największym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy jest brak skriningu. Badaniem uzupełniającym do wymazu cytologicznego w prowadzonym skriningu jest badanie kolposkopowe. Metoda ta pozwala na potwierdzenie zmiany patologicznej stwierdzonej w badaniu cytologicznym. Połączenie cytologii i kolposkopii powoduje zwiększenie swoistości skriningu z 95% do 99,4% [10].

Kolejnym badaniem wykonywanym, jako uzupełnienie programu wczesnego wykrywania raka szyjki macicy może być ocena wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV). W 2009 roku opublikowano badania, w których wykazano, że jednokrotne wykonanie testu DNA HPV u kobiet, które nigdy nie były poddane badaniu cytologicznemu zmniejsza liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy o ponad 30%. Późniejsze publikacje ujawniły jeszcze bardziej imponujące wyniki, iż skrining oparty na teście DNA HPV jest bardziej efektywny niż konwencjonalna cytologia w wykrywaniu raka szyjki macicy. Ponadto wykazano, iż jednorazowy dodatni

wynik testu DNA HPV jest czynnikiem predykcyjnym nasilonych zmian przetakowych i raka szyjki macicy [9].

Kobiety z ujemnym wynikiem testu DNA HPV nie wymagają żadnych dalszych działań. Wykazano, że większość zmian przednowotworowych u kobiet w wieku 20-49 lat jest wynikiem zakażenia nabytego w młodości. Ponadto badania wskazują, iż jednokrotne badanie w wieku 30-35 lat może być wystarczające do oceny ryzyka rozwoju zmian przednowotworowych i zachorowania na raka szyjki macicy. Powtarzanie testu na DNA wysokoonkogennych typów HPV co 5 lat lub więcej może być adekwatnym działaniem do identyfikacji niewielkiej populacji kobiet, które nabyły zakażenie w wieku późniejszym. Dodatni wynik na DNA HPV obliguje do wykonania badania cytologicznego [9].

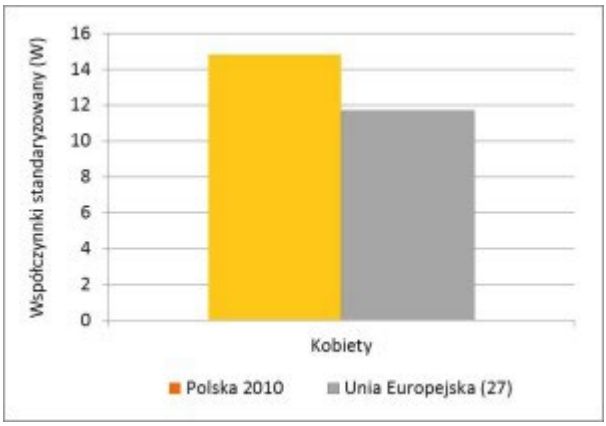
Praktyczne informacje

Jak przygotować się do badania cytologicznego:

- na badanie nie należy zgłaszać się w czasie krwawienia miesięcznego
- na pobranie cytologii najlepiej zgłosić się nie wcześniej niż 4 dni po ostatnim dniu miesiączki i nie później niż 4 dni przed rozpoczęciem miesiączki
- co najmniej 4 dni przed pobraniem wymazu cytologicznego nie należy stosować żadnych leków dopochwowych
- od ostatniego badania ginekologicznego/USG przezpochwowego powinien upłynąć co najmniej 1 dzień

Rak trzonu macicy (rak endometrium)

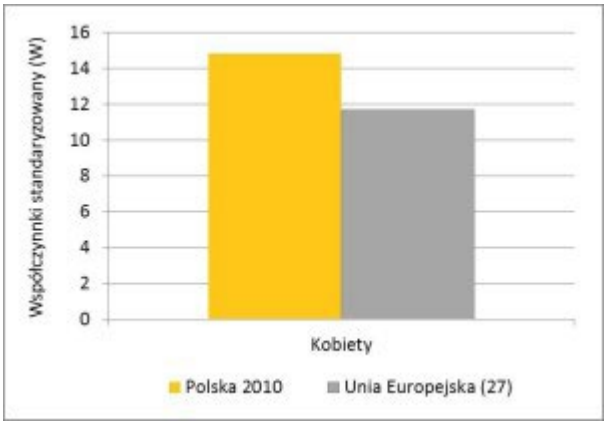
Rak trzonu macicy jest nowotworem wywodzącym się z nabłonka błony śluzowej (endometrium) macicy. Jest to najczęściej występujący nowotwór narządu płciowego. W krajach wysoko rozwiniętych rak ten dominuje liczebnie nad rakiem szyjki macicy. Największą zachorowalność na ten nowotwór odnotowuje się w Ameryce Północnej oraz centralnej i zachodniej części Europy. Najmniejszą zachorowalność obserwuje się w Afryce i Ameryce Południowej. W roku 2013 w Polsce zgłoszono 5706 zachorowań i 1243 zgonów z powodu raka trzonu macicy [3]. Najwyższe współczynniki standaryzowane dla zachorowań na raka trzonu macicy stwierdza się w województwach podlaskim, opolskim i mazowieckim. W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na nowotwory trzonu macicy była wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej – dane z 2009 roku (Rycina 4) [3].



Rycina 4. Porównanie zachorowalności na nowotwory trzonu macicy w Polsce i w krajach Unii Europejskiej [3].

Szczyt zachorowalności na raka endometrium przypada na okres okołomenopauzalny, między 55. a 59. rokiem życia. Odsetek chorych na raka endometrium przeżywających 5 lat wynosi ok. 75, ponieważ rozpoznaje się go zazwyczaj we wczesnym stadium zaawansowania, najczęściej z powodu nieregularnych krwawień z dróg rodnych [3].

Umieralność z powodu nowotworów trzonu macicy w Polsce jest nieco wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej (Rycina 5) [3].



Rycina 5. Porównanie umieralności na nowotwory trzonu macicy w Polsce i w krajach Unii Europejskiej [3].

Rak endometrium najczęściej występuje u kobiet po menopauzie, jedynie 25% przypadków choroby wykrywa się u kobiet przed menopauzą. Najczęściej

ma charakter sporadyczny, jedynie co dziesiąty przypadek rozwija się na podłożu genetycznym.

Mianem menopauzy określa się trwałe zaprzestanie miesiączkowania w następstwie wygaśnięcia czynności jajników. Zgodnie z definicją menopauzę można stwierdzić nie wcześniej niż po upływie roku od wystąpienia ostatniego krwawienia miesiączkowego. Zjawiska charakterystyczne dla menopauzy zaczynają się pojawiać w okresie kilku lat poprzedzających wystąpienie ostatniej miesiączki, a okres ten określa się mianem klimakterium [11].

Główną przyczyną w etiopatogenezie raka trzonu macicy jest pobudzenie proliferacji endometrium przez endo- lub egzogenne estrogeny przy braku przeciwstawnego działania progestagenów. Ze względu na budowę histologiczną, profil molekularny i przebieg kliniczny wyróżnia się dwa typy raka endometerium. Dominującym jest typ I (raki endometrioidalne), który stanowi ok. 80% zachorowań, zazwyczaj wykazują zależność od estrogenów, a rokowanie jest korzystne. Najczęściej rozpoznawany jest u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, z nadwagą lub otyłością. Do typu II należą hormononiezależne, nisko zróżnicowane raki endometrium, które stwierdza się głównie u kobiet o niskiej masie ciała, w 7. i 8. dekadzie życia, nowotwory te cechują się dynamicznym przebiegiem i złym rokowaniem [12].

Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka endometrium należą stany pośrednio lub bezpośrednio związane z nadmiarem estrogenów [12]:
- długi okres miesiączkowania (wczesna menarche i późna menopauza),
- niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka,
- nowotwory produkujące estrogeny,
- stosowanie egzogennych estrogenów,
- terapia lekami o działaniu agonistycznym wobec receptora estrogenowego np. Tamoksifenem,
- otyłość,
- cukrzyca typu 2.

Istnieją także predyspozycje genetyczne sprzyjające powstawaniu raka endometrium, tj. dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (zespół Lyncha) oraz zespół Bowdena [12].

Do czynników, które mają działanie ochronne lub zmniejszają ryzyko rozwoju raka endometrium należą [12]:
- późna menarche i wczesna menopauza,
- duża liczba urodzonych dzieci,
- stosowanie antykoncepcji hormonalnej,
- stosowanie wkładki wewnątrzmacicznej,
- złożona hormonalna terapia zastępcza.

Ryzyko zachorowania na raka endometrium wzrasta wraz z długością czasu trwania okresu rozrodczego kobiety. Badania wykazały, że kobiety, które pierwszą miesiączkę miały w wieku lat 17 w porównaniu do kobiet, które pierwszą miesiączkę miały w wieku 12 lat, mają obniżone ryzyko zachorowania na raka endometrium o ponad połowę. Jeśli chodzi o wystąpienie menopauzy w badanej grupie chorych, zauważono, że w odniesieniu do kobiet osiągających menopauzę w 45. roku życia zakończenie miesiączkowania w 55. roku życia zwiększa ryzyko zachorowania na raka endometrium ponad dwukrotnie. Ciąża jest fizjologicznym stanem w życiu kobiety, w którym poprzez zwiększoną produkcję progesteronu dochodzi do przewagi ochronnego działania gestagenów na błonę śluzową macicy. Wykazano, że ryzyko wystąpienia raka endometrium maleje o około 9% wraz z każdą kolejną ciążą [12-15].

Zaburzona czynność jajników prowadząca do cykli bezowulacyjnych skutkuje nadmierną stymulacją estrogenową błony śluzowej macicy, a w konsekwencji zwiększa ponad trzykrotnie ryzyko rozwoju raka endometrium. Najczęstszym schorzeniem objawiającym się cyklami bezowulacyjnymi jest zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome*- PCOS) [15].

Ryzyko powstania nowotworu endometrium w tej grupie pacjentek zwiększa współistnienie otyłości oraz zaburzeń tolerancji glukozy. Ryzyko rozwoju raka błony śluzowej macicy zwiększa się u kobiet z otyłością i wzrasta liniowo wraz ze zwiększeniem wartości wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI). Z otyłością wiąże się prawie 50% wszystkich przypadków raka endometrium [16]. Zbadano również ryzyko występowania raka endometrium w zależności od rodzaju stosowanej diety. Wykazano, że każde 100 g codziennie spożywanego mięsa zwiększa ryzyko zachorowania o 26% [17].

Stosowanie wkładki wewnątrzmacicznej ma korzystne działanie na błonę śluzową jamy macicy prawdopodobnie poprzez indukcję miejscowego stanu zapalnego, a tym samym zaburza odpowiedź endometrium na hormony płciowe, co w konsekwencji zmniejsza ryzyko rozrostu endometrium. Ryzyko zachorowania na raka endometrium u kobiet stosujących wkładkę wewnątrzmaciczną zmniejsza się o połowę. Prawdopodobnie stosowanie wkładki uwalniającej gestagen potęguje to działanie [18]. Również stosowanie złożonej doustnej hormonalnej antykoncepcji obniża ryzyko zachorowania na raka endometrium. Korzystny wpływ takiej antykoncepcji jest proporcjonalny do długości stosowania antykoncepcji i utrzymuje się przez wiele lat po zakończeniu leczenia [19]. Podobne działanie jest złożonej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). W badaniu *Women's Heath Initiative* (WHI) wykazano, że kobiety stosujące ciągłą złożoną HTZ (estrogen z octanem medroksyprogesteronu) odnoszą korzyść z takiego leczenia również poprzez zmniejszenie ryzyka rozwoju raka endometrium [20]. W badaniach brytyjskich *Milion Women*

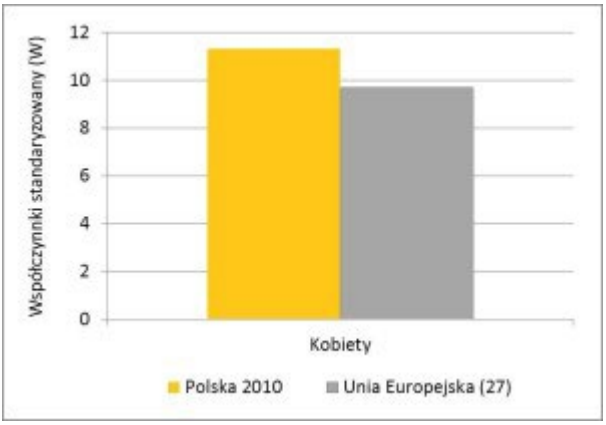
Study, które obejmowało 716 738 kobiet po menopauzie potwierdzono protekcyjny wpływ stosowania ciągłej złożonej hormonalnej terapii zastępczej [21].

Praktyczne informacje

Każde krwawienie z dróg rodnych po menopauzie, nawet jednorazowe, czy krótkotrwałe powinno skłonić do jak najszybszej wizyty u lekarza ginekologa, który po przeprowadzeniu badania ginekologicznego najczęściej zleca badania dodatkowe i zabiegi diagnostyczne. Jeśli istnieje podejrzenie, że krwawienie pochodzi z jamy macicy to należy wykonać zabieg, który pozwoli uzyskać materiał do badania histopatologicznego (ocena tkanek w badaniu mikroskopowym). Złotym standardem jest wykonanie histeroskopii. Zabieg ten polega na wprowadzeniu kamery do jamy macicy poprzez szyjkę macicy, pozwala to na obejrzenie jamy macicy i pobraniu wycinków do badania histopatologicznego pod kontrolą wzroku. Zabieg ten w zależności od używanego sprzętu można wykonać bez znieczulenia lub też w tzw. krótkotrwałym znieczuleniu dożylnym. Zamiast histeroskopii często wykonywane jest tzw. diagnostyczne wyłyżeczkowanie jamy macicy. Zabieg ten wykonywany jest w krótkotrwałym znieczuleniu dożylnym i polega na pobraniu materiału do badania histopatologicznego z jamy macicy bez wprowadzania kamery do jamy macicy, zatem nie wymaga użycia specjalistycznego sprzętu, przez co możliwy jest do wykonania w każdym oddziale ginekologicznym. Zgłaszając się do oddziału ginekologicznego na umówiony wcześniej zabieg diagnostyczny Pacjentka powinna być na czczo (nie należy spożywać żadnego pokarmu i nie przyjmować żadnych płynów w dniu zabiegu). Wynik badania histopatologicznego zazwyczaj jest po 7-14 dniach od zabiegu.

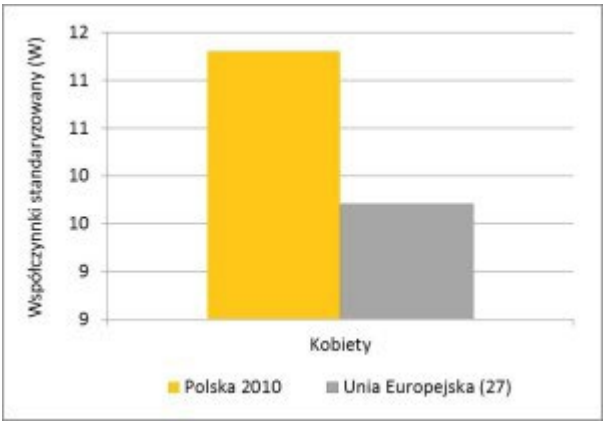
Rak jajnika

Nowotwory jajnika stanowią zróżnicowaną grupę, zdecydowaną większość stanowią nowotwory pochodzenia nabłonkowego. Ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem. Nowotwory jajnika stanowią czwartą przyczynę zgonów z powodu nowotworów u kobiet. Zachorowalność na raka jajnika na świecie jest zróżnicowana, najwyższa w Europie, a najniższa w Afryce. W Polsce od połowy lat 90. obserwuje się spowolnienie wzrostu zachorowalności na raka jajnika. Ponieważ zdecydowana większość raków jajnika (ok. 70%) jest rozpoznawana w zaawansowanych stadiach choroby, odsetki 5-letnich przeżyć są niskie [22,23]. W roku 2013 w Polsce zgłoszono 3639 zachorowań i 2603 zgonów z powodu raka jajnika [3]. W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na nowotwory jajnika była o 15% wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej – dane z 2009 roku (Rycina 6) [3].



Rycina 6. Porównanie zachorowalności na raka jajnika w Polsce i w krajach Unii Europejskiej [3].

Umieralność z powodu nowotworów jajnika w Polsce jest ponad 15% wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej (Rycina 7).



Rycina 7. Porównanie umieralności na raka jajnika w Polsce i w krajach Unii Europejskiej [3].

Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania należą [24]:

- nosicielstwo zmutowanych genów *BRCA1* i *BRCA2*,
- zespół dziedzicznego raka jajnika i piersi,
- zespół dziedzicznego raka jajnika,
- zespół Lyncha (rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego,
- bezdzietność.

Do czynników zmniejszających ryzyko zachorowania na raka jajnika należą:
- stosowanie hormonalnej antykoncepcji,
- karmienie piersią,
- wycięcie macicy z jajowodami.

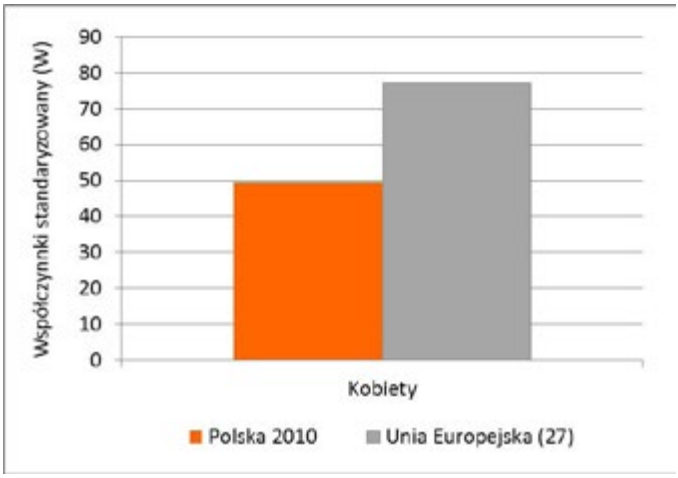
Na zwiększone ryzyko zachorowania na raka jajnika może mieć wczesny wiek pierwszej miesiączki i późny wiek menopauzy [24]. Protekcyjny wpływ na rozwój raka jajnika ma rodność. Wykazano, że cztery porody zmniejszają ryzyko rozwoju raka jajnika o 40% [25]. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych również znacząco zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jajnika. Wykazano, że stosowanie takich środków przez 10 lat obniża ryzyko o 60% [26].

Podstawową przyczyną trudności diagnozowania raka jajnika we wczesnym stadium zaawansowania choroby jest brak charakterystycznych objawów. Obecnie nie ma też skutecznej metody badań przesiewowych umożliwiających wykrycie wczesnych postaci raka jajnika. Nawet regularne badania USG i ocena stężenia nieswoistego markera Ca125 nie wpływa na zmniejszenie umieralności z powodu raka jajnika. Możliwość wysoce skutecznej profilaktyki istnieje jedynie w grupie pacjentek z mutacją genów *BRCA1/BRCA2*. Ze względu na ponad 50-procentowe życiowe ryzyko zachorowania na raka jajnika w tej grupie pacjentek zaleca się profilaktyczne wycięcie jajników i jajowodów w wieku 35-40 lat. Działanie takie zmniejsza również ryzyko rozwoju raka piersi w tej grupie pacjentek [27]. W związku z powyższym bardzo ważnym jest, aby kobiety u których w rodzinie występują przypadki raka jajnika lub piersi, zwłaszcza w młodym wieku, kierowane były do poradni genetycznych celem kwalifikacji do badań genetycznych [27].

Rak piersi

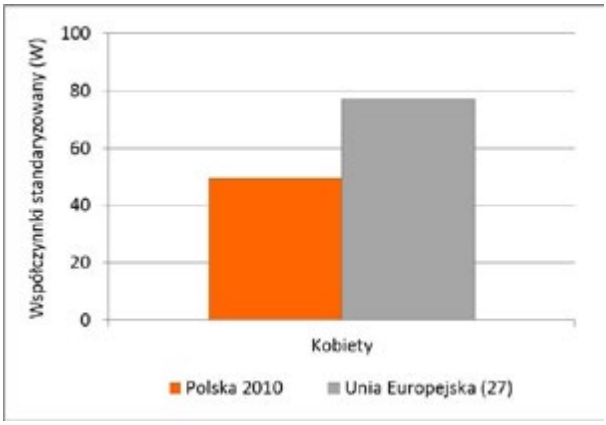
Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym i stanowi najczęstszą przyczynę zgonów spowodowanych nowotworami u kobiet. W krajach rozwiniętych nowotwór ten występuje prawie 5-krotnie częściej niż w krajach Dalekiego Wschodu. W całym świecie zachorowalność jak i umieralność na raka piersi stale wzrasta. W roku 2013 w Polsce zgłoszono 17142 zachorowań i 5816 zgonów z powodu raka piersi [3]. Na tle krajów Europy Zachodniej Polska jest krajem o niskim ale rosnącym ryzyku zachorowania na raka piersi. U mężczyzn rak piersi występuje stosunkowo rzadko, ok. 100 zachorowań na rok w naszym kraju [3].

W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na nowotwory piersi była o 35% niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej – dane z 2009 roku, (Rycina 8) [3].



Rycina 8. Porównanie zachorowalności na nowotwory piersi w Polsce i w krajach Unii Europejskiej [3].

Umieralność z powodu nowotworów piersi jest w Polsce oniecałe 20% niższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej (Rycina 9) [3].



Rycina 9. Porównanie umieralności na nowotwory piersi w Polsce i w krajach Unii Europejskiej [3].

Najczęściej etiologia raka piersi jest nieznana. U około 25 % chorych istnieje obciążenie rodzinne. Badania przeprowadzone wśród emigrantek wskazują jednak, że wpływ czynników środowiskowych na ryzyko zachorowania jest większy niż uwarunkowań genetycznych [28].

Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi należą [29]:

- starszy wiek,

- rodzinne występowanie raka piersi,
- czynniki genetyczne, szczególnie nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*,
- ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego,
- przebyty rak piersi w wywiadzie,
- późny wiek urodzenia pierwszego dziecka,
- wczesny wiek pierwszej miesiączki,
- późna menopauza,
- długotrwała hormonalna terapia zastępcza,
- otyłość (u kobiet po menopauzie),
- alkohol,
- dieta bogata w tłuszcze.

Pacjentki z mutacją genów *BRCA1* i *BRCA2* mają 80% ryzyko zachorowania w ciągu całego życia. Rodzinne występowanie raka piersi dotyczy rodzin, w których wystąpiły trzy lub więcej przypadki raka piersi i lub jajnika wśród krewnych I i II stopnia przynajmniej w dwóch pokoleniach, przy czym jedno zachorowanie stwierdzono przed 50. rokiem życia. Wystąpienie raka piersi wśród bliskich krewnych przed 40. rokiem życia zwiększa ryzyko zachorowania prawie 5-krotnie [29]. Kobiety z takich rodzin należy kierować do poradni genetycznych celem kwalifikacji do badań genetycznych. Kobiety z mutacjami dziedzicznymi podlegają innemu schematowi badań przesiewowych. Zaleca się im wykonywanie badania mammograficznego na przemian z rezonansem magnetycznym co 6. miesięcy od 25. roku życia. W uzupełnieniu może być wykonywane badanie usg piersi co 12. miesięcy i wykonywanie samodzielnego badania piersi co miesiąc od 18. roku życia. Dodatkowo co 6 miesięcy wykonywane usg przezpochwowe i oznaczane stężenie Ca 125. Wśród tych kobiet zaleca się w wieku 35.-40. lat profilaktyczne wycięcie jajników i jajowodów, co daje zmniejszenie ryzyka rozwoju raka piersi o 70%. Profilaktyczna obustronna mastektomia (amputacja piersi) zmniejsza ryzyko rozwoju raka o 90%, jednak stosowanie tego typu profilaktyki rzadko ma miejsce ze względu na okaleczenie i aspekt psychologiczny.

Ryzyko rozwoju raka piersi można też zmniejszyć wykluczając z diety alkohol i tłuszcze. Korzystny wpływ ma też aktywność fizyczna, ciężka praca fizyczna, urodzenie dziecka przed 20. rokiem życia i karmienie piersią. Kobiety, które urodziły przynajmniej jedno dziecko mają zmniejszone ryzyko o około 25% [30,31].

Badania nad wpływem stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych nie są jednoznaczne. Dane wskazują, że mogą zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi. Metaanaliza obejmująca 53 297 chorych z rakiem piersi i ponad 100 tys. zdrowych kobiet wykazała nieznacznie większe ryzyko zachorowania na raka piersi związane ze stosowaniem doustnych leków antykoncepcyjnych. Nie wszystkie badania potwierdzają te obserwacje [32,33]. Dane dotyczące wpływu stosowania hormonalnej terapii zastępczej na ryzyko rozwoju raka piersi są bardziej

jednoznaczne. Wykazano zwiększone ryzyko rozwoju tego nowotworu w grupie kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo – progesteronową [34].

Najprostszym postępowaniem pozwalającym na wykrycie raka sutka jest comiesięczne regularne samobadanie piersi, jednakże dostępne analizy są niejednoznaczne co do skuteczności takiego działania [35-37].

Należy pamiętać, że wczesny rak piersi nie powoduje zazwyczaj dolegliwości, a w badaniu nie stwierdza się żadnych zmian. W zaawansowanych postaciach występuje zaciągnięcie skóry lub brodawki sutkowej, rumień, obrzęk lub owrzodzenie skóry. Krwisty lub surowiczy wyciek z brodawki sutkowej rzadko występuje w raku piersi, najczęściej spowodowany jest obecnością łagodnego brodawczaka wewnątrzprzewodowego [35].

Jedynym działaniem przesiewowym zmniejszającym w skali populacyjnej umieralność z powodu raka piersi jest badanie mammograficzne (MMG). W Polsce badaniami przesiewowymi w kierunku raka piersi objęte są kobiety w wieku 50-69 lat, a badanie to wykonuje się co 2 lata. Problemem w naszym kraju jest jednak niska zgłaszalność na badania mammograficzne, a w konsekwencji niski poziom objęcia populacji docelowej badaniami. Pomimo wysyłania zaproszeń (podobnie jak w przypadku profilaktyki raka szyjki macicy) i innych działań skierowanych na zwiększenie rekrutacji, objęcie populacji badaniami mammograficznymi nie przekracza 50%, podczas, gdy poziom docelowy, przy którym skrining może osiągnąć swój populacyjny cel to minimum 70% [36].

Literatura:

[1] Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2011.

[2] Didkowska U, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowań zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce w 2025 r. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2011.

[3] Didkowska J, Wojciechowska U. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/ dostęp z dnia 01/01/2016.

[4] Parkin DM, Whelan S, Ferlay J et al. Cancer incidence in five continents (IARC Scientific Publications No. 155). IARC Press, Lyon 2002.

[5] Anttila A, Pukkala E, Soderman B I wsp. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. International Journal of Cancer 1999; 83: 59-65.

[6] Michalska M. Epidemiologia raka szyjki macicy. W: Spaczyński M, Kędzia W, Nowak-Markwitz E. Rak szyjki macicy. Profilaktyka, diagnostyka, i leczenie. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2009; 1-15.

[7] Programy szczepień przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka, aktualne (2012 r.) stanowisko European Centre for Disease Prevention and Control. Medycyna Praktyczna, ginekologia i położnictwo 2013, 3: 53-60.

[8] Spaczyński M, Malkowska-Walczak Blanka, Nowak-Markwitz Ewa. Rola cytologii i testu DNA HPV w erze szczepionki antywirusowej. Ginekologia Polska 2007; 78: 696-700.

[9] Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Czy nadchodzi zmierzch skriningu cytologicznego? Ginekologia Polska 2015, 86: 947-950.

[10] Spaczyński M, Nowak-Markwitz E, Kędzia W. Skrining raka szyjki macicy w kraju i na świecie. Ginekologia Polska 2007; 78: 354-360.

[11] Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. New England Journal of Medicine. 2006; 355: 2338-2347.

[12] Xu WH,Xiang YB, Ruan ZX i wsp. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. International Journal of Cancer 2004; 108: 613-619.

[13] Lochen ML, Lund E. Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica . 1997; 76:373-377.

[14] Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol 1983; 61: 403-407.

[15] Gadducci A, Gargini A, Palla E I wsp. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? Gynecological Endocrinology 2005; 20: 200-208.

[16] Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrom-Engh M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. Br J Cancer, 2008; 98: 1582-1585.

[17] Shu XO, Zheng W, Potischman n I wsp. A population-based case-control study of dietary Factors and endometrial cancer in Shanghai, People's Republic of China. American Journal of Epidemiology 1993; 137:155-165.

[18] Bening RM, Denis LK, Smith EM I wsp. Meta-analysis of intrauterine device users and risk of endometrial cancer. Ann Epidemiol 2008; 18: 492-499.

[19] Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. Human Reproduction 1997; 12: 1851-1863.

[20] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL I wsp. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333.

[21] Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365: 1543-1551.

[22] Globocan 2008 (IARC) Section of Cancer Information (28/8/2011), http://globocan.iarc.fr

[23] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. European Journal of Cancer 2010; 46: 765-781.

[24] Franceschi S, La Vecchia C, Booth M I wsp. Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer. II. Age at menarche and at menopause. International Journal of Cancer 1991; 49: 57-60.

[25] Negri E, Franceschi S, Tzonou A I wsp. Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer. I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. International Journal of Cancer 1991; 49: 5-56.

[26] Moorman PG, Palmeri RT, Akushevich L I wsp. Ovarian cancer risk factors in African-American and white women. American Journal of Epidemiology 2009; 170: 598-606.

[27] Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL I wsp. Prophylactic oophorectomy in carriwers of BRCA1 or BRCA2 mutations. New England Journal of Medicine 2002; 346: 1616-1622.

[28] Kliwer EV, Smith KR. Breast cancer mortality among immigrants in Australia and Canada. Journal of the National Cancer Institute 1995; 87: 1154-1161.

[29] Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. Journal of the National Cancer Institute 1996; 88: 365-371.

[30] Colditz GA. Epidemiology of breast cancer. Findings from the nurses' Health study. Cancer 1993; 71 (4 Suppl); 1480-1489.

[31] Kampert JB, Whittemore AS, Paffenbarger RS. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. American Journal of Epidemiology 1988; 128:962-979.

[32] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contracetives: further results. Contraception 1996; 54 (Suppl): 1S-106S.

[33] Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG I wsp. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. The New England Journal of Medicine 2002; 346: 2025-2032.

[34] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD i wsp. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 289: 3243-3255.

[35] Thomas DB, Gao DL, Ray RM I wsp. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. Journal of the National Cancer Institute 2002; 94: 1445-1457.

[36] Nelson HD, Tyne K, Naik A I wsp. U. S. Preventive Task Force. Screening for Brest cancer: an update for the U.S. Preventive Task Force. Annals of Internal Medicine 2009; 151: 727-737.

[37] Harvey BJ, Miller AB, Baines CJ I wsp. Effect of breast self-examination techniques on the risk of death from breast cancer. CMAJ 1997; 157: 1205-1212.

ZAPOBIEGANIE NOWOTWOROM JAMY USTNEJ

Jan Borys[1], Bożena Antonowicz[2], Anna Zalewska[3],
Zbigniew Wojciech Zwierz[4]

[1] Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i Plastycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Curie-Skłodowskiej 24A, 15-276 Białystok

[2] Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Curie-Skłodowskiej 24A, 15-276 Białystok

[3] Zakład Stomatologii Zachowawczej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Curie-Skłodowskiej 24A, 15-276 Białystok

[4] Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Białymstoku, ul. Warszawska 57A, 15-062 Białystok

Autor korespondencyjny:
Jan Borys, dr n. med.
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i Plastycznej,
ul. M. Curie-Skłodowskiej 24A,
15-276 Białystok,
Tel. 857468379, FAX: 857468524,
email: jjbb7@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej pod względem częstości jest szóstym wśród najczęściej występujących raków na świecie i stanowi około 3% wszystkich przypadków tego nowotworu. W Polsce raki wargi, jamy ustnej i gardła stanowią 4% wszystkich nowotworów występujących u mężczyzn, 1 % nowotworów u kobiet, a zachorowalność na te nowotwory stale wzrasta. Dlatego bardzo ważnym zagadnieniem jest profilaktyka onkologiczna, mająca na celu zapobieganie chorobom nowotworowym, ułatwiająca ich wczesne wykrycie i skuteczne leczenie. W pracy omówiono czynniki ryzyka wystąpienia raka jamy ustnej i gardła, stany i zmiany przednowotworowe, zasady diagnostyki i terapii nowotworów złośliwych w tym obszarze.

Trudności w wykrywaniu i skutecznym leczeniu nowotworów wynikają zarówno z nieprzewidywalności choroby, jak również z późnego zgłaszania się pacjentów, często w zaawansowanym stadium choroby. Strategia zwalczania chorób nowotworowych powinna obejmować nie tylko właściwe leczenie, ale także poszerzenie zakresu wiedzy o nowotworach i kształtowanie prawidłowych postaw prozdrowotnych.

Słowa kluczowe: czynniki ryzyka nowotworów, nowotwór jamy ustnej, nowotwór gardła, nowotwór wargi, rak, profilaktyka, stan przednowotworowy.

SPIS SKRÓTÓW

BAC	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
CA 125	antygen nowotworowy 125 (Cancer Antigen)
CBCT	stożkowa tomografia komputerowa (Cone Beam Computed Tomography)
CEA	antygen karcynoembrionalny (Carcinoembryonic Antigen)
CT	tomografia komputerowa (Computed Tomography)
Cyfra 21	marker nowotworowy, fragment cytokeratyny 19 (Cytokeratin 19 fragments)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (Deoxyribonucleic Acid)
EBV	wirus Epstein - Barr (Ebstein-Barr Virus)
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (Human Papilloma Virus)
MR	rezonans magnetyczny (Magnetic Resonance)
OSCC	rak płaskonabłonkowy jamy ustnej (Oral Squamous Cell Carcinoma)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (Positron Emission Tomography)
PSA	swoisty antygen sterczowy (Prostate Specific Antigen)
RTG	badanie rentgenowskie (Radiological Examination)
USG	ultrasonografia (Ultrasound Sonography)

Onkologia (gr. *onkos*-guz, *logos*-słowo, nauka) w powszechnym ujęciu jest nauką o guzach. Jest to dział medycyny zajmujący się nauką o nowotworach, obejmujący przyczyny ich powstania (etiologię), mechanizmy rozwoju (patogenezę), cechy biologiczne, biofizyczne i biochemiczne guzów nowotworowych (morfologię), metody rozpoznawania (diagnostykę), leczenie (terapię) oraz zapobieganie (profilaktykę). Choć swymi korzeniami onkologia sięga starożytności, bo już Hipokrates rozróżniał nowotwory łagodne i złośliwe, te drugie nazywał *karkinos* – krab albo rak, to jednak jako samodzielna dyscyplina jest młoda. Nowoczesne podstawy naukowe onkologii zaczynają się dopiero wraz z okresem poznania komórkowej struktury ciała ludzkiego w pierwszej połowie XIX wieku i publikacją prac Johannesa Petera Müllera i Rudolfa Virchowa (twórcy patologii komórkowej) [1]. Twórca chirurgii onkologicznej w Polsce, Tadeusz Koszarowski twierdził, że onkologia jest nie tylko nauką o nowotworach, lecz przede wszystkim o chorych na nowotwory. Podkreślał w ten sposób fakt, że rozpoznanie nowotworu złośliwego zmienia dotychczasowe życie człowieka (pacjenta), prowadząc niejednokrotnie do zagubienia i przerażenia. Zadaniem personelu medycznego: lekarzy i pielęgniarek, a także najbliższych - rodziny, przyjaciół jest pomoc choremu w przejściu przez to jakże trudne doświadczenie jakim jest nowotwór złośliwy [2].

Według definicji Willisa sprzed ponad 50 laty nowotwór (nowy twór, nowy rozrost) jest nieprawidłową proliferującą tkanką, rozrastającą się w nadmiarze i w sposób nieskoordynowany z otaczającymi tkankami prawidłowymi. Ponadto ta nadmierna proliferacja utrzymuje się nawet w przypadku wyeliminowania czynnika, który ją spowodował. Rozrost komórek proliferującej tkanki jest nie tylko bezcelowy, ale bardzo szkodliwy dla organizmu. Nowotwór może powstać z komórki dowolnej tkanki posiadającej zdolność do rozmnażania się [3].

Obecnie nowotwór definiuje się jako chorobę o podłożu genetycznym, czyli proces spowodowany nakładającymi się mutacjami, tj. zaburzeniami struktury kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) - materiału genetycznego zawartego w komórkach organizmu ludzkiego. Najczęściej w początkowych fazach rozwoju guza nowotworowego jest to rozrost monoklonalny, tzn. rozwijający się z jednej zmutowanej komórki, w późniejszych fazach występują liczne klony zmutowanych komórek [2]. W większości przypadków nowotwór jest chorobą nabytą spowodowaną czynnikami zewnętrznymi (dym tytoniowy, zanieczyszczenie środowiska itd.), ale u niektórych chorych zmiany rozrostowe mogą być schorzeniem rodzinnym uwarunkowanym mutacją genu, która jest przekazywana z pokolenia na pokolenie. Znanych jest wiele chorób nowotworowych występujących rodzinnie. Z obszarem głowy i szyi związany jest zespół Gorlina-Goltza, spowodowany mutacją genu PTCH1, która skutkuje występowaniem m.in. raków przełyku, mnogich zmian torbielowatych lub guzów rogowaciejąco-torbielowatych kości szczęk, licznych znamion skóry, które już w młodym wieku przekształcają się w raki. W okolicy

twarzowo-szczękowej może występować również zespół Gardnera nazywany rodzinną polipowatością jelit. Wiąże się on z rodzinnym występowaniem mnogich kostniaków kości szczęk, guzów tarczycy i zmian polipowatych jelita grubego, które w młodym wieku pacjenta ulegają transformacji do nowotworów złośliwych. Jest to choroba związana z mutacją genu APC, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Osoby dotknięte zespołem Gardnera najczęściej umierają w wieku około 30-50 lat [4].

Powstanie nowotworu - kancerogeneza - jest złożonym, wieloetapowym procesem rozpoczynającym się w zdrowej komórce. W sytuacji, kiedy DNA prawidłowej komórki ulega mutacji prowadzącej do powstania nowotworu (transformacja nowotworowa), u zdrowego człowieka natychmiast zostają uruchomione mechanizmy naprawcze materiału genetycznego. W tym samym czasie dochodzi do zatrzymania cyklu komórkowego. W przypadku naprawienia defektów DNA cykl komórkowy zostaje uruchomiony i kontynuowany, natomiast w sytuacji, gdy uszkodzony DNA nie zostanie naprawiony, zostają uruchomione mechanizmy prowadzące do programowanej śmierci komórki, czyli apoptozy. Zupełnie inaczej dzieje się u osób osłabionych, z zaburzeniami odporności, u których dochodzi do rozwoju choroby nowotworowej. Jeżeli na skutek zadziałania czynników uszkadzających powstają zmiany w materiale genetycznym, wówczas taka komórka przestaje podlegać mechanizmom kontrolującym jej wzrost i różnicowanie. Mimo defektów w strukturze DNA mechanizmy naprawcze i procesy apoptozy nie są uruchamiane. Komórka z nowotworowo zmutowanym DNA „ucieka" spod kontroli organizmu i zaczyna się dzielić w sposób niekontrolowany [2]. W procesie kancerogenezy wyróżnia się kilka podstawowych etapów [2]:

- **inicjacja** - pojawia się pojedyncza mutacja w komórkach; morfologicznym objawem inicjacji są tzw. zmiany przednowotworowe: hiperplazje - rozrosty i dysplazje - nieprawidłowości budowy komórek;
- **promocja** - namnażanie się komórek (proliferacja) zmutowanego klonu (potomstwa jednej komórki) na skutek zaburzeń ekspresji genów prowadzących do syntezy nieprawidłowych lub w nieprawidłowej ilości białek, powodujących zaburzenia procesów regulacyjnych komórki. W fazie promocji komórki nabywają cech złośliwego fenotypu - zaczynają się niekontrolowane podziały komórek ograniczające ich zdolności do różnicowania, stają się one bardziej ruchliwe, tracą kontakt z komórkami sąsiednimi. W fazie promocji nowotworowej często są widoczne zmiany w chromosomach (ciałkach widocznych w zabarwionym jądrze komórkowym podczas podziału komórki, składających się z DNA i otaczających je białek) w postaci aberracji strukturalnych (zmiany kształtu i wielkości) lub liczbowych (większa lub mniejsza liczba chromosomów niż w prawidłowej komórce), wykrywanych przy pomocy mikroskopu optycznego metodami cytogenetycznymi;

- **progresja** - nieodwracalny etap prowadzący do rozwoju nowotworu. Na skutek mutacji DNA dochodzi do powstania wielu różnych proliferujących klonów komórkowych zdolnych do naciekania i niszczenia prawidłowych tkanek w otoczeniu, niektóre komórki nabywają zdolności do przerzutowania.

Przez wiele lat uważano, że o wszystkim decyduje skład genowy danego człowieka. Jednak w ostatnich latach badania wykazały, że bardzo ważne są również mechanizmy epigenetyczne (termin ten oznacza „*ponad genami*"), czyli mechanizmy zależne od wrodzonej struktury białek, nakładające się na dziedziczenie genetyczne oparte o zmiany struktury DNA, a nie o zmiany sekwencji DNA. Pod wpływem czynników środowiskowych (np. dieta, styl życia, dym papierosowy) dochodzi do zmian aktywności genów, które nie są związane z mutacjami, lecz z metylacją DNA. Metylacja, czyli przyłączenie grup metylowych do określonych miejsc DNA, wyłącza czynność (ekspresję) genów, co powoduje zahamowanie syntezy kodowanych przez nie białek, natomiast ich odłączenie (demetylacja) włącza ekspresję genów - produkcja białka zostaje wznowiona. Podczas metylacji/demetylacji nie dochodzi do zmian w składzie DNA - wszystkie jego elementy budulcowe DNA (nukleotydy) i sposób ich powiązania pozostają takie same. Dzięki włączaniu i wyłączaniu odpowiednich genów zmienione komórki mogą się szybko mnożyć, przystosowywać do nowego otoczenia (w przypadku powstania przerzutów), a także walczyć z lekami przeciwnowotworowymi - cytostatykami. Badania DNA komórek nowotworowych różnych osób wykazały, że często jest ono niedometylowane, dzięki czemu wiele genów, których aktywność w prawidłowych warunkach była hamowana mogło wykazywać nadmierną ekspresję bez kontroli. Taka sytuacja może prowadzić do zmian ekspresji genów. Jednocześnie obserwowano nadmierną metylację antyonkogenów - genów chroniących organizm przed konsekwencjami mutacji, poprzez utrzymywanie pod kontrolą podziałów komórkowych. Jak wykazały badania rodzaj spożywanych pokarmów, stres, a nawet wypalony czynnie lub biernie papieros mogą prowadzić do drobnych zmian biochemicznych w organizmie, które wpływają na metylację DNA. Zmiany epigenetyczne mogą powodować rozwój nowotworu złośliwego. Zazwyczaj są one tymczasowe i dotyczą jednego pokolenia, chociaż w niektórych sytuacjach mogą również być dziedziczone [5].

Nowotwór złośliwy nie jest jednak tylko chorobą uwarunkowaną mutacjami genetycznymi, ale może powstać na skutek zaburzeń systemu odpornościowego (immunologicznego). Zadaniem tego układu jest m.in. niszczenie nieprawidłowych, zmutowanych komórek przednowotworowych. U osób z osłabioną odpornością zmienione komórki, które wymknęły się spod kontroli organizmu mogą się bezkarnie mnożyć i formować guz nowotworowy [1,2].

Rozwój nowotworu jest zwykle procesem długotrwałym, wieloletnim (przeciętny rozwój guza o średnicy 1 cm trwa około 5 lat). Jednak w przypadku agresyw-

nych postaci guzów mogą one osiągnąć takie rozmiary w przeciągu kilku miesięcy [1,2].

Wśród nowotworów złośliwych części twarzowej czaszki pod względem histopatologicznym możemy wyróżnić raki, czyli nowotwory pochodzące z komórek nabłonkowych (np.: skóry, błony śluzowej jamy ustnej), mięsaki wywodzące się z komórek mezenchymalnych (np.: mięśni, kości, chrząstki, tkanki tłuszczowej) oraz czerniaki pochodzące z komórek barwnikowych (melanocytów skóry i błony śluzowej). Ze względu na lokalizację możemy wyróżnić nowotwory skóry twarzy (czoło, powieki, policzki, małżowina uszna, nos, wargi), jamy ustnej (błona śluzowa języka, dna jamy ustnej, dziąsła górnego i dolnego, podniebienia, policzków, warg), gardła, jamy nosowej i zatok obocznych nosa. Specyfiką obszaru twarzy i jamy ustnej jest występowanie nowotworów wywodzących się ze struktur zębowych i śliniankowych [1].

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej (oral squamous cell carcinoma - OSCC) pod względem częstości jest szóstym wśród najczęściej występujących raków na świecie i stanowi około 3% wszystkich przypadków tego nowotworu [6]. W Polsce raki wargi, jamy ustnej i gardła stanowią 4% wszystkich nowotworów występujących u mężczyzn i 1% u kobiet (dane z roku 2010). Zachorowalność na te nowotwory stale wzrasta. W roku 2010 w Polsce odnotowano 2710 nowych przypadków raka płaskonabłonkowego jamy ustnej u mężczyzn, podczas gdy u kobiet liczba zachorowań wyniosła 960 [7].

Choroby nowotworowe stanowią drugą pod względem częstości przyczynę zgonów w Polsce. Pięcioletnie przeżycie po zastosowanym leczeniu operacyjnym guzów złośliwych okolicy twarzowo-szczękowej wynosi maksymalnie 50-60% i zależy od rodzaju nowotworu, stopnia jego zróżnicowania, lokalizacji, zaawansowania klinicznego, stanu ogólnego i wieku pacjenta, a także od ośrodka leczącego. Nawet w przypadku wyleczenia terapia chirurgiczna guzów w obszarze głowy i szyi jest niejednokrotnie związana z okaleczeniem „jednostki estetycznej" jaką jest twarz pacjenta. Okaleczenie prowadzi do pogorszenia funkcjonowania pacjenta w społeczeństwie, wpływając negatywnie na sferę życia osobistego i zawodowego [1]. Dlatego też bardzo ważnym zagadnieniem jest zapobieganie rozwojowi nowotworów w obrębie części twarzowej czaszki. Ogólnie uznaną zasadą skuteczności strategii profilaktyki i zwalczania choroby nowotworowej jest dokładne poznanie etiologii i patomechanizmu powstawania nowotworów twarzoczaszki.

Profilaktyka onkologiczna jest to działanie mające na celu zapobieganie chorobom nowotworowym poprzez ich wczesne wykrycie i leczenie. Wyróżniamy następujące jej fazy [8]:

- profilaktyka wczesna - utrwalanie prawidłowych wzorców zdrowego stylu życia;

- profilaktyka pierwotna (I fazy) - działania zapobiegawcze mające na celu zmniejszenie ryzyka zachorowania, a więc zmniejszanie negatywnego wpływu czynników ryzyka;
- profilaktyka wtórna (II fazy) - działania mające na celu wcześniejsze wykrycie choroby nowotworowej, zanim nowotwór ujawni się w sposób naturalny (rutynowe wykrywanie nowotworów przez uświadomionych pacjentów i lekarzy oraz w specjalnie organizowanych badaniach przesiewowych);
- profilaktyka III fazy - zahamowanie postępu choroby, ograniczenie powikłań oraz opieka nad pacjentem po leczeniu onkologicznym i rehabilitacja.

Profilaktyka wczesna - utrwalanie zdrowego stylu życia

Dobre samopoczucie psychiczne, a przewlekły stres

Dobre samopoczucie psychiczne potrafi nie tylko zapobiec wystąpieniu różnego rodzaju chorób, ale także zwiększa szanse pacjenta leczonego z powodu nowotworu złośliwego na powrót do zdrowia. Bardzo ważna jest umiejętność wykształcenia u człowieka wewnętrznych mechanizmów zachowania spokoju wewnętrznego i równowagi duchowej oraz umiejętności radzenia sobie ze stresem. Wiele osób rozwiązanie swoich problemów życiowych potrafi znaleźć w religii, inni szukają pomocy u psychoterapeutów. U osób narażonych na przewlekły stres psychiczny i przygnębienie, a nawet depresję, poprzez pobudzenie niektórych obszarów mózgu: podwzgórza i przysadki dochodzi do stymulacji kory nadnerczy i uwalniania hormonów stresu: steroidów (np. kortyzolu) i katecholamin (adrenaliny i noradrenaliny). Hormony stresu wpływają negatywnie na układ odpornościowy redukując produkcję przeciwciał, aktywność różnych grup limfocytów T, m.in. cytotoksycznych i naturalnych zabójców, które odpowiadają za niszczenie szybko rosnących, nieprawidłowych komórek nowotworowych. Stres, poprzez osłabienie działania układu immunologicznego, może przyczyniać się do uaktywnienia wirusów onkogennych w formie latentnej (uśpionej) np. EBV, a także może sprzyjać łatwiejszej infekcji wirusami i trudniejszej ich eliminacji z organizmu, prowadząc do rozwoju nowotworów. Podczas przewlekłego stresu dochodzi także do nadmiernej produkcji cytokin, m.in. interleukiny 6, co może powodować i/lub nasilać choroby układu krążenia, cukrzycę typu 2, depresję i ułatwiać rozwój raka. Może to doprowadzić do wyczerpania organizmu, który przestaje poddawać się leczeniu onkologicznemu. Stres zaburza także wypoczynek nocny (sen) [9,10].

Sen

Dobrej jakości sen i systematyczne wysypianie się może wpływać na wiele funkcji organizmu, warunkuje zdrowie człowieka, a także pomaga pacjentowi

w walce z chorobą nowotworową. Dobrej jakości sen wpływa na prawidłowe działanie układu odpornościowego, gospodarki hormonalnej, zdrowie psychiczne i emocjonalne, uczenie się i konsolidację wspomnień. Zmniejszona ilość snu negatywnie odbija się na funkcjonowaniu układu odpornościowego zwiększając ryzyko infekcji i rozwoju nowotworu, zwiększa poziom hormonu łaknienia - greliny, zmniejsza poziom leptyny - hormonu hamującego uczucie głodu, prowadząc do otyłości i rozwoju cukrzycy typu 2. Jakość i ilość snu wpływa także na poziom hormonu stresu - kortyzolu i hormonu regulującego zegar biologiczny człowieka - melatoniny. Melatonina jest w zwiększonych ilościach uwalniana podczas snu. Wykazuje ona właściwości przeciwutleniające (antyoksydacyjne), neutralizując wolne rodniki (szkodliwe cząsteczki powstające w komórkach, które utleniając m.in. DNA prowadzą do mutacji materiału genetycznego i rozwoju nowotworu). Jak wykazały badania, osoby, u których stwierdzono zaburzenia i niedobory snu oraz związane z tym przesunięcia dobowego rytmu aktywności, a tym samym cyklu hormonalnego są bardziej podatne na rozwój choroby nowotworowej. U myszy z zaburzonym rytmem dobowym snu stwierdzono szybszy wzrost guzów nowotworowych niż w grupie myszy z prawidłowym rytmem dobowym. Zaobserwowano również, częstszą zapadalność na raka piersi wśród kobiet pracujących w godzinach nocnych. W opinii Sephtona „choroba nowotworowa może prowadzić do bezsenności, dlatego też powinniśmy pomóc ludziom odzyskać sen i pozbyć się raka" [11]. Jak podsumowuje Stickgold „jeśli będziemy zarywać noce możemy odczuwać nie tylko wielkie zmęczenie, przybrać na wadze, mieć kłopoty z pamięcią i stracić radość życia, ale także rozchorować się" - również na nowotwór złośliwy [12].

Aktywność fizyczna

W profilaktyce chorób nowotworowych szeroko podkreślana jest rola aktywności fizycznej zgodnie z powiedzeniem, że „ruch może zastąpić wiele lekarstw, ale żaden lek nie zastąpi ruchu". Aktywność fizyczna nie tylko pomaga utrzymać właściwą masę ciała i sylwetkę przeciwdziałając otyłości, ale także aktywuje i wzmacnia układ odpornościowy, a tym samym barierę ochronną przed rozwojem raka. Obecnie zaleca się uprawianie sportu przez co najmniej pół godziny w ciągu dnia, co najmniej 3 razy w tygodniu (najlepiej 45 - 60 minut 5 razy w tygodniu). Wysiłek fizyczny powinien angażować duże grupy mięśniowe, zaczynać się rozgrzewką i kończyć ćwiczeniami o mniejszej intensywności. Osoby zapracowane, obarczone obowiązkami rodzinnymi często mają problem ze znalezieniem wolnego czasu i widzą wiele barier uniemożliwiających rozpoczęcie optymalnej dla danej osoby (zgodnej z upodobaniami) aktywności fizycznej. Jednak jak wykazały badania, regularny wysiłek fizyczny korzystnie wpływa nie tylko na stan zdrowia, ale także poprawia samopoczucie [13].

Dieta

Dieta odgrywa bardzo ważną rolę w profilaktyce nowotworowej. Spożywanie dużych ilości warzyw i owoców, głównie surowych, może zapobiegać powstawaniu nowotworów. Zawierają one dużą ilość mikroelementów, flawonoidów i polifenoli, które mają zdolność wiązania kancerogenów (substancji powodujących rozwój nowotworu) w przewodzie pokarmowym. Owoce i warzywa są bogatym źródłem antyoksydantów: karotenoidów, witamin C i E, które chronią przed szkodliwym działaniem wolnych rodników powstających w warunkach stresu oksydacyjnego. Antyoksydanty aktywują enzymy rozkładające kancerogeny i hamują proliferację komórek nowotworowych. Naturalne składniki produktów spożywczych np.: polifenole (zawarte w dużych ilościach m.in. w zielonej herbacie), kurkumina, likopen i resweratrol, mogą hamować rozwój nowotworów poprzez hamujący wpływ na cykl komórkowy lub aktywację apoptozy [14,15]. Szczególnym silnym ochronnym działaniem przeciwnowotworowym charakteryzują się owoce cytrusowe, warzywa zielone, czosnek i pomidory. Wymienione wyżej produkty powinny być spożywane z każdym posiłkiem, bo nawet dwie porcje dzienne owoców i warzyw określane są jako małe spożycie. Niektórzy autorzy sugerują, że dwukrotne zwiększenie ilości świeżych owoców i warzyw w posiłkach przez osoby, które spożywają ich mało, może o 20% obniżyć ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Ważną rolę w diecie odgrywa błonnik, którego bogatym źródłem są jak najmniej przetworzone ziarna zbóż. Zaleca się również ograniczenie w posiłkach tłuszczu, czerwonego mięsa, soli i pokarmów konserwowanych, łatwo przyswajalnych źródeł węglowodanów jak np.: rafinowane cukry i biała mąka (wysokie tempo wchłaniania tych węglowodanów stymuluje wzrost poziomu insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu, który może stymulować wzrost nowotworów). Natomiast stosowanie szeroko reklamowanych w mediach suplementów witamin i mikroelementów w postaci preparatów farmakologicznych jako panaceum na różne schorzenia, w tym nowotwory w prawidłowo odżywionych populacjach nie znalazło potwierdzenia w licznych badaniach naukowych. W niektórych przypadkach może się to okazać wręcz szkodliwe. Zaleca się spożywanie witamin i mikroelementów zawartych w produktach naturalnych [2,15].

Higiena jamy ustnej

Istotnym czynnikiem w rozwoju nowotworów jamy ustnej jest stan zdrowia tej części ciała ludzkiego. Przewlekłe stany zapalne mogą powodować inicjację i promocję choroby nowotworowej. Wydzielane przez mikroorganizmy toksyny, enzymy i produkty metabolizmu, działają toksycznie na otaczające komórki i mogą wywoływać mutacje DNA. Wywoływana przez drobnoustroje miejscowa reakcja zapalna prowadzi do powstawania reaktywnych form tlenu i azotu (tzw. stresu

oksydacyjnego), które mogą również uszkadzać DNA komórek. Produkowane przez układ odpornościowy związki np.: cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostu zwiększają proliferację i wzrost komórek, a także angiogenezę, czyli tworzenie nowych naczyń oraz mogą wpływać na apoptozę (programowaną śmierć niepotrzebnej komórki) [16].

Niedostateczna higiena jamy ustnej, rzadkie kontrole stomatologiczne – zjawisko powszechnie spotykane z powodu zaniedbań lub obserwowane w krajach biednych np. Ameryki Łacińskiej, zwiększają ryzyko rozwoju choroby nowotworowej. Próchnica zębów i choroby dziąseł często prowadzą do utraty zębów. Jak wykazały badania znaczne braki w uzębieniu – utrata od 6 do 15 zębów niesie ze sobą ponad dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. Zwiększone ryzyko wystąpienia raka płaskonabłonkowego jamy ustnej jest spowodowane głównie urazami związanymi ze spożywaniem pokarmów stałych lub oddziaływaniem źle dopasowanych protez na bezzębne dziąsła [17].

Profilaktyka pierwotna (I fazy) - zapobieganie chorobom nowotworowym poprzez kontrolowanie czynników ryzyka

Przyczyny rozwoju nowotworu i zachorowania na raka jamy ustnej i gardła są bardzo złożone i wieloczynnikowe. Transformacja zdrowych komórek w nowotworowe polega na zmianach materiału genetycznego (mutacje), prowadzących do zmniejszenia aktywności genów supresorowych (hamujących) i indukcji onkogenów (genów promujących) przemiany nowotworowe. W etiologii nowotworów wymieniane są czynniki środowiskowe, biologiczne i genetyczne. Podstawowymi czynnikami ryzyka powodującymi wzrost zachorowalności na nowotwory twarzoczaszki są: skażenie środowiska, palenie tytoniu, picie alkoholu, nieprawidłowe odżywianie się, zbyt mała aktywność fizyczna, przewlekłe urazy mechaniczne, a także choroby jamy ustnej m.in. stany zapalne dziąseł i przyzębia o etiologii bakteryjnej, wirusowej i grzybiczej [18].

Wysokie stężenia związków rakotwórczych w atmosferze związane są z emitowaniem policyklicznych węglowodorów aromatycznych jako produktów niepełnego spalania substancji pochodzenia organicznego (m.in. węgiel kamienny, ropa). Związki rakotwórcze zidentyfikowano jako składniki np. sadzy i smoły. Ponadto znajdują się one w dużych ilościach w dymie tytoniowym, wędzonym mięsie i rybach, a także są wytwarzane podczas smażenia tłuszczy zwierzęcych. Występowanie węglowodorów łańcuchowych i aromatycznych w rozpuszczalnikach farb i lakierów, smarach, asfalcie i parafinie może być odpowiedzialne za inicjację wielu nowotworów związanych z narażeniem zawodowym. Związki rakotwórcze (kancerogeny) powodują powstanie adduktów to znaczy połączeń związków rakotwórczych (np. węglowodorów aromatycznych) z DNA komórek, które

powodują mutacje DNA genów u ludzi środowiskowo lub zawodowo narażonych na kancerogeny. Przekonanie o rakotwórczym działaniu kancerogenów potwierdzają badania Grzybowskiej [19] dotyczące mieszkańców Górnego Śląska, czy Szyftera z Poznania [20] dotyczące pacjentów z rakiem krtani. Według wyżej wymienionych autorów poziom adduktów we krwi obwodowej może być biomarkerem narażenia zawodowego na wysokie stężenia czynników toksycznych w określonych regionach kraju, czy też w miejscach pracy [2].

Dym tytoniowy

Jednym z najczęściej występujących nałogów na świecie jest palenie tytoniu. Jak wynika z badań w 2011 roku w Polsce papierosy paliło 27% dorosłych obywateli, przy czym należy podkreślić, że w roku 2002 było ich o 7% więcej. Codziennie około 31% Polaków i 23% Polek sięga po papierosy [21].

Dym tytoniowy zawiera około 4000 różnych substancji, w tym ponad 40 związków chemicznych o uznanym działaniu kancerogennym i cytotoksycznym (trującym komórki). Dym tytoniowy jest czynnikiem inicjującym i promującym rozwój nowotworu [2]. W dymie powstającym podczas palenia tytoniu powstają specyficzne N-nitrozaminy, dochodzi również do generacji wielu wolnych rodników, co prowadzi do wystąpienia stresu oksydacyjnego. Zaburzenie równowagi oksydacyjnej jamy ustnej przez składniki dymu tytoniowego utrudnia lub znosi efekty działania enzymów antyoksydacyjnych: dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy, reduktazy, transferazy i peroksydazy glutationowej [21].

Dym tytoniowy obniża pH oraz zwiększa stężenie jonów wapnia i fosforu w obrębie płytki nazębnej, prowadząc do jej mineralizacji i odkładania się kamienia nazębnego. Osad pochodzący ze związków zawartych w dymie tytoniowym wnika w głąb szkliwa, powodując powstanie ciemnobrunatnych przebarwień. U palaczy stwierdza się również często rozwój drobnoustrojów potencjalnie chorobotwórczych dla przyzębia m. in. *Porphyromonas gingivalis* i *Actinobacillus actonomycetemcomitans.* Wzrost uwalniania katecholamin, będący następstwem działania składników dymu tytoniowego powoduje skurcz naczyń, mikrozakrzepy, zamykanie naczyń włosowatych i niedokrwienie. Powyżej opisane zjawiska przyczyniają się do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego przyzębia [21].

Częste i głębokie zaciąganie się dymem tytoniowym prowadzi do powstania mikrooparzeń i rozwoju zapalenia błony śluzowej jamy ustnej oraz zwiększa tempo rogowacenia komórek nabłonka śluzówki. Na skutek zaburzeń rogowacenia komórek nabłonka może dochodzić do rozwoju zmian przednowotworowych np. leukoplakii (rogowacenia białego). Nieleczona i ciągle drażniona składnikami dymu tytoniowego zmiana przednowotworowa może ulegać transformacji nowotworowej [21,22].

Uważa się, że rakotwórcze działanie dymu tytoniowego może odpowiadać za 80-90% zachorowań na raka jamy ustnej, gardła, krtani, przełyku, płuca, a także za rozwój nowotworów w innych lokalizacjach np. w drogach moczowych. Ryzyko zachorowania na raka zależy zarówno od długości trwania nałogu palenia jak i liczby wypalanych papierosów. Ryzyko zachorowania na nowotwór może być nawet 20-krotnie wyższe u osób palących nałogowo. Zmniejszenie ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy występuje już po kilku latach niepalenia, po 15-20 latach zaczyna się ono zbliżać do poziomu ryzyka zachorowania dla osoby niepalącej w tym samym wieku. Zaprzestanie palenia w wieku 60 lat daje statystycznie zysk około 3 dodatkowych lat życia, w 50 roku życia - 9 lat, natomiast rzucenie nałogu palenia w 40 roku życia daje średnie przeżycie tylko o około rok krótsze od przeżycia osób niepalących. U wieloletnich palaczy (40 - 60 lat) skutki rzucenia nałogu nie są jednak tak wyraźne jak u osób palących krócej. Ryzyko zachorowania na chorobę nowotworową zależy także od cech genetycznych osoby palącej czynnie lub biernie. Przykładem mogą być różne odmiany genu 8-oxoguanino DNA N-glikozydazę, naprawiającego DNA. U palaczy z niską aktywnością tego genu kodującego 8-oxoguanino DNA N-glikozydazę i enzymu 8-oxoguanino DNA N-glikozydazy, ryzyko wystąpienia raka płuca jest 124 razy wyższe niż u osoby niepalącej z prawidłową aktywnością w/w genu i enzymu [2].

Alkohol etylowy

Kancerogenem zaliczanym do czynników promujących rozwój nowotworu jest alkohol etylowy, szczególnie spożywany w nadmiernych dawkach [2]. Nasila on wchłanianie rakotwórczych substancji do ustroju człowieka w wyniku uszkodzenia ochronnej lipidowej bariery w błonie śluzowej jamy ustnej. Powoduje to zanik, a następnie nadmierną regenerację błony śluzowej jamy ustnej, co w obecności kancerogenów może prowadzić do hiperplazji i metaplazji nabłonka oraz rozwoju zmian przednowotworowych i nowotworowych [23,24].

Głównym produktem przemiany alkoholu w organizmie człowieka jest aldehyd octowy, który jest nie tylko przyczyną odczuwalnego kaca, ale ma również udowodnione działanie kancerogenne (aldehyd octowy powoduje etylację grup aminowych nukleotydów tworzących DNA- patrz rozdział o biochemii nowotworów). Toksyczne i kancerogenne działanie aldehydu octowego nasila dym tytoniowy, natomiast alkohol zwiększa aktywację prokancerogenów (prekursorowych kancerogenów) obecnych w dymie tytoniowym. Alkohol etylowy hamuje również detoksykację organizmu ze związków rakotwórczych przez obniżenie aktywności enzymów wątrobowych. Aldehyd octowy wiążąc się z białkami jądra komórkowego i grupami aminowymi nukleotydów budujących DNA, prowadzi do mutacji genowych i zaburza działanie mechanizmów naprawczych kwasów nukleinowych,

przyśpiesza cykl komórkowy i opóźnia apoptozę, co sprzyja procesom metaplazji komórek nabłonka jamy ustnej [23,24]. Opisane powyżej działanie aldehydu octowego może nasilać rozwój niektórych fizjologicznie występujących w jamie ustnej bakterii (paciorkowców np.: *Streptococcus salivarius, S. intermedius i S. mitis*). Paciorkowce posiadają aktywność dehydrogenazy alkoholowej, utleniającej spożyty alkohol etylowy do szkodliwego aldehydu octowego, wywierającego bezpośredni toksyczny wpływ na błonę śluzową jamy ustnej i dziąsła [25].

Ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy jamy ustnej zależy od ilości wypijanego alkoholu. U nałogowych alkoholików wzrasta pięciokrotnie i dodatkowo zwiększa się u osób jednocześnie nadużywających alkoholu i palących. U osób spożywających dziennie powyżej około 50 g czystego etanolu ryzyko zachorowania na nowotwór gardła wzrasta 4,5 - krotnie, natomiast krtani 7,2 - krotnie [21,26]. Ryzyko zachorowania na nowotwór zależy także od cech genetycznych danego osobnika warunkujących aktywność enzymów (dehydrogenaza alkoholowa i dehydrogenaza aldehydowa), które katalizują przemiany alkoholu etylowego w organizmie. Populacje ze zwiększoną aktywnością dehydrogenazy alkoholowej utleniającej alkohol do aldehydu octowego (głównie kraje azjatyckie) w porównaniu do dehydrogenazy aldehydowej (utleniającej bardziej trujący aldehyd octowy) cechuje wyższe tempo przemian alkoholu etylowego do aldehydu octowego. Przewaga aktywności dehydrogenazy alkoholowej, w porównaniu do aktywności dehydrogenazy aldehydowej, prowadzi do wzrostu stężenia aldehydu octowego w organizmie i nasilenia niekorzystnych reakcji aldehydu octowego na komórki i tkanki jamy ustnej. W populacjach azjatyckich obserwuje się zmniejszone spożycie napojów alkoholowych i niższe wskaźniki uzależnienia od alkoholu w porównaniu z innymi grupami etnicznymi [21,26,27].

Wirusy onkogenne

Obecnie znanych jest wiele wirusów odpowiedzialnych za rozwój nowotworów złośliwych u człowieka. Największe znaczenie onkogenne mają wirusy DNA. Wśród onkogennych wirusów zawierających w składzie DNA, zmiany rozrostowe w obrębie głowy i szyi najczęściej powodują: wirus brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus -HPV*) oraz wirus Epstein – Barr (*Epstein-Barr Virus –EBV*). Wirus Epstein – Barr'a (EBV) infekuje komórki nabłonkowe nosogardła i limfocyty B, prowadząc do rozwoju mononukleozy (choroby zakaźnej). EBV powoduje też rozwój nowotworów złośliwych układu chłonnego - chłoniaków oraz raków nosogardła [2]. W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na związek między powstaniem raków jamy ustnej, nosa i gardła, a zakażeniem wirusem HPV, szczególnie u ludzi młodych, głównie w krajach Zachodniej Europy, Ameryki Północnej, Afryki i niektórych krajów Azji. Zakażenie HPV jest związane ze zwyczajami

seksualnymi tych społeczeństw. HPV najczęściej jest przenoszony drogą płciową, a ryzyko rozwoju raka wzrasta u ludzi, którzy wcześnie rozpoczęli pożycie seksualne i mieli dużą liczbę partnerów. Obecnie jest znanych około 70 typów HPV. Najbardziej groźne są infekcje typem 16 i 18 HPV, wykrywanym w 85% przypadków raka macicy i w 30,9% raków jamy ustnej i gardła (w USA infekcje HPV sięgają nawet 64-72% chorych) oraz w 16,6% raka krtani (np.: HPV typu 1, 2, 4, 7 są odpowiedzialne za rozwój kłykcin kończystych okolicy moczowo-płciowej) [2,21,28]. Mechanizm działania HPV polega na hamowaniu czynności produktów genów supresorowych – białek *Rb* i p53 hamujących cykl komórkowy, co prowadzi do powstania zmian brodawczakowatych błon śluzowych i raka błon śluzowych [2,21,29]. Obecnie nie są znane leki skutecznie zwalczające infekcje wywołane wirusem HPV, tak jak niektóre antybiotyki skuteczne w zakażeniach bakteryjnych. W przypadku pojawienia się zmian patologicznych z potwierdzoną infekcją HPV stosowane jest chirurgiczne usuwanie brodawczaków i raków, a następnie wieloletnia obserwacja chorych w trybie ambulatoryjnym z powodu podwyższonego ryzyka nawrotu brodawczaków i raków. W zapobieganiu wystąpienia raka wywołanego przez HPV w macicy i w innych lokalizacjach duże nadzieje wiąże się z wprowadzeniem szczepień przeciwko HPV u młodych kobiet. Profilaktyka w przypadku infekcji HPV polega na wczesnej edukacji seksualnej w szkołach i ograniczeniu kontaktów seksualnych [2,28,30]. Przeprowadzone badania wskazują, że w przypadku pacjentów, którzy praktykowali seks oralny z jednym do pięciu partnerów ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej wzrasta 2-krotnie, natomiast gdy liczba partnerów była wyższa niż 6 wzrasta 5-krotnie [31-33].

Zakażenia grzybicze

Innym czynnikiem infekcyjnym prowadzącym do rozwoju raka jamy ustnej są infekcje grzybicze, najczęściej wywoływane przez *Candida albicans*. Pacjenci leczeni w dzieciństwie z powodu przewlekłych zakażeń pleśniawkowatych jamy ustnej cechują się podwyższonym ryzykiem zachorowania na nowotwory jamy ustnej. Spowodowane jest to zdolnością niektórych gatunków grzybów *Candida spp*. do przemiany azotanów i azotynów w nitrozoaminy i inne związki, wykorzystywane do produkcji kancerogennego aldehydu octowego [34,35].

Kandydoza często występuje u osób z obniżoną odpornością będącą wynikiem np.: niedoborów żywieniowych (niedobór żelaza, witamin: A, B_1, B_2, C, kwasu foliowego), immunosupresją po przeszczepie narządów i w trakcie chemioterapii, a także w wyniku cukrzycy. Zakażenie grzybicze objawia się przewlekle utrzymującym się białym nalotem na błonie śluzowej jamy ustnej, dającym się usunąć przez pocieranie. Po usunięciu nalotu pozostaje zaczerwieniona, łatwo brocząca krwią powierzchnia. Kandydoza jamy ustnej najczęściej występuje u osób po 50 roku

życia. Miejscowymi czynnikami predysponującymi do rozwoju grzybicy jest niskie pH występujące w miejscach zmniejszonego przepływu krwi, obniżony przepływ śliny, wysokie stężenie glukozy w ślinie, powtarzające się mikrourazy błony śluzowej jamy ustnej (twardy pokarm lub niewłaściwe uzupełnienia protetyczne w przypadku braków zębowych), palenie papierosów, zanik lub rozrost i dysplazja błony śluzowej [34,35].

Choroby przyzębia

Przewlekły stan zapalny przyzębia zwany potocznie parodontozą jest m.in. spowodowany obecnością beztlenowych bakterii Gram-ujemnych np.: *Porphyromonas gingivalis*, a także wirusów. Choroba przyzębia prowadzi do niszczenia kieszonek dziąsłowych, dziąseł, włókien ozębnej i kości wyrostka zębodołowego szczęki i/lub części zębodołowej żuchwy. Uszkodzenia spowodowane chorobą przyzębia prowadzą do powstawania recesji objawiających się obnażeniem szyjek i korzeni zębów, a także patologicznej ruchomości zębów. Drobnoustroje obecne w kieszonkach dziąsłowych i płytce nazębnej uwalniają toksyny i produkty metabolizmu, aktywujące układ odpornościowy gospodarza i powodujące ciągłe uwalnianie mediatorów stanu zapalnego (m. in. interleukiny, białka C-reaktywnego - CRP, czynnika martwicy nowotworu – TNF, enzymów - metaloproteinaz) do śliny i do krwi. Badania wykazały, że 1 milimetrowa utrata wysokości kości wyrostka zębodołowego szczęki i/lub części zębodołowej żuchwy zwiększa 5-krotnie ryzyko wystąpienia raka języka [36-38].

Profilaktyka wtórna (II fazy) - zapobieganie konsekwencjom choroby nowotworowej poprzez jej wczesne wykrycie i leczenie

Stany przednowotworowe są to procesy chorobowe nienowotworowe w organizmie ludzkim mogące doprowadzić do wystąpienia guzów złośliwych częściej niż w przypadku innych chorób. Przykładem stanu przednowotworowego może być cukrzyca, która nie jest chorobą nowotworową i u większości chorych nie będzie przyczyną rozwoju nowotworu złośliwego, ale źle leczona, przy jednocześnie złej higienie jamy ustnej może sprzyjać powstawaniu przewlekłych stanów zapalnych w obszarze jamy ustnej i gardła, które mogą prowadzić do rozwoju nowotworów złośliwych [21]. Niedobory żelaza, witamin z grupy B i hormonów u kobiet w okresie pokwitania mogą spowodować zapalenie kącików ust, wygładzenie i pieczenie języka, trudności w połykaniu suchych pokarmów, czyli podstawowe objawy zespołu Plummera-Vinsona. Suplementacja żelaza, witamin i hormonów przyczynia się do szybkiego ustępowania choroby, jednak długo utrzymujące się stany niedoborowe, które nie są chorobą nowotworową, mogą powodować przewlekłe

zmiany zapalne błony śluzowej jamy ustnej, na podłożu których może rozwinąć się rak. [1,39].

Zmiany przednowotworowe w obrębie skóry i błony śluzowej jamy ustnej, w odróżnieniu od stanów przednowotworowych, są już zaburzeniami morfologicznymi z cechami dysplazji w obrazie mikroskopowym, które w różnym okresie mogą ulec transformacji do nowotworu złośliwego. Ryzyko przemiany złośliwej na podłożu dysplazji jest znacznie wyższe, niż w przypadku zdrowej błony śluzowej. Dlatego też bardzo ważna jest wiedza każdego człowieka na temat najczęściej występujących zmian przednowotworowych w obrębie jamy ustnej, umożliwiająca zapobieganie ich powstaniu oraz wczesne rozpoznanie i leczenie tych zmian co pozwala na ich wyleczenie [1,38,39].

Do zmian przednowotworowych jamy ustnej zaliczamy [38]:

- zmiany o wysokim prawdopodobieństwie (40-50%) zezłośliwienia: choroba Bowena, erytroplazja Queyrata;
- właściwe choroby przednowotworowe o średnim prawdopodobieństwie (10-20%) zezłośliwienia: leukoplakia, przewlekłe owrzodzenia, choroby warg;
- zmiany predysponujące do rozwoju nowotworów o niskim prawdopodobieństwie (1-5%) zezłośliwienia: nowotwory łagodne, melanoplakia, kiła trzeciorzędowa, gruźlica toczniowa, brodawczakowatość kwitnąca jamy ustnej, zmiany bliznowate i zanikowe, liszaj płaski.

Bardzo ważną rolę w zapobieganiu powstawania nowotworów jamy ustnej odgrywa wczesne wykrywanie, rozpoznawanie oraz leczenie stanów i zmian przednowotworowych [39].

Choroba Bowena - w obrazie klinicznym przypomina leukoplakię niehomogenną (niejednorodną), częściej jest spotykana w obrębie skóry i błon śluzowych narządów płciowych. W jamie ustnej występuje bardzo rzadko, lokalizuje się na dziąśle górnym lub dolnym, w okolicach kącików ust, na wargach i języku. Choroba Bowena ma postać licznych czerwonych lub rzadziej białych plam. Zmiany błony śluzowej ulegają powolnemu rozrostowi, pojawiają się brodawkowate nawarstwienia na powierzchni plam. Choroba Bowena występuje z jednakową częstością u kobiet i mężczyzn. Niekiedy jest określana jako przedinwazyjna postać raka, chociaż przemiana w inwazyjną postać tego nowotworu może trwać latami. Czynnikami etiologicznymi powstawania choroby Bowena są nadmierne nasłonecznienie, zatrucie związkami arsenu, infekcja HPV, głównie typem 16. W leczeniu wykorzystuje się chirurgiczne usuwanie zmian, krioterapię, laseroterapię, terapię fotodynamiczną, miejscowe stosowanie kremu z 5-fluorouracylem lub z 5% imiquimodem [38,39].

Erytroplazja Queyrata (erytroplakia - z greckiego *erythrós* - czerwony, *plakia* - plama) jest definiowana jako jedwabista czerwona płytka lub plama, której klinicznie ani patologicznie nie można przypisać innej jednostce chorobowej. Według

niektórych autorów jest odmianą choroby Bowena. Na erytroplakię chorują głównie mężczyźni w wieku 60-80 lat. Przyczyną powstawania zmian jest palenie tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu, często stwierdza się infekcję wywołaną przez wirusa HPV. W erytroplakii zmiany mają charakter wyraźnie odgraniczonych płaskich plam lub guzków barwy sinawo-czerwonej o błyszczącej powierzchni i niewielkim nacieku podstawy. Lokalizują się w obrębie błony śluzowej policzków, warg, języka, najczęściej w dnie przedsionka, w ustnej części gardła, w dnie jamy ustnej. Zmiany powstają na skutek zaniku błony śluzowej, co odsłania leżącą pod nią dobrze unaczynioną warstwę podśluzową. Można wyróżnić trzy postacie kliniczne erytroplazji: homogenną (zmiana jest jednolicie czerwona), erytroleukoplakię (zmiany o typie erytroplazji występują na przemian z leukoplakią) i erytroplazję centkowaną (w obrębie zmian o typie erytroplazji występują białe plamki lub grudki). Niektórzy autorzy dwie ostatnie formy: erytroleukoplakię i erytroplazję centkowaną zaliczają do postaci przedinwazyjnej raka (*carcinoma in situ*), który nieleczony może ulec transformacji w inwazyjną postać raka kolczystokomórkowego. Leczenie erytroplakii polega na chirurgicznym usunięciu zmian, krioterapii lub laseroterapii, terapii fotodynamicznej, stosowaniu kremu z 5-fluorouracylem lub z 5% imiquimodem [1,38,39].

Leukoplakia (z greckiego *leukos* - biały, *plakia* – plama), rogowacenie białe, „plama palacza" jest odczynowym rogowaceniem nabłonka błony śluzowej jamy ustnej. Leukoplakia określana jest według definicji WHO z 1978 roku jako *biała plama lub tarczka, która nie daje się usunąć przez pocieranie* (w odróżnieniu od zmian grzybiczych - pleśniawek), *która nie odpowiada na podstawie badania klinicznego ani histopatologicznego innemu rozpoznaniu i nie jest także spowodowana działaniem innego czynnika fizycznego lub chemicznego z wyjątkiem tytoniu*. Jedna z ostatnio zaproponowanych definicji opisuje leukoplakię jako *białą tarczkę z niepewnym ryzykiem przemiany nowotworowej przy wykluczeniu innych znanych chorób lub zaburzeń, które nie niosą ze sobą zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów*. Występuje u około 0,2-0,5% populacji ludzi dorosłych, najczęściej u mężczyzn (75-95%) po 40 roku życia [40]. Etiopatogeneza leukoplakii nie została całkowicie wyjaśniona, chociaż wiąże się głównie z czynnikami chemicznymi i termicznymi związanymi z paleniem papierosów, spożywaniem alkoholu, gorących, pikantnych potraw, drażnieniem mechanicznym błony śluzowej jamy ustnej przez ostre brzegi zębów, korzeni i wadliwych protez oraz przez prądy elektrogalwaniczne, wynikające z obecności w jamie ustnej różnych metali. Powstawaniu leukoplakii mogą sprzyjać schorzenia ogólnoustrojowe spowodowane niedoborami witamin (głównie A i B), niedokrwistością, kiłą oraz zaburzeniami hormonalnymi. Lokalizuje się na błonie śluzowej policzków, warg, dziąseł, dna jamy ustnej i języka. Umiejscowienie leukoplakii w dnie jamy ustnej i bocznych powierzchniach języka wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia dysplazji

lub raka. Przebieg leukoplakii jest przewlekły, początkowo bezobjawowy, później może występować uczucie suchości, ściągania lub pieczenia w jamie ustnej, czasem mogą wystąpić bóle samoistne. Może ona przybierać różne kształty i rozmiary, od małych i ograniczonych plam albo smug barwy białej lub szarej do rozlanych zmian bez wyraźnej granicy. Powierzchnia zmian w leukoplakii może być gładka, płaska (postać homogenna) lub pobrużdżona, szorstka, guzkowata, wyniosła (postać niehomogenna). Ryzyko wystąpienia transformacji złośliwej leukoplakii zależy od typu zmiany, lokalizacji, wieku i płci pacjenta. Wynosi 3-14% i zwiększa się do 30-40% w przypadku stwierdzenia ognisk dysplazji, które częściej stwierdzane są w postaci niehomogennej. Najczęściej (93%) ulega zezłośliwieniu leukoplakia niehomogenna języka oraz dna jamy ustnej. Objawami transformacji nowotworowej w lekoplakii są: obwódka zapalna, nacieczenie podstawy, brodawkowato-guzkowy przerost powierzchni i rozpad zmiany [1,38-40].

Profilaktyka leukoplakii polega na eliminacji czynników drażniących np: palenia papierosów, picia alkoholu, unikanie pikantnych pokarmów, usunięcie zniszczonych próchnicowo zębów, źle dopasowanych protez, metali o różnym potencjale elektrochemicznym obecnych w jamie ustnej. W leczeniu farmakologicznym podaje się witaminy: A, B, E, PP. W leczeniu chirurgicznym stosuje się usuwanie zmian metodą klasyczną skalpelem lub po uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego pobranego wycinka ze zmiany, wykonuje się: elektrokoagulację najlepiej w atmosferze argonu, krioterapię (wymrażanie zmian ciekłym azotem) lub laseroterapię [1,38-40].

Liszaj płaski (*liszaj Wilsona, lichen planus*) jest przewlekłą chorobą o podłożu autoimmunologicznym lokalizującą się w obrębie błony śluzowej jamy ustnej i skóry. Jest wysoce prawdopodobne, że liszaj Wilsona jest chorobą z autoimmunoagresji, zaobserwowano bowiem niszczenie przez limfocyty T blaszki podstawnej chorego nabłonka. Może współistnieć z innymi chorobami związanymi z zaburzeniami układu immunologicznego np. wrzodziejącym zapaleniem jelit, miastenią, toczniem rumienowatym, może być także uwarunkowany czynnikami psychoneurogennymi, metabolicznymi, wirusowymi i genetycznymi. Częstość występowania liszaja płaskiego w jamie ustnej wynosi 0,38-2,5%. Skłonność do rozwoju choroby wykazują osoby nerwowe i wrażliwe kobiety powyżej 40 roku życia. Klinicznie występuje w postaci małych grudek o zabarwieniu mlecznobiałym układających się w smugi o zarysie drzewkowatym. W zależności od charakterystyki morfologicznej wyróżnia się postaci: siateczkowatą, grudkowatą, plamkowatą, nadżerkową, zanikową, pęcherzową. Niekiedy u pacjenta mogą występować zmiany polimorficzne liszaja płaskiego. Mogą one lokalizować się w obrębie błony śluzowej całej jamy ustnej, najczęściej w obrębie policzków, języka, dziąseł. Ryzyko transformacji złośliwej liszaja Wilsona w jamie ustnej wynosi około 1% przypadków, dotyczy głównie pacjentów z postacią nadżerkową. Leczenie tej jednostki chorobowej nadal

jest dużym problemem i niejednokrotnie wymaga współpracy wielospecjalistycznej. Polega ono na usunięciu czynników przyczynowych, prowadzeniu higienicznego trybu życia, przestrzeganiu higieny jamy ustnej, wdrożeniu łagodnej diety (pozbawionej składników pikantnych, kwaśnych, słonych, gorących, bardzo twardych), leczeniu stanów zapalnych oraz witaminoterapii. W zaawansowanych postaciach stosuje się leczenie kortykosteroidami, biostymulację, postępowanie chirurgiczne. Dodatkowo w przypadku pacjentów, u których występuje postać nadżerkowa (klasyfikowana przez WHO jako zmiana przedrakowa) należy przeprowadzać badania kontrolne nie rzadziej niż co 3 miesiące [38,39].

Przewlekłe stany zapalne związane z bliznowaceniem i przewlekłe odleżyny są zmianami, które w przypadku utrzymujących się długotrwale czynników drażniących (dym tytoniowy, alkohol, zakażenia wirusem HPV, grzybami lub źle dopasowana proteza) mogą stać się podłożem do rozwoju raka. Podstawowym sposobem postępowania w przewlekłych stanach zapalnych związanych z bliznowaceniem i przewlekłych odleżynach jest eliminacja czynników drażniących oraz leczenie chirurgiczne zmian [1].

Przewlekłe zapalenie warg (gruczołowe lub słoneczne) charakteryzuje się długotrwale utrzymującymi się, nawracającymi stanami zapalnymi, głównie w obrębie czerwieni wargowej. Prowadzi ono do zaburzeń rogowacenia, złuszczania i powstawania wykwitów wtórnych w postaci nadżerek, pęknięć, owrzodzeń, zbliznowaceń, co niesie ze sobą ryzyko metaplazji nowotworowej. Możliwość transformacji nowotworowej takich zmian wynosi od 18 do 35% w przypadku zapalenia gruczołowego warg i 6-10% w zapaleniu słonecznym. Wzrasta ona wraz z wiekiem i z ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe. Leczenie przewlekłego zapalenia warg polega na eliminacji czynników ryzyka, stosowaniu filtrów z wysokim wskaźnikiem ochrony przed promieniowaniem ultrafioletowym, w kremie lub szmince, kremów z witaminą A lub retinoidami, chirurgicznym usuwaniu zmian, chemioterapii miejscowej lub ogólnoustrojowej [1,38,39].

Melanoplakia występuje w postaci gładkiej plamy barwikowej błony śluzowej jamy ustnej. Uważana jest za zmianę predysponującą do wystąpienia bardzo złośliwego nowotworu - czerniaka - rozwijającego się z komórek barwnikowych (melanocytów). W jamie ustnej pojawia się bardzo rzadko. Plama zwykle ma barwę brunatną lub brązowo-brunatną, jest dobrze odgraniczona od otoczenia i najczęściej występuje jednoogniskowo. W przypadku stwierdzenia opisanej zmiany w jamie ustnej należy: unikać podrażnień i skaleczeń twardymi, ostrymi pokarmami (np.: frytki, chipsy), szorowania zmiany szczoteczką do zębów, uciskania protezą zębową, itd. oraz zgłosić się do lekarza. Transformacja melanoplakii do nowotworu złośliwego – czerniaka - objawia się zmianą zabarwienia, powiększeniem rozmiarów, pojawieniem się wygórowania, owrzodzenia, a czasem krwawienia z powierzchni

zmiany. Profilaktyka i leczenie melanoplakii polega na jej usunięciu z marginesem tkanek zdrowych [1,39].

Markery nowotworowe i zmiany parametrów biochemicznych krwi i moczu

Od wielu lat trwają badania nad poszukiwaniem specyficznych substancji wytwarzanych w organizmie człowieka chorego na nowotwór złośliwy, swoistych dla danego rodzaju guza i narządu, w którym on się rozwija, a jednocześnie łatwo dostępnych do badań np. w płynach ustrojowych człowieka: krwi, ślinie, moczu itd. Są to tzw. markery nowotworowe – substancje biologiczne wytwarzane przez komórki nowotworowe lub zdrowe komórki człowieka w odpowiedzi na rozwijający się nowotwór [1,2]. Wyróżniamy następujące rodzaje markerów nowotworowych [1]:

- markery biochemiczne - obecne w płynach ustrojowych np. w surowicy krwi;
- markery cytoplazmatyczne - obecne w cytoplazmie komórek nowotworowych;
- markery powierzchniowe - obecne w błonie cytoplazmatycznej komórek nowotworowych.

Oznaczanie markerów nowotworowych ma na celu wczesne wykrycie i rozpoznanie nowotworu, określenie stopnia jego zaawansowania, monitorowanie przebiegu choroby nowotworowej, ocenę wyników leczenia oraz stwierdzenie obecności wznów i przerzutów. Markery nowotworowe mogą występować w formie antygenów, białek, enzymów, hormonów, kwasów rybonukleinowych itd. Niektóre markery nowotworowe występują w wysokich stężeniach w okresie życia płodowego, lecz u zdrowego dorosłego człowieka nie występują lub są stwierdzane w bardzo niskich stężeniach. Z obecnie znanych wielu markerów nowotworowych dość wysoką swoistością i czułością narządową odznacza się swoisty antygen sterczowy (PSA), stwierdzany w przypadku raka gruczołu krokowego. Natomiast markery nowotworowe: CA 125 występujący u kobiet chorych na raka jajnika oraz Cyfra 21 wykrywany u chorych na raka płuca mogą osiągać również podwyższone wartości w przypadku innych nowotworów, np. przewodu pokarmowego, jak również w stanach zapalnych. Nie znaleziono swoistych markerów raków jamy ustnej i gardła, chociaż przydatność w tym zakresie może wykazywać białko S-100 i antygen karcynoembrionalny (CEA). Mniej swoistymi wskaźnikami rozwoju nowotworów złośliwych w obrębie części twarzowej czaszki mogą być odchylenia stwierdzane w badaniach biochemicznych krwi i moczu. Jednakże wzrost OB, obniżenie poziomu białka, cholesterolu, żelaza może świadczyć o wzmożonym katabolizmie związanym z chorobą nowotworową. Zmiany we krwi: stężenia wapnia, fosforanów, a także zmiany aktywności enzymów fosfatazy zasadowej i kwaśnej we krwi mogą wskazywać na procesy rozrostowe toczące się w obrębie kości twarzy, jak również

na wystąpienie przerzutów nowotworowych do innych kości. W/w wskaźniki nie są jednak ani swoiste ani czułe [1,2,41].

Rozpoznawanie choroby nowotworowej

W Polsce corocznie na nowotwory złośliwe głowy i szyi zapada około 5500-6000 osób i liczba zachorowań na przestrzeni lat stale wzrasta. Z powodu nowotworów złośliwych głowy i szyi umiera ponad połowa zarejestrowanych osób, głównie na skutek późnego wykrycia zmian nowotworowych. Dlatego też bardzo ważne jest wczesne wykrycie tych zmian. Zmiany nowotworowe w jamie ustnej mogą być stwierdzane już w początkowych stadiach rozwoju nowotworu podczas badania pacjentów przez różnych specjalistów, lekarzy rodzinnych, internistów, dentystów, a nawet podczas zabiegów wykonywanych przez higienistki stomatologiczne [41]. Nowotwory złośliwe głowy i szyi można zauważyć również podczas regularnego samodzielnego badania jamy ustnej. Należy wówczas [1,2]:

- stanąć przed lustrem z dobrym oświetleniem;
- ocenić dokładnie symetrię twarzy i skórę twarzy oraz czerwień wargową;
- otworzyć usta, odchylić i ocenić wargę górną, dolną, policzek prawy i lewy;
- wysunąć język, unieść język do góry i przesunąć na boki, ocenić grzbiet języka, powierzchnie boczne i dolną, a także sprawdzić ruchomość języka oraz obejrzeć okolicę podjęzykową z obu stron;
- przy szeroko otwartych ustach - ocenić podniebienie twarde, miękkie, migdałki podniebienne i gardło.

Stwierdzenie obecności białych lub czerwonych plam, guzków, guzów, lub owrzodzeń na błonie śluzowej jamy ustnej w wyżej opisanym badaniu sugeruje konieczność udania się do lekarza rodzinnego lub lekarza dentysty, a następnie (ze skierowaniem) do specjalisty chirurga szczękowo –twarzowego celem dalszej diagnostyki i leczenia [1,41]. W Województwie Podlaskim Poradnia Chirurgii Szczękowo-Twarzowej mieści się w Zespole Poradni Specjalistycznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku przy ulicy J. Waszyngtona 15; kontakt telefoniczny 85 7468376. W celu zarejestrowania się w poradni konieczne jest posiadanie skierowania od lekarza rodzinnego lub lekarza dentysty. Na konsultację pacjent powinien zabrać dokumentację dotyczącą dotychczasowego leczenia, przyjmowane leki oraz dotychczas wykonane badania.

W przypadku zaawansowanych guzów złośliwych zwykle pacjenci sami zgłaszają się do lekarza lub lekarza dentysty z powodu niepokojących ich objawów. Często nowotworom twarzoczaszki towarzyszą powiększone węzły chłonne szyi, utrata wagi ciała, uczucie zmęczenia, osłabienia. Raki błony śluzowej jamy ustnej mogą klinicznie przybierać postać płasko szerzącego się nacieku, guza, owrzodze-

nia lub postać mieszaną. Charakterystycznymi objawami choroby nowotworowej w obrębie jamy ustnej w zależności od lokalizacji mogą być [1]:

- warga: stwardnienie, owrzodzenie, krwawienie, deformacja;
- policzek: owrzodzenie, guz, ograniczone rozwarcie szczęk (szczękościsk), ból, krwawienie podczas szczotkowania zębów lub w czasie spożywania posiłków;
- dziąsło dolne: owrzodziały naciek, ruchomość patologiczna zębów, trudności z żuciem pokarmów, krwawienie samoistne lub podczas jedzenia, szczotkowania zębów, ból, drętwienie, ruchomość patologiczna żuchwy, deformacja twarzy;
- dno jamy ustnej: dolegliwości bólowe przy jedzeniu lub samoistne, ograniczenie ruchomości języka, ograniczenie rozwierania szczęk;
- język: deformacja, ograniczenie ruchomości, unieruchomienie, zaburzenia smaku, trudności w przełykaniu pokarmów, krztuszenie się, trudności w mówieniu, bełkotliwa mowa, ból, krwawienie;
- dziąsło górne i szczęka: zaburzenia drożności przewodów nosowych, zaburzenia węchu, krwawienie z nosa, bóle, zniekształcenie twarzy np. rozdęcie policzka, przemieszczenie gałki ocznej, zaburzenia widzenia, objawy neurologiczne.

Osoby z dolegliwościami ze strony górnego odcinka dróg oddechowych i pokarmowych utrzymującymi się powyżej 2-3 tygodni lub z bezobjawowym guzem w obrębie jamy ustnej wymagają konsultacji z lekarzem pierwszego kontaktu, a następnie ze specjalistą. O rozpoznaniu nowotworu złośliwego decyduje mikroskopowe badanie histopatologiczne materiału tkankowego wykonywane przez specjalistę patomorfologa [1,41]. W obrębie głowy i szyi materiał do badania histopatologicznego uzyskuje się najczęściej wykonując następujące procedury [41]:

- **wycinek tkankowy** - pobiera się ze zmian powierzchownych, wycinając w znieczuleniu, cięciem soczewkowatym fragment tkanek na pograniczu guza i tkanek zdrowych, ranę zaopatruje się szwami. Pobrany materiał umieszcza się w szczelnie zamykanym i oznakowanym pojemniku zwykle z 10% formaliną, a następnie wraz z opisem zmiany chorobowej przesyła do specjalistycznej pracowni patomorfologicznej.
- **biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC)** - materiał pobiera się ze zmian głębiej leżących, pokrytych niezmienionymi patologicznie powłokami. BAC polega na wkłuciu igły iniekcyjnej w głąb guza i zaaspirowaniu do strzykawki fragmentów tkanek. Badanie to może być wykonane pod kontrolą USG (badanie ultrasonograficzne) lub RTG (badanie rentgenowskie), co wymaga posiadania specjalistycznego sprzętu. BAC dostarcza niewielkiej ilości materiału, który powinien oceniać doświadczony patomorfolog w wyspecjalizowanej pracowni histopatologicznej.

- **punkcja wiertarkowa** - materiał pobiera się z głębszych warstw tkankowych położonych zwykle w kości, zatokach szczękowych. Metoda ta wymaga zastosowania wiertarki i specjalnych, rurowatych, pustych w środku wierteł – dryli. Dalsze postępowanie jak w przypadku BAC.

Rozpoznanie choroby nowotworowej ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego chorego, wyniku badania histopatologicznego oraz diagnostyki obrazowej. Badanie ultrasonograficzne i rezonans magnetyczny (MR) pozwalają na ocenę lokalizacji, rozmiarów guza, naciekania okolicznych struktur, stanu węzłów chłonnych, obecności przerzutów regionalnych i odległych, głównie w obrębie tkanek miękkich, bez ryzyka narażenia na promieniowanie jonizujące. Badania radiologiczne: zdjęcia konwencjonalne kości twarzy i czaszki, pantomogram (zdjęcie radiologiczne zewnątrzustne wykonywane za pomocą specjalnego aparatu) umożliwiają przede wszystkim ocenę struktur kostnych zwykle w jednej płaszczyźnie. Przeglądowe zdjęcia radiologiczne klatki piersiowej pozwalają na wykrycie przerzutów do płuc i węzłów chłonnych we wnękach płucnych. Dokładniejszym (trójwymiarowym) sposobem obrazowania struktur głowy i szyi jest tomografia komputerowa (CT). Uwidacznia ona nie tylko zmiany struktury kości, ale również zmiany w obrębie tkanek miękkich, umożliwia ocenę węzłów chłonnych i przerzutów. Popularność zyskuje spiralna tomografia komputerowa (CBCT), wykorzystywana do oceny zmian tkanek twardych w obrębie części twarzowej czaszki. Zaletą stosowania CBCT jest wysoka rozdzielczość obrazu przy stosunkowo niskiej dawce promieniowania w porównaniu z konwencjonalną tomografią komputerową [1,41]. Angiografia (badanie naczyń danego obszaru ciała, w tym nowotworu przy użyciu kontrastu, przez cewnik wprowadzony do badanego łożyska naczyniowego) umożliwia ocenę rozległości nowotworu i ocenę jego naciekania na tkanki sąsiednie pod kątem unaczynienia guza. Połączenie angiografii z embolizacją, czyli zamykaniem naczyń krwionośnych, jest sposobem leczenia guzów zbudowanych z patologicznych naczyń - naczyniaków. Pozwala również na zahamowanie groźnego dla życia krwawienia z naczyniaków jak i zaawansowanych nowotworów złośliwych [1]. Dobrym sposobem obrazowania odległych przerzutów, jak również pierwotnych ognisk nowotworowych o nieznanej lokalizacji jest badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), ponieważ umożliwia ono ocenę nie tylko zmian w strukturze tkanek, ale także czynność tkanek, co pozwala na wcześniejsze wykrycie zmian patologicznych w porównaniu do CT czy MR [1,41].

Profilaktyka III fazy - zahamowanie postępu choroby oraz ograniczenie powikłań

Podstawową zasadą leczenia chirurgicznego nowotworu jest doszczętne wycięcie guza z marginesem zdrowej tkanki wraz z regionalnym układem chłon-

nym szyi przy możliwie jak najmniejszym okaleczeniu chorego. Ten sposób leczenia pozwala na całkowitą eliminację nowotworu, szczególnie w przypadkach o niewielkim stopniu zaawansowania klinicznego. Doszczętne wycięcie guza z marginesem zdrowej tkanki wraz z regionalnym układem chłonnym szyi jest jednak metodą inwazyjną i okaleczającą chorego. O ile same zasady chirurgicznego usuwania nowotworów złośliwych w ciągu ostatnich dekad nie uległy istotnym zmianom, o tyle nastąpił znaczący postęp w leczeniu ubytków poresekcyjnych. Stosowane własne (autogenne) wolne przeszczepy skóry, błony śluzowej, płaty z sąsiedztwa i okolicznych regionów, są coraz częściej zastępowane płatami odległymi na zespoleniach mikronaczyniowych. Niestety wykonywanie płatów odległych wiąże się z dodatkowym zabiegiem i okaleczeniem miejsca pobrania tkanek. Pozyskiwanie przeszczepów tkankowych od innych osób związane jest natomiast z licznymi problemami m. in. natury medycznej (konieczność stosowania immunosupresji, dostępność przeszczepów) i etycznej. Przyszłością jest inżynieria tkankowa i medycyna regeneracyjna [1,39,41].

Radykalne operacyjne usunięcie nowotworu złośliwego nawet we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego, nie daje pewności wyleczenia nowotworu, szczególnie w przypadku guzów występujących rodzinnie lub na podłożu infekcji wirusowej np. HPV. Przebieg choroby jest nieprzewidywalny również ze względu na możliwość wieloogniskowego występowania tego samego guza lub jednoczasowego występowania guzów o różnej budowie histologicznej, tzw. mnogie pierwotne nowotwory. Ponadto znane są przypadki ujawnienia się przerzutów nawet wiele lat po leczeniu onkologicznym. Dlatego też bardzo ważna jest kontrola chorych po operacjach onkologicznych w celu wczesnego wykrycia wznów i przerzutów. Częstość nawrotów raka jamy ustnej i gardła wynosi obecnie około 10-26% przypadków. Około 2/3 wszystkich nawrotowych guzów jamy ustnej i gardła występuje w okresie pierwszych 2-3 lat po leczeniu. Nawrót nowotworu lub wystąpienie przerzutów nowotworowych w przeciągu 18 miesięcy po operacji pogarsza szanse na 5 letnie przeżycie pacjenta o około 20,5-27,6% [42]. Ponadto u pacjentów leczonych z powodu raka jamy ustnej w około 17-30% przypadków mogą rozwinąć się drugie pierwotne raki w tej lokalizacji. Wzrasta również umieralność z powodu nowotworów wargi, jamy ustnej i gardła. Są one przyczyną około 3% zgonów u mężczyzn i 1% u kobiet [7,21]. Dlatego też bardzo ważna jest kontrola chorych po operacji w celu wczesnego wykrycia wznów i przerzutów. W pierwszym roku po zabiegu badania kontrolne przeprowadza się raz w miesiącu, w drugim co 2 miesiące, w trzecim co 3 miesiące, w kolejnych co 6 miesięcy. Oprócz badania lekarskiego kontrola onkologiczna obejmuje wykonanie raz w roku badania rentgenowskiego klatki piersiowej, CT okolicy operowanej, USG układu chłonnego szyi i brzucha. Po 5 latach od leczenia nowotworów wargi, jamy ustnej i gardła chorego uznaje się za wyleczonego, zaś pojawienie się nowotworu po tym okresie jest uważane za nowe

zachorowanie. U chorych zakażonych wirusami onkogennymi lub osób z rodzinnym występowaniem choroby nowotworowej kontrolne badania onkologiczne należy przeprowadzać co 3-4 miesiące [1].

W przypadku nowotworów zaawansowanych lub stwierdzenia obecności przerzutów regionalnych do okolicznych węzłów chłonnych lub odległych do poszczególnych narządów (płuca, wątroba, kości), stosowane jest leczenie skojarzone, najczęściej: chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia, immunoterapia. Zastosowanie skojarzonych sposobów leczenia umożliwia wydłużenie okresu przeżycia, ale niesie ze sobą ryzyko wystąpienia skutków ubocznych prowadzonych terapii przeciwnowotworowych, również w obrębie jamy ustnej. Do najczęściej występujących i najbardziej uciążliwych dla pacjenta skutków ubocznych leczenia onkologicznego, decydującego o jakości jego życia, zaliczane są: uogólniony stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszone wydzielanie śliny, zakażenia oportunistyczne (grzybica, opryszczka), popromienna próchnica zębów, zapalenie przyzębia, popromienne martwicze zapalenie kości. Wystąpienie tych komplikacji wiąże się często z dodatkową hospitalizacją, czasem połączoną z operacją oraz przedłużającą się rehabilitacją po zakończonym leczeniu [1,43].

Ze skutków ubocznych terapii przeciwnowotworowych najwięcej problemów przysparza zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, które dotyczy głównie pacjentów otrzymujących chemioterapię (20-80% przypadków) i około 50% chorych poddanych radioterapii w obrębie głowy i/lub szyi. Skutki uboczne leczenia onkologicznego występują w postaci rumienia, rumienia z powierzchownymi nadżerkami, rumienia ze zlewnymi nadżerkami lub rozległymi owrzodzeniami. Zmiany te mogą powodować obnażenie tkanek miękkich, kości i struktur głębszych oraz stanowić otwartą drogę do uogólnionej infekcji osłabionego nowotworem organizmu [43].

Najlepszym sposobem postępowania ze skutkami ubocznymi, które są konsekwencjami chemio- i/lub radioterapii jest właściwe przygotowanie jamy ustnej pacjenta przed specjalistycznym leczeniem onkologicznym oraz uświadomienie go odnośnie rygorystycznego utrzymania dobrej higieny jamy ustnej.

Przygotowanie jamy ustnej pacjenta przed specjalistycznym leczeniem onkologicznym polega na [43]:

- eliminacji wszystkich zębopochodnych źródeł zakażenia: usunięciu pozostawionych korzeni zębów, zębów: ze zmianami okołowierzchołkowymi, leczonych endodontycznie, z głęboką próchnicą, z zaawansowaną chorobą przyzębia, niecałkowicie wyrżniętych zębów ósmych, głównie dolnych z ryzykiem wystąpienia zapalenia kieszonki dziąsłowej;
- profesjonalnym usunięciu złogów nazębnych, wyleczeniu stanu zapalnego dziąseł;
- usunięciu wszelkich źródeł możliwych urazów błony śluzowej: odbudowaniu zniszczonych próchnicą koron zębów, wygładzeniu ostrych brzegów zębów

i uzupełnień protetycznych lub wykonaniu nowych protez ruchomych, zdjęciu stałych aparatów ortodontycznych.

Prawidłowo przeprowadzona codzienna higiena jamy ustnej skutecznie redukuje nasilenie i czas trwania zmian zapalnych błony śluzowej jamy ustnej, zmniejsza też ryzyko ich nadkażenia drobnoustrojami, także oportunistycznymi. Zalecane jest używanie miękkiej lub bardzo miękkiej szczoteczki do zębów. Zęby powinny być myte po każdym posiłku. Do płukania jamy ustnej najlepiej stosować sól fizjologiczną, która nie działa drażniąco na błonę śluzową, poprawia jej ukrwienie, odżywienie i nawilżenie zmniejszając uczucie suchości w jamie ustnej. Nie powinny być stosowane drażniące błonę śluzową płukanki z alkoholem, wodą utlenioną i preparaty chlorheksydyny. Wysuszona czerwień wargowa powinna być pokrywana odżywczym kremem, ale bez zawartości wazeliny, która wprawdzie natłuszcza, ale ma właściwości odwadniające. Pacjenci powinni zaprzestać używania ruchomych uzupełnień protetycznych przez okres terapii onkologicznej. Gdy nie jest to możliwe, konieczne jest zdejmowanie ruchomych uzupełnień protetycznych na noc. Protezy należy myć codziennie szczoteczką do protez i moczyć przez noc w roztworach preparatów do dezynfekcji protez [43].

Trudności w leczeniu nowotworów wynikają nie tylko z nieprzewidywalności choroby spowodowanej ryzykiem wystąpienia wznów i przerzutów, bardzo agresywnych metod leczenia niosących ze sobą wysokie ryzyko wystąpienia okaleczenia i innych powikłań, ale także z późnego zgłaszania się pacjentów często w zaawansowanym stadium choroby. Problemy w terapii chorób nowotworowych spowodowane są zarówno brakiem świadomości o podstępnie rozwijającej się chorobie, jak również przekonaniem o jej nieuleczalności i lękiem przed bólem związanym z chorobową nowotworową [1,44-46]. Opisane zachowania mogą ograniczyć znacząco zakres wiedzy o nowotworach i prowadzić do powstania zamkniętego koła nieprawidłowych postaw [46,47]. Nadmierna obawa u niektórych osób przed stwierdzeniem rozwoju nowotworu może przyczyniać się do lekceważenia badań profilaktycznych, zwłoki w rozpoczęciu leczenia, a nawet do odmowy leczenia. Badania prowadzone w zakresie uświadomienia i zachowań zdrowotnych kobiet dotyczące profilaktyki raka szyjki macicy i gruczołu piersiowego dowiodły, że wyższemu poziomowi wiedzy o profilaktyce pierwotnej tych nowotworów towarzyszyło większe przekonanie o skuteczności współczesnych metod ich terapii - świadomość, że rak może być wyleczalny [46,48-51].

Strategia zwalczania chorób nowotworowych powinna obejmować zarówno właściwe leczenie i wczesną profilaktykę, jak również szeroką promocję zdrowia, czyli krzewienie zdrowia [52,53]. Obiegową definicję promocji zdrowia zawiera Karta Ottawska WHO podkreślająca i przenosząca odpowiedzialność za zdrowie nie tylko na instytucje ochrony zdrowia, lecz również na inne dziedziny aktywności społecznej, które wywierają wpływ na zdrowy styl życia i szeroko pojmowane dobre

samopoczucie wszystkich członków społeczeństwa. Narodowy Program Zdrowia przyjęty w Polsce w roku 1993 stwierdzał, że każdy obywatel jest współodpowiedzialny za stan swojego zdrowia [53].

PIŚMIENNICTWO

[1] Lewandowski L. Onkologia szczękowo-twarzowa - wybrane zagadnienia dla lekarzy i studentów. Wydawnictwa Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 2004.

[2] Kordek R, Jassem J, Krzakowski M, Jeziorski A. Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2013.

[3] Willis RA. Spread of Tumors In the Human Body. Butterworth & CO, London 1952.

[4] Kaczmarzyk T, Stypułkowska J, Tomaszewska R, Czopek J. Nowotwory zębopochodne i guzy nowotworopodobne kości szczękowych. Wydawnictwo Kwintesencja, Warszawa 2009.

[5] Orzyłowska-Śliwińska O. Pilnuj genów. Wiedza i życie:, 2016; 1 (973): 42-47.

[6] Jemal A, Bray F, Center MM, Frelay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians:, 2011; 61: 69-90.

[7] Braakhuis BJ, Tabor MP, Leemans CR, Van der Waal I, Snow GB, Brakenhoff RH. Second primary tumors and field cancerization in oral and and oropharyngeal cancer: molecular techniques provides new insights and definitions. Head & Neck:, 2002; 24(2): 198-206.

[8] Zatoński W. Europejski Kodeks Walki z Rakiem. Medycyna Praktyczna: COI, Warszawa 2010.

[9] Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Olmstead R, Irwin RM, Cole SW. Inflammatory responses to psychological stress in fatigued breast cancer survivors: relationship to glucocorticoids. Brain, Behavior, and Immunity:, 2007; 21: 251–258.

[10] Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. Journal of Neuroimmune Pharmacology:, 2006; 1: 421–427.

[11] Sephton S, Spiegel D. Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? Brain, Behavior, and Immunity, 2003; 17: 321–328.

[12] Stickgold R. Sen to zdrowie. Świat Nauki:, 2015; 11, 291: 42-47.

[13] Byers T, Nestle M, McTiernan A, Doyle C, Currie-Williams A, Gansler T, Thun M. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer with Healthy Food Choices and Physical Activity. CA: A Cancer Journal for Clinicians:, 2002; 52: 92-119.

[14] Suzuki T, Wakai K, Matsuo K, Hirose K, Ito H, Kuriki K, Sato S, Ueda R, Hasegawa Y, Tajima K. Effect of dietary antioxidants and risk of oral, pharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma according to smoking and drinking habits. Cancer Science:, 2006; 97(8): 760-767.

[15] Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. Oral Oncology:, 2009; 45(6): 461-467.

[16] Lax AJ, Thomas W. How bacteria could cause cancer: one step at a time. Trends in Microbiology:, 2002; 10(6): 293-299.

[17] Guha N, Boffetta P, Wunsch Filho V, Eluf Neto J, Shangina O, Zaridze D, Curado MP, Koifman S, Matos E, Menezes A, Szeszenia-Dąbrowska N, Fernandez L, Mates D, Daudt AW, Lissowska J, Dikshit R, Brennan P. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. American Journal of Epidemiology:, 2007; 166(10): 1159-1173.

[18] Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. Oral Diseases:, 2009; 15(6): 388-399.

[19] Grzybowska E. Analiza adduktów aromatycznych DNA u mieszkańców Górnego Śląska. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej:, 1997; 51, 2: 185-203.

[20] Szyfter K, Baer-Dubowska W, Brauze D. Analiza adduktów DNA w epidemiologii molekularnej nowotworów człowieka. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej:, 1993; 47, 4: 231-248.

[21] Śledź J Nowotwory jamy ustnej – dane epidemiologiczne i czynniki ryzyka. Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:, 2015; 2: 6-12.

[22] Rudziński R, Banach J. Kierunki toksycznego oddziaływania nikotyny i jej metabolitów na tkanki przyzębia. Dental and Medicine Problems:, 2007; 44(2): 251-254.

[23] McCullough MJ, Farah CS. The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes. Australian Dental Journal:, 2008; 53(4): 302-305.

[24] Homann N. Alcohol and upper gastrointestinal tract cancer: the role of local acetaldehyde production. Addiction Biology:, 2001; 6(4): 309-323.

[25] Kurkivuori J, Salaspuro V, Kaihovaara P, Kari K, Rautemaa R, Gronroos R, Meurman JH, Salaspuro M. Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. Oral Oncology:, 2007; 43(2): 181-186.

[26] Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S, Chayama K. Genetic polymorphisms and head and neck cancer risk (Review). International Journal of Oncology:, 2008; 32(5): 945-973.

[27] Eng MY, Luczak SE, Wall TL. ALDH2, ADH1B, and ADH1C genotypes in Asians: a literature review. Alcohol Research & Health:, 2007; 30(1): 22-27.

[28] Jung AC, Briolat J, Millon R, de Reynies A, Ricman D, Thomas E, Abecassis J, Clavel C, Wasylyk B. Biological and clinical relevance of transcriptionally active human papillomavirus (HPV) infection in oropharynx squamous cell carcinoma. International Journal of Cancer:, 2010; 126(8): 1882-1894.

[29] Machado J, Reis PP, Zhang T, Simpson C, Xu W, Perez-Ordonez B, Goldstein DP, Brown DH, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish J., Kamel-Reid S. Low prevalence of human papillomavirus in oral cavity carcinomas. Head Neck Oncology:, 2010; 2, 6.

[30] Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. Clinical Cancer Research:, 2009; 15(22): 6758-6762.

[31] D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. Journal of Infectious Diseases:, 2009; 199: 1263–1269.

[32] Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. Head Neck:, 2007; 29: 779–792.

[33] Van Monsjou HS, Wreesmann VB, van den Brekel MWM, Balm AJM. Head and neck squamous cell carcinoma in young patients. Oral Oncology:, 2013; 49 (12): 1097–1102.

[34] Gall F, Colella G, Di Onofrio V, Rossiello ., Angelillo IF, Liguori G. Candida spp. in oral cancer and oral precancerous lesions. New Microbiology:, 2013; 36(3): 283-288.

[35] Sitheeque MA, Samaranayake LP. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). Critical Reviews in Oral Biology &Medicine:, 2003; 14(4): 253-267.

[36] Gondivkar SM, Gondivkar RS, Gadbail AR, Chole R, Mankar M, Yuwanati M. Chronic periodontitis and the risk of head and neck squamous cell carcinoma: facts and figures. Experimantal Oncology:, 2013; 35(3): 163-167.

[37] Tezal M, Sullivan MA, Hyland A, Marshall JR, Stoler D, Reid ME, Loree TR, Rigual NR, Merzianu M, Hauck L, Lillis C, Wactawski-Wende J, Scannapieco FA. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention:, 2009; 18(9): 2406-2412.

[38] Górska R. Diagnostyka i leczenie chorób błony śluzowej jamy ustnej. Med Tour Press International, Otwock 2011.

[39] Włodarkiewicz A. Dermatochirurgia. Cornetis, Wrocław 2009.

[40] Petkowicz M, Skiba M, Tomaszewski T, Wysokińska−Miszczuk J. Leukoplakia błony śluzowej jamy ustnej w aspekcie klinicznym i epidemiologicznym – analiza przypadków. Dental Medical Problems:, 2004; 41, 4: 635–641.

[41] Kryst L. Chirurgia szczękowo-twarzowa. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007; 417-647.

[42] Mücke T, Wagenpfeil S, Kesting MR, Holzle F, Wolff KD. Reccurrence affects survival after local relapse of oral cancer. Oral Oncology:, 2009; 45: 687.

[43] Petkowicz B, Jastrzębska I, Jamrogiewicz R. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jako powikłanie w chemioterapii nowotworów. Dental Medical Problems 2012; 49, 1, 69–77.

[44] Chojnacka-Szawłowska G. Wiedza o symptomach nowotworowych pacjentów poddawanych diagnostyce onkologicznej a stopień klinicznego zaawansowania choroby. Psychoonkologia:, 1998; 2: 27-36.

[45] Love N. Przyczyny opóźnienia w szukaniu pomocy lekarskiej przez pacjentów z objawami nowotworu złośliwego. Co ty możesz w tej sprawie uczynić? Medycyna po Dyplomie:, 1992; 1, 1: 92-97.

[46] Raczkowska-Siostrzonek A, Pogorzelska-Stronczak B. Profilaktyka nowotworów złośliwych ze szczególnym uwzględnieniem raka jamy ustnej. Czasopismo Stomatologiczne:, 2005; LVIII, 9: 652-657.

[47] Przewoźniak K. Bariery postępu w onkologii - rakofobia. Magazyn Medyczny:, 1992; 3, 6, 7: 18-19.

[48] Jokiel M, Bielska-Lasota M, Kraszewska E. Zmiany uświadomienia i zachowań zdrowotnych kobiet dotyczące profilaktyki raka szyjki macicy w latach 1976, 1986, 1990 i 1998. Przegląd Epidemiologiczny:, 2001; 55: 323-330.

[49] Kamińska I. Czynniki wpływające na poprawę profilaktyki raka szyjki macicy ze szczególnym uwzględnieniem edukacji społeczeństwa. Radomskie Roczniki Lekarskie:, 1999; 4: 43-51.

[50] Raba G, Kasprzyk-Fudali D, Kostera-Wydra M, Marszał J. Świadomość ginekologiczna mieszkanek województwa przemyskiego. Ginekologia Praktyczna:, 1998; 6, 6: 35-37.

[51] Synowiec-Piłat M. Stan wiedzy i zachowania zdrowotne 40-50 letnich mieszkanek Wrocławia odnośnie raka piersi. Ginekologia Praktyczna:, 2001; 9, 6: 37-44.

[52] Hellwig D. Skuteczność wybranych środków edukacji zdrowotnej. Medycyna Ogólna:, 1995; 4: 323-330.

[53] Karski J. Promocja zdrowia w okresie przemian systemowych służby zdrowia w Polsce. Zdrowie Publiczne:, 1994; CV, 6: 194-200.

ZABURZENIA PSYCHICZNE U PACJENTÓW Z NOWOTWORAMI

Natalia Wygnał[1], Mikołaj Kwiatkowski[1], Katarzyna Simonienko[1], Karolina Wilczyńska[1], Anna Rogowska[1], Beata Galińska-Skok[1], Agata Szulc[2], Sławomir Dariusz Szajda[3], Beata Konarzewska[1], Napoleon Waszkiewicz[1]

[1] Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Plac Brodowicza 1, 16-070 Choroszcz

[2] Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza, ul. Partyzantów2/4, 05-802 Pruszków

[3] Zakład Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok

Autor do korespondencji:
Natalia Wygnał, lek. med.
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
Klinika Psychiatrii,
16-070 Choroszcz, Plac Brodowicza 1,
Tel. 857191091 w.320, Fax 857193977,
e-mail: nataliawygnal@gmail.com

Spis skrótów:

AA	Anonimowi Alkoholicy
AN	Anonimowi Narkomani
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BDA	Benzodiazepiny
CBT	Terapia poznawczo-behawioralna
CRF	Zmęczenie związane z chorobą nowotworową
DTI	Obrazowania tensora dyfuzji
FDA	The Food and Drug Administration
HADS	Szpitalna Skala Lęku i Depresji
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PTSD	Zespół stresu pourazowego
SNRI	Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
SSRIs	Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
TNF-α	Czynnik martwicy guza alfa
TLPD	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Wprowadzenie

Diagnoza choroby nowotworowej, zwłaszcza w zaawansowanym stadium, jest bardzo silnym stresorem zarówno dla samego pacjenta jak i dla jego bliskich. Nie dość, że przychodzi pacjentowi stawić czoła fizycznemu cierpieniu, musi również zmierzyć się z aspektem emocjonalnym zarówno samej diagnozy jak i często niepomyślnego rokowania. Nie wszystkim udaje się sprostać tym wyzwaniom. Choć badania wykazują, że 65% [1] pacjentów onkologicznych deklaruje odczuwanie jakichkolwiek pozytywnych uczuć, jednak 3% ma częste myśli samobójcze, co jest niewątpliwie markerem tzw. „załamania nerwowego"[2]. U pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą psychiczną, w kontekście zaawansowanej choroby nowotworowej, następuje pogorszenie stanu psychicznego. Tymczasem u osób bez wywiadu psychiatrycznego w procesie leczenia onkologicznego obserwuje się pojawienie objawów lęku i depresji. Pacjenci onkologiczni muszą zmierzyć się z ewentualnością śmierci. Nikogo więc nie dziwi mnogość zaburzeń emocjonalnych i psychicznych oraz znaczny spadek jakości życia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową (Tabela 1).

Tabela 1. Częstość zaburzeń psychicznych w chorobach onkologicznych.

	Zaawansowana choroba	**Terminalna choroba**
Zaburzenia adaptacyjne	14-34,7%	10,6-16,3%
Zaburzenia lękowe		
• Lęk uogólniony	3,2-5,3%	5,8%
• Lęk paniczny	4,2%	5,5%
• Zespół stresu pourazowego	2,4%	0%
• Lęk niespecyficzny	-	4,7%
• Jakiekolwiek	6-8,2%	13,9%
Zaburzenia depresyjne		
• Depresja umiarkowana/ciężka	5-26%	6,7-17,8%
• Depresja lekka	7,2-25,6%	2,1%
• Dystymia	-	4,5%
• Jakiekolwiek	14,1-31%	20,7%

Niestety, często problem ten jest bagatelizowany. Mniej niż połowa pacjentów leczonych paliatywnie z objawami ciężkiej depresji, ma wdrożone leczenie antydepresyjne, mimo iż wykazano, że depresja zwiększa u pacjenta chęć przyspieszenia śmierci znacznie bardziej, niż ból fizyczny. Diagnozując zaburzenia psychiczne u pacjentów onkologicznych najczęściej należy różnicować zaburzenia adaptacyjne z umiarkowaną/ciężką depresją.

ZABURZENIA ADAPTACYJNE

Zaburzenia adaptacyjne to stany napięcia, niepokoju, przygnębienia i zaburzeń emocjonalnych, które powstają w okresie adaptacji do dużych zmian życiowych lub do stresującego wydarzenia życiowego i zazwyczaj utrudniają społeczne przystosowanie oraz efektywne działanie. Objawy mogą być różnorodne i obejmują: nastrój depresyjny, lęk, zamartwianie się (różną konfigurację tych objawów), poczucie niezdolności do radzenia sobie i planowania przyszłości lub dalsze pozostawanie w obecnej sytuacji oraz pewne ograniczenie zdolności do wykonywania codziennych czynności. Mogą pojawiać się również zaburzenia zachowania, szczególnie u nastolatków. Dominującą cechą może być krótka lub przedłużająca się reakcja depresyjna, a także zaburzenia innych emocji lub zachowania [3].

Wskazówki diagnostyczne

Należy ocenić występowanie powyższych objawów, ich częstość oraz nasilenie w kontekście zarówno zachowania w domu, jak i w pracy, czy wśród znajomych. Warto zwrócić uwagę, że ból oraz obawa o pogorszenie rokowania mają istotny wpływ na różne aspekty życia, tj. pracę, finanse, rodzicielstwo, sytuację rodzinną i partnerską, zaburzenia seksualne oraz obawę o utratę niezależności, co pogarsza znacznie samopoczucie psychiczne pacjenta.

Nie ma w użyciu testów, które jednoznacznie określałaby występowanie zaburzeń adaptacyjnych, jednak pomocna może być skala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Gdy pacjent uzyskuje 10-18 punktów, wynik sugeruje diagnozę zaburzeń adaptacyjnych, w przypadku przekroczenia 19 punktów, wskazuje na depresję umiarkowaną/ciężką [4].

Leczenie

Lecząc zaburzenia adaptacyjne należy głównie skupić się na wspieraniu pacjenta oraz na redukcji konkretnych dolegliwości. Najważniejsze wydaje się, by edukować pacjenta, kontrolować objawy somatyczne oraz podtrzymywać chęć efektywnej komunikacji. Pacjent powinien mieć możliwość rozmowy na temat swoich bliskich, wszelkich wątpliwości, przyszłości, również w kontekście pomocy i opieki jaką może otrzymać oraz odchodzenia. Ogromne znaczenie mają grupy wsparcia oraz indywidualne sesje psychoterapeutyczne, głównie w nurcie terapii poznawczo-behawioralnej (CBT). CBT skupia się na obecnie występujących problemach, kluczowych relacjach, umiejętności właściwego wyrażania emocji oraz analizie niewłaściwie uwarunkowanych zachowań. Elementy CBT oraz terapii wspierającej redukują poziom lęku i zmniejszają poczucie beznadziejności. Dodatkowo w celu redukcji lęku oraz bezsenności posłużyć mogą benzodiazepiny, jednak mają

silny potencjał uzależniający, dlatego warto rozważyć terapię bezpieczniejszym i nieuzależniającym trazodonem. Badania dowodzą, iż u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, będących pod opieką wielospecjalistycznego zespołu, obserwuje się znaczną redukcję zaburzeń psychicznych, a co za tym idzie efektywniejsze leczenie oraz lepszą prognozę [4,5].

DEPRESJA

W epizodzie depresyjnym pacjent zgłasza obniżenie nastroju i aktywności, brak energii, zmęczenie, nawet po małym wysiłku, zmniejszenie odczuwania przyjemności, obniżenie zakresu zainteresowań i koncentracji, zaburzenia rytmu dobowego i apetytu. Zwykle również samoocena i pewność siebie pacjenta są zmniejszone, a nawet w łagodnych stanach depresyjnych pojawiają się idee winy i małej wartości. Obniżenie nastroju nie ulega większym zmianom w kolejnych dniach, jest niezależne od bieżących wydarzeń, mogą mu towarzyszyć tzw. objawy somatyczne, dodatkowo objawy depresyjne nasilają się w godzinach porannych. W zależności od liczby i nasilenia objawów epizod depresyjny można określić jako łagodny, umiarkowany lub ciężki. W epizodzie ciężkim często pojawiają się myśli i próby samobójcze, zazwyczaj występuje również szereg objawów somatycznych [3,6].

Najwyższy wskaźnik depresji obserwowano u pacjentów z nowotworem trzustki, części ustnej gardła i piersi. Największym, pojedynczym czynnikiem ryzyka wystąpienia depresji w przebiegu choroby nowotworowej jest wywiad potwierdzający epizod tej choroby w przeszłości [7]. Inne czynniki ryzyka to młody wiek, niski status socjoekonomiczny oraz ból. Ponadto nadczynność/niedoczynność tarczycy, anemia, guzy lub przerzuty do mózgu, glikokortykosteroidy, tamoxifen, interferon, leczenie antyandrogenowe, niektóre chemioterpeutyki, tj. winkrystyna, winblastyna, prokarbazyna, l-asparginaza, mogą zwiększać predyspozycje pacjenta do rozwinięcia depresji [8]. Badania wykazują, że umiarkowana/ciężka depresja może być czynnikiem związanym ze skróceniem przeżycia zwłaszcza u pacjentów z nowotworem trzustki, nowotworami hematologicznymi po przeszczepie szpiku oraz nisko zróżnicowanymi glejakami [9,10], natomiast dane dotyczące raka płuc są niejednoznaczne [11,12]. Pacjenci depresyjni niechętnie współpracują w terapii, ich pobyt w szpitalu przedłuża się, a jakość życia znacznie się obniża. Depresja jest jedną z głównych przyczyn pragnienia przyspieszenia śmierci, co obrazuje fakt, że 59% pacjentów chorych terminalnie proszących o eutanazję cierpiała z powodu depresji [13].

Wskazówki diagnostyczne

Należałoby zacząć od zapytania pacjenta, czy odczuwa objawy depresyjne. Następnie, czy potwierdza występowanie głównych objawy depresyjnych oraz

wywiad zgłębić o ewentualne wcześniejsze epizody u pacjenta, bądź najbliższej rodziny (jako czynniki znacznie predysponujące). Warto również samemu obserwować pacjenta, m.in. w kierunku zmniejszonego napędu psychomotorycznego, unikania kontaktu wzrokowego, płaczliwości. Duże znaczenie ma informacja od osób bliskich na temat zachowania i nastroju pacjenta w domu, w pracy. Uwagę należy zwrócić na nadmierną drażliwość, wycofanie społeczne, obniżenie progu bólowego, zgłaszanie bólu całego ciała, uczucie beznadziejności i braku pomocy, ale również poczucie bycia ciężarem i utrapieniem dla bliskich. W związku z powyższym często pojawiają się myśli, również werbalizowane, na temat samobójstwa. Ważne jest by pod tym kątem lekarz przeanalizował ryzyko uzależnienia bądź użycia leków w celu suicydalnym, zwłaszcza jeśli w przeszłości występowały u pacjenta epizody manii bądź hipomanii.

Trudnym zadaniem w ocenie stanu psychicznego jest zróżnicowanie depresji od tzw. „przedwczesnej żałoby". Większość objawów jest zbliżona, jednak różniącym jest pogląd na śmierć oraz przyszłość. Pacjenci w „przedwczesnej żałobie" prezentują bierne pragnienie śmierci, ale są w stanie patrzeć w przyszłość. Pacjenci depresyjni z kolei mają myśli samobójcze, często z tendencją do realizacji, a wizja przyszłości zdaje się w ogóle nie istnieć. U pacjentów w „przedwczesnej żałobie" stosuje się terapię wspierająco - ekspresyjną.

Leczenie

Randomizowane badania wykazały, iż stosowanie leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z placebo u pacjentów depresyjnych z chorobą nowotworową przynosi znacznie większy skutek terapeutyczny [14,15]. W związku z tym, wskazanym wydaje się być wdrożenie leczenia nawet w przypadku wątpliwości, co do pełnej trafności diagnozy. Ważne, by również pamiętać o nieocenionej roli w leczeniu depresji w chorobie nowotworowej jaką odgrywa psychoterapia oraz edukacja zarówno pacjenta, jak i jego bliskich.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs) są bezpieczne i dobrze tolerowane u pacjentów z chorobą nowotworową. Szczególnie rekomendowane są w przypadku depresji z drażliwością czy lękiem [16,17]. W celu uniknięcia wstępnych objawów niepożądanych, leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki i utrzymać ją przez 4-7dni, następnie zwiększać do normalnej dawki. Należy poinstruować pacjenta, że leki z tej grupy zaczynają działać po ok. 2 tygodniach, a dopiero po 4-6 uzyskuje się efekt odpowiedni do stosowanej dawki. Jeżeli standardowa dawka, po miesiącu stosowania, nie daje oczekiwanego efektu należy ją zwiększyć. W przypadku niezadowalającego efektu, lub jego braku, należy zmienić preparat leczniczy (Tabela 2).

Tabela 2. Farmakoterapia u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.

Lek	Początkowa dawka (mg)	Normalna dawka (mg)	Wysoka dawka (mg)	dawkowanie			Zalety	Skutki uboczne	Ostrzeżenia
				R	P	W			
Przeciwdepresyjne									
SSRI:								Dotyczy wszystkich SSRI i SNRI: mdłości, brak apetytu, bezsenność lub nadmierna senność, bóle głowy, drżenia, zaburzenia seksualne, ryzyko aktywacji lęku	Dotyczy wszystkich SSRI i SNRI: hyponatremia, zespół serotoninowy, ryzyko krwawień, ryzyko napadów drgawkowych w epilepsji
Escitalopram	5	10	30	+ lub +			Niewiele skutów ubocznych		
Citalopram	10	20	40-60			+	Umiarkowanie sedujący		
Sertralina	25-50	100	200	+			Neutralny		
SNRI: Wenlafaksyna	75	150-225	300	1-2x dobę			Redukcja uderzeń gorąca	Tachykardia, suchość w ustach, nietrzymanie/ zatrzymanie moczu	Rzadko nadciśnienie
INNE: Mirtazapina	7,5	15-30	45			+	Poprawia sen, apetyt, zmniejsza mdłości i lęk		Zdarza się reakcja silnej sedacji
Stymulanty: Metylofenidat	2,5-5	10	20	+	+		Szybki efekt, „złoty standard”	Lęk, drżenia, bezsenność, suchość w ustach, kołatania serca, arytmia, drażliwość, zawroty głowy	Kardiologiczna demonstracja wczesnych chorób serca, zaburzenia funkcji poznawczych

Przeciwlękowe i sedatywne									
BDA: Lorazepam	0,5	1	2	2-3x dobę			Szeroko stosowany, przeciwwymiotny	Dotyczy wszystkich BDA: sedacja, dezorientacja, uzależnienie, odhamowanie, zaburzenia chodu	
Alprazolam	0,25	0,5	1	2-3x dobę			Najmniej sedatywna BDA, stosowana głównie z tego powodu		Krótki czas półtrwania
INNE: Trazodon	25	50-100	200			+	Nie uzależnia	Sedacja	Rzadko priaprizm
Przeciwpsychotyczne (na mdłości, delirium, lęk)									
Olanzapina	2,5-5	5-10	15			+	Dobrze tolerowana, stymuluje apetyt	Sedacja przy stosowaniu dużych dawek	Dotyczy wszystkich leków przeciwpsychotycznych: Epizod mózgowo-naczyniowy w psychozach na podłożu otępiennym, zespół metaboliczny, złośliwy zespół poneuroleptyczny, wydłużenie QTc
Kwetiapina	25	25-50	200			+	sedacja	Silna sedacja	
Haloperidol	0,5	0,5-1	2	2xdziennie			Nieznaczna sedacja	Ataksja, dystonia	

Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) zalecane są u pacjentów depresyjnych z towarzyszącym bólem neuropatycznym, gdyż mają właściwości przeciwbólowe, zbliżone do leków trójcyklicznych (Tabela 2) Należy pamiętać, że zarówno leki z grupy SSRI jak i SNRI wydłużają czas krzepnięcia, co jest szczególnie ważne u pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienie mózgowego, czy z przewodu pokarmowego. Nie jest to częsty skutek uboczny, a co za tym idzie, nie powinien ograniczyć stosowania leków z wyżej wymienionych grup u wszystkich pacjentów, a jedynie u tych z grup ryzyka [18].

Psychostymulanty (Tabela 2), np. metylofenidat, mają szerokie zastosowanie w opiece paliatywnej. Poprawiają nastój i napęd, funkcje poznawcze oraz apetyt. Działają szybko – w ciągu 24-48h, dając podobny do opioidów efekt sedacji oraz wykazując wspomagające działanie przeciwbólowe. Stosowane są głównie w przypadku krótkiej prognozy przeżycia pacjenta, zwykle w skojarzeniu z lekami z grupy SSRI. I choć stosowanie stymulantów niesie za sobą ryzyko powikłań kardiologicznych w uzasadnionych przypadkach nie należy odstępować od ich stosowania [19].

Inne antydepresanty

Mirtazapina (Tabela 2) stosowana jest w depresji, ale jest też wykorzystywana przy braku apetytu, mdłościach, bólu, lęku i bezsenności [20].

Bupropion zmniejsza męczliwość u pacjentów nowotworowych, może zmniejszyć ilość receptorów dla czynnika martwicy guza alfa (TNF-α), ale jest lekiem drugiego wyboru w zaawansowanej chorobie ze względu na ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych [21].

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) są skuteczne w leczeniu depresji, jednak z racji na mnogość i częstość występowania skutków ubocznych, są również lekami drugiego wyboru.

Psychoterapia

Każda forma psychoterapii u pacjentów onkologicznych jest efektywna, choć najlepsze skutki zdaje się odnosić w nurcie poznawczo – behawioralnym. Ważne jest, by nie odstępować od psychoterapii u pacjentów terminalnych, można wówczas zmienić jej formę, np. na wideokonferencję. Dodatkowo badania dowodzą, że pozytywne skutki dają ćwiczenia fizyczne, nawet u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową oraz szkolenie personelu pielęgniarskiego w diagnostyce i leczeniu depresji [22].

ZABURZENIA LĘKOWE

Głównym objawem tych zaburzeń jest lęk, który nie ogranicza się do żadnej określonej sytuacji. Występować mogą również objawy depresyjne i natręctwa, a nawet niektóre elementy lęku fobicznego, są one jednak wyraźnie wtórne lub mniej nasilone. Zaburzenia lękowe stanowią ogromną grupę w skład której wchodzą zaburzenia lękowe uogólnione, zaburzenia lękowe z napadami lęku panicznego, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, fobia społeczna i fobie specyficzne oraz zespół stresu pourazowego (post-traumatic stress disorder – PTSD) [3].

Zaburzenia lękowe obserwuje się u 25-48% [23,24] pacjentów onkologicznych, przy czym wartość ta spada do 2-14%, gdy choroba nowotworowa jest zaawansowana. Niepełnoobjawowy PTSD odnotowano aż u 20-80% [25]. Zaburzenia lękowe mogą być również wynikiem uzależnienia od różnych substancji, skutkiem ubocznym leków, delirium, nieleczonych zaburzeń somatycznych, zwłaszcza bólu. W przypadku zaburzeń lękowych wywołanych przez leki, należy zwrócić uwagę na stosowanie leków przeciwpsychotycznych (np. fenotiazyn, butyrofenonów) używanych w leczeniu delirium, czy leków przeciwwymiotnych (prochlorperazyna, metoklopramid), jak również na zbyt szybkie odstawienie opioidów, kortykosteroidów, leków przeciwpadaczkowych, benzodiazepin, czy nikotyny [26].

Zaburzenia stresowe pourazowe są reakcją na sytuację stresową o silnie zagrażającym charakterze. W przypadku pacjentów onkologicznych wspomnianym stresorem może być sama diagnoza choroby nowotworowej lub leczenie, zwłaszcza jeśli jest ono silnie wyniszczające. Objawy mogą wystąpić bezpośrednio po zaistniałej sytuacji lub ujawnić się z opóźnieniem od kilku tygodni nawet do kilku miesięcy. W typowym przebiegu pacjent wielokrotnie przeżywa urazową sytuację w uporczywych wspomnieniach, koszmarach sennych, unika działań i sytuacji, które mogłyby przypomnieć przebyty uraz. Zazwyczaj obserwuje się stan pobudzenia wegetatywnego z nadmierną czujnością i wzmożoną reaktywnością na bodźce oraz zaburzeniami snu. Z powyższymi objawami często związane są lęk i depresja, nierzadko również myśli samobójcze [3,25].

Zaburzenia lękowe uogólnione charakteryzuje uporczywy lęk niezwiązany z żadnymi określonymi sytuacjami zewnętrznymi. Pacjenci zwykle skarżą się na stałe uczucie zdenerwowania, drżenie, napięcie mięśniowe, pocenie się, zawroty głowy, przyspieszone bicie serca i uczucie ucisku w nadbrzuszu, często również wypowiadają obawy, że oni sami lub ktoś z ich bliskich wkrótce zachoruje lub będzie miał wypadek [3].

Istotną cechą zaburzeń lękowych z napadami lęku są nawracające napady ostrego lęku (stany paniki), które nie są ograniczone do szczególnej sytuacji czy okoliczności, w związku z czym są niemożliwe do przewidzenia. Podobnie jak w innych zaburzeniach lękowych, podstawowe objawy obejmują nagłe wystąpienie

kołatania serca, dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucia duszności, zawrotów głowy, a także poczucie obcości własnej osoby lub otoczenia. Często występuje wtórny strach przed śmiercią, utratą kontroli, czy chorobą psychiczną. Nie należy stawiać rozpoznania lęku panicznego jako rozpoznania podstawowego, jeżeli u pacjenta w okresie pojawienia się napadów paniki stwierdzono zaburzenie depresyjne; w takim wypadku napady lękowe są prawdopodobnie wtórne w stosunku do depresji [6,8].

Wskazówki diagnostyczne

Pacjenci w silnym niepokoju sytuacyjnym mogą być podejrzliwi co do zaleceń lekarskich, w związku z czym często powtarzają pytania, nie są w stanie wychwycić przekazywanych im informacji, często są przewrażliwieni na punkcie skutków ubocznych terapii lub zupełnie odwrotnie sparaliżowani strachem nie zadają żadnych pytań, zachowują stoicki spokój i nie ujawniają żadnych emocji. Z kolei pacjenci, u których niepokój jest wynikiem uzależnienia, objawów odstawiennych, bądź skutków ubocznych leków zgłaszają pobudzenie psychoruchowe, agitację, często również biegunkę, tachykardię, nadciśnienie, nadmierną potliwość, hiperrefleksję. Pacjenci z PTSD zwykle prezentują wysoki poziom lęku, wyraźną bezsenność, częste napady paniki, współistniejącą depresję, przesadny strach co do zaleceń lekarskich oraz unikanie procedur medycznych, bądź leków, które źle się pacjentom kojarzą. Mają również skłonność do uzależnień od różnych substancji lub leków w wyniku własnych manipulacji leczeniem i prób walki z nieprzyjemnymi objawami [24]. Czynnikami ryzyka dla PTSD są ekspozycja na traumatyczne wydarzenia w przeszłości, złe doświadczenia z personelem medycznym, niski status socjoekonomiczny.

Leczenie

Onkolog może pomóc pacjentowi lękowemu przez poznanie jego obaw w sposób nieoceniający oraz zalecając leki z grupy SSRI, czy benzodiazepin (Tabela 2). Próby uspokajania pacjenta zwykle odnoszą odwrotny skutek. Dużo efektywniejsze jest wysłuchanie pacjenta, przyznanie, iż zmierzenie się z problemem choroby nowotworowej jest bardzo trudnym wyzwaniem, ale zawsze może liczyć na wsparcie. Jeśli interwencja okaże się nieskuteczna należy zalecić konsultację psychiatryczną. Terapia wspierająco – ekspresyjna uważana jest za najbardziej skuteczną u pacjentów lękowych z chorobą nowotworową.

ZABURZENIA OSOBOWOŚCI I ZACHOWANIA

To ściśle zintegrowane i trwałe wzorce zachowania, przejawiające się jako sztywne reakcje na zmienne sytuacje osobiste i społeczne. Stanowią skrajne lub istotne odchylenia (od standardowych) w danej kulturze sposobu odbioru, myślenia, odczuwania, a zwłaszcza kontaktów z innymi osobami. Takie wzorce zachowania są stabilne i obejmują różnorodne sfery zachowania i funkcjonowania psychologicznego. Często, choć nie zawsze, wiążą się z różnego stopnia napięciem indywidualnym i trudnościami w funkcjonowaniu społecznym. Zaburzenia osobowości narcystyczne, histrioniczne, czy typu borderline są najczęściej utrudniającymi współpracę i leczenie [27]. Pacjenci są roszczeniowi, manipulacyjni, uwodzicielscy i nierzadko również agresywni. Częstość występowania w populacji ogólnej osobowości borderline i histrionicznej wynosi 2-3%, narcystycznej <1% [6] i jest zbliżona do częstości występowania u pacjentów onkologicznych [23]. Pacjenci z osobowością narcystyczną są wymagający, wyzyskujący i wymagają od lekarza iście królewskiego traktowania; histrioniczni – dramatyzują, uwodzą, natomiast z osobowością borderline są impulsywni, nadmiernie nerwowi, labilni emocjonalnie, w wywiadzie podają zwykle liczne myśli i próby samobójcze, a ich stosunek do innych ludzi skrajnie się zmienia od idealizowania po dewaluację. Często przekazują inne informacje różnym członkom personelu medycznego na co trzeba być szczególnie wyczulonym by nie doszło do konfliktów w zespole [22].

W pracy onkologa z pacjentem z zaburzeniami osobowości ważna jest bliska współpraca z osobą opiekującą się zdrowiem psychicznym pacjenta. Psychoterapeuta zapewnia wsparcie pacjentowi oraz może aktywnie pracować nad zaburzeniami osobowości. Ważna jest również komunikacja w zespole, by uniknąć konfliktów prowokowanych przez pacjenta oraz wspólna praca nad wyznaczeniem granic. Leczenie farmakologiczne u pacjentów z zaburzeniami osobowości nie ma racji bytu, jednak należy leczyć współwystępujące zaburzenia lękowe, nastroju, czy uzależnienie od różnych substancji psychoaktywnych.

NADUŻYWANIE SUBSTANCJI PSYCHOAKTYWNYCH

O nadużywaniu substancji psychoaktywnych mówi się gdy przymus użycia substancji jest tak silny, że w czasie detoksykacji pacjent nie zważa na swoje obowiązki, wartości moralne, wchodzi w konflikty z zarówno społeczne i jak prawne, aby zdobyć daną substancję. O uzależnieniu mówimy, gdy do nadużywania substancji dochodzi jeszcze fizyczna jej tolerancja oraz brak starań kontroli przyjmowania substancji mimo świadomości konsekwencji zdrowotnych. W Polsce najczęściej nadużywaną, a za razem legalną substancją psychoaktywną jest alkohol. Szacuje się, że wśród pacjentów z nowotworami głowy i szyi 36,6% spełnia kryteria uzależnienie od alkoholu, a 6,5% nadużywania tej substancji [28]. Nie należy jednak

zapominać o nadużywaniu przez pacjentów onkologicznych opioidów, benzodiazepin, czy amfetaminy, kokainy, halucynogenów, marihuany [6].

Wskazówki diagnostyczne

Ważne, aby pamiętać, że uzależnienie od substancji psychoaktywnych u pacjentów onkologicznych jest często wynikiem próby samodzielnego radzenia sobie z dokuczliwymi objawami, zarówno bólowymi, jak i lękiem, obniżeniem nastroju, czy bezsennością. W przypadku podejrzenia o nadużywanie jakiejś substancji, należy zebrać dokładny wywiad dotyczący uzależnień w przeszłości, pomocnymi mogą być skale CAGE, czy AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), dzięki którym szybko można ocenić, czy pacjent jest uzależniony, a w kwestii obecnych usprawiedliwień, co do np. zgubienia recepty, rozważyć prawdopodobieństwo wystąpienia problemu [29,30].

Leczenie

Nie należy bagatelizować uzależnienia u pacjentów onkologicznych ze względu na brak kontroli nad interakcjami przyjmowanych substancji z lekami, pogorszenie zdrowia psychicznego, utrudnioną współpracę z pacjentem. U pacjentów z wywiadem uzależnienia mogą być wymagane skuteczne, wyższe dawki leków przeciwbólowych, głównie z powodu wytworzonej wyższej tolerancji na opioidy oraz niższej na ból. Według rekomendacji klinicznych należy ocenić nasilenie bólu, zużycie środków przeciwbólowych oraz na nowo dostosować dawki, zawrzeć umowę terapeutyczną z pacjentem, a jeśli to konieczne, kontrolować również mocz czy krew pod kątem obecności substancji psychoaktywnych. Potrzebne jest także wskazanie pacjentowi grup wsparcia, np. Anonimowych Alkoholików (AA), czy Anonimowych Narkomanów (AN) [31].

ZABURZENIA POZNAWCZE ZWIĄZANE Z LECZENIEM PRZECIWNOWOTWOROWYM

U dużej grupy pacjentów onkologicznych otrzymujących chemioterapię lub leczenie hormonalne obserwuje się zespół zaburzeń poznawczych, które znacznie upośledzają ich codzienne funkcjonowanie. Pogorszeniu ulegają funkcje wykonawcze, zdolność do realizowania złożonych czynności, pamięć krótkoterminowa, koncentracja uwagi, przetwarzanie informacji, a nawet mowa. Szacuje się, że zjawisko to może dotyczyć aż 75% pacjentów, a u 25% z nich zaburzenia te utrzymują się w sposób długotrwały [32]. Pogorszenie funkcji poznawczych dotyka pacjentów z rozpoznaniem różnych nowotworów, zostało ono jednak najlepiej udokumentowane w grupie pacjentek z rakiem piersi i pacjentów z białaczkami (ze względu na

zwykle wysoki wskaźnik długoterminowej przeżywalności u tych grup chorych). Początkowo uważano, że za obniżenie funkcji poznawczych odpowiada wyłącznie neurotoksyczność chemioterapii, stąd określenie „chemobrain" [33]. Późniejsze badania wykazały jednak, że zmiany poznawcze u osób z nowotworami można zaobserwować jeszcze przed rozpoczęciem leczenia [1,34]. Wśród czynników mających znaczenie w tym procesie wymienia się głównie stosowaną chemioterapię ale też: rezerwę poznawczą, obecność allela apolipoproteiny ε4, ale również depresję, stres, lęk, menopauzę, leczenie hormonalne, radioterapię i leczenie chirurgiczne pacjentów z uszkodzeniami mózgu. Stopień zmian poznawczych zależy prawdopodobnie zarówno od dawki jak i rodzaju stosowanej chemioterapii. Warto zaznaczyć, że większość leków cytotoksycznych nie przekracza bariery krew-mózg, więc za ich wpływ na komórki nerwowe OUN jest odpowiedzialna prawdopodobnie odpowiedź ogólnoustrojowa organizmu na stosowane leczenie. Prawdopodobnie, podobnie jak w przypadku zmęczenia wywołanego przez chorobę nowotworową znaczenie ma również metabolizm guza i reakcja organizmu np. zapalna na toczący się proces nowotworowy [33].

Badania obrazowe wykazały istnienie zmian strukturalnych mózgu u pacjentów leczonych z powodu nowotworu. W jednym z badań z użyciem obrazowania tensora dyfuzji (ang. *diffusion tensor imaging* – DTI) stwierdzono istotne zmniejszenie integralności istoty białej mózgu w obszarach czołowych, ciemieniowych i potylicznych u pacjentek leczonych chemioterapią z powodu raka piersi w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej oraz do grupy kontrolnej kobiet z rakiem piersi, które nie otrzymywały chemioterapii. Późniejsze badania (z użyciem PET) u kobiet po przebytej chemioterapii z powodu raka piersi potwierdziły obecność zmniejszonego metabolizmu tych samych obszarów mózgu [32].

Możliwości leczenia zaburzeń poznawczych związanych z chorobą nowotworową są ograniczone. Jak do tej pory nie ma jednoznacznie skutecznych metod farmakologicznych (podejmuje się próby stosowania np. donepezilu, leków o działaniu stymulującym) możliwych do zastosowania w celu łagodzenia tego procesu. Częściową skuteczność wykazują metody niefarmakologiczne - techniki i programy rehabilitacyjne nakierowane na konkretne obszary pamięci i umiejętności, jednak problemem pozostaje ich szersza dostępność.

MAJACZENIE

Majaczenie jest najczęstszym neuropsychiatrycznym powikłaniem u pacjentów leczonych z powodu nowotworów, a jego pojawienie się jest związane z istotnym wzrostem śmiertelności. Majaczenie należy podejrzewać u pacjentów u których wystąpi nagła zmiana zachowania, zakresu uwagi, upośledzenie funkcji poznawczych, pobudzenie lub zmienny poziom świadomości. Częstość występowania tego

poważnego stanu wśród osób hospitalizowanych z przyczyn nowotworowych jest wysoka, pomiędzy 10-30 % [35]. Odsetek ten rośnie wraz z zaawansowaniem choroby onkologicznej osiągając do 85% u osób terminalnie chorych [28]. Również u osób starszych i z wcześniej rozpoznanym otępieniem ryzyko to jest podwyższone. Majaczenie ze względu na swój falujący przebieg i subiektywność objawów często powoduje trudności diagnostyczne - szczególnie postać hipoaktywna majaczenia, w przebiegu której dominuje senność, wycofanie i spowolnienie psychoruchowe. W konsekwencji wiele majaczeń u osób z chorobą nowotworową pozostaje niezdiagnozowanych. Często pomimo postawienia właściwego rozpoznania, stan ten pozostaje nieleczony lub nieadekwatnie leczony.

Wystąpienie majaczenia może być wynikiem zarówno bezpośredniego oddziaływania nowotworu na OUN (np. przerzuty do mózgu), jak i pośredniego wywołanego przez chorobę nowotworową/zastosowane leczenie przeciwnowotworowe, lub jako efekt chorób współwystępujących. Wśród najczęstszych przyczyn majaczenia wymienia się: stosowane leki, zaburzenia elektrolitowe, odwodnienie, zaburzenia metaboliczne, infekcje, niedobory pokarmowe, zaburzenia hematologiczne, niewydolność głównych narządów, powikłania naczyniowe, nowotwory czynne hormonalnie oraz zespoły paraneoplastyczne.

Istotną przyczyną majaczeń w tej grupie pacjentów są leki stosowane w terapii przeciwnowotworowej: metotreksat podawany dożylnie lub dokanałowo, 5-fluorouracyl, winkrystyna, winblastyna, bleomycyna, karmustyna (BCNU), cisplatyna, asparaginaza, prokarbazyna, karbazyna, arabinozyd cytozyny, ifosfamid, interferon, jak również stosowane leki wspomagające: opioidy, benzodiazepiny, leki przeciwwymiotne, interleukina-2, amfoterycyna, worykonazol, acyklowir, glikokortykosteroidy.

Szacuje się, że u podstawy ok. 50 % majaczeń leżą odwracalne procesy. Pierwotne postępowanie powinno mieć zatem na celu (o ile to możliwe) ustalenie podłoża majaczenia i leczenie stanów odwracalnych (np. poprzez wyrównanie zaburzeń elektrolitowych) [28]. Ze względu na bardzo długą listę potencjalnych przyczyn majaczenia chorzy majaczący wymagają kompleksowej diagnostyki, czasami również wykonania badań obrazowych mózgu lub badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Istotna jest dokładna analiza podawanych leków, szczególnie tych stosowanych pomocniczo w leczeniu nowotworów o znanym potencjale wywoływania majaczenia (opioidy, benzodiazepiny). Benzodiazepiny nie powinny być stosowane samodzielnie, ponieważ mogą nasilać zaburzenia świadomości i powodować paradoksalne pobudzenie. Niektórzy pacjenci wymagają przejściowego podawania leków przeciwpsychotycznych w celu opanowania pojawiających się objawów psychotycznych (halucynacje, urojenia) oraz w celu kontrolowania pobudzenia i zachowań gwałtownych (Tabela 3) [28,33].

Tabela 3. Leki stosowane w majaczeniu.

Nazwa substancji	Dawkowanie	Droga podania	Uwagi
Haloperidol	0,5-2 mg co 2-12 godz.	PO, IV, IM, SC	- **złoty standard** leczenia delirium – w małych dawkach tj. 1-2 mg PO co 4 godz. w razie potrzeby lub 0,25-0,5 mg co 4 godz. u osób starszych (wyjątek: majaczenie w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego - lekami pierwszego wyboru są benzodiazepiny) - objawy niepożądane przy wyższych dawkach - monitoruj EKG (podawanie IV wiąże się ze szczególnym ryzykiem wydłużenia odstępu QTc i wywołania torsades de pointes)
Chlorpromazyna	12,5-50 mg co 4-6 godz.	PO, IV, IM, SC, PR	- silne działanie sedatywne i antycholinergiczne (może nasilać splątanie) - może powodować hipotensję
Olanzapina	2,5-5 mg co 12-24 godz.	PO, IM	- powoduje sedację zależną od dawki - niższa skuteczność w typie hipoaktywnym majaczenia - może być pomocna przy nudnościach i obniżonym apetycie
Rysperydon	0,25-1 mg co 12-24 godz.	PO	- może powodować hipotensję ortostatyczną
Kwetiapina	12,5-100 mg co 12-24 godz.	PO	- może powodować hipotensję ortostatyczną - działanie sedatywne - niskie ryzyko wywoływania objawów pozapiramidowych
Zyprazydon	10-40 mg co 12-24 godz.	PO, IM	- monitoruj EKG (ostrożnie u osób medycznie obciążonych)
Arypiprazol	5-30 mg co 24 godz.	PO, IM	- może powodować akatyzję - preferowany w typie majaczenia hipoaktywnym - niskie ryzyko wywoływania zaburzeń metabolicznych

PO- doustnie, IM- domięśniowo, IV- dożylnie, SC- podskórnie, PR- doodbytniczo

Złotym standardem leczenia majaczenia pozostaje haloperidol w niskich dawkach. Leki antypsychotyczne drugiej generacji (np. olanzapina, risperidon, kwetiapina, zyprazydon, arypiprazol) stanowią alternatywę dla pacjentów nietolerujących haloperidolu. Włączając do leczenia leki przeciwpsychotyczne należy mieć na uwadze potencjalne negatywne efekty związane z takim leczeniem: objawy pozapiramidowe, nadmierną sedację, działanie antycholinergiczne, zaburzenia rytmu serca, interakcje lekowe. Szczególnie ostrożnie należy stosować leki antypsychotyczne u osób starszych i z otępieniem - powodują wzrost ryzyka zgonu w tej grupie pacjentów [28].

ZMĘCZENIE ZWIĄZANE Z CHOROBĄ NOWOTWOROWĄ

Zmęczenie związane z chorobą nowotworową (cancer-related fatigue, CRF) jest jedną z najczęstszych dolegliwości występujących w tej grupie chorych, dotykającym według różnych danych 40-100% pacjentów. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definiuje CRF jako: "przetrwałe, subiektywne, powodujące cierpienie, uczucie osłabienia lub wyczerpania fizycznego i emocjonalnego, związane z chorobą nowotworową lub jej leczeniem, które nie jest proporcjonalne do ostatnio wykonywanych aktywności oraz, które zakłóca normalne funkcjonowanie" [5]. Zmęczenie, wyczerpanie jest stanem często występującym w przebiegu różnych chorób. Odmienny charakter zmęczenia związanego z chorobą nowotworową (m.in. nieproporcjonalność w stosunku do wysiłku oraz nieustępowanie po wypoczynku lub po śnie) oraz jego powszechne występowanie i wpływ na codzienne funkcjonowanie powoduje rosnące zainteresowanie tym obszarem psychoonkologii. CRF wpływa negatywnie na wiele aspektów życia, ograniczając samodzielność pacjenta oraz jego możliwości adaptacyjne. Efektem jest obniżenie jakości życia, często długotrwałe ze względu na charakter CRF, którego przejawy obserwuje się nie tylko w trakcie aktywnego leczenia choroby nowotworowej, ale zdarza się, że również na długo po jej zakończeniu (miesiące i lata). Wielowymiarowość etiologii CRF powoduje, że niewiele wiadomo o mechanizmach wywołujących uczucie zmęczenia. Uważa się, że odpowiedzialne za nie są zarówno czynniki somatyczne jak i psychologiczne. Wymienia się tutaj zarówno przyczyny związane z biologiczną aktywnością postępującej choroby nowotworowej (metabolizm guza, immunologiczna odpowiedź organizmu), współistniejącymi chorobami jak i konsekwencje leczenia przeciwnowotworowego lub chorób współistniejących. U osób otrzymujących chemio- lub radioterapię częstość CRF wynosi odpowiednio 80 i 90%. Objawy CRF rzadko jednak mijają bezpośrednio po zakończeniu leczenia lekami cytostatycznymi lub po zakończeniu naświetlań. CRF jest typowym objawem ubocznym związanym ze stosowaną terapią choroby nowotworowej i nie musi być związane z progresją choroby, o czym warto poinformować pacjenta [36].

Leczenie CRF powinno zacząć się od identyfikacji czynników mogących powodować narastanie zmęczenia. Pacjentów skarżących się na uczucie wyczerpania zawsze powinno się ocenić pod kątem występowania objawów depresyjnych. Wzajemne nakładanie się na siebie objawów CRF, depresji, lęku, bólu, zaburzeń snu, jest powszechne u chorych leczonych z powodu nowotworów i powoduje trudności w określeniu związku przyczynowo-skutkowego. Badania laboratoryjne mogą okazać się pomocne w ustaleniu odchyleń odpowiedzialnych za CRF m.in. anemii, zaburzeń elektrolitowych i hormonalnych. Jedną z najlepiej poznanych i opisanych przyczyn CRF jest anemia, dla której zmęczenie stanowi najczęstszą manifestację kliniczną. W przypadku anemii możliwe jest ukierunkowane na przyczynę leczenie

-stosuje się w zależności od sytuacji klinicznej m.in. leki stymulujące erytropoezę, transfuzje krwi, suplementację żelaza. Takie leczenie CRF może dawać wymierne krótkotrwałe efekty, lecz długotrwałe leczenie rzadko związane jest z pojedynczym odwracalnym czynnikiem. Poza lekami na określone stany mogące leżeć u podstawy CRF (np. stosowanie lewotyroksyny w niewydolności tarczycy), mało jest przekonujących danych świadczących o skuteczności leków w terapii CRF. Jako możliwe opcje leczenia farmakologicznego wymienia się substancje z różnych grup, m.in. leki o działaniu stymulującym (metylofenidat, modafinil, armodafinil), leki przeciwdepresyjne (SSRI), glikokortykosteroidy (metyloprednizolon), jednak dane dotyczące ich skuteczności są niejednoznaczne. Najwięcej danych jak do tej pory przemawia za możliwym użyciem metylofenidatu i metyloprednizolonu, jednak ich szersze stosowanie wymaga dalszych badań. Można rozważyć ich rozsądne użycie u pacjentów u których CRF znacząco obniża jakość życia. Należy jednak zaznaczyć, że do tej pory żaden z leków nie został zaakceptowany przez FDA (Food and Drug Administration) do leczenia CRF. Stosowanie steroidów może być pomocne w krótkotrwałym leczeniu zmęczenia i braku apetytu ale nie zaleca się ich do długotrwałego podawania ze względu na brak przekonujących dowodów na ich bezpieczeństwo i skuteczność w takim leczeniu. Wśród działań niepożądanych stosowania glikokortykosteroidów wymienia się ich wpływ na sen, apetyt, nastrój, masę mięśniową, co w rezultacie może pogłębiać zmęczenie. Poza stosowaniem farmakoterapii zwraca się również uwagę na wymierne znaczenie oddziaływania niefarmakologicznego: zwiększenie aktywności fizycznej, oszczędzanie energii, wsparcie psychologiczne (w tym terapia poznawczo-behawioralna -CBT), poprawa jakości snu, psychoedukacja, metody relaksacyjne. Wielu pacjentów z CRF stara się zmniejszyć poziom zmęczenia poprzez odpoczynek, ale paradoksalnie takie postępowanie może być nieskuteczne, a nawet pogłębiać zmęczenie. Metody niefarmakologiczne powinny być integralną częścią leczenia CRF, nie tylko ze względu na łagodzenie objawów, ale również ze względu na stosunkowo dobrą tolerancje i bezpieczeństwo [37,38].

CHOROBA NOWOTWOROWA U PACJENTÓW ZE SCHIZOFRENIĄ I CHOROBĄ AFEKTYWNĄ DWUBIEGUNOWĄ.

Schizofrenia

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą w przebiegu której występują urojenia, halucynacje, dezorganizacja wypowiedzi i zachowań, spłycenie afektu i apatia. W populacji ogólnej schizofrenia występuje z częstością 0,5-1,5% [6], szacunki te są podobne dla pacjentów onkologicznych. W związku z często mniejszą świadomością zdrowotną pacjentów, brakiem badań przesiewowych, niskim statusem

socjoekonomicznym oraz ryzykiem ukrycia objawów nowotworowych pod osłoną psychicznych, np. urojeń lub zaburzeń komunikacji, pacjenci zwykle trafiają do onkologa w zaawansowanym procesie nowotworowym. Ponadto część pacjentów nie jest w stanie podejmować decyzji co do postępowania onkologicznego lub podjęcia jakiejkolwiek współpracy. Często fiaskiem kończą się próby planowania postępowania leczniczego, czy nawet uregulowania ważnych życiowych spraw. Mimo wszystko bardzo ważna jest współpraca zespołu onkolog – psychiatra, gdyż dużo łatwiej jest podjąć i kontrolować chorobę onkologiczną u pacjentów w okresie remisji schizofrenii [33].

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe są przewlekłym zaburzeniem nastroju charakteryzującym się nawracającym występowaniem epizodów manii bądź hipomanii oddzielanymi, bądź nie, epizodami depresji. Szacuje się, że w populacji ogólnej choruje 0,4-1,6%, a rozpowszechnienie w populacji pacjentów onkologicznych zbliżone [6], choć kortykosteroidy, leki o działaniu stymulującym, przeciwdepresyjne oraz interferon mogą indukować, bądź nasilać epizod maniakalny [39].

Pacjent z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym powinien podczas leczenia onkologicznego ściśle podlegać kontroli psychiatrycznej w celu stabilizacji nastroju oraz kontroli odpowiedniego stosowania leków. Standardowo stosowanym leczeniem są stabilizatory nastroju takie jak lit, leki przeciwpadaczkowe i przeciwpsychotyczne. W przypadku włączania leczenia przez onkologa, podczas decyzji należy uwzględnić potencjał danego chemioterapeutyku np. do wywołania epizodu maniakalnego u pacjentów z chorobą dwubiegunową.

NOWOTWORY WŚRÓD CHORYCH PSYCHICZNIE- ZACHOROWALNOŚĆ, UMIERALNOŚĆ, CZYNNIKI RYZYKA.

Choroby nowotworowe są jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych współczesnej medycyny. Śmiertelność z powodu nowotworów wśród osób chorych psychicznie jest nawet o 30% większa niż w populacji ogólnej i stanowią one główną przyczynę zgonów wśród chorych psychicznie w krajach rozwiniętych. Ma to swój wymierny wpływ na długość życia, która w tej populacji jest o ok. 25 lat krótsza niż w populacji ogólnej [40]. Tak wysoki wskaźnik śmiertelności występuje przy zbliżonej zapadalności na nowotwory, co w reszcie społeczeństwa. Szczególnie silnie zarysowuje się dysproporcja między zapadalnością, a umieralnością w przypadku raka piersi, jelita grubego i prostaty. Wśród osób z wykrytym rakiem 5-letnia przeżywalność jest 2,5 razy mniejsza w przypadku raka piersi i 3 razy mniejsza w przypadku raka jelita grubego, jeśli wcześniej zdiagnozowano u nich schizofre-

nię, zaburzenie schizoafektywne, lub chorobą dwubiegunową [41]. Pomimo tak znaczącej umieralności z powodu nowotworów problem nie tylko chorób onkologicznych, ale szerzej, chorób przewlekłych wśród psychicznie chorych jest często pomijany, a na pewno zbyt mało uwagi poświęca się tej tematyce. Dla porównania, inna ważna przyczyna zgonów w tej grupie chorych, samobójstwa, chociaż stanowią poważny problem, są przyczyną 10-krotnie mniejszej śmiertelności niż z powodu przewlekłych chorób sercowo-naczyniowych i nowotworów [42].

Mimo braku ogólnej zwiększonej zapadalności na nowotwory wśród pacjentów leczonych psychiatrycznie, zauważono, że część chorób psychicznych jest związana z podwyższonym ryzykiem występowania chorób onkologicznych. Taką zależność zaobserwowano m.in. w grupie pacjentów płci męskiej z zaburzeniami związanymi z używaniem alkoholu i innych substancji psychoaktywnych. Również niektóre nowotwory częściej występują u osób chorych psychicznie - przykładem jest podwyższona zapadalność na raka płuc (u obu płci) oraz na nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia (u mężczyzn). Być może przyczyną większego rozpowszechnienia raka płuc u osób chorych psychicznie jest częstsze palenie papierosów w tej grupie, w porównaniu z populacją ogólną (40-7-% vs. 20-25%) [40].

Dostęp do badań i leczenia

Niezwykle istotny dla rokowania w chorobach nowotworowych jest moment postawienia diagnozy. Późne wykrycie wiąże się z gorszym rokowaniem i ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi. Większość badań sugeruje, że u psychicznie chorych pacjentów postawienie diagnozy choroby nowotworowej może być opóźnione w stosunku do populacji ogólnej. Inne badania wskazują z kolei, że zwiększenie kontaktów ze służbą zdrowia tej grupy pacjentów może wpływać korzystnie na wcześniejsze wykrycie nowotworu podczas wykonywania rutynowych badań z innych przyczyn (np. wcześniejsze wykrycie raka płuc podczas badania RTG klatki piersiowej) [41]. Problemem są też specyficzne objawy choroby psychicznej, które mogą maskować symptomy procesu nowotworowego. Dotyczy to szczególnie poważnych problemów psychicznych, często odwracających uwagę klinicystów od istniejącej choroby nowotworowej. Ta grupa pacjentów (ze względu na objawy choroby psychicznej, zaburzenia poznawcze) często ma znaczące trudności w komunikacji z osobami udzielającymi świadczeń medycznych. Ich funkcjonowanie w systemie opieki zdrowotnej jest utrudnione, a planowanie ścieżki diagnostycznej i późniejszego ewentualnego leczenia oraz przestrzeganie zaleceń może być dużym wyzwaniem zarówno dla personelu medycznego jak i samych pacjentów lub ich opiekunów. Problemem we właściwym leczeniu osób chorych psychicznie jest również stygmatyzacja i związana z nią dyskryminacja tej grupy pacjentów mająca wpływ na podejmowane procedury medyczne lub ich zaniecha-

nie. Dotychczasowe badania wskazują, że osoby z chorobami psychicznymi (łącznie z depresją) mają mniejsze szanse na bycie objętym screeningiem nowotworowym [41,42]. Mniejszy dostęp do badań przesiewowych może wiązać się z późniejszym postawieniem diagnozy ze wszystkimi tego konsekwencjami. Co więcej, pacjenci chorzy psychicznie mają niższe prawdopodobieństwo uzyskania zarówno leczenia operacyjnego jak i są zwykle poddawani mniejszej ilość cykli chemioterapii (nie zaobserwowano takiej zależności w stosunku do radioterapii).

Palenie tytoniu

Palenie tytoniu jest uważane za najważniejszy ogólnoświatowy pojedynczy czynnik ryzyka rozwoju raka. Wśród osób z rozpoznaną poważną chorobą psychiczną wpływa na rozwój nowotworów tytoniozależnych, chorób układu oddechowego, sercowo-naczyniowego oraz na zaostrzenie innych chorób przewlekłych. Prawie połowa dorosłych w tej grupie pali papierosy i łącznie odpowiada za 30,9% całkowitej konsumpcji tytoniu w postaci papierosów wśród osób dorosłych [17]. W tej grupie chorych najwyższy odsetek osób palących zaobserwowano wśród mężczyzn przed 45 rokiem życia, żyjących poniżej progu ubóstwa i gorzej wykształconych. W odniesieniu do specyficznych chorób psychicznych najwyższy odsetek osób palących papierosy (nawet do 90%) występuje u pacjentów z rozpoznana schizofrenią, co stanowi bardzo znaczącą różnicę w porównaniu do populacji ogólnej (20-25%) [6,43]. Uważa się, że za tak wysoki wskaźnik konsumpcji tytoniu może odpowiadać chęć poprawienia funkcji poznawczych i próba samodzielnego radzenia sobie z symptomami choroby psychicznej [40].

Otyłość

Nadwaga jest związana ze zwiększoną umieralnością z powodu wielu nowotworów. Występowanie otyłości i nadwagi zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych przełyku, jelita grubego, endometrium, piersi i nerek. Wśród osób chorych psychicznie częściej obserwuje się osoby otyłe, z zespołem metabolicznym. Składa się na to szereg czynników m.in: mała aktywność ruchowa, złe nawyki żywieniowe, symptomatologia specyficznych chorób psychicznych (np. objawy negatywne w schizofrenii) ale również działanie niepożądane leków neuroleptycznych [40].

Dieta osób chorych psychicznie często jest związana z nadmiernym spożyciem węglowodanów (np. w postaci słodzonych napojów), tłuszczów nasyconych, a mniejszą ilością spożywanego błonnika, owoców i warzyw. Występują tu też epizody objadania się napadowego (ang. binge eating). Dobrze poznane jest działanie niepożądane leków neuroleptycznych drugiej generacji w postaci wzrostu masy ciała, zaburzeń lipidowych oraz hiperglikemii. Są to leki powszechnie używane

w leczeniu wielu chorób psychicznych, m.in. są obecnie najczęściej przepisywanymi lekami w leczeniu schizofrenii [44].

Alkohol i substancje psychoaktywne

Regularne spożywanie alkoholu jest drugim, po paleniu tytoniu, najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych, w tym raka gardła, krtani, jamy ustnej, przełyku, wątroby, okrężnicy, odbytnicy i piersi. Współwystępowanie choroby psychicznej i nadużywania środków psychoaktywnych jest częstym zjawiskiem. Wyniki jednego z dużych badań populacyjnych wskazują, że wśród osób w wieku 18 lat lub starszych z chorobą alkoholową aż 37 %, a wśród osób z uzależnieniem od substancji psychoaktywnych (innym niż alkohol) aż 53% miało jednocześnie rozpoznaną chorobę psychiczną [45]. Obecność podwójnej diagnozy może prowadzić do częstszego współwystępowania chorób somatycznych, wyższego ryzyka wypadków, gorszego dbania o siebie, zwiększonej aktywności seksualnej i zwiększonego ryzyka nowotworów związanych z nadmiernym spożyciem alkoholu i infekcjami wirusowymi [46-48].

Bezdomność

Dorośli z poważną chorobą psychiczną mają wyższe ryzyko (25-30%) bycia dotkniętym problemem bezdomności w czasie swojego życia. Bezdomność jest związana z szeregiem czynników mogących promować proces nowotworowy [40]. Wymienia się tu m.in.: zwiększone spożycie alkoholu, otyłość, zwiększoną ekspozycję na promienie słoneczne, zwiększona ilość partnerów seksualnych wśród kobiet. Odnotowuje się związek między bezdomnością a zapadalnością na wirusowe zapalenie wątroby (17-31% dla WZW typu B i 17-53% dla WZW typu C) z powodu ryzykownych zachowań seksualnych oraz dożylnego używania środków psychoaktywnych [49]. W tej grupie chorych obserwuje się również większy odsetek osób nieubezpieczonych i mniej skłonnych do korzystania z programów zapobiegania chorobom nowotworowym istniejącym w ramach systemu opieki zdrowotnej.

PODSUMOWANIE

Pacjenci z zaburzeniami psychicznymi mają zbliżone prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór jak w populacji ogólnej, ale częściej umierają z powodów onkologicznych. Jest to szczególnie widoczne w przypadku raka jelita grubego, raka piersi, raka prostaty i czerniaka. Nie jest to wynik jedynie stylu życia (np. wyższego odsetka osób palących i nadużywających alkoholu). Gdyby tak było to zapadalność na nowotwory powinna być podobnie zwiększona, czego się nie obserwuje. Osoby chore psychicznie są szczególnie narażone na zwiększoną umieralność nie

tylko z powodu nowotworów, ale również innych chorób przewlekłych. W tej grupie chorych odnotowuje się wysoki odsetek osób otyłych, bezdomnych, uzależnionych od tytoniu, alkoholu i innych substancji psychoaktywnych. Chorzy psychicznie są zwykle bardziej obciążeni schorzeniami ogólnomedycznymi takimi jak cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, choroby wątroby. Dodatkowe problemy somatyczne mogą wpływać na przeżywalność zarówno bezpośrednio jak i pośrednio poprzez obniżenie tolerancji na stosowane leczenie przeciwnowotworowe.

Obserwuje się niewystarczającą dostępność do badań przesiewowych w tej grupie chorych oraz wyższe stadium zaawansowania klinicznego guza (tu też częstsze przerzuty) w momencie jego wykrycia, ograniczające możliwości terapeutyczne i pogarszające rokowanie. Dodatkowo u tych chorych szansa otrzymania specjalistycznego leczenia jest mniejsza niż w populacji ogólnej. Kolejnym problemem-wyzwaniem jest umiejętność bezpośredniej skutecznej współpracy z pacjentami leczonymi z powodu chorób psychicznych, umiejętność różnicowania pomiędzy objawami choroby nowotworowej, a symptomatyką choroby psychicznej. Niestety, rozpoznaniu choroby psychicznej towarzyszy niższy standard opieki medycznej, dotyczący nie tylko onkologii, ale również leczenia na każdym szczeblu opieki medycznej. Wykazano chociażby, że chorym tym rzadziej wykonuje się pomiar ciśnienia tętniczego i masy ciała w podstawowej opiece zdrowotnej. Rzadziej również otrzymują betablokery i statyny w momencie wypisu po przebytym zawale serca. Konieczna jest więc intensyfikacja działań mających na celu zapewnienie szczególnej opieki w zakresie prewencji, diagnostyki i leczenia chorób nowotworowych wśród osób chorych psychicznie. Szczególnie duży nacisk powinno się kłaść na objęcie tych chorych screeningiem w kierunku raka jelita grubego, prostaty i piersi. Możliwe są działania mające na celu minimalizowanie czynników ryzyka chorób nowotworowych poprzez prewencje i leczenie elementów zespołu metabolicznego, chorób wątroby, uzależnienia od nikotyny, alkoholu i substancji psychoaktywnych.

Literatura:

[1] Van der Lee ML, Swarte NB, Van der Bom JG, Van den Bout J, Heintz AP. Positive feelings among terminally ill cancer patients. Eur J Cancer Care (Engl). 2006 Mar;15(1):51-5.

[2] Lloyd-Williams M, Friedman T, Rudd N. An analysis of the validity of the Hospital Anxiety and Depression scale as a screening tool in patients with advanced metastatic cancer. J Pain Symptom Manage. 2001 Dec;22(6):990-6.

[3] Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10, opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius". Kraków-Warszawa 2000.

[4] Lloyd-Williams M. How common are thoughts of self-harm in a UK palliative care population? Support Care Cancer. 2002 Jul;10(5):422-4.

[5] Koornstra RH, Peters M, Donofrio S, van den Borne B, de Jong FA. Management of fatigue in patients with cancer -a practical overview. Cancer Treat Rev. 2014 Jul;40(6):791-9.

[6] Diagnostic and statistical Manual of mental Disorders: DSM IV, text revision. Washington,DC. American Psychiatric Assosation; 2000.

[7] Potash M, Breitbart W. Affective disorders in advanced cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2002 Jun;16(3):671-700.

[8] Mainio A, Hakko H, Timonen M, Niemelä A, Koivukangas J, Räsänen P. Depression in relation to survival among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 5-year follow-up study. Neurosurgery. 2005 Jun;56(6):1234-41;

[9] Loberiza FR Jr, Rizzo JD, Bredeson CN, Antin JH, Horowitz MM, Weeks JC, Lee SJ. Association of depressive syndrome and early deaths among patients after stem-cell transplantation for malignant diseases. J Clin Oncol. 2002 Apr 15;20(8):2118-26.

[10] Nakaya N, Saito-Nakaya K, Akizuki N, Yoshikawa E, Kobayakawa M, Fujimori M, Nagai K, Nishiwaki Y, Fukudo S, Tsubono Y, Uchitomi Y. Depression and survival in patients with non-small cell lung cancer after curative resection: a preliminary study. Cancer Sci. 2006 Mar;97(3):199-205.

[11] Faller H, Bülzebruck H, Drings P, Lang H. Coping, distress, and survival among patients with lung cancer. Arch Gen Psychiatry. 1999 Aug;56(8):756-62.

[12] Emanuel EJ, Fairclough DL, Emanuel LL. Attitudes and desires related to euthanasia and physician-assisted suicide among terminally ill patients and their caregivers. JAMA. 2000 Nov 15;284(19):2460-8.

[13] Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, Passik S, Jung SH, Shen J, Arquette MA, Brames MJ, Einhorn LH; Hoosier Oncology Group. Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: a double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. J Clin Oncol. 2003 May 15;21(10):1937-43.

[14] Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, Raubertas RF, Andrews PL, Flynn PJ, Hynes HE, Banerjee TK, Kirshner JJ, King DK; Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. J Clin Oncol. 2003 Dec 15;21(24):4635-41.

[15] Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, Sørensen HT, McLaughlin JK, Olsen J, Olsen JH. Antidepressant medications and risk for cancer. Epidemiology. 2000 Mar;11(2):171-6.

[16] Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik SD. An open label pilot study of citalopram for depression and boredom in ambulatory cancer patients. Palliat Support Care. 2003 Mar;1(1):71-7.

[17] Dalton SO, Sørensen HT, Johansen C. SSRIs and upper gastrointestinal bleeding: what is known and how should it influence prescribing? CNS Drugs. 2006;20(2):143-51.

[18] Sood A, Barton DL, Loprinzi CL. Use of methylphenidate in patients with cancer. Am J Hosp Palliat Care. 2006 Jan-Feb;23(1):35-40.

[19] Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik SD. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. J Pain Symptom Manage. 2002 May;23(5):442-7.

[20] Cullum JL, Wojciechowski AE, Pelletier G, Simpson JS. Bupropion sustained release treatment reduces fatigue in cancer patients. Can J Psychiatry. 2004 Feb;49(2):139-44.

[21] Miovic M1, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. Cancer. 2007 Oct 15;110(8):1665-76.

[22] Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, Henrichs M, Carnicke CL Jr. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. JAMA. 1983 Feb 11;249(6):751-7.

[23] Stark D, Kiely M, Smith A, Velikova G, House A, Selby P. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. J Clin Oncol. 2002 Jul 15;20(14):3137-48.

[24] Gurevich M, Devins GM, Rodin GM. Stress response syndromes and cancer: conceptual and assessment issues. Psychosomatics. 2002 Jul-Aug;43(4):259-81.

[25] Roth AJ, Breitbart W. Psychiatric emergencies in terminally ill cancer patients. Hematol Oncol Clin North Am. 1996 Feb;10(1):235-59.

[26] Betan E, Heim AK, Zittel Conklin C, Westen D. Countertransference phenomena and personality pathology in clinical practice: an empirical investigation. Am J Psychiatry. 2005 May;162(5):890-8.

[27] Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. J Clin Oncol. 2012 Apr 10;30(11):1206-14.

[28] Aertgeerts B, Buntinx F, Kester A. The value of the CAGE in screening for alcohol abuse and alcohol dependence in general clinical populations: a diagnostic meta-analysis. J Clin Epidemiol. 2004 Jan;57(1):30-9.

[29] McCusker MT, Basquille J, Khwaja M, Murray-Lyon IM, Catalan J. Hazardous and harmful drinking: a comparison of the AUDIT and CAGE screening questionnaires. QJM. 2002 Sep;95(9):591-5.

[30] Kirsh KL, Passik SD. Palliative care of the terminally ill drug addict. Cancer Invest. 2006 Jun-Jul;24(4):425-31.

[31] Holmes D. Trying to unravel the mysteries of chemobrain. Lancet Neurol. 2013 Jun;12(6):533-4.

[32] Mehta RD, Roth AJ. Psychiatric considerations in the oncology setting. CA Cancer J Clin. 2015 Jul-Aug;65(4):300-14.

[33] Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. Support Care Cancer. 2011 Oct;19(10):1647-56.

[34] Breitbart W, Alici Y. Agitation and delirium at the end of life: "We couldn't manage him". JAMA. 2008 Dec 24;300(24):2898-910.

[35] Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. Lancet. 2003 Aug 23;362(9384):640-50.

[36] Berger AM, Mitchell SA, Jacobsen PB, Pirl WF. Screening, evaluation, and management of cancer-related fatigue: Ready for implementation to practice? CA Cancer J Clin. 2015 May-Jun;65(3):190-211.

[37] Neefjes EC, van der Vorst MJ, Blauwhoff-Buskermolen S, Verheul HM. Aiming for a better understanding and management of cancer-related fatigue. Oncologist. 2013;18(10):1135-43.

[38] Greenberg DB1, Jonasch E, Gadd MA, Ryan BF, Everett JR, Sober AJ, Mihm MA, Tanabe KK, Ott M, Haluska FG. Adjuvant therapy of melanoma with interferon-alpha-2b is associated with mania and bipolar syndromes. Cancer. 2000 Jul 15;89(2):356-62.

[39] Muirhead L. Cancer risk factors among adults with serious mental illness. Am J Prev Med. 2014 Mar;46(3 Suppl 1):S98-103.

[40] Cunningham R, Sarfati D, Stanley J, Peterson D, Collings S. Cancer survival in the context of mental illness: a national cohort study. Gen Hosp Psychiatry. 2015 Nov-Dec;37(6):501-6.

[41] Kisely S, Crowe E, Lawrence D. Cancer-related mortality in people with mental illness. JAMA Psychiatry. 2013 Feb;70(2):209-17.

[42] de Leon J, Dadvand M, Canuso C, White AO, Stanilla JK, Simpson GM. Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. Am J Psychiatry. 1995 Mar;152(3):453-5.

[43] Nasrallah HA .Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. Mol Psychiatry. 2008 Jan;13(1):27-35.

[44] Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA. 1990 Nov 21;264(19):2511-8.

[45] Happell B1, Scott D, Platania-Phung C. Provision of preventive services for cancer and infectious diseases among individuals with serious mental illness. Arch Psychiatr Nurs. 2012 Jun;26(3):192-201.

[46] Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer.Public Health Nutr. 2004 Feb;7(1A):187-200.

[47] Mahoney MC1, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. CA Cancer J Clin. 2008 Nov-Dec;58(6):347-71.

[48] Gelberg L, Robertson MJ, Leake B, Wenzel SL, Bakhtiar L, Hardie EA, Sadler N, Getzug T. Hepatitis B among homeless and other impoverished US military veterans in residential care in Los Angeles. Public Health. 2001 Jul;115(4):286-91.

[49] Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16;(6):CD007253.

Wszechnica Zdrowego i Sprawnego Seniora przy Wyższej Szkole Zawodowej Ochrony Zdrowia TWP

Oferta skierowana jest do osób w wieku 50+, które pragną pogłębić swoją wiedzę z zakresu promocji i profilaktyki zdrowia. Zajęcia prowadzą doświadczeni nauczyciele akademiccy WSZOZ jak i wybitni specjaliści z innych uczelni, lekarze różnych specjalności.

Zajęcia mają formę wykładów dla całej grupy słuchaczy oraz zajęć w sekcjach zainteresowań:

- komputerowej,
- językowej,
- sportowo - ruchowej
- i innych.

www.wszoz.edu.pl

WYŻSZA SZKOŁA ZAWODOWA OCHRONY ZDROWIA TWP W ŁOMŻY

prowadzi kształcenie na kierunkach:

Ratownictwo Medyczne i Terapia Zajęciowa

RATOWNIK MEDYCZNY

Ratownik medyczny jest pracownikiem zakładu opieki zdrowotnej, który jest uprawniony do udzielania świadczeń zdrowotnych, szczególnie w sytuacjach nagłego zagrożenia zdrowia lub życia. Jego zadaniem jest udzielanie sprawnej, szybkiej i profesjonalnej pomocy ratowniczej osobom, których zdrowie lub życie jest zagrożone.

- **Studia I stopnia, 3 lata 6 semestrów**
- **Forma studiów: stacjonarne i niestacjonarne**
- **Tytuł: licencjat**
- **Profil kształcenia - praktyczny**
- **Wstęp wolny**
- **Doświadczona kadra naukowo – dydaktyczna**
- **Liczne praktyki zawodowe w placówkach ochrony zdrowia**

Przykładowe miejsca pracy:

- Zespoły Ratownictwa Medycznego w Stacjach Pogotowia Ratunkowego
- Szpitalne Oddziały Ratunkowe oraz inne oddziały szpitalne
- Lotnicze Zespoły Ratownictwa Medycznego
- Centra Powiadamiania Ratunkowego
- Służby Ratownicze: WOPR, GOPR, TOPR,
- Służby mundurowe
- oraz jako instruktor pierwszej pomocy lub koordynator medyczny przy zabezpieczaniu imprez masowych

TERAPEUTA ZAJĘCIOWY

N O W O Ś Ć ! ! !

Terapeuta zajęciowy – profesjonalista, który prowadzi różne formy i techniki terapii zajęciowej w procesie leczenia oraz rehabilitacji chorych, w celu przeciwdziałania powstaniu przewlekłego stanu chorobowego lub trwałego kalectwa, dla poprawy ich funkcjonowania, integracji społecznej i aktywizacji zawodowej.

- **Studia I stopnia, 3 lata 6 semestrów**
- **Forma studiów: stacjonarne i niestacjonarne**
  Tytuł: licencjat; profil kształcenia - praktyczny; wstęp wolny
- **Doświadczona kadra naukowo – dydaktyczna**
- **Liczne praktyki zawodowe w placówkach pomocy społecznej i ochrony zdrowia**
- **Program kształcenia i plan studiów zgodny z Dyrektywą Komisji Europejskiej o Uznawaniu Kwalifikacji Zawodowych (EuropeanCouncilDirective on the Recognition of Professional Qualifications)**

Przykładowe miejsca pracy:

- podmioty lecznicze, jak: szpitale (oddziały neurologiczne; urazowo- ortopedyczne;
- reumatologiczne; kardiologiczne; pediatryczne; psychiatryczne; rehabilitacyjne)
- centra rehabilitacyjne
- Domy Pomocy Społecznej
- Warsztaty Terapii Zajęciowej
- korporacje placówki systemu opieki nad osobami starszymi
- ośrodki dla dzieci i dorosłych z urazami mózgu i zaburzeniami psychicznymi
- system opieki domowej/ środowiskowej (wizyty domowe)
- zakłady opiekuńczo – lecznicze, pielęgnacyjno-opiekuńcze
- zakłady aktywności zawodowej

www.wszoz.edu.pl

wszoz@twp.lomza.pl

tel. 86 218 31 97, 86 216 45 45

S P O N S O R Z Y

ODDZIAŁ PODLASKI POLSKIEGO
TOWARZYSTWA PSYCHIATRYCZNEGO
ul. Pl. Z. Brodowicza 1
16-070 Choroszcz

STAROSTA POWIATU ŁOMŻYŃSKIEGO
ul. Szosa Zambrowska 1/27
18-400 Łomża
starosta.blm@powiatypolskie.pl
www.powiatlomzynski.pl

POWIAT ZAMBROWSKI
ul. Fabryczna 3
18-300 Zambrów
starosta@powiatzambrowski.com

BURMISTRZ JEDWABNEGO
ul. Żwirki i Wigury 3,
18-420 Jedwabne
urzad@jedwabne.pl
burmistrz@jedwabne.pl

WÓJT GMINY PIĄTNICA
ul. Stawiskowska53
18-421 Piątnica Poduchowna

WÓJT GMINY SOKOŁY
ul. Rynek Mickiewicza 10
18-218 Sokoły
ugsokoly@poczta.onet.pl
www.sokoly.pl

WÓJT GMINY ŚNIADOWO
ul. Ostrołęcka 11
18-411 Śniadowo
sekretariat@sniadowo.pl

Krzysztof Zwierz

Napoleon Waszkiewicz

Sławomir Dariusz Szajda

Jerzy Robert Ładny

Monografia „**Zapobieganie chorobom nowotworowym**” wpisuje się w Narodowy Program Zwalczania Nowotworów realizowany od początku 2006 roku, mający na celu zahamowanie niekorzystnych tendencji polegających na wzroście ilości ludzi zapadających i umierających na raka.
Narodowy Program Zwalczania Nowotworów skupia się na wczesnym wykryciu nowotworu złośliwego i stara się zapewnić jak najwcześniejsze leczenie.

Nasza monografia „**Zapobieganie chorobom nowotworowym**” skupia się na profilaktyce, która jest skuteczniejsza i znacznie tańsza od leczenia często zaawansowanych i źle rokujących nowotworów.