NOWOTWORY I ICH PROFILAKTYKA

Redakcja:
Sławomir Dariusz Szajda
Stefan Kuroczycki-Saniutycz
Marek Zbigniew Wojtukiewicz
Napoleon Waszkiewicz

ISBN 978-83-939290-6-1

Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży

NOWOTWORY
I ICH PROFILAKTYKA

Redakcja
Sławomir Dariusz Szajda
Stefan Kuroczycki-Saniutycz
Marek Zbigniew Wojtukiewicz
Napoleon Waszkiewicz

Łomża 2017

Recenzenci:
prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała – Warszawski Uniwersytet Medyczny
prof. dr hab. Tadeusz Pietras – Uniwersytet Medyczny w Łodzi
dr hab. n. med. Marek Klocek – Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Wydawca:
Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia
Towarzystwa Wiedzy Powszechnej w Łomży
ul. Adama Mickiewicza 59
18-400 Łomża
www.wszoz.edu.pl
mail: wszoz@twp.lomza.pl

ISBN 978-83-939290-6-1

Korekta, 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

Dzięki uprzejmości Autorów mam ogromną przyjemność zaprosić Czytelników do lektury kolejnej już publikacji dotyczącej chorób nowotworowych i ich profilaktyki, której wydawcą jest Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży.

Niniejsza monografia posiada wyjątkowy walor praktyczny: wskazuje, iż zapobieganie chorobom nowotworowym leży w naszych własnych rękach, o ile jesteśmy gotowi zmodyfikować szereg codziennych nawyków, które mają niekorzystny wpływ na nasze zdrowie. Wierzę, że niniejsza książka przyczyni się do podniesienia poziomu społecznej świadomości o niezwykle istotnej roli profilaktyki chorób nowotworowych, co bezpośrednio może się przełożyć na ograniczenie ryzyka zachorowania.

Serdecznie dziękuję Autorom za podjęcie niezwykle istotnego problemu zdrowotnego i społecznego, który wyraża się stale rosnącą liczbą zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce i na terenie województwa podlaskiego. Jestem pewien, że wnikliwa lektura tej pozycji będzie miała istotny wpływ na dobrostan zdrowia i życia wszystkich jej Czytelników.

Marszałek Województwa Podlaskiego

Jerzy Leszczyński

SPIS TREŚCI

Przedmowa **11**

Autorzy **13**

Wczesne rozpoznawanie nowotworów złośliwych **17**
Streszczenie 18
Spis skrótów 19
Literatura 29

Żywność o działaniu przeciwnowotworowym **33**
Streszczenie 34
Spis skrótów 35
Podsumowanie 55
Literatura 55

Odchylenia od prawidłowej masy ciała a nowotwory **67**
Streszczenie 68
Spis skrótów 69
Otyłość a ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe 70
Otyłość i nadwaga u chorych na nowotwory złośliwe 72
Wyniszczenie nowotworowe (kacheksja nowotworowa) 73
Leczenie żywieniowe wyniszczenia nowotworowego 75
Farmakoterapia wyniszczenia nowotworowego 76
Literatura 78
Załącznik 1. Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (sga) 80
Załącznik 2. Ocena ryzyka związanego ze stanem odżywienia (nutritional risk score, nrs) 81

Styl życia a nowotwory **83**
Streszczenie 84
Spis skrótów 85
Wprowadzenie 86
Epidemiologia 86
Etiopatogeneza 90
Znaczenie morskich oceanicznych ryb w diecie człowieka 91
Dieta śródziemnomorska a rak 92
Profilaktyka 95
Programy prozdrowotne, strategie 96
Podsumowanie 98
Literatura 99

Wpływ alkoholu na proces nowotworowy 101
Streszczenie 102
Spis skrótów 103
Wstęp 104
Wpływ alkoholu na organizm 107
Alkohol a nowotwory 109
Podsumowanie 113
Literatura 114
Wpływ papierosów na procesy nowotworowe 119
Streszczenie 120
Spis skrótów 121
Wstęp 122
Skład dymu tytoniowego 123
Wpływ papierosów na organizm człowieka 126
Kancerogeneza 127
Podsumowanie 129
Literatura 131
Rakotwórczy wpływ substancji psychoaktywnych 135
Streszczenie 136
Spis skrótów 137
Konopie indyjskie 140
Psychostymulanty 146
Kokaina 150
Wziewne środki odurzające 152
Opioidy 153
Droga podania narkotyków a wpływ na karcynogenezę 154
Literatura 156
Cukrzyca a nowotwory 163
Streszczenie 164
Spis skrótów 165
Rys historyczny i dane epidemiologiczne 166
Hiperglikemia i hipoglikemia jako pierwsze objawy choroby nowotworowej 167
Ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą 168
Cukrzyca a umieralność z powodu nowotworów złośliwych 173
Leczenie cukrzycy rozpoznanej przed zdiagnozowaniem choroby nowotworowej 173
Stosowanie leków hipoglikemizujących a nowotwory złośliwe 174
Hiperglikemia/insulinooporność indukowana leczeniem przeciwnowotworowym 176
Literatura 176
Rola układu krzepnięcia w rozwoju nowotworów złośliwych 181
Streszczenie 182
Spis skrótów 183
Wstęp 184

Podsumowanie ... 192
Literatura ... 192
Profilaktyka nowotworów głowy i szyi ... 197
Streszczenie ... 198
Spis skrótów ... 199
Wprowadzenie ... 200
Objawy ... 201
Diagnostyka ... 202
Leczenie operacyjne ... 204
Profilaktyka pooperacyjna ... 209
Literatura ... 209
Nowe strategie immunoterapii w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe ... 211
Streszczenie ... 212
Spis skrótów ... 213
Receptor pd-1 i jego funkcja ... 214
Niwolumab w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka ... 215
Pembrolizumab w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka ... 218
Immunoterapia anty pd-1 u chorych na inne nowotwory złośliwe ... 220
Podsumowanie ... 223
Literatura ... 223
Postawy chorych i mechanizmy obronne wobec choroby nowotworowej 227
Streszczenie ... 228
Spis skrótów ... 229
Wstęp ... 230
Literatura ... 240
Zjawiska fizyczne wykorzystywane w terapii nowotworów ... 243
Streszczenie ... 244
Lista skrótów i jednostek użytych w tekście ... 245
Wprowadzenie ... 246
Elektrochirurgia ... 246
Kriochirurgia ... 246
Chirurgia laserowa ... 247
Lasery co_2 ... 248
Lasery nd:yag ... 248
Lasery półprzewodnikowe ... 248
Lasery ekscymerowe ... 248
Radioterapia ... 249
Literatura ... 250

PRZEDMOWA

Do Państwa użytku oddajemy kolejną monografię zatytułowaną: „Nowotwory i ich profilaktyka", opracowaną przez zespół specjalistów przygotowanych merytorycznie do szerzenia wiedzy medycznej w społeczeństwie, które nas otacza. Może być ona nośnikiem procedur profilaktycznych, prozdrowotnych- adresowanym do tych, którzy zainteresowani są pogłębianiem wiedzy w trosce o własne zdrowie.

Monografia obala mity, które hamowały postęp medycyny, jak te że „niedobre" geny mogą decydować o chorobach a my nie mamy żadnego wpływu aby je „ujarzmić". Poprzez zdrową żywność i ćwiczenia fizyczne jesteśmy w stanie powstrzymać negatywne skutki ich działania i odwrócić niekorzystny bieg wydarzeń. Nasze główne motto życia musi być zawsze tylko jedno:

„nigdy ale to nigdy nie poddaj się".

Kolejnym ważnym czynnikiem zdrowia a jakże prawdziwym, opartym na faktach medycznych, jest możliwość wydłużenia życia bez ingerencji w naszych genach poprzez utrzymywanie prostych zasad, nie wymagających dodatkowych wyrzeczeń finansowych. Są nimi przede wszystkim: prawidłowa waga ciała; zero tytoniu; umiarkowane spożycie alkoholu; ćwiczenia fizyczne czy szczepienia ochronne.

Wymienione czynniki nie są skomplikowanymi procedurami medycznymi zastrzeżonymi dla ekspertów. Są dla każdego z nas, dla tych wszystkich którzy na co dzień są daleko od wiedzy lekarsko-pielęgniarskiej. Stąd powstała potrzeba przygotowania monografii mówiącej o praktycznych sposobach zapobiegania chorobom, szczególnie nowotworom złośliwym stanowiących drugą po chorobach układu krążenia przyczynę zgonów. Oczywiście zaleceń związanych z profilaktyką zdrowia jest i może być bardzo wiele, co potwierdza postęp medycyny. Wymienia się choćby potrzebę adekwatnego snu, gdyż sen krótszy niż 6 godzin lub duże zaburzenia snu są porównywalne do szkody jaką wyrządza nam wypalana paczka papierosów dziennie. Ci którzy są uśmiechnięci, a nie cynicznie nastawieni do życia mają zapewnione wiele lat życia więcej. Pozytywny stosunek do życia jest tak samo ważny jak dieta i ćwiczenia dla których wydaje się zasadne powiedzenie:

„jedz mniej, ruszaj się więcej”.

Nie dziwmy się więc, że przeciętny Japończyk, spożywając 1.800 kalorii dziennie żyje dziś najdłużej na naszej planecie. Niestety Polaka dieta dzienna zawiera 2.600 kalorii, podobnie jak obywatela Unii Europejskiej.

Przygotowując monografię „Nowotwory i ich profilaktyka: Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży zadbała aby dostarczana Państwu wiedza była na najwyższym poziomie akademickim. Pracownicy naukowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku i Wyższej Szkoły Zawodowej TWP w Łomży w monografii przekazują aktualną wiedzę medyczną w sposób przystępny, pozwalający na korzystanie z niej każdemu z nas, osobie nie mającej kontaktu z medycyną, studentom szkół medycznych czy pracownikom ochrony zdrowia.

Człowiek może żyć 125 lat. W związku z czym życzę wszystkim Paniom i Panom już nie tylko 100 ale i więcej lat życia w zdrowiu, żeby na Podlasiu i w Polsce było jak najwięcej 100-latków. Jednocześnie życzę dobrej jakości życia, adekwatnej do wieku i potrzeb dnia codziennego.

Chcę wszystkim tym, którzy wezmą do ręki naszą monografię „Nowotwory i ich profilaktyka” życzyć dobrego odbioru lektury. Jestem przekonany, że ta kolejna monografia pozostanie znakomitym źródłem wiedzy na temat nowotworów i ich profilaktyki dla nas wszystkich pracujących i nie związanych profesjonalnie z ochroną zdrowia.

Witold Wincenciak

AUTORZY

dr n. o zdr. Grzegorz Bejda
Wyższa Szkoła Medyczna w Białymstoku

prof. zw. dr hab. n. farm. Maria H. Borawska
Zakład Bromatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

student Agnieszka Dąbrowska
Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży

student Justyna Fabijańska
Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży

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

lek. med. Agnieszka Grzeszczuk
Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Łomży

dr n. med. Dominika Hempel
Oddział Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

lek. med. Kamil Karpowicz
Oddział Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii

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

mgr psychologii Urszula Kowzan
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. med. Michalina Krzyża
Zakład Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. med. Agnieszka Kułak-Bejda
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

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

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

mgr psychologii Magdalena Lech
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. med. Joanna Łazarczyk
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. med. Jarosław Łuczaj
Klinika Otolaryngologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

lek. med. Aleksandra Małus
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. med. Tomasz Markowski
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. farm. Sylwia K. Naliwajko
Zakład Bromatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

lek. med. Magda Pogorzelska
Oddział Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. med. Regina Popławska
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

mgr psychologii Anna Rogowska
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

prof. dr hab. n. med. Marek Rogowski
Klinika Otolaryngologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr hab. n. med. Ewa Sierko
Oddział Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

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

lek. med. Piotr Skalij
Oddział Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. med. Marek Stankiewicz
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr hab. n. med. Sławomir D. Szajda
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

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

dr n. med. Monika Tobiaszewska
Prywatne Gabinety Lekarskie Promedicus

dr n. med. Piotr Tokajuk
Oddział Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

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

lek. med. Karolina Winsko-Szczęsnowicz
Oddział Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii

prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz
Oddział Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. med. Aleksandra Wojtulewska-Supron
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

lek. med. Michał Worowski
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

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

lek. med. Iwona Zakrzewska
Oddział Onkologii Klinicznej im. dr E. Pileckiej z pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. med. Beata Zalewska-Szajda
Zakład Radiologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

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

WCZESNE ROZPOZNAWANIE NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH

Magda Pogorzelska[1,2], Iwona Zakrzewska[1,2], Piotr Tokajuk[1,2], Marek Z. Wojtukiewicz[1,2]

[1] Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

[2] Oddział Onkologii Klinicznej z pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii

Autor do korespondencji:
Magda Pogorzelska
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
Tel.: 85 66 46 734
e-mail: magdamkaminska@gmail.com

Streszczenie

W ostatnich latach stale rośnie liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce. W patogenezie chorób nowotworowych rolę odgrywają zarówno czynniki genetyczne, jak i czynniki środowiskowe. Istotnym elementem zapobiegania rozwojowi tych chorób jest podejmowanie działań profilaktycznych, do których należy m.in. zmiana stylu życia i unikanie ekspozycji na potencjalne czynniki rakotwórcze. Ogromny wpływ na wyniki leczenia nowotworów złośliwych ma również ich rozpoznawanie we wczesnych etapach klinicznego zaawansowania. Kluczowym elementem skutecznej diagnostyki chorób nowotworowych jest umiejętność rozpoznawania nowotworów na podstawie pierwszych, często niespecyficznych, objawów choroby. Ich znajomość w połączeniu z długoletnim doświadczeniem w pracy lekarza praktyka może istotnie poprawić wyniki leczenia chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. Prowadzenie akcji profilaktycznych połączonych z kampaniami edukacyjnymi na temat pierwszych objawów tych schorzeń może w znacznym stopniu podnieść świadomość społeczeństwa na temat chorób nowotworowych i tym samym przyczynić się do ich wcześniejszego rozpoznawania. W niniejszym rozdziale omówiono najczęstsze wczesne objawy chorób nowotworowych oraz najważniejsze elementy ich diagnostyki.

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe, profilaktyka, wczesne objawy, wczesne rozpoznawanie.

Spis skrótów

ABCDE	Klasyfikacja pierwszych objawów czerniaka
BRCA	geny człowieka, których mutacje mogą stać się przyczyną dziedzicznych form raka piersi i jajnika (ang. breast cancer)
Ca125	CA 125 (ang. cancer antigen 125) – glikoproteina antygenowa będąca markerem nowotworowym raka jajnika
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PSA	Antygen specyficzny dla prostaty (ang. prostate specific antigen)
UV	Promieniowanie ultrafioletowe (ang. ultra violet radiation)

Nowotwory złośliwe są drugą, po chorobach układu krążenia, najczęstszą przyczyną zgonów zarówno w Polsce, jak i na świecie. Jak wynika z danych epidemiologicznych, liczba nowych zachorowań na nowotwory złośliwe z roku na rok rośnie [1, 2]. Wynika to oczywiście z wydłużenia średniej długości życia dzięki m.in. osiągnięciom współczesnej medycyny. Oznacza to jednak także, iż organizm ludzki przez dłuższy czas jest eksponowany na działanie różnych karcynogenów. Z tego powodu skumulowane ryzyko wystąpienia mutacji somatycznych rośnie. W warunkach fizjologii do wystąpienia takich mutacji dochodzi wielokrotnie w każdej sekundzie naszego życia, jednakże układy naprawy błędów i uszkodzeń w DNA wykrywają je i naprawiają bądź neutralizują. Sprawność działania tych układów obniża się z biegiem lat, co w konsekwencji może przyczyniać się do rozwoju nowotworów. Należy jednak podkreślić, iż za 80% nowych zachorowań na nowotwory złośliwe odpowiadają czynniki środowiskowe. W pozostałych 20% przypadków za rozwój choroby odpowiadają dziedziczne mutacje genowe, przekazywane z pokolenia na pokolenie [3, 4].

Tabela 1. Częstość zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w zależności od płci.

Rozkład częstości zachorowań na najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku					
Kobiety			**Mężczyźni**		
1.	Pierś	21,9%	1.	Płuco	18,7%
2.	Jelito grube	10,1%	2.	Gruczoł krokowy	15,5%
3.	Płuco	8,8%	3.	Jelito grube	12,2%
4.	Trzon macicy	7,3%	4.	Pęcherz moczowy	6,9%
5.	Jajnik	4,7%	5.	Żołądek	4,5%
6.	Szyjka macicy	3,7%	6.	Nerka	4,0%
7.	Tarczyca	2,9%	7.	Białaczki	2,5%
8.	Nerka	2,6%	8.	Krtań	2,4%
9.	Żołądek	2,4%	9.	Trzustka	2,3%
10.	Trzustka	2,2%	10.	Chłoniaki	2,0%

Odpowiedzią na wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe powinno być prowadzenie aktywnej profilaktyki pierwotnej, ponieważ to właśnie te działania odgrywają najistotniejszą rolę w zmniejszeniu ryzyka rozwoju choroby nowotworowej. Należy bowiem pamiętać, że nawet w przypadku dziedzicznej predyspozycji do zachorowania na nowotwór złośliwy modyfikacja stylu życia może zmniejszyć ryzyko jego wystąpienia [5-7]. Do działań profilaktycznych zalicza się:

- normalizację masy ciała i regularną aktywność fizyczną;
- przestrzeganie zbilansowanej diety;
- unikanie nadmiernego spożywania alkoholu;
- rzucenie palenia (szkodliwe jest zarówno palenie czynne, bierne, jak i palenie e-papierosów);
- ochronę przed nadmierną ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe (UV), unikanie korzystania z solariów;

- ścisłe przestrzeganie przepisów dotyczących ochrony przed ekspozycją na substancje rakotwórcze;
- udział w badaniach profilaktycznych i szczepienia ochronne.

Jeśli jednak powyższe metody profilaktyki okażą się nieskuteczne, należy pamiętać, że wczesne rozpoznanie choroby nowotworowej znacząco poprawia rokowanie chorych. Problemy z wczesnym rozpoznawaniem nowotworów złośliwych wynikają m.in. z tego, iż pierwsze objawy tych chorób są w większości niespecyficzne i bywają wiązane ze znacznie częściej występującymi, mniej poważnymi schorzeniami. Pacjenci sami często bagatelizują symptomy zaburzeń w funkcjonowaniu organizmu. Z kolei lekarze mogą mieć obniżoną czujność onkologiczną. Dodatkowo diagnoza choroby nowotworowej jest w większości przypadków diagnozą „z wykluczenia", co w efekcie niejednokrotnie może opóźniać rozpoczęcie leczenia choroby zasadniczej. Istnieje jednak szereg odchyleń od stanu prawidłowego, na które należy uczulić zarówno lekarzy, jak i pacjentów. Ich znajomość pozwala bowiem na wcześniejsze postawienie rozpoznania choroby nowotworowej [8-10].

Bardzo ważne jest, aby przynajmniej raz do roku odwiedzić swojego lekarza rodzinnego, wykonać podstawowe badania, takie jak morfologia krwi, poziom glikemii czy badanie ogólne moczu. Wbrew powszechnej opinii już wyniki tych z pozoru prostych badań pozwalają na uzyskanie wielu informacji na temat stanu zdrowia człowieka.

Spośród charakterystycznych objawów ogólnych choroby nowotworowej należy przede wszystkim wymienić nagłą, w szczególności niezamierzoną, utratę masy ciała (często zaobserwowaną w krótkim czasie). Spadkowi wagi może towarzyszyć narastające zmęczenie i osłabienie [11]. W praktyce klinicznej stan taki obserwuje się w zaawansowanych stadiach choroby, szczególnie w przypadku nowotworów takich jak rak płuca, przewodu pokarmowego, nerki czy nowotworów układu chłonnego. W przebiegu zarówno tych ostatnich, jak i szeregu nowotworów litych (raka płuca, raka piersi, raka jelita grubego, raka wątroby) może być również obserwowana gorączka o niewyjaśnionej etiologii. Często z tego powodu pacjenci poddawani są długotrwałej, nieefektywnej antybiotykoterapii, która niejednokrotnie przedłuża diagnostykę i odwleka rozpoczęcie leczenia przyczynowego. Do tzw. triady objawów nowotworów układu chłonnego, oprócz gorączki, należy również zaliczyć nadmierną potliwość, obserwowaną szczególnie w godzinach nocnych, a także utratę masy ciała [12-14]. U pacjentów, u których rozpoznano nowotwór układu chłonnego, często obserwuje się również powiększenie węzłów chłonnych. Jest to jednak również objaw niecharakterystyczny, który może występować w szeregu innych nowotworów, m.in. raka płuca lub piersi. Objaw ten też często może być łączony z infekcją, a powiększenie węzłów chłonnych może przybierać postać miejscową i uogólnioną. Uwagę powinno zwracać niebolesne powiększenie węzłów chłonnych > 2,5 cm średnicy, ich nieprzesuwalność względem podłoża, jeśli trwa dłużej niż 3 tygodnie. W tej sytuacji najlepszą metodą diagnostyczną jest wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej bądź też chirurgiczne pobranie całego węzła chłonnego do badania histopatologicznego (biopsja wycinająca) [15, 16].

Innymi niespecyficznymi objawami choroby nowotworowej mogą być różnego rodzaju dolegliwości bólowe niewiadomego pochodzenia. Jedną z najczęstszych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów są bóle głowy. Jako zjawisko dość powszednie, niejednokrotnie bywają bagatelizowane. Należy jednak pamiętać, że długotrwałe, nawracające bądź narastające w czasie bóle głowy mogą sugerować rozwój patologii w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [17, 18]. Nowotwory zlokalizowane śródczaszkowo dają szereg niespecyficznych objawów takich jak nudności, wymioty, zaburzenia pamięci i sprawności umysłowej, napady padaczkowe. Są to symptomy w większości związane ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego wynikającego z rozrastającej się masy w ośrodkowym układzie nerwowym. Możliwe do zaobserwowania są również objawy specyficzne dla konkretnej lokalizacji guza w mózgowiu [19]. Należy do nich zaliczyć zaburzenia czucia, niedowłady, objawy móżdżkowe czy zaburzenia funkcji nerwów czaszkowych. Niekiedy objawem guzów mózgu mogą być nagłe, niewyjaśnione zmiany zachowania (przy lokalizacji guza w płacie czołowym mózgu), problemy z mową lub z rozumieniem słów, niemożność rozpoznania przedmiotów dotykiem (afazja czuciowa i ruchowa przy lokalizacji zmiany w płacie skroniowo-ciemieniowym). Postępujące zaburzenia widzenia (dwojenie, zawężenie pola widzenia) również mogą świadczyć o patologii rozwijającej się w OUN, a w szczególności w okolicy skrzyżowania wzrokowego. Innymi objawami mogą być zaburzenia równowagi, połowicze niedowłady lub zmniejszenie bądź zwiększenie spastyki mięśni po jednej stronie ciała. Charakterystycznym objawem guzów OUN są również, występujące szczególnie w godzinach porannych, narastające nudności i wymioty, przynoszące jednak pacjentowi ulgę. Wystąpienie powyższych objawów wymaga konsultacji neurologicznej lub neurochirurgicznej oraz wykonania badań obrazowych OUN [20-22].

Tabela 2. Objawy zmian przerzutowych w OUN.

Symptom	Odsetek pacjentów (%)
Ból głowy	42%
Ogniskowe niedowłady	27%
Zmiana zachowania	31%
Ataki padaczkowe	20%
Zaburzenia chodu	17%
Zaburzenia czucia	6%
Zaburzenia mowy	10%

Bóle w klatce piersiowej nasuwają podejrzenie nowotworów płuca lub przełyku [23, 24]. Długotrwały dyskomfort podczas jedzenia, ból przy przełykaniu, konieczność odżywiania się wyłącznie pokarmami rozdrobnionymi lub płynnymi powinny sugerować pacjentowi konieczność wizyty u lekarza. W tym wypadku niezbędne jest pilne wykonanie diagnostyki endoskopowej oraz, w uzasadnionych przypadkach, badania laryngologicznego. Naturalnie dyskomfort po zbyt obfitym posiłku może pojawiać się okresowo i nie wymaga konsultacji specjalistycznej, jakkolwiek przedłużające się lub

narastające dolegliwości w tym zakresie mogą sugerować rozwój procesu nowotworowego. W szczególności na możliwość wystąpienia powyższych objawów należy uczulić pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów okolicy głowy i szyi oraz przełyku – palaczy tytoniu i osoby nałogowo spożywające alkohol [25, 26]. Innym objawem jest również narastająca i trwająca przez dłuższy czas duszność, objawiająca się najczęściej jako nietolerancja wysiłku fizycznego. Może być to objaw rozwijającej się infekcji, jednak subiektywne uczucie duszności trwające dłużej niż miesiąc jest objawem alarmowym. Intensywny kaszel oraz długotrwała chrypka również zaliczane są do pierwszych symptomów choroby nowotworowej i wymagają poszerzenia diagnostyki. Chrypka może pojawić się w wyniku infekcji górnych dróg oddechowych lub u ludzi eksponowanych na alergeny drażniące górne drogi oddechowe (pyły, smog). Jeśli jednak chrypka utrzymuje się dłużej niż 3 tygodnie, powinno to być sygnałem do udania się do specjalisty [27].

Kaszel jest naturalnym odruchem obronnym organizmu, związanym najczęściej ze stanami zapalnymi gardła lub oskrzeli. Ma on za zadanie w aktywny sposób oczyszczać drogi oddechowe z zalegającej w nich wydzieliny w przebiegu infekcji. Odruch kaszlu może utrzymywać się dłużej niż pozostałe objawy zakażenia górnych dróg oddechowych, jednak jeśli czas jego trwania przekracza miesiąc, wymaga to pogłębienia diagnostyki. Wynika to z tego, że przedłużający się kaszel nasuwa podejrzenie rozwoju choroby nowotworowej w obrębie płuc lub w okolicy głowy i szyi. Istotna jest również zmiana charakteru kaszlu – jego intensywność, produktywność (przejście kaszlu suchego w produktywny). Stwierdzenie powyższych objawów obliguje do wykonania minimum diagnostycznego, jakim jest badanie rentgenowskie klatki piersiowej w dwóch projekcjach – przednio-tylnej i bocznej. Należy również pamiętać, że brak uwidocznionej patologii w powyższym badaniu nie zwalnia z pogłębienia diagnostyki i skierowania chorego do poradni pulmonologicznej. U chorych na raka płuca stwierdza się często ogólne objawy choroby, takie jak: osłabienie, niezamierzona utrata masy ciała, zaburzenia czucia powierzchownego. Podejrzenie raka płuca może również nasuwać szereg objawów związanych z lokalizacją guza w szczycie płuca (tzw. guz Pancoasta). Należą do nich: zwężenie źrenicy oka, zwężenie szpary powiekowej oraz zapadnięcie gałki ocznej. Powyższa triada objawów nazywana jest zespołem Hornera [28, 29].

Krwioplucie jest kolejnym objawem alarmowym, nasuwającym podejrzenie nowotworu złośliwego płuca [30, 31]. Jest ono w 70% związane z rozwojem choroby nowotworowej w obrębie płuc, może też być pierwszym sygnałem świadczącym o jej nawrocie. Znacznie rzadziej spowodowane jest ono przekrwieniem śluzówek lub mechanicznym ich uszkodzeniem. Nałogowi palacze tytoniu powinni być w szczególności wyczuleni na wystąpienie powyższych objawów. Innym źródłem krwioplucia mogą być zmiany nowotworowe w obrębie jamy ustnej. Szczególną uwagę należy zwrócić przede wszystkim na długo niegojące się zmiany i owrzodzenia śluzówek. Mogą się one rozwijać w sytuacji okresowego osłabienia odporności, po przebyciu różnego rodzaju infekcji. Śluzówki jamy ustnej ulegają samoistnej odnowie co około 2 tygodnie, więc zmiany te zazwyczaj goją się w podobnym czasie. Jeśli jednak zmiana w jamie ustnej nie goi się

dłużej niż 14 dni (zazwyczaj 21 dni lub więcej), występuje krwawienie ze zmiany lub też zmiana ulega nawracającym nadkażeniom, może to sugerować rozwój nowotworu złośliwego jamy ustnej. Stwierdzenie takiej zmiany w obrębie jamy ustnej powinno skłonić pacjenta do wizyty u specjalisty, zaś lekarza do konsultacji chirurgicznej i pobrania wycinków do badania histopatologicznego [32].

Tabela 3. Najczęstsze symptomy zgłaszane przez pacjentów z rakiem płuca.

Najczęstsze objawy raka płuca	
Symptom	**Częstość występowania**
1. Kaszel	30-60%
2. Ból w klatce piersiowej	30-45%
3. Duszność	20-40%
4. Spadek wagi/brak apetytu	20-40%

Szereg innych dolegliwości w obrębie jamy brzusznej i przewodu pokarmowego również może sugerować obecność nowotworu złośliwego. Do częstych dolegliwości należą uczucie pieczenia w przełyku (popularnie określane jako zgaga), odbijania po posiłku, szybko narastające uczucie pełności oraz miernie nasilone bóle w okolicy zamostkowej [33, 34]. Mogą one oczywiście sugerować refluks żołądkowo-przełykowy lub chorobę wrzodową żołądka, jednakże w ostatnich latach przy zwiększonej dostępności leków z grupy inhibitorów pompy protonowej obserwuje się niepokojące zjawisko polegające na rozpoczynaniu terapii lekami z tej grupy niejednokrotnie bez weryfikacji endoskopowej zgłaszanych przez pacjenta dolegliwości. Powyższe objawy wymagają szczególnej uwagi, zwłaszcza jeśli łączą się one z niezamierzoną utratą masy ciała. Objawy te mogą być związane z rozwijającym się nowotworem złośliwym żołądka. Często zdarza się także, że pacjenci, u których powyższy nowotwór rozwija się na podłożu owrzodzenia błony śluzowej żołądka, zgłaszają się do lekarza z powodu spadku tolerancji wysiłku, tym razem jednak nie w mechanizmie wspomnianej wcześniej patologii w układzie oddechowym, a wynikającej z niedokrwistości [35]. U chorych na raka żołądka, ale też u pacjentów z innymi nowotworami przewodu pokarmowego może dojść do nagłego wystąpienia krwawienia lub krwotoku z górnego bądź dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Sytuacja taka wymaga pilnej interwencji chirurgicznej. Chorzy mogą również doświadczać przewlekłej utraty małych ilości krwi. W obu przypadkach możliwe do zaobserwowania są zarówno objawy narastającej męczliwości związane z obniżeniem poziomu hemoglobiny, jak i dość charakterystyczne czarne lub brunatnoczarne zabarwienie stolca. Jeśli pacjent nie przyjmuje doustnych preparatów żelaza, stwierdzenie czarnych lub podbarwionych świeżą krwią stolców zawsze wymaga pilnej diagnostyki gastroskopowej i kolonoskopowej, ponieważ wystąpienie tego objawu sugeruje rozwój choroby nowotworowej w przewodzie pokarmowym. Niekiedy obecność krwi w stolcu może nie być dostrzegalna gołym okiem, dlatego też istotnym elementem wczesnego wykrywania raka jelita grubego i raka żołądka są testy wykrywające obecność krwi utajonej w stolcu. Obecnie są one komercyjnie dostępne i ułatwiają postawienie

diagnozy nowotworu przewodu pokarmowego w jego wczesnym stadium klinicznego zaawansowania. Powyższym objawom mogą również towarzyszyć nawracające wzdęcia, zatrzymanie gazów lub obecność śluzu w stolcu. Istotnym objawem w diagnostyce raka jelita grubego jest zmiana rytmu wypróżnień. Pacjenci, którzy zauważyli u siebie naprzemiennie występujące biegunki i zaparcia, a także oddawanie cienkich, „ołówkowatych" stolców, powinni pilnie zgłosić się do lekarza pierwszego kontaktu. W każdym wypadku pacjent powinien zostać zbadany przez odbyt (badanie *per rectum*) w celu wykluczenia patologii w obszarze odbytnicy, który można zbadać palpacyjnie. Należy bowiem pamiętać o tym, iż to właśnie odbytnica jest najczęstszą lokalizacją raka jelita grubego. Zarówno obecność nowotworów złośliwych, jak i wielu innych patologii może zostać wykryta już podczas wykonywania tego prostego i niesłusznie lekceważonego badania. Diagnostyka, w uzasadnionych przypadkach, powinna również zostać pogłębiona o badanie gastroskopowe i kolonoskopowe [36, 37].

Tabela 4. Objawy raka okrężnicy w zależności od lokalizacji guza.

Objawy raka okrężnicy zlokalizowanego	
Prawostronnie: • We wczesnych stadiach może nie dawać objawów • Ból po prawej stronie brzucha • Ciemne zabarwienie stolca • Obecność krwi w stolcu • Niedokrwistość z niedoboru żelaza	Lewostronnie: • Objawy niedrożności (wzdęcia, zaparcia) • Krew w stolcu i na stolcu • Zmiana rytmu wypróżnień

Żółtaczka jest częstym objawem zaawansowanego procesu nowotworowego dotyczącego przede wszystkim dróg żółciowych, trzustki, a także innych nowotworów złośliwych przebiegających z przerzutami do wątroby [38, 39]. Zażółceniu mogą ulegać powłoki skórne oraz, w przypadku wyższych stężeń bilirubiny, błona śluzowa jamy ustnej oraz spojówki. Istotna jest ocena stężenia bilirubiny (pośredniej i bezpośredniej), a także enzymów wątrobowych w surowicy krwi, co pozwala na wstępną ocenę stanu i funkcji wątroby. Żółtaczka w każdym przypadku jest objawem alarmowym i, po wykluczeniu etiologii wirusowej, wymaga pilnej diagnostyki ultrasonograficznej i kontroli stopnia poszerzenia dróg żółciowych oraz, w miarę możliwości, odbarczenia odpływu żółci [40].

Badanie *per rectum* jest również istotne w profilaktyce i diagnostyce raka gruczołu krokowego. Nowotwór tego narządu lokalizuje się najczęściej w strefie obwodowej prostaty, dostępnej badaniu palpacyjnemu. U mężczyzn po 50. roku życia badanie *per rectum* połączone z okresową kontrolą stężenia antygenu specyficznego dla prostaty (PSA, *prostate-specific antigen*) w surowicy krwi powinno być podstawą wczesnego rozpoznawania raka tego narządu. Do innych objawów nowotworów prostaty można zaliczyć symptomy łagodnego przerostu tego narządu – częste oddawanie moczu, niemożność oddania moczu, nocne, wielokrotne wstawanie do toalety w celu mikcji (nykturia). Istotne jest, iż nowotwory złośliwe gruczołu krokowego często przebiegają bezobjawowo, zaś pierwszymi objawami choroby nowotworowej mogą być narastające

bóle kostne, co jest już manifestacją choroby przerzutowej. W takiej sytuacji klinicznej bóle kostne mogą pojawiać się bądź nasilać szczególnie w godzinach nocnych, nie pozwalając choremu zasnąć. Stan taki wymaga pilnej diagnostyki w postaci wykonania badań obrazowych (jako minimum zdjęć rentgenowskich) objętej bólem okolicy układu kostnego, aby potwierdzić obecność ewentualnych przerzutów do kości [41].

Tabela 5. Normy PSA w zależności od wieku pacjenta.

Wiek w latach	Stężenie (norma)
40-49 r.ż.	< 2,5 ng/ml
50-54 r.ż.	< 3,7 ng/ml
55-59 r.ż.	< 4,0 ng/ml
60-64 r.ż.	< 5,4 ng/ml
65-74 r.ż.	< 6,6 ng/ml

Rak jądra jest najczęstszym nowotworem złośliwym w grupie młodych mężczyzn. Częstym objawem tego nowotworu jest niebolesne jednostronne powiększenie jądra ze stwierdzeniem zmiany guzowatej w miąższu tego narządu. Szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia raka jądra dotyczy mężczyzn z wnętrostwem. Dlatego też wszystkie noworodki płci męskiej i młodych chłopców należy rutynowo badać pod tym kątem. Ponadto do innych czynników ryzyka zalicza się przewlekłe przyjmowanie sterydów anabolicznych. Stwierdzenie guzka w jądrze wymaga potwierdzenia obecności zmiany w badaniu USG z oceną przepływu/obecności naczyń krwionośnych w zmianie. Należy zauważyć, że rak jądra charakteryzuje się wysoką chemiowrażliwością i dobrym rokowaniem, nawet w sytuacji wystąpienia przerzutów odległych [42, 43].

Do alarmowych objawów związanych z rozwojem choroby nowotworowej należy również zaliczyć krwiomocz [44]. Jest to objaw dość często obserwowany w przebiegu stanów zapalnych/infekcji dróg moczowych. Obserwuje się wtedy zarówno krwiomocz makroskopowy, jak i krwinkomocz w badaniu ogólnym moczu. Do wykonania tego badania najczęściej skłaniają inne objawy zakażenia układu moczowego, takie jak ból w okolicy nadłonowej czy bolesne oddawanie moczu. W przypadku nieustąpienia krwiomoczu po zastosowaniu leczenia przeciwbakteryjnego, braku dolegliwości bólowych i wykonaniu kontrolnego badania ogólnego moczu należy wdrożyć pilną diagnostykę urologiczną składającą się z badania ultrasonograficznego, a w dalszym etapie ewentualnej cystoskopii. Krwiomocz połączony z utrzymującym się uczuciem parcia na mocz lub bolesne oddawanie moczu pojawiające się u kobiet wymagają, oprócz konsultacji urologicznej, wizyty w gabinecie ginekologicznym, ponieważ krwiomocz jest również często mylony z innym alarmowym objawem choroby nowotworowej, jakim jest nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych [45]. Krwawienia międzymiesiączkowe oraz każde krwawienie z dróg rodnych po okresie menopauzy sugerują rozwój nowotworu w obrębie dróg rodnych i wymagają wykonania podstawowych badań w celu wykluczenia raka szyjki macicy (cytologii z ewentualnym pobraniem wycinka do badania histopatologicznego) lub raka trzonu macicy (histeroskopii). Innymi objawami nowotworów złośliwych

narządu rodnego są bolesność podczas stosunków płciowych i ból promieniujący do pachwin lub okolicy krzyżowej kręgosłupa [46, 47].

Tabela 6. Główne objawy nowotworów ginekologicznych.

OBJAWY:	Rak szyjki macicy	Rak jajnika	Rak trzonu macicy	Rak pochwy	Rak sromu
Nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych	x	x	x	x	
Ból w miednicy lub uczucie rozpierania w miednicy		x	x		x
Ból brzucha lub pleców		x			
Uczucie chełbotania w jamie brzusznej		x			
Zmiana rytmu wypróżnień		x		x	
Swędzenie lub pieczenie sromu					x
Zmiany w kolorze sromu, wysypka, mikrouszkodzenia					x

Rak jajnika we wczesnych stadiach choroby przebiega u większości pacjentek bezobjawowo. Jednakże stwierdzenie narastania obwodu brzucha przy jednoczasowym braku wzrostu masy ciała powinno być interpretowane jako sygnał alarmowy. Należy podkreślić, że rutynowa ocena stężenia markera CA-125 w surowicy krwi nie zwiększa częstości wykrywania guzów jajnika we wczesnych stadiach zaawansowania choroby. Dzieje się tak dlatego, iż stężenie tego markera w surowicy krwi często ulega podwyższeniu w niektórych fizjologicznych stanach, takich jak menstruacja, ciąża czy też w przebiegu endometriozy. Z drugiej strony wzrost stężenia markera CA-125 w surowicy krwi obserwuje się u nawet 83% pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika [48, 49]. Pacjentki, u których w rodzinie stwierdzono raka jajnika synchronicznie występującego z rakiem piersi, powinny być pod opieką poradni genetycznej. Celem poradnictwa genetycznego powinna być ocena ewentualnego nosicielstwa mutacji w genach BRCA-1 i BRCA-2 [50]. Wystąpienie mutacji w obrębie jednego z tych genów wiąże się ze znacznie zwiększonym życiowym ryzykiem rozwoju raka jajnika, ale przede wszystkim raka piersi. Głównym objawem raka piersi jest zaobserwowana w badaniu palpacyjnym zmiana guzowata w piersi. Guzki stwierdzane są najczęściej w górnym zewnętrznym kwadrancie, ale mogą występować w obrębie całego gruczołu piersiowego łącznie ze ścianą klatki piersiowej. Stwierdzenie zmiany guzowatej w obrębie piersi wymaga diagnostyki ultrasonograficznej (w przypadku młodych kobiet) lub mammograficznej (w przypadku kobiet po menopauzie). Do innych objawów raka piersi zaliczamy nagle pojawiające się wciągnięcie brodawki sutkowej, wyciek z brodawki (w szczególności po jednej stronie i z krwistą wydzieliną), zmiany w wyglądzie skóry piersi (zagłębienia, podbiegnięcia krwawe, owrzodzenia). Niekiedy w przebiegu tzw. raka zapalnego piersi obserwowany jest objaw skórki pomarańczowej (dołeczki w skórze piersi przypominające skórkę pomarańczy). Należy zauważyć, że w rutynowym badaniu

gruczołu piersiowego należy oprócz oceny wzrokowej uwzględnić obustronne badanie palpacyjne okolicy pachowej i nadobojczykowej, by wykluczyć przerzuty do węzłów chłonnych. Wszystkie pacjentki, u których stwierdza się powyższe niepokojące objawy, powinny być kierowane do poradni chorób piersi w celu pogłębienia diagnostyki [51].

Ze względu na stały wzrost zachorowań na czerniaki (zwiększenie liczby zachorowań o 3-5% w skali roku na świecie) istotnym elementem profilaktyki jest dokładne oglądanie całej powierzchni skóry pacjenta. Optymalnie powinno być ono połączone z dermoskopową bądź wideodermoskopową oceną zmian barwnikowych. W uzasadnionych przypadkach należy skierować pacjenta na biopsję wycinającą. Należy pamiętać, że ryzyko rozwoju czerniaka istotnie rośnie w przypadku występowania dużych (> 5% powierzchni ciała) znamion wrodzonych oraz w przypadkach rodzinnych zespołów znamion dysplastycznych. Istotne w profilaktyce rozwoju czerniaka jest unikanie nadmiernej ekspozycji na promieniowanie słoneczne (szczególnie w wieku dziecięcym), stosowanie ochrony w postaci filtrów, unikanie korzystania z solariów. Pierwszym sygnałem świadczącymi o obecności czerniaka może być stwierdzenie jednego z objawów zawartych w klasyfikacji ABCDE.

Tabela 7. Objawy czerniaka – system klasyfikacji ABCDE.

System klasyfikacji pierwszych objawów czerniaka skóry	
A	(ang. *asymetry*) asymetria zmiany
B	(ang. *boarders*) brzegi zmiany – postrzępione, poszarpane, zmiana o rozmytych obrysach
C	(ang. *colour*) nierównomierne rozłożenie pigmentu w zmianie
D	(ang. *diameter*) średnica zmiany > 5 mm
E	(ang. *evolution*) powiększanie się zmiany w czasie, zmiana zabarwienia

Pacjenta, u którego stwierdzono występowanie któregoś z powyższych objawów (tabela 7), należy kierować na konsultację do specjalisty dermatologa lub chirurga onkologa, ponieważ wykrycie czerniaka w bardzo wczesnym stadium zaawansowania choroby daje szansę na wyleczenie [52].

Podsumowując, pierwsze objawy nowotworów często bywają niecharakterystyczne i mogą być bagatelizowane zarówno przez lekarza, jak i przez pacjenta. Należy jednak pamiętać, aby w codziennej praktyce lekarskiej kierować się zasadą zwiększonego prawdopodobieństwa. Mówi ona, że niespecyficzne objawy należy z wyższym prawdopodobieństwem interpretować jako pierwsze objawy choroby nowotworowej u chorych z grup podwyższonego ryzyka, np. objawy raka płuca u osób nałogowo palących tytoń, nowotworów głowy i szyi u nałogowych palaczy lub osób nadużywających alkoholu, raka wątrobowokomórkowego u chorych z marskością wątroby. Połączenie wiedzy na temat czynników ryzyka z umiejętnie dobranymi metodami diagnostycznymi pozwala na wczesne wykrywanie wielu nowotworów złośliwych, co z kolei może znacząco zwiększyć szanse chorych na uzyskanie trwałego wyleczenia.

Literatura:

[1] http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (2.02.2017).

[2] Siegel R.L, Miller K.D, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb; 66(1): 7-30. doi: 10.3322/caac.21332. Epub 2016 Jan 7.

[3] Martin A.M, Weber B.L. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. Journal of the National Cancer Institute 92.14 (2000): 1126-1135.

[4] Gao Y.W., Zhang C.H., Zuo X.M. & Hui X.Z. (2016). Genetic basis of gastric cancer. Chinese Medical Sciences Journal, 31(3), 192-195.

[5] Mina L.A., Storniolo A.M., Kipfer, H.D., Hunter C. & Ludwig K.K. (2016). Breast Cancer Prevention and Treatment.

[6] Rock C.R., Demark-Wahnefried W., Can lifestyle modification increase survival in women diagnosed with breast cancer? The Journal of Nutrition 132.11 (2002): 3504S-3509S.

[7] Anand P., Kunnumakara A.B., Sundaram C., Harikumar K.B., Tharakan S.T., Lai O.S., Aggarwal B.B. (2008). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharmaceutical Research, 25(9), 2097-2116.

[8] Deptała A., Wojtukiewicz M.Z. Onkologia w praktyce lekarza rodzinnego, AsteriaMed, Gdańsk 2016.

[9] Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann, F.R., M'liss A.H., Scardino P.T., Flanigan R.C., Waters W.B. (2016). Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical: Trial of 6,630 Men. The Journal of Urology.

[10] Carter H.B., Albertsen P.C., Barry M.J., Etzioni R., Freedland S.J., Greene K.L., Penson D.F. (2013). Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. The Journal of Urology, 190(2), 419-426.

[11] Walsh D., Donnelly S., Rybicki L. (2000). The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1000 patients. Supportive Care in Cancer, 8(3), 175-179.

[12] Smith C., Kubicka R.A., Thomas Jr C.R. (1992). Non-Hodgkin lymphoma of the gastrointestinal tract. Radiographics, 12(5), 887-899.

[13] Bolukbas F., Kutluturkan S. (2014): Symptoms and symptom clusters in non Hodgkin's lymphoma patients in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev 15.17 7153-7158.

[14] Shetty T. (2016). Primary splenic marginal zone lymphoma: A case report. Pathology, 48, S155.

[15] Gotoda T., Yanagisawa A., Sasako M., Ono H., Nakanishi Y., Shimoda T., Kato Y. (2000). Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer, 3(4), 219-225.

[16] Chastek B., Byfield S.D. & Bodnar C. (2014). Lymph node biopsy utilization in lymphoma: Analysis of US commercial health care claims data.

[17] Argyriou A.A., Chroni E., Polychronopoulos P., Argyriou K., Papapetropoulos S., Corcondilas M., Heras P. (2006). Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients. European Journal of Cancer Care, 15(1), 90-95.

[18] Saha A., Ghosh S.K., Roy C., Choudhury K.B., Chakrabarty B. & Sarkar R. (2013). Demographic and clinical profile of patients with brain metastases: A retrospective study. Asian Journal of Neurosurgery, 8(3), 157.

[19] Taphoorn M.J., Klein M. (2004). Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. The Lancet Neurology, 3(3), 159-168

[20] Chandana S.R., Movva S., Arora M., Singh T. (2008). Primary brain tumors in adults. American Family Physician, 77(10).

[21] Sevenich L.K.H. & Joyce J.A. (2014). U.S. Patent Application No. 14/899,720.

[22] Hanzly M., Abbotoy D., Creighton T., Diorio G., Mehedint D., Murekeyisoni C., Schwaab T. (2015). Early identification of asymptomatic brain metastases from renal cell carcinoma. Clinical & Experimental Metastasis, 32(8), 783-788.

[23] Duwe B.V., Sterman D.H., Musani A.I. (2005). Tumors of the mediastinum. CHEST Journal, 128(4), 2893-2909.

[24] Napier K.J., Scheerer M. & Misra S. (2014). Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. World J Gastrointest Oncol, 6(5), 112-20.

[25] Vulpe H., Ellis J., Huang S.H., Atenafu E.G., Jang R.W., Rodin G. & Ringash J. (2016). The "rocky treatment course": identifying a high-risk subgroup of head and neck cancer patients for supportive interventions. Supportive Care in Cancer, 1-9.

[26] Young D., Xiao C.C., Murphy B., Moore M., Fakhry C. & Day T.A. (2015). Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). Oral Oncology, 51(8), 727-730.

[27] Chan W.Y., Clark A., Dernedde U., Roques T., Burton M., Kotecha Martin C. (2016). P80 Symptoms, delay to presentation and survival in lung cancer. Thorax, 71 (Suppl 3), A127-A128.

[28] Zarogoulidis K., Porpodis K., Domvri K., Eleftheriadou E., Ioannidou D. & Zarogoulidis P. (2016). Diagnosing and treating pancoast tumors. Expert Review of Respiratory Medicine, 10(12), 1255-1258.

[29] Panagopoulos N., Leivaditis V., Koletsis E., Prokakis C., Alexopoulos P., Baltayiannis N., Katsikogiannis N. (2014). Pancoast tumors: characteristics and preoperative assessment. Journal of Thoracic Disease, 6(1), S108-S115.

[30] Touray S., Lee J. & Kopec S. (2016). Predictors of Lung Cancer in Patients Presenting With Hemoptysis. CHEST Journal, 150(4_S), 696A-696A.

[31] National Lung Screening Trial Research Team. (2013). Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. N Engl J Med, 2013(368), 1980-1991.

[32] Cheng T.Y.D., Cramb S.M., Baade P.D., Youlden D.R., Nwogu C. & Reid M.E. (2016). The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics. Journal of Thoracic Oncology, 11(10), 1653-1671.

[33] Cervantes A., Roda D., Tarazona, N., Roselló S. & Pérez-Fidalgo J.A. (2013). Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. Cancer treatment reviews, 39(1), 60-67.

[34] Karimi P., Islami, F., Anandasabapathy S., Freedman N.D. & Kamangar F. (2014). Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 23(5), 700-713.

[35] Van Cutsem E., Sagaert X., Topal B., Haustermans K., Prenen H. (2016). Gastric cancer. The Lancet, 388(10060), 2654-2664.

[36] Carduff E., Kendall M. & Murray S.A. (2017). Living and dying with metastatic bowel cancer: Serial in-depth interviews with patients. European Journal of Cancer Care.

[37] Garborg K., Holme Ø., Løberg M., Kalager M., Adami H.O. & Bretthauer M. (2013). Current status of screening for colorectal cancer. Annals of oncology, mdt157.

[38] Kapoor V.K. (2015). Jaundice in Gall Bladder Cancer – The Yellow Signal. Clinical Medicine Reviews in Oncology, 2015(5), 1-3.

[39] Schmidt-Hansen M., Berendse S. & Hamilton W. (2016). Symptoms of pancreatic cancer in primary care: a systematic review. Pancreas, 45(6), 814-818.

[40] Tran T., Ethun C.G., Pawlik T.M., Buettner S., Idrees K., Isom C.A., Martin R.C. (2016). Gallbladder cancer presenting with jaundice: Uniformly fatal or still potentially curable?. http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2016.34.4_suppl.336 (2.02.2017).

[41] Gries K.S., Regier D.A., Ramsey S.D. & Patrick D.L. (2016). Preferences for prostate cancer outcomes: a comparison of the patient perspective, the general population perspective, and a population at risk for prostate cancer. Value in Health, 19(2), 218-225.

[42] Aliskan T., Ermec B., Verep S., Kadioglu A. (2017). Sexual Consequences of Testicular Cancer. In Cancer, Intimacy and Sexuality (pp. 145-149). Springer International Publishing.

[43] Huyghe E., Matsuda T. & Thonneau P. (2003). Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. The Journal of Urology, 170(1), 5-11.

[44] Messing E.M., Young T.B., Hunt V.B., Wehbie J.M. & Rust P. (1989). Urinary tract cancers found by homescreening with hematuria dipsticks in healthy men over 50 years of age. Cancer, 64(11), 2361-2367.

[45] Tabor A., Watt H.C. & Wald N.J. (2002). Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. Obstetrics & Gynecology, 99(4), 663-670.

[46] Amant F., Moerman P., Neven P., Timmerman D., Van Limbergen E. & Vergote I. (2005). Endometrial cancer. The Lancet, 366(9484), 491-505.

[47] Thomas G.M. (1999). Improved treatment for cervical cancer – concurrent chemotherapy and radiotherapy.

[48] https://www.healthdirect.gov.au/ovarian-cancer-symptoms (2.02.2017).

[49] Nossov V., Amneus M., Su F., Lang J., Janco J.M.T., Reddy S.T. & Farias-Eisner R. (2008). The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can

we really do better than serum CA-125? American Journal of Obstetrics and Gynecology, 199(3), 215-223.

[50] King M.C., Marks J.H. & Mandell J.B. (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science, 302(5645), 643-646.

[51] Facione N.C. (1993). Delay versus help seeking for breast cancer symptoms: a critical review of the literature on patient and provider delay. Social Science & Medicine, 36(12), 1521-1534.

[52] Schmid-Wendtner M.H., Baumert J., Stange J. & Volkenandt M. (2002). Delay in the diagnosis of cutaneous melanoma: an analysis of 233 patients. Melanoma Research, 12(4), 389-394.

ŻYWNOŚĆ O DZIAŁANIU PRZECIWNOWOTWOROWYM

Sylwia K. Naliwajko, Maria H. Borawska

Zakład Bromatologii,
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Autor do korespondencji:
Sylwia Naliwajko
Zakład Bromatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Mickiewicza 2D, 15-222 Białystok
Tel./Fax: +48 85 748 54 69
e-mail: bromatos@umb.edu.pl

Streszczenie

W niniejszym rozdziale zostaną omówione grupy produktów spożywczych będące źródłem składników o działaniu przeciwnowotworowym, które powinny znaleźć się w codziennym jadłospisie. Są to warzywa i owoce, produkty zbożowe, mleko i jego przetwory, ryby, oleje roślinne, orzechy i nasiona, przyprawy, grzyby, a także produkty pszczele.

Słowa kluczowe: produkty spożywcze, nowotwory.

Spis skrótów

AA	(ang. *Arachidonic acid*) kwas arachidonowy
AICR	(ang. *American Institute for Cancer Research*) Amerykański Instytut Badań nad Rakiem
ALA	(ang. *Alpha-linolenic acid*) kwas alfa-linolenowy
CLA	(ang. *Conjugated linoleic acid*) skoniugowany kwas linolenowy
DHA	(ang. *Docosahexaenoic acid*) kwas dokozaheksaenowy
DNA	(ang. *Deoxyrybonucleic acid*) kwas deoksyrybonukleinowy
EGCG	galusanu epigalokatehiny
EPA	(ang. *Eicosapentaenoic acid*) kwas eikozapentaenowy
GC-MS	chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas
IARC	(ang. *International Agency For Research on Cancer*) Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem
IG	indeks glikemiczny
IGF-1	(ang. *Insulin-like growth factor 1*) insulinopodobny czynnik wzrostu
IŻŻ	Instytut Żywności i Żywienia
LA	(ang. *Linoleic acid*) kwas linolowy
LC-PUFA	(ang. *Long chain poly-unsaturated fatty acids*) długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe
ŁG	ładunek glikemiczny
MMP-2	metaloproteinaza 2
MMP-9	metaloproteinaza 9
MTT	(ang. *thiazolyl blue tetrazolium bromide*) bromek 3-(4,5-dimetylo-2-yl)-2,5--dofenylotetrazolowy
NCI	(ang. *National Cancer Institut*) Narodowy Instytut Raka – dział amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia
NFκB	(ang. *Nuclear factor κB*) jądrowy czynnik transkrypcyjny κB
OSC	(ang. *Organo-sulphur compounds*) organiczne związki siarkowe
RFA	reaktywne formy azotu
RFT	reaktywne form tlenu
SCFA	(ang. *Short-chain fatty acids*) krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe
SVGp12	linia zdrowych komórek astrogleju
TMZ	temozolomid
U87MG	linia komórek glejaka wielopostaciowego
WCRF	(ang. *World Cancer Research Fund*) Światowa Fundacja Badań nad Rakiem
WHO	(ang. *World Health Organisation*) Światowa Organizacja Zdrowia
WNKT	wielonienasycone kwasy tłuszczowe
WWA	wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne

Żywienie w profilaktyce oraz leczeniu chorób nowotworowych ma przede wszystkim zaspokajać potrzeby organizmu, z uwzględnieniem stanu odżywienia i stanu ogólnego pacjenta. W diecie wspomagającej terapię choroby nowotworowej istotne jest zapobieganie niedoborom żywieniowym. Należy także uwzględnić wpływ procesu leczenia (radio- i chemioterapii) na możliwość poboru pokarmu (apetyt, zaburzenia z przewodu pokarmowego).

Wiele produktów spożywczych wykazuje bezpośredni lub pośredni efekt przeciwnowotworowy. Składniki żywności mogą wpływać na naprawę uszkodzonego DNA, hamować proliferację komórek nowotworowych, działać proapoptotycznie, antymetastatycznie, hamować działanie kancerogenów, a także działać immunomodulująco (tabela 1).

Tabela 1. Aktywność przeciwnowotworowa składników żywności [1].

Lp.	Aktywność przeciwnowotworowa	Składniki w żywności
1.	Regulacja metylacji DNA/ naprawa DNA	polifenole selen kwas foliowy witaminy A, D
2.	Regulacja modyfikacji histonów	polifenole kwas masłowy siarczek diallilu
3.	Hamowanie proliferacji komórek	flawonoidy indolo-3-karbinol retinoidy organiczne związki siarkowe selen kwasy tłuszczowe n-3
4.	Hamowanie cyklu komórkowego	polifenole (EGCG*, genisteina) selen retinoidy
5.	Aktywacja apoptozy/hamowanie czynników promujących przeżycie komórki	polifenole (kurkumina, kwercetyna, resweratrol, EGCG*, genisteina) indolo-3-karbinol izotiocyjaniany retinoidy organiczne związki siarkowe kwasy tłuszczowe n-3
6.	Hamowanie angiogenezy i metastazy	polifenole (kurkumina, karotenoidy)

* EGCG – galusan epigallokatechiny.

Wielokierunkowe działanie przeciwnowotworowe składników diety świadczy o istotnej roli żywienia w prewencji i leczeniu wielu typów nowotworów. Znaczenie diety jest jednak w największym stopniu badane w przypadku nowotworów przewodu

pokarmowego, w tym raka jelita grubego. Wśród przyczyn zgonów z powodu nowotworów rak jelita jest drugim co do częstości występowania w krajach rozwiniętych.

Badania dotyczące wpływu poszczególnych składników diety są trudne do przeprowadzenia, a ich wyniki mogą być nieadekwatne do problemu badawczego, ponieważ istnieje wiele zmiennych, jeżeli chodzi o dietę. Brane są pod uwagę wyniki badań laboratoryjnych (*in vitro* i *in vivo*), epidemiologicznych oraz kliniczno-kontrolnych. Dowody na znaczenie czynników żywieniowych w rozwoju chorób nowotworowych lub w ich zapobieganiu dzieli się na przekonujące, prawdopodobne i ograniczone (sugestywne) [1]. W tabeli 2 zestawiono najważniejsze czynniki żywieniowe zmniejszające ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych.

Tabela 2. Czynniki żywieniowe zmniejszające ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych [1].

Lp.	Rodzaj nowotworu	Produkty spożywcze o działaniu przeciwnowotworowym
1.	Jamy ustnej Gardła Krtani Przełyku Żołądka	**Warzywa niskoskrobiowe** (kapusta kiszona, cebula, czosnek, brokuły, sałata, ogórki, pomidory, kapusta, kalafior, cukinia, bakłażan, papryka, rzepa, szparagi, szpinak, cykoria, seler, pietruszka, por, kiełki rzodkiewki i lucerny)
2.	Jamy ustnej Gardła Krtani Przełyku Płuc	**Żywność zawierająca karotenoidy** (marchew, jarmuż, boćwina, dynia, szpinak, papryka, natka pietruszki, brokuły, pomidory, morele)
3.	Żołądka	**Warzywa cebulowate** (cebula – wszystkie rodzaje, czosnek, por, szczypiorek)
4.	Jelita grubego	**Żywność zawierająca błonnik** (kasze, pełnoziarniste przetwory zbożowe) **Czosnek** **Produkty mleczne**, będące źródłem Ca2+
5.	Przełyku	**Żywność zawierająca witaminę C** (acerola, owoce dzikiej róży, natka pietruszki, czarna porzeczka, papryka, warzywa kapustne, szpinak, truskawki, kiwi, cytryna) **Żywność zawierająca beta-karoten** (marchew, dynia, mango, natka pietruszki, morele)
6.	Trzustki	**Żywność zawierająca foliany** (ciemnozielone warzywa liściaste, nasiona roślin strączkowych, orzechy, drożdże, awokado, banany, maliny, pomarańcze)
7.	Prostaty	**Żywność zawierająca selen** (drożdże, orzechy) **Żywność zawierająca likopen** (pomidory, przetwory pomidorowe, arbuzy, papaja, czerwone grejpfruty)

1. Warzywa i owoce

Zgodnie z najnowszą piramidą zdrowego żywienia i aktywności fizycznej Instytutu Żywności i Żywienia [2] podstawę codziennego jadłospisu powinny stanowić warzywa i owoce, z przewagą warzyw (3/4 warzywa:1/4 owoce). Zaleca się spożywanie codziennie powyżej 400 g różnych warzyw z niską zawartością skrobi i owoców [3]. Dane epidemiologiczne wskazują, że duże spożycie warzyw i owoców koreluje ujemnie z ryzykiem nowotworów, szczególnie przewodu pokarmowego, dlatego produkty te powinny stanowić podstawę żywienia zarówno w prewencji, jak i leczeniu chorób nowotworowych.

Badania prowadzone na całym świecie podkreślają prewencyjne właściwości diety wegetariańskiej w przypadku rozwoju oraz zapobiegania nawrotom niektórych rodzajów raka [4, 5]. Duże znaczenie może mieć w tym przypadku rezygnacja ze spożywania mięsa i jego przetworów. W 2015 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. *International Agency For Research On Cancer* – IARC) określiła spożywanie mięsa przetworzonego jako czynnik rakotwórczy (grupa 1), a spożywanie czerwonego mięsa (m.in. wołowiny, cielęciny, wieprzowiny, jagnięciny, baraniny) jako czynnik prawdopodobnie rakotwórczy (grupa 2A) w przypadku ludzi [6]. Zależność między spożywaniem mięsa przetworzonego i czerwonego a zachorowaniami na nowotwory zaobserwowano przede wszystkim w przypadku raka jelita grubego. Ograniczone dowody wskazują również na znaczenie tych czynników w przypadku raka żołądka (mięso przetworzone) oraz raka prostaty i trzustki (mięso czerwone). Eksperci stwierdzili, że spożywanie codziennie 50 g przetworzonego mięsa zwiększa ryzyko raka jelita grubego o 18%, a ryzyko to rośnie wraz z ilością spożywanego mięsa [6].

Zgodnie z raportem Światowej Fundacji Badań nad Rakiem (ang. *World Cancer Research Fund* – WCRF) i Amerykańskiego Instytutu Badań nad Rakiem (ang. *American Institute for Cancer Research* – AICR) (WCRF/AICR, 2007) spożywanie niskoskrobiowych warzyw, głównie zielonych warzyw liściastych i warzyw kapustnych, wykazuje możliwe działanie prewencyjne w przypadku nowotworów jamy ustnej, gardła, krtani przełyku i żołądka [1]. Na podstawie analizy dostępnego piśmiennictwa stwierdzono, że dowody wpływu ochronnego działania owoców w przypadku nowotworów nosogardzieli, płuc, jajników, trzonu macicy oraz jelita grubego są ograniczone [1]. W 2014 roku ponownie przeprowadzona metaanaliza badań kliniczno-kontrolnych dotycząca wpływu spożycia owoców i warzyw na ryzyko rozwoju raka jelita grubego, piersi i trzustki potwierdziła, że brakuje przekonujących dowodów na istnienie takiej zależności [7]. Wyniki najnowszych badań epidemiologicznych co do wpływu diety wegetariańskiej na ryzyko rozwoju chorób nowotworowych nie są jednoznaczne. W badaniu Gilsing i wsp. (2016) zapoczątkowanym w 1986 r. wzięło udział ponad 11 tysięcy uczestników, częstość występowania wśród nich nowotworów płuc, piersi i prostaty w zależności od deklarowanej diety analizowano po 20 latach. Autorzy stwierdzili, że w przypadku wegetarian, a także osób spożywających dodatkowo ryby oraz osób, które deklarowały

spożycie mięsa jeden raz w tygodniu ryzyko raka płuc, raka prostaty i raka piersi nie jest zmniejszone w porównaniu do osób spożywających mięso codziennie [8]. Badania prowadzone w Wielkiej Brytanii wskazują natomiast, że częstość występowania niektórych typów nowotworów może być niższa w grupie wegetarian w porównaniu do osób spożywających mięso [9]. W badaniach wzięło udział 61 647 osób, które podzielono na 3 grupy – osoby spożywające mięso (32 491 osób), osoby spożywające ryby (8612) oraz wegetarian łącznie z weganami (20 544 osób). Po prawie 15-letniej obserwacji występowanie choroby nowotworowej stwierdzono u 3275 osób spożywających mięso (10,1% grupy badanej), u 520 osób spożywających ryby (6,0% grupy) i 1203 wegetarian (5,9% grupy). Stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia raka żołądka (o 63%), nowotworów tkanki limfatycznej i hematopoetycznej (o 36%) oraz szpiczaka mnogiego (o 77%) w grupie wegetarian w porównaniu do grupy osób spożywających mięso [9].

Niezależnie od wyników badań epidemiologicznych, w których trudno wyodrębnić tylko jeden czynnik dietetyczny jako znaczący, naukowcy zgodnie podkreślają, że warzywa i owoce są źródłem bioaktywnych związków fitochemicznych (głównie polifenoli), witamin (przede wszystkim witaminy C, folianów, prowitaminy A), składników mineralnych i błonnika pokarmowego, które mogą modyfikować przebieg procesu rozwoju komórek nowotworowych [1, 10-12].

1.1. Polifenole roślinne

Przeciwnowotworowy efekt naturalnych związków polifenolowych jest związany z ich aktywnością przeciwutleniającą, immunomodulującą oraz możliwością wpływu na szlaki sygnałowe komórek nowotworowych, dzięki czemu polifenole wpływają na przeżywalność, proliferację, różnicowanie, metastazę komórek nowotworowych, a także na angiogenezę, aktywność hormonów, modyfikację działania niektórych enzymów, co przedstawiono w tabeli 2 [12]. Do grupy aktywnych polifenoli występujących w żywności zalicza się m.in. flawonoidy, kwasy fenolowe, taniny, glukozynolany, lignany, stilbeny.

Flawonoidy są szeroko rozpowszechnione w roślinach, obejmują grupę wielu związków chemicznych o silnych właściwościach przeciwnowotworowych, są to m.in. antocyjany, flawony, flawonole, flawanole, flawanony i izoflawony. Źródła pokarmowe flawonoidów to głównie warzywa i owoce. Antocyjany, wśród których warto wyróżnić cyjanidynę i delfinidynę, są barwnikami roślinnymi. Występują głównie w jagodach, czarnej porzeczce, malinach, wiśniach, truskawkach, jeżynach, owocach aronii i bzu czarnego. Apigenina i luteolina to flawony występujące w selerze, pietruszce, cebuli i papryce, a także roślinach przyprawowych – oregano, tymianku. Do flawonów jest zaliczana również chryzyna, której źródłem w diecie są naturalne produkty pszczele – miód i propolis. Do źródeł flawonoli – kwercetyny i kemferolu zaliczane są cebula, jabłka, truskawki, brokuły. Galangina występuje głównie w oregano, mirycetyna w owocach jagodowych i orzechach, izoramnetyna jest szeroko rozpowszechniona w warzywach

i owocach oraz herbacie. Głównym źródłem flawanoli takich jak: katechiny, epigallokatechiny, galusanu epigallokatechiny (EGCG) są herbata oraz jabłka, winogrona czerwone, czerwone wina i gorzka czekolada. Flawanony, m.in. hesperetyna i naringenina, występują w owocach cytrusowych – głównie pomarańczach i grejpfrutach [13].

Izoflawony sojowe – genisteina i daidzeina mają działanie fitoestrogenów, odgrywają rolę protekcyjną w przypadku nowotworów hormonozależnych, szczególnie nowotworów piersi. Genisteina wykazuje działanie przeciwnowotworowe dzięki aktywacji wielu szlaków sygnałowych [14]. Ponadto może być przekształcana na skutek działania mikroflory jelitowej i jej enzymów w jeszcze bardziej aktywny związek – equol. Szacuje się jednak, że wytwarzanie equolu jest możliwe jedynie u około 30-50% populacji ludzkiej [15], ponadto białko soi jest częstym alergenem pokarmowym [16]. W związku z tym źródłem fitoestrogenów w polskiej diecie mogą być m.in. nasiona roślin strączkowych (groch, soczewica, fasola) oraz siemię lniane. Fitosterole roślinne występują także w tłoczonych na zimno olejach.

Glukozynolany, których źródłem pokarmowym są przede wszystkim warzywa krzyżowe (kapusta, brokuły, brukselka, kalafior), są w naszym organizmie rozkładane do aktywnych przeciwnowotworowo związków. Należą do nich m.in. sulforafan oraz indolo-3-karbinol, które wykazują silne właściwości przeciwnowotworowe [17]. Z grupy lignanów warto wspomnieć o sezaminie, której źródłem pokarmowym jest sezam. Z szyszek chmielu jest izolowany ksantohumol obecny, chociaż w mniejszych ilościach, w piwie.

Jednym z najsilniej przeciwnowotworowo działających związków polifenolowych, należących do grupy stilbenów, jest resweratrol, obecny przede wszystkim w skórkach winogron i winie czerwonym. Dużą aktywność wykazują także analogi resweratrolu – dimetoksylowany (pterostilben) występujący przede wszystkim w jagodach czarnych oraz hydroksylowany (picetannol) występujący w owocach jagodowych, marakui, białej herbacie.

Do grupy kwasów fenolowych należą m.in. kwas elagowy, galusowy, ferulowy, protokatechowy. Występują one przede wszystkim w owocach – malinach, jeżynach, porzeczkach, truskawkach, cytrusach. Kwasy fenolowe mają właściwości przeciwutleniające, a kwas galusowy i elagowy wykazują ponadto działanie antyproliferacyjne i proapoptotyczne w stosunku do komórek raka jelita grubego, wątroby, sutka i prostaty [12].

Polifenole roślinne wykazują wielokierunkowe działanie przeciwnowotworowe. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano ich aktywność w stosunku do różnych typów nowotworów (tabela 3).

Tabela 3. Przeciwnowotworowa aktywność naturalnych polifenoli oceniona w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* [12].

Lp.	Umiejscowienie nowotworu	Naturalne polifenole
1.	Rak płuc	antocyjany, apigenina, chryzyna, EGCG*, genisteina, izoramnetyna, kemferol, kwercetyna, ksantohumol, luteolina, naringenina, peonidyna (3-glukozyd), procyjanidyny, resweratrol
2.	Rak żołądka	apigenina, EGCG*, galangina, hesperetyna, izoramnetyna, kemferol, kwas galusowy, kwercetyna, luteolina, naringenina, resweratrol
3.	Rak jelita grubego	apigenina, cyjanidyna, chryzyna, delfinidyna, EGCG*, genisteina, hesperetyna, izoramnetyna, kemferol, kurkumina, kwas elagowy, kwas galusowy, kwercetyna, luteolina, mirycetyna, naringenina, procyjanidyny, resweratrol
4.	Rak wątroby	daidzeina, galangina, genisteina, kemferol, ksantohumol, kwas elagowy, kwas galusowy, kwercetyna, luteolina, mirycetyna, naringenina, resweratrol, sezamina
5.	Rak piersi	apigenina, antocyjany, chryzyna, cyjanidyna, daidzeina, EGCG*, genisteina, hesperetyna, izoramnetyna, kemferol, ksantohumol, kwas elagowy, kwas galusowy, kwercetyna, luteolina, naringenina, pterostilbeny, procyjanidyny, resweratrol, sezamina
6.	Rak prostaty	apigenina, delfinidyna, EGCG*, genisteina, hesperetyna, kemferol, ksantohumol, kurkumina, kwas elagowy, kwas ferulowy, kwas galusowy, kwercetyna, luteolina, picetannol, pterostilbeny, resweratrol, sezamina
7.	Rak szyjki macicy	genisteina, hesperetyna, kwas ferulowy, kwas galusowy, kwercetyna, resweratrol

* ECGC – galusan epigalokatechiny.

Związki polifenolowe cechują się aktywnością przeciwutleniającą oraz wzmacniają działanie innych antyoksydantów, m.in. witaminy A i E. Wpływają na ograniczenie tworzenia reaktywnych form tlenu (RFT) i azotu (RFA) przez możliwość chelatowania jonów metali przyspieszających reakcje utleniania oraz hamowanie oksydaz katalizujących reakcje przebiegające z wytworzeniem wolnych rodników, przerywają łańcuchowe reakcje wolnorodnikowe oraz chronią przed utlenianiem takie składniki, jak kwas askorbowy czy beta-karoten [18]. Kwasy fenolowe mogą także bezpośrednio wiązać RFT ze swoimi grupami hydroksylowymi, tworząc chinony. RFT są odpowiedzialne za modyfikacje lub uszkodzenia kwasów nukleinowych, białek strukturalnych lub enzymatycznych, lipidów błon komórkowych, co może prowadzić do występowania mutacji i zaburzeń w przekazywaniu sygnałów w komórce i do zapoczątkowania procesu nowotworzenia. Polifenole działają, przez modulację szlaków sygnałowych, na hamowanie proliferacji, aktywację apoptozy, zatrzymanie cyklu komórkowego w wielu typach nowotworów. Wykazano ich wpływ na ograniczenie angiogenezy i przerzutowania przez hamowanie metaloproteinaz. Wykazują też działanie immunomodulacyjne [12]. Poza tym mają działanie przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe oraz kardioprotekcyjne, przeciwmiażdżycowe i antyagregacyjnie [19].

1.2. Karotenoidy

W grupie karotenoidów należy wyróżnić beta-karoten, beta-kryptoksantynę – związki będące prekursorami witaminy A oraz likopen, który nie posiada właściwości prowitaminy A. Karotenoidy są obecne przede wszystkim w warzywach o żółtej, zielonej i pomarańczowej barwie (marchwi, pomidorach, dyni, papryce, szpinaku). Są wchłaniane w obecności tłuszczów, dlatego wyżej wymienione warzywa należy przyrządzać z dodatkiem tłuszczów (najlepiej nierafinowanych olejów roślinnych). Likopen jest najlepiej przyswajalny z przetworów pomidorowych (sosów, koncentratów pomidorowych) [20]. Spożywanie żywności zawierającej karotenoidy ma prawdopodobnie działanie ochronne w odniesieniu do nowotworów jamy ustnej, gardła, krtani i płuc. Ponadto żywność zawierająca beta-karoten prawdopodobnie zapobiega rozwojowi raka przełyku, a likopen – raka prostaty [1].

Likopen hamuje proliferację komórek nowotworowych, działa proapoptotycznie, antyangiogennie, indukuje enzymy II fazy detoksykacji. Ponadto ma działanie antyoksydacyjne, immunomodulujące i przeciwzapalne [21].

1.3. Witamina C

Owoce i warzywa są bardzo dobrym źródłem witaminy C. Produkty bogate w tę witaminę prawdopodobnie przeciwdziałają rozwojowi raka przełyku [1]. Witamina C jest silnym przeciwutleniaczem, neutralizuje wolne rodniki. Ma zdolność hamowania przemian azotanów (III), stosowanych jako konserwanty żywności, do rakotwórczych nitrozoamin [22]

W ostatnim czasie coraz bardziej popularne staje się zalecenie doustnego lub dożylnego podawania witaminy C w dawkach wielokrotnie przekraczających zapotrzebowanie dobowe. Dotychczasowe badania naukowe nie potwierdziły aktywności przeciwnowotworowej wysokich dawek witaminy C [22, 23]. Badacze podkreślają jednak, że konieczne są dalsze badania w tym kierunku ze względu na potencjał przeciwnowotworowy witaminy C i dobrą tolerancję nawet wysokich jej dawek [24].

Niewątpliwie można zalecić spożywanie warzyw i owoców będących bogatym źródłem witaminy C, przede wszystkim porzeczki czarnej, natki pietruszki, owoców dzikiej róży czy owoców cytrusowych.

1.4. Foliany

Kwas foliowy i inne poliglutaminowe pochodne tetrahydrofolianu pełnią w organizmie wiele funkcji. Przede wszystkim są niezbędne do syntezy DNA i przemian wielu aminokwasów. Źródłami pokarmowymi folianów są liście szpinaku, pietruszki, warzywa kapustne, nasiona fasoli i grochu, produkty zbożowe. W produktach zwierzęcych największe ilości folianów znajdują się w wątrobie kurzej i cielęcej.

Wykazano prawdopodobne działanie ochronne żywności bogatej w foliany w przypadku raka trzustki, a ograniczone dowody wskazują na znaczenie ochronne

przed rakiem przełyku i jelita grubego [1]. Dotychczasowe badania nie wykazały, aby suplementacja kwasem foliowym wpływała ochronnie na ryzyko rozwoju chorób nowotworowych [25]. Wiadomo natomiast, że niedobory folianów prowadzą do hipometylacji DNA, co wpływa na przekształcanie protoonkogenów w onkogeny. Istotne znaczenie w tym procesie mają również inne witaminy z grupy B – B2, B6 i B12 [26]. W populacji Polski stwierdza się znaczne niedobory pokarmowe folianów. Wobec tego, biorąc pod uwagę znaczenie zarówno folianów, jak i innych witamin z grupy B, należy zalecać spożywanie żywności bogatej w te składniki pokarmowe.

Podsumowując, spośród warzyw i owoców warto wybierać te, które mają najsilniejsze właściwości przeciwnowotworowe. Są to przede wszystkim zielone warzywa liściaste, warzywa krzyżowe (kapustowate), pomidory, papryka oraz owoce (głównie jagodowe, granaty, cytrusy, jabłka). Owoce zawierają znaczne ilości fruktozy, dlatego należy wybierać owoce niskofruktozowe, a spożycie takich owoców jak jabłka lub winogrona należy ograniczyć, chociaż nie rezygnować z nich zupełnie. Jabłka są źródłem cennego błonnika pokarmowego, a ciemne winogrona zawierają resweratrol. Nie należy spożywać soków owocowych, szczególnie dostępnych w handlu, ze względu na ich wysoki indeks glikemiczny oraz dużą zawartość łatwo przyswajalnej fruktozy.

2. Produkty zbożowe

Spożywanie pełnoziarnistych produktów zbożowych stanowi istotny czynnik dietetyczny zarówno w profilaktyce, jak i podczas leczenia chorób nowotworowych, głównie ze względu na wysoką zawartość błonnika pokarmowego.

2.1. Błonnik pokarmowy

Żywność bogata w błonnik pokarmowy, w tym przede wszystkim pełnoziarniste produkty zbożowe, zgodnie z raportem WCRF/AICR (2007), prawdopodobnie zapobiega rozwojowi raka jelita grubego, a ograniczone dowody wskazują także na wpływ ochronny w przypadku raka przełyku [1]. Wiele badań wskazuje na niższe ryzyko rozwoju nowotworów jelita grubego u osób spożywających wyższe ilości błonnika pokarmowego [27-29]. Niemniej jednak wyniki badań nie są jednoznaczne. Analizy wpływu zwiększonego spożycia błonnika pokarmowego na częstość nawrotu choroby u pacjentów z polipami gruczolakowatymi jelita grubego, a także na śmiertelność pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jelita nie wykazała istnienia takiej zależności [30, 31]. Najnowsze badania wskazują jednak na potencjalną rolę mikroflory bakteryjnej, szczególnie szczepu *Fusobacterium nucleatum*, w modyfikacji znaczenia diety w rozwoju raka jelita grubego, w tym spożycia błonnika pokarmowego [32]. Bakteria *F. nucleatum* wydaje się odgrywać kluczową rolę w progresji raka jelita grubego [33]. W badaniach wykazano, że dieta bogata w pełnoziarniste produkty zbożowe z większą ilością błonnika jest związana z obniżeniem ryzyka rozwoju raka jelita grubego współistniejącego z bakteriami

F. nucleatum, czego nie wykazano w przypadku raka bez obecności *F. nucleatum* [32]. Pomimo różnic w działaniu błonnika badania wskazują na korzyści z wczesnego włączenia błonnika pokarmowego rozpuszczalnego w żywieniu dojelitowym u pacjentów po operacji raka jelita grubego. Wykazano, że wpływa to na poprawę funkcji układu immunologicznego, zmniejsza odpowiedź zapalną, a także przyspiesza ruchy jelit po operacji [34].

Błonnik pokarmowy pełni w organizmie istotne funkcje, które są także związane z jego potencjalnym działaniem przeciwnowotworowym w raku jelita [13, 35]. Ze względu na to, że spożycie błonnika powoduje zwiększenie objętości stolca oraz przyspieszenie pasażu jelitowego, czas kontaktu potencjalnych karcynogenów (w tym wtórnych kwasów żółciowych) z błoną śluzową jelita grubego ulega ograniczeniu. Wtórne kwasy żółciowe (głównie deoksycholowy i litocholowy) mogą wykazywać właściwości mutagenne i są potencjalnymi promotorami raka jelita grubego [36].

Błonnik pokarmowy jest przetwarzany przez mikroflorę jelitową i stymuluje jej rozwój. Regularne jego spożywanie zapobiega degradacji bariery śluzowej w jelicie grubym. W badaniu opublikowanym w 2016 r. wykazano, na modelu zwierzęcym, że w przypadku niedoboru błonnika pokarmowego w diecie mikroflora jelitowa korzysta z glikoprotein (budujących warstwę śluzu jelita) jako źródła składników odżywczych, co prowadzi do erozji tej bariery. Ułatwia to dostęp patogennym bakteriom do śluzówki i sprzyja rozwojowi chorób zapalnych jelita grubego [37].

W trakcie fermentacji błonnika pokarmowego bakterie jelitowe produkują krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA – ang. *Short-chain fatty acids*) – kwas octowy, propionowy i masłowy. Kwas octowy i propionowy są metabolizowane w wątrobie i biorą udział w glukoneogenezie i liponeogenezie [38]. Kwas masłowy jest głównym źródłem energii dla komórek nabłonka jelita i zwiększa produkcję śluzu. Działa przeciwzapalnie, antyproliferacyjnie i proapoptotycznie oraz hamuje transformację nowotworową komórek jelita grubego [39, 40].

W prewencji nowotworów jelita grubego znaczenie ma źródło błonnika pokarmowego. W randomizowanych badaniach wykazano, że suplementacja błonnikiem pochodzącym z otrąb ryżowych wpływała na poprawę profilu mikroflory jelitowej oraz zwiększenie ilości krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w stolcu u pacjentów z wywiadem raka jelita grubego, czego nie obserwowano w przypadku spożycia błonnika z fasoli [41]. Spośród produktów zbożowych w diecie mającej na celu profilaktykę lub wspomaganie leczenia chorób nowotworowych powinny się znaleźć kasze pełnoziarniste i płatki zbożowe (np. kasza gryczana niepalona, jaglana, jęczmienna, płatki owsiane, płatki żytnie). Błonnik pokarmowy rozpuszczalny, który łatwiej ulega fermentacji, jest składnikiem płatków i otrąb owsianych. W badaniach na zwierzętach wykazano, że błonnik owsiany, bogaty w beta-glukany, ogranicza przepuszczalność śluzówki jelita i powoduje spadek resorpcji wtórnych kwasów żółciowych [42]. Przetwory owsiane są nie tylko źródłem błonnika pokarmowego, lecz także bioaktywnych związków, m.in. awenantramidów, polifenolowych związków o silnych właściwościach antyoksydacyjnych, przeciwzapalnych i przeciwnowotworowych [43].

Spożycie pieczywa, szczególnie białego i cukierniczego oraz przetworzonych produktów zbożowych, w tym gotowych płatków śniadaniowych, powinno być ograniczone. Wynika to z dużej zawartości soli oraz wysokiego indeksu glikemicznego tych produktów.

2.2. Nadmiar sodu

Nadmiar sodu w diecie jest uznany za czynnik ryzyka rozwoju raka żołądka. Metaanaliza badań z tego zakresu przeprowadzona w 2015 r. wykazała, że zwiększenie pobrania soli o 5 g na dobę zwiększa ryzyko rozwoju raka żołądka o 12% [44]. Zgodnie z zaleceniami WHO spożycie soli powinno wynosić poniżej 5 g w ciągu doby [45]. Pieczywo dostępne w handlu, zarówno pszenne, żytnie, jak i mieszane, zawiera około 1,2 g soli (chlorku sodu) w 100 g produktu [46, 47]. Badania prowadzone w Zakładzie Bromatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wykazały, że rzeczywiste dzienne pobranie soli (ocenione metodą analityczną w dietach) wynosiło od 13,6 do 29,3 g na dobę , co kilkakrotnie przekracza zalecenia. Ponadto jednym z głównych źródeł soli w diecie (poza solą dodawaną do potraw w trakcie obróbki kulinarnej) są produkty przetworzone, w tym przede wszystkim produkty zbożowe [48].

2.3. Indeks i ładunek glikemiczny

W ostatnich latach podkreślana jest rola niskiego indeksu glikemicznego (IG) oraz ładunku glikemicznego (ŁG) żywności w prewencji i leczeniu chorób nowotworowych [49, 50]. Wykazano, że dieta o wysokim IG jest związana z podwyższonym ryzykiem raka jelita grubego, a wysoki ŁG diety ze zwiększeniem ryzyka raka piersi i endometrium [49]. Ponadto dieta oparta na produktach o niskim IG razem z ćwiczeniami fizycznymi i suplementacją witaminą D redukuje częstość nawrotu choroby u pacjentek po usunięciu raka piersi [51]. Warto podkreślić, że dieta uwzględniająca niski indeks glikemiczny ma duże znaczenie m.in. w leczeniu chorób metabolicznych – cukrzycy typu 2, otyłości oraz miażdżycy [52].

Jednym z mechanizmów wyjaśniających dodatnią korelację pomiędzy wysokimi wartościami IG/ŁG diety a ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej jest przewlekle podwyższone stężenie insuliny w krwi po spożyciu produktów o wysokim IG [53]. Wysokie stężenie insuliny koreluje dodatnio ze stężeniem i aktywnością insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. *Insulin-like growth factor* 1 – IGF-1) [54]. Zarówno insulina, jak i IGF-1 pełnią bardzo istotne funkcje w organizmie, m.in. stymulują procesy anaboliczne, jednak anaboliczne działanie insuliny i IGF-1 może zwiększać rozwój guza nowotworowego przez hamowanie apoptozy i stymulację proliferacji komórek, a także wpływ na hormony płciowe [55, 56].

Spośród produktów zbożowych należy wybierać żywność jak najmniej przetworzoną, najlepiej pełnoziarniste kasze, płatki owsiane oraz pieczywo pełnoziarniste przy-

gotowane na zakwasie (ze względu na mniejszą zawartość fitynianów), będące źródłem błonnika pokarmowego o właściwościach prozdrowotnych. Istotne znaczenie ma jakość przetworów zbożowych, które są jednymi z najczęściej zanieczyszczonych pleśniami i ich toksynami (mykotoksyny) produktów. Aflatoksyna B1, mykotoksyna wytwarzana przez pleśnie z rodzaju *Aspergillus*, ma działanie hepatotoksyczne i genotoksyczne, zgodnie z klasyfikacją IARC jest uznana za karcynogen grupy 1, istotnie zwiększający ryzyko rozwoju raka wątroby [57].

Ograniczenie w zakresie spożywania przetworów zbożowych dotyczy osób, które wykazują nietolerancję glutenu lub alergię na białka zbóż oraz pacjentów z celiakią.

3. Produkty mleczne

W Polsce mleko i produkty mleczne są ważnymi składnikami diety. Zgodnie z zaleceniami IŻŻ oraz zespołu ekspertów Komitetu Nauki o Żywieniu Człowieka PAN oraz Polskiego Towarzystwa Nauk Żywieniowych mleko i produkty mleczne (głównie jogurt i kefir) powinny być spożywane przez dorosłych w prawidłowej diecie w ilości co najmniej 2 szklanek dziennie [2, 58]. Takie zalecenie wynika głównie z występowania znacznych niedoborów wapnia w dietach [58].

W 2007 roku w raporcie WCRF/AICR zwrócono uwagę na znaczenie spożywania mleka i jego przetworów w przypadku raka jelita grubego. Spożycie mleka jest uznane za prawdopodobny czynnik chroniący przed rozwojem raka jelita grubego, jednak w przypadku wyższego spożywania sera żółtego istnieją ograniczone dowody wskazujące na działanie pronowotworowe w tym typie nowotworów [1]. Nowsze badania z 2014 r. wskazują na występowanie odwrotnej zależności pomiędzy spożyciem niefermentowanych produktów mlecznych a ryzykiem raka jelita grubego u mężczyzn, lecz nie u kobiet [59]. W badaniu tym wykazano, że u mężczyzn spożywających 525 g mleka dziennie ryzyko raka jelita było niższe o 26%.

Odwrotny efekt wykazano w przypadku raka prostaty. Dieta bogata w wapń (suplementy diety) prawdopodobnie jest jednym z czynników powodujących raka prostaty, a w przypadku wysokiego spożycia mleka i produktów mlecznych istnieją ograniczone dowody sugerujące, że mogą to być przyczyny tego typu raka [60, 61]. Metaanaliza przeprowadzona przez Aune i wsp. (2015) sugeruje, że wysokie spożycie produktów mlecznych, odtłuszczonego mleka, sera, a także wapnia jest związane z 39% wzrostem ryzyka raka prostaty [62]. Metaanalizy oraz badania kliniczno-kontrolne nie są jednoznaczne w ocenie wpływu spożycia produktów mlecznych na ryzyko rozwoju raka żołądka, raka jajników, piersi oraz raka pęcherza moczowego, wskazując przeważnie na brak występowania takiej zależności [61, 63-69]. Badacze wskazują na trudności w interpretacji oceny związku spożycia produktów mlecznych i ryzyka rozwoju nowotworów, ponieważ produkty te obejmują różnorodne przetwory, zależnie od regionu, z którego pochodzą [70].

3.1. Wapń

Wartość odżywcza mleka i jego przetworów wiąże się przede wszystkim z wysoką zawartością łatwo przyswajalnego wapnia. W profilaktyce chorób nowotworowych mogą mieć znaczenie fermentowane produkty mleczne będące źródłem bakterii probiotycznych, a także tłuszcz mleczny. Mleko i produkty mleczne, poza rybami, są źródłem witaminy D, co także może mieć znaczenie w przypadku profilaktyki chorób nowotworowych. Produkty mleczne są również źródłem białka pełnowartościowego, co ma znaczenie szczególnie u pacjentów z niedożywieniem.

Mechanizm działania protekcyjnego produktów mlecznych w przypadku raka jelita grubego jest związany m.in. z działaniem wapnia, który ma zdolność wiązania wtórnych kwasów żółciowych, wpływa na przemiany kwasów tłuszczowych w jelitach, a także na wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe, prowadząc do apoptozy komórek nowotworowych [71, 72].

3.2. Probiotyki

Fermentowane przetwory mleczne zawierają bakterie probiotyczne, głównie z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Źródłem bakterii probiotycznych w diecie są także fermentowane przetwory warzywne (głównie kiszone ogórki i kapusta). Szeroko prowadzone badania wskazują, że probiotyki (dodatkowo w połączeniu z prebiotykami) mogą zmniejszać ryzyko rozwoju raka jelita grubego [73]. W badaniach na szczurach z indukowanym rakiem jelita grubego wykazano, że probiotyki pozytywnie wpływają na przyrost masy ciała, hamują rozwój guza, zwiększają przeżywalność zwierząt. Dodatkowo nie wykazano ich działań niepożądanych [74]. Probiotyczne szczepy wpływają korzystnie na skład mikroflory jelitowej, przywracając jej fizjologiczny charakter. Prawidłowo funkcjonujący mikrobiom jelita człowieka wytwarza wiele związków o właściwościach antykancerogennych, m.in. SCFA z błonnika pokarmowego, enterolakton z lignanów obecnych w produktach zbożowych lub urolityny A i B z kwasu elagowego [75, 76]. Probiotyki w połączeniu z prebiotykami wykazują także właściwości immunostymulujące i przeciwzapalne [77].

3.3. Skoniugowany kwas linolenowy

W ostatnich latach podkreślana jest prozdrowotna rola izomerów skoniugowanego kwasu linolenowego – CLA (ang. *Conjugated linoleic acid*), których źródłem w diecie jest przede wszystkim tłuszcz mleczny [78-80]. Badania *in vitro* na liniach komórek nowotworowych raka jelita grubego sugerują antyproliferacyjną aktywność CLA [81-83]. Wykazano także, że CLA może hamować rozwój raka piersi ze względu na działanie proapoptotyczne oraz antyestrogenne [84, 85]. Niemniej jednak analizy kliniczno-kontrolne nie są jednoznaczne i naukowcy podkreślają konieczność dalszych badań w tym kierunku [86]. Poza aktywnością przeciwnowotworową CLA wykazują działanie przeciwmiażdżycowe oraz potencjał zmniejszenia tkanki tłuszczowej. Aktywność

i zasadność suplementacji CLA jest jednak ciągle dyskutowana, ponieważ poza prozdrowotnymi właściwościami niektóre izomery CLA mogą indukować insulinooporność [87].

Uwzględniając wartość odżywczą oraz wyniki badań dotyczących znaczenia produktów mlecznych w profilaktyce i leczeniu chorób nowotworowych, należy zalecić spożywanie tych produktów w ilości dwóch porcji dziennie. Spośród produktów mlecznych w diecie mającej na celu profilaktykę lub wspomaganie leczenia chorób nowotworowych należy zalecić spożywanie jogurtów naturalnych oraz kefiru. Produkty przetworzone i smakowe nie powinny być spożywane ze względu na dodatek konserwantów (sery) oraz cukru, syropu glukozowego lub glukozowo-fruktozowego (smakowe przetwory fermentowane).

Ponadto ograniczenia dotyczące spożywania produktów mlecznych dotyczą osób, które mają alergię lub nietolerancję białek mleka i/lub nietolerancję laktozy.

4. Ryby

O wartości odżywczej ryb, szczególnie morskich, świadczy wysoka zawartość długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (ang. *Long chain poly--unsaturated fatty acids* – LC-PUFA) z rodziny n-3, w tym kwasu eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA), a także witaminy D.

4.1. Wielonienasycone długołańcuchowe kwasy tłuszczowe n-3

Zgodnie z raportem WCRF/AICR 2007 ograniczone dowody wskazują, że spożycie ryb ma działanie ochronne w raku jelita [1]. W nowszych analizach wskazuje się potencjalne działanie ochronne wysokiego spożycia LC-PUFA także w przypadku nowotworów sutka, prostaty, trzustki, płuc i żołądka [88-90].

LC-PUFA działają w organizmie wielokierunkowo. Poza fizjologicznymi funkcjami wykazują efekt immunomodulujący, przeciwzapalny, hamują proliferację w komórkach nowotworowych [91, 92]. Indukują apoptozę przez wpływ na wiele szlaków sygnałowych, m.in. aktywację kaspazy 3 i 9, indukcję zmian w potencjale membranowym mitochondrium, wpływ na ekspresję Bax/Bcl-2, MAPK, modulację ekspresji miRNA w raku jelita [93-96]. Warto wspomnieć także o ochronnym znaczeniu LC-PUFA w chorobach układu krążenia [97].

4.2. Witamina D

Ryby są również głównym źródłem witaminy D w diecie. Witamina D wykazuje wiele korzyści zdrowotnych, w tym efekt przeciwnowotworowy [98, 99]. Pomimo zawartości witaminy D w rybach jej pobranie z dietą jest zbyt niskie. W ostatnich latach zwraca się uwagę na duże niedobory witaminy D i konieczność jej suplementacji. Najnowsze analizy danych z tego zakresu wskazują, że witamina D powinna być pozyskiwana przede wszystkim z ekspozycji na słońce, a jej suplementacja nie jest efektywnym

substytutem ekspozycji słonecznej [100]. Z drugiej strony nieadekwatna, zbyt długa, przewlekła ekspozycja na promieniowanie słoneczne zwiększa ryzyko i może być przyczyną nowotworów skóry [101]. Zwykle zaleca się 15-minutową ekspozycję na słońce (odsłonięta twarz, ramiona i nogi), 2-3 razy w tygodniu [100]. Należy podkreślić, że zarówno zbyt intensywna, jak i zbyt niska ekspozycja słoneczna może mieć szkodliwy wpływ na nasze zdrowie [102].

Zaleca się spożywanie ryb morskich, m.in. śledzia, makreli, łososia pacyficznego, szprota i dorsza. Ryby powinny być świeże – pieczone lub gotowane na parze, ponieważ ryby wędzone, a także przetwory rybne mogą zawierać wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA), aminy heterocykliczne, a także bardzo duże ilości soli. Spożywanie ryb konserwowanych solą jest prawdopodobnym czynnikiem powodującym raka w obrębie nosogardzieli, ponadto zawartość WWA oraz amin heterocyklicznych sprzyja powstawaniu nowotworów [1, 103]. Istotna jest także jakość ryb pod względem zawartości pierwiastków toksycznych, w tym przede wszystkim rtęci [104]. Brakuje zaleceń odnośnie do spożycia ryb w chorobie nowotworowej, w prawidłowej diecie zaleca się spożywanie różnych rodzajów ryb 2 razy w tygodniu, co zapewni pokrycie zapotrzebowania na LC-PUFA [105].

5. Oleje roślinne

Oleje roślinne, szczególnie słonecznikowy i kukurydziany, zawierają znaczne ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WNKT), głównie z rodziny n-6. Zarówno WNKT n-6, jak i n-3 są niezbędne w naszym organizmie, jednak istotny jest stosunek WNKT z rodziny n-6 do n-3. W badaniach epidemiologicznych, a także doświadczalnych wykazano, że nadmiar kwasów tłuszczowych n-6, szczególnie linolowego (ang. *Linoleic acid* – LA) i arachidonowego (ang. *arachidonic acid* – AA), może stymulować rozwój nowotworów [89, 106].

Prawidłowy stosunek kwasów tłuszczowych n-6 do n-3 w diecie jest trudny do oszacowania. W obecnych normach żywienia zapotrzebowanie na LA (n-6) jest określone na 4% całkowitego zapotrzebowania na energię z diety, a zapotrzebowanie na kwas alfa-linolenowy (ALA) (n-3) – na 0,5% [105].

Jednym z nielicznych olejów, zawierającym znaczne ilości ALA, jest olej lniany, otrzymywany w trakcie tłoczenia nasion lnu zwyczajnego (łac. *Linum usitatissimum* L.). Ze względu na obecność składników, które łatwo ulegają niekorzystnym przemianom pod wpływem temperatury, tlenu oraz światła, proces tłoczenia powinien być przeprowadzany „na zimno", należy zachować warunki chłodnicze, a także ograniczyć dostęp tlenu oraz światła podczas przechowywania produktu końcowego. Konsystencja i charakterystyczny smak oleju lnianego ulegają zmianie w trakcie przechowywania, czego efektem jest wytrącający się osad oraz gorzki posmak [107]. Korzystne właściwości oleju lnianego wynikają z jego specyficznego składu, jest on jedynym olejem roślinnym, w którym zawartość ALA (od 51,8 do 60,4 g) jest większa niż kwasu linolowego n-6 (14,3

do 17,4 g). Ponadto zawiera on fitosterole (689 mg w 100 g), są to głównie β-sitosterol (206 mg/100 g) oraz kampesterol (105 mg/100 g) [108]. W badaniach wykazano, że poza fizjologicznymi funkcjami ALA działa przeciwzapalnie oraz redukuje wzrost komórek raka piersi [109, 110].

5.1. Witamina E

Oleje, szczególnie tłoczone na zimno, powinny być spożywane ze względu na zawartość witaminy E. Witamina E wykazuje potencjał antyoksydacyjny, chroni lipidy przed utlenianiem. Istnieją ograniczone dowody sugerujące ochronny wpływ witaminy E w przypadku raka przełyku [1]. Wykazano także, że ryzyko raka prostaty jest odwrotnie proporcjonalne do spożycia alfa-tokoferolu [111]. Źródłem witaminy E w diecie są także orzechy i nasiona.

6. Orzechy i nasiona

Orzechy i nasiona są źródłem wielu składników mineralnych, m.in. magnezu, cynku, selenu, a także witaminy E, błonnika pokarmowego i WNKT, głównie z rodziny n-6. W kontekście profilaktyki chorób nowotworowych należy podkreślić działanie selenu.

6.1. Selen

Selen występuje w największych ilościach w orzechach brazylijskich, ale również w drożdżach, czosnku i rybach. Jest pierwiastkiem o właściwościach przeciwutleniających oraz m.in. składnikiem wielu enzymów i selenoprotein, z których peroksydaza glutationowa jest bardzo silnym antyoksydantem. Selen hamuje peroksydację lipidów i zmiany oksydacyjne DNA. Wpływa na komórkową odpowiedź immunologiczną. Selen hamuje rozwój nowotworów prostaty i jelita grubego bezpośrednio oraz pośrednio przez działanie selenometioniny, a także przez wpływ na szklaki sygnałowe promujące apoptozę i hamowanie cyklu komórkowego [112]. Należy jednak kontrolować stężenie selenu w surowicy krwi (zakres bezpieczny 70-140 μg/l) ze względu na możliwość jego kancerogennego oddziaływania w wysokich dawkach.

7. Przyprawy

W diecie mającej na celu zarówno profilaktykę, jak i wspomaganie terapii chorób nowotworowych istotną rolę odgrywają przyprawy, przede wszystkim czosnek i kurkuma.

7.1. Organiczne związki siarkowe

Właściwości przeciwnowotworowe czosnku są związane z obecnością organicznych związków siarkowych (ang. *Organo-sulphur compounds* – OSC), m.in. allicyny, alliny, siarczku diallylu, *S*-allilocysteiny [113]. OSC hamują indukowane, m.in. dimetylonitrozoaminą, aflatosyną B1, benzo-a-pirenem, ditlenkiem diwodoru, uszkodzenia DNA [114, 115]. Ponadto ekstrakt z czosnku oraz jego składniki aktywne wykazują działanie proapoptotyczne, hamują proliferację i metastazę komórek nowotworowych oraz działają aktywująco na układ odpornościowy [116-118].

7.2. Kurkumina

Kurkumina jest jednym z aktywnych składników kurkumy, stosowanej jako przyprawa. Wykazuje ona szereg działań w stosunku do komórek nowotworowych: hamuje cykl komórkowy i angiogenezę, zmniejsza możliwości metastazy, a także aktywuje apoptozę przez wpływ na wiele szklaków komórkowych [119]. Badacze podkreślają również, że kurkuma jest dobrze tolerowana, nawet w dużych dawkach [120].

Amygdalina

Amygdalina jest glikozydem cyjanogennym występującym głównie w pestkach wielu owoców, m.in. moreli, brzoskwini, pigwy pospolitej, jabłek oraz w migdałach. Amygdalina oraz letril są często zamiennie stosowanymi nazwami, jednak odnoszą się do dwóch pokrewnych związków, posiadających identyczny fragment struktury – mandelonitryl, będący źródłem cyjanowodoru. Warto zaznaczyć, że amygdalina, często nazywana witaminą B17, nie jest uznana za substancję niezbędną dla organizmu, co obecnie wyklucza ją z definicji witamin. Amygdalina była stosowana w tradycyjnej medycynie jako środek przeciwnowotworowy, przeciwgorączkowy, przeciwbólowy oraz przeciwkaszlowy. Aktywność amygdaliny jest związana z jej enzymatycznym rozkładem do cyjanowodoru pod wpływem β-glukozydazy.

Zgodnie z opinią amerykańskiego *National Cancer Institut* (NCI), wydaną na podstawie przeglądu piśmiennictwa naukowego, letril wykazuje niewielką aktywność przeciwnowotworową w badaniach na zwierzętach oraz nie wykazuje takiej aktywności w badaniach klinicznych [121]. Część naukowców podkreśla jednak, że dotychczasowe badania nad amygdaliną jako związkiem o działaniu przeciwnowotworowym są niewystarczające, aby ocenić jej potencjał terapeutyczny [122, 123].

Bezpieczeństwo stosowania amygdaliny jako alternatywnej terapii w przypadku chorób nowotworowych, ze względu na cyjanogenne właściwości, jest w ostatnich latach szeroko dyskutowane. Cyjanowodór jest neurotoksyną, która powoduje mdłości, wymioty, ból i zawroty głowy, splątanie, uszkodzenie wątroby, gorączkę, hipotensję, utratę przytomności, uszkodzenie neuronów i śmierć. Amygdalina jest znacznie lepiej tolerowana po podaniu dożylnym niż doustnym. Mikroflora przewodu pokarmowego, a także beta-glukozydazy zawarte w spożywanych owocach powodują rozkład amyg-

daliny z wydzieleniem toksycznego cyjanowodoru [124]. Oceniono, że maksymalna tolerowana dawka po podaniu dożylnym dla myszy, królików i psów wynosi 3 g/kg masy ciała, natomiast po podaniu doustnym jest znacznie niższa i wynosi 0,075 g/kg masy ciała [125]. Znane są przypadki zatruć cyjankiem pochodzącym z amygdaliny i pestek moreli spożywanych jako suplementy diety lub jako produkty mające wspomagać leczenie choroby nowotworowej, szczególnie u wegetarian z niedoborem witaminy B12 [126, 127].

Biorąc pod uwagę toksyczność amygdaliny, szczególnie po podaniu doustnym, nie należy zalecać spożywania pestek moreli, będących głównym jej źródłem.

8. Grzyby

Badania prowadzone z zastosowaniem hodowli komórkowych wskazują, że składniki grzybów jadalnych wykazują znaczny potencjał przeciwnowotworowy. Mają działanie antyproliferacyjne, proapoptotyczne, hamują cykl komórkowy [128-131]. Wykazano także, że izolowane z grzybów polisacharydy, m.in. z borowika szlachetnego oraz lektyny (z boczniaka cytrynowego), w badaniach *in vivo* u myszy z wszczepionymi nowotworami mają działanie immunomodulujące i przeciwnowotworowe [132, 133].

Grzyby mogą być ciężkostrawnym produktem spożywczym, jednak ze względu na swoje właściwości powinny znaleźć się jako składnik diety w profilaktyce chorób nowotworowych.

9. Produkty pszczele

Produkty pszczele, do których należą: miód, propolis, pierzga, mleczko pszczele, wykazują aktywność przeciwnowotworową m.in. względem komórek glejaka wielopostaciowego, raka nerek, prostaty, pęcherza moczowego, czerniaka, sutka. Hamują wzrost raka przez aktywację apoptozy i hamowanie cyklu komórkowego [134, 135].

9.1. Naturalne produkty pszczele a glejaki mózgu

W Zakładzie Bromatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w wyniku realizacji badań w projekcie N N405 625438 oceniono wpływ naturalnych produktów pszczelich: miodów pszczelich, propolisu, pierzgi oraz mleczka pszczelego na komórki glejaka wielopostaciowego (U87MG) i zdrowe komórki astrogleju (SVGp12) w warunkach *in vitro*. Przeanalizowano także możliwość występowania interakcji ww. produktów naturalnych z lekiem stosowanym w terapii glejaka – temozolomidem (TMZ – Temodal).

Analiza składu produktów pszczelich, przeprowadzona w celu zidentyfikowania związków chemicznych o potencjalnej aktywności biologicznej, wykazała, że najliczniejszą grupę związków w składzie chemicznym ekstraktów z propolisu stanowiły kwasy aromatyczne (ok. 40%), głównie kwas kumarowy, benzoesowy, ferulowy i kawowy, oraz ich estry (ok. 19%). Z kolei w grupie flawonoidów, które stanowiły ok. 13%, zidentyfikowano pinobanksynę, galanginę, pinocembrynę, chryzynę i apigeninę. Głównymi

komponentami ekstraktów z pierzgi były kwasy tłuszczowe i ich pochodne, które stanowiły ok. 64% wszystkich związków zidentyfikowanych metodą GC-MS. Spośród nich w największych ilościach oznaczono kwasy nienasycone: α-linolenowy, linolowy, oleinowy oraz 11,14,17-eikozatrienowy. Z grupy związków polifenolowych w próbach pierzgi występowały apigenina i kempferol w ilościach < 0,5%. W składzie ekstraktów mleczka pszczelego przeważał kwas 10-hydroksy-2-dekanowy (10-HDA) i 10-hydroksydekanowy (10-HDAA), które łącznie stanowiły od 65 do 75% wszystkich związków zidentyfikowanych metodą chromatografii gazowej (GC-MS).

Oceniona była cytotoksyczna aktywność ekstraktów z badanych produktów pszczelich (propolisu, pierzgi, mleczka pszczelego w stężeniach 10-100 μg/ml) i naturalnych miodów pszczelich (0,5-7,5%) oraz ich połączeń z temozolomidem (20 μM) w stosunku do ludzkich linii komórkowych pozyskanych z kolekcji ATCC: glejaka wielopostaciowego (U87MG) oraz zdrowych komórek astrogleju (SVGp12) metodą z użyciem związku MTT (ang. *methylthiazolyl diphenyl-tetrazolium bromide*). Spośród badanych produktów najwyższą aktywnością cytotoksyczną wobec komórek nowotworowych charakteryzowały się: ekstrakty z propolisu w stężeniu ≥ 20μg/ml, powodując obniżenie przeżywalności komórek poniżej 30% po 72 h inkubacji, oraz miody pszczele (w tym miód gryczany w stężeniu ≥ 2,5% i ciemny wielokwiatowy w stężeniu ≥ 1%). Ponadto wykazano, że ekstrakt z propolisu może wspomagać działanie temozolomidu, zwiększając jego aktywność hamującą wzrost komórek glejaka wielopostaciowego [136]. Dalsze badania wpływu analizowanych produktów na biosyntezę DNA, ocenioną na podstawie stopnia wbudowywania [^{3}H]-Tymidyny w linii komórek U87MG, potwierdziły najwyższą aktywność naturalnych miodów pszczelich oraz ekstraktu z propolisu [137].

Jednocześnie z badaniem aktywności przeciwnowotworowej na linii komórek nowotworowych były prowadzone analizy z użyciem hodowli ludzkich zdrowych komórek astrogleju (SVGp12). Wykazano, że w stężeniach aktywnych względem komórek glejaka wielopostaciowego ekstrakty etanolowe propolisu i pierzgi oraz naturalne miody wpływają cytotoksycznie także na komórki astrogleju w warunkach *in vitro*. Należy podkreślić, że w przypadku ekstraktów z mleczka pszczelego i suplementów diety zawierających ten produkt nie obserwowano cytotoksycznego efektu wobec linii komórek astrogleju, przy jednoczesnym obniżeniu przeżywalności do ok. 50-70% komórek glejaka wielopostaciowego po 72 h inkubacji. Fakt ten może stanowić podstawę do zalecenia stosowania mleczka pszczelego jako naturalnego środka w profilaktyce guzów mózgu pochodzenia glejowego [138, 139].

W toku badań zaobserwowano istotne nasilenie cytotoksycznego działania temozolomidu względem zdrowych komórek astrogleju po zastosowaniu leku w połączeniu z ekstraktami miodu, pierzgi i mleczka pszczelego. Wobec tego, pomimo synergistycznego działania produktów pszczelich z temozolomidem względem komórek glejaka wielopostaciowego w trakcie terapii temozolomidem należy zachować ostrożność w stosowaniu suplementów diety zawierających te składniki [139].

Na podstawie zebranych danych dotyczących składu, zdolności antyoksydacyjnych i cytotoksyczności do dalszych badań wytypowano najaktywniejsze ekstrakty i miody w określonych stężeniach.

Następny etap projektu obejmował ocenę ekspresji NFκB oraz ocenę aktywności metaloproteinazy 9 (MMP-9) i metaloproteinazy 2 (MMP-2). W stanach patologicznych, w tym w nowotworach, metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej odgrywają ważną rolę w progresji raka przez pobudzenie angiogenezy oraz migracji komórek. Znaczne zahamowanie aktywności MMP-9 obserwowano po inkubacji komórek glejaka wielopostaciowego z miodami ciemnymi (powyżej 90%), a także ekstraktami etanolowymi z propolisu (ok. 66%) oraz pierzgi (ok. 57%). Najefektywniejszym inhibitorem MMP-2 w komórkach nowotworowych okazał się miód gryczany oraz ekstrakt z propolisu, które powodowały obniżenie ekspresji tej metaloproteinazy odpowiednio do ok. 20% i 46%. Ekstrakty te jednocześnie hamowały ekspresję MMP-2 i MMP-9 silniej niż temozolomid, po zastosowaniu którego obserwowano ok. 30-35% spadek aktywności żelatynaz. Zastosowanie ekstraktów produktów pszczelich w połączeniu z temozolomidem nie wpływało istotnie statystycznie na aktywność tych wyciągów. Ekspresja MMP-2 i MMP-9 w zdrowych komórkach astrogleju po zastosowaniu ocenianych produktów nie różniła się od kontroli. W związku z hamowaniem aktywności metaloproteinaz w komórkach glejaka wielopostaciowego produkty pszczele takie jak miody, propolis i pierzga mogą być uważane za czynniki o działaniu antymetastatycznym.

Nadmierna aktywacja czynnika transkrypcyjnego NFκB prowadzi do indukcji niekontrolowanego podziału komórek i wpływa na rozwój nowotworów. W badaniach z użyciem testów ELISA oraz western blot oceniona została aktywność tego czynnika w komórkach glejaka wielopostaciowego po zastosowaniu miodów pszczelich oraz ekstraktów z produktów pszczelich. Zaobserwowano synergistyczny efekt działania ekstraktu z propolisu oraz temozolomidu na aktywność NFκB (ok. 50-60% w porównaniu do kontroli), zarówno na podjednostkę p50, jak i p65 [136]. Spośród pozostałych produktów (ekstraktów i roztworów miodów) hamowanie podjednostki p50 NFκB wykazywał jedynie ekstrakt etanolowy z miodu wierzbowego (ok. 70% w porównaniu do kontroli). Stwierdzono, że dodatek temozolomidu nie zmieniał działania tych produktów [137]. Ponadto w trakcie realizacji projektu przeprowadzono ocenę jakościową miodów polegającą na oznaczeniu wartości liczby diastazowej (aktywność enzymatyczna) oraz zawartości pierwiastków toksycznych – ołowiu i kadmu. Spośród przebadanych miodów jeden wykazywał aktywność diastatyczną poniżej obowiązujących norm i ponadto charakteryzował się najwyższą zawartością ołowiu (97 μg/kg), prawie dwukrotnie przekraczającą dopuszczalną ilość. Dodatkowo wykazano dodatnią korelację pomiędzy zawartością kadmu a ekspresją MMP-2 i MMP-9 w komórkach poddanych działaniu miodów [137].

Przeprowadzone badania wskazują na możliwość wykorzystania produktów pszczelich w procesie leczenia chorych z glejakiem mózgu, ale w trakcie terapii temozolomidem należy zachować ostrożność. Badane produkty pszczele z regionu Podlasia, a szczególnie ekstrakt z propolisu, mają korzystne działanie antyproliferacyjne i mogą wzmagać działanie TMZ. Skład produktów pszczelich może się zmieniać i zależy

od terenów, z których są one pozyskiwane. Produkty pochodzące z obszarów, gdzie rosną topole i brzoza brodawkowata, zawierają w swoim składzie oznaczone flawonoidy, takie jak: chryzyna, ester fenetylowy kwasu kawowego czy tricetyna o silnym działaniu przeciwnowotworowym.

Poza tym produkty pszczele muszą być wolne od zanieczyszczeń (np. toksycznych pierwiastków), bo wykazaliśmy, że użyty do badań miód pszczeli zanieczyszczony kadmem wykazywał działanie wręcz odwrotne od spodziewanego. Produkty pszczele nie są wskazane dla osób uczulonych na pyłki kwiatowe czy składniki spadzi. Są to jednak obiecujące składniki diety w uzupełniającym leczeniu nie tylko glejaków, lecz także innych nowotworów i mogą być stosowane profilaktycznie.

Podsumowanie

Wiele produktów spożywczych oraz składników żywności wykazuje działanie przeciwnowotworowe. Aktywność ta jest szczególnie istotna w profilaktyce chorób nowotworowych, a także wspomaganiu ich terapii.

Obecnie istnieją zalecenia dotyczące żywienia w przebiegu choroby nowotworowej, mające na celu przede wszystkim pokrycie zapotrzebowania energetycznego oraz zapotrzebowania na składniki pokarmowe u osób chorych w celu zapobiegania i leczenia niedożywienia. Składniki diety mogą jednak również wspomóc leczenie przez bezpośrednie działanie na komórki nowotworowe, a także przez modulację działania układu odpornościowego.

Nie wykazano jednak, aby suplementacja witaminowa zmniejszała ryzyko powstawania chorób nowotworowych oraz wspomagała terapię antynowotworową [140, 141]. Wiadomo natomiast, że określony sposób żywienia jest związany z redukcją ryzyka rozwoju chorób nowotworowych, szczególnie w obrębie układu pokarmowego, dlatego istotne jest dostarczanie wszystkich niezbędnych składników oraz bioaktywnych składników w diecie.

Literatura:

[1] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. AICR, Washington, 2007.

[2] Instytut Żywności i Żywienia. Zasady prawidłowego żywienia. http://www.izz.waw.pl/pl/zasady-prawidowego-ywienia (10.02.2017).

[3] Makarem N., Lin Y., Bandera E.V., Jacques P.F., Parekh N. Concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) guidelines for cancer prevention and obesity-related cancer risk in the Framingham Offspring cohort (1991-2008). Cancer Causes and Control 2015; 26(2): 277-286.

[4] Key T.J., Appleby P.N., Spencer E.A., Travis R.C., Allen N.E., Thorogood M., Mann J.I. Cancer incidence in British vegetarians. British Journal of Cancer 2009; 101(1): 192-197.

[5] Lanou A.J., Svenson B. Reduced cancer risk in vegetarians: an analysis of recent reports. Cancer Management and Research 2010; 3: 1-8.

[6] International Agency for Research on Cancer. Monographs evaluate consumption of red meat and processed meat. https://www.iarc.fr/en/mediacentre/pr/2015/pdfs/ pr240_E .pdf (10.02.2017).

[7] Norat T., Aune D., Chan D., Romaguera D. Fruits and vegetables: updating the epidemiologic evidence for the WCRF/AICR lifestyle recommendations for cancer prevention. Cancer Treatment and Research 2014; 159: 35-50.

[8] Gilsing A.M., Weijenberg M.P., Goldbohm R.A., Dagnelie P.C., van den Brandt P.A., Schouten L.J. Vegetarianism, low meat consumption and the risk of lung, postmenopausal breast and prostate cancer in a population-based cohort study. European Journal of Clinical Nutrition 2016; 70(6): 723-729.

[9] Key T.J., Appleby P.N., Crowe F.L., Bradbury K.E., Schmidt J.A., Travis R.C. Cancer in British vegetarians: updated analyses of 4998 incident cancers in a cohort of 32,491 meat eaters, 8612 fish eaters, 18,298 vegetarians, and 2246 vegans. American Journal of Clinical Nutrition 2014; 100: 378S-385S.

[10] Thakur V.S., Deb G., Babcook M.A., Gupta S. Plant phytochemicals as epigenetic modulators: role in cancer chemoprevention. The AAPS Journal 2014; 16(1): 151-163.

[11] Melina V., Craig W., Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: vegetarian diets. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics 2016; 116 (12): 1970-1980.

[12] Zhou Y., Zheng J., Li Y., Xu D.P., Li S., Chen Y.M., Li H.B. Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. Nutrients 2016; 8(8): pii: E515.

[13] Zalega J., Szostak-Węgierek D. Żywienie w profilaktyce nowotworów. Część I. Polifenole roślinne, karotenoidy, błonnik pokarmowy. Problemy Higieny i Epidemiologii 2013; 94(1): 41-49.

[14] Dandawate P.R., Subramaniam D., Jensen R.A., Anant S. Targeting cancer stem cells and signaling pathways by phytochemicals: Novel approach for breast cancer therapy. Seminars in Cancer Biology 2016; 40-41: 192-208.

[15] Atkinson C., Frankenfeld C.L., Lampe J.W. Gut bacterial metabolism of the soy isoflavonedaidzein: exploring the relevance to human health. Experimental Biology and Medicine 2005; 230(3): 155-170.

[16] Kurowski K., Boxer R.W. Food allergies: detection and management. American Family Physician 2008; 77(12): 1678-1686.

[17] Anubhuti Sh., Ashok Sh., Prashant Y., Dhiraj S. Isothiocyanates in Brassica: potential anticancer agents. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2016; 17(9): 4507-4510.

[18] Choi K.C., Son Y.O., Hwang J.M., Kim B.T., Chae M., Lee J.C. Antioxidant, anti-inflammatory and anti-septic potential of phenolic acids and flavonoid fractions isolated from Loliummultiflorum. Pharmaceutical Biology 2017; 55(1): 611-619.

[19] Kim H.Y., Kim O.H., Sung M.K. Effects of phenol-depleted and phenol-rich diets on blood markers of oxidative stress, and urinary excretion of quercetin and kaempferol in healthy volunteers. Journal of the American College of Nutrition 2003; 22(3): 217-223.

[20] Polívková Z., Šmerák P., Demová H., Houška M. Antimutagenic effects of lycopene and tomato purée. Journal of Medicinal Food 2010; 13 (6): 1443-1450.

[21] Kelkel M., Schumacher M., Dicato M., Diederich M. Antioxidant and anti-proliferative properties of lycopene. Free Radical Research 2011; 45(8): 925-940.

[22] PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. High-Dose Vitamin C (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2016.

[23] Jacobs C., Hutton B., Ng T., Shorr R., Clemons M. Is there a role for oral or intravenous ascorbate (vitamin C) in treating patients with cancer? A systematic review. The Oncologist 2015; 20(2): 210-223.

[24] Vollbracht C., Schneider B., Leendert V., Weiss G., Auerbach L., Beuth J. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. In Vivo 2011; 25(6): 983-990.

[25] Mason J.B., Tang S.Y. Folate status and colorectal cancer risk: A 2016 update. Molecular Aspects of Medicine, 2017; 53: 73-79.

[26] Gruber B.M. B-Group Vitamins: Chemoprevention? Advances in Clinical and Experimental Medicine 2016; 25(3): 561-568.

[27] Schatzkin A., Park Y., Leitzmann M.F., Hollenbeck A.R., Cross A.J. Prospective study of dietary fiber, whole grain foods, and small intestinal cancer. Gastroenterology 2008; 135(4): 1163-1167.

[28] Larsson S.C., Giovannucci E., Bergkvist L., Wolk A. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60,000 women. British Journal of Cancer 2005; 92(9): 1803-1807.

[29] Tuan J., Chen Y.X. Dietary and lifestyle factors associated with colorectal cancer risk and interactions with microbiota: fiber, red or processed meat and alcoholic drinks. Gastrointestinal Tumors 2016; 3(1):17-24.

[30] Yao Y., Suo T., Andersson R., Cao Y., Wang C., Lu J., Chui E. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;1: CD003430.

[31] Ward H.A., Norat T., Overvad K., Dahm C.C., Bueno-de-Mesquita H.B., Jenab M., Fedirko V., van Duijnhoven F.J., Skeie G., Romaguera-Bosch D., Tjønneland A., Olsen A., Carbonnel F., Affret A., Boutron-Ruault M.C., Katzke V., Kühn T., Aleksandrova K., Boeing H., Trichopoulou A., Lagiou P., Bamia C., Palli D., Sieri S., Tumino R., Naccarati A., Mattiello A., Peeters P.H., Weiderpass E., Åsli L.A., Jakszyn P., Ramón Quirós J., Sánchez M.J., Dorronsoro M., Huerta J.M., Barricarte A., Jirström K., Ericson U., Johansson I., Gylling B., Bradbury K.E., Khaw K.T., Wareham N.J., Stepien M., Freisling H., Murphy N., Cross A.J., Riboli E. Pre-diagnostic meat and fibre intakes in relation to colorectal cancer survival in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. British Journal of Nutrition 2016; 116(2): 316-325.

[32] Mehta R.S., Nishihara R., Cao Y., Song M., Mima K., Qian Z.R., Nowak J.A., Kosumi K., Hamada T., Masugi Y., Bullman S., Drew D.A., Kostic A.D., Fung T.T., Garrett W.S., Huttenhower C., Wu K., Meyerhardt J.A., Zhang X., Willett W.C., Giovannucci E.L., Fuchs C.S., Chan A.T., Ogino S. Association of dietary patterns with risk of colorectal cancer subtypes classified by *Fusobacterium nucleatum* in tumor tissue. JAMA Oncology 2017. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6374 [Praca w druku].

[33] Kostic A.D., Chun E., Robertson L., Glickman J.N., Gallini C.A., Michaud M., Clancy T.E., Chung D.C., Lochhead P., Hold G.L., El-Omar E.M., Brenner D., Fuchs C.S., Meyerson M., Garrett W.S. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. Cell Host and Microbe 2013; 14(2): 207-215.

[34] Xu R., Ding Z., Zhao P., Tang L., Tang X., Xiao S. The effects of early post-operative soluble dietary fiber enteral nutrition for colon cancer. Nutrients 2016; 8(9), pii: E584.

[35] Zeng H.W., Lazarova D.L., Bordonaro M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. World Journal of Gastrointestinal Oncology 2014; 6: 41-51.

[36] Farhana L., Nangia-Makker P., Arbit E., Shango K., Sarkar S., Mahmud H., Hadden T., Yu Y., Majumdar A.P. Bile acid: a potential inducer of colon cancer stem cells. Stem Cell Research and Therapy 2016; 7(1): 181.

[37] Desai M.S., Seekatz A.M., Koropatkin N.M., Kamada N., Hickey C.A., Wolter M., Pudlo N.A., Kitamoto S., Terrapon N., Muller A., Young V.B., Henrissat B., Wilmes P., Stappenbeck T.S., Núñez G., Martens E.C. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. Cell 2016; 167(5): 1339-1353.

[38] Wong J.M., de Souza R., Kendall C.W., Emam A., Jenkins D.J. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. Journal of Clinical Gastroenterology 2006; 40: 235-243.

[39] Blottière H.M., Buecher B., Galmiche J.P., Cherbut C. Molecular analysis of the effect of short-chain fatty acids on intestinal cell proliferation. The Proceedings of Nutrition Society 2003; 62: 101-106.

[40] Heerdt B.G., Houston M.A., Augenlicht L.H. Potentiation by specific short-chain fatty acids of differentiation and apoptosis in human colonic carcinoma cell lines. Cancer Research 1994; 54: 3288-3293.

[41] Sheflin A.M., Borresen E.C., Kirkwood J.S., Boot C.M., Whitney A.K., Lu S., Brown R.J., Broeckling C.D., Ryan E.P., Weir T.L. Dietary supplementation with rice bran or navy bean alters gut bacterial metabolism in colorectal cancer survivors. Molecular Nutrition and Food Research 2017; 61(1) [Praca w druku].

[42] Mackie A., Rigby N., Harvey P., Bajka B. Increasing dietary oat fibre decreases the permeability of intestinal mucus. Journal of Functional Foods 2016; 26: 418-427.

[43] Sang S., Chu Y. Whole grain oats, more than just a fiber: role of unique phytochemicals. Molecular Nutrition and Food Research 2017 [Praca w druku].

[44] Fang X., Wei J., He X., An P., Wang H., Jiang L., Shao D., Liang H., Li Y., Wang F., Min J. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic

review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. European Journal of Cancer 2015; 51(18): 2820-2832.

[45] WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. World Health Organization, Geneva, 2012.

[46] Markiewicz-Żukowska R., Karpińska E., Horembała J., Michalska-Mosiej M., Kuroczycki-Saniutycz S., Dąbrowska T., Borawska M.H. Ocena zawartości chlorku sodu w pieczywie z regionu podlaskiego i warmińsko-mazurskiego. Problemy Higieny i Epidemiologii 2013; 94(2): 342-344.

[47] Kunachowicz H., Nadolna I., Przygoda B., Iwanow K. Tabele składu i wartości odżywczej żywności. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.

[48] Markiewicz-Żukowska R., Sawicka E., Naliwajko S.K., Borawska M.H. Sól kuchenna w dietach osób starszych z Białegostoku. Bromatologia i Chemia Toksykologiczna 2011; 3: 341-346.

[49] Sieri S., Krogh V. Dietary glycemic index, glycemic load and cancer: An overview of the literature. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease 2017; 27(1): 18-31.

[50] Rochman S. High Glycemic Index associated with increased lung cancer risk. Journal of the National Cancer Institute 2016; 108(7): djw176.

[51] Augustin L.S., Libra M., Crispo A., Grimaldi M., De Laurentiis M., Rinaldo M., D'Aiuto M., Catalano F., Banna G., Ferrau' F., Rossello R., Serraino D., Bidoli E., Massarut S., Thomas G., Gatti D., Cavalcanti E., Pinto M., Riccardi G., Vidgen E., Kendall C.W., Jenkins D.J., Ciliberto G., Montella M. Low glycemic index diet, exercise and vitamin D to reduce breast cancer recurrence (DEDiCa): design of a clinical trial. BMC Cancer 2017; 17(1): 69.

[52] Greenwood D.C., Threapleton D.E., Evans C.E., Cleghorn C.L., Nykjaer C., Woodhead C., Burley V.J. Glycemic index, glycemic load, carbohydrates, and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care 2013; 36(12): 4166-4171.

[53] Augustin L.S., Franceschi S., Jenkins D.J., Kendall C.W., La Vecchia C. Glycemic index in chronic disease: a review. European Journal of Clinical Nutrition 2002; 56(11): 1049-1071.

[54] Brand-Miller J.C., Liu V., Petocz P., Baxter R.C. The glycemic index of foods influences postprandial insulin-like growth factor-binding protein responses in lean young subjects. American Journal of Clinical Nutrition 2005; 82(2): 350-354.

[55] Kaaks R., Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. The Proceedings of the Nutrition Society 2001; 60(1): 91-106.

[56] Renehan A.G., Zwahlen M., Minder C., O'Dwyer S.T., Shalet S.M., Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Lancet 2004; 363(9418): 1346-1353.

[57] International Agency For Research on Cancer. Aflatoxins. https://monographs.iarc.fr/ENG/ Monographs/vol100F/mono100F-23.pdf (07.02.2017).

[58] Komitet Nauki o żywieniu człowieka PAN i Polskie Towarzystwo Nauk Żywieniowych. Stanowisko zespołu ekspertów dotyczące zapobiegania niedoborom wapnia w diecie Polaków oraz roli produktów mlecznych, w tym jogurtu, w zdrowym żywieniu. http://www.knozc.pan.pl/index.php/aktualnoci/32-aktualnoci/87-stanowisko-zespolu-ekspertow (10.02.2017).

[59] Ralston R.A., Truby H., Palermo C.E., Walker K.Z. Colorectal cancer and nonfermented milk, solid cheese, and fermented milk consumption: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2014; 54(9): 1167-1179.

[60] Thorning T.K., Raben A., Tholstrup T., Soedamah-Muthu S.S., Givens I., Astrup A. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. Food and Nutrition Research 2016; 60: 32527.

[61] World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity, and prostate cancer. WCRF International, London 2014.

[62] Aune D., Navarro Rosenblatt D.A., Chan D.S., Vieira A.R., Vieira R., Greenwood D.C., Vatten L.J., Norat T. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. American Journal of Clinical Nutrition 2015; 101(1): 87-117.

[63] Guo Y., Shan Z., Ren H., Chen W. Dairy consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. Nutrition and Cancer 2015; 67(4): 555-568.

[64] Dong J.Y., Zhang L., He K., Qin L.Q. Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. Breast Cancer Research and Treatment 2011; 127(1): 23-31.

[65] Merritt M.A., Cramer D.W., Vitonis A.F., Titus L.J., Terry K.L. Dairy foods and nutrients in relation to risk of ovarian cancer and major histological subtypes. International Journal of Cancer 2013; 132(5): 1114-1124.

[66] Genkinger J.M., Hunter D.J., Spiegelman D., Anderson K.E., Arslan A., Beeson W.L., Buring J.E., Fraser G.E., Freudenheim J.L., Goldbohm R.A., Hankinson S.E., Jacobs D.R. Jr, Koushik A., Lacey J.V. Jr, Larsson S.C., Leitzmann M., McCullough M.L., Miller A.B., Rodriguez C., Rohan T.E., Schouten L.J., Shore R., Smit E., Wolk A., Zhang S.M., Smith-Warner S.A. Dairy products and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2006; 15(2): 364-372.

[67] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of breast cancer. WCRF International, London 2010.

[68] World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and bladder cancer. WCRF International London 2015.

[69] Mao Q.Q., Dai Y., Lin Y.W., Qin J., Xie L.P., Zheng X.Y. Milk Consumption and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis of Published Epidemiological Studies. Nutrition and Cancer 2011; 63(8): 1263-1271.

[70] Lampe J.W. Dairy products and cancer. Journal of the American College of Nutrition 2011; 30(5): 464S-470S.

[71] Newmark H.L., Wargovich M.J., Bruce W.R. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. Journal of National Cancer Institute 1984; 72(6): 1323-1325.

[72] Lamprecht S.A., Lipkin M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. Annals of the New York Academy of Science 2001; 952: 73-87.

[73] Davis C.D., Milner J.A. Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. The Journal of Nutritional Biochemistry 2009; 20(10): 743-752.

[74] Gigola G., Zwenger A., Maturi H.V., Perdigón G. Effect of probiotics on survival in a rat colorectal cancer model treated with capecitabine. Annals of Oncology 2014; 25 (suppl. 4): iv54.

[75] Pryde S.E., Duncan S.H., Hold G.L., Stewart C.S., Flint H.J. The microbiology of butyrate formation in the human colon. FEMS Microbiology Letters 2002; 217(2): 133-139.

[76] Clavel T., Henderson G., Engst W., Doré J., Blaut M. Phylogeny of human intestinal bacteria that activate the dietary lignansecoisolariciresinol diglucoside. FEMS Microbiology Ecology 2006; 55(3): 471-478.

[77] Djaldetti M., Bessler H. Probiotic strains modulate cytokine production and the immune interplay between human peripheral blood mononucear cells and colon cancer cells. FEMS Microbiology Letters 2017; pii: fnx014 [Praca w druku].

[78] Kim J.H., Kim Y., Kim Y.J., Park Y. Conjugated Linoleic Acid: potential health benefits as a functional food ingredient. Annual Review of Food Science and Technology 2016; 7: 221-244.

[79] Cichosz G., Czeczot H. Kwasy tłuszczowe izomerii trans w diecie człowieka. Bromatologia i Chemia Toksykologiczna 2012; 2: 181-190.

[80] Dilzer A., Park Y. Implication of conjugated linoleic acid (CLA) in human health. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2012; 52(6): 488-513.

[81] Pierre A.S., Minville-Walz M., Fèvre C., Hichami A., Gresti J., Pichon L., Bellenger S., Bellenger J., Ghiringhelli F., Narce M., Rialland M. Trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid induced cell death in human colon cancer cells through reactive oxygen species-mediated ER stress. Biochimica et Biophysica Acta 2013; 1831(4): 759-768.

[82] Bozzo F., Bocca C., Colombatto S., Miglietta A. Antiproliferative effect of conjugated linoleic acid in caco-2 cells: involvement of PPARgamma and APC/beta-catenin pathways. Chemico-Biological Interactions 2007; 169(2): 110-121.

[83] Yasui Y., Hosokawa M., Kohno H., Tanaka T., Miyashita K. Growth inhibition and apoptosis induction by all-trans-conjugated linolenic acids on human colon cancer cells. Anticancer Research 2006; 26(3A): 1855-1860.

[84] Majumder B., Wahle K.W., Moir S., Schofield A., Choe S.N., Farquharson A., Grant I., Heys S.D. Conjugated linoleic acids (CLAs) regulate the expression of key apoptotic genes in human breast cancer cells. FASEB Journal 2002; 16(11): 1447-1449.

[85] Tanmahasamut P., Liu J., Hendry L.B., Sidell N. Conjugated linoleic acid blocks estrogensignaling in human breast cancer cells. The Journal of Nutrition 2004; 134(3): 674-680.

[86] Arab A., Akbarian S.A., Ghiyasvand R., Miraghajani M. The effects of conjugated linoleic acids on breast cancer: A systematic review. Advances Biomedical Research 2016; 5: 115.

[87] Oleszczuk J., Oleszczuk L., Siwicki A.K., Skopińska-Skopińska E. Biological effects of conjugated linoleic acids supplementation. Polish Journal of Veterinary Sciences 2012; 15(2): 403-408.

[88] Comba A., Maestri D.M., Berra M.A., Garcia C.P., Das U.N., Eynard A.R, Pasqualini ME. Effect of ω-3 and ω-9 fatty acid rich oils on lipoxygenases and cyclooxygenases enzymes and on the growth of a mammary adenocarcinoma model. Lipids in Health and Disease 2010, 9: 112-122.

[89] Funahashi H., Satake M., Hasan S., Sawai H., Newman R.A., Reber H.A., Hines O.J., Eibl G. Opposing effects of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on pancreatic cancer growth. Pancreas 2008; 36(4): 353-362.

[90] Song M., Chan A.T., Fuchs C.S., Ogino S., Hu F.B., Mozaffarian D., Ma J., Willett W.C., Giovannucci E.L., Wu K. Dietary intake of fish, ω-3 and ω-6 fatty acids and risk of colorectal cancer: A prospective study in U.S. men and women. International Journal of Cancer 2014; 135(10): 2413-2423.

[91] Yum H.W., Na H.K., Surh Y.J. Anti-inflammatory effects of docosahexaenoic acid: Implications for its cancer chemopreventive potential. Seminars in Cancer Biology 2016; 40-41: 141-159.

[92] Fasano E., Serini S., Piccioni E., Toesca A., Monego G., Cittadini A.R., Ranelletti F.O., Calviello G. DHA induces apoptosis by altering the expression and cellular location of GRP78 in colon cancer cell lines. Biochimica et Biophysica Acta 2012; 1822(11): 1762-1772.

[93] Davidson L.A., Wang N., Shah M.S., Lupton J.R., Ivanov I., Chapkin R.S. N-3 Polyunsaturated fatty acids modulate carcinogen-directed non-coding microRNA signatures in rat colon. Carcinogenesis 2009; 30: 2077-2084.

[94] Zhang C., Yu H., Shen Y., Ni X., Shen S., Das U.N. Polyunsaturated fatty acids trigger apoptosis of colon cancer cells through a mitochondrial pathway. Archives of Medical Science 2015; 11: 1081-1094.

[95] Engelbrecht A.M., Toit-Kohn J.L., Ellis B., Thomas M., Nell T., Smith R. Differential induction of apoptosis and inhibition of the PI3-kinase pathway by saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids in a colon cancer cell model. Apoptosis 2008; 13(11): 1368-1377.

[96] Toit-Kohn J.L., Louw L., Engelbrecht A.M. Docosahexaenoic acid induces apoptosis in colorectal carcinoma cells by modulating the PI3 kinase and p38 MAPK pathways. The Journal of Nutritional Biochemistry 2009; 20(2): 106-114.

[97] Gil A., Gil F. Fish, a Mediterranean source of n-3 PUFA: benefits do not justify limiting consumption. British Journal of Nutrition 2015; 113 (Suppl. 2): S58-67.

[98] Shan N.L., Wahler J., Lee H.J., Bak M.J., Gupta S.D., Maehr H., Suh N. Vitamin D compounds inhibit cancer stem-like cells and induce differentiation in triple negative

breast cancer. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2016; pii: S0960-0760(16)30340-5 [Praca w druku].

[99] Cao H., Xu Y., de Necochea-Campion R., Baylink D.J., Payne K.J., Tang X., Ratanatharathorn C., Ji Y., Mirshahidi S., Chen C.S. Application of vitamin D and vitamin D analogs in acute myelogenous leukemia. Experimental Hematology 2017; pii: S0301-472X(17)30050-4 [Praca w druku].

[100] Hoel D.G., Berwick M., de Gruijl F.R., Holick M.F. The risks and benefits of sun exposure 2016. Dermato-endocrinology 2016; 8(1): e1248325.

[101] Kennedy C., Bajdik C.D., Willemze R., de Gruijl F.R., Bavinck J.N.B. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. The Journal of Investigative Dermatology 2003; 120: 1087-1093

[102] van der Rhee H., de Vries E., Coomans C., van de Velde P., Coebergh J.W. Sunlight: For better or for worse? A review of positive and negative effects of sun exposure. Cancer Research Frontiers 2016; 2:156-183.

[103] Dybkowska E., Świderski F., Waszkiewicz-Robak B. Fish intake and risk of prostate cancer. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 2014; 68: 1199-1205.

[104] Parian A.M., Mullin G.E. Fish Consumption and Health: The Yin and Yang. Nutrition in Clinical Practice 2016; 3 1(4): 562-565.

[105] Jarosz M. Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2012.

[106] Reddy B.S., Burill C., Rigotty J. Effect of diets high in omega-3 and omega-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis. Cancer Research 1991; 51: 487-491.

[107] Dzięcioł M., Przysławski J. Ocena wartości odżywczej i aktywności biologicznej wybranych olejów roślinnych dostępnych na rynku polskim w kontekście profilaktyki chorób dietozależnych. Bromatologia i Chemia Toksykologiczna 2013, 1, 20-26.

[108] Popa V.M., Gruia A., Raba D.R., Dumbrava D., Moldovan C., Bordean D., Mateescu C. Fatty acids composition and oil characteristics of linseed (*Linum Usitatissimum* L.) from Romania. Journal of Agroalimentary Processes and Technologies 2012, 18(2): 136-140.

[109] Jelińska M., Tokarz A., Olędzka R., Czorniuk-Śliwa A. Effects of dietary linseed, evening primrose or fish oils on fatty acid and prostaglandin E2 contents in the rat livers and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced tumours. Biochimica et Biophysica Acta 2003; 1637(3): 193-199.

[110] Truan J.S., Chen J.M., Thompson L.U. Flaxseed oil reduces the growth of human breast tumors (MCF-7) at high levels of circulating estrogen. Molecular Nutrition and Food Research 2010; 54(10): 1414-1421.

[111] Key T.J., Appleby P.N., Travis R.C., Albanes D., Alberg A.J., Barricarte A., Black A., Boeing H., Bueno-de-Mesquita H.B., Chan J.M., Chen C., Cook M.B., Donovan J.L., Galan P., Gilbert R., Giles G.G., Giovannucci E., Goodman G.E., Goodman P.J., Gunter M.J., Hamdy F.C., Heliövaara M., Helzlsouer K.J., Henderson B.E., Hercberg S., Hoffman-Bolton

J., Hoover R.N., Johansson M., Khaw K.T., King I.B., Knekt P., Kolonel L.N., Le Marchand L., Männistö S., Martin R.M., Meyer H.E., Mondul A.M., Moy K.A., Neal D.E., Neuhouser M.L., Palli D., Platz E.A., Pouchieu C., Rissanen H., Schenk J.M., Severi G., Stampfer M.J., Tjønneland A., Touvier M., Trichopoulou A., Weinstein S.J., Ziegler R.G., Zhou C.K., Allen N.E. Carotenoids, retinol, tocopherols, and prostate cancer risk: pooled analysis of 15 studies. American Journal of Clinical Nutrition 2015; 102(5): 1142-1157.

[112] Peters U., Takata Y. Selenium and the prevention of prostate and colorectal cancer. Molecular Nutrition and Food Research 2008; 52(11): 1261-1272.

[113] Zhou Y., Li Y., Zhou T., Zheng J., Li S., Li H.B.. Dietary natural products for prevention and treatment of liver cancer. Nutrients 2016; 8(3): 156.

[114] Singh V., Belloir C., Siess M.H., Le Bon A.M. Inhibition of carcinogen-induced DNA damage in rat liver and colon by garlic powders with varying alliin content. Nutrition and Cancer 2006; 55: 178-184.

[115] Belloir C., Singh V., Daurat C., Siess M.H., Le Bon A.M. Protective effects of garlic sulfur compounds against DNA damage induced by direct- and indirect-acting genotoxic agents in HepG2 cells. Food and Chemical Toxicology 2006; 44: 827-834.

[116] Chu Y.L., Ho C.T., Chung J.G., Raghu R., Lo Y.C., Sheen L.Y. Allicin induces anti-human liver cancer cells through the p53 gene modulating apoptosis and autophagy. Journal Agricultural and Food Chemistry 2013; 61 (41): 9839-9348.

[117] Ng K.T., Guo D.Y., Cheng Q., Geng W., Ling C.C., Li C.X., Liu X.B., Ma Y.Y., Lo C.M., Poon R.T., Fan S.T., Man K. A garlic derivative, S-allylcysteine (SAC), suppresses proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma. PLoS One 2012; 7(2): e31655.

[118] Ishikawa H., Saeki T., Otani T., Suzuki T., Shimozuma K., Nishino H., Fukuda S., Morimoto K. Aged garlic extract prevents a decline of NK cell number and activity in patients with advanced cancer. The Journal of Nutrition 2006; 136: 816S-820S.

[119] Pavan A.R., Silva G.D., Jornada D.H., Chiba D.E., Fernandes G.F., Man Chin C., Dos Santos J.L. Unraveling the anticancer effect of curcumin and resveratrol. Nutrients 2016; 8 (11); pii: E628.

[120] Klinger N.V., Mittal S. Therapeutic potential of curcumin for the treatment of brain tumors. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2016; 2016: 9324085.

[121] PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. Laetrile/Amygdalin (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2016.

[122] Song Z., Xu X. Advanced research on anti-tumor effects of amygdalin. Journal of Cancer Research and Therapy 2014; 10 Suppl. 1: 3-7.

[123] Blaheta R.A., Nelson K., Haferkamp A., Juengel E. Amygdalin, quackery or cure? Phytomedicine 2016; 23(4): 367-376.

[124] Carter J.H., McLafferty M.A., Goldman P. Role of the gastrointestinal microflora in amygdalin (laetrile)-induced cyanide toxicity. Biochemical Pharmacology 1980; 29: 301-304.

[125] Rauws A.G., Olling M., Timmerman A. The pharmacokinetics of amygdalin. Archives of Toxicology 1982; 49(3-4): 311-319.

[126] Sauer H., Wollny C., Oster I., Tutdibi E., Gortner L., Gottschling S., Meyer S. Severe cyanide poisoning from an alternative medicine treatment with amygdalinand apricot kernels in a 4-year-old child. Wiener Medizinische Wochenschricht 2015; 165(9-10): 185-188.

[127] Cigolini D., Ricci G., Zannoni M., Codogni R., De Luca M., Perfetti P., Rocca G. Hydroxocobalamin treatment of acute cyanide poisoning from apricot kernels. Emergency Medicine Journal 2011; 28(9): 804-805.

[128] Lavi I., Friesem D., Geresh S., Hadar Y., Schwartz B. An aqueous polysaccharide extract from the edible mushroom Pleurotusostreatus induces anti-proliferative and pro-apoptotic effects on HT-29 colon cancer cells. Cancer Letters 2006; 244: 61-70.

[129] Lemieszek M.K., Cardoso C., Ferreira Milheiro Nunes F.H., Ramos Novo Amorim de Barros A.I., Marques G., Pożarowski P., Rzeski W. Boletus edulis biologically active biopolymers induce cell cycle arrest in human colon adenocarcinoma cells. Food and Function 2013; 4(4): 575-585.

[130] Liu F.Y., Luo K.W., Yu Z.M., Co N.N., Wu S.H., Wu P., Fung K.P., Kwok T.T. Suillin from the mushroom Suillusplacidus as potent apoptosis inducer in human hepatoma HepG2 cells. Chemico-Biological Interaction 2009; 181(2): 168-174.

[131] Zhao Y.Y., Shen X., Chao X., Ho C.C., Cheng X.L., Zhang Y., Lin R.C., Du K.J., Luo W.J., Chen J.Y., Sun W.J. Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. Biochimica et Biophysica Acta 2011; 1810(4): 384-390.

[132] Li Y.R., Liu Q.H., Wang H.X., Ng T.B. A novel lectin with potent antitumor, mitogenic and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the edible mushroom Pleurotuscitrinopileatus. Biochemica et Biophysica Acta 2008, 1780: 51-57.

[133] Wang D., Sun S.Q., Wu W.Z., Yang S.L., Tan J.M. Characterization of a water-soluble polysaccharide from Boletus edulis and its antitumor and immunomodulatory activities on renal cancer in mice. Carbohydrate Polymers 2014; 105(1): 127-134.

[134] Sawicka D., Car H., Borawska M.H., Nikliński J. The anticancer activity of propolis. Folia Histochemica et Cytobiologica 2012; 50(1): 25-37.

[135] Premratanachai P., Chanchao C. Review of the anticancer activities of bee products. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 2014; 4(5): 337-344.

[136] Markiewicz-Żukowska R., Borawska M.H., Fiedorowicz A., Naliwajko S.K., Sawicka D., Car H. Propolis changes the anticancer activity of temozolomide in U87MG human glioblastoma cell line. BMC Complementary and Alternative Medicine 2013; 13: 50.

[137] Moskwa J., Borawska M.H., Markiewicz-Żukowska R., Puścion-Jakubik A., Naliwajko S.K., Socha K., Soroczyńska J. Polish natural bee honeys are anti-proliferative and anti-metastatic agents in human glioblastoma multiforme U87MG cell line. PLoS One 2014; 9(3): e90533.

[138] Markiewicz-Żukowska R., Car H., Naliwajko S.K., Sawicka D., Szynaka B., Chyczewski L., Isidorov V., Borawska M.H. Ethanolic extract of propolis, chrysin, CAPE inhibit human astroglia cells. Advances in Medical Sciences 2012; 57(2): 208-216.

[139] Borawska M.H., Markiewicz-Żukowska R., Naliwajko S.K., Moskwa J., Bartosiuk E., Socha K., Surażyński A., Kochanowicz J., Mariak Z. The interaction of bee products with temozolomide in human diffuse astrocytoma, glioblastoma multiforme and astroglia cell lines. Nutrition and Cancer 2014; 66(7): 1247-1256.

[140] Mochamat Cuhls H., Marinova M., Kaasa S., Stieber C., Conrad R., Radbruch L., Mücke M. A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle 2017; 8(1): 25-39.

[141] Schwingshackl L., Boeing H., Stelmach-Mardas M., Gottschald M., Dietrich ., Hoffmann G., Chaimani A. Dietary supplements and risk of cause-specific death, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis of primary prevention trials. Advances in Nutrition 2017; 8 (1): 27-39.

ODCHYLENIA OD PRAWIDŁOWEJ MASY CIAŁA A NOWOTWORY

Piotr Skalij[1,2], Piotr Tokajuk[1,2], Marek Z. Wojtukiewicz[1,2]

[1] Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

[2] Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii

Autor do korespondencji:
Piotr Skalij
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
Tel.: 85 66 46 734
e-mail: skalij@piasta.pl

Streszczenie

Odchylenia od prawidłowej masy ciała mogą wpływać nie tylko na ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy, lecz także na przebieg choroby nowotworowej. Zarówno nadwaga, jak i otyłość, które notabene są obserwowane coraz częściej w polskiej populacji, mogą wpływać na zwiększenie ryzyka zachorowania na niektóre nowotwory złośliwe, takie jak rak piersi, rak jelita grubego czy też rak endometrium. Ponadto w części przypadków mogą one dodatkowo wiązać się z pogorszeniem rokowania chorych już po rozpoznaniu choroby nowotworowej. Również zmiana masy ciała, do której dochodzi w trakcie leczenia nowotworu złośliwego, jak i po leczeniu, może u niektórych chorych istotnie wpływać na zmianę rokowania. Należy także podkreślić, iż u osób ze znaczną nadwagą istotnym problemem klinicznym pozostaje kwestia właściwego dawkowania leków cytotoksycznych. Na drugim biegunie zmian masy ciała u chorych na nowotwory złośliwe znajduje się wyniszczenie nowotworowe (kacheksja). Do tej sytuacji klinicznej dochodzi u większości pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Rozpoznanie kacheksji wpływa na pogorszenie rokowania u danego chorego, wpływa też negatywnie na jakość życia. Leczenie wyniszczenia nowotworowego przebiega dwutorowo, przy czym wymaga ono zarówno leczenia żywieniowego, jak i farmakoterapii. Obecnie dostępne są leki, których skuteczność w leczeniu kacheksji została potwierdzona w badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: nowotwór złośliwy, rak, wyniszczenie nowotworowe, kacheksja nowotworowa, otyłość, nadwaga.

Spis skrótów

ATP	Adenozyno-5′-trifosforan
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
QoL	Jakość życia (ang. Quality of Life)
WC	Obwód talii (ang. waist circumference)
WHR	Wskaźnik talia-biodro (ang. waist-hip ratio)

Otyłość a ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe

Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że nadwaga i otyłość (najczęściej stosowane pośrednie wskaźniki oceny występowania nadwagi i otyłości zebrano w tabeli nr 1) związane są z co najmniej 14% zgonów z powodu nowotworu u mężczyzn i ponad 20% takich zgonów u kobiet [1]. Warto przy tym dodać, że większość tych danych jest historyczna, co sprawia, że wartości te są prawdopodobnie znacznie zaniżone, zwłaszcza w obliczu faktu, iż częstość występowania otyłości wzrosła w ostatnim trzydziestoleciu ponad dwukrotnie. Niektórzy badacze sugerują, że koszty społeczne związane z nadwagą przekroczyły już te związane z nikotynizmem [2]. W europejskiej metaanalizie danych epidemiologicznych wykazano, iż otyłość wiąże się z 11% nowych zachorowań na raka okrężnicy, 9% nowych zachorowań na raka piersi po menopauzie, 39% – raka endometrium, 25% – raka nerki oraz 37% – raka przełyku [3]. Dane amerykańskie wiążą dodatkowo otyłość ze zwiększoną śmiertelnością z powodu raka wątrobowokomórkowego, raka trzustki, chłoniaków nieziarniczych i szpiczaka mnogiego. Ponadto otyłość brzuszna szczególnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka trzustki, trzonu macicy i raka piersi w okresie pomenopauzalnym. Może ona również wiązać się z występowaniem bardziej agresywnych postaci raka gruczołu krokowego [4]. Ocenia się, że nadwaga wraz z nawykami żywieniowymi odpowiada za około 35% przypadków wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe [5]. Patomechanizmy leżące u podłoża związku pomiędzy otyłością i zwiększoną częstością zachorowań na niektóre nowotwory złośliwe nie zostały dotychczas w pełni poznane. Niemniej jednak niektóre hipotezy należy uznać za wysoce prawdopodobne. Zwiększona częstość zachorowań na raka piersi po menopauzie u otyłych kobiet może wiązać się ze zwiększonym stężeniem estradiolu w krwi obwodowej. Potwierdzono to pośrednio w tych badaniach, w których hamowano funkcję estrogenów przy zastosowaniu modulatorów ich receptorów, co mogło przekładać się na zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi o połowę [6, 7]. Z kolei ryzyko zachorowania na raka okrężnicy zwiększa się w przypadku występującej w otyłości hiperinsulinemii, co potwierdzono w badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na modelach zwierzęcych [7]. Wśród innych potencjalnych mechanizmów patogenetycznych można wymienić m.in. refluks w przypadku raka przełyku, stany zapalne związane z interleukiną 6 w przypadku chłoniaków nieziarniczych i szpiczaka mnogiego, stłuszczenie wątroby w przypadku raka wątrobowokomórkowego.

Tabela 1. Pośrednie mierniki oceny występowania nadwagi i otyłości do stosowania w warunkach ambulatoryjnych i domowych.

Pomiar obwodu talii (WC, *waist circumference*) Mężczyźni: • Norma < 94 cm • Nadwaga 94-102 cm • Otyłość > 102 cm Kobiety: • Norma < 80 cm • Nadwaga 80-88 cm • Otyłość > 88 cm
Wskaźnik BMI (*body mass index*) obliczany wg wzoru: masa ciała w kg/(wzrost w m)^2 • Norma 18,5-24,9 kg/m^2 • Nadwaga 25-29,9 kg/m^2 • Otyłość I stopnia 30-34,9 kg/m^2 • Otyłość II stopnia 35-39,9 kg/m^2 • Otyłość III stopnia ≥ 40 kg/m^2
Wskaźnik WHR (*waist-hip ratio*) (obwód w talii na wysokości pępka/obwód w biodrach na wysokości wystających krętarzy większych) • Mężczyźni: norma ≤ 0,95 • Kobiety: norma ≤ 0,8
Otyłość można określić jako wzrost wagi powyżej 20% od tzw. należnej masy ciała, którą można obliczyć z następujących wzorów: Wzór Broca z poprawką Brugsha: należna masa ciała (kg) = wysokość ciała w cm – x, gdzie • X = 100 dla wzrostu 155-164 cm • X = 105 dla wzrostu 165-174 cm • X = 110 dla wzrostu 175-184 cm • X = 115 dla wzrostu powyżej 185 cm Wzór Lorenza należna masa ciała (kg) = wysokość ciała w cm – [(wysokość ciała w cm – 150)/4]-100

Pomimo iż wpływ nadwagi na zwiększenie ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe został stosunkowo dobrze udowodniony, wpływ zmniejszenia masy ciała na wzrost lub zmniejszenie tego ryzyka jest udokumentowany znacznie gorzej. Może to wynikać m.in. z trudności w utrzymaniu zmniejszonej masy ciała po schudnięciu. Jednakże w niektórych analizach potwierdzono korzystny wpływ zmniejszenia masy ciała. Przykładowo stwierdzono, iż zwiększenie wskaźnika BMI u osób po 30. roku życia wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zachorowania na raka jelita grubego o 25-35% w porównaniu do tych osób, u których wartość BMI nie ulegała zmianie [8]. W innej analizie potwierdzono spadek ryzyka zachorowania na raka jelita grubego u dorosłych mężczyzn po celowej utracie wagi [9]. Interesujących danych dostarczyły analizy wyników leczenia pacjentów poddawanych operacjom bariatrycznym. Mianowicie w tej grupie pacjentów udokumentowano znaczne zmniejszenie ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, obserwowane przede wszystkim u osób z otyłością [10, 11].

Otyłość i nadwaga u chorych na nowotwory złośliwe

Występowanie nadwagi i otyłości w chwili rozpoznania nowotworu złośliwego, a także zwiększenie masy ciała zarówno w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, jak i po przebyciu takiego leczenia, również wpływają na rokowanie i przebieg choroby nowotworowej. U tych chorych, u których w momencie rozpoznania raka piersi stwierdzano nadwagę lub otyłość, obserwowano zwiększenie ryzyka nawrotu choroby nowotworowej po leczeniu radykalnym oraz zwiększenie ryzyka zgonu z powodu nowotworu złośliwego w porównaniu do chorych z prawidłową masą ciała. Dodatkowo otyłość wiązała się z pogorszeniem jakości życia tych chorych. Co ciekawe, zależność ta dotyczyła jedynie pacjentek niepalących. Ponadto wykazano, że wzrost masy ciała, do którego dochodziło po rozpoznaniu raka piersi, wiązał się ze zwiększeniem ryzyka zgonu z powodu tego nowotworu w porównaniu do tych kobiet, u których masa ciała utrzymywała się na stałym poziomie. Również w tym drugim przypadku zależność ta dotyczyła jedynie kobiet nigdy niepalących [12]. Rak gruczołu krokowego u otyłych mężczyzn nie występuje częściej niż w populacji mężczyzn o prawidłowej masie ciała, jednak w tej pierwszej grupie osób ryzyko zgonu jest wyższe, a także częściej obserwuje się bardziej agresywną postać tej choroby. Ponadto w grupie mężczyzn z otyłością wykazano zwiększenie ryzyka wystąpienia nawrotu raka gruczołu krokowego po prostatektomii [14]. Wzrostu takiego ryzyka nie obserwuje się jednakże u chorych poddawanych brachyterapii [13]. Ponadto dostępne dane sugerują, iż rak gruczołu krokowego może być trudniejszy do zdiagnozowania właśnie u osób otyłych.

Istotnym problemem klinicznym u chorych na nowotwory złośliwe ze znaczną nadwagą pozostaje kwestia adekwatnego dawkowania leków cytotoksycznych. W onkologii należną dawkę cytostatyków najczęściej przelicza się na powierzchnię ciała pacjenta. Chorzy ze znaczną nadwagą mają dużą powierzchnię ciała. Ten sposób określania dawki prowadzi zatem do tego, iż chorzy z otyłością powinni otrzymywać wysokie dawki cytostatyków. Obawa przed wystąpieniem nadmiernej toksyczności związanej z prowadzoną chemioterapią powoduje jednak, że u części pacjentów z nadwagą lub otyłością dawka cytostatyków podlega redukcji już przed rozpoczęciem leczenia. To z kolei skutkować może zmniejszeniem intensywności prowadzonego leczenia i tym samym prowadzić do spadku jego skuteczności. Jednakże w badaniach dotyczących tej kwestii nie potwierdzono zwiększonej toksyczności związanej z chemioterapią u tych chorych z otyłością, którzy byli leczeni z zastosowaniem dawek cytostatyków wyliczonych zgodnie z aktualną masą ciała. Wydaje się zatem, iż należy dążyć do takiego właśnie określania należnej dawki cytostatyków, co jest szczególnie istotne u chorych poddawanych chemioterapii uzupełniającej, leczonych z intencją wyleczenia. Nadmierna masa ciała może również wpływać na efektywność planowania i realizacji radioterapii, mianowicie u pacjentów otyłych może nastąpić przesunięcie promieniowania, w wyniku czego do miejsca docelowego nie zostanie podana pełna dawka promieniowania [14]. Ponadto ważnym aspektem jest wpływ nadwagi na jakość życia chorych na nowotwór: maleje ona wraz ze wzrostem BMI.

Wyniszczenie nowotworowe (kacheksja nowotworowa)

Kacheksja o różnym nasileniu występuje według niektórych autorów u nawet 80% chorych na nowotwory złośliwe. Ocenia się, iż wyniszczenie może przyczyniać się nawet do 20% zgonów w tej grupie pacjentów. Nie dziwi zatem, że wystąpienie kacheksji jest u tych chorych wybitnie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [15, 16]. Typowymi objawami wyniszczenia nowotworowego są: utrata masy ciała, jadłowstręt, pojawienie się w krwi obwodowej wykładników stanu zapalnego, a przede wszystkim zanik tkanki mięśniowej (zdjęcie 1). To wszystko skutkuje znacznym spadkiem jakości życia chorych (*quality of life*, QoL) [17]. Utrata masy mięśniowej obejmuje m.in. mięśnie klatki piersiowej, przeponę oraz mięsień sercowy, dlatego też większość zgonów związanych z kacheksją wynika z zaburzeń w funkcjonowaniu układu oddechowego i serca. Dodatkowo u chorych z wyniszczeniem nowotworowym występuje pogorszenie tolerancji chemioterapii i radioterapii, obserwowana jest również gorsza odpowiedź na leczenie przeciwnowotworowe [18].

Zdjęcie 1. Chory z nasiloną kacheksją nowotworową. Zwraca uwagę zanik mięśni na klatce piersiowej i kończynach.

Mimo iż jednym z kluczowych objawów kacheksji nowotworowej jest jadłowstręt, przyczyny utraty masy ciała w przebiegu wyniszczenia diametralnie różnią się od tych występujących podczas głodzenia. Potwierdza to niewielka efektywność żywienia pozajelitowego w leczeniu kacheksji. Sugeruje to, iż zmniejszenie ilości dostarczanych składników odżywczych nie jest główną przyczyną kacheksji [19]. Patogeneza anoreksji i kacheksji u chorych na nowotwory jest wieloczynnikowa. Poza spadkiem masy ciała związanej z wyżej wymienionym zmniejszonym łaknienia i uczuciem wczesnej sytości (np. z powodu mechanicznego utrudnienia pasażu pokarmu) rozwój kacheksji nowotworowej związany jest przede wszystkim ze znacznie nasiloną reakcją zapalną spowodowaną wydzielaniem przez układ immunologiczny chorego cytokin prozapalnych. Dotyczy to przede wszystkim interleukiny 1 i interleukiny 6, interferonu-γ oraz czynnika martwicy guza-α. Dokładny mechanizm zależności między występowaniem stanu ostrej fazy a pojawieniem się kacheksji nie został dotychczas wyjaśniony. Przypuszcza się, że długotrwała synteza składników ostrej fazy oraz wzrost wychwytu aminokwasów przez wątrobę mogą powodować ich redystrybucję podczas uwalniania z mięśni szkieletowych, które niszczone są w czasie odpowiedzi ostrej fazy. Innymi ważnymi mechanizmami wywołującymi i nasilającymi wyniszczenie nowotworowe są między innymi: zwiększenie katabolizmu przez czynniki krążące (m.in. czynnik mobilizujący białko, czynnik mobilizujący tłuszcz), zaburzenia procesów metabolicznych, wzrost wydatków energetycznych, jak również wzrost zapotrzebowania energetycznego związanego z nowotworem [20].

Ocenę stanu odżywienia chorego należy rozpocząć od zebrania dokładnego wywiadu. Poważnym sygnałem ostrzegawczym jest niezamierzona utrata masy ciała powyżej 10% w ciągu trzech miesięcy, co powinno zawsze skutkować pogłębieniem diagnostyki. Pogłębiona ocena powinna być ona oparta na badaniach antropometrycznych (m.in. BMI, *body mass index*, grubości fałdu nad określonymi mięśniami, obwodu ramienia itd.), badaniach laboratoryjnych (przede wszystkim stężenia albuminy w surowicy krwi oraz całkowitej liczby limfocytów), warto również użyć gotowych skal oceniających stan odżywienia, takich jak: subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA, *Subjective Global Assessment)*, ocena ryzyka związanego ze stanem odżywienia (NRS, *Nutritional Risk Screening*). Obie skale załączono na końcu rozdziału. Istotne jest również wykluczenie innych niż nowotwór złośliwy możliwych przyczyn utraty masy ciała, takich jak: głodzenie, nadczynność tarczycy, depresja, zaburzenia wchłaniania [21]. Rozpoznanie wyniszczenia nowotworowego można postawić po spełnieniu określonych kryteriów, często istotnie różniących się od siebie w zależności od towarzystwa naukowego, które je opublikowało. Najczęściej stosowane przedstawiono w tabeli numer 2.

Tabela 2. Kryteria rozpoznania wyniszczenia nowotworowego.

Cachexia Consensus Working Group	Polskie kryteria kwalifikacji do leczenia żywieniowego	Kryteria Mayo Clinic i North Central Cancer Treatment Group
• utrata masy ciała co najmniej 5% w ciągu roku lub BMI < 20 kg/m^2 oraz co najmniej 3 z poniższych objawów: • zmniejszenie siły mięśniowej • zmęczenie • jadłowstręt • niski wskaźnik beztłuszczowej masy ciała • zaburzenia biochemiczne (niedokrwistość, albumina < 32 g/l, wzrost wskaźników stanu zapalnego)	• utrata powyżej 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy • stężenie albuminy < 30 g/l • limfocytopenia < 1 K/ul	• utrata wagi ciała w ciągu ostatnich 2 miesięcy > 5 funtów (ok 2,3 kg) • dzienne spożycie kalorii < 20 kcal/kg • subiektywna potrzeba leczenia zgłaszana przez pacjenta • opinia lekarza, że pacjent osiągnie korzyść z przyrostu masy ciała

Podczas leczenia wyniszczenia nowotworowego należy pamiętać o dwutorowym przebiegu pomocy chorym: leczeniu żywieniowym oraz leczeniu farmakologicznym, które się uzupełniają. Należy przy tym obalić nadal pokutujący w społeczeństwie mit: nie istnieje żaden dowód na to, że leczenie żywieniowe może mieć wpływ na szybszy rozwój nowotworu. Za pewnik można natomiast przyjąć, że głodzenie nie tylko nie zatrzyma rozwoju nowotworu, ale wręcz pogorszy rokowanie chorego.

Leczenie żywieniowe wyniszczenia nowotworowego

Nagłe rozpoczęcie intensywnego żywienia u znacznie wyniszczonego chorego może być szkodliwe, ponadto istnieje ryzyko wystąpienia zespołu ponownego odżywienia, dlatego niezbędnym początkowym etapem jest osiągnięcie stabilizacji układu krążenia, układu oddechowego oraz wydalniczego. Najbardziej korzystną i obarczoną najmniejszą liczbą powikłań drogą żywienia jest naturalna droga dojelitowa. Żywienie pokarmami naturalnymi jest najłatwiejszą metodą żywienia, należy przy tym pamiętać, aby posiłki były dostosowane do preferencji żywieniowych chorego, podawane w mniejszych porcjach, ale częściej, popijane nieznaczną ilością płynów. Zaleca się ponadto unikanie ostrych przypraw i ograniczenie intensywnych zapachów. W razie potrzeby można zastosować wysokoenergetyczne i wysokobiałkowe suplementy. Niejednokrotnie żywienie drogą doustną u chorych na nowotwory jest niemożliwe lub niewystarczające, konieczne staje się zastosowanie drogi sztucznej poprzez zgłębnik lub przetokę odżywczą. Należy przy tym kierować się następującymi zaleceniami: korzystniejsza jest przetoka odżywcza, zwłaszcza u chorych, których planuje się długotrwale odżywiać; wskazane jest, o ile to możliwe, zachowanie pasażu przez żołądek; preferowane jest sto-

sowanie gotowych diet przemysłowych; w przypadku stosowania bolusów pokarmowych konieczna jest kontrola zalegania żołądkowego. Sposób podaży różni się w przypadku żywienia dożołądkowego (metoda bolusów, metoda mikrobolusów lub wlew ciągły) i żywienia dojelitowego (wlew ciągły) [22].

W przypadku braku możliwości prowadzenia u chorego żywienia dojelitowego należy rozważyć żywienie pozajelitowe. Konieczna jest dokładna selekcja chorych do takiej interwencji, ponieważ u chorych ze znacznie nasiloną kacheksją żywienie pozajelitowe nie przynosi korzyści. Stosuje się gotowe mieszanki w systemie tzw. „jednego worka", zawierające w swoim składzie zbilansowane ilości węglowodanów, tłuszczów, aminokwasów, wody, elektrolitów, witamin i pierwiastków śladowych. Drogą podawania mieszanek żywieniowych są żyły centralne, porty naczyniowe lub przetoki tętniczo-żylne, natomiast żyły obwodowe wykorzystywane są tylko w przypadku krótkiej, kilkudniowej interwencji lub braku możliwości zastosowania wyżej zalecanych dróg. Można stosować wlewy ciągłe, trwające 22-24 godziny, preferowane u pacjentów w gorszym stanie, lub wlewy cykliczne trwające 12-18 godzin. Pacjentów żywionych pozajelitowo należy ściśle monitorować, konieczna jest, podobnie jak podczas żywienia dojelitowego, codzienna kontrola kliniczna wagi ciała, bilansu płynów i temperatury oraz dodatkowo laboratoryjna ocena biochemiczna, dokonywana w okresie stabilizacji cotygodniowo [23].

Poważnym powikłaniem leczenia żywieniowego, o którym należy pamiętać, jest zespół ponownego odżywienia, którego wystąpienie może bezpośrednio zagrozić życiu chorego. Związany jest on z nagłym dopływem znacznej ilości energii przy jednoczesnym niedoborze fosforu – substratu niezbędnego do syntezy ATP. W obrazie tego zespołu pojawia się niewydolność wielonarządowa, w tym niewydolność krążeniowo-oddechowo mogąca skutkować zgonem chorego. Profilaktyka wystąpienia zespołu ponownego odżywienia polega na zmniejszeniu o 25-75% należnej podaży energetycznej żywienia w początkowym okresie i stopniowym wzroście do wartości należnej przez okres 3-10 dni. Ponadto konieczne jest dostarczenie odpowiedniej ilości witamin i mikroelementów, jak również ścisłe monitorowanie stanu pacjenta [23].

Farmakoterapia wyniszczenia nowotworowego

Farmakoterapia kacheksji polega na próbie zahamowania katabolizmu w tkankach mięśniowej oraz tłuszczowej przy jednoczesnym pobudzeniu procesów anabolicznych organizmu. Pierwszymi lekami, które znalazły zastosowanie w leczeniu wyniszczenia nowotworowego, były kortykosteroidy, których skuteczność potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych [23]. Najczęściej stosowany jest deksametazon w dawce dobowej 2-8 mg. Poważnym ograniczeniem tej grupy leków jest krótkotrwały efekt ich działania, utrzymujący się do 1-1,5 miesiąca, dlatego też kortykosteroidy mają zastosowanie głównie u osób w stanie terminalnym lub u chorych, w których leczeniu istotne są dodatkowe właściwości steroidów, jak np. efekt przeciwwymiotny lub przeciwobrzękowy. Terapia steroidami wiąże się z licznymi potencjalnymi powikłaniami. Docho-

dzić może mianowicie do wystąpienia owrzodzeń przewodu pokarmowego, wzrostu zagrożenia wystąpieniem infekcji, przede wszystkim grzybiczych, a także do zaburzeń w gospodarce węglowodanowej. Nie należy także zapominać o tym, iż kortykosteroidy wywierają istotne działanie prozakrzepowe.

Octan megastrolu jest syntetyczną pochodną fizjologicznie występującego hormonu – progesteronu. Historycznie lek ten został opracowany jako doustny środek antykoncepcyjny. Dziś znalazł on zastosowanie w leczeniu kacheksji nowotworowej. Aktywność tego leku potwierdzono w kilku badaniach klinicznych, dokumentując jego istotny wpływ na poprawę apetytu i stanu odżywienia osób niedożywionych. W metaanalizie 35 badań klinicznych obejmującej blisko 4 tysiące chorych wykazano korzyści ze stosowania tego leku w porównaniu z placebo, głównie w zakresie istotnej poprawy apetytu i przyrostu masy ciała u chorych na nowotwory złośliwe [24]. Mechanizm działania octanu megastrolu jest nieznany, prawdopodobnie efekt jest osiągany przez stymulowanie syntezy, transportu i uwalniania neuropeptydu-γ oraz hamowaniu produkcji cytokin. Standardowa dawka octanu megastrolu wynosi 400 do 800 mg na dobę, z zaznaczeniem, że górna granica dawki powinna być osiągana stopniowo. Efekt leczniczy osiągany jest z opóźnieniem, dlatego rezultaty zastosowania octanu megastrolu powinno się ocenić po około 6 tygodniach leczenia. Nie można zapomnieć o potencjalnych działaniach niepożądanych, związanych z terapią tym lekiem, przede wszystkim o zwiększeniu ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jest to szczególnie istotne w leczeniu chorych na te nowotwory złośliwe, w których przebiegu często dochodzić może do wystąpienia takich powikłań, jak np. rak trzustki czy niedrobnokomórkowy rak płuca.

Kannabinoidy są związkami chemicznymi, które przez aktywację swoich receptorów w mózgu hamują uwalnianie neurotransmiterów. Stymulują one przyrost masy ciała, jednak mechanizm tego jest nieznany, prawdopodobnie poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn lub hamowanie wydzielania interleukiny 1. Niestety w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych nie wykazano korzyści klinicznych związanych ze stosowaniem kannabinoidów w leczeniu kacheksji nowotworowej w porównaniu do octanu megastrolu, jak również do placebo [25, 26].

Grelina jest produkowanym głównie w żołądku hormonem peptydowym, który fizjologicznie wpływa na zwiększenie wydzielania hormonu wzrostu, regulację ilości przyjmowanego pokarmu, motorykę przewodu pokarmowego oraz wydzielanie kwasu żołądkowego. Wzrost stężenia krążących form acylowanych i dysacylowanych greliny obserwowano u wyniszczonych chorych na zaawansowanego raka płuca i raka żołądka. W dwóch badaniach klinicznych III fazy wykazano korzystny wpływ anamoreliny – selektywnego agonisty receptora dla greliny – m.in. w zakresie wzrostu beztłuszczowej masy ciała u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc z kacheksją [27]. Obecnie lek ten jest w fazie uzyskiwania wskazań rejestracyjnych. Wydaje się, że zważywszy na skuteczność i korzystny profil działań niepożądanych, stosowanie tego leku zostanie włączone do kanonu postępowania terapeutycznego u chorych z wyniszczeniem nowotworowym.

Enobosarm jest selektywnym modulatorem receptorów androgenowych o działaniu anabolicznym. Bardzo zachęcające rezultaty badań klinicznych II fazy z udziałem tego leku u chorych na nowotwory złośliwe z kacheksją, m.in. w zakresie wzrostu beztłuszczowej masy ciała oraz poprawy sprawności fizycznej, pozwalają z nadzieją oczekiwać na wyniki już zakończonych dwóch badań klinicznych III fazy (POWER-1 i POWER-2) prowadzonych w grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca poddawanych I linii chemioterapii paliatywnej [28].

W badaniach klinicznych nie potwierdzono korzyści klinicznych związanych ze stosowaniem m.in. bardzo popularnych kwasów tłuszczowych omega-3 w leczeniu chorych z kacheksją nowotworową. Inne leki wymagają potwierdzenia ich ewentualnej skuteczności w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

Literatura:

[1] Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K. i wsp. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003; 348: 1625-1638.

[2] Stewart S.T., Cutler D.M., Rosen A.B. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. N Engl J Med 2009; 361: 2252-2260.

[3] International Agency for Research on Cancer. Weight Control and Physical Activity, Volume 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002: 1-315.

[4] Freedland S.J., Platz E.A. Obesity and prostate cancer: Making sense out of apparently conflicting data. Epidemiol Rev 2007; 29: 88-97.

[5] Doll R., Peto R. The Causes of Cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today. New York: Oxford University Press, 1981: 1-115.

[6] Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. i wsp. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371-1388.

[7] Giovannucci E. Insulin and colon cancer. Cancer Causes Control 1995; 6: 164-179.

[8] Russo A., Franceschi S., La Vecchia C. i wsp. Body size and colorectal-cancer risk. Int J Cancer 1998; 78: 161-165.

[9] Rapp K., Klenk J., Ulmer H. i wsp. Weight change and cancer risk in a cohort of more than 65 000 adults in Austria. Ann Oncol 2008; 19: 641-648.

[10] Adams T.D., Gress R.E., Smith S.C. i wsp. Long-term mortality after gastric bypass surgery. N Engl J Med 2007; 357: 753-761.

[11] Sjöström L., Narbro K., Sjöström C.D. i wsp. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med 2007; 357: 741-752.

[12] Kroenke C.H., Chen W.Y., Rosner B. et al. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. J Clin Oncol 2005; 23: 1370-1378.

[13] Stroup S.P., Cullen J., Auge B.K. i wsp. Effect of obesity on prostate-specific antigen recurrence after radiation therapy for localized prostate cancer as measured by the 2006 Radia-

tion Therapy Oncology Group-American Society for Therapeutic Radiation and Oncology (RTOG-ASTRO) Phoenix consensus definition. Cancer 2007; 110: 1003-1009.

[14] Wong J.R., Gao Z., Merrick S. i wsp. Potential for higher treatment failure in obese patients: Correlation of elevated body mass index and increased daily prostate deviations from the radiation beam isocenters in an analysis of 1465 computed tomographic images. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75: 49-55.

[15] Fearon K.C., Glass D.J., Guttridge D.C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. Cell Metab 2012; 16: 153-166.

[16] Melstrom L.G., Melstrom K.A. Jr, Ding X.Z., Adrian T.E. Mechanisms of skeletal muscle degradation and its therapy in cancer cachexia. Histol Histopathol 2007; 22: 805-814.

[17] Johns N., Stephens N.A., Fearon K.C. Muscle wasting in cancer. Int J Biochem Cell Biol 2013; 45: 2215-2229.

[18] Vaughan V.C., Martin P., Lewandowski P.A. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2013; 4: 95-109.

[19] Evans W.J., Morley J.E., Argiles J. i wsp. Cachexia: a new definition. Clin Nutr 2008; 27: 793-799.

[20] Porporato P.E. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. Oncogenesis. 2016; 5: e200.

[21] Wojtukiewicz M.Z., Rybałtowski M. Zespół wyniszczenia nowotworowego. Leczenie wspomagające 2003; 1: 2-16.

[22] Kłęk S., Jankowski M., Kruszewski W.J. i wsp. Standardy leczenia żywieniowego w onkologii. Nowotwory. Journal of Oncology 2015; 65, 4: 320-337.

[23] Moertel C.G., Schutt A.J., Reitemeier R.J., Hahn R.G. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. Cancer 1974; 33: 1607-1609.

[24] Ruiz Garcia V., López-Briz E., Carbonell Sanchis R. i wsp. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013; 3: CD004310.

[25] Jatoi A., Windschitl H.E., Loprinzi C.L. i wsp. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. J Clin Oncol 2002; 20: 567-573.

[26] Strasser F., Luftner D., Possinger K. i wsp. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. J Clin Oncol 2006; 24: 3394-3400.

[27] Temel J.S., Abernethy A.P., Currow D.C. i wsp. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2016; 17: 519-31.

[28] Crawford J., Prado C.M.M., Johnston M.A. i wsp. Study Design and Rationale for the Phase 3 Clinical Development Program of Enobosarm, a Selective Androgen Receptor Modulator, for the Prevention and Treatment of Muscle Wasting in Cancer Patients (POWER Trials). Curr Oncol Rep. 2016; 18. (Published online 2016 May 2).

Załącznik 1.
SUBIEKTYWNA GLOBALNA OCENA STANU ODŻYWIENIA (SGA)

I. Wywiad

1. Wiek (lata) …… wzrost (cm) …… masa ciała (kg) …… płeć □K □M

2. Zmiana masy ciała utrata masy w ostatnich 6 miesiącach …… (kg) ……. (%)

zmiana masy ciała w ostatnich 2 tygodniach:

□ zwiększenie □ bez zmian □ zmniejszenie

3. Zmiany w przyjmowaniu pokarmów

□ bez zmian □ zmiany: czas trwania …… (tygodnie)

Rodzaj diety:

□ zbliżona do optymalnej dieta oparta na pokarmach stałych
□ dieta płynna kompletna
□ dieta płynna hipokaloryczna
□ głodzenie

4. Objawy ze strony przewodu pokarmowego (utrzymujące się ponad 2 tygodnie)

□ bez objawów □ nudności □ wymioty □ biegunka □jadłowstręt

5. Wydolność fizyczna

□ bez zmian □ zmiany: czas trwania …… (tygodnie)

rodzaj: □ praca w ograniczonym zakresie □ chodzi □ leży

6. Choroba a zapotrzebowanie na składniki odżywcze:

wzrost zapotrzebowania metabolicznego wynikający z choroby

□ brak □ mały □ średni □ duży

II. Badania fizykalne

należy określić stopień zaawansowania:

O – bez zmian, l – lekki, 2 – średni, 3 – ciężki ……

□ utrata podskórnej tkanki tłuszczowej nad mięśniem trójgłowym i na klatce piersiowej
□ zanik mięśni (czworogłowy, naramienny)
□ obrzęk nad kością krzyżową
□ obrzęk kostek
□ wodobrzusze

III. Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA):

□ prawidłowy stan odżywienia
□ podejrzenie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia
□ wyniszczenie
□ duże ryzyko niedożywienia

Załącznik 2.
OCENA RYZYKA ZWIĄZANEGO ZE STANEM ODŻYWIENIA (NUTRITIONAL RISK SCORE, NRS)

Pogorszenie stanu odżywienia		**Nasilenie choroby (zwiększone zapotrzebowanie)**	
Brak = 0	Prawidłowy stan odżywienia	Brak = 0	Zwykłe zapotrzebowanie
Lekkie = 1	Utrata masy ciała > 5% w ciągu 3 miesięcy lub spożycie pokarmu 50-75% w ostatnim tygodniu	Lekkie = 1	Np. złamanie uda, choroby przewlekłe (zwłaszcza powikłane) – marskość wątroby, POChP Radioterapia
Średnie = 2	Utrata masy ciała > 5% w ciągu 2 miesięcy lub BMI 18,5-20,5 + zły stan ogólny lub sSpożycie pokarmu: 25-50% potrzeb w ostatnim tygodniu	Średnie = 2	Rozległe operacje brzuszne Udar mózgu Chorzy w wieku podeszłym – leczenie przewlekłe Pooperacyjna niewydolność nerek Chemioterapia
Ciężkie = 3	Utrata masy ciała > 5 % w ciągu 1 miesiąca lub BMI < 18,5 + zły stan ogólny lub spożycie pokarmu: 0-25% potrzeb w ostatnim tygodniu	Ciężkie = 3	Uraz głowy Przeszczep szpiku Chory w oddziale intensywnej terapii
Jeżeli wiek chorego przekracza 70 lat + 1 pkt			
Nasilenie:		Nasilenie:	Suma punktów:
Wynik: ≥ 3 – wskazane leczenie żywieniowe < 3 – rozważ postępowanie zachowawcze, powtórz badanie za tydzień			

STYL ŻYCIA A NOWOTWORY

Stefan Kuroczycki-Saniutycz[1], Michalina Krzyżak[2], Agnieszka Grzeszczuk[3], Napoleon Waszkiewicz[4], Beata Galińska-Skok[4], Beata Zalewska-Szajda[5], Agnieszka Dąbrowska[1], Justyna Fabijańska[1], Zbigniew Wojciech Zwierz[6], Sławomir Dariusz Szajda[4]

[1] Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży

[2] Zakład Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

[3] Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Łomży

[4] Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

[5] Zakład Radiologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

[6] Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Białymstoku

Autor do korespondencji:
Stefan Kuroczycki-Saniutycz
Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży
ul. Adama Mickiewicza 59, 18-400 Łomża
Tel/Fax: + 48 86 216 45 62
e-mail: s.kuroczycki@poczta.onet.pl

Streszczenie

Ludzie z nadwagą i otyłością żyją krócej niż osoby z prawidłową wagą ciała. Obecnie spożywamy więcej niezdrowej żywności, w większych porcjach i jesteśmy mniej aktywni, co sprzyja rozwojowi otyłości. Prowadzone badania potwierdzają zależność między wagą ciała a występowaniem nowotworów złośliwych. Nadwaga i otyłość są powiązane z występowaniem jednego na pięć zgonów z powodu raka. Powodują zwiększoną zachorowalność na najbardziej rozpowszechnione nowotwory złośliwe na świecie: piersi u kobiet po menopauzie, jelita grubego i odbytu, endometrium macicy, przełyku, nerek czy trzustki. Nadwaga i otyłość niosą ze sobą ryzyko zachorowania na raka pęcherzyka żółciowego, wątroby, szpiczaka mnogiego, szyjki macicy i jajników. Dzieje się tak za sprawą mechanizmów związanych z: upośledzeniem układu odpornościowego, wzrostem procesów zapalnych, podwyższeniem poziomu insuliny, estrogenu, czynników regulujących wzrost komórek (np. IGF-1). Szansę na ograniczenie ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych wynikającego z nadwagi i otyłości daje profilaktyka pierwotna i wtórna.

Słowa kluczowe: indeks masy ciała, nadwaga, otyłość, nowotwory złośliwe, profilaktyka pierwotna i wtórna, zdrowe odżywianie.

Spis skrótów

AICR	Amerykański Instytut Badań nad Rakiem (*American Institute for Cancer Research*)
ALA	kwas alfa-linolenowy (ALA)
Aos	przeciwutleniacze (*antioxidants)*
BMI	wskaźnik masy ciała (*body mass index*)
EPA	kwas eikozapentaenowy (*eicosapentaenoic acid*)
DHA	kwas dokozaheksenowy (*docosahexaenoic acid*)
HCA	aminy heterocykliczne (*heterocyclic amines*)
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości (*high density lipoproteins*)
IGF	insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulinlike growth hormone*)
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości (*low density lipoproteins*)
MedDiet	dieta śródziemnomorska (*the Mediterranean diet*)
PPP	wydatki na profilaktykę i zdrowie publiczne (*purchasing power parity*)
TFA	nienasycone kwasy tłuszczowe trans (TFA)
TG	trójglicerydy (TG)
UV	promieniowanie ultrafioletowe (*ultraviolet*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*)
WCRF	Światowa Fundacja Badań nad Rakiem (*World Cancer Research Fund*)
WNKT/PUFA	wielonienasycone kwasy tłuszczowe (*polyunsaturated fatty acids*)

Wprowadzenie

Nowotwór złośliwy to niekontrolowany rozrost komórek, które rozprzestrzeniają się w całym organizmie człowieka. Przyczynia się do powstawania chorób i w ich konsekwencji do zgonu. Może powstawać z pojedynczej komórki w wyniku interakcji naszych genów z rakotwórczymi czynnikami środowiska:

– biologicznymi – zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze;
– chemicznymi – komponenty tytoniu, azbest, alfatoksyny, arsen, benzopireny, formaldehyd;
– fizycznymi – promieniowanie jonizujące, ultrafioletowe.

Zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i C (HCV), ludzkim wirusem *herpes* (HHV-8) czy ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) są odpowiedzialne za około 18% nowotworów w skali całego świata.

Używanie tytoniu (palenie) jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych, jest przyczyną 20% zgonów z tego powodu na świecie i 70% z powodu raka płuc.

Promieniowanie ultrafioletowe jest kolejnym negatywnym czynnikiem rosnącej liczby zachorowań na nowotwory złośliwe – a mianowicie raka skóry. Zanieczyszczenie żywności, wody i powietrza szkodliwymi czynnikami biologicznymi i chemicznymi stanowi również przyczynę ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych. Liczne badania naukowe dowodzą, że niski poziom aktywności fizycznej, nadmierne spożycie alkoholu, jak również niskie spożycie warzyw i owoców przyczyniają się do wzrostu zachorowań na nowotwory złośliwe.

Wymienione czynniki ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych należą do grupy tzw. czynników modyfikowalnych, których kontrola jest możliwa w ramach profilaktyki pierwotnej, wczesnej czy wtórnej. Badania epidemiologiczne dowodzą, iż 40-60% nowotworów złośliwych jest możliwych do uniknięcia właśnie dzięki działaniom profilaktycznym/prewencyjnym. Niemodyfikowalnymi czynnikami ryzyka rozwoju raka są np.: wiek, płeć, rasa, a częściowo modyfikowalnymi: uwarunkowania genetyczne, palenie papierosów, waga ciała, spożycie alkoholu, unikanie w miejscu pracy niektórych czynników chemicznych.

Spożywanie warzyw, owoców, podejmowanie aktywności fizycznej, unikanie nasłoneczniania w znacznym stopniu chroni nas przed uszkodzeniem DNA, indukuje apoptozę, hamuje angiogenezę.

Epidemiologia

Otyłość jest jednym z podstawowych czynników ryzyka rozwoju nowotworów. Przyczynia się do rozwoju raka trzustki, jelita grubego, nerek, szyjki macicy, przełyku, tarczycy, skóry, pęcherzyka żółciowego czy piersi u kobiet po menopauzie. Kiedy indeks masy ciała przekracza 30 kg/m^2, wzrasta ryzyko raka krwi i szpiku [1].

Otyłość to nie tylko ryzyko raka, lecz także chorób układu krążenia, nadciśnienia czy cukrzycy typu II. Przy towarzyszącym braku aktywności fizycznej prowadzi do skracania telomerów na końcach chromosomów, przyspieszając proces starzenia i powstawania nowotworów złośliwych [2, 3].

Nowotwory złośliwe stanowią obecnie jeden z najważniejszych i narastających problemów zdrowotnych, społecznych i ekonomicznych na całym świecie. W 2012 roku Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer* – IARC) stwierdziła 14,1 mln nowych zachorowań na raka oraz 8,2 mln zgonów z powodu raka, co stanowiło 21,7% wszystkich zgonów spowodowanych chorobami niezakaźnymi na świecie, i sklasyfikowała nowotwory złośliwe na drugim miejscu, tuż za chorobami układu krążenia, wśród najczęstszych przyczyn umieralności [1, 2].

W Europie w 2012 roku zarejestrowano ponad 3,4 mln nowych zachorowań na raka, a w Unii Europejskiej 2,6 mln. Zarówno w Europie, jak i w Unii Europejskiej dominowały nowotwory złośliwe: piersi, jelita grubego, płuc oraz gruczołu krokowego, które stanowiły ponad połowę wszystkich zarejestrowanych nowotworów złośliwych. Wśród mężczyzn najczęściej stwierdzanymi były nowotwory złośliwe: gruczołu krokowego (22,1%), płuc (16,0%), jelita grubego (13,3%), pęcherza (6,5%) oraz żołądka (4,6%). Z kolei u kobiet występowały głównie nowotwory złośliwe: piersi (28,6%), jelita grubego (12,8%), płuc (7,4%), trzonu macicy (6,2%), jajnika (4,1%) oraz rak szyjki macicy (3,6%).

W 2012 roku w Europie zarejestrowano około 1,75 mln zgonów z powodu nowotworów złośliwych, z czego 56% odnotowano u mężczyzn i 44% u kobiet. W samej Unii Europejskiej stwierdzono 1,26 mln zgonów z powodu nowotworów złośliwych, co stanowiło 72% ogólnej liczby nowotworów dla całego kontynentu.

Zarówno ogółem w Europie, jak i Unii Europejskiej najczęściej do zgonów przyczyniły się nowotwory złośliwe: płuca, jelita grubego oraz piersi. U mężczyzn przeważały nowotwory złośliwe: płuc (26,1%), jelita grubego (11,6%) oraz gruczołu krokowego (9,5%), zaś u kobiet nowotwory złośliwe: piersi (16,9%), jelita grubego (13,0%) i płuc (12,7%). Rak jajnika (5,5%) oraz szyjki macicy (3,1%) zajęły odpowiednio 6 i 7 miejsce w Europie, zaś w Unii Europejskiej 6 (5,4% rak jajnika) i 8 miejsce (2,3% rak szyjki macicy) wśród wszystkich złośliwych nowotworów.

Oszacowano, że w 2025 roku liczba nowych zachorowań na nowotwory złośliwe w Europie wzrośnie do 3,9 mln, zaś liczba zgonów do 2 mln, a w Unii Europejskiej odpowiednio – do 3,1 mln i 1,5 mln.

Dane Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, iż w 2013 roku w Polsce zdiagnozowano 78 236 nowych zachorowań na raka u mężczyzn oraz 78 251 u kobiet. W tym samym okresie zmarło w Polsce z powodu nowotworów złośliwych 52 201 mężczyzn i 41 924 kobiet. U mężczyzn najczęściej stwierdzano nowotwory złośliwe: płuc (18,7%), gruczołu krokowego (15,5%), jelita grubego (12,2%), pęcherza moczowego (6,9%), żołądka (4,5%) oraz nerki (4,0%), zaś wśród kobiet dominowały nowotwory złośliwe piersi (21,9%), jelita grubego (10,1%), płuca (8,8%), trzonu macicy (7,3%), jajnika (4,7%) oraz szyjki macicy (3,7%). W strukturze nowotworowych przyczyn zgo-

nów u mężczyzn przeważały: rak płuca (30,7%), jelita grubego (11,9%), gruczołu krokowego (8,2%), żołądka (6,4%), pęcherza moczowego (5,1%), trzustki (4,5%) oraz nerki (3,1%), zaś w przypadku kobiet nowotwory złośliwe: płuca (15,9%), piersi (13,9%), jelita grubego (12,1%), jajnika (6,2%), trzustki (5,6%), żołądka (4,5%) oraz szyjki macicy (4,0%). Istotną przyczynę zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce stanowią nadwaga i otyłość (tabela 1).

Tabela 1. Zachorowania na nowotwory złośliwe oraz oszacowany odsetek zachorowań związanych z nadwagą i otyłością (*population attributable fractions* – PAF) w Polsce w 2012 roku.

	Mężczyźni		**Kobiety**	
	Liczba zachorowań	**PAF (%)**	**Liczba zachorowań**	**PAF (%)**
Rak okrężnicy	5188	18,0	4567	10,9
Rak nerki	2910	21,0	1909	33,0
Rak trzustki	1816	11,8	1761	11,0
Rak odbytnicy	3462	9,2	2259	5,5
Rak piersi*	-	-	17 000**	13,2
Rak trzonu macicy	-	-	5426	44,5
Rak pęcherzyka żółciowego	-	-	766	53,3
Rak jajnika	-	-	3544	5,9
Nowotwory złośliwe ogółem	76 362	3,3	76 493	10,1
* rak piersi u kobiet po menopauzie ** wszystkie zachorowania				

Wzrost wagi ciała, niefizjologiczna akumulacja tkanki tłuszczowej mają negatywny wpływ na nasze zdrowie, przyczyniając się do powstania chorób układu krążenia, cukrzycy typu II czy nowotworów złośliwych. W 2011 roku, wg Światowej Organizacji Zdrowia, na świecie żyło 1,5 miliarda ludzi otyłych, z których co 5 osoba była narażona na powstanie nowotworu złośliwego [3].

W 2007 roku Światowe Centrum Badań Nowotworów i Amerykański Instytut Badań Raka zarekomendowały zalecenia mające na celu odwrócenie niekorzystnego trendu zachorowań na nowotwory na świecie. Zalecenia dotyczyły wagi ciała, aktywności fizycznej, zdrowej diety i spożycia alkoholu. Po 7 latach badań i obserwacji stwierdzono spadek zachorowalności na raka u osób, które zastosowały się do tych zaleceń. Stosowanie się do jednego z czterech zaleceń obniżało umieralność o 10%, a u badanych, którzy stosowali się do 4 rekomendacji, umieralność spadła o ponad 60% [5].

Prawie 22% wszystkich nowotworów przypisuje się nadwadze i otyłości [6], która w 1980 roku dotyczyła 15% osób, a w 2005 już 35%, a ów odsetek nadal się zwiększa. W 2007 roku w Unii Europejskiej nadwagę i otyłość stwierdzono u 40-50% mężczyzn i u 25-35 % kobiet, pomimo że w tym okresie były znane metody zapobiegania nadwadze i otyłości [7]. Populacja ludzi zamieszkująca obszar basenu Morza Śródziemnego wykazuje zmniejszone rozpowszechnienie nowotworów złośliwych, między innymi

dzięki zdrowej diecie [8]. Dieta śródziemnomorska w połączeniu ze zmianą stylu życia w postaci aktywności fizycznej, niepalenia tytoniu i umiarkowanego spożywania alkoholu u ludzi w przedziale wiekowym 70-90 lat w ponad 50% obniżała ryzyko zgonu [9]. Wzrost zapadalności na raka obserwuje się w krajach rozwiniętych i rozwijających się z powodu większego odsetka ludzi palących tytoń, nadużywających alkoholu, spożywających napoje wysokosłodzone, ale także w wyniku procesu starzenia się społeczeństwa [10, 11]. Z drugiej strony zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w rybach powoduje zmniejszenie zapadalności na nowotwory złośliwe, nadciśnienie tętnicze czy cukrzycę [12]. Już w 1987 roku opracowano 12 prostych zaleceń mających na celu zmianę stylu życia, a tym samym zmniejszenie zachorowań na nowotwory. Zalecenia dotyczyły głównie całkowitego zakazu palenia papierosów, spożywania alkoholu w umiarkowanych ilościach, utrzymania prawidłowej wagi ciała przez cały okres życia, zwiększenie aktywności fizycznej, unikania zagrożeń fizycznych czy chemicznych. Spośród 27 państw Europy w 2009 roku 16 posiadało system, strategię i plan zwalczania nowotworów [13, 14]. W dwóch badaniach prospektywnych wykazano zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka trzustki u ludzi aktywnych fizycznie [15]. Otyłość zwiększa o 14% ryzyko raka u mężczyzn, a o 20% u kobiet [16]. Samo ostrzeżenie na opakowaniach z napojami zawierającymi cukry, a szczególnie syropy glukozowo-fruktozowe, spowodowało zmniejszenie ich spożycia [17]. Zmiana diety polegająca na wprowadzeniu do dziennych jadłospisów większej ilości warzyw i owoców skutecznie chroni organizm człowieka przed chorobą nowotworową [18]. Rola szczepień ochronnych w zapobieganiu rakowi szyjki macicy, w połączeniu z edukacją w tym zakresie, ma ogromny wpływ na zmniejszenie zapadalności na tego rodzaju nowotwór [19]. Podobnie zdrowy styl życia, modyfikacja diety zmniejsza ryzyko raka piersi [20].

Najczęściej występujący rak skóry jest również w dużym stopniu zależny od diety, szczególnie od ilości przeciwutleniaczy spożywanych w pożywieniu. Przeciwutleniacze zawarte w pokarmach nieprzetworzonych dostarczają niezbędnych witamin i minerałów. Zastosowanie suplementów diety nie przynosiło natomiast widocznych pozytywnych rezultatów [21].

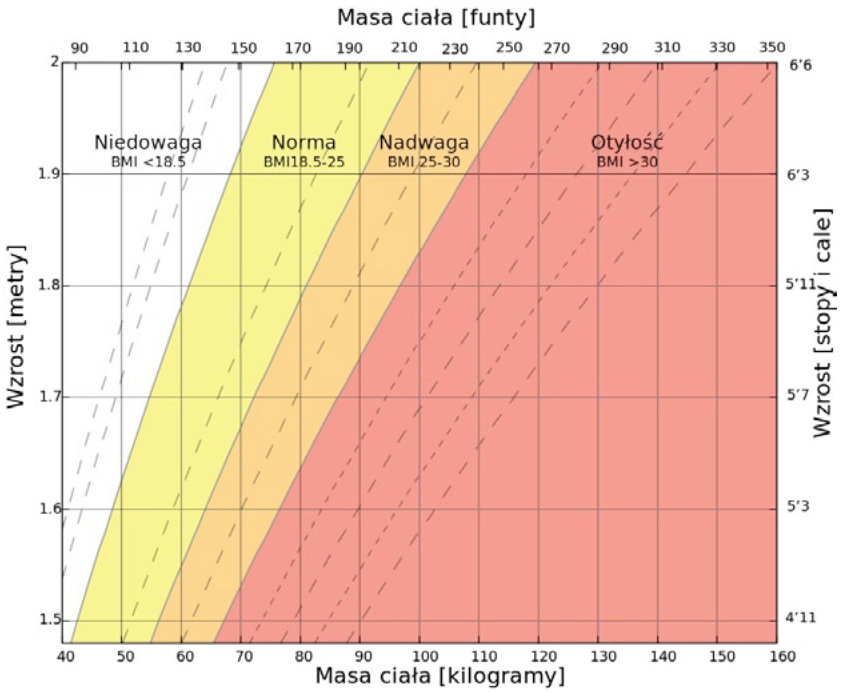
Światowa Organizacja Zdrowia w 2015 roku podała, że rak jelita grubego jest jednym z 5 najczęściej występujących nowotworów na kuli ziemskiej i to zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, bardziej rozpowszechnionym w krajach ekonomicznie rozwiniętych niż rozwijających się, zależnym przy tym głównie od rodzaju diety. Konsumpcja większej ilości morskich ryb zmniejsza możliwość zachorowania na nowotwory, w tym na raka jelita grubego [22, 23]. Długość telomerów, które stanowią strukturę białkową na końcu chromosomów, ma ogromny wpływ na powstanie nowotworów i powstawanie innych chorób – im są one krótsze, tym ryzyko zachorowania na raka jest większe [24].

Etiopatogeneza

Otyłość jest zdefiniowana poprzez wskaźnik masy ciała (*body mass index*) – BMI. Wzór na BMI, w którym masa ciała jest podana w kilogramach (kg), a wzrost w metrach (m), jest następujący:

BMI = waga [kg] / wzrost [m2]

Nadwaga: BMI: 25-30 kg/m^2, a otyłość BMI: > 30 kg/m^2 (rycina 1).



Rycina 1. Wskaźnik masy ciała [25].

Obecnie liczba osób z nadwagą i otyłością wzrasta w sposób gwałtowny i z tego również powodu rośnie liczba procesów zapalnych mających ogromny wpływ na powstawanie nowotworów złośliwych [26, 27]. Nadmiar spożytych kalorii powoduje wzrost wagi ciała i tym samym prowadzi do nadwagi i otyłości. Wiele badań naukowych wskazuje, że zmniejszenie ilości kalorii w dobowej diecie działa ograniczająco na proces tworzenia się nowotworu [3]. Otyłość narządowa prowadzi do nadmiaru wydzielania insuliny, insulinooporności, powstawania przewlekłych procesów zapalnych, zmian produkcji adipokin, zwiększenia stresu oksydacyjnego i zmian w sposobie funkcjonowania systemu immunologicznego [3, 10]. Wzrost wagi ciała i patologiczna akumulacja tkanki tłuszczowej prowadzi do niekorzystnych konsekwencji zdrowotnych, czyniąc tkankę tłuszczową największym organem w ciele człowieka. Ma to wpływ na metabo-

lizm tłuszczów i węglowodanów. Estrogeny pochodzące z tkanki tłuszczowej u kobiet po menopauzie mogą stymulować rozwój raka piersi [1]. Otyłość zaburza równowagę pomiędzy tworzeniem się nowych komórek a procesami apoptozy, ponieważ tkanka tłuszczowa jako „dodatkowy organ" jest metabolicznie aktywna, uwalnia cytokiny, a te z kolei powodują procesy zapalne. Zwiększona produkcja estrogenu, insulinopodobnego czynnika wzrostu, adipokin koreluje ze zwiększonym ryzykiem powstawania nowotworów hormonozależnych [2, 5, 10]. Tkanka tłuszczowa, wydzielając wiele biologicznie czynnych polipeptydów, z których sześć promuje angiogenezę, a tylko jedne adiponektynę, hamuje rozrost nowotworu u zwierząt. Tego rodzaju badania naukowe dowodzą negatywnego wpływu otyłości na powstawanie nowotworów złośliwych [15]. Spożywanie czerwonego mięsa, które zawiera wielonasycone kwasy tłuszczowe, przyczynia się do zachorowania na raka jelita grubego, piersi i raka gruczołu krokowego. Konsumpcja tłuszczu zwierzęcego, mięsa przetworzonego lub poddawanie go wysokim temperaturom podczas gotowania, pieczenia, smażenia, potencjalnie zwiększa ryzyko raka [5, 9, 12, 20].

Znaczenie morskich oceanicznych ryb w diecie człowieka

Olej z ryb był już używany w początkach XVIII wieku w Niemczech i Anglii w leczeniu krzywicy, chorób reumatycznych, dny moczanowej i gruźlicy. Rybacy stosowali go w urazach skóry, przy ranach głębokich, w przeziębieniach i chorobach skóry, smarowali nim bolące miejsca. W tym też wieku rozpoczęto pozyskiwanie rybiego oleju z dorsza na masową skalę.

Olej z ryb, a konkretnie kwasy omega-3 i omega-6, indukują komórki do metabolizowania tłuszczu, transportują komórki zawierające tłuszcz do komórek, które go spalają. W wyniku tych procesów dochodzi do obniżenia wagi ciała u człowieka, zapobiegając częściowo nadwadze i otyłości.

Każde doniesienie naukowe z zakresu spożywania ryb jest kolejnym zaleceniem, które określa się jako bardzo korzystne dla ochrony człowieka przed chorobami. Wynika to przede wszystkim z zawartości kwasów omega-3: kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i kwasu eikozapentaenowego (EPA), które zapewniają prawidłową funkcję mózgu, wzrost i rozwój człowieka, mają pozytywny wpływ na metabolizm i hamują procesy zapalne. Brak dostatecznej podaży tych kwasów prowadzi do szybszego procesu starzenia się mózgu. Ani DHA, ani i EPA nie są produkowane w naszym organizmie, dlatego istnieje potrzeba dostarczania ich w diecie. Szczególnie tłuste ryby jak łosoś, makrela, sardynki, tuńczyk, jesiotr atlantycki, śledź czy pstrąg są bogate zarówno w DHA, jak i w EPA. Z kolei orzechy, olej rzepakowy, ziarna lnu, pestki dyni mają w swoim składzie kwas alfa-linolenowy (ALA), który jest częściowo konwertowany w naszym organizmie do DHA i EPA. Olej rybi transportuje tłuszcze nasycone do komórek, gdzie są metabolizowane, zapewniając obniżenie poziomu trójglicerydów (TG) w surowicy krwi i zmniejszając ryzyko niekrwotocznych udarów mózgu [11, 13].

Nie wszystkie doniesienia potwierdzają skuteczność tłuszczu rybiego w zapobieganiu chorobom układu krążenia czy nowotworom, ale są zgodne, że dieta bogata

w mięso ryb zmniejsza spożycie mięsa czerwonego, mięsa przetworzonego, nasyconych kwasów tłuszczowych. Hamburgery, kanapki, ciasta, ciastka z dużą ilością „niezdrowych" tłuszczów zawierają nadmiar kwasów omega-6, które niosą ryzyko chorób cywilizacyjnych – nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, nowotworów złośliwych. Kwasy omega-6 przyczyniają się do powstawania procesów zapalnych i chorób autoimmunologicznych. Najczęściej kwasy omega-3 i omega-6 są spożywane równolegle i metabolizowane przez te same enzymy. Proporcje ich spożycia są jednak niekorzystne – metabolizm kwasów omega-6 w dużych ilościach blokuje tworzenie się omega-3, prowadząc do deficytu DHA i EPA. Zauważono, że zwiększony wskaźnik spożycia kwasów omega-3 do omega-6 zmniejszał ryzyko chorób serca i miał działanie przeciwmiażdżycowe [11]. Negatywnie na zdrowie działają również produkty mleczne, mięsne, uwodornione oleje roślinne jak margaryny czy tłuszcze smażalnicze zawierające kwasy tłuszczowe izomerii trans (TFA). Uznaje się, że TFA są najbardziej szkodliwymi kwasami tłuszczowymi dla człowieka, ponieważ podwyższają poziom LDL, a obniżają wartości HDL. Dlatego właśnie tak ważne jest dodawanie większej ilości ryb morskich głębinowych do diety [1, 6, 10, 20, 22].

Konsumpcja ryb nie jest jednak pozbawiona ryzyka. Przetwarzanie ich w postaci solenia, suszenia, wędzenia czy smażenia powoduje powstawanie czynników kancerogennych i nie powinno być zalecane w diecie. Mrożone lub świeże ryby i owoce morza poddane obróbce termicznej przez mikrofale, w postaci gotowania, pieczenia, gotowania na parze zapobiegają nowotworom dzięki swemu działaniu przeciwzapalnemu, hamują kancerogenezę oraz redukują proliferację komórek nabłonkowych śluzówki. Ryby zawierają witaminę D i selen, które mają właściwości zapobiegania rakowi. Ponadto są bogate w takie witaminy, jak A, B, E, zawierają żelazo, cynk, jod i wysokiej jakości białka. Wiele z nich ma właściwości przeciwzapalne [23]. Ryby żyjące w zanieczyszczonych chemicznie wodach mogą jednak zawierać aminy heterocykliczne (HCA), polichlorek winylu czy metylortęć, które są rakotwórcze [22]. W 2009 roku w USA stwierdzono 93 tysiące zgonów z powodu niedoboru kwasów omega-3 [11].

Dieta śródziemnomorska a rak

Od dawna wiadomo, że weganie, a także wegetarianie cechują się długowiecznością, żyją najdłużej na świecie. Zauważono również, że mieszkańcy krajów położonych w basenie Morza Śródziemnego przeciętnie żyją dłużej niż społeczeństwo zamieszkujące północną część Europy czy Stany Zjednoczone. Badania epidemiologiczne potwierdziły skuteczność diety śródziemnomorskiej w zapobieganiu chorobom układu krążenia, chorobom przewlekłym i mocno potwierdzają hipotezę, że dieta śródziemnomorska (MedDiet) odgrywa kluczową rolę w zapobieganiu kilkunastu rodzajom nowotworów złośliwych, szczególnie przewodu pokarmowego (przede wszystkim w zapobieganiu raka jelita u mężczyzn) i raka piersi. Inne duże prospektywne, kohortowe badania wykazują zmniejszenie zapadalności na raka prostaty, żołądka oraz nowotworów endometrium. Z kolei Narodowy Instytut Zdrowia (*National Institutes of Health*) w USA w swojej

analizie spostrzegł, że spożywanie większej ilości ryb, a tym samym i kwasów omega-3, może prowadzić do zwiększonego ryzyka występowania raka stercza, a szczególnie jego bardzo złośliwej formy. Aspekty tego mechanizmu są wyjaśnione przez zawartość w tej diecie dużej ilości warzyw i owoców, a małej ilości spożywanego czerwonego bądź przetworzonego mięsa. MedDiet składa się przede wszystkim z warzyw, owoców, ziaren i oliwy z oliwek. Zawiera konkretne proporcje w dziennym spożyciu, a mianowicie:

– trzy do dziewięciu porcji warzyw,
– połowa do dwóch porcji owoców,
– jedna do trzynastu porcji ziaren
– i aż do ośmiu porcji oliwy z oliwek dziennie.

Dieta śródziemnomorska zakłada obecność 37% całkowitego tłuszczu, w tym 18% kwasów mononienasyconych i 9% nasyconych kwasów tłuszczowych, a ponadto 33 gramów błonnika. Definicja diety śródziemnomorskiej zakłada dzienne spożycie w większych ilościach tłoczonej na zimno oliwy z oliwek, w następnej kolejności zielonych warzyw liściastych, kolejno owoców w proporcji 1/3 do warzyw. Oprócz zbóż pełnoziarnistych, zawierających dużo błonnika polecane są orzechy włoskie, legumina, a w mniejszej ilości mięso ryb i tylko okazjonalnie, raz w tygodniu, inny rodzaj mięsa. MedDiet ogranicza także spożycie produktów mlecznych ze względu na zawartość tłuszczów zwierzęcych. Spożycie produktów zawierających cukier, a szczególnie fruktozę, należy prawie całkowicie wyeliminować z codziennego jadłospisu. Dieta śródziemnomorska jest bogata w komponenty bioaktywne, wśród których wyróżnia się polifenole i fitosterole. Przykładem polifenoli są flawonoidy, czyli rozpuszczalne w wodzie składniki roślin mające właściwości antyutleniające. Głównym źródłem flawonoidów są:

– czerwone wino,
– oliwa z oliwek,
– kawa,
– herbata,
– orzechy,
– owoce,
– warzywa,
– zioła,
– przyprawy.

Badania metaanalityczne potwierdziły mniejszą zapadalność na choroby układu krążenia i poprawę właściwości poznawczych u ludzi, którzy spożywali więcej warzyw, owoców, orzechów, ziaren i ryb, a mniej produktów mlecznych i białego mięsa. Składnikom zawartym w tej diecie przypisuje się także działanie antyrakotwórcze i zapobiegające przedwczesnemu starzeniu się organizmu. W zdrowiu publicznym bardziej przydatne jest posługiwanie się nie gramami, ale porcjami odpowiednich produktów, których wielkość szacuje się w granicach 120-150 gramów gotowego do spożycia produktu. Dieta śródziemnomorska zakłada w swojej piramidzie zdrowej żywności konsumpcję pięciu porcji warzyw i trzech porcji owoców dziennie, 3-4 porcji orzechów

włoskich tygodniowo i większe ograniczenie ziemniaków, podkreśla znaczenie występowania kluczowych dla zdrowia pierwiastków, takich jak: wapń, potas, fosfor, magnez, sód, kwas foliowy, witamin: A, E i C. Witaminy powinny być dostarczane do naszego organizmu głównie ze świeżych lub mrożonych warzyw, a nie w postaci suplementów, które zawierają przeważnie syntetyczne odpowiedniki witamin i są wchłaniane w niewielkich ilościach [17]. Ponadto badania wykazały, że dokładne stosowanie się do diety śródziemnomorskiej, pomimo spożywania w nadmiarze alkoholu i palenia papierosów, znacząco obniżało ryzyko raka jamy ustnej, gardła i przełyku. Związki przeciwutleniające i mikroelementy zawarte w MedDiet, a konkretnie w warzywach i owocach zjadanych w większych ilościach, odpowiadają za ten pozytywny skutek w redukcji nowotworów. Surowe, świeże warzywa, szczególnie zielone, liściaste, marchew, brokuły, kapusta, sałata, świeże, surowe owoce, z cytrusami i pomidorami włącznie działają protekcyjnie przeciwko rakowi dzięki osłabieniu negatywnej roli policyklicznych węglowodorów aromatycznych i nitrozoamin. Brokuły, kapusta i brukselka indukują odpowiednie komórki do wychwytywania i niszczenia komórek rakowych piersi. Dieta o niskiej zawartości tych warzyw zmniejsza odpowiedź ludzkiego organizmu na chemioterapię, leczenie hormonalne i skraca długość przeżycia pacjentów z rakiem. Owoce cytrusowe o zabarwieniu jasnym i czerwonym zawierają takie przeciwutleniacze, jak: polifenole, flawonoidy, antocyjaniny i kwas askorbinowy, które mają właściwości hamowania wzrostu nowotworów jelita grubego i piersi.

Przetworzone pomidory charakteryzują się większą niż surowe koncentracją likopenu, który jest silnym antyutleniaczem, i są podstawą diety śródziemnomorskiej. Związki zawarte w pomidorach – karotenoidy i flawonoidy chronią przed szkodliwym oddziaływaniem promieni ultrafioletowych.

Ryby odpowiadają za zmniejszenie występowania nowotworów. Spożywanie czerwonego mięsa daje odwrotny efekt, ponieważ mięso to, poddawane wysokim temperaturom, jest źródłem związków azotowych, amin heterocyklicznych i policyklicznych węglowodorów aromatycznych, znanych jako rakotwórcze.

Pełnoziarniste: makaron, chleb, ryż, zalecane w MedDiet, mają działanie silnie protekcyjne przeciw nowotworom górnego odcinka przewodu pokarmowego, żołądka, jelita grubego, wątroby, piersi, jajników, pęcherza moczowego i nerek. Odwrotnie jest w przypadku ziaren przetworzonych, które sprzyjają rozwojowi raka żołądka, jelita grubego, górnego odcinka przewodu pokarmowego i tarczycy. Duża zawartość włókna w nieprzetworzonych ziarnach jest głównym znaczącym czynnikiem ochronnym przed wyżej wymienionymi nowotworami. Dzieje się tak za sprawą poprawy fermentacji w jelitach, wydalania kału o prawidłowej konsystencji, co zmniejsza czas zalegania mas kałowych w jelicie grubym i kontaktu związków rakotwórczych znajdujących się w trawionym pokarmie. Dzięki tym produktom czujemy się też dłużej syci. Fermentacja spożytego błonnika zwiększa efekt metabolitów odgrywających protekcyjną rolę w raku jelita grubego i zwiększa apoptozę. Z kolei ziarna przetworzone, pozbawione w większym stopniu błonnika, powodują wzrost wskaźnika glikemicznego, zapotrzebowania na

insulinę, zaś inaktywując insulinopodobny czynnik wzrostu, przyczyniają się do wzrostu zapadalności na nowotwory złośliwe.

Oliwa z oliwek tłoczona na zimno jest obecnie uznawana za najzdrowszy olej na świecie. Znacząco ogranicza rozwój raka jelita grubego przez wspomaganie apoptozy komórek rakowych jelit, pozytywnie wpływa na cyklooksygenezę i hamowanie niektórych struktur białek odpowiedzialnych za jego powstawanie [6-8].

Profilaktyka

Otyłość dotyczy przede wszystkim społeczeństwa krajów rozwiniętych. Zbyt obfite, wysokokaloryczne posiłki, niedostateczna aktywność fizyczna, siedzący tryb życia wpływają na zachorowalność na choroby nowotworowe. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Raka (*American Cancer Society*) zalecają między innymi:

– utrzymanie właściwej masy ciała przez całe życie, spożywanie zdrowych kalorii stosownie do aktywności fizycznej,
– uprawianie umiarkowanych lub intensywnych ćwiczeń fizycznych przez 30 minut dziennie, minimum 5 lub więcej dni w tygodniu,
– spożywanie warzyw i owoców 5 razy dziennie,
– spożywanie produktów pełnoziarnistych, a nie przetworzonych,
– ograniczenie spożycia przetworzonego i czerwonego mięsa,
– ograniczenie konsumpcji alkoholu do 1 porcji dla kobiet i 2 porcji dla mężczyzn [1].

Szczególnie groźne dla naszego zdrowia są kwasy tłuszczowe izomerii trans, w uwodornionych olejach roślinnych (margarynach, produktach cukierniczych). Obecnie uważa się, że spożywany w nadmiarze cukier jest główną przyczyną nowotworów złośliwych. Cukry zawierają glukozę, fruktozę, galaktozę, sukrozę (cukier stołowy), laktozę (mleko), maltozę (napoje, np. piwo). Aż 77% amerykańskiej młodzieży pije słodzone napoje każdego dnia, pozyskując z nich 225 kalorii, co wynosi 10% dziennej diety. Zwiększa to masę ciała, ryzyko otyłości i dodatkowo próchnicę zębów [16]. Energia pozyskiwana z cukru, jeśli nie jest utylizowana, zamienia się w tkankę tłuszczową, powodując otyłość czy cukrzycę typu 2. Cukier jest przetwarzany w jelicie cienkim za pomocą enzymów w glukozę i transportowany do komórek mięśni i narządów, dzięki czemu wytwarza się potrzebna człowiekowi energia. Komórki beta trzustki monitorują ilość glukozy przez produkcję insuliny. Przy nadmiarze spożytego cukru może jednak wyzwolić się oporność tych komórek, prowadząc do oporności insulinowej. Fruktoza prawie całkowicie jest zamieniana w tkankę tłuszczową w komórkach wątrobowych [9]. Otyłość jest w 85% związana z ryzykiem pierwotnego raka wątroby oraz wyższym ryzykiem raka brodawkowatego tarczycy. U kobiet z drugim i trzecim stopniem otyłości rak piersi występuje częściej niż u kobiet z prawidłową wagą ciała, podobna zależność dotyczy raka jajnika. Wzrost wskaźnika masy ciała o 5 kg/m^2 wiąże się ze zwiększoną zapadalnością na nowotwory macicy, pęcherza moczowego, nerek, szyjki macicy, tarczycy, wątroby, jelita grubego, białaczki szpikowej, a także raka jajnika i piersi u kobiet po menopauzie. Nadwaga i otyłość nie powodowała jedynie wzrostu ryzyka raka płuc u osób

palących [2]. Otyłość prowadzi do powstania procesu zapalnego przełyku, a w konsekwencji do raka przełyku. Drugi co do częstości nowotwór powodujący zgony na kuli ziemskiej to rak jelita grubego, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, niemniej jednak częściej chorują mężczyźni z powodu otyłości brzusznej (kształt jabłka). U kobiet tkanka tłuszczowa kumuluje się raczej w obrębie bioder, co nadaje ciału kształt gruszki. Otyłość centralna powoduje cięższe zaburzenia metaboliczne i dlatego jest uważana za bardziej groźną [5]. U osób z BMI 30 kg/m^2 lub wyższym w porównaniu do osób z wagą ciała 25 kg/m^2 lub niższą dwukrotnie wzrastało ryzyko raka trzustki [14]. W badaniach prospektywnych wykazano liniową zależność pomiędzy BMI i odsetkiem zgonów, przy czym ryzyko wzrastało wraz ze wzrostem wagi ciała [15]. W 2007 roku WCRF i AICR wspólnie opracowały rekomendacje w zapobieganiu nowotworów złośliwych. Dotyczy to masy ciała, aktywności fizycznej, żywności, która wpływa na wzrost BMI, żywności nieprzetworzonej, mięsa czerwonego i przetworzonego, alkoholu. Okazuje się, że ryzyko zachorowania na raka u osób, które stosowały się do większości zaleceń, zmniejszało się aż o 61%. WCRF i AICR zalecały codzienne spożywanie warzyw niezawierających skrobi oraz owoców, nieprzetworzonych ziaren z każdym posiłkiem, ograniczenie czerwonego mięsa w diecie do ok. 50 gramów tygodniowo, a także ograniczenie alkoholu do 1-2 porcji na tydzień odpowiednio dla kobiet i mężczyzn. Większość badanych spełniało kryteria w zakresie ilości spożywanego alkoholu i czerwonego mięsa. Mniejsza liczba spełniała kryteria w zakresie BMI, ćwiczeń fizycznych, napojów słodzonych czy nieprzetworzonej żywności. Każdy pojedynczy czynnik obniżał ryzyko zgonu, a u tych, którzy spełniali większość zaleceń, śmiertelność malała o ponad 50% [4]. Czerwone mięso powinno być spożywane w jak najmniejszych ilościach – im jest go mniej, tym mniejsze ryzyko nowotworów. Najlepszym wyborem jest całkowite wyeliminowanie mięsa czerwonego z diety, gdyż zawiera ono niebezpieczne dla naszego organizmu wielonasycone kwasy tłuszczowe [20].

Programy prozdrowotne, strategie

W Polsce nowotwory złośliwe są pierwszą przyczyną zgonów wśród osób do 65. roku życia, a trend ten rośnie. Do 2025 roku co drugi Polak będzie chorował na nadciśnienie, a co trzeci będzie otyły. Najbardziej niepokoi, że tego trendu nie da się odwrócić. Aby zmienić przyzwyczajenia, nawyki, określane jako styl życia, potrzeba olbrzymiego zaangażowania różnych resortów administracji państwowej, organizacji pozarządowych i programów, które zmienią nasz styl życia i odwrócą niekorzystne tendencje zdrowotne.

Około 2,6 miliona lat temu mięso po raz pierwszy znalazło się w jadłospisie człowieka (Australopithecus). Gotowanie produktów datuje się od 500 000 lat. Dlatego trudno odzwyczaić się od pewnych pokarmów, które jedliśmy przez całe wieki. Jest to jednak możliwe. Dieta wegańska może zapobiec 8 milionom zgonów rocznie na świecie, a wegetariańska – 7,3 milionom. Obie te diety obniżyłyby emisję gazów cieplarnianych odpowiednio o 70 i 63%. Dodatkowo zmiana diety pozwoli zaoszczędzić 1 trylion dola-

rów rocznie w opiece zdrowotnej i zapobiegnie stratom produkcyjnym 30 trylionów w całej gospodarce naszego globu oraz przedwczesnej utracie życia.

Dieta śródziemnomorska w 68% zapobiega rakowi piersi u kobiet, a w 65% rakowi trzustki. Istnieje pilna potrzeba edukacji w tym zakresie. Kobiety w ciąży stosujące prawidłową dietę mają większe szanse na urodzenie zdrowych dzieci, co z kolei doprowadzi do swoistego „zakodowania" czy też „zaprogramowania" przyszłej ich diety – dzieci będą stronić od niektórych pokarmów.

Najważniejsza jest profilaktyka pierwotna, głównie promocja zdrowia, której zadaniem powinno być obniżenie ryzyka wystąpienia nowotworu w populacji. Dotyczy to takich zagrożeń, jak palenie papierosów, modyfikacji diety, spożywanie witamin i mikroelementów w świeżych produktach i zmiana stylu życia. Profilaktyka pierwotna dotyczy także wczesnego rozpoznania ryzyka genetycznego, badań przesiewowych, unikania czynników ryzyka w pracy. Dieta śródziemnomorska z większą ilością oliwy z oliwek zapobiega w 68% rakowi piersi. Ta sama dieta, ćwiczenia fizyczne i niepalenie tytoniu pomagają w 65% uniknąć raka trzustki. Eksperci z zakresu onkologii są zgodni, że na obecnym poziomie wiedzy medycznej jesteśmy w stanie zredukować nowotwory złośliwe pomiędzy 40 a 60% w stosunku do obecnego poziomu zapadalności. Dlatego z dużym uznaniem i poparciem spotkał się zainicjowany program prezydenta USA Baracka Obamy: „Zero nowotworów do końca obecnego stulecia". W badaniach epidemiologicznych w krajach zachodnich Europy wykazano możliwość redukcji nowotworów o 80-90% przez zmianę stylu życia, żywienia, unikanie zagrożeń w miejscu pracy i zamieszkania. Postęp w diagnostyce i terapii niesie coraz szersze możliwości profilaktyki pierwotnej i wtórnej.

W Polsce potrzebna jest nowa strategia bądź modyfikacja obecnego programu na bardziej interwencyjny i skuteczny. Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych opiera się na 4 filarach:

– zdrowie publiczne, samorządy,
– opieka zdrowotna, NFZ,
– nauka i edukacja, uczelnie, szkoły,
– inne obszary, opieka społeczna, wolontariat.

Niestety, samorządy zdrowiem się nie zajmują bądź zajmują się bardzo wyrywkowo (np. kupno szczepionek dla pewnej ograniczonej grupy młodzieży). Ochrona zdrowia z kolei poświęca swój czas głównie na leczenie, a nie na profilaktykę. Tylko uczelnie i szkoły medyczne edukują w zakresie zapobiegania nowotworom. Inne obszary, takie jak wolontariat, to tylko mały procent, choć bardzo wartościowych ludzi szerzących wiedzę w tym zakresie.

Zarówno w Polsce, jak i w Europie mamy dokładnie zdiagnozowaną sytuację w zakresie głównych chorób społecznych, znamy cele i – niestety – możliwości. W ostatnich 30 latach zapadalność na nowotwory w Polsce podwoiła się, a tendencja wzrostowa utrzyma się do 2030 roku. Ponad 35% dorosłych Polaków pali tytoń. Moda na e-papierosy wzrasta alarmująco, pomimo że stosuje się w nich glicerynę i propylen glikolowy,

które dostarczają do naszego organizmu formaldehyd i acetaldehyd. Oba związki są kancerogenne. Pomimo że profilaktyka jest najtańszą formą zapobiegania chorobom, to jednak wymaga nakładów finansowych. Polska jest prawie na ostatnim miejscu z 27 dolarami na osobę przeznaczonymi na ten cel, podczas gdy Holandia wydaje na profilaktykę 227 dolarów na osobę.

Podsumowanie

W ciągu ostatnich trzydziestu lat przeżywalność z powodu wszystkich nowotworów złośliwych wyraźnie rośnie. Znaczący wpływ mają na to nowoczesna diagnostyka i leczenie, podobnie jak „złota godzina" w zawale mięśnia serca czy udarze mózgu. Tylko jednak profilaktyka, podnoszona wiedza społeczeństwa i personelu medycznego tak naprawdę pozbawiają nas chorób i ich objawów. Zapadalność na nowotwory w roku 1900 wynosiła 60/100 000, a w 2000 roku już 210/100 000 ludzi i nadal rośnie.

Zmiana zachowania na prozdrowotne wymaga wielu miesięcy. Jeszcze trudniej uporać się z niezdrową dietą. Łatwiej wypełnić najbardziej złożony formularz podatkowy, niż zorientować się obecnie, co należy jeść, a czego nie. Coś, co wydaje się tak proste jak niepalenie (33% palących w Polsce) i umiarkowane spożycie alkoholu, okazuje się, czego dowodzą obserwacje z ostatnich dekad, prawie niewykonalne. Dopiero pierwszy zawał czy udar u niektórych tylko pacjentów skutkuje zmianą stylu życia. Istotnym problemem jest, jak wytłumaczyć, że niepalenie tytoniu i ograniczenie się do lampki wina (obecnie zalecanej w diecie) przedłużyłoby długość życia Polaka o 10 lat. Jeśli dodamy do tego prawidłową wagę ciała i ćwiczenia fizyczne, to te cztery czynniki razem wydłużają życie w Polsce i innych krajach ekonomicznie rozwiniętych średnio o 15 lat. Równolegle zyskujemy na jakości życia, co jest tak samo ważne. Na pewno potrzebujemy wsparcia ze wszystkich stron życia publicznego, w tym i większych nakładów finansowych, aby uzyskać poprawę zdrowia społeczeństwa. Podsumowując, podajemy zalecenia, które dodają życia do lat i lat do życia:

- przestań palić tytoń,
- pij niskoprocentowe alkohole, 1-2 porcje dziennie,
- utrzymuj przez całe życie prawidłową wagę ciała,
- bądź aktywny fizycznie przez 30 minut dziennie,
- chroń skórę przed promieniowaniem słonecznym,
- stosuj się do obowiązkowych i zalecanych szczepień ochronnych,
- ogranicz spożycie czerwonego i przetworzonego mięsa do 20-50 gramów na dobę lub mniej, zero gramów jest najzdrowszym, najlepszym rozwiązaniem,
- ogranicz spożycie soli kuchennej,
- uczestnicz w programach badań przesiewowych w kierunku nowotworów,
- nie używaj suplementów przeciwko nowotworom.

Literatura:

[1] Pudło H., Respondek M., Połowczyk-Szefczyk L., Woźny-Wengel K. Wpływ diety na występowanie chorób nowotworowych. The impact of diet on the occurrence of tumor diseases. Journal of Education, Health and Sport 2015; 5(9): 549-558.

[2] Jaworski P., Binda A., Tarnowski W. Wpływ otyłości na rozwój choroby nowotworowej. Postępy nauk medycznych 2015; t. XXVIII, nr 9.

[3] Tzanetakou P.I., Katsilambros L.N., Benetos A., Mikhailidis P.D., Perrea N.D. Is obesity linked to aging? Adipose tissue and the role of telomeres. Ageing Research Reviews 2012; 11, 220-229.

[4] Tuchowska P., Worach-Kardas H., Marcinkowski T.J.. Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka i możliwości optymalizacji działań profilaktycznych. Probl Hig Epidemiol 2013, 94(2): 166-171.

[5] Hastert A.T., Beresford A.A.S., Sheppard L., White E. Adherence to the WCRF/AICR cancer prevention recommendations and cancer-specific mortality: results from the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study. Cancer Causes Control. 2014; 25(5): 541-552.

[6] Kazan M., Karati I. The association between obesity and cancer. Endocrinol Metab Syndr. 2015; Vol. 4, Issue 4.

[7] Davis C., Bryan J., Hodgson J., Murphy K.. Definition of the Mediterranean Diet: a literature review. Nutrients 2015; 7(11): 9139-9153.

[8] Grosso G., Buscermi S., Galvano F., Mistretta A., Marventano S., Vela la V., Drago F., Gangi S., Basile F., Biondi A. Mediterranean diet and cancer: epidemiological evidence and mechanism of selected aspects. BMC Surgery 2013; 13 (Suppl. 2): 514.

[9] Knoops B.T.K., de Groot M.G.P.C.L., Kromhout D., Perrin A.E., Moreiras-Varela O., Menotti A., Van Staveren A.W. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women. JAMA 2004; Vol 292, No 12, 1433-1439.

[10] Sartorius B., Sartorius K., Aldous C., Madiba E.T., Stefan C., Noakes T. Carbohydrate intake, obesity, metabolic syndrome and cancer risk? A two-part systemic review and meta-analysis protocol to estimate attributability. BMJ 2016; 6:009301,doi:10.11.36/bmjopen-2015-009301.

[11] Norat T., Scoccianti C., Boutron-Ruault M.C., Anderson A., Berrino F., Cecchini M., Espina C., Key T., Leitzmann M., Powers H., Wiseman M., Romieu I. European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer. Cancer Epidemiology 2015; 39S, 556-566.

[12] Zdrojewicz Z., Adamek M., Machelski A., Wójcik E. Wpływ kwasów tłuszczowych (omega) zawartych w rybach na organizm człowieka. Medycyna Rodzinna 2015; 3(18): 137-143.

[13] Kozierkiewicz A., Jassem J. Narodowe strategie zwalczania nowotworów: doświadczenia, struktura, dobre praktyki. Nowotwory Journal of Oncology 2013; 63; 5: 368-374.

[14] Dyzmann-Sroka A., Nowak A. „Europejski kodeks walki z rakiem" w aspekcie praktycznym. Psychoonkologia 2015; 3: 110-115.

[15] Michaud S.D., Giovannucci E., Willett C.W., Colditz A.G., Stampfer J.M., Fuchs S.C. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. JAMA 2001; Vol. 286. No. 8, 921-929.

[16] Gottlich J.R. Obesity and cancer. The Journal of Lancaster General Hospital 2009; Vol. 4 – No. 4.

[17] VanEppos M.E., Roberto A.C. The influence of sugar-sweetened beverage warnings. American Journal of Preventive Medicine 2016; Volume 51, Issue 5. Pages 664-672.

[18] Kulik-Kupka K., Nowak J., Koszowska A., Brończyk-Puzon A., Dittfeld A., Zubelewicz-Szkodzińska B. Witaminy w walce z nowotworami. Medycyna Rodzinna 1/2016; 26-31.

[19] Nowakowski A., Jackowska T., Oszukowski J.P., Radowicki S., Wysocki J., Zatoński W. Profilaktyka raka szyjki macicy – problem interdyscyplinarny. Czy i jak możemy poprawić sytuację w Polsce? Pediatria Polska 2013; Volume 88, Issue 4, Pages 340-346.

[20] Al-Amri M.A. Prevention of breast cancer. Journal Family Community Medicine 2005; 12(2): 71-74.

[21] Tuchowska P., Worach-Kardas H., Marcinkowski T.J. Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka i możliwości optymalizacji działań profilaktycznych. Probl Hig Epidemiol. 2013; 94(2): 166-171.

[22] Katta R., Brown N.D. Diet and skin cancer: The potential role of dietary antioxidants in nonmelanoma skin cancer prevention. Journal of Skin Cancer 2015; dx.doi.org/10.1155/2015/893149.

[23] Azeem S., Gillani W.S., Siddiqui A., Jandrajupalli B.S., Poh V., Sulaiman S.A.S. Diet and colorectal cancer risk in Asia – a systematic review. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2015; Vol. 16, 5389-5396.

[24] Engeset D., Braaten T., Teucher B., Kuhn T., Bueno-de-Mesquita B.H., Leenders M., Agudo A., Bergmann M.M., Valanou E., Naska A., Trichopoulou A., Key J.T., Crowe L.F., Overvad K., Sonestedt E., Mattiello A., Peeters H.P., Wennberg M., Jansson H.J., Boutron R., Dossus L., Dartois L., Li K., Barricarte A., Ward H., Riboli E., Agnoli C., Huerta M.J., Sanches M.J., Turnino R., Altzibar M.J., Vineis P., Masala G., Ferrari P., Muller C.D., Johansson M., Redonto L.M., Tionneland A., Olsen A., Olsen S.K., Brustad M., Skeie G., Lund E. Fish consumption and mortality in the European perspective investigation into cancer and nutrition cohort. Eur J Epidemiol. 2015; 30(1): 57-70.

[25] https://commons.wikimedia.org/wiki/File: Body mass index chart pl.syg (27.93.2017).

[26] Willeit P., Willeit J., Mayr A., Weger S., Oberhollenzecer F., Brandstatter A., Kronenberg F., Kiechl S. Telomere lenght and risk of incident cancer and cancer mortality. JAMA 2010: Vol. 304, No. 1, 69-75.

[27] Parkin D.M. The global burden of infection – associated cancers in the year 2002. Int J Cancer 2006; 118: 3030-3044.

[28] Arnold M., Lam F., Ervik M., Soerjomataram I. (2015). Cancer and obesity: Global burden of cancer attributable to excess weight. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: http://gco.iarc,fr/obesity, accessed (8.03.2017).

WPŁYW ALKOHOLU NA PROCES NOWOTWOROWY

Agnieszka Kułak-Bejda[1], Grzegorz Bejda[2], Michał Worowski[1], Beata Galińska-Skok[1], Beata Konarzewska[1], Katarzyna Simonienko[1], Urszula Kowzan[1], Marek Stankiewicz[1], Mikołaj Kwiatkowski[1], Sławomir Dariusz Szajda[1], Napoleon Waszkiewicz[1]

[1] Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

[2] Wyższa Szkoła Medyczna w Białymstoku

Autor do korespondencji:
Agnieszka Kułak-Bejda
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Plac Brodowicza 1, 16-070 Choroszcz
Tel.: 733 50 19 40
e-mail: agnieszka.kulak.bjeda@gmail.com

Streszczenie

Alkoholizm uważany jest za jeden z najpoważniejszych problemów społecznych. Międzynarodowa Agencja do Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer*) już w 1988 roku ogłosiła, że w przypadku niektórych lokalizacji nowotworów alkohol jest czynnikiem bezpośrednio związanym z częstością ich występowania.
Szacuje się, że 2 do 4% wszystkich przypadków nowotworów spowodowanych jest pośrednio lub bezpośrednio przez alkohol. Wykazano, że regularne picie alkoholu zwiększa ryzyko wystąpienia m.in. raka jamy ustnej, gardła, przełyku, krtani, wątroby i raka piersi u kobiet.
W pracy problem wpływu alkoholu na proces nowotworowy opracowano w podziale na rozdziały: Wstęp, Wpływ alkoholu na organizm, Alkohol a nowotwory, Podsumowanie.

Słowa kluczowe: alkohol, nowotwory, kancerogeneza.

Spis skrótów

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
IARC	Międzynarodowa Agencja do Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*)
OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. *Organisation for Economic Co-operation and Development*)
ADHD	zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*)
FAS	alkoholowy zespół płodowy (ang. *fetal alcohol syndrome*)
ADH	dehydrogenaza alkoholowa (ang. *alcohol dehydrogenase*),
ALDH	dehydrogenaza aldehydowa (ang. *aldehyde dehydrogenases*).
NAD	dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (*Nicotinamide adenine dinucleotide*)
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
RR	ryzyko względne (ang. *relative risk*)
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoproteins*)
CDC	Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorób (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*)

WSTĘP

Działająca przy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – *World Health Organization*) Międzynarodowa Agencja do Badań nad Rakiem (IARC – *International Agency for Research on Cancer*) już w 1988 roku ogłosiła, że w przypadku niektórych lokalizacji nowotworów alkohol jest czynnikiem bezpośrednio związanym z częstością ich występowania [1].

Alkoholizm uważany jest za jeden z najpoważniejszych problemów społecznych. Szacuje się, że co roku na świecie pojawia się do około 700 tys. nowych przypadków nowotworów złośliwych (5% wszystkich nowych przypadków nowotworów złośliwych), a z tego powodu umiera blisko 370 tys. osób (4,5% wszystkich zgonów), w tym głównie w krajach rozwiniętych – w Ameryce Północnej, Australii i Europie (zwłaszcza Europie Wschodniej) [2].

W ostatnich latach w Polsce stwierdza się wzrost poziomu zachorowalności i umieralności z powodu tzw. chorób związanych ze stylem życia, które m.in. są spowodowane zwiększoną konsumpcją alkoholu [3, 4]. Wykazano [3, 4], że nadużywanie alkoholu, zwłaszcza w młodym wieku, prowadzi do zaburzeń w rozwoju psychicznym, fizycznym i społecznym na skutek tworzenia się zmian patologicznych w narządach, czego konsekwencją jest rozwój zagrażających życiu chorób [3, 4]

Z badania „Tackling Harmful Alcohol Use: Economics and Public Health Policy" sporządzonego przez OECD (Organizację Współpracy Gospodarczej i Rozwoju) w 34 krajach członkowskich tej organizacji wynika, że statystyczny Polak co roku wypija 10,3 litra czystego alkoholu, głównie piwa, wódki i wina [5].

Polacy po alkohol sięgają znacznie częściej i chętniej niż 20 lat temu (wg badań Polacy spożywali wówczas ok. 8 litrów alkoholu) [5].

Twórcy raportu [5] są przekonani, że: „obecnie alkohol odpowiada za wyższą liczbę zgonów w skali całego świata niż HIV, AIDS, przemoc i zapalenie płuc razem wzięte" [5].

Uważa się [6, 7], że w alkoholizmie występują takie zjawiska, jak: utrata kontroli pacjenta nad piciem, swoista progresja objawów chorobowych oraz przedwczesna śmierć w sytuacji pozostawienia pacjenta bez leczenia, co świadczy o jego chorobowym charakterze.

Istnieje koncepcja faz progresywnego rozwoju procesu uzależnienia od alkoholu, obejmująca fazy [7]:

- *wstępną* (prealkoholiczna faza objawowa) – osoba z predyspozycją do uzależnienia odkrywa, częściej i szybciej niż inni, atrakcyjność alkoholu, traktując go jako środek dostarczający przyjemności, a także tłumiący negatywne stany emocjonalne. Początkowo alkohol spożywa okazjonalnie, ale potem zaczyna sięgać po niego coraz częściej. Bez alkoholu odporność na sytuacje stresowe oraz zdolność radzenia sobie z napięciem maleje. Wzrasta także tolerancja na alkohol i zapotrzebowanie na coraz większe dawki alkoholu.

- *zwiastunową* – z reguły jej początkiem jest nagłe, trudne do wyjaśnienia doświadczenie, polegające na tym, że człowiek, nie tracąc przytomności, nie może przypomnieć sobie swojego postępowania oraz okoliczności związanych z wypiciem (*palimpsest alkoholowy*). W kolejnych etapach tej fazy człowiek koncentruje się coraz bardziej na alkoholu, zaczyna pić po kryjomu, łapczywie, stwarza specjalne okazje do wypicia, ale także rozpoznaje, że coś się zmieniło w jego sposobie używania alkoholu.
- *krytyczną* – gdy dominuje zjawisko utraty kontroli, w którym człowiek nie może przestać pić i pije, aż osiągnie stan upojenia. Silne pragnienie alkoholu odczuwane jest jako przymus fizyczny (*głód alkoholowy*). W tej fazie można jeszcze utrzymać zdolność do okresowego powstrzymywania się od wypicia pierwszego kieliszka, jednakże równolegle rozwija się wiele objawów uzależnienia, takich jak np. samooszukiwanie, konieczność stałego uzupełniania stężenia alkoholu w organizmie, tworzenie własnych uzasadnień dla picia, rozwój postaw wielkościowych, odizolowanie od otoczenia, zmiana wzorów picia w celu utrzymywania nad nim kontroli, zaniedbywanie pracy, jedzenia oraz kontaktów z bliskimi osobami, skoncentrowanie życia wokół alkoholu, utrata zainteresowań, tworzenie zapasów alkoholu, obniżenie popędu seksualnego czy epizody zazdrości alkoholowej.
- *chroniczną* – gdy pojawiają się okresy wielodniowej intoksykacji (*ciągi picia*), powodujące rozpad zasad moralnych, uszkodzenie procesów myślenia oraz zdolności do oceny faktów, a nawet wystąpienie psychoz alkoholowych. Może dojść także do epizodów picia alkoholi niekonsumpcyjnych, zmniejszenia tolerancji na alkohol, występują stany bezprzedmiotowego lęku, drżenie i wyraźne obniżenie sprawności motorycznej.

Konsekwencje zdrowotne alkoholizmu są bardzo zróżnicowane, ale zmiany mogą dotyczyć niemal wszystkich narządów i układów, począwszy od zmian miejscowych w obrębie jamy ustnej, przełyku czy żołądka, a skończywszy na zmianach w psychice.

Alkohol, który (podobnie jak cukier) jest źródłem energii, nie zawiera żadnych niezbędnych składników pokarmowych, a nadmierne jego spożycie prowadzi do wystąpienia licznych powikłań naczyniowych (zawałów serca, udarów mózgu), chorób układu pokarmowego (rozwój marskości wątroby i ostrego zaplenia trzustki), zwiększa ryzyko nowotworzenia, sprzyja uzależnieniu i wystąpieniu zaburzeń psychospołecznych [8].

Liczne badania epidemiologiczne i eksperymentalne dowodzą także kancerogennego wpływu etanolu – zarówno w rozwoju, jak i w nawrocie raka piersi oraz innych nowotworów złośliwych, bez względu na rodzaj spożywanego trunku [9, 10-14].

W literaturze [15, 16, 17] podkreśla się negatywny wpływ alkoholu na:

- połączenia międzykomórkowe, transport wewnątrz komórek nabłonkowych, upośledzenie bariery śluzówkowej, co ułatwia wnikanie jonów wodorowych i innych szkodliwych substancji do błony śluzowej;

- rozwój zmian w jamie ustnej, wynikających ze zmniejszonej produkcji śliny oraz jej elementów (wodorowęglanów, białka całkowitego, amylazy i epidermalnego czynnika wzrostu);
- uszkadzanie błony śluzowej przełyku, co czyni ją bardziej podatną na uszkadzające działanie różnych substancji i prowadzi do powikłań, takich jak refluks przełykowy, zespół Mallory'ego-Weissa, żylaki przełyku;
- wyzwalanie objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak zgaga, nudności, wymioty, bóle brzucha, brak apetytu, uczucie pełności po posiłkach, wzdęcie brzucha, biegunki;
- zmiany stanu morfologicznego i czynnościowego żołądka (wydzielanie kwasu solnego, opróżnianie żołądkowe, przebieg niektórych chorób zarówno w żołądku, jak i w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego), powodujące zwiększenie lub zmniejszenie wydzielania żołądkowego, wzrost pH żołądkowego, co łącznie z opóźnionym opróżnianiem żołądkowym sprzyja większemu namnażaniu bakterii;
- rozwój alkoholowej choroby wątroby, a zwłaszcza jej zapalenia i marskości (u 30%, ze śmiertelnością większą niż w wielu chorobach nowotworowych, a u 90-100% stłuszczenie wątroby);
- rozwój ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki, cukrzycy i raka trzustki;
- rozwój neuropatii wywołanej toksycznym wpływem alkoholu na centralny i obwodowy, a zwłaszcza autonomiczny układ nerwowy;
- znaczny wzrost ryzyka udaru mózgu (ryzyko to 1,6-krotnie większe dla udaru niedokrwiennego i ponad dwukrotnie większe dla krwotocznego niż u pozostałych osób);
- zanik robaka móżdżku, do którego dochodzi u 30% osób uzależnionych;
- występowanie polineuropatii obwodowej u niemal 50% uzależnionych;
- tworzenie się zmian w naczyniach wieńcowych, powstawanie zaburzeń rytmu serca oraz zwiększenie ryzyka zawału, zaś u 45% uzależnionych rozwój kardiomiopatii rozstrzeniowej;
- zwiększone ryzyko wystąpienia osteopenii (mniejszej gęstości, mineralizacji kości) oraz zmniejszenie wytrzymałości i twardości tkanki kostnej (wzrost ryzyka złamań);
- zaburzenia funkcji szpiku kostnego, skracanie życia i upośledzenie funkcji krwinek, co powoduje rozwój niedokrwistości, a niedobór płytek krwi – rozwój małopłytkowości (nieprawidłowe krzepnięcie krwi – występowanie i przedłużanie się krwawień, pojawianie się wybroczyn na skórze);
- nadmierną produkcję kortyzolu przez nadnercza (pogłębiane przez nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby) i w związku z tym wzrost nadciśnienia tętniczego, otyłości centralnej (odkładanie tkanki tłuszczowej głównie w okolicy tułowia i twarzy), zmniejszonej odporność na zakażenia, rozwój kamicy nerkowej i zaburzenia gojenia się ran;

- zwiększone ryzyko wystąpienia raka jamy ustno-gardłowej, języka, gardła, krtani, przełyku, żołądka, jelita grubego, odbytnicy oraz piersi i płuc;
- rozwój zaburzeń odżywiania i zaburzeń metabolicznych (wykorzystywanie etanolu jako źródła energii, zaburzenie trawienia w związku z niewydolnością trzustki oraz zaburzeniem wchłaniania);
- rozwój zaburzeń funkcjonowania układu odpornościowego (z powodu wyniszczenia organizmu i częstej obecności chorób współistniejących);
- częstszy rozwój zapalenia płuc, gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby, a także chorób autoimmunologicznych, głównie łuszczycy;
- niedobór tiaminy związany z hamującym wpływem etanolu na ATP-azę błonową komórek nabłonkowych (stwierdzany u 30% alkoholików);
- niedobór witaminy B12 (w związku ze zmniejszeniem sekrecji czynnika wewnętrznego i aktywnego transportu witaminy B12 i z zahamowaniem łączenia kompleksu witamin B12 – czynnik wewnętrzny do receptorów w jelicie krętym);
- hamowanie aktywnego transportu niektórych aminokwasów (fenyloalaniny, leucyny, glicyny, alaniny, metioniny i waliny) oraz wapnia;
- powodowanie w ciąży nieodwracalnych zmian w organizmach nienarodzonych dzieci oraz powstawanie zaburzeń w przebiegu ciąży, takich jak np. poronienie, poród przedterminowy, niska waga urodzeniowa, uszkodzenie mózgu dziecka, rozwój wad serca, nerek, wzroku i słuchu, predysponowanie do rozwoju zespołu ADHD (*attention deficit hyperactivity disrder*) oraz płodowego zespołu akoholowego (FAS – *fetal alcohol syndrome*).

W przypadku młodych ludzi problem nadużywania alkoholu jest ściśle związany ze zwiększoną wypadkowością, wzrostem liczby urazów wielonarządowych, większą skłonnością do zaburzeń emocjonalnych, przestępczością nieletnich, wzrostem samobójstw oraz rozwojem demoralizacji [6, 7, 18, 19].

Wykazano, że wśród osób pijących alkohol w sposób szkodliwy dla zdrowia dominują mężczyźni (6 x częściej) [20].

WPŁYW ALKOHOLU NA ORGANIZM

Głównym składnikiem napojów alkoholowych jest etanol, rozkładany głównie w wątrobie. Nadużywanie alkoholu uszkadza komórki wątrobowe i powoduje jej nieodwracalne zwłóknienie [21, 22].

Pojawiły się także doniesienia [21, 23, 24] o roli flory bakteryjnej przewodu pokarmowego w metabolizmie etanolu. Wykazano, że w warunkach beztlenowych bakterie prowadzą fermentację alkoholową, której końcowym etapem jest redukcja aldehydu octowego do etanolu. Reakcja, która katalizowana jest przez bakteryjną dehydrogenazę alkoholową, może również zachodzić w kierunku przeciwnym – z wytworzeniem aldehydu octowego jako produktu końcowego [21, 24]. Aldehyd octowy jest miedzy innymi syntezowany przez bakterie zasiedlające gardło środkowe, *Helicobacter pylori* oraz bakterie kałowe [21, 24].

Wątroba ma zdolność rozkładania alkoholu i estrogenów, jednakże przy nadmiernej konsumpcji alkoholu jej komórki ulegają niszczeniu, traci ona wówczas zdolność do metabolizowania estrogenów, co skutkuje wzrostem ich poziomu we krwi i zwiększonym wpływem na proces nowotworzenia [12, 13, 14, 25, 26, 27].

Głównym metabolitem etanolu jest aldehyd octowy, powstający w wyniku działania enzymu dehydrogenazy alkoholowej i mający udowodnione działanie kancerogenne [28]. Wykazano [28], że ryzyko zachorowania na nowotwór jamy ustnej zależy od ilości spożywanego alkoholu i wzrasta nawet pięciokrotnie u nałogowych alkoholików. Osoby, które piją powyżej 47,5 g czystego etanolu dziennie (równowartość około 4 drinków) charakteryzuje 4,5-krotnie większe ryzyko zachorowania na nowotwór gardła i aż 7,2-krotne większe ryzyko rozwoju raka krtani [29]. Zagrożenie jest jeszcze większe u osób jednocześnie nadużywających alkoholu i palących, ponieważ palenie papierosów potęguje działanie aldehydu octowego, a spożycie alkoholu z kolei prowadzi do aktywacji prokancerogenów obecnych w tytoniu. Alkohol również znacznie zwiększa wchłanianie przez błonę śluzową jamy ustnej rakotwórczych związków obecnych w tytoniu. Zjawisko to zachodzi w wyniku zakłóceń działania lipidowej bariery ochraniającej nabłonek kolczasty jamy ustnej. Następuje zanik błony śluzowej i związana z tym hiperregeneracja, co w dalszej kolejności powoduje wzrost wrażliwości tej błony na kancerogeny [28, 30].

Acetaldehyd powoduje mutacje punktowe, zaburza działanie mechanizmów naprawczych DNA, indukuje zapalenie i metaplazję nabłonka oraz opóźnia cykl komórkowy i stymulację apoptozy [31]. Ma także zdolność wiązania się z białkami i DNA, co prowadzi do powstawania błędów replikacyjnych i mutacji. Takie addukty acetaldehydu z białkami czy DNA są dodatkowo neoantygenami. Dochodzi więc do aktywacji układu immunologicznego i powstawania specyficznych przeciwciał [31]. Z powodu niszczenia folianów zmniejszeniu ulega także stabilność DNA, co dodatkowo w istotny sposób zwiększa ryzyko powstania komórek nowotworowych u kobiet, których dieta uboga jest w naturalne przeciwutleniacze [21, 22]. Nadmierne spożywanie alkoholu przyczynia się ponadto, obok niedoboru folianów, do powstawania znacznych deficytów cynku i ryboflawiny, co w konsekwencji podnosi ryzyko zachorowania na raka piersi [21].

Wykazano [32], że podczas picia alkoholu mikroflora naturalnie obecna w jamie ustnej ma zdolność do produkowania szkodliwego acetaldehydu. Dotyczy to takich bakterii jak np. *Streptococcus salivarius, S. intermedius* i *S. mitis*, u których wykazano aktywność dehydrogenazy alkoholowej [32].

W ostatnich latach dużo kontrowersji wzbudza również dodawanie alkoholu do płynów do płukania jamy ustnej, który pełni tam funkcję konserwantu, rozpuszczalnika dla innych składników oraz działa antyseptycznie [32].

Z uwagi na to, iż acetaldehyd jest głównie odpowiedzialny za działanie kancerogenne, duże znaczenie ma polimorfizm enzymów, które katalizują reakcje przemiany tego związku [28, 29]. Takimi enzymami są dehydrogenaza alkoholowa (ADH – *alcohol dehydrogenase*), która utlenia etanol do aldehydu octowego, oraz dehydrogenaza aldehydowa, która metabolizuje szkodliwy aldehyd (ALDH – *aldehyde dehydrogenases*).

Obecne są różne warianty tych enzymów, co jest spowodowane polimorfizmem pojedynczych nukleotydów (SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*), które przyczyniają się do powstawania różnic w tempie metabolizmu alkoholu. Występują one z różną częstością w całej populacji ludzkiej, ale w szczególności dotyczą ras azjatyckich (Chińczyków, Japończyków, Koreańczyków). Obecność w genotypie Azjatów pewnych wariantów dehydrogenazy alkoholowej, jak również aldehydowej, takich jak ADH1B*2, ADH1C*1 oraz ALDH2*2, powoduje zmiany w szybkości przemiany alkoholu do aldehydu octowego i prowadzi do wzrostu jego stężenia. Z kolei nadmiar tego aldehydu powoduje nasilenie niekorzystnych reakcji na alkohol i dlatego w tamtym regionie świata zmniejszone jest spożycie etanolu, jak również występują niższe wskaźniki uzależnienia w porównaniu z innymi grupami etnicznymi [29, 33].

Naukowcy [34] stwierdzili, że sposób metabolizowania alkoholu jest uwarunkowany dziedzicznie, a najważniejszym z enzymów szlaku metabolicznego jest dehydrogenaza alkoholowa 3 (ADH3), enzym katabolizujący przejście etanolu do aldehydu octowego, zaś proces ten może przebiegać szybko (allel 1) lub wolno (allel 2). Enzym kodowany przez ADH3 1-1 metabolizuje etanol do aldehydu octowego 2,5 razy szybciej niż enzym kodowany przez ADH3 1-2 lub 2-2 [34].

Alkohol indukuje również cytochrom P450 2E1, który powoduje przekształcanie licznych prokancerogenów w ich ostateczne formy. Następuje również zahamowanie detoksykacji związków kancerogennych z powodu zmniejszenia aktywności enzymów wątrobowych [34]. Sądzi się [34], że alkoholizmowi mogą sprzyjać fenotypy odpowiadające za słabszą aktywność metaboliczną i następnie przekierowujące metabolizm alkoholu na ścieżkę mikrosomalną (CYP2E1). Prowadzi to z kolei do nadprodukcji rodników hydroksylowych odpowiedzialnych za stres oksydacyjny hepatocytów [34].

W stanie niezmienionym spożyty alkohol [20] jest wchłaniany w żołądku i jelicie cienkim, skąd dociera do wszystkich tkanek i płynów ustrojowych proporcjonalnie do stężenia we krwi. Alkohol w mniej niż 10% jest wydalany, w stanie niezmienionym, z moczem, potem i w wydychanym powietrzu, ale większość ulega metabolizowaniu do aldehydu octowego przez dehydrogenazę alkoholową w cytoplazmie komórek wątroby i śluzówki żołądka. Przy wysokim stężeniu alkoholu we krwi w biotransformację zostają włączone cytochrom P-450 (CYP2E1) i katalaza wątrobowa [20]. W procesie przemian alkoholu NAD (*Nicotinamide adenine dinucleotide*) jest redukowany do NADH, a aldehyd octowy przechodzi w kwas octowy [20].

ALKOHOL A NOWOTWORY

Szacuje się, że 2 do 4%. wszystkich przypadków nowotworów spowodowanych jest pośrednio lub bezpośrednio przez alkohol [35].

Wykazano [35], że regularne picie alkoholu zwiększa ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej, gardła, przełyku, krtani, wątroby i raka piersi u kobiet. Brakuje natomiast jednoznacznych dowodów na podobną zależność między nadmiarem alkoholu a rakiem jelita grubego [35].

Udowodniono [35], że z jednej strony palenie papierosów potęguje działanie alkoholu, z drugiej zaś sam alkohol ułatwia i przyspiesza wnikanie substancji rakotwórczych zawartych w dymie papierosowym w obrębie jamy ustnej i gardła. Każda z tych używek z osobna ma o wiele mniejszy potencjał szkodliwości dla zdrowia [35]. Osoby zarówno palące, jak i pijące narażają się na 10-100 razy większe ryzyko zachorowania na nowotwory. Wykazano, że całkowite zerwanie z obu nałogami ograniczyłoby liczbę przypadków raka jamy ustnej aż o 83% [35].

W 2001 roku w duńscy naukowcy wykazali [35], że zmniejszając ilość wypijanego alkoholu, można zapobiec wystąpieniu 42% przypadków raka jamy ustnej, gardła i przełyku, 34% przypadków raka krtani i 21% przypadków raka wątroby.

W Stanach Zjednoczonych oraz we Francji i Włoszech [1] ok. 75% wszystkich przypadków raka jamy ustnej i gardła, a w krajach skandynawskich [36] ok. 35% nowotworów złośliwych jamy ustnej i gardła u mężczyzn i ok. 27% u kobiet związanych jest z paleniem tytoniu i/lub konsumpcją alkoholu.

W innym badaniu [37] wykazano, że konsumpcja piwa i wysokoprocentowych napojów alkoholowych, w przeciwieństwie do spożywania wina, nie podnosi ryzyka wystąpienia raka jamy ustnej. Okazało się, że spożywając 35-55 szklanek wina w ciągu tygodnia (tj. ok. 1 l wina dziennie) iloraz szans zachorowania (OR – *odds ratio*) wynosi 1,9. Identyczne wartości ryzyka uzyskano w odniesieniu do występowania raka gardła. Ponadto wykazano wzrost ryzyka wystąpienia raka krtani u osób konsumujących 60 i więcej drinków w ciągu tygodnia – iloraz szans (OR) wynosi w tym wypadku 2,1 [37].

W krajach skandynawskich [36] nadużywanie alkoholu to u ok. 30% mężczyzn i 25% kobiet bezpośrednia przyczyna rozwoju nowotworu złośliwego w obrębie krtani.

Wykazano także [38], że u osób regularnie konsumujących alkohol przez okres powyżej jednego roku i jednocześnie zainfekowanych jakimkolwiek typem wirusa HPV iloraz szans zachorowania (OR) raka jamy ustnej wynosi 2,57.

W badaniu [39] przeprowadzonym na przedstawicielach sześciu regionów europejskich o wysokim współczynniku zapadalności na raka krtani. Okazało się, że u osób konsumujących 81-120 g/dl alkoholu, ryzyko względne (RR – *relative risk*) wystąpienia raka górnej części krtani to 5,10, a raka części nagłośniowej – 1,68. Przy spożywaniu 121 g alkoholu i więcej RR dla raka górnej części krtani wynosiło już 10,64, zaś dla raka części nagłośniowej – 2,00 [39].

W literaturze [37, 40, 41, 42] podkreśla się, iż wśród intensywnie pijących alkoholików zapadalność na raka przełyku jest większa niż w populacji ogólnej, zaś ryzyko choroby nowotworowej zwiększa się wraz ze wzrostem spożycia alkoholu.

Ryzyko wystąpienia raka głowy i szyi obniża się znacznie dopiero po 10 latach od zaprzestania picia, zaś po ponad 20 latach zrównuje się z tym, które dotyczy abstynentów [35]. Owa reguła zbliżona jest do zależności między paleniem papierosów i rakiem płuc, wskazującej, że trzeba bardzo długiego okresu, by stopień zagrożenia chorobą wrócił do poziomu sprzed nałogu [35].

Szacuje się [20], że 40% pacjentów z nowotworami głowy i szyi to alkoholicy.

Naukowcy [36] wykazali, że w niektórych regionach świata (np. Południowej Karolinie w USA) wartość współczynnika zachorowalności na raka przełyku jest wprost proporcjonalna do wielkości spożycia alkoholu, a w krajach nordyckich ok. 40% wszystkich nowotworów złośliwych przełyku notowanych u mężczyzn i 30% u kobiet jest związanych z nadużywaniem napojów alkoholowych. Ponadto konsumpcja alkoholu stanowi bezpośrednią przyczynę 15% nowo zdiagnozowanych pierwotnych raków wątroby u mężczyzn oraz 10% u kobiet zamieszkujących kraje skandynawskie.

W innym badaniu autorzy [43] wykazali, że alkohol (powyżej 30 drinków tygodniowo) zwiększa zachorowalność na poszczególne typy nowotworów złośliwych przełyku – iloraz szans OR (*odds ratio*) wynosi 7,4. Ryzyko zachorowania na raka przełyku powiązane jest zdecydowanie częściej z konsumpcją alkoholi wysokoprocentowych niż wina i piwa. W przypadku wina wykazano nawet efekt ochronny, co może wiązać się z wpływem resweratrolu, związku nieobecnego w piwie i wyrobach spirytusowych [43].

Picie alkoholu jest także przyczyną raka jelita grubego [35]. Może wynikać to z tego, że alkohol jest bardzo dobrym rozpuszczalnikiem i ułatwia wnikanie rakotwórczych substancji uwalnianych z pokarmu do komórek jelita. Jednakże wydaje się, że główną rolę sprawczą w rozwoju raka okrężnicy odgrywa nieprawidłowa dieta (uboga w błonnik i ryby, obfitująca w czerwone i przetworzone mięso w połączeniu z alkoholem) [35]. Picie nawet jednego kieliszka wina czy piwa dziennie podnosi ryzyko zachorowania na raka jelita grubego o około 10%, a ryzyko to wzrasta wraz z ilością spożywanego alkoholu – picie więcej niż 30 gramów alkoholu dziennie zwiększa je o 25%. Badanie prowadzone przez naukowców z Danii, Francji, Niemiec, Grecji, Włoch, Holandii, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii, dotyczące 478 732 osób, które aż w 69% często spożywały alkohol, wykazało, że w przeciągu średnio 6 lat i 2 miesięcy u 1833 osób rozwinął się nowotwór jelita grubego [44]. Wstępne wyniki toczącego się jeszcze badania ogólnoeuropejskiego (EPIC – *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) [44] sugerują jednak, że picie alkoholu wiąże się z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka odbytnicy, ale nie raka jelita grubego oraz nie wpływa na ryzyko zachorowania na raka żołądka.

Wykazano [35], że 80% osób z rakiem wątroby cierpi jednocześnie na marskość, która jest poważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nowotworu. Co więcej, długoletnie intensywne picie może pogłębić marskość spowodowaną wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub typu C (27-80%) [35].

Stwierdzono [45] także, że w przypadku osób spożywających alkohol w ilości powyżej 6 drinków dziennie istnieje, w porównaniu z abstynentami, 35% wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego wątroby. Wyższe ryzyko wystąpienia raka wątroby dotyczy [46] osób spożywających alkohol, u których stwierdzono jednocześnie obecność antygenu HbsAg (+), iloraz szans (OR) wynosi w ich przypadku 57,1, a u osób spożywających alkohol, u których stwierdzono jednocześnie obecność zarówno antygenu HbsAg (+), jak i HbeAg (+), iloraz szans (OR) wynosi 151,6.

Kobiety nadużywające alkoholu cierpią na zapalenie, a nawet marskość wątroby częściej niż mężczyźni, ponieważ pod wpływem alkoholu, podobnie jak nikotyny, rośnie

ilość estrogenów [35]. Zostało udowodnione [35], że wyższy poziom estrogenów we krwi zwiększa ryzyko rozwoju raka piersi, co w szczególności dotyczy kobiet z nadwagą i otyłych. U kobiet, które codziennie do obiadu wypiją tylko jeden kieliszek wina, ryzyko tej choroby jest o 7-10% większe niż u abstynentek [35].

Podwyższenie stężenia estrogenu we krwi szczególnie obserwuje się w połowie cyklu menstruacyjnego (o 27-38% więcej niż u abstynentek) [35]. Uważa się ponadto [35], że alkohol może silniej inicjować procesy nowotworowe u nastolatek i młodych kobiet niż u kobiet w wieku pomenopauzalnym.

Udowodniono [35], że wpływ trzech i więcej porcji alkoholu działa podobnie jak paczka papierosów wypalana dzień w dzień, zwiększając w konsekwencji ryzyko wystąpienia raka piersi o 40-50% (w porównaniu z kobietami rzadko sięgającymi po kieliszek). Ryzyko zachorowania na raka piersi rośnie nawet przy niewielkich ilościach tej używki, w związku z czym zaleca się, by zdrowe kobiety nie piły więcej niż jedną porcję (10-12 g czystego alkoholu) dziennie.

W Europie północnej blisko 5% przypadków nowotworów piersi wiąże się z nadużywaniem alkoholu, a we Włoszech i Francji jest to aż 10% przypadków [35]. Szacuje się, że umiarkowane picie przyczynia się do 1-2% wszystkich zachorowań na raka piersi [35].

Z badania Life After Cancer Epidemiology Study 2009 [35], prowadzonego na grupie kobiet wyleczonych z raka piersi, wynika, iż nawrót choroby najczęściej następował u tych osób, które piły choćby jeden kieliszek alkoholu dziennie.

Wykazano, że w przypadku osoby, której najbliższe krewne miały łagodną lub złośliwą zmianę nowotworową w piersi, dwukrotnie zwiększa się ryzyko zachorowania w porównaniu z osobą, w której rodzinie nie było przypadków raka piersi [35].

Przeprowadzone w Wielkiej Brytanii badania wskazują, że zwiększone spożycie alkoholu jest odpowiedzialne za 2000 nowych zachorowań na raka piersi każdego roku, a ryzyko jego rozwoju wzrasta wraz z ilością konsumowanego alkoholu, chociaż nie ustalono jednoznacznie konkretnej ilości spożywanego etanolu, która byłaby określana mianem tzw. bezpiecznej dawki [9, 10].

Ponadto uważa się, że najodpowiedniejszą miarą w określeniu ryzyka zachorowania na raka piersi jest łączna ilość alkoholu, którą kobieta spożyła przez całe swoje dorosłe życie, przy czym ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet, które piły dwie lub więcej porcji alkoholu (1 porcja odpowiada 10 g czystego etanolu) dziennie, było ono 1,5 raza wyższe w porównaniu do kobiet niespożywających alkoholu [14].

Inne badanie [11], obejmujące kobiety regularnie spożywające alkohol i mieszkające w krajach wysokorozwiniętych, wykazało, że każdy dodatkowo wypity drink (odpowiadający ilości 10 g czystego etanolu) podnosił u tych kobiet ryzyko zachorowania na raka piersi o 7,1%.

PODSUMOWANIE

Udowodniono [35, 44], że alkohol w niewielkich ilościach zmniejsza objawy zmęczenia, rozluźnia i ma działanie euforyzujące, czyli zasadniczo poprawiające nastrój. Obniża także poziom lęku, napięcia i dodaje odwagi. Chroni przed problemami ze zdrowiem, takimi jak: udar mózgu, cukrzyca, zawał serca, niepełnosprawność w podeszłym wieku. W przypadku kobiety po menopauzie już jeden drink tygodniowo wystarcza, by zmniejszyć ryzyko wystąpienia udaru i zawału serca o 36% [35, 44].

Badania [44] pokazały, że spożycie alkoholu w ilości 20-30 g dziennie powoduje zmniejszenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca o co najmniej 20-25%, co związane jest ze zwiększeniem stężenia frakcji „dobrego" cholesterolu (HDL – *high density lipoproteins*) i dobroczynnym wpływem na procesy krzepnięcia i fibrynolizy.

Badania naukowców z University of North California [20] wykazały, że umiarkowane spożycie alkoholu może chronić przed rakiem jelita grubego. Wśród osób spożywających od 1 do 6 drinków tygodniowo zaobserwowano najmniejsze ryzyko wystąpienia gruczolaka jelita grubego w porównaniu z niepijącymi w ogóle i z spożywającymi alkohol w większych ilościach. Pacjenci niepijący mieli o 41% wyższe ryzyko wystąpienia gruczolaka w porównaniu z spożywającymi 2-6 drinków tygodniowo, a spożywający 7-13 drinków – aż o 65% [20].

Alkohole wpływające pozytywnie na zdrowie człowieka to przede wszystkim wino i piwo, które zawiera siedem witamin grupy B, witaminę PP, witaminę C, potas, wapń, fosfor, żelazo, miedź, cynk, proteiny [44].

Wykazano, że wypijanie 3-5 kieliszków wina dziennie powoduje zmniejszenie współczynnika umieralności o prawie 50% z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych w stosunku do osób niepijących [44].

Wino obniża ryzyko śmierci wśród chorych na nadciśnienie tętnicze [44]. Wino czerwone, dzięki zawartości naturalnych flawonoidów, np. kwercetyny, ma właściwości silnego antyoksydanta (silniejszego od witaminy E), a zawarte w nim związki hamują agregację płytek i przyczyniają się do obniżenia ciśnienia tętniczego. Zapobiega ono także stwardnieniu kończyn dolnych [44].

Wino gronowe działa antyseptycznie i bakteriobójczo, pobudza pracę tarczycy, nadnerczy i gruczołów płciowych [44]. Poprzez zwiększenie aktywności trzustki wpływa na lepszą przemianę białka, cukrów i tłuszczów. Stwierdzono, iż u osób regularnie pijących wino rzadziej występuje kamica żółciowa i nerkowa. Ponieważ ma ono właściwości moczopędne, powoduje zwiększone wydalanie produktów rozkładu białka (mocznika, amoniaku, kwasów i soli mineralnych) [44].

Z punktu widzenia profilaktyki nowotworowej nie ma bezpiecznej ilości alkoholu, a wyniki analiz naukowych wskazują, że nie rodzaj, ale ilość spożytego alkoholu zwiększa ryzyko zachorowania na raka [35].

Amerykańskie Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorób (CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*) [51] stoi na stanowisku, że dopuszczalną ilością jest jeden drink dziennie dla kobiet oraz dwa drinki dziennie dla mężczyzn. Według

amerykańskich standardów **jeden drink** to: 0,35 litra piwa, 0,15 litra wina i 0,04 litra 80% alkoholu [51].

Pamiętać jednak należy, że skutki picia nawet niewielkich ilości alkoholu zależą m.in. od wieku, stanu zdrowia, diety oraz płci. Wykazano między innymi, że organizm kobiety radzi sobie gorzej z alkoholem niż organizm mężczyzny, co wynika z różnicy w ilości gromadzonej w ciele wody [35]. Kobieta po wypiciu podobnej ilości alkoholu co mężczyzna ma znacznie wyższe jego stężenie we krwi niż mężczyzna o podobnej masie. Za dopuszczalną, względnie bezpieczną uznaje się jedną porcję czystego alkoholu (10 g) dziennie dla kobiet, czyli jeden kieliszek wina, szklankę piwa lub mały kieliszek mocnego alkoholu. Porcja to 30 ml wódki (40 proc./vol.), 100 ml wina (12 proc./vol.), 285 ml mocnego piwa (4,9 proc./vol.) lub 375 ml lekkiego piwa (3,5 proc./vol.). W przypadku mężczyzn dopuszczalne dzienne spożycie jest dwukrotnie wyższe [35].

Literatura:

[1] Bury P., Godlewski D., Wojtyś P. Alkohol jako czynnik ryzyka choroby nowotworowej. Współczesna Onkologia 2000; 1; 13–15

[2] http://www.alcoholandcancer.eu/tag/iarc/. (data pobrania 01.02.2017).

[3] Skalska-Sadowska J. Rozpowszechnienie substancji psychoaktywnych wśród młodzieży szkolnej miasta Poznania w powiązaniu z niektórymi elementami stylu życia. www.docMHTML.pl. (data pobrania 01.02.2017).

[4] Ścisło L., Rumińska A., Wręślewicz E. Poziom zagrożenia alkoholizmem wśród młodzieży szkolnej oraz propozycje działań profilaktycznych. Zdrowie Publiczne 2002; 112, (supl. 1), 184-187.

[5] Sassi F. Tackling Harmful Alcohol Use Economics and Public Health Policy. OECD Publishing 2015, DOI:10.1787/9789264181069-en.

[6] Mellibruda J,, Sobolewska-Mellibruda Z. Integracyjna psychoterapia uzależnień. Teoria i praktyka. Instytut Psychologii Zdrowia PTP, Warszawa 2006.

[7] Jellinek E,M. Phases of Alcohol Addiction, Quarterly Journal of Studies on Alcohol 1952; 13, 673-684.

[8] Kłosiewicz-Latoszek L. Zalecenia żywieniowe w prewencji chorób przewlekłych. Problemy Higieny i Epidemiologii 2009; 90(4):447-450.

[9] Jarosz M. Nowotwory złośliwe. PZWL, Warszawa 2008.

[10] Janssens J., Vandeloo M. Rak piersi: bezpośrednie i pośrednie czynniki ryzyka związane z wiekiem i stylem życia. Journal of Oncology 2009; 59(3): 159-167.

[11] Ferraroni M., La Vecchia C. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. British Journal of Cancer 2002; 87: 1234-1245.

[12] Zhang M., Holman C.D. Low-to-moderate alcohol intake and breast cancer risk in Chinese women. British Journal of Cancer 2011; 105: 1089-1095.

[13] Feigelson H., Jonas C., Robertson A. Alcohol, Folate, Methionine, and Risk of Incident Breast Cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2003; 12:161-164.

[14] Narod S.A. Alcohol and Risk of Breast Cancer. JAMA 2011; 306(17): 1920-1921.

[15] Lieber C.S. Medical disorders of alcoholism. The New England Journal of Medicine 1995; 333, 1058-1065

[16] Kłopocka M., Budzyński J., Świątkowski M. Wpływ przewlekłego nadużywania alkoholu na morfologiczne i czynnościowe zmiany w przewodzie pokarmowym, Wiadomości Lekarskie 2004; 57, 11-12, 672-678.

[17] Cierpiałkowska L., Ziarko M. Psychologia uzależnień – alkoholizm. Wydawnictwa Akademickie i Profesjonalne, Warszawa 2010.

[18] Tyburska A. Alkoholizowanie się nieletnich i jego konsekwencje. Remedium 2004; 11, 16.

[19] Wróblewska W. Psychospołeczne i demograficzne następstwa wczesnej inicjacji seksualnej nastolatków. Nowa Medycyna 2007; 4, 85-91.

[20] Szymczak A., Niskiewicz I., Krela-Kaźmieczak I. et al. Wpływ alkoholu na wybrane schorzenia przewodu pokarmowego. Nowiny Lekarskie 2009; 78, 3-4, 222-227.

[21] Wojtukiewicz M., Sierko E. Alkohol a nowotwory. Nowotowory 2000; 1, 39-47.

[22] Kato I., Nomura A.M., Stemmermann G.N. et al. Prospective study of the association of alcohol with cancer of the upper aerodigestive tract and other sites. Cancer Causes Control 1992; 3, 145-151.

[23] Seitz H.K., Poschl G., Simanowski U.A. Alcohol and cancer. Recent Developments in Alcoholism 1998; 14, 67-95.

[24] Jokelainen K., Heikkonen E., Roine R. et al. Increased acetaldehyde production by mouthwashings from patients with oral cavity, laryngeal, or pharyngeal cancer. Alcoholism: Clinical & Experimental Research 1996; 20, 1206-1210.

[25] Hiyama T., Yoshihara M., Tanaka S. et al. Genetic polymorphisms and head and neck cancer risk (Review). International Journal of Oncology 2008; 32(5), 945-973.

[26] Li ChI., Daling J.R., Malone K.E. Relationship between established breast cancer risk factors and risk of seven different histologic types of invasive breast cancer. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2006; 15: 946-954.

[27] Coronado G.D., Beasley J., Livaudais J. Alcohol consumption and the risk of breast cancer. Salud Pública de México 2011; 53(5):440-447.

[28] Scully C., Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. Oral Diseases 2009; 15(6), 388-399.

[29] Ragin C.C., Modugno F., Gollin S.M. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. Journal of Dental Research 2007; 86(2):104-14.

[30] McCullough M.J., Farah C.S. The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes. Australian Dental Journal 2008; 53(4), 302-305.

[31] Homann N. Alcohol and upper gastrointestinal tract cancer: the role of local acetaldehyde production. Addiction Biology 2001; 6(4), 309-323.

[32] Kurkivuori J., Salaspuro V., Kaihovaara P. et al. Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. Oral Oncology 2007; 43(2), 181-186.

[33] Eng M.Y., Luczak S.E., Wall T.L. ALDH2, ADH1B, and ADH1C genotypes in Asians: a literature review. Alcohol Research & Health 2007; 30(1), 22-27.

[34] Nakamura K., Iwahashi K., Ameno K. et al. CYP2E1 and clinical features in alcoholics. Neuropsychobiology 2003; 47, 86-89.

[35] Krajowy Rejestr Nowotoworów, http://onkologia.org.pl/alkohol/. (data pobrania 01.02.2017).

[36] Dreyer L., Winther J.F., Andersen A. et al. Alcohol consumption. APMIS 1997; suppl. 76, 105, 48-67.

[37] Franceschi S., Talamini R., Barra S. et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus in Northern Italy. Cancer Research 1990; 50, 6502-6507.

[38] Smith E.M., Hoffman H.T., Summersgill K.S. et al. Human papillomavirus and risk of oral cancer. Laryngoscope 1998; 108, 1098-1103.

[39] Tuyns A.J., Esteve J., Raymond L. et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). International Journal of Cancer 1988; 41, 483-491.

[40] Klygis L.M., Barch D.H. The role of ethanol in esophageal carcinoma. CRC Press 1992, 73-89.

[41] Blot W.J. Alcohol and cancer. Cancer Research 1992; 52, 2119-2123.

[42] Stinson F.S., DeBakey S.F. Alcohol-related mortality in the United States, 1979-1988. British Journal of Addiction 1992; 87, 5, 777-783.

[43] Gammon M.D., Schoenberg J.B., Ahsan H. et al. Tobacco, alcohol and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. Journal of the National Cancer Institute 1997; 89, 1277-1284.

[44] The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), http://epic.iarc.fr/. (data pobrania 01.02.2017).

[45] Ferraroni M., Negri E., La Vecchia C. et al. Socioeconomic indicators, tobacco and alcohol in the aetiology of digestive tract neoplasms. International Journal of Epidemiology 1989; 18, 556-562.

[46] Chen C.J., Liang K.Y., Chang A.S. et al. Effects of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking and familial tendency on hepatocellular carcinoma. Hepatology 1991; 13, 398-406.

[47] Tonnesen H., Moller H., Andersen J.R. et al. Cancer morbidity in alcohol abusers. British Journal of Cancer 1994; 69, 327-332.

[48] Mettlin C., Selenskas S., Natarajan N. et al. β-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. Cancer 1989; 64, 605-612.

[49] Talamini R., La Vecchia C., Decarli A. et al. Nutrition, social factors and prostatic cancer in a Northern Italian population. British Journal of Cancer 1986; 53, 817-821.

[50] Pawlęga J., Rachtan J., Dyba T. Dietary factors and risk of prostate cancer in Poland. Results of case-control study. Neoplasma 1996; 43: 61-63.

[51] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), https://www.cdc.gov/. (data pobrania 01.02.2017).

WPŁYW PAPIEROSÓW NA PROCESY NOWOTWOROWE

Agnieszka Kułak-Bejda[1], Grzegorz Bejda[2], Aleksandra Wojtulewska-Supron[1], Joanna Łazarczyk[1], Mikołaj Kwiatkowski[1], Magdalena Lech[1], Aleksandra Małus[1], Anna Rogowska[1], Sławomir Dariusz Szajda[1], Agata Szulc[3], Napoleon Waszkiewicz[1]

[1] Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

[2] Wyższa Szkoła Medyczna w Białymstoku

[3] Klinika Psychiatryczna Wydziału Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza

Autor do korespondencji:
Agnieszka Kułak-Bejda
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Plac Brodowicza 1, 16-070 Choroszcz
Tel.: 733 50 19 40
e-mail: agnieszka.kulak.bjeda@gmail.com

Streszczenie

Światowa Organizacja Zdrowia za czynnik najpoważniejszego ryzyka zdrowotnego oraz główną przyczynę przedwczesnego zgonu na świecie uznaje palenie tytoniu. Dowiedziono, że palenie tytoniu negatywnie oddziałuje na odporność i wydolność fizyczną, a w konsekwencji znacznie zwiększa ryzyko choroby niedokrwiennej serca, chorób układu oddechowego, nowotworów płuc, pęcherza moczowego, przełyku, żołądka i trzustki. Dym papierosowy, będący wynikiem niecałkowitego spalania tytoniu według danych ACS (*American Cancer Society*) zawiera co najmniej 250 substancji szkodliwych i 70 o działanie rakotwórczym.
W pracy problem wpływu papierosów na proces nowotworowy opracowano w podziale na rozdziały: Wstęp, Skład dymu tytoniowego, Wpływ papierosów na organizm człowieka, Kancerogeneza, Podsumowanie.

Słowa kluczowe: papierosy, dym tytoniowy, nowotwory, kancerogeneza.

Spis skrótów

ACS	Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem (ang. *American Cancer Society*)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*)
RNA	Kwas rybonukleinowy (ang. *ribonucleic acid*)
CO	Tlenek węgla
COHb	Karboksyhemoglobina (ang. *carboxyhemoglobin*)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
GCT	guanina (G) – cytozyna (C) – tymina (T)
GCA	guanina (G) – cytozyna (C) – adenina (A)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

WSTĘP

Światowa Organizacja Zdrowia za czynnik najpoważniejszego ryzyka zdrowotnego oraz główną przyczynę przedwczesnego zgonu na świecie uznała palenie tytoniu [1, 2]. Ponadto udowodniono, że palenie dwudziestu papierosów dziennie skraca długość życia średnio o ok. pięć lat, zaś palenie więcej niż czterdziestu – aż o ponad osiem lat [1, 2].

Dane statystyczne dotyczące spożycia tytoniu w Polsce wskazują, iż trwający od zakończenia II Wojny Światowej jego wzrost został na początku lat 80. XX wieku zahamowany i od tego czasu ogólne wskaźniki palenia utrzymują się na zbliżonym poziomie, jednakże zmieniła się struktura grupy palaczy – liczba palących wśród mężczyzn spadła, zaś wzrosła wśród kobiet [1, 2]. Obniżeniu uległ także wiek inicjacji palaczy – obecnie po papierosy sięga 18% chłopców oraz 8% dziewcząt w wieku od 11 do 15 lat [1, 2].

Dowiedziono, że palenie tytoniu negatywnie oddziałuje na odporność i wydolność fizyczną, a w konsekwencji znacznie zwiększa ryzyko choroby niedokrwiennej serca, chorób układu oddechowego, nowotworów płuc, pęcherza moczowego, przełyku, żołądka i trzustki [1].

Wraz z paleniem papierosów zwiększa się ryzyko [3-8]:

- wywoływania nowotworów (głównie tytoniozależnych) – krtani, jamy nosa, jamy ustnej, gardła, krtani, przełyku, płuc, trzustki;
- rozwoju *keratoacanthoma,* czyli rogowiaka kolczystokomórkowego;
- rozwoju wielu chorób o podłożu autoimmunologicznym – znacznie częściej występują układowy toczeń rumieniowaty, choroba Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca (odmiany krostkowej dłoni i stóp), ropnie mnogie pach, zmiany wypryskowe skóry rąk;
- powstania nieodwracalnych zmian w układzie oddechowym i miąższu płucnym, a w konsekwencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i przewlekłego zapalenia oskrzeli;
- rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, a przede wszystkim choroby niedokrwiennej serca i zawału mięśnia sercowego;
- powstawania zakrzepów wewnątrznaczyniowych, głównie w tętnicach wieńcowych serca i naczyniach obwodowych;
- zwiększonej zapadalności na chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy;
- zaburzeń funkcji układu immunologicznego – obniżenie odporności i większe ryzyko zakażenia bakteryjnego i wirusowego;
- u palących ciężarnych przyczynia się do zmniejszenia masy ciała noworodka, nieprawidłowego rozwoju dziecka, wzrostu ryzyka wad rozwojowych płodu, porodu przed terminem, śmierci dziecka. Palenie zwiększa również ryzyko wystąpienia tzw. nagłej śmierci łóżeczkowej dziecka. Powoduje także gorszy rozwój narządów wewnętrznych dziecka, np. układu oddechowego (dzieci mają słabszą odporność, częściej rozwija się u nich astma oskrzelowa). Po porodzie dzieci

kobiet palących w ciąży mogą przejawiać objawy głodu nikotynowego (podobne jak u palaczy rzucających palenie) – są niespokojne, bardziej płaczliwe, gorzej śpią, mają zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego.

SKŁAD DYMU TYTONIOWEGO

W produkcji papierosów wykorzystywane są poddane fermentacji, po wcześniejszym wysuszeniu, liście tytoniu szlachetnego (*Nicotiana tabacum*) i tytoniu bakun (*Nicotiana rustica*), bogate w wiele alkaloidów, z których najważniejsza jest nikotyna [9]. Wykazuje ona działanie silnie uzależniające oraz pobudzające i jest silnym agonistą receptorów N-acetylocholinowych w ośrodkowym układzie nerwowym [1, 2].

Uważa się [10], że dym papierosowy jest wynikiem niecałkowitego spalania tytoniu. W jego skład wchodzi ok. 7 tys. związków chemicznych, zaś według danych ACS (*American Cancer Society*) – co najmniej 250 wśród tych substancji jest szkodliwych, a 70 ma działanie rakotwórcze.

Ich działanie nie jest niestety ograniczone jedynie do osób palących tytoń, ale także wpływa na osoby przebywające w bliskim otoczeniu palacza, czyli tzw. biernych palaczy. Powyższe wiąże się z powstawaniem podczas palenia tytoniu dymu głównego (wdychanego przez osobę palącą) oraz bocznego (powstającego z tlącego się papierosa i wdychanego przez osoby z otoczenia) [10]. Dym unoszący się z żarzącej się końcówki papierosa jest czterokrotnie bardziej toksyczny niż ten, którym zaciąga się palacz, a w zadymionym pomieszczeniu osoba niepaląca wdycha 3 razy więcej tlenku węgla, ponad 10 razy więcej nitrozamin, 15 razy więcej benzenu i nawet do 70 razy więcej amoniaku. Bierne palenie podnosi ryzyko zachorowania na raka płuca o jedną czwartą i zwiększa zagrożenie rakiem krtani i przełyku. Uważa się, iż najbardziej na wpływ „cudzego nałogu" narażone są dzieci rodziców palących w domu. Dym papierosowy, z którym stale stykają się dzieci, zwiększa zagrożenie białaczką i rakiem krtani, gardła, mózgu, pęcherza moczowego, odbytu i żołądka. Za szkodliwe uważa się nawet przebywanie w pomieszczeniach przesyconych zapachem dymu tytoniowego, ponieważ gazowe pozostałości po wypalonych papierosach stają się składnikiem kurzu, osadzając się na powierzchni mebli i tkanin. Działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym jest wielokierunkowe – część z nich działa jedynie miejscowo (w obrębie jamy ustnej i dróg oddechowych), a inne wpływają na większość tkanek i organów człowieka po wniknięciu do układu krwionośnego [9, 11, 12].

Na skład chemiczny, zarówno jakościowy, jak i ilościowy, wdychanego dymu tytoniowego ma wpływ wiele czynników (rodzaj tytoniu, typ papierosów, sposób zaciągania się, wilgotność, obecność dodatków chemicznych w tytoniu) [13].

Stwierdzono, że osoba paląca wchłania z papierosa średnio 500 mg dymu, w tym wagowo 70% jego ilości stanowi tlen oraz azot. W pozostałych 30% przeważają substancje nieobojętne biologicznie, z czego 22% stanowią: tlenek węgla, tlenek azotu, cyjanowodór, akroleina, a pozostałe 8% to faza cząsteczkowa, złożona z ponad 2300 identyfikowanych dotychczas związków chemicznych [14, 15].

W skład dymu tytoniowego wchodzą [9, 11, 13]: substancje toksyczne (tj. tlenek węgla, amoniak, cyjanowodór, tlenki azotu), substancje drażniące (akroleina, tlenek siarki, formaldehyd, amoniak), substancje ciliotoksyczne – blokujące aktywność licznych enzymów oddechowych oraz ruch rzęsek wyścielających drogi oddechowe (m.in. cyjanowodór, akroleina, aldehyd octowy, formaldehyd), a także substancje rakotwórcze – kancerogeny (benzen, nitrozopirolidyna, hydrazyna, chlorek winylu, aldehyd mrówkowy i octowy, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, N-nitrozoaminy, kadm, nikiel).

Do związków rakotwórczych, ze względu na specyficzny mechanizm działania, zalicza się również [9, 11, 13]: tzw. kokancerogeny, niemające właściwości rakotwórczych, ale wzmacniające działanie występujących nawet śladowych ilości właściwych kancerogenów (formaldehyd, piren, fluoranten, naftaleny, katechol) oraz tzw. inicjatory procesu nowotworowego – którymi są substancje takie jak toluen, fenol, uretan, odpowiedzialne za proces powstawania uśpionych ognisk w materiale genetycznym poszczególnych komórek.

Większość składników dymu tytoniowego jest hydrofobowa i może dyfundować przez błony komórkowe do całego organizmu [12]. Do tytoniu producenci dodają także często substancje zapachowe i konserwujące o nieznanym składzie chemicznym. Niektóre sole na przykład powodują, że papieros stale się tli, amoniak, zmieniając pH dymu, uaktywnia nikotynę, a gliceryna wydłuża czas wilgotności tytoniu. Z kolei w celu poprawy smaku do tytoniu dodawane są m.in.: kakao, migdały, karmel, lukrecja oraz aromaty [9, 13].

W procesie kancerogenezy biorą udział kancerogeny, kokancerogeny i inicjatory nowotworów [14, 15, 16]. Aby ów proces zaistniał, związki rakotwórcze muszą ulec przemianom chemicznym w organizmie i wówczas to kancerogeny są zdolne do reakcji z makrocząsteczkami RNA i DNA, zapoczątkowując proces rakowacenia tkanek [14, 15, 16].

Za toksyczne składniki dymu tytoniowego uważa się [15]:

1. Alkaloidy:
   - nikotynę (C10H14N2) – z farmakologicznego punktu widzenia jest ona najbardziej czynnym składnikiem dymu tytoniowego, stanowiąc ok. 97% wszystkich alkaloidów tytoniu, a jej zawartość w dymie polskich papierosów waha się od 1 do 2 mg na papieros;
   - nikoteinę – która stanowi ok. 2% wszystkich alkaloidów tytoniu;
   - nikotaminę – stanowiącą 0,5% wszystkich alkaloidów tytoniu;
   - nikotelinę;
   - anabazynę;
   - anatabinę;
   - nikotyrynę;
   - kotininę – będącą metabolitem nikotyny.
2. Składniki fazy gazowej:
   - tlenek węgla – jest uważany za jeden z bardziej niebezpiecznych czynników. Wielkie powinowactwo CO do hemoglobiny krwi powoduje powstanie kar-

boksyhemoglobiny (COHb), co w dużym stopniu obniża skuteczność systemu krwionośnego jako nośnika tlenu. U nałogowych palaczy stężenie COHb we krwi dochodzi do 15%, co może prowadzić do niedotlenienia wielu tkanek i narządów wrażliwych na brak tlenu (serca, ośrodkowego układu nerwowego);
- tlenki azotu – trujące gazy, które po dostaniu się do płuc uszkadzają błony wyścielające drogi oddechowe, zaś w połączeniu z aminami są źródłem rakotwórczych nitrozoamin;
- cyjanowodór – jest czynnikiem bardzo toksycznym, łatwo wchłanianym przez śluzówkę i skórę, blokującym aktywność szeregu enzymów oddechowych, a także ruch rzęsek wyścielających drogi oddechowe (wykazuje działanie ciliotoksyczne);
- akroleinę – jest związkiem o właściwościach szczególnie drażniących, który wraz z aldehydem octowym, formaldehydem i cyjanowodorem stanowi skuteczny czynnik ciliotoksyczny;
- amoniak – podrażnia receptory górnych i dolnych dróg oddechowych i razem z akroleiną jest uznany za wyznacznik smakowego odczucia ostrości dymu tytoniowego.

W skład fazy cząsteczkowej wchodzą tzw. substancje smoliste, które obejmują związki chemiczne należące do [14, 15]:
- węglowodorów alifatycznych,
- węglowodorów aromatycznych,
- fenoli i ich estrów,
- kwasów,
- aldehydów (np. akroleina),
- ketonów;
- alkoholi,
- estrów alifatycznych,
- związków azotu i siarki (np. tlenki azotu).

Faza cząsteczkowa tworzy się w procesie termicznym w czasie spalania tytoniu. Na ów proces składają się następujące reakcje i zjawiska fizykochemiczne [15]:
- piroliza – proces degradacji cząsteczki pod wpływem dostatecznie wysokiej temperatury;
- pirosynteza – reakcja chemiczna, w której – na drodze pirolizy – powstaje związek chemiczny z substancji prostszych;
- utlenianie (oksydacja) – procesy chemiczne przebiegające z oddaniem elektronów przez atom lub jon, tzn. ze wzrostem wartościowości dodatniej lub zmniejszeniem wartościowości ujemnej pierwiastka;
- redukcja – procesy chemiczne przebiegające z pobraniem elektronów przez atom lub jon, tzn. ze zmniejszeniem wartościowości dodatniej lub wzrostem wartościowości ujemnej pierwiastka;
- destylacja – metoda rozdzielania i oczyszczania ciekłych związków chemicznych;
- sublimacja – parowanie substancji stałych;

- dekarboksylacja – wyeliminowanie grupy karboksylowej z cząsteczki;
- dehydratacja – odebranie wody lub wodoru i tlenu w stosunku atomowym 2:1 ze związku chemicznego.

Niektóre kancerogeny fazy cząsteczkowej dymu tytoniowego są organospecyficzne i zalicza się do nich [14, 15]:

- N-nitrozonornikotynę, nitrozopiperydynę, nitrozopirolidynę – powodujące raka przełyku;
- polon-210, związki niklu, związki kadmu – powodujące raka płuc;
- nitrozoaminy – powodujące raka trzustki;
- B-naftyloaminę, x-aminofluoren, x-aminostylben, o-toluidynę, n-nitrotoluen, di-n-butylonitrozoaminę – powodujące raka nerek i pęcherza moczowego.

W literaturze [16-19] podkreśla się, że rak przełyku, płuc, trzustki, nerek i pęcherza moczowego to najczęstsze nowotwory odtytoniowe.

WPŁYW PAPIEROSÓW NA ORGANIZM CZŁOWIEKA

W momencie zapalenia papierosa zachodzi wiele różnych procesów zarówno fizykochemicznych, jak i chemicznych, do których należą [20]: destylacja, kondensacja, utlenianie, redukcja, dekarboksylacja, dehydratacja i piroliza. Owe procesy odpowiadają za skład chemiczny dymu tytoniowego oraz za jego toksyczne właściwości. Wchłanianie dymu tytoniowego zachodzi głównie w układzie oddechowym, jednakże do wchłaniania dochodzi również w przewodzie pokarmowym, co jest rezultatem pochłaniania wydzielin i śliny. Poszczególne składniki dymu tytoniowego przenikają z pęcherzyków płucnych do krwiobiegu i są rozprzestrzeniane po całym organizmie. W ten sposób powstaje tzw. efekt toksyczny dymu, obserwowany nie tylko w obrębie jamy ustnej i w płucach, ale niemal w każdym narządzie: pęcherzu moczowym, żołądku, trzustce, narządach rodnych, naczyniach obwodowych, narządzie wzroku, a w przypadku kobiet ciężarnych – dotykający także płód [20].

Substancje toksyczne ulegają biotransformacji na wielu szlakach metabolicznych (m.in. utlenianie, redukcja, sprzęganie) [21, 22]. Toksyczność, a także rakotwórczość wielu substancji wchodzących w skład dymu tytoniowego oraz samego tytoniu, w powiązaniu z innymi substancjami o udowodnionym działaniu toksycznym i rakotwórczym (obecnymi w otoczeniu osób palących), może być wzmocniona przez ich synergistyczne oddziaływanie na organizm człowieka [21, 22].

Uważa się, że biologiczne efekty toksycznego działania dymu tytoniowego oraz innych substancji toksycznych mogą się dodawać (efekt addytywny) lub mnożyć (efekt multiplikatywny). Przykładem tego może być wzrost ryzyka zachorowania na raka płuca u osób palących i poddawanych ekspozycji na pył azbestowy, a także zachorowania na raka krtani w przypadku jednoczesnego nadużywania wysokoprocentowych alkoholów [23, 24].

Z paleniem tytoniu związane jest również zwiększone ryzyko występowania ostrych incydentów naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu [25].

Udowodniono, że substancje chemiczne wchodzące w skład dymu tytoniowego odgrywają też kluczową rolę w rozwoju miażdżycy [25]. Powyższe tłumaczy się tym, że chemiczne produkty spalania papierosa wywołują dysfunkcję komórek śródbłonka, który wyściela ściany tętnic, przyczyniają się do oblepiania naczyń przez krwinki białe i stymulują agregację płytek krwi, a przez to – tworzenie zakrzepów [25].

Wykazano [26], że już u palących nastolatków obserwuje się uszkodzenie śródbłonka naczyń. Miażdżycogenne działanie dymu papierosowego uwidacznia się również w jego oddziaływaniu na poziom stężenia homocysteiny, będącej niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [27].

Stwierdzono, że palenie tytoniu jest także główną przyczyną przewlekłego zapalenia oskrzeli i przewlekłego zaczopowania dróg oddechowych [28, 29]. Podobnie tzw. kaszel palacza czy też przewlekły nieżyt oskrzeli oraz rozedma płuc są ściśle związane z liczbą wypalanych papierosów. Ponadto szacuje się [28, 29], że ryzyko przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) jest od 20 do 30 razy wyższe u osób regularnie palących papierosy w dużej ilości w porównaniu z osobami zupełnie niepalącymi [28, 29].

Prospektywne badania prowadzone na świecie wykazują, że 80-90% nowotworów złośliwych płuc występuje właśnie u palaczy tytoniu [28, 29].

Bardzo niepokojące i niebezpieczne jest zjawisko palenia tytoniu przez kobiety ciężarne [30-32]. Palenie tytoniu, a także bierne narażenie na dym wpływa niekorzystnie zarówno na rozwój płodu, jak i na sam przebieg ciąży. Rodzice, którzy palą, zanim kobieta zajdzie w ciążę oraz w trakcie ciąży, zwiększają ryzyko zachorowania ich dziecka na nowotwór wątroby – hepatoblastomę, który zaczyna się prawdopodobnie rozwijać jeszcze w czasie życia płodowego. W porównaniu z parą niepalącą zagrożenie tym nowotworem, gdy jeden rodzic pali, rośnie dwukrotnie, a gdy obydwoje palą papierosy – rośnie pięciokrotnie. Wiele badań wskazuje, że substancje zawarte w dymie papierosowym powodują ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, a w konsekwencji obniżenie masy urodzeniowej noworodka, jak również rozwój wielu wad wrodzonych i występowanie zespołu nagłej śmierci niemowlęcia [30-32].

W przeciągu ostatnich kilkudziesięciu lat palenie papierosów stało się najczęstszą przyczyną przedwczesnej śmierci w krajach rozwiniętych i zdaje się, że w ciągu najbliższych dziesięcioleci problem ten będzie dotyczył w znacznej mierze także większości mniej rozwiniętych krajów świata. Odnotowano wzrost ryzyka zgonów wśród mężczyzn w wieku 35-69 lat, zaś cały wzrost ryzyka zgonu jest powodowany wzrostem ryzyka zachorowań na choroby odtytoniowe [20].

KANCEROGENEZA

Jak już wcześniej wspomniano, dym tytoniowy zawiera toksyczne substancje, z których aż kilkadziesiąt ma udowodnione działanie kancerogenne [33]. Kancerogeny zawarte w papierosach działają przez aktywne cząsteczki, które powstają w trakcie ich

metabolizowania w komórkach błony śluzowej oskrzeli albo przez bezpośrednie wiązanie się z receptorami i aktywowanie białek regulujących takie procesy, jak apoptoza i angiogeneza [34]. Ponadto drażniące działanie dymu tytoniowego, zwiększona skłonność do zakażeń dróg oddechowych i osłabienie miejscowych reakcji obronnych mogą przyczyniać się do procesu nowotworzenia [35].

Najlepiej poznaną substancją powodującą niekorzystne następstwa związane z metabolizmem składników dymu tytoniowego jest benzopiren [36]. Dowiedziono, że pośrednie metabolity benzopirenu wykazują zdolność do łączenia się z DNA (zazwyczaj w pozycji guaniny), przez co zwiększają ryzyko powstawania kancerogennych mutacji w tymże regionie [36]. U osób palących wykazano także [37, 38] obecność tzw. pól kancerogenezy (*fields of cancerisation*), zlokalizowanych w błonie śluzowej dróg oddechowych, zwłaszcza w okolicy rozwidleń dużych oskrzeli [37, 38].

Wieloogniskowość zmian można po części tłumaczyć ponadto zwiększonym ryzykiem rozwoju drugiego pierwotnego guza płuca u osób poddanych doszczętnemu leczeniu chirurgicznemu [37, 38]. Zazwyczaj ogniska kancerogenezy morfologicznie odpowiadają metaplazji lub dysplazji nabłonka, a także zawierają mutacje genów supresorowych i onkogenów ważnych dla żywotności komórki [37, 38]. Jednakże u osób, które rzuciły palenie tytoniu, stwierdza się cofnięcie owych zmian przednowotworowych [39]. Z kolei kontynuacja nałogu prowadzi do dalszych etapów kancerogenezy, którymi są kumulacja genetyczna i zaburzenia epigenetyczne, pobudzenie angiogenezy, miejscowej progresji nowotworu przez naciek podścieliska, a w ostateczności – do powstawania przerzutów [40].

Do grupy najwcześniejszych etapów nowotworzenia zalicza się [41]:

- niestabilność genomu,
- rearanżacje chromosomalne,
- utratę fragmentów DNA (zwłaszcza w obszarach występowania genów supresorowych).

Za istotny element tego procesu uważany jest również wzrost aktywności telomerazy umożliwiający nieograniczone podziały zmutowanych komórek, np. drzewa oskrzelowego [42, 43].

Do najczęstszych mutacji występujących pod wpływem dymu tytoniowego zalicza się mutacje genu *P53,* stwierdzane aż w 80-90% raków drobnokomórkowych [44] i 20-60% raków niedrobnokomórkowych [38, 45]. Najwięcej mutacji (około 30%) dotyczy kodonów 175, 248 i 273 (tak zwanych *hot spots),* które zazwyczaj dotyczą transwersji zasad GCT, rzadziej zamiany GCA. Stwierdzono, że pierwszy rodzaj zaburzeń jest zależny przede wszystkim od wpływu czynników rakotwórczych (np. benzopirenu) zawartych w dymie tytoniowym, drugi zaś od pozostałych egzogennych kancerogenów lub też od czynników endogennych [45].

Z kolei innym genem, w którym często dochodzi do mutacji, jest gen *K-RAS* [46]. Mutacja tego genu jest silnie powiązana z kancerogenami wchodzącymi w skład dymu tytoniowego, natomiast profil zaburzeń genowych w raku płuca z mutacją *K-RAS* różni

się istotnie od profilu tych zaburzeń występujących wśród chorych niepalących, u których występuje zazwyczaj mutacja genu *EGFR* [47]. Współwystępowanie obu wspomnianych mutacji jednoczasowo należy do wyjątków [47].

Eksperymentalnie wykazano, iż ekspozycja na dym tytoniowy prowadzi do częstych zaburzeń metylacji genów ważnych dla życia [47], a nowsze badania [48, 49] potwierdziły tezę, że owe zaburzenia mogą w znaczący sposób przyczyniać się do postępu nowotworzenia również u ludzi. Ponadto ostatnie doniesienia sugerują, że w komórkach raka płuca niewłaściwej metylacji może ulegać nawet do 5% promotorowych sekwencji [49].

Dodatkowo do aktywacji szlaków komórkowych odpowiedzialnych za regulację proliferacji, angiogenezy i apoptozy może dochodzić przez bezpośrednie działanie na receptory komórkowe kancerogenów zawartych w dymie tytoniowym, zwłaszcza z grupy nitrozamin [50, 51]. Ostatnio [52] wykazano zaś, że profil zmian genetycznych w komórkach raka płuca u palaczy jest odmienny niż u osób niepalących. Ponadto, na podstawie badania histopatologicznego wycinków pobranych ze zdrowych części płuca, badacze wysunęli hipotezę, iż u osób niepalących podłożem raka mogą być inne niż u palących predyspozycje genetyczne [53].

Badania z ostatnich lat [54, 55] wyjaśniają negatywny wpływ samej nikotyny na istniejący już nowotwór. Udowodniono, że pod wpływem tej substancji przebieg choroby nowotworowej jest bardziej agresywny. Okazało się, że nikotyna w ilościach porównywalnych do tej, która znajduje się we krwi palacza po wypaleniu jednej paczki papierosów, pobudza już podziały komórkowe. Odpowiedzialne za to jest łączenie się cząsteczki Raf-1 z komórkowym białkiem Rb. W prawidłowych warunkach białko to ma działanie supresyjne na wzrost guza [54, 55].

PODSUMOWANIE

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [56] w krajach europejskich co piąty przypadek raka jest spowodowany paleniem papierosów, w tym palenie odpowiada za ponad 80% zachorowań na raka krtani i płuca, co drugi nowotwór gardła, co trzeci jamy ustnej i przełyku, co czwarty nowotwór wątroby, co piąty rak żołądka, co drugi przypadek raka dolnych dróg moczowych i jedno na dziesięć zachorowań na raka nosa i zatok.

Według dyrektora generalnego WHO, dr. Lee Jong-Wooka [cyt. za 56], palenie sprawia, że *co 6,5 sekundy umiera na świecie jedna osoba, nie licząc tzw. biernych palaczy. Co roku z powodu palenia papierosów umiera rocznie 4,9 mln ludzi. Liczba ta ma się podwoić w ciągu najbliższych la*t.

WHO [cyt. za 57] podkreśla, że *palenie tytoniu coraz bardziej rozszerza się w krajach rozwijających, gdzie mieszka 84% procent palaczy. W obecnym tempie liczba palaczy, wynosząca obecnie 1,3 mld, wzrośnie do 1,7 mld w 2025 roku*.

Dym papierosowy jest także przyczyną raka jelita grubego, odbytnicy, jajnika, trzonu macicy, trzustki, raka nerki i białaczki szpikowej [56].

Średnio blisko 35% wszystkich zgonów z powodu nowotworów można przypisać paleniu tytoniu [56].

Badania norweskie, za KRN [56], przeprowadzone na 600 tys. mężczyzn i 500 tys. kobiet wykazały, że wypalanie tylko 4 papierosów dziennie podnosi ryzyko zgonu z powodu zawału serca lub raka płuca aż 30-krotnie.

Wykazano [56], że prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór w znacznie większym stopniu zależy od długości okresu uzależnienia niż od intensywności nałogu, zaś przebieg choroby nowotworowej (na przykład raka pęcherza moczowego) – od intensywności nałogu.

Badania przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych, za KRN [56], pozwoliły na stwierdzenie, że osoby, które paliły więcej papierosów, częściej umierały z powodu tego nowotworu niż ludzie palący niewiele.

Z innych badań [cyt. za 56] przeprowadzonych także w Stanach Zjednoczonych wynika, że nawet osoby, które sięgały po papierosy sporadycznie, 5-krotnie częściej mają problem z piciem alkoholu niż te, które nigdy nie sięgały po papierosy. Połączenie tych groźnych dla zdrowia zachowań dodatkowo zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów jamy ustnej, gardła, krtani i przełyku [56].

Z badań przeprowadzonych w grupie 600 tys. pacjentów z Norwegii wynika, że ryzyko wystąpienia zawału serca w przypadku kobiet zaczynających palić jest dwukrotnie wyższe niż w przypadku początkujących palaczy płci męskiej [56]. Także ryzyko rozwoju raka jelita jest wyższe (dwukrotnie) u palących kobiet niż u palących mężczyzn.

Wyniki badań z 2013 roku [cyt. za 56] zasygnalizowały związek palenia papierosów i ryzyka wystąpienia raka piersi. Eksperci z Amerykańskiego Towarzystwa ds. Walki z Rakiem (ACS) dokonali analizy danych dotyczących 73 tys. kobiet. Wynika z nich, że najbardziej zagrożone rakiem piersi były kobiety, które zaczęły palić co najmniej na 10 lat przed pierwszym porodem (ryzyko wyższe o 45% w porównaniu osobami niepalącymi) [cyt. za 56].

Wykazano [56], że rak płuca najbardziej zagraża tym osobom, które wpadły w nałóg w młodym wieku, jednakże pierwsze objawy choroby pojawiają się dopiero po kilkudziesięciu latach.

Uważa się [56], że większości chorób spowodowanych przez nikotynę można zapobiec, zrywając z nałogiem przed 40. rokiem życia, ponieważ po 5 latach życia bez papierosów ryzyko zachorowania na tytoniozależne nowotwory zmniejsza się, a po 10 latach jest już o połowę niższe niż u osób palących.

Palenie tytoniu, za Mahlerem (dyrektorem generalnym Światowej Organizacji Zdrowia w latach 1973-1988), *jest chyba najpowszechniejszą z możliwych do uniknięcia przyczyn złego stanu zdrowia na świecie* i jako ważny czynnik ryzyka zdrowotnego oraz ekonomicznego uzasadnia celowość wdrażania programów antynikotynowych, w ramach których wdrożone będą kompleksowe działania ułatwiające palaczowi podjęcie decyzji o rzuceniu palenia i wytrwaniu w tej decyzji. Powinny one wyposażyć uczestników w wiedzę i umiejętności niezbędne do dokonania racjonalnych wyborów związanych

z paleniem papierosów oraz udzielić skutecznego wsparcia w realizacji podjętej decyzji chcącym rzucić palenie oraz członkom ich rodzin.

Literatura:

[1] Ponczek D., Olszowy I. Styl życia młodzieży i jego wpływ na zdrowie. Problemy Higieny i Epidemiologii 2012, 93, 2, 260-268.

[2] Ostaszewski K. Zapobieganie użyciu substancji psychoaktywnych. W: Edukacja zdrowotna. Woynarowska B. (red). Wyd. PWN, Warszawa 2008, 483-548.

[3] Doll R., Hill A. Mortality in relation to smoking – 20 years observation on male British doctors. British Medical Journal 1976, 2, 1525-1536.

[4] Pirogowicz I., Joniec Ł., Guzikowski W. et al. Wpływ palenia tytoniu na rozwój dziecka i jego stan zdrowotny. Przegląd Lekarski 2008, 65, 10, 427.

[5] Zieliński J. Obciążenia wynikające z palenia tytoniu. Pneumonologia i Alergologia Polska 2008, 76, 170-173.

[6] Woźniacka A., Woźniacka-Węgierska M., Józefowicz O. et al. Medyczne i prawne aspekty palenia tytoniu. Polski Merkuriusz Lekarski 2012, 32, 202-207.

[7] Celejowa I. Tytoń a zdrowie. Roczniki Warszawskiej Szkoły Zdrowia 2009, 9, 39.

[8] Gawron-Gzella A., Witkowska-Banaszczak E., Dudek M. Surowce i preparaty stosowane w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u palaczy tytoniu. Przegląd Lekarski 2005, 62, 10, 1185-1187.

[9] Florek E., Piekoszewski W. Toksyczność substancji uzależniających. W: Seńczuk W. Toksykologia współczesna. PZWL, Warszawa 2005.

[10] Woźniacka A., Woźniacka-Węgierska M., Józefowicz O. et al. Medyczne i prawne aspekty palenia tytoniu. Polski Merkuriusz Lekarski 2012, 189, 202.

[11] Dżugan M., Juszczyk M. Rakotwórcze substancje w dymie tytoniowym. Zdrowie Publiczne 2006, 116, 627.

[12] Norman R.A., Rappaport M. Smoking, obesity/nutrition, sun, and the skin. W: Norman R.A. (ed.) Preventive Dermatology. London 2010.

[13] Borgerding M., Klus H. Analysis of complex mixtures – cigarette smoke. Experimental and Toxicologic Pathology 2005, 57, 43.

[14] Zatoński W. i wsp. Leczenie zespołu uzależnienia od tytoniu. Warszawa 2000.

[15] Cigarette Smoke Components and Disease – National Cancer Institute; https://cancercontrol.cancer.gov/ (data pobrania 12.01.2017).

[16] Bosînceanu M., Sandu C., Ionescu L.R. et al. Clinical-epidemiological study on the incidence of postoperative complications after pulmonary resection for lung cancer. Revista Medico-Chirurgicala a Societatii De Medici Si Naturalisti Din Iasi 2014; 118(4): 1040-6.

[17] Sinha D.N., Abdulkader R.S., Gupta P.C. Smokeless tobacco-associated cancers: A systematic review and meta-analysis of Indian studies. International Journal of Cancer 2016; 138(6): 1368-79.

[18] Khan R., Ibrahim H., Tulpule S. et al. Bladder cancer in a young patient: Undiscovered risk factors. Oncology Letters 2016 May; 11(5): 3202-3204.

[19] PDQ Screening and Prevention Editorial Board.Cigarette Smoking: Health Risks and How to Quit (PDQ®): Patient Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2016, Dec 16.

[20] Zatoński W. Rozwój sytuacji zdrowotnej w Polsce na tle innych krajów Europy Środkowej i Wschodniej. Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2001.

[21] Zatoński W. Leczenie zespołu uzależnienia od nikotyny. Materiały z kursu szkoleniowego, Gdańsk 2007.

[22] Roggli V.L., Sanders L.L. Asbestos content of lung tissue and carcinoma of the lung: a clinicophatologic correlation and mineral fiber analysis of 234 cases. Annals of Occupational Hygiene 2000; 44 (2): 109.

[23] Zang E.A., Wynder E.L. Reevaluation of the confounding effect of cigarette smoking on the relationship between alcohol use and lung cancer risk with larynx cancer used as positive control. Preventive Medicine 2001; 32: 359.

[24] Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2003; 23: 168.

[25] Barnoya J., Glantz S.A. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. Circulation 2005; 111: 2684.

[26] Clarke R., Collins R., Leington D., Donald A., Kuller S. et al. A Meta-Analysis. Homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. JAMA 2002; 288: 2015.

[27] Khuder S.A. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer 2001; 31: 139.

[28] Troughton J.A., Woodside J.V., Young I.S. et al. Homocysteine and coronary heart disease risk in the PRIME study. Artheriosclerosis 2007; 191: 90.

[29] Adamek R., Adamek A.M., Florek E. et al. Ocena wpływu biernego narażenia kobiet na dym tytoniowy w czasie ciąży na masę urodzeniową i parametry życiowe noworodka. Ginekologia Praktyczna 2003; 11 (2): 24.

[30] Florek E., Marszałek A. An experimental study of the influence of tobacco smoke on fertility and reproduction. Human and Experimental Toxicology 1999; 18: 272.

[31] Sajdak S., Witczak K., Sroka L. et al. Wpływ palenia tytoniu na zdrowie ginekologiczne kobiety. Przegląd Lekarski 2005; 62 (10): 1154.

[32] Gray N., Boyle P., Zatonski W. Tar concentration in cigarettes and carcinogen content. Lancet 1998; 352: 787-788.

[33] Hecht S.S. Tobacco carcinogens, their biomarkers, and tobacco-induced cancer. Nature Review. Cancer 2003; 3: 733-744.

[34] Wogan G.N., Hecht S.S., Felton J.S. et al. Environmental and chemical carcinogenesis. Seminars in Cancer Biology 2004; 14: 473-486.

[35] Dennisenko M.F., Pao A., Tang M. et al. Preferential formation of benzo(a)pyrene adducts at lung cancer mutational hot spots on P53. Science 1996; 274: 430-432.

[36] Nikliński J., Hirsch F. Molecular approaches to lung cancer evaluation. Lung Cancer 2002; 38 (supl. 3): 81-85.

[37] Jassem J., Jassem E., Jakóbkiewicz-Banecka J. et al. P53 i K-ras mutations are frequent events in microscopically negative surgical margins from patients with non small cell lung carcinoma. Cancer 2004; 100: 1951-1960.

[38] Agapitos E., Mollo F., Tomatis L. et al. Epithelial, possibly precancerous, lesions of the lung in relation to smoking, passive smoking, and socio-demographic variables. Scandinavian Journal of Social Medicine 1996; 24: 259-263.

[39] Wistuba II, Behrens C., Milchgrub S. et al. Sequential molecular abnormalities are involved in the multistage development of squamous cell lung carcinoma. Oncogene 1999; 18: 643-650.

[40] Ogiwara H., Kohno T., Nakanishi H. et al. Unbalanced translocation, a major chromosome alteration causing loss of heterozygosity in human lung cancer. Oncogene 2008; 27: 4788-4797.

[41] Soria J.C., Xu X., Liu D. et al. Retinoic acid receptor beta and telomerase catalytic subunit expression In bronchial epithelium of heavy smokers. Journal of the National Cancer Institute 2003; 95: 165-168.

[42] Capkova L., Kalinova M., Kraskova L. et al. Loss of heterozygosity and human telomerase reverse transcriptase (hTERT) expression in bronchial mucosa of heavy smokers. Cancer 2007; 109: 2299-2307.

[43] Salgia R., Skarin A.T. Molecular abnormalities in lung cancer. Journal of Clinical Oncology; 1998; 18: 1207-1217.

[44] Greenblatt M.S., Bennett W.P., Holstein M. et al. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. Cancer Research 1994; 54: 4855-4858.

[45] Ahrendt S.A., Decker P.A., Alawi E.A. et al. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. Cancer 2001; 91:1525-1530.

[46] Blons H., Pallier K., Le Corre D. et al. Genome wide SNP comparative analysis between EGFR and KRAS mutated NSCLC and characterization of two models of oncogenic cooperation in non-small cell lung carcinoma. BMC Medical Genomics 2008; 1: 25-38.

[47] Belinsky S.A., Nikula K.J., Palmisano W., et al. Abberant methylation of p16(INK4a) is an early event in lung cancer and the potential biomarker for early diagnosis. Proceedings of the National Academy of Sciences 1998; 95: 11891-11896.

[48] Zochbauer-Muller S., Fong K.M., Virmani A.K. et al. Abberant promoter methylation of multiple genes in non-small cell lung cancers. Cancer Research 2001; 61: 249-255.

[49] Belinsky S.A., Palmisano W.A., Gilliland F.D. et al. Abberant promoter methylation in bronchial epithelium and sputum from current and former smokers. Cancer Research 2002; 62: 2370-2377.

[50] Brena R.M., Morrison C., Liyanarachchi S. et al. Aberrant DNA methylation of OLIG1, a novel prognostic factor in non-small cell lung cancer. PLoS Medicine 2007; 4: e108.

[51] West K.A., Linnoila I.R., Brognard J. et al. Tobacco carcinogen-induced cellular transformation increases activation in vitro and in vivo. Chest 2004; 125: 101-102.

[52] Hope B.T., Nagarkar D., Leonard S. et al. Long-term up-regulation of protein kinase A and adenylate cyclase levels in human smokers. Journal of Neuroscience 2007; 27: 1964-1972.

[53] Perumal D., Pillai S., Nguyen J. et al. Nicotinic acetylcholine receptors induce c-Kit ligand/Stem Cell Factor and promote stemness in an ARRB1/ β-arrestin-1 dependent manner in NSCLC. Oncotarget 2014; 15;5(21): 10486-502.

[54] Dasgupta P., Rizwani W., Pillai S. et al. ARRB1-mediated regulation of E2F target genes in nicotine-induced growth of lung tumors. Journal of the National Cancer Institute 2011; 16; 103(4): 317-33.

[55] Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/ (data pobrania 12.01.2017).

[56] Woronowicz B.T. Uzależnienia. Geneza, terapia, powrót do zdrowia, Warszawa 2009.

RAKOTWÓRCZY WPŁYW SUBSTANCJI PSYCHOAKTYWNYCH

Michał Worowski[1], Monika Tobiaszewska[2], Agnieszka Kułak-Bejda[1], Natalia Wygnał[1], Beata Galińska-Skok[1], Beata Konarzewska[1], Regina Popławska[1], Tomasz Markowski[1], Sławomir Dariusz Szajda[1], Napoleon Waszkiewicz[1]

[1] Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

[2] Prywatne Gabinety Lekarskie Promedicus

Autor do korespondencji:
Michał Worowski
Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Plac Brodowicza 1, 16-070 Choroszcz
Tel.: 602 43 00 54
e-mail: worowski@icloud.com

Streszczenie

Większość doniesień naukowych o szkodliwości nadużywania substancji psychoaktywnych dotyczy ich działania neurotoksycznego, zaburzeń funkcjonowania poszczególnych organów, problemu uzależnienia i wynikających z tego szkód społecznych. Pojawia się coraz więcej badań epidemiologicznych łączących przyjmowanie narkotyków z rozwojem nowotworów oraz odkrywane są ich mechanizmy karcynogenezy. W niniejszym rozdziale omówiony został rakotwórczy wpływ najczęściej używanych w Polsce i Unii Europejskiej substancji psychoaktywnych, zarówno bezpośredni, jak i związany z drogami przyjmowania oraz obecnymi w nich zanieczyszczeniami.

Słowa kluczowe: substancja psychoaktywna, nowotwór, karcynogeneza, amfetamina, marihuana, heroina, kokaina.

Spis skrótów

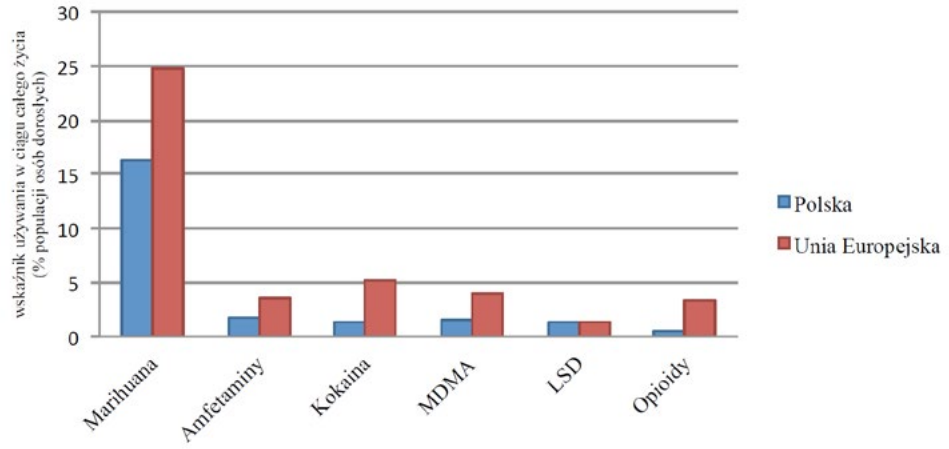
AIDS	zespół nabytego upośledzenia odporności
CBD	kannabidiol
CBN	kannabinol
COX	cyklooksygenaza
EGFR	receptor czynnika wzrostu naskórka
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
IFN-γ	interferon gamma
IL	interleukina
KSHV	ludzki herpeswirus typu 8
MDMA	3,4-metylenodioksymetamfetamina
NDMA-dI	demetylaza N nitrozodietyloaminy
NHL	chłoniak nieziarniczy
ROS	reaktywne formy tlenowe
THC	tetrahydrokannabinol
THCV	tetrahydrokannabiwarin
TNF-α	czynnik martwicy nowotworów

Substancje psychoaktywne są to związki chemiczne, które po wprowadzeniu do organizmu człowieka oddziałują na centralny układ nerwowy, czasowo wpływając na funkcje mózgu, takie jak świadomość, postrzeganie, nastrój, napęd, zachowanie, zdolności poznawcze, percepcja bólu. Człowiek od pradawnych czasów używa substancji modyfikujących stan umysłu w celach rekreacyjnych – istnieją archeologiczne dowody na to, że już 10 tysięcy lat temu ludzie w świadomy sposób używali roślin zmieniających percepcję (celowe zażywanie tych substancji obserwuje się nawet u niektórych zwierząt, które wybierają sfermentowane owoce zawierające alkohol). Spora część tych substancji z uwagi na korzystne terapeutycznie efekty znalazła zastosowanie w medycynie, niektóre z nich, jak na przykład kokaina, zostały stopniowo wyparte z lecznictwa, gdy na jaw wyszły negatywne skutki ich używania [1, 2].

Istnieje wiele umownych podziałów substancji psychoaktywnych ze względu na: pochodzenie, formę przyjmowania, szkodliwość i potencjał uzależniający czy mechanizm działania. Na potrzeby tej publikacji odnosimy się do podziału stosowanego w farmakologii, dzielącego te substancje pod względem wpływu na ośrodkowy układ nerwowy. Wyróżniamy więc stymulanty (takie jak kokaina, amfetamina, nikotyna), depresanty (alkohol, benzodiazepiny), opiaty (jak np.: heroina), psychodeliki (np. meskalina, LSD, terpenoidy szałwii wieszczej), kannabinoidy (substancje występujące naturalnie w konopiach indyjskich oraz syntetyczne kannabinoidy) [2, 3].

Część substancji psychoaktywnych, z uwagi na swoje działanie euforyczne, stymulujące czy też uśmierzające ból, wykazuje potencjał uzależniający. Nie wszystkie z nich są w Polsce nielegalne. Należy wspomnieć również o szeroko używanej kofeinie, alkoholu etylowym czy nikotynie. Kwestia legalności oraz moralnego przyzwolenia jest tematem wielu sporów oraz rożni się w wielu krajach, kulturach czy religiach [1].

Termin „narkotyki" jest potocznie stosowany w odniesieniu do substancji wywołujących uzależnienie, których posiadanie, produkcja, przetwarzanie i dystrybucja są nielegalne bez posiadania odpowiedniego zezwolenia. W polskim ustawodawstwie funkcjonują terminy „substancje odurzające", „substancje psychotropowe" oraz „środki zastępcze", czyli produkty o działaniu podobnym do substancji psychoaktywnej lub psychotropowej, mogące być użyte w jej zastępstwie. Wykazy tych substancji ujęte są w załącznikach do ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii [4].



Rycina 1. Używanie substancji psychotropowych w Polsce na tle Unii Europejskiej [5].

Co czwarty Europejczyk w wieku od 15. do 64. roku życia (osoba dorosła) spróbował w życiu narkotyków – tak wynika z Europejskiego Raportu Narkotykowego na rok 2016, sporządzanego corocznie przez Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii. Jednak na tle całej Unii Europejskiej sytuacja Polski wydaje się całkiem dobra: 1,3% dorosłych Polaków używało kokainy przynajmniej raz w życiu (5,1% Europejczyków), 1,7% amfetaminy (3,6% Europejczyków), 1,6% 3,4-metylenodioksymetamfetaminy (MDMA) (3,9% Europejczyków), 16,2% konopi indyjskich (24,8% Europejczyków), 0,04-0,07% używało wysoce ryzykownie opiatów (0,29-0,39% Europejczyków). W roku 2014 w Polsce zarejestrowano 225 zgonów związanych z używaniem narkotyków (8,5 osoby na milion), w całej UE – 6400 (19,2 na milion). Dane dotyczące podejmowania leczenia są obiecujące. W roku 2014 blisko 45% osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych w Europie podjęło leczenie specjalistyczne z własnej inicjatywy. Ogólne tendencje dotyczące podejmowania leczenia w ostatnich latach zasadniczo pozostały niezmienne. Według danych szacunkowych w całej Unii Europejskiej w 2014 roku leczeniu poddano ponad 1,2 miliona ludzi. Wśród użytkowników konopi rozpoczynających leczenie ponad 57% potwierdziło zażywanie narkotyku codziennie, a 22% od 2 do 6 dni w tygodniu. Znacznie niższą częstość użytkowania w ciągu miesiąca stwierdzono u pacjentów zażywających kokainę – 20% osób podejmujących leczenie przyjmuje kokainę codziennie, a aż 34% od 2 do 6 dni w tygodniu. Podobną częstotliwość zażywania amfetaminy stwierdzono wśród jej użytkowników rozpoczynających leczenie. Najgorsza statystyka dotyczy osób uzależnionych od heroiny – blisko 59% jej użytkowników zażywa ją codziennie [5]. Coraz częściej, oprócz leczenia odwykowego i psychospołecznego, prowadzone są działania w zakresie profilaktyki narkotykowej. Lepszy dostęp do mediów, m.in. internetu, znacznie zwiększa zasięg społeczny programów profilaktycznych [1, 2].

O negatywnych skutkach przyjmowania narkotyków mówi się szeroko w kontekście ich potencjału uzależniającego, wpływu na funkcjonowanie społeczne, następstw zdrowotnych. Z przyjmowaniem narkotyków mogą wiązać się stany ostre: przedawkowanie, ostre psychozy, napady drgawkowe, incydenty naczyniowe, próby samobójcze oraz stany przewlekłe: stopniowe uszkodzenie różnych narządów wewnętrznych, zaburzenia funkcji poznawczych, trwałe zmiany osobowości, wywoływanie lub zaostrzanie chorób psychicznych jak schizofrenia, zespoły depresyjne. Istotne są też okoliczności hodowli i wytwarzania, przemytu i dystrybucji, które wiążą się z działalnością przestępczą z racji nielegalności narkotyków. Niewiele mówi się jednak o wpływie substancji psychoaktywnych na powstawanie nowotworów. Coraz liczniejsze doniesienia naukowe wskazują na korelacje między przyjmowaniem środków psychoaktywnych a pojawieniem się choroby rozrostowej [1, 2]. Dlatego też w dalszej części rozdziału omówione zostały najczęściej używane w Polsce i Europie substancje psychoaktywne o istotnym udowodnionym lub spekulowanym wpływie na karcynogenezę.

KONOPIE INDYJSKIE

Marihuana, czyli suszone żeńskie kwiatostany (czasem z domieszką liści) konopi indyjskich (*Cannabis indica Lam.*) oraz konopi siewnych (*Cannabis sativa L.*) to najczęściej używana substancja psychoaktywna w Polsce, w Europie i na świecie. Przez opinię publiczną uznawana jest za tzw. „narkotyk miękki", o najmniej szkodliwym wpływie na zdrowie człowieka i funkcjonowanie w społeczeństwie. Za wpływ na ośrodkowy układ nerwowy odpowiadają zawarte w niej kannabinoidy – tetrahydrokannabinol (THC), kannabinol (CBN), tetrahydrokannabiwarin (THCV). Oddziałują one na występujące w wielu obszarach mózgu receptory kannabinoidowe (CB_1, CB_2). Efekty zażycia są bardzo subiektywne i zależne od wielu czynników, to jest stężenia substancji psychoaktywnych w narkotyku oraz ich proporcji (różnice pomiędzy konopiami siewnymi a indyjskimi), wyjściowego stanu psychicznego, predyspozycji genetycznych. Użytkownicy marihuany najczęściej odczuwają: rozluźnienie, euforię, zaburzenia percepcji czasu, pobudzenie wyobraźni, upośledzenie pamięci krótkotrwałej, depersonalizację. Drogą przyjmowania najczęściej jest palenie suszu roślinnego w skręcie („joint", „blant", „spliff" – w zależności od materiału, w jaki zawinięty jest narkotyk oraz dodatku tytoniu). Oprócz tego wykorzystywane są szklane naczynia jak lufki, fajki wodne. Marginalną formą przyjmowania marihuany jest jej spożywanie, najczęściej w postaci ciastek lub budyniów [1, 2, 6, 7].

SKŁAD DYMU

O rakotwórczym wpływie marihuany decyduje przede wszystkim forma jej przyjmowania, czyli palenie. Niestety, jest to najbardziej preferowany sposób wśród użytkowników. Dym pochodzący z palenia marihuany, mimo że ma podobny skład do dymu tytoniowego, powoduje odkładanie się 4-krotnie większych ilości substancji smolistych w płucach oraz od 4 do 5 razy większy wzrost poziomu karboksyhemoglobiny (HbCO)

w krwiobiegu. Jest to prawdopodobnie spowodowane tym, że w przeciwieństwie do papierosów skręty z marihuany zazwyczaj nie posiadają filtra, a palacze marihuany trzymają dym w płucach znacznie dłużej (w celu zwiększenia ilości substancji psychoaktywnych przedostających się do krwiobiegu). Drobne cząsteczki zawieszone w dymie mają więcej czasu, by osadzić się na powierzchni dróg oddechowych, z którymi mają styczność, a toksyczne gazy ulegają absorpcji w znacznie większym stopniu. Badania nad odkładaniem się substancji smolistych w płucach wykazały, że związki te w większym stopniu odkładają się podczas palenia marihuany o mniejszej zawartości THC. W fazie gazowej dymu znajdują się między innymi: dwutlenek węgla, tlenek węgla, amoniak, cyjanowodór, izopren, aldehyd octowy, aceton, akroleina, acetonitryl, benzen, toluen, nitrozaminy, reaktywne formy tlenu. Faza zawieszona zawiera między innymi: fenol, krezol, naftalen, benzo(*a*)antracen, benzo(*a*)piren. Większość z tych substancji ma udowodniony wpływ rakotwórczy [8, 9].

WPŁYW NA DROGI ODDECHOWE

Podczas palenia marihuany dym ma kontakt z błoną śluzową ust, gardła, krtani, tchawicy oraz oskrzeli i oskrzelików, trafiając ostatecznie do pęcherzyków płucnych, w których następuje wymiana gazowa. Z punktu widzenia fizjologii układu oddechowego THC powoduje jedynie nieznaczne zmiany w postaci rozszerzenia oskrzeli niemające istotnego znaczenia klinicznego. Prowadzono wiele badań nad zastosowaniem THC w łagodzeniu objawów astmy, jednakże wciąż nie znalazł on zastosowania w medycynie z uwagi na inne niepożądane efekty, takie jak przyspieszenie akcji serca, efekt psychotropowy. Regularne palenie marihuany wiąże się z przewlekłym zapaleniem oskrzeli objawiającym się kaszlem oraz nadprodukcją wydzieliny oskrzelowej. Objawy te są znacznie rzadziej zgłaszane wśród palaczy tytoniu (porównanie palaczy 3-4 skrętów do palaczy 22 papierosów na dobę). W badaniach spirometrii palacze marihuany mają bardziej obniżony wskaźnik Tiffeneau-Pinelli (stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej płuc – FEV_1/FVC) w porównaniu do nikotynistow. Stwierdzono, że przewlekłość palenia prowadzi do stopniowego pogarszania funkcji układu oddechowego, co w rezultacie może skutkować rozwinięciem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Istotny jest też wpływ immunosupresyjny, upośledzający naturalne mechanizmy obronne przed patogenami chorobotwórczymi [10, 11].

EPIDEMIOLOGIA

Badania epidemiologiczne dostarczają niejednoznacznych danych dotyczących wpływu palenia marihuany na rozwój nowotworów. Z opublikowanych doniesień wynika, że palenie marihuany wiąże się z częstszym zachorowaniem na raka prostaty, raka szyjki macicy, glejaka, nowotwory głowy i szyi, raka płuc, raka jądra. Ponadto stwierdzono zwiększone ryzyko występowania białaczek, gwiaździaków i mięsaków prążkowanokomórkowych u dzieci matek palących marihuanę w trakcie ciąży. Przeprowadzono szereg badań, które nie wykazały zależności między paleniem marihuany a zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwór, a wręcz wykazały zmniejszone

ryzyko. Wciąż zbyt mało jest doniesień epidemiologicznych, aby rozstrzygnąć kwestie związku palenia marihuany z zachorowaniem na różne nowotwory. Wynikać to może z niedostatku szeroko zakrojonych, długoterminowych badań oraz z błędów metodologicznych. Powodem tego może być niezgłaszanie przypadku jej używania przez badanych z uwagi na nielegalność marihuany, niewielki zakres badań, ich niedoskonałość wynikającą z błędów pomiaru oraz niedostatek długoletnich palaczy objętych badaniami [12].

Nowotwory głowy i szyi

Badanie kliniczno-kontrolne na grupie 173 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry oraz grupie kontrolnej 176 zdrowych osób wykazało, że wśród osób, które używały marihuany, ryzyko zachorowania było 2,6 razy wyższe niż u ludzi, którzy nie mieli kontaktu z tym narkotykiem. Zaobserwowano zależność między częstością używania marihuany oraz latami palenia narkotyku a szansą zachorowania. Największy odsetek palaczy marihuany stwierdzono wśród badanych, u których nowotwór umiejscowił się w krtani oraz na języku [13]. Inne badanie kliniczno-kontrolne, którym objęto odpowiednio: 407 przypadków i 615 osób zdrowych, [14] 303 przypadki i 298 osób zdrowych, [15] 75 przypadków i 319 osób zdrowych [16], 493 przypadki i 1040 osób zdrowych [17], a także wiele innych badań – nie wykazały takiego związku. Badanie przeprowadzone na 434 osób z rozpoznanym rakiem kolczystokomórkowym głowy i szyi oraz w grupie kontrolnej 547 osób wykazało zmniejszone ryzyko wśród palaczy marihuany. Wskazano jednak na możliwe błędy pomiaru [18].

Rak płuca

W badaniu kliniczno-kontrolnym, które objęło 110 pacjentów z diagnozą raka płuca i grupie kontrolnej 100 zdrowych osób, wykazano 8,2-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka płuca wśród osób palących marihuanę. Nie poddano ocenie ilości wypalanej marihuany ani czasu jej palenia ani nie zróżnicowano badanych pod względem palenia tytoniu, który jest często dodawany do marihuany w regionie, gdzie przeprowadzono to badanie [19, 20, 21, 22, 23]. W innym badaniu, którym objęto 430 przypadków oraz grupę kontrolną 755 zdrowych osób, stwierdzono zwiększone ryzyko rozwoju raka płuca u palaczy. Tak jak w opisanym powyżej badaniu, większość osób objętych badaniem paliła również tytoń [24]. Kolejne badanie kliniczno-kontrolne obejmowało 79 chorych oraz grupę kontrolną 324 zdrowych osób. W badaniu oceniano ilość oraz czas palenia marihuany w latach, wykazując wzrost ryzyka zachorowania wraz z wypalaną ilością oraz długością palenia [25]. Badanie kohortowe, którym objęto 48 321 młodych osów, wykazało wzrost ryzyka zachorowania na raka płuc u osób, które paliły marihuanę więcej niż 50 razy w życiu [26]. W podsumowaniu 6 badań kliniczno-kontrolnych (2159 przypadków i 2985 osób zdrowych) nie wykazano istotnego związku pomiędzy zachorowaniem a paleniem marihuany [27].

Rak jądra

Przeprowadzono badanie kliniczno-kontrolne, którym objęto 163 osoby z rozpoznaniem raka jądra oraz grupę kontrolną 292 mężczyzn odpowiadających im wiekiem, rasą oraz miejscem zamieszkania. Stwierdzono w nim 2-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na raka jądra u mężczyzn, którzy palili marihuanę niż u osób niepalących [28]. Inne badanie, które objęło 369 chorych i grupę kontrolną 979 zdrowych osób, również wskazało na na wzrost ryzyka zachorowania na ten nowotwór [29]. Kolejne badanie kliniczno-kontrolne, obejmujące 187 chorych i 148 zdrowych również wykazało wzrost ryzyka zachorowania [30]. W badaniu, które objęło 52 osoby z rozpoznaniem raka przejściowonabłonkowego pęcherza moczowego i grupę kontrolną 168 zdrowych osób, opisano znaczący wzrost ryzyka zachorowania u palaczy marihuany [31]. W badaniu kohortowym, które objęło 64 855 badanych, nie znaleziono istotnego związku palenia marihuany z zachorowalnością na nowotwory, w tym na nowotwory charakterystyczne dla palaczy tytoniu. W grupie osób nigdy niepalących tytoniu, ale palących marihuanę opisano wzrost ryzyka zachorowania na raka prostaty i raka szyjki macicy [32]. W innym dużym badaniu kohortowym, którym objęto 105 005 badanych, powiązano palenie marihuany ze zwiększoną zachorowalnością na złośliwe typy glejaka [33].

Ekspozycja prenatalna

W badaniu, którym objęto 204 przypadki dzieci z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową i 204 osoby w grupie kontrolnej, stwierdzono zachorowalność na ten typ nowotworu u dzieci rodziców palących marihuanę [34]. Inne badanie dotyczyło białaczki limfoblastycznej. Objęto nim 1805 chorych dzieci i grupę kontrolną 2723 zdrowych. Powiązano jedynie fakt używania marihuany przez ojca ze wzrostem zachorowania na nowotwór u dziecka [35]. W badaniu nad związkiem wystąpienia gwiaździaka u dzieci rodziców palących marihuanę stwierdzono wzrost ryzyka zachorowania wśród dzieci, których matki zażywały marihuanę podczas ciąży. Badaniem objęto 163 chorych i taką samą liczbę dzieci zdrowych w grupie kontrolnej [36]. Wzrost ryzyka wystąpienia mięsaka prążkowanokomórkowego u dzieci powiązano również z paleniem marihuany przez ojca w badaniu, którym objęto 322 chorych i 322 zdrowych dzieci [37]. Niewielki wzrost ryzyka zachorowania w przypadku palenia marihuany przez ojca odnotowano również w badaniu, którym objęto dzieci z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową – 638 przypadków i 610 zdrowych, nie wykazano jednak związku używania marihuany z okresem ciąży i połogu [38]. W badaniu nad 538 pacjentami i grupą kontrolną 504 zdrowych dzieci stwierdzono zależność pomiędzy paleniem marihuany przez matkę w pierwszym trymestrze ciąży a wzrostem zachorowania na nerwiaka zarodkowego u dziecka [39].

ZMIANY IMMUNOHISTOPATOLOGICZNE

W badaniu endoskopowym dróg oddechowych u palaczy marihuany stwierdzić można szereg zmian charakterystycznych dla przewlekłego stanu zapalnego: obrzęk oraz rumień śluzówki, hipersekrecję śluzu, zwiększoną ilość i wielkość komórek kubkowych, rozszerzenie naczyń krwionośnych. W ocenie histopatologicznej znacznie częściej stwierdza się takie nieprawidłowości, jak metaplazja komórek nabłonkowych, ubytki

nabłonka, przerost tkanki podstawnej, ścieńczenie błony podstawnej. Zmiany te są również bardziej zaawansowane niż u osób niepalących. W chromosomach poszczególnych komórek widoczne są pęknięcia, delecje, translokacje, aneuploidie. W jądrach pneumocytów u palaczy marihuany stwierdzono pęknięcia pojedynczych nici DNA. Zmiany te mogą być początkiem transformacji nowotworowej. Przewlekłe palenie marihuany może doprowadzić do tych poważnych zmian w obrazie histopatologicznym dróg oddechowych nawet w stosunkowo krótkim czasie, jednocześnie nie dając żadnych objawów chorobowych [10, 11]. W badaniach immunohistopatologicznych wycinków z oskrzeli palaczy marihuany stwierdzono zwiększony poziom białka Ki-67. Jest to marker proliferacji komórki, w największej koncentracji znajduje się on w jądrze komórkowym, ale podczas podziału komórkowego obecny jest również na powierzchni chromosomów. Jego poziom informuje o tempie podziałów komórkowych i często koreluje z przebiegiem choroby nowotworowej. Obserwowano też nadekspresję receptora dla czynnika wzrostu naskórka (*epidermal growth factor receptor* – EGFR), którego aktywacja pobudza komórkę do proliferacji. Badania wykazały wzrost poziomu białka p53, będącego jednym z elementów mechanizmu naprawy uszkodzonego DNA oraz indukcji apoptozy uszkodzonej komórki. Z drugiej jednak strony wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne obecne w dymie marihuany łączą się z genem kodującym białko p53 – co skutkuje upośledzeniem funkcji tego białka [40]. Jednym z najważniejszych mechanizmów obronnych przed patogenami oraz komórkami nowotworowymi w układzie oddechowym są makrofagi. Eliminują one komórki bezpośrednio na drodze fagocytozy oraz modulują odpowiedź immunologiczną organizmu. Stwierdzono, że makrofagi płucne u palaczy marihuany oraz tytoniu cechują się istotnymi zaburzeniami struktury wewnętrznej oraz upośledzeniem ich funkcji odpornościowych. Sugeruje się, że THC może zaburzać produkcję kluczowych cytokin prozapalnych: interferonu gamma (IFN-γ), czynnika martwicy nowotworów (TNF-α), interleukiny-6 (IL-6) oraz czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów. Opisano również immunosupresyjny wpływ na inne komórki odpornościowe zaangażowane w walkę z nowotworem: limfocyty T oraz komórki NK (*natural killer cells*). THC, za pośrednictwem receptora kannabinoidowego w limfocycie T, hamuje syntezę cytokin immunostymulujących (IL-2, interferon-γ) oraz indukuje syntezę cytokin immunosupresyjnych (IL-4, IL-10). Mechanizmy te znalazły potwierdzenie w badaniach *in vitro* komórek układu odpornościowego pozyskanych od palaczy marihuany oraz w badaniach na zwierzętach [11]. Kolejnym mechanizmem mogącym niekorzystnie wpływać na procesy nowotworotwórcze jest modulowanie przez THC szlaków metabolicznych ksenobiotyków (zawartych w dymie marihuany i dymie tytoniowym). W badaniach na myszach stwierdzono, że tetrahydrokanabinol powoduje wzrost ekspresji między innymi cytochromu P450, hydroksylazy arylowej, demetylazy N nitrozodietyloaminy (NDMA-dI), reduktazy NADPH-CYP450. Wpływ ten może spotęgować efekty uszkadzające DNA takich substancji jak N-nitrozaminy i wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych takich jak benzo(*a*)piren. Indukcja NDMA-dI skutkuje zwiększoną produkcją czynników alkilujących, które mają tendencję do łączenia się z DNA, uszkadzając jego nić. Ekspresja wyżej wymienionych enzymów wzrasta

już po jednorazowym kontakcie z produktami konopi, stwierdzono jednak, że efekt jest zależny od czasu trwania ekspozycji i rośnie znacząco podczas długotrwałego kontaktu z THC [41]. W literaturze szeroko opisuje się wpływ reaktywnych form tlenowych (ROS) jako czynnika karcynogennego. W komórce istnieje równowaga pomiędzy powstawaniem ROS a naturalną zdolnością do ich detoksykacji przez system antyoksydacyjny. Gdy równowaga ta jest zachwiana, mówimy o stresie oksydacyjnym. Utlenianie nici DNA związane z reaktywnymi formami tlenu jest jednym z głównych patomechanizmów powstawania mutacji mogących skutkować transformacją nowotworową. ROS uszkadza pojedyncze zasady azotowe, powoduje pęknięcia nici oraz addycje w łańcuchu DNA. Stwierdzono także, że reaktywne formy tlenu przyspieszają proliferację komórek rakowych. Badanie *in vitro* ludzkich komórek śródbłonka wykazało, że ekspozycja na dym marihuanowy wiąże się ze znacznym wzrostem ilości reaktywnych form tlenowych, a co za tym idzie – ze wzrostem procesów utleniania wewnątrz komórki. Efekt ten był 3-krotnie większy niż ten wynikający z ekspozycji na taką samą ilość dymu tytoniowego. Co więcej, stwierdzono obniżony poziom glutationu – tripeptydu naturalnie występującego w komórce, pełniącego funkcję przeciwutleniacza. Fakt ten można wiązać nie tylko ze zużyciem substratu na skutek nadmiernej produkcji ROS, lecz także z obecnością w dymie marihuany aldehydów takich jak formaldehyd, które łączą się kowalenecyjnie z glutationem, unieczynniając go. W badaniu dym z marihuany pozbawionej THC drogą ekstrakcji alkoholem nie powodował wzrostu poziomu utlenionego substratu, a co za tym idzie – reaktywnych form tlenu w komórce [42]. Potwierdzeniem tego mogą być wyniki badań na myszach. Badania te polegały na tym, że pokrywano małe fragmenty skóry smołą powstałą z palenia konopii siewnej, a następnie pod mikroskopem obserwowano zmiany mogące predysponować do nowotworzenia: metaplazję gruczołów łojowych, hiperkeratozę, akantozę, hiperchromozję jąder komórkowych, małe zróżnicowanie komórek [43].

Niekorzystne efekty ekspozycji na dym marihuany oraz dym tytoniowy sumują się, co w świetle tego, że w Polsce większość skrętów z marihuaną zawiera również tytoń oraz tego, że jest to najczęściej używana nielegalna substancja psychoaktywna, stawia ten narkotyk w czołówce czynników ryzyka wśród nielegalnych używek [4, 44].

ZASTOSOWANIE KANNABINOIDÓW W MEDYCYNIE

W ostatnim czasie przydatność kannabinoli w medycynie jest przedmiotem intensywnych badań oraz dyskusji politycznych i społecznych. Zespoły objawów, które kannabinole mogą łagodzić, to: spastyczność mięśni w przebiegu stwardnienia rozsianego, ból przewlekły, brak apetytu w przebiegu zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS), wymioty i mdłości podczas leczenia przeciwnowotworowego chemioterapeutykami. Opisywano również przeciwlękowe i przeciwpsychotyczne działanie kannabidiolu, mogące znaleźć zastosowanie w terapii schizofrenii, a także działanie przeciwdrgawkowe w padaczkach. Najnowsze badania wskazują na antynowotworowe właściwości kannabinoli. Opisano ich hamujący wpływ na proliferacje komórek nowotworowych,wpływ na hamowanie rozsiewu nowotworów na odległe organy, hamowanie angiogenezy. Wciąż

jednak układ endokanabinoidowy człowieka nie jest w pełni poznany, a zastosowanie kannabinoidów w leczeniu nowotworów nie znalazło klinicznego potwierdzenia [45, 46]. W Polsce zarejestrowany jest aerozol do stosowania w jamie ustnej zawierający kannabidiol (CBD) i THC: Sativex, ze wskazaniem do stosowania w łagodzeniu umiarkowanych lub ciężkich objawów spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w przypadku braku odpowiedzi na inne leki [47].

PSYCHOSTYMULANTY

Wśród najczęściej używanych w Polsce nielegalnych substancji psychostymulujących są amfetamina i jej pochodne, a także związki o podobnej budowie strukturalnej oraz kokaina. Innymi substancjami wykazującymi działanie psychostymulujące, ale o znacznie mniejszej sile działania, mniejszym potencjale uzależniającym i działaniach niepożądanych są powszechnie używane na całym świecie kofeina i nikotyna. Dawniej niektóre silnie działające stymulanty stosowano w lecznictwie, np. amfetamina była zażywana przez żołnierzy podczas II Wojny Światowej w stanach skrajnego wyczerpania, a także była stosowana w terapii otyłości. Obecnie wciąż stosuje się np. metylofenidat w leczeniu ADHD lub narkolepsji [1, 2, 48].

Psychostymulanty różnią się mechanizmem działania, farmakokinetyką, sposobem podania, łączy je jednak efekt działania – wykazują one przede wszystkim wpływ pobudzający na ośrodkowy układ nerwowy oraz na układ współczulny. Skutkuje to zwiększeniem czujności, pobudzeniem, podnieceniem, gadatliwością, zmianami libido oraz tymczasową poprawą funkcji poznawczych takich jak pamięć i uwaga. Niektóre stymulanty wykazują również działanie euforyczne, empatogenne, halucynogenne [1, 2, 49].

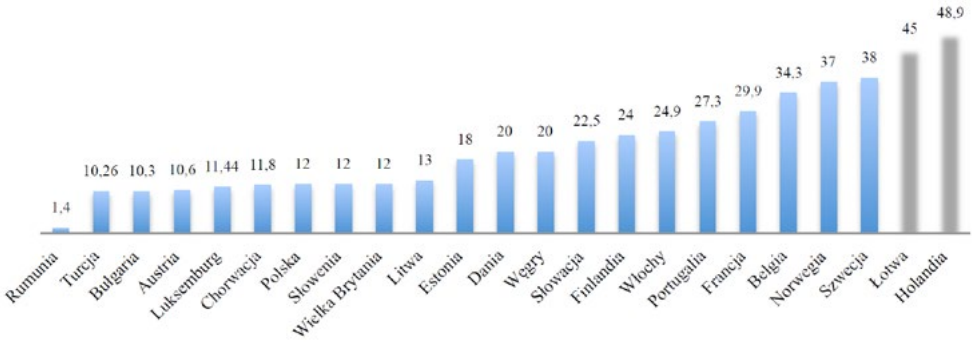
AMFETAMINA

Amfetamina jest bardzo silnym obwodowym sympatykomimetykiem i stymulantem ośrodkowego układu nerwowego. Cząsteczka amfetaminy pozbawiona jest grupy hydroksylowej, dzięki czemu z łatwością przenika barierę krew-mózg. Wykazuje wieloreceptorowy mechanizm działania: blokuje wychwyt zwrotny monoamin, przede wszystkim dopaminy i noradrenaliny oraz w mniejszym stopniu serotoniny, jednocześnie blokując deaminację przez monoaminoksydazę. Zwiększenie przekaźnictwa dopaminergicznego i noradrenergicznego w obszarze górno-bocznym kory przedczołowej oraz na poziomie jąder podstawy skutkuje wystąpieniem efektu pobudzającego. Efektem użycia jest zwiększona aktywność psychomotoryczna, zmniejszona potrzeba snu i męczliwość, brak łaknienia, zmniejszona wrażliwość na ból, gadatliwość, euforia. Działanie obwodowe objawia się między innymi przyspieszeniem akcji serca, wzrostem ciśnienia tętniczego, arytmią, przyspieszeniem metabolizmu. Skutki przedawkowania są bardzo groźne: występują powikłania układu sercowo-naczyniowego jak udary niedokrwienne i krwotoczne, zawały mięśnia sercowego, uszkodzenia nerek, wątroby, napady drgawkowe, odwodnienie, rabdomioliza. Zarówno przedawkowanie, jak i przewlekłe używanie często wywołuje stany psychotyczne z silnym lękiem, niepokojem psychoru-

chowym, paranoją i omamami. Amfetamina jest substancją neurotoksyczną, a co za tym idzie – przewlekłe jej używanie, szczególnie w dużych rekreacyjnych dawkach, może wiązać się z trwałym uszkodzeniem szlaków dopaminergicznych i obniżeniem funkcji poznawczych [1, 2, 50, 51].

W Polsce w grupie osób dorosłych (15-64 lata) w ciągu całego życia używanie amfetaminy zadeklarowało 1,7% osób. W Unii Europejskiej wskaźnik ten wynosi 3,6%. Dane szacunkowe mówią nawet o 4% uczniów w wieku od 15 do 16 lat, którzy próbowali amfetaminy lub metamfetaminy. Wśród pacjentów rozpoczynających leczenie odwykowe 28,1% jest uzależnionych od amfetaminy lub metamfetaminy [5].

Amfetamina może być przyjmowana donosowo, drogą pokarmową, wziewnie, podjęzykowo lub dożylnie. Narkotyk ten podczas wciągania nosem ma kontakt z silnie ukrwioną błoną śluzową dróg oddechowych, gdzie szybko się wchłania i wywołuje efekt psychoaktywny. Powoduje to uszkodzenie błony śluzowej oraz krwawienie [2].



Rycina 2. Czystość amfetaminy w ujęciu procentowym (2014 rok) [5].

METAMFETAMINA

Metafetamina, czyli N-metylowa pochodna amfetaminy, jest silną i niebezpieczną substancją psychostymulującą. Dane z 2010 roku, opublikowane przez United Nations Office on Drugs szacują liczbę użytkowników metamfetaminy na świecie na 14-53 miliony osób. Narkotyk zdobył dużą popularność dzięki stosunkowo prostym metodom syntezy, która nie wymaga profesjonalnego sprzętu i trudno dostępnych substratów. W nielaboratoryjnych warunkach metamfetaminę można uzyskać z szeroko dostępnych substratów, takich jak efedryna, pseudoefedryna, fenyloalanina, jod. Często wykorzystuje się także benzen, który jest silnym karcynogenem. Nielegalna metamfetamina produkowana jest wieloma metodami. Końcowy produkt sprzedawany na czarnym rynku praktycznie nigdy nie jest czystym narkotykiem, ale dość złożoną mieszaniną różnych związków, gdyż zawiera pośrednie i uboczne produkty syntezy, których rodzaj i ilość zależą od zastosowanej metody otrzymywania i skuteczności metod oczyszczania końcowego produktu. Liczba tych zmiennych parametrów i warunków jest zazwyczaj tak

duża, że na podstawie składu organicznych zanieczyszczeń możliwe jest ustalenie nie tylko kraju, lecz także laboratorium, gdzie dokonano syntezy [52, 53].

Narkotyk ten wpływa pobudzająco na ośrodkowy układ nerwowy słabiej niż amfetamina, ale za to wywołuje, podobnie jak kokaina, efekty euforyzujące, które utrzymują się dłużej. Metamfetamina jest silnie uzależniająca. Opisano zależność między długotrwałym przyjmowaniem metamfetaminy a trudnościami w odstawieniu tego narkotyku. Naukowcy przeprowadzili wiele badań, dzięki którym ustalili jej destruktywny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy. Zaburza ona funkcjonowanie przede wszystkim obszarów odpowiedzialnych za podejmowanie decyzji i motywację, przetwarzanie informacji, funkcje wykonawcze, pamięć i uwagę. Uszkadza ona trwale dopaminergiczne szlaki neuronalne, przede wszystkim w prążkowiu i w korze przedczołowej, zaburza procesy metaboliczne i powoduje rozrost gleju gwiaździstego (obraz histopatologiczny jak w chorobach neurodegeneracyjnych) [54, 55].

Do najpopularniejszych dróg podania metamfetaminy należy droga dożylna oraz palenie, a także wdychanie przez nos i przyjmowanie doustne. Zależnie od drogi przyjęcia jej działanie wykazuje pewne różnice. Palenie krystalicznej metamfetaminy odbywa się przez szklane fajki – pary narkotyku bardzo szybko dostają się do krwiobiegu, powodując tzw. „rush". Ten sposób przyjmowania wiązany jest ze znacznie silniejszym uzależnieniem i kompulsyjnym sięganiem po fajkę [56].

Na czarnym rynku dostępne są również inne środki odurzające o podobnej budowie strukturalnej do amfetaminy, np. 3,4-metylenodioksymetamfetamina (MDMA) – potocznie „ecstasy" i 3,4-metylenodioksyamfetamina (MDA). Wciąż syntetyzowane i odkrywane są nowe analogi amfetamin, które często wchodzą w skład tzw. „designer drugs" lub „dopalaczy", takich jak 4-metylometkatynon (mefedron). Na skutek drobnych modyfikacji struktury cząsteczki producenci narkotyków mogą omijać regulacje prawne, a wyprodukowane substancje sprzedawać legalnie jako np. sole do kąpieli. Siła i profil działania na ośrodkowy układ nerwowy tych substancji są zmienne i zależą od struktury cząsteczkowej. Jest to jednak wypadkowa działania pobudzającego, euforyzującego, halucynogennego. W związku ze znaczną ilością tych substancji oraz faktem, że wciąż idnentyfikuje się nowe medycyna nie jest w stanie dokładnie zbadać ich wpływu na organizm człowieka. Można jedynie szacować, że z racji podobnego działania receptorowego na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy oraz metabolizm komórkowy skutki uboczne i powikłania ich nadużywania są podobne [57].

W odróżnieniu od używanych w badaniach naukowych substancji psychoaktywnych, które pochodzą z laboratoriów i cechują się wysoką czystością, skład narkotyków pozostających w obrocie na czarnym rynku jest niemożliwy do przewidzenia. Wynika to między innymi z nieadekwatnych procedur oczyszczania, niewłaściwych warunków syntezy, niedostatecznego poziomu higieny w nielegalnych laboratoriach, a także ze świadomego dodawania wypełniaczy oraz innych substancji psychoaktywnych do narkotyku. Wśród substancji oznaczanych w „ulicznych" próbkach amfetaminy i metamfetaminy wymienia się potencjalne karcynogeny, takie jak: formamid, 2-metyloazyrydyna, metylofenyloazyrydyna, safrol [53, 58]

EPIDEMIOLOGIA

Istnieją liczne doniesienia epidemiologiczne łączące używanie amfetaminy z większą zachorowalnością na nowotwory. Badaniem kliniczno-kontrolnym objęto 94 pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego (NHL), 159 z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego i 257 pacjentów z białaczką oraz dopasowano grupę kontrolną 695 osób. W grupie użytkowników amfetaminy odnotowano 2,2 raza częstsze występowanie chłoniaków nieziarniczych. Zachorowalność wzrastała wraz z długością przyjmowania substancji [59]. W innym badaniu, które objęło 378 pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego bez współistniejącej infekcji ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wykazało znaczący wzrost zachorowalności wśród osób używających amfetaminy, kokainy oraz LSD, zależny od częstości używania tych narkotyków [60]. Opublikowano wiele doniesień o wpływie używania amfetaminy na rozwój raka nerki. Z badania kliniczno-kontrolnego nad grupą 550 osób z rakiem nerki i odpowiadającą im grupą kontrolną wynika, że czynnikiem ryzyka, obok palenia papierosów, nadciśnienia tętniczego, występowania raka w rodzinie, otyłości, jest też regularne używanie amfetaminy i leków przeciwbólowych [61]. Wzrost ryzyka zachorowania na raka nerki opisano również w badaniu kliniczno-kontrolnym nad 1204 pacjentami. Wśród grupy badanych używających regularnie amfetaminy ryzyko rozwoju raka nerki było dwukrotnie wyższe [62]. Powiązano wpływ używania amfetaminy przez rodziców na rozwój ostrych białaczek limfoblastycznych u dzieci. Ustalono, że używanie amfetaminy przed ciążą lub w jej trakcie wiązało się z 2,8-krotnie częstszym występowaniem białaczek u potomstwa. Badanie objęło 1842 dzieci z rozpoznaniem białaczki oraz grupę kontrolną 1986 zdrowych dzieci [63].

Przeprowadzono również długoterminowe badanie na szczurach, oceniając potencjalną toksyczność i rakotwórczość amfetaminy w dawkach odpowiadających dawkom terapeutycznym u ludzi. Wskazano na rzadsze występowanie guzów chromochłonnych nadnerczy, gruczolakowłókniaków sutka, polipów szyjki i trzonu macicy, gruczolaków przysadki, raków wątrobowokomórkowych i raków płuc. Podobny efekt zaobserwowano już wcześniej u zwierząt podczas ograniczania im dostępu do pokarmu, uzyskując spadek masy ciała. Powiązano efekt anorektyczny amfetaminy i spadek masy ciała szczurów z rzadszym występowaniem nowotworów u badanych zwierząt, nie zaś z bezpośrednim wpływem amfetaminy. Należy pamiętać, że dawki rekreacyjne znacznie przekraczają te stosowane w lecznictwie. Inne badania wykazały, że u potomstwa szczurów, którym w dorosłości podawano metamfetaminę, znacznie częściej rozwijały się guzy nowotworowe. W badach epidemiologicznych wciąż zbyt mało jest doniesień o bezpośredniej zależności między zażywaniem metamfetaminy a występowaniem nowotoworów [64].

Amfetamina i jej analogi często są przyjmowane również dożylnie, co wiąże się z ryzykiem infekcji wirusowych (HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B - HBV, wirusem zapalenia wątroby typu C - HCV), które mogą przyczyniać się do rozwoju nowotworów. W dalszej części rozdziału mechanizm ten omówiony został dokładniej.

ZMIANY IMMUNOHISTOPATOLOGICZNE

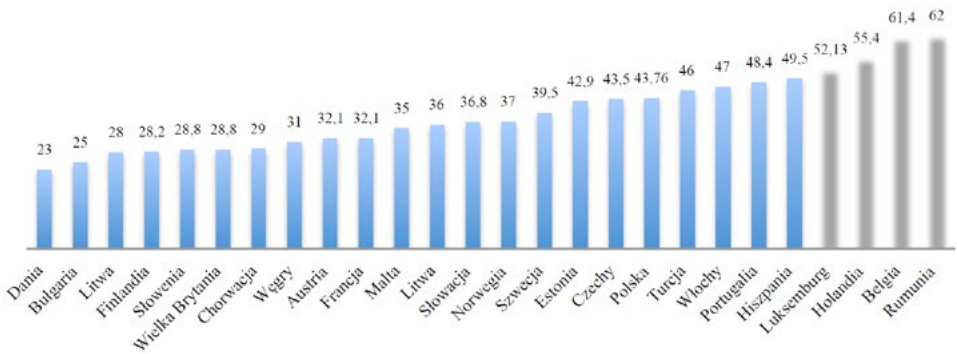
Opisuje się wiele mechanizmów, na drodze których psychostymulanty uszkadzają DNA, co może prowadzić do powstawania mutacji i w ostateczności – transformacji nowotworowej. Ponadto wykazano, że amfetamina, zależnie od dawki, powoduje zmniejszenie populacji limfocytów T oraz upośledzenie ich funkcji, spowolnienie blastogenezy limfocytów w śledzionie oraz zaburza fagocytozę – co przekłada się na upośledzoną komórkową odpowiedź odpornościową. Stan ten wiązał się ze zmniejszoną odpornością na infekcje bakteryjne, wirusowe oraz zmniejszoną zdolnością eliminowania komórek nowotworowych [65]. Wykazano, że w obecności nitrozometamfetaminy dochodzi częściej do mutacji podczas podziałów komórkowych bakterii *Salmonella typhimurium*. U muszek owocowych, którym podawano siarczan amfetaminy, częściej dochodziło do nondysjunkcji chromosomów płciowych podczas spermatogenezy. Bezpośrednim czynnikiem uszkadzającym nić DNA są między innymi reaktywne formy tlenu. W komórkach użytkowników amfetaminy dochodzi do stresu oksydacyjnego. Stwierdzono zwiększony proces peroksydacji lipidów oraz zmniejszoną ilość naturalnych antyoksydantów komórkowych jak peroksydaza glutationu, katalaza, dysmutaza ponadtlenkowa [66]. Badanie *in vitro* komórek jajnika chomika chińskiego wykazało, że metamfetamina i MDA działają toksycznie na komórkę i uszkadzają DNA. Dzieje się to przy udziale enzymu cyklooksygenazy (COX), która katalizuje reakcję przekształcania tych ksenobiotyków z uwolnieniem reaktywnych form tlenu. Ponadto sam wpływ stymulujący na neurony objawia się przyspieszeniem metabolizmu tlenowego, zwiększoną syntezą chinonów i wzrostem powstawania wolnych rodników tlenowych [67]. Genotoksyczność metamfetaminy u ludzi oceniono na podstawie ilości aberracji chromosomalnych w pobranym materiale biologicznym. Oceniano wymianę chromatyd siostrzanych oraz obecność mikronukleusów (obserwowanych również w komórkach nowotworowych). Wynik wskazał na wyraźny wzrost wyżej wymienionych aberracji u osób używających metamfetaminy. Badaniem objęto 76 osób nadużywających wyłącznie metamfetaminy przez miesiąc poprzedzający badanie. Grupę kontrolną stanowiło 98 osób nieużywających narkotyku, dobranych pod względem pozostałych zmiennych [48].

KOKAINA

Kokaina występuje naturalnie w liściach krasnodrzewu pospolitego (*Erythroxylum coca Lam.*) w stężeniu około 1%. Ekstrakcja narkotyku z liści jest stosunkowo prostym procesem, zazwyczaj odbywa się w prowizorycznych laboratoriach zlokalizowanych obok plantacji krasnodrzewu w Ameryce Południowej. Kokaina przemycana do USA ma czystość w przedziale 80-95%, jednak w narkotyku, który trafia do konsumenta, w zależności od miejsca zakupu, zawartość chlorowodorku kokainy lub jej wolnej zasady waha się od 10% do 85%. W próbkach „ulicznej" kokainy znaleźć można fenacetynę, strychninę, atropinę, diltiazem, fencyklidynę oraz wypełniacze. Niektóre z nich, jak fenacetyna, mają udowodniony wpływ rakotwórczy. W medycynie do niedawna wciąż

stosowano kokainę w okulistyce i laryngologii jako preparat obkurczający naczynia i anestetyk – obecnie jest ona wyparta przez bezpieczniejsze leki [53].

Kokainę można przyjmować na wiele sposobów: wciągając sproszkowany narkotyk przez nos, drogą iniekcji lub paląc tzw. „crack" (kokaina w formie wolnej zasady). Na terenach, gdzie występuje krasnodrzew, popularne jest żucie liści koki. Od sposobu zażywania kokainy zależy intensywność i czas trwania efektów psychoaktywnych. Kokaina łączy się z białkami transportującymi monoaminy w ośrodkowym układzie nerwowym, hamując wychwyt zwrotny dopaminy, serotoniny i noradrenaliny. Efektem jej zażycia jest pobudzenie psychoruchowe, gadatliwość, euforia, poprawa nastroju i wzrost pewności siebie. Z racji euforycznego działania narkotyk ten ma bardzo wysoki potencjał uzależniający. Przedawkowanie kokainy może prowadzić do wielu groźnych powikłań jak arytmie serca, skurcze naczyń wieńcowych i niedokrwienie mięśnia sercowego, udary mózgowe, napady drgawkowe, halucynacje, rabdobmilioliza i ostre uszkodzenie wątroby [68].



Rycina 3. Czystość kokainy w ujęciu procentowym (2008 rok) [5].

EPIDEMIOLOGIA

Używanie kokainy powiązano z istotnie większą zachorowalnością na chłoniaka nieziarniczego. Badaniem kliniczno-kontrolnym objęto 378 osób z tym rozpoznaniem, ale bez współistniejącej infekcji wirusem HIV (który jest jednym z najistotniejszych czynników etiopatogenetycznych). Prokarcynogenny wpływ używania wielu różnych substancji psychoaktywnych sumował się [69]. Opisano przypadek wystąpienia samotnego guza włóknistego jam nosowych związanego z podrażnieniem błony śluzowej nosa w przebiegu długotrwałego przyjmowania kokainy donosowo [70]. Wykazano również możliwy związek używania kokainy z rozwojem raka trzustki. W grupie 198 pacjentów z tym rozpoznaniem 17 osób było poniżej 37. roku życia. Nowotwór ten występuje bardzo rzadko w tej grupie wiekowej, więc naukowcy próbowali oszacować możliwy czynnik etiopatogenetyczny. Z kwestionariuszy wynikło, że 5 osób używało kokainy w sposób przewlekły [71].

ZMIANY IMMUNOHISTOPATOLOGICZNE

Największe powikłania zdrowotne wiążą się z paleniem wolnej zasady kokainy, czyli „cracku". Ze strony układu oddechowego są to na przykład: napady astmatyczne, odma opłucnowa, obrzęk płuc, krwawienie pęcherzyków płucnych, zapalenie płuc, kaszel. Na skutek przewlekłego używania dochodzi do trwałych zmian w czynności układu oddechowego, uchwytnych w badaniu spirometrycznym. W obrazie histopatologicznym widoczne są zmiany takie jak hiperplazja komórek błony podstawnej, metaplazja komórek nabłonkowych, przerost naczyń krwionośnych. Przewlekłe palenie kokainy może zaburzać fizjologiczne reakcje odpornościowe. Makrofagi dróg oddechowych pobrane od palaczy kokainy wykazywały upośledzoną zdolność fagocytozy, produkcji reaktywnych form tlenu i mediatorów stanu zapalnego. Skutkuje to upośledzeniem zdolności do zwalczania bakterii i komórek nowotworowych [2, 11]. Kokaina zażywana donosowo uszkadza błonę śluzową jam nosowych, powoduje nekrozę i perforację przegrody nosowej, przewlekłe zapalenie zatok oraz zaburzenia węchu. Przyjmowanie kokainy dożylnie wiąże się z wieloma powikłaniami, w tym z infekcjami wirusowymi [68]. Kokaina jest czynnikiem uszkadzającym DNA. W badaniach *in vitro* komórek jajnikowych chomika stwierdzono, że w obecności kokainy dochodzi w nich częściej do aberracji chromosomowych. W obecności frakcji S9 (homogenizatu tkankowego zawierającego wewnątrzkomórkowe enzymy, m.in. cytochrom P450) znacznie rosła liczba mutacji oraz obserwowano wzrost liczby mikronuklei. Oznacza to, że najbardziej genotoksyczne są metabolity kokainy. Mechanizmem leżącym u podstawy genotoksyczności kokainy jest między innymi stres oksydacyjny. W komórce kokaina na drodze demetylacji przekształcana jest do N-hydroksynorkokainy i N-tlenku norkokainy – czyli wolnego rodnika tlenowego [72]. Opisano oddziaływanie kokainy na receptory sigma, które znajdują się w komórkach układu nerwowego i odpornościowego oraz w komórkach nowotworowych. Są one między innymi częścią układu regulującego odpowiedź immunologiczną, agonisty tych receptorów powodują zwiększenie produkcji interleukiny 10 i zmniejszenie produkcji IFN-γ, co prowadzi do osłabienia odpowiedzi odpornościowej na nowotwory. U myszy, którym podawano kokainę, obserwowano przyspieszony wzrost nowotworów, podobny jak w obecności innego, wzorcowego agonisty receptora sigma (PRE 084) [73].

WZIEWNE ŚRODKI ODURZAJĄCE

Do wziewnych środków odurzających zaliczają się lotne rozpuszczalniki organiczne obecne w różnych produktach dostępnych w sprzedaży, takich jak farby, kleje, lakiery, rozpuszczalniki. Z racji niskiej ceny i dostępności używane są przeważnie wśród ludzi o niskim statusie socjoekonomicznym oraz przez dzieci i młodzież. Używanie tych substancji jest bardzo niebezpieczne. Różnica między dawką terapeutyczną a śmiertelną często jest niewielka. Śmierć może nastąpić na skutek zaburzeń rytmu serca, niedotlenienia, reakcji alergicznych oraz urazów spowodowanych nagłą zmianą stanu świadomości. Przewlekłym skutkiem jest przede wszystkim zanik mózgowia [2, 74]. W składzie naj-

częściej używanych w celach odurzenia rozpuszczalników jest wiele związków chemicznych o udowodnionym wpływie rakotwórczym, m.in. 1,1,1-trichloroetan, trichloroetylen, dichlorometan, benzen, toluen, ksylen, metyloizobutyloketon, benzyna [53]. Opisano również pronowotworowy wpływ azotanu amylu (poppers) na organizm myszy. Tłumaczy się to wpływem na ekspresję genów mających znaczenie w karcynogenezie, m.in. genów kodujących czynniki wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF i VEGFD) [75].

OPIOIDY

Opioidy są to substancje syntetyczne, półsyntetyczne lub naturalne, działające na receptory opioidowe. Występujące naturalnie opioidy nazywamy opiatami. Przykładem są zawarte w maku lekarskim morfina, kodeina, papaweryna. W medycynie opioidy znalazły zastosowanie przede wszystkim dzięki swemu silnemu działaniu analgetycznemu. Ponadto stosuje się je w celu tłumienia odruchu kaszlowego, hamowaniu perystaltyki jelit, hamowania skurczów mięśni gładkich [1, 2].

Efektami stymulacji receptorów opioidowych zlokalizowanych w mózgu są euforia, zniesienie czucia bólu, depresja ośrodkowego układu nerwowego. Za duży potencjał uzależniający opioidów działających ośrodkowo odpowiada właśnie wpływ na układ nagrody w mózgu [1, 2, 76, 77].

Nie wszystkie opioidy przenikają barierę krew-mózg w dostatecznym stopniu, by wywołać efekty psychoaktywne podczas stosowania dawek terapeutycznych. Za przykład może posłużyć loperamid – popularny lek przeciwbiegunkowy. Pojawiają się jednak doniesienia o osobach nadużywających tego leku w bardzo dużych dawkach w celach rekreacyjnych [78].

Jak wynika z danych szacunkowych, w 2014 roku 1,3 miliona osób w Europie przyjmowało problemowo opioidy [5]. Jednym z najczęściej przyjmowanych rekreacyjnie opioidów jest heroina. Na czarnym rynku sprzedawana jest ona w kilku formach różniących się czystością: „brown sugar", „kompot" lub relatywnie czysta heroina mająca postać białego lub lekko beżowego proszku. Zawartość heroiny w próbkach narkotyku przebadanych przez FDA w 2005 r. wahała się od 7,3 do 75%. Zażywanie heroiny prowadzi do szybkiej degradacji psychofizycznej, a przedawkowanie – z racji depresyjnego wpływu na ośrodek oddechowy w mózgu – bardzo często kończy się śmiercią [2, 79].

IMMUNOHISTOPATOLOGIA

U ludzi używających heroiny wykazano większe ryzyko rozwoju chorób nowotworowych niż w populacji ogólnej [80]. Istnieje związek pomiędzy używaniem heroiny a znaczącym wzrostem występowania aberracji chromosomalnych w leukocytach. U pacjentów rozpoczynających metadonową terapię substytucyjną poziom aberracji wracał do normy po roku od zaprzestania przyjmowania heroiny [81]. Podobny wpływ na materiał genetyczny obserwowano również u małp [82]. Stwierdzono ponadto, że używanie heroiny przez matki w trakcie ciąży wiąże się z 6-7 razy częstszym występowaniem aberracji chromosomalnych u noworodków [83]. Obserwowano również genotok-

syczny wpływ morfiny na komórki szpiku kostnego i limfocyty [84]. Nie obserwowano tego zjawiska podczas badań *in vitro*, co wskazywać może na to, że dopiero metabolity morfiny wykazują działanie mutagenne. Podejrzewa się, że morfina może działać jako inhibitor procesów naprawy DNA, przyczyniając się do utrwalania przejściowych błędów w replikacji DNA i powstawania mutacji [85, 86].

DROGA PODANIA NARKOTYKÓW A WPŁYW NA KARCYNOGENEZĘ

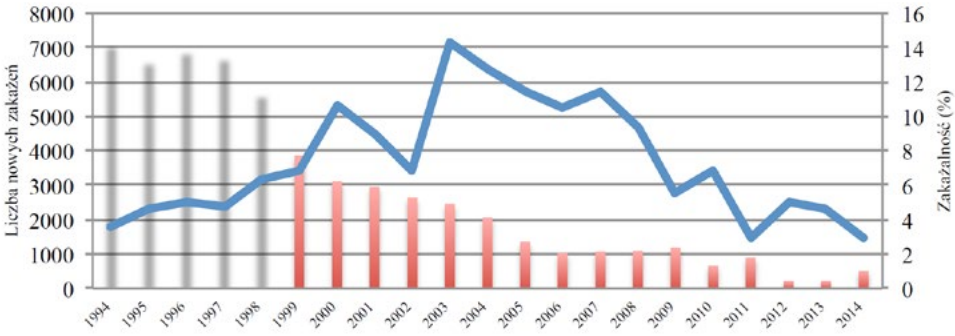
Jak wiadomo, substancje psychoaktywne mogą być przyjmowane na różne sposoby. Najczęstszą drogą podawania narkotyku wśród pacjentów trafiających do szpitala pozostaje iniekcja dożylna [87]. Osoby używające narkotyków, zwłaszcza właśnie przez wstrzykiwanie, są zagrożone chorobami zakaźnymi wskutek dzielenia się sprzętem do przyjmowania narkotyków. Wstrzykiwanie narkotyków nadal odgrywa istotną rolę w przenoszeniu zakażeń krwiopochodnych, takich jak zakażenie HBV i HCV, a także – w niektórych krajach – HIV [5, 88].

Zagrożenie zakażeniem HIV szczególnie dotyczy osób przyjmujących substancje psychoaktywne drogą iniekcji. Zakażenie często przenosi się wśród osób używających wspólnych igieł i strzykawek do podawania sobie narkotyków, jeśli w grupie znajduje się osoba już zakażona tym wirusem. W 2014 roku średnia liczba odnotowanych nowych przypadków HIV związanych z przyjmowaniem narkotyków drogą iniekcji wyniosła 2,4 na milion osób, a więc o ponad połowę mniej niż w 2005 roku (5,6 przypadków na milion). W 2014 roku w Unii Europejskiej odnotowano 1236 nowych przypadków zakażenia w wyniku przyjmowania narkotyków drogą iniekcji [5].

Według danych zebranych przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego do końca listopada 2016 roku zakażenie wirusem HIV rozpoznano u 21 052 Polaków, wśród których przynajmniej 6295, czyli 29,9% zakażeń związanych było z używaniem narkotyków. Odsetek osób zakażonych HIV w Polsce w następstwie przyjmowania narkotyków w iniekcjach systematycznie się zmniejsza (w 2006 roku wynosił 51,1%) [89].

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) przeciwciała przeciwko HCV stwierdza się u około 2,8% populacji. Oznacza to, że kontakt z wirusem miało ponad 185 milionów osób. Liczba zakażeń HCV pozostaje na wysokim poziomie wśród osób zażywających narkotyki dożylnie w Europie, przy czym badania donoszą, że od 25% do prawie 100% badanych, którzy podają sobie narkotyk drogą dożylną, posiada przeciwciała. W niektórych przypadkach można zaobserwować bezpośrednią korelację pomiędzy wskaźnikami zakażenia HCV a HIV. W latach 2013-2014 poziom rozpowszechnienia przeciwciał HCV – wskazujących na obecną lub przeszłą infekcję – w krajowych próbkach pobranych od osób przyjmujących narkotyki drogą iniekcji wynosił od 15% do 84%, przy czym ponad połowa krajów dysponujących danymi zgłaszało rozpowszechnienie HCV przekraczające 50% [5, 90]. W badaniach epidemiologicznych przeciwciała anty-HCV wykrywa się w Polsce u 1,9% badanych, co przekłada się na około 732 000 osób w skali całego kraju. Do wykrywanych obecnie w Polsce przypadków zakażenia HCV w 10% doszło wśród przyjmujących narkotyki drogą dożylną

[91]. W Europie wirusowe zapalenie wątroby typu B również pozostaje powszechnym zjawiskiem wśród osób wstrzykujących narkotyki (pomimo dostępności szczepionki). Wedlug raportów Centrum Zwalczania Chorób (CDC) i WHO około 30% globalnej populacji lub 2 miliardy ludzi wykazuje serologiczne oznaki zakażenia HBV. Szacuje się, że w Polsce 1,0-1,5% osób (400-600 tys.) jest zakażonych HBV [5, 92].



Rycina 4. Liczba nowych zakażeń i zakażalność wirusem HIV w ujęciu procentowym wśród osób używających narkotyków drogą dożylną w Polsce [5].

WPŁYW INFEKCJI HIV NA KARCYNOGENEZĘ

Europejska kliniczna definicja zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS) obejmuje 3 grupy nowotworów występujących u nosicieli HIV: mięsaka Kaposiego, NHL i inwazyjnego raka szyjki macicy. Mięsak Kaposiego wraz z NHL należy do najczęstszych nowotworów związanych z AIDS – u prawie 30% nieleczonych chorych zakażonych HIV następuje jego rozwój [93, 94, 95]. Rozwój mięsaka Kaposiego w przypadku AIDS związany jest z infekcją ludzkim herpeswirusem typu 8 (zwyczajowo *Kaposi sarcoma herpes virus* – KSHV). W stanie immunosupresji wynikającej z AIDS dochodzi do produkcji wielu białek hamujących apoptozę i stymulujących proliferację. Dochodzi do zaburzenia funkcji białek supresorowych p53 i RB1, które biorą udział w naprawie DNA i apoptozie uszkodzonych komórek. Na skutek zakażenia wirusem HIV dochodzi do podwyższenia stężenia cytokin prozapalnych, co wpływa na aktywację fazy litycznej KSHV i promowanie replikacji HIV. Zwiększeniu ulega produkcja białka tat – regulatora modulującego zdolność transkrypcji wirusa HIV. Ponadto białko tat indukuje syntezę metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP), co powoduje wzrost komórek śródbłonka i angiogenezę [96, 97]

W przebiegu infekcji HIV u wielu chorych dochodzi do powikłania, jakim jest rozwój chłoniaków. Na niektóre typy chłoniaka bardziej narażone są osoby o obniżonej odporności w następstwie stanów chorobowych takich jak właśnie zakażenie HIV. Ocenia się, że NHL występują w populacji nosicieli HIV 60-200 razy częściej niż w populacji bez zakażenia HIV, a przed wprowadzeniem do leczenia wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART, *highly activeantiretroviral therapy*) oceniano, że chłoniak

Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*) występuje nawet 1000 razy częściej u osób zakażonych HIV [98, 99].

WPŁYW HBV I HCV NA KARCYNOGENEZĘ

Wirusowe zapalenie wątroby (WZW), w szczególności zakażenie wywołane HCV, jest wysoce rozpowszechnione w całej Europie wśród osób przyjmujących narkotyki drogą iniekcji. Długoterminową konsekwencją przewlekłego WZW typu C jest rak wątrobowokomórkowy (HCC). Dotyka on rocznie 1-4% chorych z marskością wątroby spowodowaną HCV. Szacuje się, że ryzyko rozwoju tego nowotworu jest 17-krotnie wyższe w przypadku osób zakażonych HCV niż w przypadku osób wolnych od infekcji, a HCV jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju tego nowotworu w Europie (60-70%) [100].

Mechanizm rozwoju raka wątrobowokomórkowego w przypadku zakażenia HBV może być skutkiem integrowania się DNA wirusa z chromosomami hepatocytów. Dochodzić do tego może w miejscach kluczowych dla procesów regulacji wzrostu komórki. Produkt genu HBx aktywuje geny związane ze szlakiem kinazy RAS-RAF-MAP oraz ma wpływ na regulację wzrostu. Ponadto wchodzi w interakcje z białkiem supresorowym p53 [101].

Wirus HCV może prowadzić do przewlekłego procesu zapalnego wątroby z następczymi procesami regeneracyjnymi i rozwojem marskości wątroby. Następuje regeneracja guzkowa, podczas której może dochodzić do dysplazji komórek i rozwoju raka. Wykazano również, że białko rdzeniowe wirusa może prowadzić do stresu oksydacyjnego oraz łączy się z białkami supresorowymi nowotworów, zaburzając naturalną antynowotworową odpowiedź organizmu [101].

Literatura:

[1] Habrat B., Steinbarth-Chmielewska K., Baran-Furga H. Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania związane z przyjmowaniem substancji psychoaktywnych. W: Psychiatria, t. 2, red. Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011, 157-194.

[2] Preedy V.R. Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse, Elsevier, Amsterdam 2016.

[3] Lüscher C., Ungless M.A. The mechanistic classification of addictive drugs. PLoS Medicine 2006; Volume 3, Issue 11: 2005-2010.

[4] Dz.U. 2016 nr 0 poz. 224

[5] EMCDDA (2016), European Drug Report 2016, Publications Office of the European Union, Luxembourg.

[6] Mahmoud A., ElSohly. Marijuana and the Cannabinoids. Springer Science & Business Media, p.8.

[7] Wojtasik E., Andrzejewska M. The optimization of the separation conditions for cannabinoids from Cannabis sativa L. var indica and application of the method to determine the

content of Δ9-tetrahydrocannabinol in plant material. Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies 2006; 25(6): 949-959.

[8] Hoffman D., Brunneman K.D., Gori G.B., Wynder E.L. On the carcinogenicity of marijuana smoke. Recent Advances in Phytochemistry 1975; 9: 63-81.

[9] Matthias P., Tashkin D.P., Marques-Magallanes J.A., Wilkins J.N., Simmons M.S. Effects of Varying Marijuana Potency on Deposition of Tar and THC in the Lung During Smoking. Pharmacology Biochemistry and Behavior 1997; 58: 1145-1150.

[10] Tashkin D.P., Baldwin G.C., Sarafian T., Dubinett S., Roth M.D. Respiratory and Immunologic Consequences of Marijuana Smoking. J Clin Pharmacol 2002; 42: 71-81.

[11] Tashkin D.P. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. Curr Opin Pulm Med 2001 Mar; 7(2): 43-61.

[12] Huang Y.J., Zhang Z., Tashkin D.P., Feng B., Straif K., Hashibe M. An Epidemiologic Review of Marijuana and Cancer: An Update. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2015 Jan; 24(1): 15-31.

[13] Zhang Z., Morgenstern H., Spitz M.R., Tashkin D.P., Yu G.P., Marshall I.R. et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 9:107: 1-8.

[14] Rosenblatt K.A., Daling J.R., Chen C., Sherman K.J., Schwartz S.M. Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. Cancer Res 2004; 64: 4049-4054.

[15] Hashibe M., Morgenstem H., Cui Y., Tashkin D.P., Zhang Z.F., Cozen W. et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population based case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1829-1834.

[16] Aldington S., Harwood M., Cox B., Weatherall M., Beckert L., Hansell A. et al. Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study. Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 138: 374-80.

[17] Berthiller J., Lee Y.C., Boffetta P., Wei Q., Sturgis E.M., Greenland S. et al. Marijuana smoking and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 1544-1551.

[18] Liang C., McClean M.D., Marsit C., Christensen B., Peters E., Nelson H.H. et al. A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Prev Res (Phila) 2009; 2: 759-768.

[19] Hashibe M., Morgenstern H., Cui Y., Tashkin D.P., Zhang Z.F., Cozen W. et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. Cancer Epidemiol Bio-markers Prev 2006; 15: 1829-1834.

[20] Hsairi M., Achour N., Zouari B., Ben Romdhane H., Achour A. et al. Etiologic factors in primary brochial carcinoma in Tunisia. La Tunise Medicale 1993, 71: 265-268.

[21] Berthiller J., Straif K., Boniol M., Voirin N., Benhaim-Luzon V., Ayoub W.B. et al. Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. J Thorac Oncol 2008; 3: 1398-1403.

[22] Aldington S., Harwood M., Cox B., Weatherall M., Beckert L., Hansell A. et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. Eur Respir J 2008; 31: 280-286.

[23] Callaghan R.C., Allebeck P., Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. Cancer Causes Control 2013; 24: 1811-1820.

[24] Berthiller J., Straif K., Boniol M., Voirin N., Benhaim-Luzon V., Ayoub W.B. et al. Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. J Thorac Oncol 2008; 3: 1398-1403.

[25] Aldington S., Harwood M., Cox B., Weatherall M., Beckert L., Hansell A. et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. Eur Respir J 2008; 31: 280-286.

[26] Callaghan R.C., Allebeck P., Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. Cancer Causes Control 2013; 24: 1811-1820.

[27] Zhang L.R., Morgenstern H., Greenland S., Chang S.C., Lazarus P., Teare M.D. et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. Int J Cancer 2015 Feb; 136(4): 894-903.

[28] Lacson J.C., Carroll J.D., Tuazon E., Castelao E.J., Bernstein L., Cortessis V.K. Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. Cancer 2012; 118: 5374-5383.

[29] Daling J.R., Doody D.R., Sun X., Trabert B.L., Weiss N.S., Chen C. et al. Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. Cancer 2009; 115: 1215-1223.

[30] Trabert B., Sigurdson A.J., Sweeney A.M., Strom S.S., McGlynn K.A. Marijuana use and testicular germ cell tumors. Cancer 2011; 117: 848-853.

[31] Chacko J.A., Heiner J.G., Siu W., Macy M., Terris M.K. Association between marijuana use and transitional cell carcinoma. Urology 2006; 67: 100-104.

[32] Sidney S., Quesenberry C.P.J., Friedman G.D., Tekawa I.S. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). Cancer Causes Control 1997; 8: 722-728.

[33] Efird J.T., Friedman G.D., Sidney S., Klatsky A., Habel L.A., Udaltsova N.V. et al. The risk for malignant primary adult-onset glioma in a large, multiethnic, managed-care cohort: cigarette smoking and other lifestyle behaviors. J Neurooncol 2004; 68: 57-69.

[34] Robison L.L., Buckley J.D., Daigle A.E., Wells R., Benjamin D., Arthur D.C., Hammond G.D. Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group). Cancer 1989; 63: 1904-1911.

[35] Wen W.Q., Shu X.O., Steinbuch M., Severson R.K., Reaman G.H., Buckley J.D. et al. Paternal military service and risk for childhood leukemia in offspring. Am J Epidemiol 2000; 151: 231-240.

[36] Kuijten R.R., Bunin G.R., Nass C.C., Meadows A.T. Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. Cancer Res 1990; 50: 2608-2612.

[37] Grufferman S., Schwartz A.G., Ruymann F.B., Maurer H.M. Parents‘ use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. Cancer Causes Control 1993; 4: 217-224.

[38] Trivers K.F., Mertens A.C., Ross J.A., Steinbuch M., Olshan A.F., Robison L.L. Parental marijuana use and risk of childhood acute myeloid leukaemia: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). Paediatr Perinat Epidemiol 2006; 20: 110-118.

[39] Bluhm E.C., Daniels J., Pollock B.H., Olshan A.F. Maternal use of recreational drugs and neuroblastoma in offspring: a report from the Children's Oncology Group (United States). Cancer Causes Control 2006; 17: 663-669.

[40] Kim H.R., Son B.H., Lee S.Y., Chung K.H., Oh S.M. The Role of p53 in Marijuana Smoke Condensates-induced Genotoxicity and Apoptosis. Environ Health Toxicol 2012: 27: e2012017.

[41] Sheweita S.A. Narcotic drugs change the expression of cytochrome P450 2E1 and 2C6 and other activities of carcinogen-metabolizing enzymes in the liver of male mice. Toxicology 2003; 191: 133-142.

[42] Sarafian T.A., Magallanes J.A.M., Shau H., Tashkin D., Roth M.D. Oxidative Stress Produced by Marijuana Smoke. Am J Respir Cell Mol Biol 1999; 20: 1286-1293.

[43] Cottrell J.C., Sohn S.S., Vogel W.H. Toxic effects of marihuana tar on mouse skin. Archives of Environmental Health 1973; 26(5): 277-278.

[44] Schauer G.L., Rosenberry Z.R., Peters E.N. Marijuana and tobacco co-administration in blunts, spliffs, and mulled cigarettes: A systematic literature review. Addict Behav 2017 Jan; 64: 200-211.

[45] Chakravarti B., Ravi J., Ganju R.K. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. Oncotarget 2014; 5: 5852-5869.

[46] Robson P.J. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. Drug Testing and Analysis 2013; 6: 24-30.

[47] Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016, poz. 39.

[48] Li J.H., Hu H.C., Cheng W.B., Lin S.K. genetic toxicity of methamphetamine in vitro and in human abusers. Environmental and Molecular Mutagenesis 2003; 42: 233-242.

[49] Foley K.F. Mechanism of action and therapeutic uses of psychostymulants. Clinical Laboratory Science 2005; 18: 107-113.

[50] Advokat C. Update on amphetamine neurotoxicity and its relevance to the treatment of ADHD. J Atten Disord 2007 Jul; 11(1): 8-16.

[51] Pubchem: Amphetamine. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3007 (4.03.2017).

[52] Szukalski B. Ecstasy (MDMA) i metamfetamina. Alkoholizm i Narkomania 1999; 37; 4: 473-501.

[53] Agents Classified by the IARC Monographs. http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification (26.01.2017).

[54] McKetin R., Kaye S.S., Clemens K.J., Hermens D. Methamphetamine Addiction. Principles of Addiction 2013; 1: 689-698.

[55] Pubchem: Methamphetamine. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10836 (4.03.2017).

[56] Marusich J., Lefever T.W., Blough B.E., Thomas B.F., Wiley J.L. Pharmacological effects of methamphetamine and alpha-PVP vapor and injection. Neurotoxicology 2016; 55: 83-91.

[57] Hollander B., Sundstrom M., Pelander A., Ojanpera I., Mervaala E., Korpi E.R., Kankuri E. Keto amphetamine toxicity-focus on the redox reactivity of the cathinone designer drug mephedrone. Toxicological Science 2014; 141(1): 120-131.

[58] Anthonie M.A., Impurities in illicit drug preparation: amphetamine and methamphetamine. Forensic Sci Rev 1989; 1(1): 1-11.

[59] Doody M.M., Linet M.S., Glass A.G., Curtis R.E., Pottern L.M., Rush B.B., Boice J.D., Fraumeni J.F., Friedman G.D. Risks of non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, and leukemia associated with common medications. Epidemiology Resources 1996; 7: 131-139.

[60] Nelson R.A., Levine A.M., Marks G., Bernstein L. Alcohol, tobacco and recreational drug abuse and the risk of non-Hodgkin‘s lymphoma. British Journal of Cancer 1997; 76(11): 1532-1537.

[61] Gago-Dominquez M., Yuan J.M., Castelao J.E., Ross R.K., Yu M.C. Family History and risk of renal cell carcinoma. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2001; 10: 1001-1004.

[62] Yuan J.M., Castelao J.E., Gago-Dominquez M., Ross R.K., Yu M.C. Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. British Journal of Cancer 1998; 77(9): 1508-1513.

[63] Wen W., Shu X.O., Potter J.D., Severson R.K., Buckley J.D., Reaman G.H., Robison L.L. Parental Medication Use and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer 2002; 95: 1786-1794.

[64] Technical Report Series No. 387. Toxicology and Carcinogenesis Studies of dl-Amphetamine Sulfate in F344/N rats and B6C3F_1 mice. National Toxicology Program 1991; 91-2842.

[65] Nuñez-Iglesias M., Castro-Bolaño C., Losada C., Pereiro-Raposo M.D., Riveiro P. Sanchez-Sebio P., Mayan-Santos J.M., Rey-Mendez M., Freire-Garabal M. Effects of Amphetamine on Cell Mediated Immune Response in Mice. Life Sci 1996; 58(2): PL 29-33.

[66] Govitrapong P., Boontem P., Kooncumchoo P., Pinweha S., Namyen J., Sanvarinda Y., Vatanatunyakum S. Increased blood oxidative stress in amphetamine users. Addict Biol 2010 Jan; 15(1): 100-2.

[67] Ramkissoon A., Wells P.G. Human Prostaglandin H Synthase (hPHS)-1 and hPHS-2 in Amphetamine Analog Bioactivation, DNA Oxidation, and Cytotoxicity. Toxicological Sciences 2011; 120(1): 154-162.

[68] Pubchem: Cocaine. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cocaine (4.03.2017).

[69] Nelson R.A., Levine A.M., Marks G., Bernstein L. Alcohol, tobacco and recreational drug use and the risk of non-Hodgkin‘s lymphoma. Br J Cancer 1997; 76(11): 1532-1537.

[70] Chauhan S.S., Krishan J., Heffner D.K. Solitary fibrous tumor of nasal cavity in patient with long-standing history of cocaine inhalation. Arch Pathol Lab Med 2004; 128(1): 1-4.

[71] Duarte J.G., Nascimento A.F., Pantoja J.G., Chaves C.P. Chronic inhaled cocaine abuse may predispose to the development of pancreatic adenocarcinoma. Am J Surg 1999 Nov; 178(5): 426-427.

[72] Yu R.C., Lee T., Wang T.C., Li J. Genetic toxicity of cocaine. Carcinogenesis 1999; 20(7): 1193-1199.

[73] Gardnera B., Zhua L.X., Rotha M.D., Tashkin D.P., Dubinetta S.M., Sharmaa S. Cocaine modulates cytokine and enhances tumor growth through sigma receptors. Journal of Neuroimmunology 2004; 147; 95-98.

[74] Kurtzman T. Inhalant abuse by adolescents. Journal of Adolescent Health 2001; 28(3): 1879-1972.

[75] Tran D.C., Brazeau D.A., Nickerson P.A., Fung H. Effects of repeated in vivo inhalant nitrite exposure on gene expression in mounse liver and lungs. Nitric Oxide 2006; 14: 279-289.

[76] Stahl S.M. Podstawy psychofarmakologii: teoria i praktyka. Via Medica, Gdańsk 2010.

[77] Goldstein A. Heroin addiction: Neurobiology, pharmacology and policy. Journal of Psychoactive Drugs 1991; 23(2): 123-133.

[78] MacDonald R., Heiner J., Villarreal J., Strote J. CASE REPORT Loperamide dependence and abuse. BMJ Case Reports 2015.

[79] Pubchem: Diacetylomorphine. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diacetylmorphine (4.03.2017).

[80] Sapira J.D., Bauj C., Penn H. Causes of death among institutionalized narcotic addicts, Chronic Dis 1970; 22: 733-742.

[81] Falek A., Jordan R.B., King J., Arnolc J. and Skelton W.D. Human chromosomes and opiates. Arch. Gen, Psychiat 1972; 27: 511-515.

[82] Fischman H.K., Moralishvili E., Joy C., Rainer J.D. Effects of prolonged administration of ‚street' heroin on the chromosomes of Macaca mulatto (rhesus) monkeys. In Roizin L., Shiraki H. and Greevie N. Neurotoxicology, Raven Press, New York 1977; 595-601.

[83] Abrams C.A.L. Cytogenetic risks to the offspring of pregnant addicts. Addict. Dis. Int 1975; 2: 63-77.

[84] Das R.K., Swain N. Mutagenic evaluation of morphine sulphate and pethidine hydrochloride in mice by the micronucleus test. Ind. J. Med. Res 1982; 75: 112-117.

[85] Falek A., Donahoe R.M., Madden J.J., Shafer D.A. Opiates as immunosupprcssive and genotoxic agents. Adv. Exp. Med. Bwl 1991; 288: 189-201.

[86] Li J., Lin L. Genetic toxicity of abused drugs: a brief review. Mutagenesis 1998; 13(6): 557-565.

[87] CEWG. Epidemiologic Trends In Drug Abuse, Proceedings of the Community Epidemiology Work Group, Vol 1, June 2009.

[88] Sprawozdanie roczne 2004: Stan problemu narkotykowego w Unii Europejskiej i Norwegii. http://ar2004.emcdda.europa.eu/pl/page010-pl.html (22.02.2017).

[89] Rosińska M., Simmons R., Marzec-Bogusławska A., Janiec J., Porter K. Relating HIV testing patterns in Poland to risky and protective behaviour. AIDS Care 2016; 28: 423-431.

[90] Wełniecki M. Aktualna sytuacja dotycząca zakażeń i leczenia HCV w Polsce. Służba Zdrowia 2014; 51-59.

[91] Godzik P., Kołakowska A., Madaliński K. Rozpowszechnienie przeciwciał anty-HCV wsród osób dorosłych w Polsce – wyniki badania przekrojowego w populacji ogólnej. Przegląd Epidemiologiczny 2012; 66: 575-580.

[92] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej: EPIMELD http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html (3.03.2017).

[93] Frisch M., Biggar R.J., Engels E.A., Goedert J.J. Association of Cancer With AIDS-Related Immunosupression in Adults. JAMA 2001; 285(13): 1736-1745.

[94] Ancelle-Park R. Expanded European AIDS case definition. Lancet 1993; 341-441.

[95] Shiels M.S., Engels E.A. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. Curr Opin HIV AIDS 2017; 12(1): 6-11.

[96] Ensoli B., Barillari G., Gallo R.C. Pathogenesis of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Hematology/Oncology Clinics of North America 1991; 5(2): 281-295.

[97] Chatlynne L.G., Ablashi D.V. Seroepidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV). Seminars in Cancer Biology 1999; 9(3): 175-85.

[98] Clifford G.M., Rickenbach M., Polesel J. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. AIDS 2008; 22: 2135-2141.

[99] Swerdlow S.H., Campo E., Harris L.H., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues, IARC, Lyon 2008.

[100] Hatzakis A., Wait S., Bruix J. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. Journal of Viral Hepatitis 2011; 18 (Suppl. 1): 1-16.

[101] Arzumanyan A., Reis H,M,, Feitelson M,A. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. Nature Reviev Cancer 2013; 13(2): 123-135.

CUKRZYCA A NOWOTWORY

Karolina Winsko-Szczęsnowicz[2], Iwona Zakrzewska[1,2], Piotr Tokajuk[1,2], Marek Z. Wojtukiewicz[1,2]

[1] Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

[2] Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii

Autor do korespondencji:
Karolina Winsko-Szczęsnowicz
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
Tel.: 85 664 67 34
e-mail: k.winsko@gmail.com

Streszczenie

W ostatnich latach zależności pomiędzy cukrzycą a nowotworami często są przedmiotem badań. Obie jednostki chorobowe zaliczane są do chorób cywilizacyjnych XXI wieku. Dodatkowo zachorowalność zarówno na cukrzycę, jak i nowotwory złośliwe systematycznie z roku na rok rośnie. Rozpoznawane *de novo* zaburzenia metabolizmu węglowodanów lub pogorszenie wyrównania metabolicznego cukrzycy mogą być pierwszym objawem choroby nowotworowej. Wśród chorych na cukrzycę stwierdza się znacznie większą chorobowość i śmiertelność z powodu nowotworów niż w populacji ogólnej. W niniejszym rozdziale przedstawiono czynniki ryzyka wspólne dla wystąpienia obu tych schorzeń. Aby poprawić jakość i wydłużyć oczekiwany czas życia społeczeństwa, wysoce istotna jest profilaktyka i edukacja prozdrowotna w zakresie unikania znanych czynników ryzyka i niezwłocznego reagowania w przypadku wystąpienia pierwszych niepokojących objawów choroby. Do wspólnych modyfikowalnych czynników ryzyka zalicza się: nadwagę lub otyłość, nieprawidłowe odżywianie, brak aktywności fizycznej, siedzący tryb życia, palenie tytoniu oraz nadużywanie alkoholu. W dalszej części rozdziału przedstawiono aktualne dane dotyczące wpływu leków hipoglikemizujących na ryzyko onkogenezy, jak też omówiono trudności w prawidłowym wyrównaniu metabolicznym wcześniej rozpoznanej cukrzycy u pacjentów leczonych onkologicznie.

Słowa kluczowe: cukrzyca, nowotwór złośliwy, hiperglikemia, hiperinsulinemia, insulinooporność.

Spis skrótów

AMP	adenozynomonofosforan (ang. adenosine monophosphate)
AMPK	kinaza białkowa aktywowana przez AMP (ang. AMP-activated protein kinase)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
DPP4i	inhibitory dipeptydylo-peptyzydazy 4 (ang. inhibitors of dipeptidyl peptidase 4)
EGF	czynnik wzrostu naskórka (ang. epidermal growth factor)
GEP-NEN	*żołą*dkowo-jelitowo-trzustkowe nowotwory neuroendokrynne (ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms)
GKS	glikokortykosteroidy
GLP-1	agoniści receptora dla glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. glucagon-like peptide 1)
GLUT	transportery glukozy (ang. glucose transporter)
HR	ryzyko względne (ang. hazard ratio)
IGF-R	receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. insulin-like growth factor receptor)
IGF-1	insulinopodobny czynnika wzrostu 1 (ang. insulin-like growth factor-1)
IR	receptor insuliny (ang. insulin receptor)
MAPK	kinaza białkowa aktywowana mitogenem (ang mitogen-activated protein kinase)
MEN 1	mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza (ang. multiple endocrine neoplasia)
mTOR	kinaza białkowa treoninowo-serynowa (ang. mammalian target of rapamycin kinase)
PAI-1	inhibitor aktywatora plazminogenu (ang. plasminogen activator inhibitor-1)
PI3K	kinaza fosfatydyloinozytolu (ang. phosphatidylinositide 3-kinases)
PKC	kinaza białkowa C (ang. protein kinase C)
pNEN	nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine neoplasms)
PPAR	receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptors)
SHGB	globulina wiążąca hormony płciowe (ang. sex hormon binding globulin)
TNF	czynnik martwicy guza (ang. tumor necrosis factor)
TZD	tiazolidynodiony (ang. thiazolidinediones)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Rys historyczny i dane epidemiologiczne

Istnienie ścisłego związku pomiędzy cukrzycą a nowotworami złośliwymi sugerował już w 1888 r. prof. Theodore Tuffier, jeden z francuskich pionierów chirurgii płuc i serca. Prowadził on badania dotyczące związku pomiędzy obiema jednostkami chorobowymi, obserwował wpływ cukrzycy na częstość występowania nowotworów, jak też obciążeń diabetologicznych na przebieg choroby nowotworowej [1]. Zagadnienia te w ostatnim czasie zyskały szczególne zainteresowanie świata nauki, od wielu lat w publikacjach poruszany jest temat wspólnych czynników ryzyka dla obu jednostek chorobowych, jak też wpływu leków hipoglikemizujących na proces nowotworzenia. Niejednokrotnie omawiano trudności i wielowymiarowość leczenia cukrzycy u pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową, jednocześnie wyraźnie zaznaczając, iż zakres leczenia powinien być ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta.

Według aktualnych danych statystycznych choroby układu krążenia i nowotwory złośliwe są dominującymi przyczynami zachorowalności i śmiertelności w społeczeństwach wysoko rozwiniętych oraz krajach szybko rozwijających się, w tym Polsce. Do chorób układu krążenia zaliczają się schorzenia związane z nadciśnieniem, poziomem cholesterolu, cukrzycą i paleniem. Z biegiem lat częstość występowania chorób cywilizacyjnych wzrasta. Nowotwory są drugą, a cukrzyca dwunastą przyczyną zgonów na świecie. Według aktualnych danych opublikowanych przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), w 2014 roku na świecie żyło 422 mln dorosłych z cukrzycą oraz w 2012 roku zanotowano aż 3,7 mln zgonów związanych z cukrzycą bądź wysokim poziomem glukozy we krwi. Obecnie w Polsce na cukrzycę choruje ponad 2 mln osób, a prognozy przewidują, że w przeciągu 15-20 lat liczba chorych się podwoi [2]. W 2012 roku na świecie liczba nowych zachorowań na nowotwory złośliwe wyniosła ponad 14,1 mln oraz zanotowano 8,2 mln zgonów z powodu chorób nowotworowych [3]. W Polsce liczba zachorowań na nowotwory złośliwe wzrosła ponad dwukrotnie w ciągu ostatnich trzech dekad, osiągając w 2010 roku ponad 140,5 tys. zachorowań [4].

Cukrzyca i nowotwory niewątpliwie są schorzeniami częściej występującymi w wieku starszym. Przy starzejącym się społeczeństwie oraz stylu życia predysponującym do wystąpienia obu jednostek chorobowych przewiduje się znaczny wzrost zachorowalności i umieralności z obu przyczyn w najbliższych dekadach. Dlatego też w codziennej praktyce lekarskiej zasadna wydaje się edukacja społeczeństwa w zakresie promocji zdrowia, identyfikacji czynników ryzyka oraz wczesnego wykrywania stanów przedcukrzycowych i przedrakowych. Ponadto u pacjentów z już zdiagnozowaną cukrzycą niezwykle istotne jest niezwłoczne wdrożenie terapii behawioralnej, mającej na celu obniżenie masy ciała oraz utrzymanie regularnej aktywności fizycznej przy optymalnym leczeniu farmakologicznym. Prowadzi to do poprawy wrażliwości na insulinę, zmniejszenia ryzyka wystąpienia późnych powikłań cukrzycy oraz – prawdopodobnie – zachorowania na nowotwory złośliwe.

Hiperglikemia i hipoglikemia jako pierwsze objawy choroby nowotworowej

Rozpoznane *de novo* zaburzenia metabolizmu węglowodanów mogą być pierwszym objawem choroby nowotworowej. Jednym z nowotworów, w których przebiegu dochodzić może do wystąpienia zaburzeń metabolizmu węglowodanów, jest rak gruczołowy trzustki.

W Polsce odnotowuje się rocznie około 3300 nowych zachorowań na raka gruczołowego trzustki. W związku ze złym rokowaniem rak trzustki znajduje się obecnie na 4-6 miejscu pod względem przyczyny zgonów z powodu chorób nowotworowych. Objawy tej choroby są niespecyficzne, zależą głównie od lokalizacji i wielkości guza. Objawami raka zlokalizowanego w obrębie głowy trzustki mogą być: utrata masy ciała, dyskomfort, żółtaczka, ból w nadbrzuszu, nudności, wymioty. Objawem guza zlokalizowanego w trzonie czy ogonie trzustki może być ból promieniujący do pleców. Ze względu na niespecyficzne objawy do rozpoznania raka trzustki często dochodzi z opóźnieniem, w zaawansowanym stadium klinicznym tej choroby. Dość często już w początkowych etapach tej choroby obserwuje się objawy niewydolności zewnątrz- i/lub wewnątrzwydzielniczej trzustki. Według danych epidemiologicznych cukrzycę lub nieprawidłową tolerancję glukozy stwierdza się aż u 71% chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka trzustki [5], a świeżo rozpoznana cukrzyca jest pierwszym objawem tego nowotworu u 7-13% chorych [6]. U większości pacjentów cukrzyca rozpoznawana jest mniej niż 2 lata przed wykryciem raka trzustki, natomiast ryzyko wystąpienia raka trzustki jest najwyższe w pierwszych 4 latach po rozpoznaniu cukrzycy. Z tych powodów u pacjentów z nietypowymi objawami, bez obciążeń genetycznych czy też innych czynników predysponujących do wystąpienia cukrzycy należy rozważyć przeprowadzenie badań diagnostycznych wykluczających obecność nowotworów trzustki [7]. Poszerzenie diagnostyki wydaje się wskazane również u pacjentów z już rozpoznaną cukrzycą, u których wystąpiło nieuzasadnione pogorszenie wyrównania metabolicznego choroby.

U znacznej większości chorych z cukrzycą typu 2 i rozpoznanym gruczolakorakiem trzustki stwierdza się podwyższony poziom enzymów diabetogennych w surowicy krwi, m.in. amyliny. Amylina jest hormonem peptydowym wytwarzanym przez komórki beta wysp trzustkowych. W przeszłości wiązano duże nadzieje z oceną przydatności pomiaru jej stężenia jako swoistego biomarkera raka trzustki, jednak w badaniach przeprowadzonych przez Branda i wsp. [8] w grupie chorych z nowo rozpoznanymi nowotworami górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz ostrym i przewlekłym zapaleniem trzustki nie potwierdzono tych wstępnych hipotez. Współcześnie nadal toczy się wiele badań, mających na celu poszukiwanie swoistych markerów biochemicznych raka trzustki, których identyfikacja mogłaby przynieść poprawę wskaźników rozpoznawalności raka trzustki we wczesnych etapach klinicznego zaawansowania tej choroby.

Zaburzenia metabolizmu węglowodanów mogą być również pierwszymi objawami czynnych hormonalnie nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNEN, *pancreatic neuroendocrine neoplasms*). Stanowią one około 30% wszystkich

żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynnych (GEP NEN, *gastro--entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*) [9]. Większość nowotworów neuroendokrynnych jest nieczynna hormonalnie. GEP NEN najczęściej występują sporadycznie, jednak niektóre z nich wchodzą w skład genetycznie uwarunkowanych zespołów gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (zespół MEN-1, zespół von Hippel-Lindau).

Najczęściej występującym pNEN jest insulinoma, guz małej wielkości (śr. < 2 cm), najczęściej zlokalizowany w trzustce. Objawy choroby związane są z nadmierną produkcją insuliny, która wywołuje obniżenie stężenia glukozy w krwi obwodowej i występują zazwyczaj jako zespół neurologicznych objawów spowodowany neuroglikopenią. Chorzy zgłaszają najczęściej niespecyficzne bóle głowy, zaburzenia widzenia, mowy, koncentracji, senność, drażliwość, silne uczucie głodu. Kliniczne objawy choroby układają się w tzw. triadę Whipple'a: występują w czasie głodzenia, towarzyszy im spadek glukozy we krwi < 40 mg/dl i ustępują szybko po przyjęciu węglowodanów. Ciężka hipoglikemia może powodować utratę przytomności z napadem drgawkowym, a nawet spowodować zgon chorego. Standardową metodą diagnostyczną jest wykonanie 72-godzinnej próby głodowej z oceną glikemii, stężenia insuliny, peptydu C i proinsuliny, przy czym należy pamiętać o możliwości wystąpienia hipoglikemii polekowej. U ponad 95% chorych z rozpoznaniem guza o łagodnym charakterze uzyskuje się całkowite wyleczenie dzięki leczeniu chirurgicznemu, jednak u około 10% chorych rozpoznawane są nowotwory złośliwe. W przypadku rozpoznania przerzutowego nowotworu złośliwego czas całkowitego przeżycia chorych wynosi poniżej 2 lat.

Z kolei hiperglikemia może być również pierwszym objawem jednego z rzadko rozpoznawanych nowotworów trzustki czynnych hormonalnie – *glucagonoma*. Dużej wielkości guz (> 3cm) zlokalizowany jest najczęściej w trzonie lub ogonie trzustki i zazwyczaj jest hormonalnie czynny, wydzielając w nadmiarze glukagon. Do objawów klinicznych, poza nieprawidłową tolerancją glukozy, należą: rumień nekrolityczny skóry, spadek masy ciała, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, epizody zakrzepowo--zatorowe. U więcej niż 50% chorych z *glucagonoma* guzy te mają charakter złośliwy. Diagnostyka tej choroby opiera się na wykazaniu zwiększonego stężenia glukagonu w surowicy krwi (> 1000 pg/ml) oraz wykonaniu badań obrazowych [9, 10].

Ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą

Od wielu lat prowadzone są badania, których celem jest wyjaśnienie wpływu cukrzycy typu 2 na wzrost ryzyka rozwoju choroby nowotworowej. Jednoznaczna patogenetyczna zależność pomiędzy występowaniem obu tych schorzeń nadal nie jest wystarczająco poznana. Dane epidemiologiczne wskazują na istotnie zwiększoną częstość występowania złośliwych nowotworów przewodu pokarmowego (np. raka trzustki, wątroby, jelita grubego), okolicy głowy i szyi (raka krtani, jamy ustnej, ustnej i nosowej części gardła), układu moczowego (raka nerki i pęcherza moczowego) oraz raka endometrium i raka piersi u pacjentów z cukrzycą [11, 12].

Jedynym udokumentowanym nowotworem, który występuje rzadziej u mężczyzn z rozpoznaną cukrzycą, jest rak gruczołu krokowego. Patogeneza tej zależności nie jest jednoznacznie wyjaśniona. W kilku badaniach sugerowano protekcyjny wpływ cukrzycy na wystąpienie raka gruczołu krokowego. Za potencjalne przyczyny uważa się niski poziom testosteronu i hipoinsulinemię obserwowane w cukrzycy typu 1 oraz wieloletniej cukrzycy typu 2. Za podłoże hipoandrogenizmu uznaje się wysoki poziom glukozy w krwi obwodowej [13].

Zaburzony metabolizm węglowodanów jest czynnikiem ryzyka onkogenezy. W 2016 roku opublikowano wyniki retrospektywnego, populacyjnego badania kohortowego, które objęło ponad milion dorosłych osób z Ontario w Kanadzie. Celem tego badania była ocena związku czasowego pomiędzy rozpoznawaniem cukrzycy typu 2 i zachorowaniami na nowotwory złośliwe. Analizowano trzy przedziały czasowe: w ciągu 10 lat przed rozpoznaniem cukrzycy, trzech pierwszych miesięcy po rozpoznaniu cukrzycy oraz od 3 miesięcy do 10 lat po rozpoznaniu cukrzycy. Okazało się, iż ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy w ciągu 10 lat przed rozpoznaniem cukrzycy było istotnie wyższe w porównaniu do tych osób, u których cukrzycy nie zdiagnozowano (HR 1,23; 1,19-1,27). Częstość występowania nowotworów złośliwych również była znacząco wyższa w okresie 3 miesięcy po rozpoznaniu cukrzycy (HR 1,62; 1,52-1,74), podczas gdy nie potwierdzono podwyższonego ryzyka w okresie od 3 miesięcy do 10 lat po rozpoznaniu cukrzycy (HR 0,97; 0,95-0,98). W badaniu tym potwierdzono zatem, że u osób z cukrzycą ryzyko zachorowania na różne nowotwory złośliwe jest podwyższone, w szczególności w okresie przed rozpoznaniem cukrzycy i niedługo po jej rozpoznaniu [14].

Wpływ cukrzycy typu 1 (insulinozależnej) na ryzyko występowania choroby nowotworowej jest mniej jednoznaczny, m.in. ze względu na znacznie młodszy wiek pacjentów, a także mniejszą liczbę badań poświęconych temu zagadnieniu. Jednakże w piśmiennictwie również w tej grupie chorych udokumentowano większą zapadalność na raka trzustki, żołądka, szyjki macicy oraz endometrium [15].

Jako potencjalne przyczyny podwyższonego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe u pacjentów z cukrzycą wskazuje się na wspólne czynniki ryzyka wystąpienia obu tych jednostek chorobowych. Podzielono je na trzy grupy:

- czynniki niemodyfikowalne,
- czynniki modyfikowalne,
- biologiczne procesy na poziomie komórkowym stymulujące wzrost i podział komórek nowotworowych.

Do niemodyfikowalnych czynników ryzyka zalicza się wiek, płeć i rasę. Zapadalność na obie jednostki chorobowe wzrasta wraz z wiekiem, aż 78% nowo rozpoznanych zachorowań na nowotwory obserwuje się u osób powyżej 55. roku życia, natomiast większość przypadków cukrzycy typu 2 odnotowuje się u osób powyżej 60. roku życia. Niektóre z nowotworów są ściśle związane z płcią (np. rak szyjki macicy, endometrium, jądra, prostaty), jednak statystycznie zachorowania na obie powyższe jednostki

chorobowe częściej obserwowane są u mężczyzn. W Stanach Zjednoczonych zachorowania częściej obserwuje się u Afroamerykanów w porównaniu z rasą kaukaską, a za potencjalne przyczyny tego stanu uznaje się predyspozycje genetyczne, styl życia oraz dostępność opieki zdrowotnej [11, 12].

Ze względu na możliwość wdrożenia profilaktyki i edukacji pacjentów bardzo istotne jest poznanie modyfikowalnych czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 i nowotworów złośliwych. Rozwojowi obu tych schorzeń sprzyjają zachowania związane ze stylem życia, a w szczególności: nadwaga lub otyłość, nieprawidłowe odżywianie, brak aktywności fizycznej, siedzący tryb życia, palenie tytoniu oraz nadużywanie alkoholu.

W porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała (BMI < 25 kg/m^2 i > 18 kg/m^2), zachorowania na nowotwory złośliwe znacznie częściej obserwuje się u osób z nadwagą (BMI ≥ 25 kg/m^2 i < 30kg/m^2) oraz z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m^2). Najczęstszymi nowotworami, które współwystępują z otyłością, są: rak piersi (u kobiet po menopauzie), rak endometrium oraz nowotwory przewodu pokarmowego (rak jelita grubego, trzustki, wątroby, pęcherzyka żółciowego). Stwierdzono, iż ryzyko zachorowania na raka pęcherzyka żółciowego wzrasta 1,5-krotnie na każde 5 kg/m^2 powyżej BMI = 25 kg/m^2. Co więcej, nadmierna masa ciała jest nie tylko czynnikiem ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, lecz także zwiększa ryzyko zgonu z powodu choroby nowotworowej [16-18]. Mniej jednoznaczne są dane dotyczące związku pomiędzy spadkiem masy ciała i ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy. Jednakże wyniki dotychczasowych analiz sugerują korzystny wpływ utraty wagi i utrzymywania jej na prawidłowym poziomie w kontekście zmniejszenia ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy.

Prawidłowe nawyki żywieniowe poprawiają ogólny stan zdrowia społeczeństwa, a także mają istotne znaczenie w prewencji oraz leczeniu chorób cywilizacyjnych. W profilaktyce wystąpienia cukrzycy oraz nowotworów złośliwych zalecana jest dieta bogata w warzywa, owoce, produkty pełnoziarniste, zawierająca witaminy i składniki mineralne przy jednocześnie niskiej zawartości czerwonego mięsa i produktów przetworzonych. Ponadto zalecenia dietetyczne powinny być indywidualnie dopasowane do danego pacjenta, z uwzględnieniem jego trybu życia, preferencji i warunków socjoekonomicznych [19, 20].

Kolejnym z dających się modyfikować czynników jest wysiłek fizyczny. Wpływa on korzystnie na gospodarkę węglowodanową, lipidową oraz sprzyja redukcji masy ciała. Regularna aktywność fizyczna (od 3,5 godziny do 7 godzin tygodniowo) zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe. Najlepiej poznana jest zależność pomiędzy zwiększonym wysiłkiem fizycznym i spadkiem zachorowalności na raka jelita grubego oraz raka piersi u kobiet po menopauzie. Mniej jednoznaczne dane dotyczą zmniejszonego ryzyka zachorowania na raka endometrium oraz na raka płuca. Udowodniono także protekcyjny wpływ aktywności fizycznej na wystąpienie cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego. Znaczące zmniejszenie ryzyka wiąże się z poziomem 150 minut umiarkowanej aktywności na tydzień (30 minut aktywności, 5 dni w tygodniu). Dowiedziono również, że wydłużenie czasu trwania aktywności ma wpływ na dalsze zmniejszanie ryzyka zachorowania. Ponadto wszystkim pacjentom z rozpoznanymi

już schorzeniami przewlekłymi zaleca się aktywność fizyczną, udowodniono bowiem jej korzystny wpływ na przebieg i kontrolę wielu chorób. Należy jednak pamiętać, iż liczba i rodzaj ćwiczeń powinny być konsultowane z lekarzem i dobrane indywidualnie do potrzeb i możliwości danego pacjenta [21].

Powszechnie znany jest ścisły związek pomiędzy paleniem tytoniu i spożywaniem alkoholu i zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe. Udowodniono szkodliwość palenia czynnego, biernego, jak również popularnego w ostatnim czasie palenia e-papierosów. Palenie tytoniu jest przyczyną ponad 16 rodzajów nowotworów złośliwych i odpowiada za 20% wszystkich zgonów z powodu tych chorób. Udokumentowano ścisły związek pomiędzy paleniem tytoniu i zachorowaniem na m.in. nowotwory układu oddechowego (raka krtani, raka płuca), raka jamy ustnej, gardła, pęcherza moczowego, nerki, wątroby, trzustki oraz szyjki macicy [22]. Udowodniono również związek pomiędzy wystąpieniem cukrzycy typu 2 i aktywnym paleniem papierosów [23]. U około połowy pacjentów zachorowanie na raka jamy ustnej, gardła i krtani jest związane ze spożywaniem alkoholu. Ponadto wysokie ryzyko wystąpienia raka przełyku, trzustki, jelita grubego i piersi dotyczy właśnie osób nadużywających alkoholu. Co ciekawe, sugeruje się, że nie istnieje bezpieczna dawka spożywanego alkoholu, która nie zwiększałaby ryzyka onkogenezy [24]. Mniej jednoznaczne są dane dotyczące wpływu spożywania alkoholu na ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. Wyniki niektórych analiz sugerują istnienie protekcyjnego wpływu małych dawek alkoholu (22 g/dobę dla mężczyzn i 24 g/dobę dla kobiet) na wystąpienie cukrzycy typu 2 [25]. Istotnym zagadnieniem pozostaje wpływ stosowania używek na przebieg i kontrolę cukrzycy. Alkohol hamuje uwalnianie glukozy z wątroby i w związku z tym może sprzyjać wystąpieniu nagłych zagrażających życiu epizodów hipoglikemii. Ponadto stosowanie używek predysponuje do wcześniejszego wystąpienia powikłań cukrzycy: schorzeń sercowo-naczyniowych (choroby niedokrwiennej serca, udaru niedokrwiennego mózgu), cukrzycowej choroby nerek, oczu (retinopatii cukrzycowej i związanego z nią cukrzycowego obrzęku plamki, zaćmy i jaskry wtórnej) oraz polineuropatii. Z tego względu w zaleceniach diabetologicznych wyraźnie rekomenduje się całkowite zaprzestanie palenia tytoniu i zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu [26].

Na każdy z etapów karcynogenezy (preinicjację, inicjację, promocję i progresję) mogą wpływać biologiczne procesy wspólne dla cukrzycy i nowotworów. W piśmiennictwie opisywane są zaburzenia, które mogą promować wzrost i proliferację komórek nowotworowych. W tym kontekście wymienia się m.in.: insulinooporność, hiperinsulinemię, hiperglikemię oraz subkliniczny przewlekły stan zapalny spowodowany zaburzeniami funkcji tkanki tłuszczowej [11, 12].

Insulina jest anabolicznym hormonem peptydowym, odgrywającym główną rolę w metabolizmie węglowodanów. Długotrwała hiperinsulinemia jest związana z efektem mitogennym wobec komórek nowotworowych. Insulina może stymulować komórki nowotworowe poprzez zlokalizowane na ich powierzchni receptory, takie jak: receptor insuliny (IR, *insulin receptor*), receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-R, *insulin-like growth factor receptor*) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*). Udokumentowano m.in. nadmierną ekspresję IR

oraz IGF-R na powierzchni komórek nowotworowych. Receptory te mogą być aktywowane przez insulinę oraz IGF-1. Połączenie ligandu z IR prowadzi do aktywowania szlaku sygnałowego kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) oraz szlaku PKB-mTOR *(Akt/protein kinase B – mammalian target of rapamycin*). W efekcie prowadzi to do patologicznego nasilenia procesów wzrostu i proliferacji komórek nowotworowych oraz zahamowania apoptozy. Aktywacja IGF-R może stymulować proliferację, angiogenezę oraz przerzutowanie komórek nowotworowych [27, 28]. Ponadto wysoki poziom insuliny w krwi obwodowej wpływa na gospodarkę hormonalną organizmu, powodując m.in. spadek syntezy i obniżenie stężenia w surowicy krwi globuliny wiążącej hormony płciowe (SHGB, *sex hormon binding globulin*). Prowadzi to do zwiększenia stężenia biodostępnych płciowych hormonów steroidowych (estrogenów u kobiet i mężczyzn oraz testosteronu u kobiet). Zwiększona produkcja hormonów steroidowych przekłada się na wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi po menopauzie, raka endometrium oraz prawdopodobnie niektóre inne nowotwory złośliwe [29].

Hiperglikemia może stymulować proliferację komórek nowotworowych, hamować apoptozę, a także zwiększać zdolność komórek nowotworowych do tworzenia przerzutów odległych. Do nasilenia proliferacji komórek nowotworowych przyczynia się m.in. nadmierna ekspresja receptorów dla glukozy (GLUT-1, *glucose transporter 1* i GLUT-2, *glucose transporter 2*), kinazy białkowej C (*protein kinase C – PKC-α*), receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR-*α, -γ*, *peroxisome proliferator-activated receptor-α, -γ*) oraz obniżoną ekspresję czynnika wzrostu naskórka (EGF, *epidermal growth factor*) w komórkach nowotworowych [30]. Już w latach 20. XX wieku Otto Warburg prowadził badania mające na celu ocenę wpływu glukozy na wzrost i proliferację komórek nowotworowych. Opisał on proces metabolizmu glukozy do mleczanu w komórkach nowotworowych. Prawidłowe tkanki w obecności tlenu zużywają glukozę w procesie fosforylacji oksydatywnej. Komórki nowotworowe charakteryzuje wysoki wychwyt glukozy i nawet w obecności dużych ilości tlenu preferują one oddychanie beztlenowe. Nasilenie procesów glikolizy powoduje wzrost wytwarzania kwasu mlekowego, co w efekcie prowadzi do zakwaszenia tkanek, stymulowania proliferacji komórek oraz zwiększenia zdolności komórek nowotworowych do tworzenia przerzutów odległych [31].

Kolejnym istotnym procesem biologicznym wspólnym dla cukrzycy i nowotworów złośliwych jest przewlekły stan zapalny spowodowany zaburzeniami funkcjonowania tkanki tłuszczowej. W warunkach fizjologicznych tkanka tłuszczowa pełni wiele niezbędnych do prawidłowej pracy organizmu funkcji. W sytuacji nadmiernego jej rozwinięcia może dochodzić do znacznego upośledzenia w szczególności jej funkcji endokrynnej i metabolicznej. Obserwuje się zaburzenia w wydzielaniu wielu hormonów i cytokin, m.in. interleukiny-6, inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*), leptyny, rezystyny, czynnika martwicy guza (TNF, *tumor necrosis factor*) oraz nadprodukcję wolnych kwasów tłuszczowych. Obserwuje się także znaczne obniżenie stężenia adiponektyny w surowicy krwi – istotnego polipeptydowego hormonu, który w warunkach fizjologicznych wykazuje działanie przeciwzapalne oraz zwiększające insulinowrażliwość tkanek obwodowych. Wymienione zaburzenia prowadzą do przewlekłych zaburzeń homeostazy przemiany węglowodanów i lipidów [17, 32].

Cukrzyca a umieralność z powodu nowotworów złośliwych

Cukrzyca nie tylko zwiększa ryzyko zachorowania na niektóre z nowotworów złośliwych, lecz także stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny grupie pacjentów dotkniętych tą chorobą. U chorych na nowotwory złośliwe z cukrzycą poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu obserwowano niższe odsetki odpowiedzi na leczenie cytotoksyczne, w porównaniu do analogicznej grupy pacjentów bez cukrzycy. Co więcej, rokowanie w pierwszej z tych dwóch grup chorych było istotnie gorsze. Ponadto u pacjentów z cukrzycą obserwowano wzrost ryzyka wystąpienia powikłań po chemioterapii, cięższy przebieg infekcji układu oddechowego, układu moczowego oraz tkanek miękkich. W grupie chorych z cukrzycą wykonywanie zabiegów chirurgicznych obarczone jest przy tym znacznie wyższym ryzykiem powikłań, w tym występowania zakażeń oraz pogorszenia zdolności gojenia się ran [33].

Barone i wsp. [34] przeprowadzili metaanalizę 48 badań klinicznych. W 23 z 48 badań oceniono częstość zgonów z wszystkich przyczyn w długoterminowej obserwacji osób z chorobami nowotworowymi oraz rozpoznaną cukrzycą, a także u osób bez obciążeń diabetologicznych. W tej metaanalizie wykazano, iż cukrzyca wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zgonu osób na nią cierpiących ze wszystkich przyczyn (HR 1,41; 1,28-1,55) w porównaniu do osób z normoglikemią, przy czym obserwacja ta dotyczyła pacjentów z różnymi typami nowotworów złośliwych. Wykazano również, iż podwyższenie ryzyka zgonu było znaczące w przypadku chorych na raka endometrium (HR 1,76; 1,34-2,31), raka piersi (HR 1,61; (1,46-1,78) oraz raka jelita grubego (HR 1,32; 1,24-1,41) [34].

Leczenie cukrzycy rozpoznanej przed zdiagnozowaniem choroby nowotworowej

Wyzwaniem w codziennej praktyce klinicznej jest leczenie wcześniej zdiagnozowanej cukrzycy u pacjentów poddawanych terapii przeciwnowotworowej. Stopień zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej i możliwości leczenia radykalnego wyznaczają sposób leczenia cukrzycy. Każda z terapii przeciwcukrzycowych powinna być dobierana indywidualnie do pacjenta. W leczeniu radykalnym, z prognozowanym długim czasem przeżycia, należy stosować się do zaleceń diabetologicznych dotyczących leczenia cukrzycy takich, jakie obowiązują pacjentów bez choroby nowotworowej. Głównym ich celem jest prewencja wystąpienia przewlekłych powikłań cukrzycy. Z kolei u chorych na nowotwory poddawanych leczeniu paliatywnemu zakres „akceptowalnych" wartości glikemii może być znacznie szerszy. Niezwykle istotne jest unikanie zagrażających życiu hipoglikemii, zaś w zależności od występujących objawów klinicznych za bezpieczne górne wartości uznaje się stężenie glukozy do 150-250 mg/dl [35]. Jednocześnie należy pamiętać o minimalizacji ryzyka wystąpienia zagrażających życiu ostrych/podostrych powikłań cukrzycy (odwodnienia spowodowanego poliurią, kwasicy ketonowej, nieketonowej hiperglikemii hiperosmolarnej). W zależności od sytuacji

klinicznej należy określić prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii, jak również hiperglikemii i podejmować takie działania zapobiegawcze, aby uniknąć ich wystąpienia. Niejednokrotnie w medycynie paliatywnej ze względu na częste inne schorzenia towarzyszące nowotworom (niewydolność nerek, wątroby), stan ogólny chorego (brak możliwości przyjmowania leków drogą doustną) leki doustne zastępuje się insuliną podawaną podskórnie [36]. W tabeli 1 przestawiono potencjalne czynniki, które mogą utrudniać dawkowanie leków doustnych. W leczeniu pacjentów w terminalnym okresie choroby terapia powinna być ustalana indywidualnie, z zaznaczeniem, iż najistotniejsze jest zachowanie komfortu i jakości życia chorego [37, 38].

Tabela 1. Czynniki utrudniające odpowiednie dawkowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Ryzyko hipoglikemii:
• brak możliwości przyjmowania leków drogą doustną (stan ogólny, dysfagia)
• nudności/wymioty
• jadłowstręt
• wyniszczenie nowotworowe
• antybiotykoterapia
• posiłki o różnych porach dnia
Ryzyko hiperglikemii:
• brak restrykcji dietetycznych
• stosowanie steroidów
• stosowanie leków moczopędnych (furosemid, spironolakton)

Stosowanie leków hipoglikemizujących a nowotwory złośliwe

Poznanie związku pomiędzy stosowanymi powszechnie lekami obniżającymi poziom glukozy w krwi obwodowej a procesami wzrostu i proliferacji komórek nowotworowych wydaje się niezwykle istotne. Na początku XXI wieku w związku z opublikowaniem kontrowersyjnej pracy Hemkensa i wsp. rozgorzała dyskusja dotycząca bezpiecznego stosowania leków hipoglikemizujących. Autorzy tej pracy sugerowali, iż stosowanie analogu insuliny ludzkiej o przedłużonym czasie działania – glarginy zwiększa ryzyko onkogenezy [39]. W kolejnych latach, głównie ze względu na wykazanie przez innych badaczy znaczących błędów metodologicznych w tej pracy oraz brak potwierdzenia wstępnych obserwacji w prospektywnych badaniach interwencyjnych oraz w metaanalizie kilku przeprowadzonych badań, podważono wiarygodność tych obserwacji. Obecnie eksperci w Europie i Stanach Zjednoczonych nie widzą uzasadnienia dla zmiany wskazań do stosowania długo działających analogów insuliny.

W piśmiennictwie opublikowano wiele doniesień dotyczących protekcyjnego i hamującego progresję choroby nowotworowej działania metforminy. Jest to jeden z najczęściej stosowanych leków hipoglikemizujących o wielokierunkowym mechanizmie działania. Lek ten obniża poziom glukozy głównie przez zmniejszenie jej produkcji w wątrobie oraz zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę. Potwierdzono również korzystny wpływ metforminy na profil lipidowy. Ponadto coraz częściej

jest ona stosowana jako lek obniżający insulinooporność u kobiet z zespołem policystycznych jajników. Obecnie badane są możliwości szerszego zastosowania metforminy w leczeniu choroby Alzheimera, prewencji cukrzycy typu 2 oraz terapii cukrzycy typu 1. Evans i wsp. [40] jako pierwsi sugerowali istnienie związku pomiędzy stosowaniem metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zmniejszonym ryzykiem nowotworzenia [40]. Potencjalny mechanizm działania może wiązać się z pobudzaniem kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK, *AMP-activated protein kinase*), co prowadzi do zahamowania wzrostu i proliferacji komórek nowotworowych. W kolejnych latach analizie tej i innych zależności poświęcono wiele badań, które miały potwierdzać te przypuszczenia, jednakże ich wyniki nie były jednoznaczne. Aktualnie w zaleceniach diabetologicznych rekomenduje się stosowanie metforminy na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2 w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego z innymi lekami hipoglikemizującymi. Obecnie trwa wiele badań dotyczących bezpieczeństwa onkologicznego pozostałych leków hipoglikemizujących. W tabeli 2 przedstawiono potencjalne związki pomiędzy lekami stosowanymi w terapii przeciwcukrzycowej i ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe [32].

Tabela 2. Potencjalne związki pomiędzy lekami stosowanymi w terapii przeciwcukrzycowej i ryzykiem zachorowania na nowotwory złośliwe.

Metformina	Wyniki wielu badań sugerują prawdopodobny efekt przeciwnowotworowy oraz wpływ na hamowanie progresji choroby.
Pochodne sulfonylomocznika	Brak dowodów na istotny związek pomiędzy stosowaniem pochodnych sulfonylomocznika a wzrostem ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych lub niejednoznaczne doniesienia.
Tiazolidynodiony (TZD) • Rosiglitazon • Pioglitazon	Pioglitazon – podejrzenie zwiększonego ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego (badania w trakcie).
Inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (DPP4i)	Niepotwierdzone wczesne obawy o zwiększone ryzyko ostrego zapalenia trzustki i raka trzustki. Przyspieszenie pojawienia się przerzutów (sugestie z badań eksperymentalnych).
Agoniści receptora dla glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1)	Prawdopodobnie brak związku z występowaniem raka trzustki. Obecnie brak danych potwierdzających – dane z badań eksperymentalnych sugerują promocję nowotworzenia w obrębie nabłonka jelita grubego.
Insulina ludzka	W badaniach nie potwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia raka piersi.
Analogi insuliny	W badaniach nie potwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia raka piersi u chorych leczonych glarginą, jednakże okres obserwacji wciąż jest dość krótki.
Inne leki przeciwcukrzycowe: Inhibitory α-glukozydazy Meglitynidy Kolesewelam Inhibitory sodozależnego kotransportera-2 glukozy	Niedostateczne dane z badań eksperymentalnych/klinicznych.

Hiperglikemia/insulinooporność indukowana leczeniem przeciwnowotworowym

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogą zostać wyindukowane w trakcie terapii onkologicznej. Glikokortykosteroidy (GKS) są syntetycznymi pochodnymi hormonów steroidowych, które charakteryzują się działaniem przeciwzapalnym, przeciwalergicznym i immunosupresyjnym. Leki te mogą być szeroko stosowane u chorych na nowotwory złośliwe. Mają one wskazania rejestracyjne do leczenia nowotworów limfoproliferacyjnych, są elementem składowym premedykacji przy stosowaniu różnych leków cytotoksycznych i terapii celowanych (np. taksany, pemetreksed, cetuksymab). Ponad 30% pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową wymaga stosowania GKS w leczeniu paliatywnym: w leczeniu bólu, nudności, wymiotów, w celu poprawy apetytu w kacheksji nowotworowej oraz w leczeniu przeciwobrzękowym u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Niestety terapia GKS może wiązać się z licznymi działaniami niepożądanymi. Przewlekła terapia GKS może wywoływać m.in. zaburzenia elektrolitowe, hiperglikemię czy też indukować insulinooporność. Ryzyko ujawnienia się działań niepożądanych GKS wzrasta wraz z wydłużaniem czasu leczenia i wielkością stosowanej dawki. Dlatego też tego rodzaju terapię należy prowadzić jak najkrócej. Należy także dążyć do stosowania jak najniższej skutecznej dawki GKS [38].

Innymi lekami przeciwnowotworowymi, które mogą wywołać zaburzenia metabolizmu glukozy, są inhibitory szlaku PI3K/AKT/mTOR (np. ewerolimus, temsirolimus, idelalysib). Leki te interferują ze szlakiem sygnałowym insuliny, zaburzając m.in. jej wydzielanie, co w efekcie może powodować hiperglikemię. Lekami o podobnym działaniu są m.in. inhibitory kinazy Bcr/Abl (imatynib, nilotynib) oraz niektóre inhibitory receptora czynnika wzrostu naskórka (rociletynib) [42].

Literatura:

[1] Tuffier T. Diabete et neoplasmes. Archives Generales de Medecine 1888; 7: 129-140.

[2] Global report on diabetes. http://www.who.int/diabetes/global-report/en/ (27.02.2017).

[3] Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer 2015; 136: E359-E386.

[4] Didkowska J., Wojciechowska U. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/ (01.03.2017).

[5] Schwartz S.S., Zeidler A., Moossa A.R., Kuku S.F., Rubenstein A.H. A prospective study of glucose tolerance, insulin, C-peptide, and glucagon responses in patients with pancreatic carcinoma. The American Journal of Digestive Diseases 1978; 23: 1107-1114.

[6] Cuzick J., Babiker A.G. Pancreatic cancer, alcohol, diabetes mellitus and gall-bladder disease. International Journal of Cancer 1989; 43: 415-421.

[7] Batabyal P., Vander Hoorn S., Christophi C., Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. Annals of Surgical Oncology 2014; 21: 2453-2462.

[8] Brand R.E., Ding X.Z., Young C.M., Adrian T.E. The specificity of amylin for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. International Journal of Gastrointestinal Cancer 2002 31: 123-128.

[9] Kos-Kudła B., Hubalewska-Dydejczyk A., Kuśnierz K., Lampe P., Marek B., Nasierowska-Guttmejer A., Rosiek V. Nowotwory neuroendokrynne trzustki – zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). Endokrynologia Polska 2013; 64: 459-479.

[10] Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L., De Herder W.W., Kaltsas G., Komminoth P., Kianmanesh R. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology 2011; 95: 98-119.

[11] Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C., Bergenstal R.M., Gapstur S.M., Habel L.A., Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2010; 60: 207-221.

[12] Wojciechowska J., Krajewski W., Bolanowski M., Kręcicki T., Zatoński T. Diabetes and cancer: a review of current knowledge. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 2016; 124: 263-275.

[13] Kasper J.S., Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers 2006; 15: 2056-2062.

[14] Lega I.C., Wilton A.S., Austin P.C., Fischer H.D., Johnson J.A., Lipscombe L.L. The temporal relationship between diabetes and cancer: A population-based study. Cancer 2016; 122: 2731-2738.

[15] Carstensen B., Read S.H., Friis S., Sund R., Keskimäki I., Svensson A.M, Magliano D.J. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9000 cancers in type 1 diabetic individuals. Diabetologia 2016; 59: 980-988.

[16] Schienkiewitz A., Schulze M.B., Hoffmann K., Kroke A., Boeing H. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) – Potsdam Study. The American Journal of Clinical Nutrition 2006; 84: 427-433.

[17] Garg S.K., 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.

[18] Kaaks R., Kühn T. Epidemiology: Obesity and cancer the evidence is fattening up. Nature Reviews Endocrinology 2014; 10: 644-645.

[19] Marmot M., Atinmo T., Byers T., Chen J., Hirohata T., Jackson A., Mann J. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective: 2007.

[20] Barclay A.W., Petocz P., McMillan-Price J., Flood V.M., Prvan T., Mitchell P., Brand-Miller J.C. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk – a meta-analysis of observational studies. The American Journal of Clinical Nutrition 2008; 87: 627-637.

[21] Physical Activity Guidelines Advisory Committee. (2008). Physical activity guidelines advisory committee report, 2008. Washington, DC: US Department of Health and Human Services 2008; A1-H14.

[22] Major cancer risk factors include tobacco, infections, diet and body composition, and UV radiation http://canceratlas.cancer.org/risk-factors/cancer-risk-factors/ (27.02.2017).

[23] Willi C., Bodenmann P., Ghali W.A., Faris P.D., Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Jama 2007; 298: 2654-2664.

[24] Pelucchi C., Tramacere I., Boffetta P., Negri E., Vecchia C.L. Alcohol consumption and cancer risk. Nutrition and Cancer 2011; 63: 983-990.

[25] Baliunas D.O., Taylor B.J., Irving H., Roerecke M., Patra J., Mohapatra S., Rehm J. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 2123-2132.

[26] Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Kliniczna 2016; 5: supl. A.

[27] Belfiore A. The role of insulin receptor isoforms and hybrid insulin/IGF-I receptors in human cancer. Current Pharmaceutical Design 2007; 13: 671-686.

[28] Sen S., He Y., Koya D., Kanasaki K. Cancer biology in diabetes. Journal of Diabetes Investigation 2014; 5: 251-264.

[29] Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nature Reviews Cancer 2004; 4: 579-591.

[30] Ryu T.Y., Park J., Scherer P.E. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. Diabetes & Metabolism Journal 2014; 38: 330-336.

[31] Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science 2009; 324: 1029-1033.

[32] Klil-Drori A.J., Azoulay L., Pollak M.N. Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing?. Nature Reviews Clinical Oncology 2016.

[33] Jacob P., Chowdhury T.A. Management of diabetes in patients with cancer. Quarterly Journal of Medicine: 2015 108: 443-448.

[34] Barone B.B., Yeh H.C., Snyder C.F., Peairs K.S., Stein K.B., Derr R.L., Brancati F.L. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300: 2754-2764.

[35] Zylicz Z. Management of diabetes mellitus in terminally ill cancer patients. Advances in Palliative Medicine 2010; 9: 99-102.

[36] Quinn K., Hudson P., Dunning T. Diabetes management in patients receiving palliative care. Journal of Pain and Symptom Management 2006; 32: 275-286.

[37] Poulson J. The management of diabetes in patients with advanced cancer. Journal of Pain and Symptom Management 1997; 13: 339-346.

[38] King E.J., Haboubi H., Evans D., Baker I., Bain S.C., Stephens J.W. The management of diabetes in terminal illness related to cancer. Quarterly Journal of Medicine 2011; hcr167.

[39] Hemkens L.G., Grouven U., Bender R., Günster C., Gutschmidt S., Selke G.W., Sawicki P.T. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 2009; 52: 1732-1744.

[40] Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., Alessi D.R., Morris A.D. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. British Medical Journal 2005; 330: 1304-1305.

[41] Del Barco S., Vazquez-Martin A., Cufí S., Oliveras-Ferraros C., Bosch-Barrera J., Joven J., Menendez J.A. Metformin: multi-faceted protection against cancer. Oncotarget 2011; 2: 896-917.

[42] Quinn K., Hudson P., Dunning T. Diabetes management in patients receiving palliative care. Journal of Pain and Symptom Management 2006; 32: 275-286.

[43] Flory J., Farooki A. Diabetes management in cancer patients. Oncology 2016; 30: 565-565.

ROLA UKŁADU KRZEPNIĘCIA W ROZWOJU NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH

Dominika Hempel[1,2], Ewa Sierko[1,2], Marek Z. Wojtukiewicz[1,2]

[1] Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

[2] Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii

Autor do korespondencji:
Dominika Hempel
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
Tel./Fax: 85 66 46 734
e-mail: domhem@wp.pl

Streszczenie

Od stuleci znany jest związek między układem krzepnięcia a występowaniem nowotworów. Dlatego też od wielu lat badane są nie tylko mechanizmy zachodzące między komórkami nowotworowymi a składowymi hemostazy, lecz także możliwości profilaktyki i leczenia choroby nowotworowej przez hamowanie procesów krzepnięcia krwi. Jednym z elementów specyficznego układu wzajemnych powiązań, jaki tworzy nowotwór z układem hemostazy, są receptory aktywowane przez proteazy (receptory proteaz, *protease-activated receptors*, PARs). Aktywacja PARs może prowadzić nie tylko do zaburzeń krzepnięcia krwi, lecz także do rozwoju lub progresji choroby nowotworowej. Białkami aktywującymi PARs w komórkach nowotworowych są m.in. trombina, czynnik tkankowy (*tissue factor*, TF) oraz metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (*matrix metalloproteinases,* MMPs). W rozdziale przedstawiono aktualną wiedzę dotyczącą mechanizmów aktywacji PARs w warunkach fizjologii i patologii, z uwzględnieniem roli tych receptorów w nowotworach złośliwych. Ponadto przedyskutowano ewentualne opcje terapeutyczne polegające na wykorzystaniu antagonistów PARs u chorych na nowotwory.

Słowa kluczowe: PARs, nowotwór, układ krzepnięcia krwi.

Spis skrótów

Ang-2	angiopoetyna 2
APC	aktywne białko C, *activated protein C*
bFGF	zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów, basic fibroblasts growth factor,
EGFR	receptor czynnika wzrostu naskórka, epidermal growth factor receptor
EPCR	śródbłonkowy receptor białka C, *endothelial protein C receptor*
MAPKs	kinazy białkowe aktywowane miogenem, *mitogen activated protein kinases*
MMPs	metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (*matrix metalloproteinases*)
PARs	receptory aktywowane przez proteazy (receptory proteaz) (*protease-activated receptors*,)
PI3	kinaza trójfosforanu inozytolu, *phosphatidylinositol 3-kinase*
TF	czynnik tkankowy (*tissue factor*)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonka naczyń, *vascular endothelial growth factor*
VEGFR	receptor dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyń

Wstęp

Od stuleci wysiłki naukowców ukierunkowane są na poznanie mechanizmów prowadzących do rozwoju nowotworów złośliwych. Już w XIX wieku, kiedy to opisano zwiększoną tendencję do występowania zakrzepów u chorych na nowotwory w postaci zespołu Trousseau – wędrującego zapalenia żył powierzchownych, zaczęto sygnalizować udział procesów związanych z krzepnięciem krwi w kancerogenezie. Komórki guza wchodzą w interakcje z elementami morfotycznymi krwi i komórkami śródbłonka naczyń, a także mają zdolność produkcji substancji pobudzających krzepnięcie krwi [1, 2]. W obrębie guza dochodzi zatem do nieustannej aktywacji procesu krzepnięcia krwi, co w konsekwencji sprzyja jego wzrostowi i inwazji.

Tabela 1. Ekspresja receptora aktywowanego przez proteazy PAR-1 i PAR-2 (*protease-activated receptors* 1) w liniach komórkowych wybranych nowotworów i efekt komórkowy ich aktywacji [1].

MMP – *matrix metalloproteinase*, metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej, SFLLRN – aktywator, EGFR – *epidermal growth factor receptor*, receptor czynnika wzrostu naskórka.

Linia komórkowa/xenograft	Proteaza	Działanie
PAR-1		
Rak nosowej części gardła CNE1-LMP1	Trombina SFLLRN	Inwazja, wzrost guza
Rak żołądka MKN45, MKN74 cells	Trombina	Zwiększona ekspresja fibronektyny, zmniejszona ekspresja E-kadheryny, aktywacja NF-κB, zwiększenie proliferacji
Rak piersi	Trombina	Aktywacja szlaków zależnych od EGFR i ErbB Inwazja, wzrost guza, migracja
Czerniak B16F10/model mysi	Trombina	Przerzuty do płuc
Chondrosarcoma	Trombina	Zwiększona ekspresja MMPs, migracja komórek
Medulloblastoma	Trombina	Zwiększona ekspresja Il1β, chondromoduliny 1 (LECT1)
Glioblastoma U178MG	TFLLR-NH2	Zwiększony poziom Ca^{2+}
Rak piersi MDA-MB-231	MMP1	Aktywacja szlaków zależnych od Akt Inwazja, migracja
Rak jajnika/model mysi	MMPs	Angiogeneza, przerzuty

Niezmiernie ważnym elementem wzajemnych powiązań, jaki tworzy nowotwór z układem hemostazy, są receptory aktywowane przez proteazy (receptory proteaz, *protease-activated receptors*, PARs). PARs to sprzężone z białkiem G (*G-protein-coupled receptors*, GPCRs) śródbłonowe receptory o wyjątkowym – proteolitycznym mechanizmie aktywacji. Białkami aktywującymi PARs w komórkach nowotworowych są m.in. trombina, czynnik tkankowy (*tissue factor*, TF), troponina oraz metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (*matrix metalloproteinases,* MMPs) – MMP-1, MMP-9, MMP-14 [1, 3]. Oddziaływanie trombiny z receptorem błonowym odbywa się przez

wyjątkowy proteolityczny mechanizm, w którym proteaza odłącza związany z częścią zewnątrzkomórkową receptora ligand (TLTR, *tethered ligand trombin receptor*) [4]. W latach 90. udokumentowano istnienie receptora dla trombiny na powierzchni komórek nowotworowych guzów litych [5-10]. Jak dotąd ekspresję PAR-1 stwierdzono m.in. w komórkach czerniaka, raka piersi, płuca, przełyku, okrężnicy, żołądka, gruczołu krokowego, trzustki, wątroby, jajnika, trzonu macicy, a także nowotworów okolicy głowy i szyi oraz nowotworów hematologicznych (tabela 1) [przegląd piśm. w 1].

Istnieje coraz więcej danych potwierdzających, iż właśnie nadmierna aktywacja PARs może mieć znaczenie w pobudzaniu proliferacji komórek nowotworowych, wzroście guza i hamowaniu apoptozy komórek nowotworowych na drodze zmian w układzie krzepnięcia krwi [1, 3], ostatecznie prowadząc do rozwoju lub progresji choroby nowotworowej.

Tabela 2. Proteazy aktywujące i inaktywujące poszczególnych receptorów proteaz (PAR – *protease-activated receptors*) [48].

APC – *activated protein C,* aktywne białko C; MT-SP1 – *membrane-type serine protease 1,* proteaza serynowa typu błonowego 1; MMP – *matrix metaloproteinases,* metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej.

	Proteazy aktywujące	Proteazy inaktywujące	Lokalizacja
PAR-1	Trombina Czynnik Xa APC Granzym A Gingipaina R Trypsyna MMP	Katepsyna G Plazmina Elastaza Proteinaza-3 Trypsyna	Płytki krwi ludzkie Śródbłonek Nabłonek Fibroblasty Miocyty Neurony Astrocyty
PAR-2	Trypsyna Tryptaza Czynnik VIIa Czynnik Xa MT-SP1 Proteinaza-3 Gingipaina R Kalikreina 14	Katepsyna G Elastaza	Śródbłonek Nabłonek Fibroblasty Miocyty Neurony Astrocyty
PAR-3	Trombina	Katepsyna G	Płytki krwi mysie Śródbłonek Miocyty Astrocyty
PAR-4	Trombina Katepsyna G Trypsyna Gingipaina R Kalikreina 14		Płytki krwi ludzkie Śródbłonek Miocyty Astrocyty

Receptory aktywowane przez proteazy (*protease-activated receptors*, **PARs)**

- Budowa i mechanizm aktywacji

Główną strukturę każdego z receptorów PAR tworzy transbłonowa domena składająca się z siedmiu α-helis, do której przyłączona jest część cytoplazmatyczna wiążąca białko G oraz N-końcowa sekwencja zewnątrzkomórkowa zawierająca miejsce wiązania specyficznej proteazy [1]. Poszczególne receptory PAR różnią się między sobą głównie budową sekwencji N-końcowej.

Jak dotąd najlepiej poznany został mechanizm aktywacji PAR-1. Głównymi aktywatorami tego białka są: trombina i czynnik krzepnięcia krwi Xa – proteazy biorące udział w procesie krzepnięcia krwi w sytuacji uszkodzenia naczynia. Trombina wykazuje na tyle duże powinowactwo do PAR-1, że wzbudzenie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej tego receptora nie wymaga obecności kofaktorów. Natomiast pozostałe proteazy oddziaływają z powierzchniowymi cząsteczkami, które ułatwiają ich związanie z PAR-1 i odłączenie fragmentu N-końcowego od jego części zewnątrzkomórkowej (np. śródbłonkowy receptor białka C, *endothelial protein C receptor* – EPCR jest kofaktorem proteazy APC, *activated protein C,* aktywne białko C) [13]. Ponadto reszty hirudynopodobne obecne w cząsteczce PAR-1 i PAR-3 zwiększają powinowactwo trombiny do tych receptorów, dlatego też mniejsze jej stężenia są potrzebne do aktywacji tych receptorów w porównaniu z PAR-4, który nie posiada takich reszt.

W wyniku proteolitycznego działania trombiny dochodzi do hydrolizy wiązania peptydowego w miejscu R^{41}-S^{42} (między resztami argininy i seryny) sekwencji $LDPR^{41}$-S^{42} fragmentu N-końcowego PAR-1 i w konsekwencji – odsłonięcia położonego poniżej wewnątrzcząsteczkowego liganda aktywującego PAR. Jest to tzw. „związany" (*tethered*) ligand o charakterystycznej dla danego receptora sekwencji. Wzbudzenie sygnału odbywa się za pośrednictwem położonej w pętli 2 sekwencji reszt $^{42}SFLLRN^{47}$ [14]. W przypadku oddziaływań trombiny z PAR-4 proteoliza receptora następuje między miejscem R^{47} a G^{48}, skutkiem czego jest powstanie odpowiedniego liganda [15].

W przypadku receptora PAR-2 do jego aktywacji dochodzi na drodze oddziaływań z trypsynopodobnymi proteazami serynowymi, m.in. trypsyną w stężeniach fizjologicznych czy też czynnikami krzepnięcia krwi – VIIa, Xa lub kompleksem tych białek z czynnikiem tkankowym – TF-VIIa-Xa [13]. Hydroliza wiązania peptydowego zewnątrzkomórkowego fragmentu N-końcowego PAR-2 odbywa się w miejscu R^{34}-S^{35}.

- Wzbudzenie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej

Proteolityczna aktywacja PAR skutkuje wzbudzeniem procesów wewnątrzkomórkowych na drodze przede wszystkim oddziaływań z białkiem G oraz przez przyłączenie białka zwanego β-arrestyną. Po aktywacji receptora dochodzi do zmian konformacyjnych w jego strukturze, ułatwiających przyłączenie białka G do domeny wewnątrzkomórkowej PAR i wytworzenie heterotrimerów aktywujących kolejne przekaźniki. PAR-1 łączy się z podtypami białka Gα (Gαq, Gαi oraz $G\alpha_{12/13}$), co prowadzi do aktywacji kinaz MAP (MAPKs, *mitogen activated protein kinases*, kinazy białkowe aktywowane mitogenem),

wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} oraz zależnej od białka RhoGEF aktywacji przekaźników Rho i Rac (ryc. 1) [11]. Na skutek aktywacji PAR może dochodzić także do pobudzenia kaskady sygnałów zależnych od kinazy białkowej C, kinazy tyrozynowej oraz kinazy PI3 (PI3-K, *phosphatidylinositol 3-kinase*, kinaza trójfosforanu inozytolu) oraz zahamowania sygnalizacji zależnej od cyklazy adenylowej. PAR-4 i PAR-2 również oddziaływają z białkiem G, w przeciwieństwie do PAR-3, który nie łączy się z tym białkiem. Na skutek oddziaływań między proteazami a receptorami PAR dochodzi do zwiększonej transkrypcji genów białek regulujących m.in. proliferację, adhezję, migrację, wzrost i apoptozę komórki (tabela 3).

- Regulacja aktywności PAR

Aktywacja PAR jest nieodwracalna, dlatego też mechanizmy regulujące wzbudzanie sygnałów przez receptory proteaz muszą być bardzo sprawne. Regulacja aktywności PAR (zarówno w spoczynku, jak i po jego aktywacji) odbywa się przez przemieszczanie tego receptora z błony komórkowej do wnętrza komórki [11]. W sytuacji spoczynku stałe – konstytutywne (*constitutive*) krążenie receptora między błoną komórkową a przedziałem wewnątrzkomórkowym zapewnia nieustanny dopływ PAR do błony komórkowej. W przypadku PAR-1 wnikanie do przestrzeni wewnątrzkomórkowej w stanie spoczynku zależne jest od jego wcześniejszej ubikwitynacji oraz przyłączenia kompleksu klatryna/AP2 (*clathrin adapter protein complex 2*) i dynaminy, natomiast nie wymaga związania receptora z arrestyną. Podjednostka μ2 AP2 wiąże się z resztą tyrozynową ogona cytoplazmatycznego PAR-1. Skierowanie PAR-1 do lizosomów odbywa się dzięki rozpoznaniu tego receptora przez tzw. białko sortujące SNX1 (*sorting nexin-1*) [11].

Z kolei aktywny PAR zostaje przemieszczony do wnętrza komórki i rozłożony w lizosomach po wcześniejszym przyłączeniu arrestyny lub niezależnie od związania się z tym białkiem – ale wówczas dochodzi do szybkiej degradacji tego receptora, co uniemożliwia jego powrót do błony komórkowej i ponowną jego aktywację [11]. Szybka degradacja PAR odbywa się na drodze tzw. szybkiej fosforylacji końca C receptora proteaz przez różne kinazy białka G (*GPCR kinases* – GRKs), w tym GRK3 i GRK5. Dochodzi do odłączenia białek G i przerwania wzbudzania sygnałów wewnątrzkomórkowych. Wolniejsza, w porównaniu z innymi receptorami PAR, internalizacja PAR-4 oraz brak jego fosforylacji powodują, iż skutki aktywacji tego receptora, np. agregacja płytek krwi zależna od trombiny, trwają dłużej. Prawdopodobnie fosforylacja odgrywa rolę w dezaktywacji PAR-3. Z kolei regulacja aktywności PAR-2 odbywa się również na drodze przyłączania arrestyny oraz internalizacji receptora (rola fosforylacji w tym przypadku jest niejasna). W hamowaniu aktywności PAR-1 i PAR-2 zlokalizowanych w fibroblastach dodatkowo wymagane jest przyłączenie dynaminy (GTP-azy). Co ciekawe, arrestyna przyczynia się do przedłużonej aktywacji białek ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinase-1 i -2*) wzbudzonej przez aktywny PAR-2.

Opisano również mechanizm regulacji aktywności PAR polegający na proteolitycznym odszczepieniu części receptora poniżej miejsca aktywacji i pozbawieniu go „związanego" liganda.

Istnieją dane z badań *in vitro* wskazujące na występowanie w komórkach śródbłonka i fibroblastach efektu zależnego od dawki. Mianowicie pod wpływem wzrastających stężeń trombiny dochodzi do przemieszczenia się PARs z magazynów wewnątrzkomórkowych na powierzchnię błony komórkowej [11].

Rola układu krzepnięcia krwi i PAR w chorobie nowotworowej

- Czynnik tkankowy (TF) a PAR

Czynnik tkankowy, niezbędny do aktywacji czynników krzepnięcia krwi prowadzących do powstania trombiny, jest jednocześnie najważniejszym prokoagulantem komórek nowotworowych [16]. Ekspresję TF na powierzchni komórek nowotworowych stwierdzono w wielu nowotworach złośliwych [17-19]. Co więcej, badania wykazały, iż komórki nowotworowe charakteryzujące się obecnością TF miały większą zdolność do tworzenia przerzutów odległych w stosunku do komórek nowotworowych pozbawionych tego białka. Czynnik tkankowy w kompleksie z czynnikiem VIIa prowadzi do powstania czynnika Xa, odpowiedzialnego za proteolityczną konwersję protrombiny do trombiny, głównego aktywatora PAR-1. Ponadto kompleks TF/Xa może aktywować PAR-2, podczas gdy czynnik Xa oddziałuje z PAR-1 lub PAR-2.

Tabela 3. Rola PARs (*protease-activated receptors*, receptorów aktywowanych przez proteazy) w rozwoju i progresji choroby nowotworowej.

ERK1/2 – *extracellular signal-regulated kinase-1 i -2*; VEGF – *vascular endothelial growth factor*, czynnik wzrostu śródbłonka naczyń, VEGFR – receptor dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyń; TF – *tissue factor*, czynnik tkankowy; bFGF – *basic fibroblasts growth factor*, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów; Ang-2 – angiopoetyna 2; MMP-2 – *matrix metalloproteinase 2*, metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 2.

Rola PARs			
Proliferacja	**Przeżycie komórek nowotworowych**	**Angiogeneza**	**Inwazja i migracja**
• Komórki nowotworowe • Śródbłonek • Miocyty naczyń krwionośnych • Fibroblasty • Aktywacja ERK1/ERK2	• Tworzenie kompleksów przez komórki nowotworowe z fibryną i płytkami	• Czynniki proangiogenne: VEGF, VEGFR, TF, bFGF, Ang-2 • Ekspresja integryn • Zwiększenie przepuszczalności naczyń • Aktywacja płytek krwi • Zmiana kształtu komórek śródbłonka	• Przebudowa cytoszkieletu • Ekspresja MMP-2 i żelatynazy • Adhezja

- Trombina a PAR

Obecność trombiny wykazano w wielu usuniętych operacyjnie guzach nowotworowych [18-20]. Pierwsze doniesienia o nowej dla trombiny roli w powstawaniu przerzutów nowotworowych pochodzą z początku lat 90. ubiegłego wieku [5-10]. Inkubacja trombiny z komórkami rakowymi W256 skutkowała kilkukrotnym wzrostem adhezji

tych komórek do śródbłonka aorty szczurów [5-7, 10, 19, 21, 22]. W kolejnych eksperymentach stwierdzono, iż trombina podawana myszom z wszczepionymi komórkami rakowymi przyśpiesza wzrost guza nowotworowego i zgon myszy [23], a zastosowanie inhibitorów trombiny może hamować powstawanie przerzutów odległych [9, 10].

Kolejnym działaniem trombiny ułatwiającym zagnieżdżanie się kolonii przerzutowych komórek nowotworowych jest proces przekształcania fibrynogenu w fibrynę, która może stanowić podłoże do tworzenia nowych naczyń krwionośnych [3, 24]. Ponadto, płytki krwi poddane działaniu trombiny wykazują wzrost ekspresji cząstek adhezyjnych (glikoproteiny GPIIb/IIIa, czynnika von Willebranda, selektyny P, fibronektyny), co umożliwia komórkom nowotworowym tworzenie kompleksów ze skrzepami fibryny i płytkami krwi w przestrzeniach naczyniowych, a co za tym idzie – zwiększa ich przeżycie [9, 10]. Progresję nowotworu, w tym tworzenie przerzutów, trombina aktywuje również przez bezpośrednie oddziaływanie z PARs obecnymi na komórkach nowotworowych [3, 9, 10].

W badaniach przeprowadzonych na myszach stwierdzono, iż nadmierna ekspresja PAR-1 w gruczołach piersiowych związana jest z aktywacją białek Wnt i β-kateniny, istotnych w progresji nowotworów złośliwych. Ponadto aktywacja PAR-1 w guzach łagodnych w modelach mysich prowadziła do wzrostu guza i inwazji [25]. Co ważne, w badaniach przeprowadzonych na hodowlach komórkowych raka piersi, raka pęcherzyka żółciowego, wątroby i żołądka stwierdzono zależność między zwiększoną ekspresją PAR-1 w komórkach raka a jego większą inwazyjnością i zdolnością do tworzenia przerzutów odległych [25-27]. U chorych na raka płuca, żołądka i pęcherzyka żółciowego wykazano, że ekspresja PAR-1 jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym przeżyć całkowitych, a u chorych na raka gruczołu krokowego – wznowy miejscowej [27].

W obrębie guzów nowotworowych ekspresję PAR-1 stwierdzano także w komórkach śródbłonka, komórkach mięśni gładkich naczyń, komórkach tucznych, fibroblastach oraz makrofagach [28].

Efekty komórkowe aktywacji PAR

- Aktywność mitogenna

Aktywacja PAR-1 przez trombinę, kompleks TF/VIIa lub TF/VIIa/Xa zwiększa zdolność proliferacyjną oraz przeżycie komórek nowotworowych m.in. dzięki przedłużonej aktywacji przekaźników ERK1/2 [29, 30]. Wykazano silne działanie mitogenne PAR aktywowanego trombiną wobec komórek śródbłonka oraz komórek mięśniowych naczyń krwionośnych krwi. Ponadto zarówno komórki śródbłonka, jak i płytki krwi opłaszczone trombiną wykazują wydłużone przeżycie, co z kolei sprzyja przyleganiu do nich komórek nowotworowych i ich dalszej inwazji [31].

W badaniach przeprowadzonych na hodowlach komórkowych raka trzustki, wątroby, szyjki macicy, okrężnicy, jamy ustnej stwierdzono aktywność mitogenną także PAR-2 [przegląd piśm. 2]. Podawanie trypsyny lub peptydu aktywującego PAR-2

(SLIGKV) prowadziło do proliferacji komórek rakowych oraz zwiększonej ekspresji i aktywności MMP-2 oraz szlaku ERK/AP-1.

- Zwiększenie ekspresji integryn

Integryny należą do rodziny białek przezbłonowych, które pośredniczą w interakcjach między komórkami śródbłonka a składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej ważnymi np. dla prawidłowego przebiegu procesu angiogenezy [32]. PAR aktywowany trombiną zwiększa ekspresję cząstek adhezyjnych, co wzmaga potencjał przerzutowy komórek nowotworowych [5-7, 9, 10, 33]. Udowodniono, iż aktywacja PAR-1 nasila adhezję komórek nowotworowych do składników macierzy zewnątrzkomórkowej przez oddziaływania z integryną αvβ5 oraz przebudowę cytoszkieletu, co sprzyja migracji komórek, inwazji i tworzeniu przerzutów, m.in. w raku płuca i czerniaku [33]. Wykazano również, iż PAR poprzez zwiększanie ekspresji integryny αIIbβ3 może prowadzić do przyłączania komórek czerniaka do komórek śródbłonka (na drodze zależnej od płytek krwi) i w ten sposób również zwiększać potencjał przerzutowy komórek nowotworowych [9, 10, 32]. Integryna $\alpha_v\beta_3$ występuje głównie na komórkach naczyń krwionośnych i odgrywa istotną rolę w przebiegu angiogenezy. Jej ekspresja również regulowana jest przez aktywność PAR i to przy jej pomocy trombina łączy się z komórkami śródbłonka. Ponadto PAR aktywowany trombiną zwiększa ekspresję żelatynazy – enzymu degradującego kolagen IV i MMP-2, co w konsekwencji zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych, umożliwia migrację komórek śródbłonka oraz komórek nowotworowych i ich inwazję [32]. Aktywacja PAR odgrywa rolę także w regulacji oddziaływań między komórkami nowotworowymi a płytkami krwi przez zwiększenie ekspresji białka adhezyjnego selektyny P [31].

- Angiogeneza

Drobne naczynia krwionośne dostarczają tlen i składniki odżywcze komórkom nowotworowym, usuwając jednocześnie substancje pochodzące z przemiany materii. Aktywacja składowych hemostazy oraz angiogenezy prowadząca do zmian w przepuszczalności naczyń krwionośnych jest niezbędna do wzrostu i progresji choroby nowotworowej [2]. Badania przeprowadzone na modelach mysich wykazały udział PAR-1 w tworzeniu sieci nowych naczyń krwionośnych, tj. angiogenezie [1, 3]. Około 50% zwierzęcych embrionów pozbawionych PAR-1 umiera z powodu zatrzymania rozwoju naczyń krwionośnych, a przywrócenie przekaźnictwa wzbudzanego przez ten receptor zapobiega śmierci komórki. W komórkach czerniaka i raka piersi nasilenie ekspresji PAR-1 koreluje ze zwiększonym stężeniem czynnika wzrostu śródbłonka naczyń, VEGF (*vascular endothelial growth factor*), pobudzeniem angiogenezy oraz wzrostem guza [34]. Aktywacja PAR-2 przez kompleks TF/VIIa prowadzi do fosforylacji TF i aktywacji zależnych od niego mechanizmów angiogenezy, migracji komórek nowotworowych i progresji nowotworu. Ponadto aktywacja zależnej od TF drogi krzepnięcia krwi umożliwia generację trombiny.

Aktywność proteolityczna trombiny wobec PAR prowadzi ostatecznie do aktywacji transkrypcji genów kodujących białka biorące udział w angiogenezie, m.in. VEGF, jego receptora (VEGFR), TF, MMP-2, angiopoetyny-2 (Ang-2), zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (*basic fibroblasts growth factor*, bFGF), kinaz MAP oraz PI3 [przegląd piśm. 1]. Źródłem czynników proangiogennych, m.in. VEGF, są aktywowane przez trombinę płytki krwi (uwalnianie VEGF z płytek krwi może odbywać się w ciągu kilku minut) oraz komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych, wobec których trombina wykazuje silne działanie mitogenne, a także komórki nowotworowe (oddziaływania również zależne od PAR) [32]. W hodowlach komórkowych glejaków stwierdzono korelację miedzy ekspresją trombiny i VEGF, co wskazuje na możliwy autokrynny mechanizm regulacji angiogenezy w glejakach [35]. Ponadto PAR aktywowany trombiną indukuje wytwarzanie wolnych rodników tlenowych, które powodują wzrost ekspresji czynnika transkrypcyjnego indukowanego przez hipoksję, HIF-1, który – łącząc się z genem *VEGF* – aktywuje jego transkrypcję i pobudzenie angiogenezy [2].

Zaburzenia regulacji ekspresji PAR w nowotworach

W przeciwieństwie do stanu fizjologii w komórkach nowotworowych, np. raka piersi, istnieją zaburzenia w regulacji aktywności PAR i w konsekwencji – dochodzi do stałej aktywacji przekaźników zależnych od tych receptorów, np. ERK1/2 czy też białek z rodziny Rho [36, 37]. Wolniejsza internalizacja PAR i brak jego degradacji w lizosomach wiodą do stałej aktywacji PAR. Zwiększenie transkrypcji mRNA PAR, regulowanej przez białko AP2, również może skutkować ich ciągłą aktywnością. Co więcej, nie można wykluczyć występowania mutacji aktywującej w genie kodującym PAR, jednakże jak dotąd brak jest wiarygodnych danych dotyczących tego zagadnienia.

Hamowanie składowych układu krzepnięcia jako potencjalna terapia przeciwnowotworowa

Wiadomo, że heparyny drobnocząsteczkowe, stosowane w leczeniu oraz w profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory, wykazują również działanie przeciwnowotworowe [38]. Inhibitor trombiny – hirudyna także posiada takie właściwości, a ponadto zmniejsza nasilenie ostrego odczynu popromiennego [39]. Rola PAR w biologii nowotworów jest coraz lepiej udokumentowana, dlatego też inhibitory PAR stanowią również obiecujący obszar interwencji terapeutycznych. Teoretyczne miejsca uchwytu, które mogłyby uniemożliwić aktywację PAR, to: $_{1.}$ blokada miejsca, z którym łączy się „splątany ligand" po zadziałaniu agonisty PAR (np. worapaksar); $_{2.}$ zasłonięcie miejsca przyłączenia agonisty i uniemożliwienie proteolizy PAR, a tym samym odsłonięcia „związanego" ligandu (np. ATAP2); $_{3.}$ interakcje z wtórnymi przekaźnikami PAR (białkiem G, arrestyną, ERK); $_{4.}$ blokowanie syntezy *PAR* RNA. W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* (hodowle komórkowe) i *in vivo* (ksenografty) różnych nowotworów (m.in. raka piersi, jajnika, gruczołu krokowego) stosowanie związków blokujących PAR prowadziło do zahamowania angiogenezy, apoptozy komórek nowotworowych, zmniejszenia zdolności do tworzenia przerzutów, zahamowania wzrostu guza, a także – co ciekawe – wzmocnienia przeciwbólowego działania morfiny [40, 41].

Jak dotąd związki wchodzące w interakcje z PAR oceniane są w badaniach klinicznych głównie u chorych na niedokrwienną chorobę serca. Jednakże ze względu na hamowanie wzrostu guza w badaniach przedklinicznych inhibitory reakcji wzbudzanych przez PAR stanowią ciekawy obszar farmakologicznej interwencji także u chorych na nowotwory.

Podsumowanie

Zaburzenia krzepnięcia krwi nie tylko towarzyszą chorobie nowotworowej, lecz także wpływają na jej rozwój. Istnieje ścisły związek między funkcjonowaniem układu krzepnięcia krwi a rozwojem i progresją choroby nowotworowej. Dlatego też leki interferujące z poszczególnymi składowymi układu hemostazy stanowią obecnie potencjalny obszar profilaktyki choroby nowotworowej, jak i interwencji terapeutycznych.

Literatura:

[1] Wojtukiewicz M.Z., Hempel D., Sierko E., Tucker S.C., Honn K.V. Protease-activated receptors (PARs) – biology and role in cancer invasion and metastasis. Cancer and Metastasis Reviews 2015; 34: 775-796.

[2] Wojtukiewicz M.Z., Sierko E., Rak J. Contribution of the hemostatic system to angiogenesis in cancer. Semin. Thromb. Hemost 2004; 30: 5-20.

[3] Wojtukiewicz M.Z., Hempel D., Sierko E., Tucker S.C., Honn K.V. Thrombin – unique coagulation system protein with multifaceted impacts on cancer and metastasis. Cancer and Metastasis Reviews 2016; 35: 213-233.

[4] Vu T.K., Hung D.T., Wheaton V.I., Coughlin S.R. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation. Cell 1991; 64: 1057-1068.

[5] Wojtukiewicz M.Z., Ciarelli J.J., Snyder D.A., Nelson K.K., Walz D.A., Honn K.V. Increased tumor cell adhesiveness and experimental metastasis following exposure to alpha-thrombin, its precursor and analogues. American Cancer Society Michigan Division Inc., Cancer Research Conference, Ypsilanti, MI, USA, 1990, Abstract 22.

[6] Wojtukiewicz M.Z., Ciarelli J.J., Snyder D., Nelson K.K., Walz D.A., Honn K.V. Thrombin increases tumor cell adhesiveness via a non-proteolytic pathway. First Regional Meeting of the American Society for Cell Biology, Chicago, IL, USA, 1990, Abstract 91.

[7] Wojtukiewicz M.Z., Ciarelli J.J., Walz D.A., Honn K.V. Thrombin enhances cancer cell expression of an integrin receptor and increases adhesion. 81st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, 1990, Proceedings of AACR, 31, Abstract 476.

[8] Wojtukiewicz M.Z., Tang D.G., Ben-Josef E., Renaud C., Walz D.A., Honn K.V. Solid tumor cells express functional „tethered ligand" thrombin receptor. Cancer Research 1995; 55: 698-704.

[9] Wojtukiewicz M.Z., Tang D.G., Ciarelli J.J., Nelson K.K., Walz D.A., Diglio C.A., Mammen E.F., Honn K.V. Thrombin increases the metastatic potential of tumor cells. International Journal Cancer 1993; 54: 793-806.

[10] Wojtukiewicz M.Z., Tang D.G., Nelson K.K., Walz D.A., Diglio C.A., Honn K.V. Thrombin enhances tumor cell adhesive and metastatic properties via increased alpha IIb beta 3 expression on the cell surface. Thrombosis. Research 1992; 68: 233-245.

[11] Coughlin S.R. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. Journal of Thrombosis Haemostasis 2005; 3: 1800-1814.

[12] Ünlü B., Versteeg H.H. Effects of tumor-expressed coagulation factors on cancer progression and venous thrombosis: is there a key factor? Thrombosis Research 2014; 133 (Suppl. 2): S76-84.

[13] Riewald M., Petrovan R.J., Donner A., Mueller B.M., Ruf W. Activation of endothelial cell protease activated receptor-1 by the protein C pathway. Science 2002; 296: 1880-1888.

[14] Nakanishi-Matsui M., Zheng Y.W., Weiss E.J., Sulciner D., Coughlin S.R. PAR-3 is a cofactor for PAR-4 activation by thrombin. Nature 2000; 404: 609-613.

[15] Ossovskaya V.S., Bunnett N.W. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. Physiology Review 2004; 84: 579-621.

[16] Riewald M., Ruf W. Mechanistic coupling of protease signaling and initiation of coagulation by tissue factor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001; 98: 7742-7747.

[17] Wojtukiewicz M.Z., Rucinska M., Zacharski L.R., Kozlowski L., Zimnoch L., Piotrowski Z., Kudryk B.J., Kisiel W. Localization of blood coagulation factors in situ in pancreatic carcinoma. Thrombosis and Haemostasis 2001; 86: 1416-1420.

[18] Wojtukiewicz M.Z., Sierko E., Zacharski L.R., Zimnoch L., Kudryk B., Kisiel W. Tissue factor-dependent coagulation activation and impaired fibrinolysis in situ in gastric cancer. Seminars Thrombosis Hemostasis 2003; 29: 291-300.

[19] Wojtukiewicz M.Z., Zacharski L.R., Rucińska M., Zimnoch L., Jaromin J., Różańska-Kudelska M., Kisiel W., Kudryk B.J. Expression of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in situ in laryngeal carcinoma. Thrombosis and Haemostasis 1999; 82: 1659-1662.

[20] Zacharski L.R., Memoli V.A., Morain W.D., Schlaeppi J.M., Rousseau S.M. Cellular localization of enzymatically active thrombin in intact human tissues by hirudin binding. Thromboosis Haemostasis 1995; 73: 793-797.

[21] Xie L., Duan Z., Liu C., Zheng Y., Zhou J. Protease-activated receptor 2 agonist increases cell proliferation and invasion of human pancreatic cancer cells. Experimental Therapeutical Medicine 2015; 9: 239-244.

[22] Xie Q., Bao X., Chen Z.H. Role of Protease-Activated Receptor-1 in Glioma Growth. Acta Neurochirurgica, Suppl. 2016; 121: 355-360.

[23] Yuan L., Liu X. Platelets are associated with xenograft tumor growth and the clinical malignancy of ovarian cancer through an angiogenesis-dependent mechanism. Molecular Medicine Report 2015: 11: 2449-2458.

[24] Palumbo J.S., Kombrinck K.W., Drew A.F., Grimes T.S., Kiser J.H., Degen J.L., Bugge T.H. Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells. Blood 2000; 96: 3302-3309.

[25] Even-Ram S.C., Uziely B., Cohen P. Thrombin receptor overexpression in malignant and physiological invasion processes. Natural Medecine 1998; 4: 909-994.

[26] Sedda S., Marafini I., Caruso R., Pallone F., Monteleone G. Proteinase activated-receptors-associated signaling in the control of gastric cancer. World Journal Gastroenterology 2014; 20: 11977-11984.

[27] Du X., Wang S., Lu J., Cao Y., Song N., Yang T., Dong R., Zang L., Yang Y., Wu T., Li J. Correlation between MMP1-PAR-1 axis and clinical outcome of primary gallbladder carcinoma. Jpn. J. Clin. Oncol. 2011; 41: 1086-1093.

[28] Arora P., Ricks T.K., Trejo J. Protease-activated receptor signalling, endocytic sorting and dysregulation in cancer. Journal Cellular Science 2007; 120: 921-928.

[29] Camerer E., Huang W., Coughlin S.R. Tissue factor- and factor X dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa. Proceedings of the National Academy of Sciences 2000; 97: 5255-5260.

[30] Trejo J., Connolly A.J., Coughlin S.R. The cloned thrombin receptor is necessary and sufficient for activation of mitogen-activated protein kinase and mitogenesis in mouse lung fibroblasts. Loss of responses in fibroblasts from receptor knockout mice. Journal Biology Chemistry 1996; 271: 21536-21541.

[31] Sierko E., Wojtukiewicz M.Z. Inhibition of platelet function: does it offer a chance of better cancer progression control? Seminars Thrombosis Hemostasis 2007; 33: 712-721.

[32] Tsopanoglou N.E., Maragoudakis M.E. Role of thrombin in angiogenesis and tumor progression. Seminars Thrombosis Hemostasis 2004; 30: 63-69.

[33] Zhu L., Wang X., Wu J. i wsp. Cooperation of protease-activated receptor 1 and integrin αvβ5 in thrombin-mediated lung cancer cell invasion. Oncology Reports 2012; 28: 553-560.

[34] Yin Y.J., Salah Z., Grisaru-Granovsky S., Ochayon S., Neufeld G., Katzav S., Bar-Shavit R. Oncogenic tansformation induces tumor angiogenesis: a role for PAR-1 activation. FASEB J. 2003; 17: 163-174.

[35] Yamahata H., Takeshima H., Kuratsu J., Sarker K.P., Tanioka K., Wakimaru N., Nakata M., Kitajima I., Maruyama I. The role of thrombin in the neo-vascularization of malignant gliomas: an intrinsic modulator for the up-regulation of vascular endothelial growth factor. International Journal of Oncology 2002; 20: 921-928.

[36] Booden M.A., Ekert L., Der C.J., Trejo J. Persistent signaling by dysregulated thrombin receptor trafficking promotes breast carcinoma cell invasion. Mol. Cell. Biol. 2004; 24: 1990-1999.

[37] Martin C.B., Mahon G.M., Klinger M.B., Kay R.J., Symons M., Der C.J., Whitehead I.P. The thrombin receptor, PAR-1, causes transformation by activation of Rho-mediated signaling pathways. Oncogene 2001; 20: 1953-1963.

[38] Smorenburg S.M., Hettiarachchi R.J., Vink R., Büller H.R. The effects of unfractionated heparin on survival in patients with malignancy – a systematic review. Thrombosis and Haemostasis 1999; 82: 1600-1604.

[39] Walz D.A., Fenton J.W. The role of thrombin in tumor cell metastasis. Invasion Metastasis 1994-1995; 14: 303-308.

[40] Yang E., Boire A., Agarwal A., Nguyen N., O'Callaghan K., Tu P., Kuliopulos A., Covic L. Blockade of PAR-1 signaling with cell-penetrating pepducins inhibits Akt survival pathways in breast cancer cells and suppresses tumor survival and metastasis. Cancer Research 2009; 69: 6223-6231.

[41] Zania P., Kritikou S., Flordellis C.S., Maragoudakis M.E., Tsopanoglou N.E. Blockade of angiogenesis by small molecule antagonists to protease-activated receptor-1: association with endothelial cell growth suppression and induction of apoptosis. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2006; 318: 246-54.

PROFILAKTYKA NOWOTWORÓW GŁOWY I SZYI

Jarosław Łuczaj, Marek Rogowski

Klinika Otolaryngologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Adres do korespondencji:
Jarosław Łuczaj
Klinika Otolaryngologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok
Tel.: 85 831 82 69
e-mail: jarekluc@wp.pl

STRESZCZENIE

Choroba nowotworowa uważana jest potocznie za chorobę śmiertelną. Wczesna diagnostyka i podjęcie działań leczniczych pozwalają na opanowanie choroby i zapewnienie pacjentowi całkowitego wyleczenia. W przypadku nowotworów głowy i szyi nie mamy dobrego reprezentatywnego markera nowotworowego, który pomagałby w postawieniu wczesnego rozpoznania. Działania profilaktyczne należy kierować w stronę zaprzestania palenia papierosów, które są głównym czynnikiem predysponującym do występowania nowotworów głowy i szyi. Drugi bardzo ważny czynnik predysponujący do zachorowań to nadużywanie alkoholu. Wczesna diagnostyka oparta na wziernikowym badaniu laryngologicznym powinna pozwolić na wdrożenie małoinwazyjnych metod leczenia, ograniczających do minimum cierpienia pacjenta. Pooperacyjne badania kontrolne są integralną częścią procesu terapeutycznego i pozwalają na szybkie wykrycie potencjalnej wznowy procesu nowotworowego i zastosowanie kolejnych metod leczenia.

Słowa kluczowe: rak głowy i szyi, profilaktyka, chirurgia laserowa, wczesna diagnostyka, kontrola pooperacyjna.

Spis skrótów

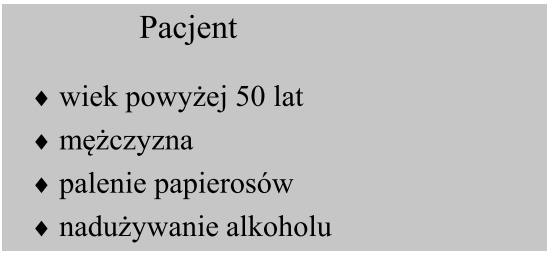
CT	*Computed tomography*, tomografia komputerowa
HPV	*Human papillomavirus*, wirus brodawczaka ludzkiego
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
MRI	*Magnetic resonance imaging*, rezonans magnetyczny
PET	*Positron emission tomography*, pozytonowa tomografia emisyjna
TNM	*Tumor Node Metastasis*, klasyfikacja chorób nowotworowych

WPROWADZENIE

Termin „profilaktyka" obejmuje szeroko pojęte działania mające na celu zapobieganie niekorzystnym zjawiskom, zwłaszcza zdrowotnym. Do działań profilaktycznych zaliczamy zarówno czynności, które mogą ograniczyć wystąpienie zjawisk chorobowych, jak i proces leczenia, który likwiduje chorobę lub ogranicza jej skutki. Ważne jest również monitorowanie stanu pacjenta po zakończeniu leczenia w celu uniknięcia nawrotu choroby i jej ponownego rozwoju. Szczególnego znaczenia nabiera wdrożenie działań profilaktycznych w odniesieniu do choroby nowotworowej, która potocznie kojarzy się z chorobą nieuleczalną czy też śmiertelną. Według klasyfikacji ICD-10 do grupy złośliwych nowotworów głowy i szyi zaliczamy nowotwory:

- C00 – wargi,
- C01-02 – języka,
- C03-06 – jamy ustnej,
- C07-08 – gruczołów ślinowych,
- C09 – migdałka,
- C10 – części ustnej gardła,
- C11 – części nosowej gardła,
- C12 – zachyłka gruszkowatego,
- C32 – krtani,
- C30 – jamy nosa i ucha,
- C31 – zatok przynosowych,
- C33 – tchawicy.

Z grupy tej wyłączone są nowotwory mózgu i gałki ocznej. Oprócz bliskiej lokalizacji nowotwory te łączą podobieństwa diagnostyczne i terapeutyczne. Wczesna diagnostyka i postawienie odpowiedniego rozpoznania pozwala na wdrożenie odpowiedniego leczenia, które ograniczy niedogodności związane z rozrostem nowotworu i potencjalnym opóźnieniem leczenia. Charakterystykę pacjenta chorującego na nowotwór głowy i szyi przedstawia ryc. 1. Najczęściej chorują mężczyźni w wieku powyżej 50 lat, którzy palą papierosy i nadużywają alkoholu [1, 2, 3]. Wśród innych czynników predysponujących do zachorowania należy wymienić wirus HPV, przede wszystkim w raku jamy ustnej i gardła, zakażenie wirusem Epsteina-Barr w raku części nosowej gardła oraz ryzykowne zachowania seksualne.



Rycina 1. Charakterystyka pacjenta chorującego na nowotwór głowy i szyi.

OBJAWY

Pierwsze objawy zależą od lokalizacji guza i nie zawsze bywają charakterystyczne. Należy zwrócić uwagę przede wszystkim na dolegliwości przedstawione w tabeli 1.

Tabela 1. Pierwsze objawy nowotworów głowy i szyi.

Lokalizacja guza	Pierwsze objawy	Objawy dotyczące wszystkich lokalizacji
Krtań	Chrypka, bóle promieniujące do ucha, ból po wypiciu zimnych płynów, duszność	Pojawienie się guza na szyi, bóle głowy, utrata masy ciała
Jama ustna i gardło	Bóle gardła, dyskomfort przy połykaniu, krwawienia z jamy ustnej, uczucie ciała obcego	
Jama nosowa i zatoki przynosowe	Krwawienie z nosa, niedrożność nosa	
Ślinianki	Pojawienie się guza w obrębie ślinianki	

Rak krtani jest najczęstszym nowotworem tej grupy i stanowi 2,7% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 0,4% u kobiet [1]. Anatomicznie w krtani wyróżniamy część nadgłośniową, głośnię i część podgłośniową. Najbardziej znanym objawem raka krtani jest chrypka, która pojawia się, kiedy guz zaczyna rozwijać się w okolicy głośni. Jeśli guz krtani pojawi się poza okolicą głośni, chrypka początkowo nie wystąpi. Pierwszymi niepokojącymi objawami mogą być bóle przy przełykaniu, bóle promieniujące do ucha i bóle po wypiciu zimnych płynów. Objawy te występują w przypadku raka nadgłośniowego [4]. W raku podgłośniowym pierwszym objawem najczęściej jest duszność, która wymaga pilnej interwencji w postaci wykonania tracheotomii. Guz może rozwijać się skrycie, nie dając wcześniej innych niepokojących objawów [5]. Rozwijający się guz może przekraczać granice okolic. Wówczas mogą pojawić się różne objawy niezależnie od punktu wyjścia guza.

Nowotwory jamy ustnej i gardła manifestują się w pierwszej kolejności bólem gardła, dyskomfortem przy połykaniu, krwawieniami z jamy ustnej czy też uczuciem ciała obcego. Pacjenci zgłaszają też wystąpienie widocznego na błonie śluzowej zgrubienia, które początkowo nie jest bolesne i nie budzi niepokoju [6, 7]. Nowotwory jamy nosa i zatok dają objawy w postaci niedrożności nosa oraz krwawień, z kolei pierwszym objawem nowotworu ślinianki jest pojawiający się guz. Pierwszym objawem nowotworu głowy i szyi może być pojawienie się guza na szyi, który może być zmianą przerzutową. Do późniejszych objawów możemy zaliczyć bóle głowy i utratę masy ciała.

Pierwsze objawy chorobowe są często ignorowane przez pacjentów i dopiero pojawienie się kolejnych zmusza ich do wizyty u lekarza [8]. Zwracamy w związku z tym uwagę na podjęcie wstępnej diagnostyki możliwie jak najszybciej.

DIAGNOSTYKA

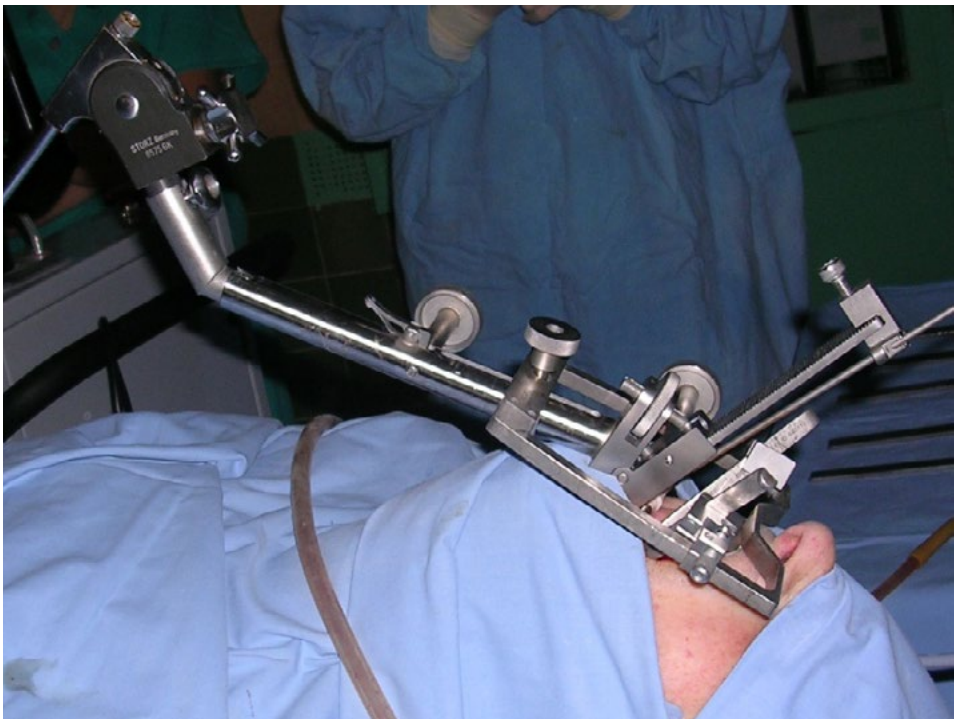
Badanie kliniczne

- wziernikowe badanie laryngologiczne
- fiberoskopia
- laryngoskopia bezpośrednia
- faryngolaryngoskopia
- badanie endoskopowe

Rycina 2. Wstępna diagnostyka laryngologiczna.

Pierwszym krokiem diagnostycznym powinno być badanie laryngologiczne, które należy rozpocząć od badania wziernikowego. Badanie przeprowadzone jest przy użyciu lampki czołowej i odpowiednich narzędzi (szpatułki, lusterka, wzierników nosowych i usznych). Badanie wziernikowe jest często wystarczające do postawienia wstępnego rozpoznania choroby nowotworowej. W przypadku trudności diagnostycznych mamy do dyspozycji dalsze badania, takie jak fiberoskopia oraz laryngoskopia bezpośrednia. Badanie fiberoskopowe przeprowadza się w znieczuleniu miejscowym przy użyciu 10% lignocainy w aerozolu. Fiberoskop wkładany jest przez nos. Badamy przewody nosowe, nosogardło, gardło środkowe, gardło dolne i krtań w czasie fonacji. Obraz jest wyświetlony na monitorze. Istnieje również możliwość nagrania badania. Następnym krokiem diagnostycznym jest wykonanie laryngoskopii bezpośredniej, szczególnie jeśli chodzi o badanie krtani, lub faryngolaryngoskopii, jeśli chcemy zbadać gardło i jamę ustną. Badanie to przeprowadzane jest w warunkach bloku operacyjnego, w znieczuleniu ogólnym. Po intubacji zakładamy rurę laryngoskopową do wnętrza krtani i odpowiednio ją mocujemy za pomocą podpórki. Do tego badania używamy mikroskopu operacyjnego. Oglądamy wnętrze krtani, zachyłki gruszkowate i tylną ścianę gardła. Za pomocą tego badania nie jesteśmy w stanie ocenić ruchomości krtani, ponieważ pacjent jest w znieczuleniu ogólnym.

Rycina 3. Rura laryngoskopowa.



Rycina 4. Badanie przy użyciu faryngolaryngoskopu.

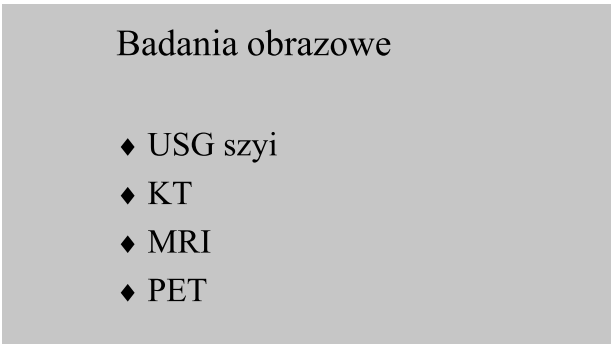
Podstawowym celem wstępnej diagnostyki laryngologicznej jest zlokalizowanie guza i pobranie materiału do badania histopatologicznego. Możemy to wykonać, zależnie od warunków, w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym. W przypadku nowotworów krtani najczęściej wycinek pobieramy w czasie laryngoskopii bezpośredniej, a w nowotworach jamy ustnej i gardła najczęściej w znieczuleniu miejscowym, jeśli warunki na to pozwalają. W obu tych sytuacjach pobieramy fragment guza kleszczykami i przenosimy do naczynia z roztworem formaliny. Guzy ślinianek wymagają wykonania aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej. W przypadku nowotworów jamy nosa i zatok przynosowych wycinki pobieramy w czasie badania endoskopowego nosa i zatok, które może być przeprowadzone w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym.

Badanie histopatologiczne

- znieczulenie miejscowe
- znieczulenie ogólne

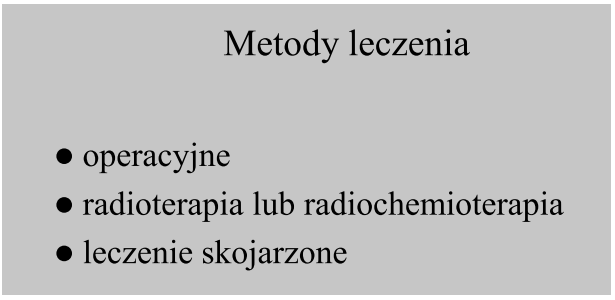
Rycina 5. Metody pobierania materiału do badania histopatologicznego.

Badanie histopatologiczne, które rozstrzyga o charakterze nowotworu, jest podstawą do planowania leczenia. W tym czasie poszerzana jest diagnostyka. Wykonywane są badania obrazowe, a także dokonuje się oceny stanu ogólnego pacjenta, aby można było podjąć odpowiednie decyzje co do leczenia.



Rycina 6. Badania obrazowe.

Metody leczenia przedstawia rycina 7. Decyzje co do konkretnej metody podejmowane są w oparciu o konsultacje onkologa, radiologa, anestezjologa, chirurga szczękowego i internisty [9, 10, 11]. W razie konieczności, biorąc pod uwagę inne schorzenie, na które cierpie pacjent, przeprowadzane są konsultacje specjalistów z innych specjalności. Podstawowym zadaniem zespołu konsultantów jest określenie, czy pacjent kwalifikuje się do leczenia radykalnego i która metoda leczenia jest dla niego najlepsza. Pacjent podejmuje decyzję co do metody leczenia. Jeżeli nie możemy zaproponować mu skutecznego leczenia radykalnego, należy wdrożyć leczenie paliatywne, które ma zapewnić właściwe odżywianie, oddychanie i komfort wynikający z braku bólu.



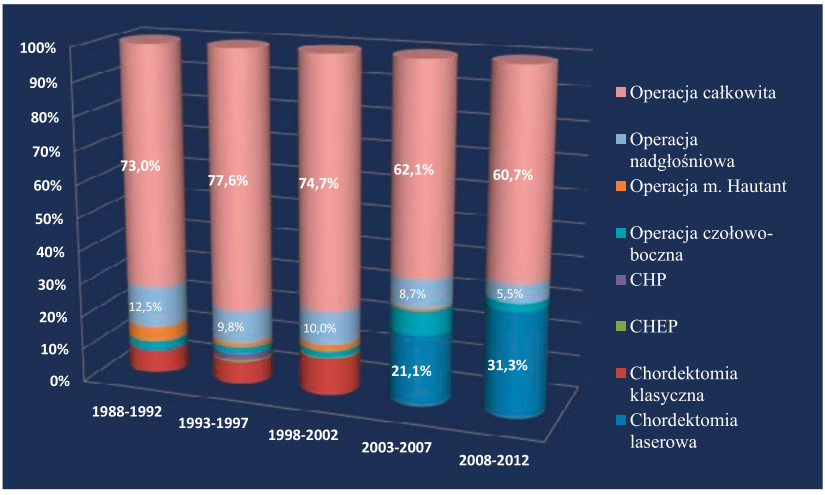
Rycina 7. Metody leczenia nowotworów głowy i szyi.

LECZENIE OPERACYJNE

Celem leczenia operacyjnego jest usunięcie guza nowotworowego z marginesem tkanek zdrowych, a także usunięcie regionalnych węzłów chłonnych, jeżeli zachodzi

taka konieczność [12]. Postawienie wczesnego rozpoznania nowotworu pozwala na zastosowanie małoinwazyjnych metod operacyjnych z zastosowaniem lasera.

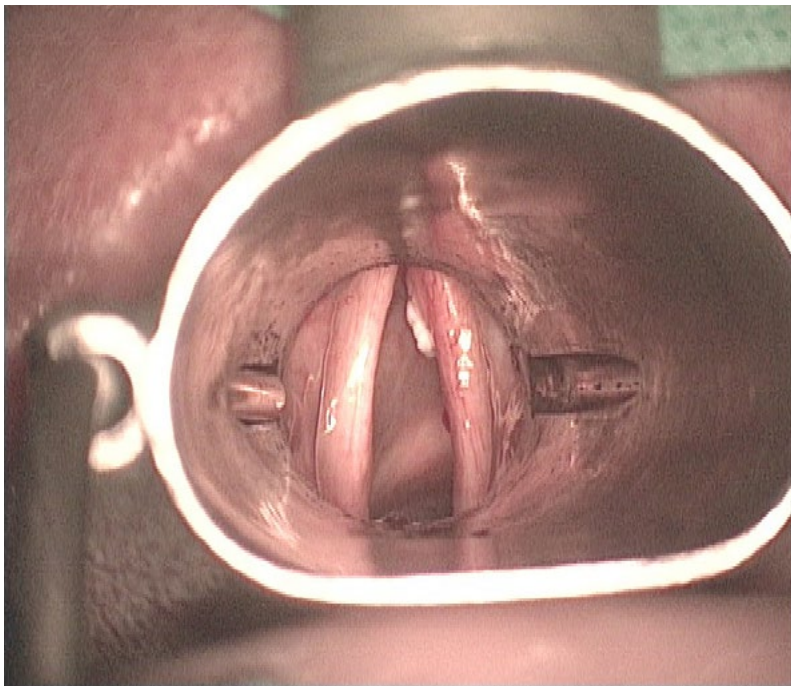
Pierwszą operację laryngologiczną za pomocą lasera przeprowadził Geza Jako w Bostonie w 1972 roku. Była to operacja brodawczaków. Pierwszą operację raka struny głosowej przeprowadził Strong w tym samym roku [13]. Wśród pionierów chirurgii laserowej należy wymienić również Buriana i Hoflera, którzy przeprowadzili pierwszą operację raka głośni w Europie, oraz Steinera i Wernera, którzy promowali tę metodę operacyjną w leczeniu guzów gardła i jamy ustnej [14, 15]. W Klinice Otolaryngologii UM w Białymstoku operacje za pomocą lasera wykonywane są od 2003 roku. W leczeniu raka krtani odsetek operacji z jego zastosowaniem w latach 2003- 2007 wynosił 21,1%, a w następnym pięcioleciu 2008- 2012 – aż 31,3%.



Rycina 8. Udział procentowy rodzajów zabiegów operacyjnych w leczeniu raka krtani w Klinice Otolaryngologii UM w Białymstoku w latach 1988-2012.

Do zabiegu chordektomii laserowej według klasycznych wskazań kwalifikowani są pacjenci z guzem, który [16, 17, 18, 19]:

- obejmuje fałd głosowy,
- nie nacieka wyrostka głosowego,
- nie nacieka spoidła przedniego,
- nie powoduje ograniczenia ruchomości fałdu głosowego.



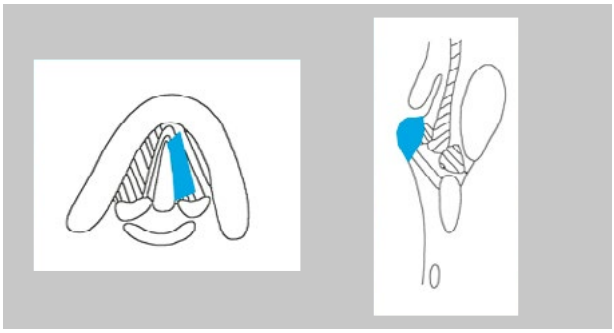
Rycina 9. Rak prawego fałdu głosowego przed chordektomią laserową.

Klasyczne wskazania zostały rozszerzone i obecnie wyróżniamy sześć typów chordektomii laserowych, które zastały przedstawione w tabeli 2 [20].

Tabela 2. Rodzaje chordektomii laserowych.

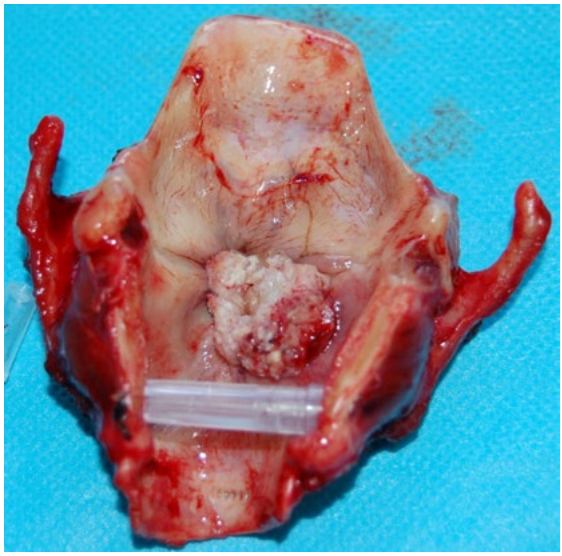
Typ chordektomii laserowej	Zakres resekcji
Typ I	usunięcie ograniczone do warstwy powierzchownej blaszki właściwej błony śluzowej fałdu głosowego
Typ II	wycięcie obejmuje nabłonek, przestrzeń Reinkego, więzadło głosowe i bardzo powierzchowną warstwę mięśnia głosowego
Typ III	wycięcie obejmuje fałd głosowy do środkowej części mięśnia głosowego
Typ IV	wycięcie obejmuje fałd głosowy wraz z przylegającą ochrzęstną chrząstki tarczowatej
TypVa	chordektomia poszerzona o spoidło przednie i fałd głosowy po stronie przeciwnej
Typ Vb	chordektomia poszerzona o chrząstkę nalewkowatą
Typ Vc	chordektomia poszerzona o okolicę nadgłośniową
Typ Vd	chordektomia poszerzona o okolicę podgłośniową
Typ VI	wycięcie spoidła przedniego z obustronną przednią chordektomią, z możliwością poszerzenia zakresu operacji o błonę śluzową okolicy podgłośniowej, błonę pierścienno-tarczową i fragment chrząstki tarczowatej

Zakres resekcji w najczęściej wykonywanej chordektomii typu III przedstawia ryc. 10.



Rycina 10. Zakres resekcji fałdu głosowego w chordektomii laserowej typu III.

Pacjenci z bardziej rozległymi guzami wymagają innych operacji częściowego lub całkowitego usunięcia krtani. Przy operacjach częściowego usunięcia krtani wykonywana jest tracheotomia czasowa, aby zabezpieczyć pacjenta przed dusznością [4]. W przypadku operacji całkowitego usunięcia krtani tchawica przecinana jest poprzecznie i wszywana w skórę na stałe. Drogi oddechowe i przewód pokarmowy zostają oddzielone. Pacjent zabezpieczony jest rurką tracheotomijną. W czasie operacji całkowitego usunięcia krtani pacjent zostaje pozbawiony narządu głosu. W rehabilitacji mowy u pacjentów po całkowitym usunięciu krtani wyróżniamy: mowę przełykową, protezy głosowe oraz tzw. krtań elektroniczną. Pacjenci w okresie pooperacyjnym wymagają opieki foniatrycznej i logopedycznej [21].

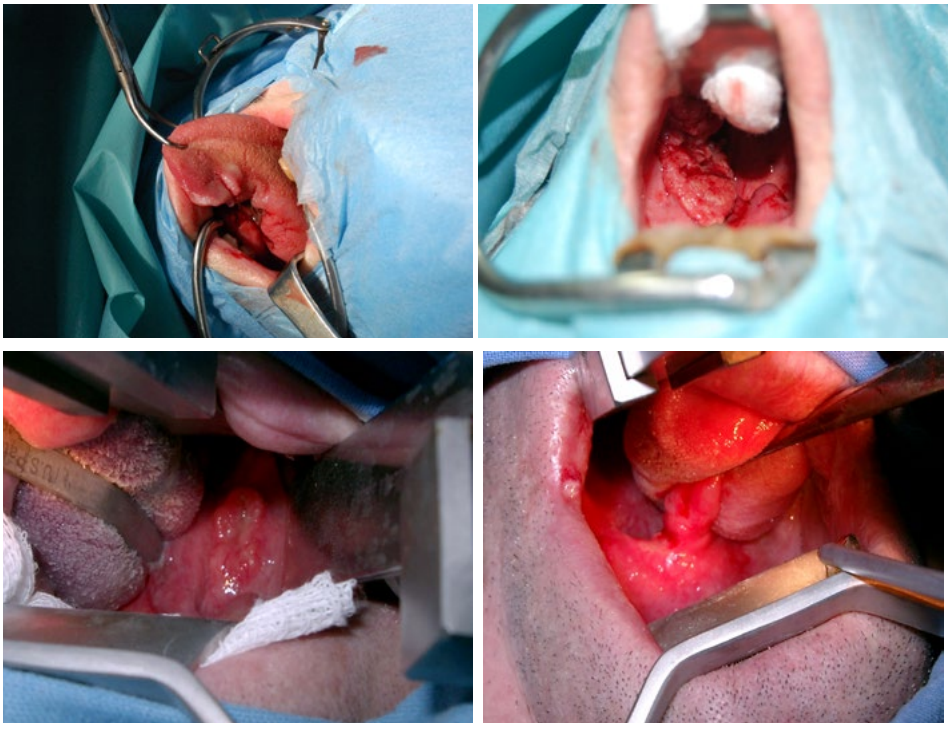


Rycina 11. Rak krtani po operacji całkowitego usunięcia krtani.

Wczesna diagnostyka, postawienie wczesnego rozpoznania w przypadku raka jamy ustnej i gardła pozwalają na uniknięcie rozległych zabiegów operacyjnych i wyleczenie procesu nowotworowego metodami mniej inwazyjnymi, do których możemy zaliczyć zarówno radykalną radioterapię, jak i wykonanie operacji za pomocą lasera, a także skojarzenie obu metod [14, 15, 22]. Operacja guza uzupełniana jest zawsze o operację węzłową szyi w celu eliminacji ewentualnych zmian przerzutowych. Wskazania do leczenia operacyjnego za pomocą lasera przedstawia rycina 12.

- Lokalizacja guza – gardło środkowe, podniebienie miękkie, język i dno jamy ustnej
- Wielkość guza: T1, T2, T3
- Stopień zróżnicowania guza: guzy wysoko i średnio zróżnicowane
- Brak przerzutów odległych
- Stan ogólny pacjenta umożliwiający znieczulenie ogólne

Rycina 12. Wskazania do operacji guzów jamy ustnej i gardła za pomocą lasera CO_2.



Rycina 13. Przykłady guzów głowy i szyi operowanych za pomocą lasera CO_2 (język, migdałek podniebienny, tylna ściana gardła, podniebienie miękkie).

Do zalet operacji laserowych zaliczamy:

- dojście przez usta,
- krótki czas trwania zabiegu,
- minimalne krwawienie,
- brak potrzeby szycia rany,
- brak obrzęku,
- szybki okres gojenia,
- brak tracheotomii,
- szybki powrót do odżywiania przez usta,
- krótki czas pobytu pacjenta w szpitalu.

PROFILAKTYKA POOPERACYJNA

Pacjenci po leczeniu wymagają stałej systematycznej kontroli i współpracy zespołu kontrolującego. W ciągu pierwszego roku kontrole przeprowadza się raz w miesiącu, w okresie od drugiego do piątego roku co 2-3 miesiące, później raz w roku. Badania kontrolne służą ocenie pacjenta w kierunku potencjalnej wznowy miejscowej oraz przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, a także przerzutów odległych. Badamy pacjenta za pomocą wziernika, korzystamy z badań obrazowych takich jak USG, CT i MRI, a także – w uzasadnionych przypadkach – PET. W przypadku wykrycia wznowy pacjent poddawany jest dalszemu leczeniu i ponownie systematycznej kontroli [7]. Wszystkim pacjentom zalecamy porzucenie nałogu palenia papierosów.

Literatura:

[1] Wojciechowska U., Didkowska J. 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/raporty.

[2] Kruk-Zagajewska A., Wierzbicka M. Rak języka i dna jamy ustnej – rozpoznanie i postępy w leczeniu. Współczesna Onkologia 2003, vol. 7; 4: 264-274.

[3] Sowa J., Konarska A. Zachorowalność na raka krtani i gardła dolnego w rejonie Pomorza Zachodniego w latach 1990-2000. Otolaryngologia Polska 2007; 56(4): 433-439.

[4] Pajor A., Kopczyński J., Gryczyński M. Wyniki leczenia chorych na raka krtani za pomocą operacji częściowych. Otolaryngologia Polska 2004; 58(4): 757-764.

[5] Mackiewicz-Nartowicz H., Sinkiewicz A., Piwczyński D., Betlejewski S., Owczarek A. Czynniki prospektywne raka głośni w stadium zaawansowania T1 i T2. Otolaryngologia Polska 2007; 56(6): 921-925.

[6] Łuczaj J., Gindzieńska E., Chodynicki S., Łazarczyk B. Wyniki leczenia pacjentów z rakiem krtani w Klinice Otolaryngologii Akademii Medycznej w Białymstoku. Otolaryngologia Polska 2000, 54 Supl. 31, 231.

[7] Szyfter W., Wierzbicka M., Miętkiewska D., Wójtowicz J., Pastusiak T. Wyniki leczenia wczesnych raków głośni. Otolaryngologia Polska 2008; 62(4): 426-431.

[8] Betlejewski S. Doświadczenia własne w leczeniu wczesnych postaci raka krtani. Otolaryngologia Polska 2004; 58(1):101-106.

[9] Maurizi M., Almadori G., Plaudetti G., De Corso E., Galli J. Laser carbon dioxide cordectomy versus open surgery in the treatment of glottis carcinoma: our results. Otolaryngology Head Neck Surgery 2005, 132(6): 857-861.

[10] Patel S.H., Hinni M.L., Hayden R.E., Wong W.W., Dueck AC., Zarka M.A., Curtis K.K., Halyard M.Y. Transoral laser microsurgery followed by radiation therapy for oropharyngeal tumors: The Mayo Clinic Arizona experience. Head Neck 2013, Mar 26.

[11] Garden A.S. Comparing surgery and radiation in the treatment of oropharyngeal cancer, Head Neck 2012 Aug; 34(8): 1198-9.

[12] Bień S. Rozpoznanie i leczenie przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych głowy i szyi. Alfamedica Press 2005.

[13] Strong M.S., Jako G.J. Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continous CO2 laser. Annals Otology, Rhinology & Laryngology 1972, Dec; 81(6): 791-798.

[14] Werner A. Transoral Laryngeal Surgery. Endo-Press, Tutlingen 2005, s. 25-30.

[15] Steiner W., Werner A. Lasers in otolaryngology, head and neck surgery. Endo-Press, Tutlingen 2007, s. 26-29.

[16] Remacle M., Lawson G. Transoral laser microsurgery is the recommended treatment for early glottis cancers. Acta Otorhinolaryngologica Belgica 1999; 53(3): 175-8.

[17] Namysłowski G., Misiołek M., Czecior E., Ścierski W., Półtorak A. Chirurgia laserowa we wczesnych stadiach raka krtani. Polish Surgery 2001, 3, 2, 85-88.

[18] Kitahara S., Tanabe T., Kitagawa Y., Matsumura Y., Tamura E. Laser surgery for T1 laryngeal cancer. Annals Otology Rhinology Laryngology 2003, 1240, 773-776.

[19] Bocciolini C., Presutti L., Laudadio P. Oncological outcome after CO2 laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma. Acta Otorhinolaryngologica Italica 2005; 25(2): 86-93.

[20] Eckel H.E., Thumfart W.F. Laser surgery for the treatment of larynx carcinomas: indications, techniques, and preliminary results. Otology Rhinology Laryngology 1992; 101: 113-118.

[21] Kennedy J.T., Paddle P.M., Cook B.J., Chapman P., Iseli T.A. Voice outcomes following transoral laser microsurgery for early glottis squamous cell carcinoma. Journal of Laryngology and Otology 2007; 121(12): 1184-1188.

[22] Li R.J., Richmon J.D. Transoral endoscopic surgery: new surgical techniques for oropharyngeal cancer Otolaryngologic Clinics of North America. 2012 Aug; 45(4): 823-44.

NOWE STRATEGIE IMMUNOTERAPII W LECZENIU CHORYCH NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE

Kamil Karpowicz[2], Piotr Tokajuk[1,2], Marek Z. Wojtukiewicz[1,2]

[1] Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

[2] Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii

Adres do korespondencji:
Kamil Karpowicz
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
tel. 85-6646714
e-mail: kamil.karpowicz88@gmail.com

Streszczenie

Rozwój nowotworów złośliwych wiąże się zazwyczaj z wyciszeniem funkcji układu odpornościowego organizmu. Komórki nowotworowe mogą wykształcić oporność na mechanizmy immunologiczne ustroju, zyskując dzięki temu możliwość niekontrolowanej proliferacji. Immunoterapia zajmuje obecnie uznaną pozycję w leczeniu chorych na nowotwory, przede wszystkim u pacjentów z czerniakiem, a stan wiedzy na ten temat znacznie poszerzył się w ciągu ostatnich lat. Wiele badań nie przyniosło oczekiwanych rezultatów, lecz aktualne doniesienia i doświadczenie związane ze stosowaniem interleukiny-2 (IL-2) czy też interferonu-α świadczy o potencjalnych korzyściach, jakie mogą uzyskać chorzy, u których wykorzystuje się terapię modulującą odpowiedź immunologiczną. Sukcesem zakończyły się badania nad przeciwciałami blokującymi antygen CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*), a przez to nasilającymi reakcję immunologiczną wobec komórek nowotworowych. Dane uzyskane w badaniach klinicznych nad ipilimumabem, który jest inhibitorem CTLA-4, stały się podstawą do rejestracji tego leku przez FDA (*Food and Drug Administration*, USA) w 2011 roku do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka. W świetle nowych doniesień obiecujące wyniki uzyskano również w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka, a także inne nowotwory złośliwe przy pomocy niwolumabu lub pembrolizumabu – przeciwciał przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki (PD-1, *programmed cell death receptor-1*).

Słowa kluczowe: immunoterapia, nowotwór złośliwy, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, czerniak, PD-1, PD-L1, CTLA-4.

Spis skrótów

APC	Antigen-presenting cell, komórka prezentująca antygen
Bcl-2	B-cell lymphoma-2, białko chłoniaka B-komórkowego-2
BCR	B-cell receptor, receptor limfocytów B
Bcl-xL	B-cell lymphoma-extra large, białko chłoniaka B-komórkowego-o bardzo dużej masie cząsteczkowej
CR	Complete response, całkowita odpowiedź na leczenie
IL-10	Interleukina-10
IL-2	Interleukina-2
IFN-α	Interferon-α
CD28	Cluster of differentiation 28, antygen różnicowania komórkowego 28
CTLA-4	Cytotoxic T-cell antigen-4, Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T
DC	Dendritic cells, komórki dendrytyczne
FDA	Food and Drug Administration, Agencja d/s Żywności i Leków
NKT	Natural-killer T cells, limfocyty T naturalni zabójcy
ORR	Objective response rate, odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie
OS	Overall survival, czas całkowitego przeżycia
PD-1	Programmed cell death receptor-1, receptor programowanej śmierci komórki-1
PD-L1	Programmed cell death ligand-1, ligand receptora programowanej śmierci komórki-1
PD	Progressive disease, progresja choroby
PFS	Progression-free survival, czas przeżycia wolny od progresji choroby
PR	Partial response, częściowa odpowiedź na leczenie
SD	Stable disease, stabilizacja choroby
TCR	T-cell receptor, receptor limfocytów T

Receptor PD-1 i jego funkcja

Receptory zlokalizowane na powierzchni limfocytów są cząsteczkami pobudzanymi przez odpowiedni ligand podczas kontaktu z komórką prezentującą antygen (APC, *antigen-presenting cell*). Do aktywacji limfocytu potrzeba zarówno specyficznego rozpoznania prezentowanego antygenu, jak i sygnału od receptorów kostymulujących, mobilizowanych podczas tworzenia tzw. synapsy immunologicznej. Kostymulatory na powierzchni limfocytów mogą należeć m.in. do rodziny antygenów różnicowania komórkowego CD28 (*cluster of differentiation*) [1]. Negatywne receptory limfocytów są cząsteczkami wytwarzającymi sygnał hamujący funkcje efektorowe limfocytu. Mechanizm ten ma na celu zapobieganie niepożądanym efektom nadmiernej stymulacji, a w efekcie wywoływania autoreakcji lub pobudzania do nowotworzenia w momencie, gdy rola limfocytu w zwalczaniu antygenu zostanie zakończona. Tego typu receptorem jest właśnie PD-1 (CD279) należący do rodziny B7-CD28 [2]. Receptor ten jest transbłonową glikoproteiną i ulega ekspresji na aktywowanych limfocytach T, B, NKT (*natural-killer T cells*) oraz monocytach. W swojej budowie posiada on część cytoplazmatyczną wraz z dwiema domenami o aktywności kinazy tyrozynowej, które są odpowiedzialne za przekazywanie sygnału hamującego. Ekspresja PD-1 w trakcie stymulacji antygenowej zależy od szlaku sygnałowego TCR (*T-cell receptor*) oraz BCR (*B-cell receptor*) [3, 4]. Aktywacja PD-1 następuje po związaniu jednego z dwóch poznanych ligandów: PD-L1 lub PD-L2 [5, 6]. Każdy z nich ulega ekspresji na powierzchni APC, w tym komórek dendrytycznych (DC, *dendritic cells*), ale na podstawie aktualnych badań należy uznać, że za działanie supresyjne w głównej mierze odpowiada PD-L1, pomimo iż to w przypadku drugiego ligandu wykazano prawie trzykrotnie większe powinowactwo do receptora [7]. Po aktywacji receptora PD-1 za pośrednictwem wymienionych ligandów sygnał ujemnego sprzężenia zwrotnego prowadzi do hamowania szlaku TCR/BCR oraz zmniejszenia intensywności wytwarzania cytokin (oprócz IL-10, która ma działanie inhibitorowe). Ponadto zmniejsza się produkcja antyapoptotycznych białek, takich jak Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) czy Bcl-xL (*B-cell lymphoma-extra large*) [3]. Opisano również wpływ pobudzenia PD-1 na cykl komórkowy. Mianowicie z powodu nasilenia ekspresji białka p15 dochodzi do zahamowania przejścia w fazę G1 oraz transkrypcji genu *SKP2*, odpowiedzialnego za kodowanie białka wchodzącego w skład ligazy ubikwityny, degradującej m.in. białko p27 o działaniu supresorowym [8]. Podczas przedłużającej się stymulacji antygenowej, np. w trakcie karcynogenezy lub przewlekłych infekcji wirusowych, nadekspresja PD-1 prowadzi do tworzenia fenotypu limfocytów T opisywanych jako „wyczerpane" (ang. *exhausted*), których funkcje ulegają inaktywacji. Zmniejsza się ich zdolność do proliferacji, wytwarzania interferonu-γ (IFN-γ) i w konsekwencji cytotoksyczność. Za pomocą takiego mechanizmu komórki nowotworowe indukują osłabienie odpowiedzi immunologicznej, unikają eliminacji przez układ odpornościowy i stwarzają sobie warunki do dalszego rozwoju i kontynuowania procesu karcynogenezy. Udowodniono bowiem nasiloną ekspresję PD-L1 na powierzchni komórek wielu typów guzów litych, a co więcej, wykazano, że jest ona czynnikiem niekorzystnym rokowniczo

u chorych m.in. na czerniaka, raka nerki, piersi, płuc, żołądka, trzustki, wątroby, pęcherza moczowego czy też jajników [9-14]. W świetle tych doniesień ciekawe obserwacje poczyniono w badaniu opublikowanym w 2012 roku. Potwierdzono mianowicie, że nie w każdym przypadku nadekspresja PD-L1 na powierzchni guza wiąże się ze złym rokowaniem. Wykazanie istotnego wydłużenia przeżycia chorych na czerniaka z potwierdzoną ekspozycją limfocytów na PD-L1 pozwoliło na postawienie hipotezy o samoograniczaniu ich funkcji podczas reakcji z komórkami nowotworowymi przez wydzielanie IFN-γ o działaniu przeciwnowotworowym, co z kolei prowadzi do zwiększonej ekspresji PD-L1. Przy formułowaniu takiej hipotezy zalecano jednak ostrożność z powodu dużej liczby chorych otrzymujących leczenie immunomodulujące w tym badaniu, zwrócono ponadto uwagę na zasadność kontynuacji badań w tym zakresie [15]. Możliwy jest jednak udział szlaku PD-1/PD-L1 jako nabytego mechanizmu adaptacyjnego nowotworów złośliwych i wykorzystanie tych informacji jako wskaźnika oporności na procesy obronne organizmu. W konsekwencji potwierdza to również zasadność wykorzystywania blokady tego szlaku przekaźnictwa w celu uzyskania lepszych efektów leczenia chorych na nowotwory złośliwe z nadmierną ekspresją ligandów receptora PD-1, w mechanizmie przywrócenia funkcji efektorowych „wyczerpanych" limfocytów T. W badaniach przedklinicznych potwierdzono, że hamowanie funkcji PD-1/PD-L1 przyczynia się do przywrócenia funkcji limfocytów T [16], promuje penetrację limfocytów T CD8+ do komórek guza mysiego modelu raka trzustki, a także wykazuje efekt synergistyczny ze standardową chemioterapią oraz zmniejsza tempo rozsiewu czerniaka i raka jelita grubego u myszy [17, 18]. Co więcej, zastosowanie takiego leczenia poprawia efektywność innych metod immunoterapii, w tym również przeciwciał przeciwko antygenowi CTLA-4 [19]. Wobec przytoczonych doniesień i badań przeciwciała blokujące szlak PD-1/PD-L1 wydają się trafnym kierunkiem prac nad poprawą efektywności leczenia immunologicznego chorych na nowotwory.

Niwolumab w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 skierowanym przeciwko receptorowi PD-1. W 2010 roku opublikowano wyniki badania klinicznego I fazy, w którym oceniono wstępnie skuteczność niwolumabu (MDX-1106) w leczeniu 39 chorych na zaawansowanego czerniaka, raka jelita grubego, raka nerki, niedrobnokomórkowego raka płuca oraz opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Zaobserwowano jeden przypadek całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR, *complete response*) u chorego na raka jelita grubego, otrzymującego badany lek w dawce 3 mg/kg. Odpowiedź ta, według obserwacji poszpitalnej, utrzymywała się przez ponad 21 miesięcy. Odnotowano również częściową odpowiedź (PR, *partial response*) u jednego pacjenta z czerniakiem oraz u jednego chorego na raka nerki. U obu z nich stosowano przeciwciało w dawce 10 mg/kg, przy czym nie obserwowano nasilenia częstości występowania działań niepożądanych. U jednego chorego na raka nerki uzyskano PR o czasie trwania ponad 16 miesięcy po trzech podaniach niwolumabu, pomimo stosowania

w leczeniu tego chorego uprzednio kilku linii standardowego leczenia. Ponadto u jednego chorego na czerniaka oraz u jednego pacjenta z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca uzyskano istotną regresję zmian przerzutowych, niekwalifikującą się według przyjętych kryteriów jako PR. W badaniu tym nie określono maksymalnej tolerowanej dawki leku. Za pomocą cytometrii przepływowej wykazano natomiast obecność fragmentów receptora PD-1 na krążących limfocytach T po trzech miesiącach od podania pojedynczej dawki przeciwciała [7]. U trzech pacjentów z wymienionego badania uzyskano długoterminowe odpowiedzi na leczenie, utrzymujące się po przerwaniu terapii badanym lekiem [20]. Zachęcające wyniki tych prac doprowadziły do badań klinicznych I fazy, które objęły 304 chorych otrzymujących niwolumab w dawkach 0,1-10 mg/kg dożylnie co dwa tygodnie w ciągu ośmiotygodniowego cyklu leczenia. Leczenie prowadzono maksymalnie do 12 cykli, osiągnięcia CR lub wystąpienia progresji choroby. We wstępnych analizach, spośród 236 pacjentów, u których udało się ocenić odpowiedź na leczenie, uzyskano wskaźniki odpowiedzi obiektywnych (OR, *objective response*) dla wszystkich dawek na poziomie 28% u chorych na czerniaka, 27% u chorych na raka nerki oraz 18% u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Trwałe odpowiedzi na leczenie, trwające ponad rok, obserwowano u 20 spośród 31 chorych objętych dalszą obserwacją. Nie odnotowano odpowiedzi na leczenie u pacjentów z rakiem jelita grubego oraz opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. Nie zdefiniowano maksymalnej tolerowanej dawki leku. Działania niepożądane w stopniu ≥ 3 (wg skali oceny toksyczności leczenia CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) obserwowano u 14% pacjentów, odnotowano także wystąpienie trzech zgonów z powodu toksyczności płucnej [21]. Zgodnie z dalszą analizą chorych pozostających w obserwacji (opublikowaną na kongresie ESMO – European Society of Medical Oncology w 2012 roku) wskaźniki odpowiedzi na leczenie utrzymywały się na podobnym poziomie, zaś najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zmęczenie, zmiany skórne, nudności, biegunka, jadłowstręt oraz świąd skóry. Zwrócono także uwagę na występowanie działań niepożądanych o prawdopodobnym mechanizmie immunologicznym, takich jak: bielactwo, zapalenie płuc, wątroby, jelita grubego, tarczycy czy przysadki [22]. W innym badaniu klinicznym I fazy, w ramach drugiej linii leczenia 30 chorych na przerzutowego czerniaka stosowano niwolumab w dawkach 1, 3 i 10 mg/kg w skojarzeniu z polipeptydową szczepionką (MART-1/gp100/NY-ESO-1). Długotrwałe odpowiedzi na leczenie obserwowano dla wszystkich dawek badanego leku. U 8 spośród 34 chorych nieleczonych ipilimumabem (23,5%) uzyskano ponad dwuletnią odpowiedź na leczenie, natomiast u kolejnych 7 chorych uzyskano dwuletni okres stabilizacji choroby. W badaniu tym wzięło również udział 15 chorych, którzy w przeszłości otrzymywali ipilimumab. U czterech z nich (26,6%) obserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie, a u kolejnych czterech pacjentów – stabilizację choroby. W całej grupie badanej u sześciu chorych wystąpiła progresja choroby, jednakże u dwóch z nich uzyskano odpowiedź po kolejnym rzucie leczenia, w ramach którego stosowano ipilimumab. Wśród istotnych działań niepożądanych zwrócono uwagę na występowanie przypadków zapalenia nerwu wzrokowego, śródmiąższowego zapalenia płuc oraz

toksyczności skórnej [23]. W innym, kohortowym badaniu oceniono skuteczność niwolumabu w II linii leczenia chorych na przerzutowego czerniaka, przy czym długotrwałe odpowiedzi na leczenie uzyskano u około 32% chorych. W pierwszym roku obserwacji odnotowano u tych chorych OS na poziomie 63%, natomiast dwuletnie przeżycie uzyskano u 48% pacjentów leczonych niwolumabem [24, 25]. W badaniu klinicznym II fazy stosowano niwolumab (w dawce 2 mg/kg co trzy tygodnie) u chorych uprzednio leczonych dakarbazyną (DTIC). Odpowiedź na leczenie obserwowano u 23% chorych, natomiast u 49% uzyskano stabilizację choroby w badaniach obrazowych. Mediana PFS wyniosła 5,7 miesięcy, przy względnie dobrej tolerancji leczenia. Działania niepożądane w ≥ 3 stopniu toksyczności wystąpiły u około 17% chorych i dotyczyły głównie zaburzeń funkcji wątroby [26]. Z powodu wystarczającej liczebności badanych grup chorych oraz obiecujących danych dotyczących skuteczności leczenia niwolumabem ograniczono liczbę badań klinicznych II fazy, przechodząc do prac nad randomizowanymi próbami klinicznymi z udziałem grup pacjentów o większej liczebności.

Wyniki pierwszych badań klinicznych III fazy przedstawiono w 2014 roku na Kongresie ESMO w Madrycie. Pacjenci z przerzutowym czerniakiem, u których wystąpiła progresja po leczeniu ipilimumabem oraz inhibitorem białka BRAF (w przypadku potwierdzenia obecności mutacji *BRAF V600*) lub w jego trakcie, otrzymywali niwolumab (3 mg/kg dożylnie co dwa tygodnie) lub standardową chemioterapię opartą na dakarbazynie (1000 mg/m^2 co trzy tygodnie) lub karboplatynie (AUC 6) i paklitakselu (175 mg/m^2) co trzy tygodnie. U pacjentów poddawanych immunoterapii, w porównaniu do 11% chorych leczonych chemioterapią, odpowiedź na leczenie obserwowano u 32% chorych. Co ciekawe, w grupie chorych, u których uzyskano odpowiedź na zastosowane leczenie, aż u 82% pacjentów otrzymujących niwolumab odnotowano zmniejszenie wymiarów zmian mierzalnych o > 50%, w porównaniu do 60% chorych leczonych standardową chemioterapią. Ocena czasu trwania odpowiedzi wymagała dalszej obserwacji. Zwrócono uwagę na występowanie działań niepożądanych związanych z immunoterapią u 8,3% pacjentów leczonych niwolumabem, jednakże istotnie częściej obserwowano działania niepożądane u pacjentów otrzymujących leczenie cytostatyczne i z tego też powodu chorzy częściej przerywali leczenie [27]. Zachęcające efekty leczenia chorych na przerzutowego czerniaka bez mutacji w genie *BRAF V600* uzyskano w opublikowanym w ostatnim czasie wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy, w którym u 210 chorych stosowano niwolumab (3 mg/kg co dwa tygodnie), natomiast 208 pacjentów leczono dakarbazyną (1000 mg/m^2 co trzy tygodnie). Z badania wyłączono chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), czerniakiem tęczówki oraz istotnymi chorobami autoimmunologicznymi. Odsetek przeżycia jednorocznego wyniósł ok. 73% w grupie chorych otrzymujących niwolumab oraz ok. 42% u pacjentów leczonych dakarbazyną (HR – 0,42; p < 0,001). Obserwowano również wydłużenie mediany PFS u chorych leczonych niwolumabem, w porównaniu do chorych poddawanych standardowej chemioterapii (odpowiednio 5,1 *versus* 2,2 miesięcy; HR – 0,43; p < 0,001). W tej grupie badanych uzyskano istotnie większy odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*) na poziomie

40%, w porównaniu do chorych, u których w terapii zastosowano dakarbazynę (ok. 14%). Analogicznie częściej obserwowano CR w tej grupie chorych (odpowiednio 7,6% *vs* 1,0%). Ponadto istotnie częściej obserwowano zmniejszenie wymiarów ocenianych zmian mierzalnych o > 30% u pacjentów leczonych niwolumabem w porównaniu do chorych leczonych dakarbazyną (odpowiednio 81% vs 3,8%). Do częstych działań niepożądanych związanych z terapią niwolumabem zaliczono zespół zmęczenia, świąd skóry oraz nudności. Działania niepożądane w ≥ 3 stopniu toksyczności obserwowano u 11,7% pacjentów otrzymujących niwolumab (biegunka, wymioty, zmiany skórne) oraz u 17,6% chorych leczonych dakarbazyną (głównie powikłania hematologiczne). Przed randomizacją oceniono ekspresję PD-L1 na powierzchni komórek guza, zakładając dodatni wynik badania w przypadku występowania ligandów na ponad 5% ocenionych za pomocą badania immunohistochemicznego komórek. Co ciekawe, podczas immunoterapii uzyskiwano odpowiedzi na leczenie niezależnie od oznaczonego statusu PD-L1. We wcześniejszych doniesieniach wykazywano istnienie zależności między nadekspresją ligandów PD-1, uznawaną za niekorzystny czynnik rokowniczy, a uzyskiwaniem odpowiedzi na leczenie przez chorych na przerzutowego czerniaka leczonych niwolumabem. W tym badaniu sugerowano, że izolowane oznaczanie statusu PD-L1 nie wydaje się przydatnym wskaźnikiem oceny przewidywanej skuteczności leczenia. Ze względu na trwającą obserwację badanych nie są znane ostateczne dane odnośnie długoterminowej odpowiedzi na leczenie, lecz wstępne analizy są spójne z wynikami uzyskiwanymi we wcześniejszych badaniach i wskazują na korzystny efekt terapii niwolumabem [28].

Pembrolizumab w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka

We wstępnych badaniach z udziałem niewielkich grup chorych wykazano bezpieczeństwo stosowania humanizowanego przeciwciała monoklonalnego klasy IgG4 (poprzednio znanego jako lambrolizumab lub MK-3475) w leczeniu chorych z guzami litymi. U dwóch pacjentów obserwowano częściową remisję zmian utrzymującą się po sześciu miesiącach od zakończenia leczenia. Po włączeniu do badań większej liczby pacjentów oraz zwiększeniu dawkowania odnotowano pojedyncze przypadki całkowitej remisji choroby oraz zwiększenie liczby pacjentów z częściowymi remisjami przy jedynie niewielkim wzroście częstości działań niepożądanych [29]. Według wstępnych wyników zaprezentowanych w 2012 roku ORR osiągnięto u ponad połowy pacjentów, podczas gdy wskaźnik ten wyniósł 41% u chorych leczonych wcześniej ipilimumabem. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem pembrolizumabem były bóle stawowe, biegunka, kaszel, osłabienie, nudności, świąd i zmiany skórne [30]. Do innego badania klinicznego I fazy włączono 173 pacjentów. W jednym z ramion tego badania chorzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg, a w drugim w dawce 10 mg/kg co trzy tygodnie. Mediana ORR wyniosła 26%, zaś PFS wyniósł 22 tygodnie w grupie otrzymującej pembrolizumab w dawce 2 mg/kg oraz 14 tygodni w drugim ramieniu [31]. Inne badanie dostarczyło danych odnośnie do stosowania pembrolizumabu po niepowodzeniu leczenia ipilimumabem. W tym badaniu, niezależnie od dawki

badanego przeciwciała, ORR wyniósł 26% z medianą czasu trwania odpowiedzi ok. 8 miesięcy. Jedynym poważnym działaniem niepożądanym w ≥ 3 stopniu toksyczności był zespół zmęczenia [32]. W 2014 roku FDA zaakceptowała włączenie pembrolizumabu do ścieżki szybkiego rozwoju badań nad stosowaniem tego leku w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe. W rozszerzonej analizie, która objęła 411 chorych z zaawansowanym czerniakiem leczonych pembrolizumabem, po 18 miesiącach obserwacji ORR wynosił 34% (przy czym odpowiedź utrzymywała się u 81% pacjentów), a mediana OS wyniosła 25,9 miesięcy [33]. W badaniu KEYNOTE-002 poddano ocenie efektywność pembrolizumabu w porównaniu do standardowej chemioterapii i potwierdzono skuteczność tego leku u chorych poddawanych uprzednio leczeniu ipilimumabem. Pacjentów przydzielano losowo do grzech grup. W grupie pierwszej chorzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg, w grupie drugiej ten sam lek w dawce 10 mg/kg, zaś w grupie trzeciej byli poddawani standardowej chemioterapii. Stosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotnym wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progresion-free survival*), w porównaniu do klasycznej chemioterapii, w szczególności w grupie chorych poddawanych uprzednio terapii ipilimumabem [34]. W 2015 roku przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy, w którym 834 chorych z zaawansowanym czerniakiem było poddawanych leczeniu pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg co dwa lub co trzy tygodnie lub ipilimumabem (w dawce 3 mg/kg co trzy tygodnie, łącznie cztery dawki leku). Oszacowany odsetek przeżycia jednorocznego wyniósł odpowiednio 74,1%, 68,4% oraz 58,2%. Odsetek odpowiedzi na leczenie okazał się wyższy w grupie chorych leczonych pembrolizumabem co dwa tygodnie (33,7%) oraz co trzy tygodnie (32,9%) w porównaniu do chorych otrzymujących ipilimumab (11,9%) ($p < 0{,}001$). Odpowiedzi na leczenie utrzymywały się odpowiednio u 89,4%, 96,7% oraz 87,9% pacjentów w trakcie niemal 8-miesięcznej obserwacji. Poważne działania niepożądane występowały rzadziej w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem (13,3% i 10,1%) w porównaniu do chorych leczonych ipilimumabem (19,9%) [35]. Skuteczność pembrolizumabu była również oceniania w badaniu klinicznym KEYNOTE-001, w którym 276 pacjentów na zaawansowanego czerniaka przydzielono do dwóch grup w zależności od przebytego wcześniej leczenia ipilimumabem. ORR wyniósł ogólnie 34% (29% w grupie leczonej ipilimumabem vs 38% w grupie uprzednio nieleczonych chorych), z odsetkiem całkowitych remisji u około 6% chorych. Mediana PFS wyniosła 5,2 miesięcy, przy czym lepsze wyniki wykazano w grupie chorych nieotrzymujących uprzednio ipilimumabu. Wytłumaczeniem takiego zjawiska może być wydłużenie czasu od rozpoznania choroby i przebycie powikłań po leczeniu anty-CTLA-4 [36]. W badaniu klinicznym KEYNOTE-006 oceniono między innymi odpowiedź uzyskiwaną w zależności od stanu ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych. Wyniki były zbliżone do wyników uzyskanych w badaniu KEYNOTE-002. Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie był znacząco wyższy u chorych, u których wykazano ekspresję PD-L1 (przynajmniej 1% komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PD-L1). Obecnie prowadzonych jest wiele innych badań dotyczących oceny skuteczności terapii pembrolizumabem w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka, oceniających

skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku m.in. w skojarzeniu z innymi metodami immunoterapii [37]. Zarówno niwolumab, jak i pembrolizumab posiadają obecnie wskazania rejestracyjne do leczenia I lub II linii chorych na zaawansowanego czerniaka.

Immunoterapia anty PD-1 u chorych na inne nowotwory złośliwe

Rak nerki

W badaniu klinicznym I fazy z wykorzystaniem niwolumabu podawanego co dwa tygodnie w dawkach 1 mg lub 10 mg/kg uzyskano ORR u 29% chorych, z kolei u 26% pacjentów obserwowano stabilizację choroby w badaniach obrazowych. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12,9 miesięcy, a odsetek przeżyć jednorocznych wyniósł ponad 70%. Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi w tej grupie chorych były hipofosfatemia oraz powikłania ze strony układu oddechowego [38]. W opublikowanych w ostatnim czasie wynikach randomizowanych badań klinicznych II fazy niwolumab stosowano w monoterapii co trzy tygodnie. W jednym z nich lek ten stosowano w dawkach 0,3 mg/kg, 2 mg/kg lub 10 mg/kg u chorych na zaawansowanego raka nerki, którzy uprzednio byli poddawani terapii antyangiogennej. Mediana PFS w grupach chorych otrzymujących niwolumab w wyższych dawkach wyniosła odpowiednio 4,0 oraz 4,2 miesięcy. Odsetek odpowiedzi na leczenie we wszystkich trzech grupach chorych był zbliżony (ok. 20%), jednakże wydłużenie mediany OS wykazano u chorych leczonych niwolumabem w wyższych dawkach (odpowiednio 25,5 oraz 24,7 miesięcy). Działania niepożądane w ≥ 3 stopniu obserwowano odpowiednio u 5%, 17% oraz 13% chorych, przy czym należy zaznaczyć, że w tym badaniu nie obserwowano poważnych powikłań ze strony układu oddechowego [39]. Z kolei w innym badaniu stosowano niwolumab w dawkach 0,3 mg/kg, 2 mg/kg oraz 10 mg/kg i ponownie odnotowano poprawę wyników leczenia (w aspekcie mediany PFS i OS) u chorych leczonych niwolumabem w wyższych dawkach. Należy podkreślić, że w tym badaniu w grupie chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego z powodu raka nerki, odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 13%, natomiast po 24 tygodniach obserwacji do progresji choroby nie doszło u 45% badanych. W tej grupie pacjentów również rzadziej odnotowano poważne działania niepożądane (8% *vs* 18%). Z kolei u tych chorych, u których niwolumab stosowano w ramach kolejnego rzutu leczenia, odnotowano pojedyncze przypadki zapalenia płuc [40]. Interesujące wyniki uzyskano w badaniu klinicznym, w którym oceniano efektywność terapii anty PD-1 w skojarzeniu z inhibitorami kinaz tyrozynowych. Chorzy, którzy byli uprzednio poddawani leczeniu pazopanibem, otrzymywali sunitynib w dawkach typowych w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 2 mg/kg co trzy tygodnie (w trakcie leczenia dawkę eskalowano do 5 mg/kg). U jednego pacjenta uzyskano CR, natomiast u nieco ponad połowy badanych obserwowano częściową remisję zmian w badaniach obrazowych. Mediana czasu trwania odpowiedzi w tej grupie chorych wyniosła ok. 37 tygodni, natomiast mediana PFS wyniosła 48,9 tygodnia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były przejściowy

wzrost stężenia transaminaz oraz zaburzenia funkcji nerek. Zapalenie płuc odnotowano u jednego chorego. Druga grupa obejmowała pacjentów, którzy otrzymywali sunitynib w pierwszej linii leczenia. Tych chorych poddano leczeniu pazopanibem w standardowych dawkach w skojarzeniu z niwolumabem (dawki jak wyżej), lecz bez eskalowania dawki z powodu częstego występowania zaburzeń funkcji wątroby i przewodu pokarmowego w ≥ 3 stopniu toksyczności. W tej populacji chorych PR uzyskano u 45% chorych, zaś stabilizację choroby u 35% pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła ok. 30 tygodni, a mediana PFS ok. 31 tygodni [41].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

W 2014 roku opublikowano wyniki długoterminowej obserwacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca poddawanych leczeniu niwolumabem w ramach badania klinicznego I fazy przeprowadzonego przez Brahmera i wsp. [42]. U 41% ze 129 chorych, którzy uprzednio byli leczeni pochodnymi platyny lub inhibitorami kinazy tyrozynowej, rozpoznano raka płuca o histologii płaskonabłonkowej. Całkowite lub częściowe remisje obserwowano u 17% chorych, niezależnie od dawki niwolumabu, natomiast stabilizację choroby wykazano u 10% pacjentów. Odpowiedź na leczenie obserwowano u 11% chorych leczonych uprzednio inhibitorami kinazy tyrozynowej, a także u zbliżonego odsetka chorych z potwierdzoną mutacją w obrębie genu *EGFR*. Co ciekawe, nie wykazano różnic w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie w zależności od typu histologicznego nowotworu. Mediana PFS wyniosła 2,3 miesiące, a mediana OS wyniosła 9,9 miesiąca [42]. W innym badaniu po zastosowaniu niwolumabu w monoterapii (w dawce 3 mg/kg co dwa tygodnie) w I linii leczenia w grupie 20 chorych na zaawansowanego raka płuca obserwowano CR u dwóch, zaś PR u czterech pacjentów (ORR wyniósł 30%). W momencie publikacji wyników tego badania czas trwania odpowiedzi na leczenie niwolumabem wynosił od 23 do 71 tygodni. Podobnie jak w innych wymienionych wyżej badaniach nie udokumentowano zależności pomiędzy odpowiedzią na leczenie a podtypem histologicznym nowotworu [43]. Działania niepożądane w ≥ 3 stopniu toksyczności obserwowano u ok. 14% chorych, którzy już uprzednio otrzymywali leczenie cytotoksyczne, oraz u ok. 10% pacjentów, u których niwolumab stosowano w I linii leczenia. W trakcie tych dwóch badań doszło do trzech zgonów, związanych z wystąpieniem śródmiąższowego zapalenia płuc. Obiecujące wyniki badań przedklinicznych stały się przesłanką do podjęcia prób kojarzenia immunoterapii z inhibitorami kinazy tyrozynowej i doprowadziły do opracowania protokołu badania klinicznego, w którym 21 chorych poddawano terapii niwolumabem w dawce 3 mg/kg w odstępach dwutygodniowych w skojarzeniu z erlotynibem (w dawce 150 mg/dobę). Długotrwałą, całkowitą lub częściową remisję uzyskano u czterech chorych (19%), natomiast u kolejnych dziewięciu pacjentów (43%) obserwowano stabilizację zmian w badaniach obrazowych. Interesujące jest, iż tego rodzaju terapia skojarzona nie wiązała się z istotnym pogorszeniem funkcji wątroby, jak działo się to w badaniach nad kombinacją erlotynibu z ipilimumabem lub wemurafenibem (inhibitor BRAF). Obecnie prowadzone są badania kliniczne III fazy, w których porównuje się monoterapię niwolumabem ze standardową

chemioterapią I linii u chorych na raka płuca, niezależnie od podtypu histologicznego [44]. U pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca aktywność przeciwnowotworową i akceptowalny profil działań niepożądanych wykazano również w przypadku stosowania pembrolizumabu. W grupie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych pembrolizumabem w ramach jednego z badań klinicznych odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł ok. 20% chorych, przy czym średni czas trwania tej odpowiedzi ok. 12 miesięcy. Mediana PFS wyniosła 3,7 miesiąca. Co ciekawe, ekspresja PD-L1 wykazana w przynajmniej 50% komórek nowotworowych była jednym z głównych kryteriów włączenia do tego badania [45].

Rak jajnika

W jednym badań klinicznych poddano ocenie stosowanie niwolumabu u chorych na raka jajnika z opornością na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. W grupie 13 pacjentek włączonych do tego badania klinicznego stosowano niwolumab w dawce 1 mg/kg lub 3 mg/kg, w schemacie dwutygodniowym. U 3 z 13 chorych (23%) uzyskano PR, natomiast stabilizację choroby u 4 chorych (30%), przy czym czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił ponad 10 miesięcy. Istotne działania niepożądane obserwowano rzadko, dotyczyły one głównie gorączki, zaburzeń świadomości lub chodu [46].

Czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie skojarzone anty CTLA-4 oraz anty PD-1

Główną trudnością w ocenie przydatności biomarkerów podczas immunoterapii jest dynamika zmian nowotworowych oraz niestabilność mikrośrodowiska podczas interakcji inhibitorów z antygenami na powierzchni guza i komórek układu immunologicznego. W niektórych cytowanych wcześniej badaniach poddawano ocenie ekspresję antygenów PD-L1 i CTLA-4 przed leczeniem, ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska nadmiernej ekspresji PD-L1 po ekspozycji na cytokiny, CTLA-4 na powierzchni limfocytów reagujących z antygenami komórek nowotworowych po leczeniu niwolumabem czy też PD-1 na powierzchni limfocytów T po terapii ipilimumabem [19, 47]. W badaniu Callahana i wsp. wykazano nadmierną ekspresję PD-L1 u połowy chorych na czerniaka, u których uzyskano odpowiedź na leczenie niwolumabem, przy czym tych chorych poddawano uprzednio terapii ipilimumabem. W prawie 8% przypadków odpowiedź na leczenie dotyczyła pacjentów ocenionych jako PD-L1 negatywnych. Co więcej, w grupie osób poddawanych terapii skojarzonej, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, u 46% chorych wykazano ekspresję PD-L1, podczas gdy u 40% chorych ekspresji PD-L1 nie obserwowano. Na tej podstawie wysunięto hipotezę, że skuteczność skojarzonej terapii ipilimumabem i niwolumabem może nie być zależna wyłącznie od statusu ekspresji ligandów na powierzchni oddziałujących ze sobą komórek [56]. Ponadto w tej publikacji potwierdzono niezależność wystąpienia odpowiedzi na leczenie skojarzone od wyjściowej liczby limfocytów oraz odnotowano wzrost liczby limfocytów T CD4+ i CD8+ (HLA-DR+), a także limfocytów T Ki67+ CD4+ CD8+. Zwrócono jednak uwagę na fakt, iż niższy poziom komórek supresorowych pochodzenia białaczkowego (*myeloid derived suppressor cells*) koreluje z poprawą odpowiedzi na leczenie. Niezależnie od

różnic w przytaczanych badaniach wydaje się, iż nadmierna ekspresja ligandów wpływa na poprawę odsetka odpowiedzi na leczenie anty-PD-1/PD-L1. W aktualnie prowadzonych badaniach klinicznych III fazy uwzględniono potrzebę poszukiwania czynników predykcyjnych odpowiedzi na immunoterapię. Wydaje się, że ich identyfikacja mogłaby przełożyć się na dalszą poprawę wyników leczenia chorych na nowotwory złośliwe.

Podsumowanie

Wykorzystanie w praktyce klinicznej przeciwciał przeciwko PD-1/PD-L1 przyniosło poprawę wyników leczenia chorych na nowotwory złośliwe. Badania nad nowymi strategiami immunoterapii przynoszą obiecujące wyniki i stanowią zachętę do kontynuowania prac. Do rozwiązania pozostają m.in. kwestie optymalnego doboru pacjentów do określonego sposobu leczenia oraz monitorowania powikłań związanych z immunoterapią. Jedną z intensywnie badanych koncepcji jest stosowanie immunoterapii w skojarzeniu ze standardową chemioterapią, terapią celowaną bądź też innymi lekami o działaniu immunomodulującym. Wysoce prawdopodobne jest, iż wyniki prowadzonych obecnie badań przełożą się w niedalekiej przyszłości na dalszą poprawę wyników leczenia chorych na nowotwory złośliwe.

Literatura:

[1] Lenschow D.J., Walunas T.L., Bluestone J.A. CD28/B7 system of T cell costimulation. Annu Rev Immunol 1996; 14: 233-58.

[2] Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J 1992; 11: 3887-95.

[3] Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J ., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704.

[4] Yamazaki T., Akiba H., Iwai H. et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. J Immunol 2002; 169: 5538-45.

[5] Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, costimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. Nat Med 1999; 5: 1365-69.

[6] Latchman Y., Wood C.R., Chernova T. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. Nat. Immunol 2001; 2: 261-8.

[7] Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I. et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol 2010; 28: 3167-75.

[8] Patsoukis N., Brown J., Petkova V., Liu F., Li L., Boussiotis V.A. Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation. Sci Signal 2012; 5: 46.

[9] Thompson R.H., Gillett M.D., Cheville J.C. et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 17174-9.

[10] Hino R., Kabashima K., Kato Y. et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. Cancer 2010; 116: 1757-66.

[11] Zeng Z., Shi F., Zhou L. et al. 2011. Upregulation of circulating PD-L1/PD-1 is associated with poor post-cryoablation prognosis in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma. PLoS ONE 2011; 6(9): e23621.

[12] Gao Q., Wang X.Y., Qiu S.J. et al. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2009; 15: 971-9.

[13] Mu C.Y., Huang J.A., Chen Y., Chen C., Zhang X.G. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. Med Oncol 2011; 28: 682-8.

[14] Zhang Y., Huang S., Gong D., Qin Y., Shen Q. Programmed death-1 upregulation is correlated with dysfunction of tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes in human non-small cell lung cancer. Cell Mol Immunol 2010; 7: 389-95.

[15] Taube J.M., Anders R.A., Young G.D. et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. Sci Transl Med 2012; 4: 127ra37.

[16] Zhou Q., Xiao H., Liu Y. et al. Blockade of programmed death-1 pathway rescues the effector function of tumor-infiltrating T cells and enhances the antitumor efficacy of lentivector immunization. J Immunol 2010; 185: 5082-92.

[17] Nomi T., Sho M., Akahori T. et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2007; 13: 2151-7.

[18] Iwai Y., Terawaki S., Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. Int Immunol 2005; 17: 133-44.

[19] Curran M.A., Montalvo W., Yagita H., Allison J.P. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 4275-80.

[20] Lipson E.J., Sharfman W.H., Drake C.G. et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. Clin Cancer Res 2013; 19: 462-8.

[21] Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012; 366: 2443-54.

[22] Topalian S.L., Brahmer J.R., Hodi F.S. et al. Anti-PD-1 (BMS-936558/MDX-1106/ONO-4538) in patients with advanced solid tumors: clinical activity, safety, and molecular markers. Poster presented at European Society for Medical Oncology 2012, Vienna, Austria, 1 October 2012.

[23] Weber J.S., Kudchadkar R.R., Yu B. et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab refractory or -naive melanoma. J Clin Oncol 2013; 31: 4311-18.

[24] Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol 2014; 32: 1020-30.

[25] Hodi F.S., Sznol M., Kluger H.M. et al. Long-term survival of ipilimumab-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial. J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl. 5): Abstract 9002.

[26] Yamazaki N., Tahara H., Uhara H., Moroi Y., Kiyohara Y. Phase 2 study of nivolumab (Anti-PD-1; ONO-4538/BMS-936558) in patients with advanced melanoma. Eur J Cancer 2013; 49 (Suppl. 2): Abstract 3738.

[27] Weber J.S., Minor D.D., D'Angelo S. et al. A phase 3 randomized, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with advanced melanoma after prior anti-CTLA-4 therapy. 2014 ESMO Congress. Abstract LBA3.

[28] Robert C., Long G.V., Brady B. et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 2015; 372: 320-30.

[29] Patnaik A., Kang S.P., Tolcher A.W. et al. Phase I study of MK-3475 (anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. Presented at ASCO 2012, Chicago, IL, 2 June 2012.

[30] Iannone R., Gergich K., Cong C. et al. Efficacy and safety of MK-3475 in patients with advanced melanoma. Presented at the Society for Melanoma Research 2012, Hollywood, CA, 11 November 2012.

[31] Bagcchi S. Pembrolizumab for treatment of refractory melanoma. The Lancet Oncology 2014; 15 (10, article e419).

[32] Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet 2014; 384 (9948): 1109-17.

[33] Ribas A., Wolchok J.D., Robert C. et al. Updated clinical efficacy of the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab in 411 patients with melanoma. Pigment Cell Melanoma Res 2014; 27: 1223.

[34] Ribas A., Puzanov I., Drummer R. et al. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. Presented at the Society for Melanoma Research 2014 International Congress, Zurich, Switzerland, 13-16 November 2014.

[35] Robert C., Schachter J., Long G.V. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma N Engl J Med 2015; 372: 2521-32.

[36] Daud A., Ribas A., Robert C. et al. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. J Clin Oncol 2015; 33 (abstr 9005).

[37] Sharp M., Corp D. Study of pembrolizumab (MK-3475) versus chemotherapy in participants with advanced melanoma. ClinicalTrials.gov (NCT01704287).

[38] Drake C.G., McDermott D.F., Sznol M. et al. Survival, safety, and response duration results of nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in a phase I trial in patients with previously treated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): long-term patient follow-up. J Clin Oncol 2013; 31 (Suppl. 15): Abstract 4514.

[39] Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F. et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results of a randomized, dose-ranging phase II trial. J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl. 5): Abstract 5009.

[40] Choueiri T.K., Fishman M.N., Escudier B.J. et al. Immunomodulatory activity of nivolumab in previously treated and untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): biomarker-based results from a randomized clinical trial. J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl. 5): Abstract 5012.

[41] Amin A., Plimack E.R., Infante J.R. et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl. 5): Abstract 5010.

[42] Brahmer J.R., Horn L., Gandhi L. et al. Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): survival and clinical activity by subgroup analysis. J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl. 5): Abstract 8112.

[43] Gettinger S.N., Shepherd F.A., Antonia S.J. et al. First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status. J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl. 5): Abstract 8024.

[44] Rizvi N.A., Man Chow L.Q., Borghaei H. et al. Safety and response with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) plus erlotinib in patients (pts) with epidermal growth factor receptor mutant (EGFR MT) advanced NSCLC. J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl. 5): Abstract 8022.

[45] Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372(21): 2018-28.

[46] Hamanishi J., Mandai M., Ikeda T. et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 antibody (Nivolumab: BMS-936558, ONO-4538) in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl. 5): Abstract 5511.

[47] Selby M., Engelhardt J., Lu L.S. et al. Antitumor activity of concurrent blockade of immune checkpoint molecules CTLA-4 and PD-1 in preclinical models. J Clin Oncol 2013; 31 (Suppl. 15): Abstract 3061.

POSTAWY CHORYCH I MECHANIZMY OBRONNE WOBEC CHOROBY NOWOTWOROWEJ

Dominika Hempel[1,2], Marek Z. Wojtukiewicz[1,2]

[1] Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

[2] Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Dziennej, Białostockie Centrum Onkologii

Adres do korespondencji:
Dominika Hempel
Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
Tel./Fax: (85) 6646734
e-mail: domhem@wp.pl

Streszczenie

Wiadomość o diagnozie choroby nowotworowej jest dla większości ludzi emocjonalnym szokiem, wstrząsem, który zaburza ich dotychczasowe funkcjonowanie. Na zaistniały, nieprzyjemny/przerażający dla psychiki bodziec chory może zareagować, stosując tzw. mechanizmy obronne, czyli pewne sposoby zachowania i myślenia, które mają pomóc mu w adaptacji do zaistniałej sytuacji – pomóc przetrwać trudny czas. W zależności od mechanizmów obronnych, doświadczeń życiowych czy własnych zasobów – tego, jak chorzy dotychczas radzili sobie w chwilach trudnych, obserwuje się różne style traktowania choroby nowotworowej przez pacjentów. W niniejszym rozdziale przedstawiono, obserwowane w codziennej praktyce onkologicznej, style pojmowania choroby, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów obronnych, opierając się na autentycznych wypowiedziach chorych.

Słowa kluczowe: nowotwór, diagnoza, mechanizmy obronne, style traktowania choroby nowotworowej.

Spis skrótów

NVC	komunikacja bez przemocy, *non-violent commnication*
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PChP	Poradnia Chorób Piersi

Wstęp

Żadne dwie osoby nie są do siebie podobne w zdrowiu, dlatego żadne dwie osoby nie są do siebie podobne w chorobie, a żadna diagnoza nie jest zakończona lub dokładna, jeśli nie obejmuje oceny charakteru czy organizmu pacjenta… dlatego leczenie chorego człowieka słusznie wymaga diagnozy nie tylko choroby, lecz sposobu i stopnia, w jaki jej przypuszczalne zasadnicze cechy są modyfikowane przez jego osobiste cechy charakteru, cechy dziedziczne, które się w nim zbiegły, przez zmiany w nim zapisane, warunki jego przeszłego życia i wiele innych rzeczy.

James Piaget (1885 r.)

Innymi słowy różnimy się – więc różnie żyjemy. Ten oczywisty fakt skutkuje tym, iż w obliczu choroby także zachowujemy się różnie, czyli różnie chorujemy. Wiadomość o poważnej chorobie, a taką niewątpliwie jest rak, dla większości ludzi jest emocjonalnym szokiem, czymś, co zaburza ich dotychczasową równowagę psychiczną i co wymusza przyjęcie „jakiejś" postawy w celu zmierzenia się z tym, co choroba ze sobą niesie. Oczywiście to, jacy jesteśmy, czyli cechy osobowościowe, charakteru poszczególnych osób wpływają na ich postawę wobec choroby. Należy jednak pamiętać, że także tzw. bagaż doświadczeń, czyli to, co chorzy przeżyli, zobaczyli, usłyszeli oraz to, w jaki sposób zazwyczaj radzą sobie w sytuacjach trudnych, w znaczący sposób wpływa na ich postawę wobec choroby i leczenia. Pamiętajmy, że obraz choroby widziany oczami pacjenta może znacząco się różnić od tego, co wie i myśli o rozpoznaniu lekarz, czyli od diagnozy lekarskiej. Dlatego też niezmiernie ważny jest aktywny udział pacjenta w procesie podejmowania decyzji diagnostyczno-leczniczych. Poprzez rozmowę i dopytywanie lekarz powinien starać się dowiedzieć, co chory wie o swojej chorobie, jakie ma przekonania na temat nowotworu, tak żeby wspólnie z chorym, opierając się na profesjonalnej wiedzy medycznej, ułożyć najlepszy w danej sytuacji i dla danego chorego plan postępowania. Zawsze warto pomyśleć o konsultacji psychologicznej. Opieka psychologa już na początku procesu diagnostycznego i terapeutycznego może pomóc choremu przygotować się na wyzwania, jakie niesie ze sobą choroba nowotworowa i przyczynić się do zmniejszenia obciążenia emocjonalnego związanego z chorobą.

1. Reakcje chorych na informację o diagnozie choroby nowotworowej

Chorzy, którzy dowiadują się o diagnozie raka, są na pewno w bardzo trudnej sytuacji emocjonalnej. Mogą być pełni lęku i niepokoju. Dlatego też już podczas przekazywania tej „złej wiadomości" możemy obserwować bardzo różne zachowania chorych i sposoby jej przyjęcia.

- Irytacja, rozdrażnienie

74-letnia kobieta, która wykonywała regularnie co dwa lata mammografię jako badanie profilaktyczne i otrzymywała bez problemów wynik „w okienku" Zakładu Radiologii, przy kolejnym badaniu została poproszona o odebranie wyniku u lekarza w Poradni

Chorób Piersi z powodu nieprawidłowego wyniku. Od początku wizyty chora jest nieprzyjemna, zdenerwowana, pełna pretensji, które wygłasza podniesionym głosem: „nie rozumiem, czemu nie mogłam odebrać wyniku sama, że niby coś znaleźli, a przecież zawsze było w porządku!". W obecnej mammografii opisana jest nowa zmiana, podejrzana o złośliwość, wskazane jest wykonanie biopsji. Po przekazaniu informacji chora jest przestraszona, pełna niepokoju.

- Płacz

Kobieta w wieku 29 lat zgłosiła się do Poradni Chorób Piersi (PChP) z powodu dwóch zmian guzkowych, które wyczuła w piersi i pasze lewej. Kobieta płakała od początku do końca wizyty. Lekarz ustalał ogólny plan postępowania z siostrą pacjentki, gdyż chora nie była w stanie powstrzymać się od płaczu. Podobnie przebiegała kolejna wizyta, podczas której odczytano wynik biopsji potwierdzający diagnozę choroby nowotworowej. Trzy tygodnie później lekarz przyjmujący pacjentkę w PChP spotkał ją uśmiechniętą na korytarzu szpitala. Ze spokojem opowiadała, że będzie wkrótce rozpoczynać chemioterapię neoadjuwantową. Chora potrzebowała czasu na odzyskanie/wytworzenie równowagi emocjonalnej i zaakceptowanie informacji o diagnozie raka.

- „Potok słów"
- Milczenie, pozorny spokój, „zamrożenie emocji"

Mająca 45 lat kobieta dowiedziała się o wyniku biopsji guzka piersi (rak) – przez całą wizytę nic nie mówiła, tylko kiwała głową, zachowywała się bardzo spokojnie. Po wyjściu z gabinetu i przejściu paru kroków wybuchła płaczem, nie pamiętała ustaleń sprzed paru minut. Kobieta przyszła na wizytę z mężem, który podczas wizyty przebywał na korytarzu. Po wyjściu żony z gabinetu i zobaczeniu jej gwałtownej reakcji wszedł do pokoju i poprosił lekarza o powtórzenie planu postępowania.

- Inne: niepokój, rozdrażnienie, agresja, krzyk, wyrzuty sumienia, żal

To, iż chorzy reagują różnie na wiadomość o chorobie nowotworowej, wymusza w lekarzach, pielęgniarkach przyjęcie elastycznej postawy podczas przekazywania diagnozy. Nieprawdą jest, że wszystkim przekazujemy informację w taki sam sposób pod względem ilościowym i jakościowym. Należy wyczuć, ile chory może w danym momencie przyjąć i zrozumieć – dostosować przekazywaną wiadomość do wieku, intelektu i kondycji psychicznej, jaką chory wykazuje w danym momencie.

Chora płacząca, pełna lęku i przerażenia nie była w stanie wysłuchać ze zrozumieniem planu postępowania – odbiorcą ważnych informacji, co było w tej sytuacji bardzo pomocne lekarzowi, została za zgodą chorej jej siostra. Przykład tej pacjentki pokazuje także, że po usłyszeniu złej wiadomości chorzy potrzebują czasu na adaptację. Dobrze, że chora nie ukrywała swoich emocji, strachu. Na pierwszych wizytach płakała, ale już po 3 tygodniach, gdy spotkała lekarza diagnozującego chorobę, była spokojna, nawet

uśmiechnięta – odzyskała wewnętrzny spokój w sytuacji kryzysu, ale potrzebowała na to czasu.

Pouczająca była również sytuacja z chorą zdenerwowaną na personel medyczny, nieprzyjemną. Wydaje się, że usprawiedliwione byłoby przyjęcie przez lekarza, pielęgniarkę podobnej postawy – pierwszy raz widzą pacjentkę, chcą jej pomóc, chcą odczytać wynik i zaplanować dalsze postępowanie, a słyszą pretensje, dostrzegają irytację. Jednakże zawsze warto w takich sytuacjach próbować popatrzeć na sytuację trochę szerzej, „z lotu ptaka" lub z „horyzontu żyrafy" (zasady *non-violent commnication*, NVC). Zamiast odpowiadać na zachowanie chorej również nerwowością i irytacją, warto zachować spokój. Spokojna postawa pozwoli zobaczyć np. lęk chorej przed oczekiwaną nieprzyjemną informacją i zrozumieć, że to jest jej sposób reakcji na nieprawidłowy wynik badania, nie zaś postawa skierowana bezpośrednio przeciwko nam.

Pomocna w przekazywaniu trudnych wiadomości może być prosta prawda:

„Jaka jest zła wiadomość? – Zła".

Nie zmienimy treści i znaczenia złej wiadomości. Dlatego też, przekazując złą informację, nie próbujmy jej zmieniać, manipulować nią. Takie postępowanie jest nieprofesjonalne, nieetyczne, ale także bardzo utrudnia zadanie przekazania wiadomości.

Warto natomiast pamiętać o bardzo ważnej zasadzie, która mówi, iż:

„Każdej złej wiadomości powinna towarzyszyć dobra".

Niestety mam do przekazania Pani wiadomość, iż wynik biopsji nie jest dobry. Stwierdzono w guzie komórki nowotworowe… Na szczęście mamy skuteczne metody leczenia i chciałabym Pani przedstawić plan działania.

Przekazując plan postępowania, warto na koniec rozmowy upewnić się, co z naszych ustaleń chora/chory pamięta, rozumie. Przykład pacjentki milczącej, przytakującej w trakcie wizyty pokazuje, iż mimo naszego przekonania, że chora wie, co teraz trzeba robić, może się okazać, że po wyjściu z gabinetu jest całkowicie inaczej – zagubiona pacjentka nie jest w stanie przypomnieć sobie ustalonych działań. Dlatego na koniec wizyty warto zaproponować:

Mam do Pani jeszcze jedną prośbę. Nie jestem pewna, czy wszystko dobrze Pani wytłumaczyłam – ciężar błędu bierzemy na siebie – *czy mogłaby Pani powtórzyć to, co ustaliliśmy, chciałabym mieć pewność, że nic nie pokręciłam?*

Spotykamy często chorych z pewnymi przekonaniami na temat choroby nowotworowej i/lub leczenia przeciwnowotworowego, mogącymi istotnie wpływać na reakcje i decyzje pacjenta odnośnie do procesu diagnostyczno-terapeutycznego:

53-letni chory, rolnik, został skierowany do Poradni Onkologicznej z powodu rozpoznania wznowy raka odbytnicy w okolicy przedkrzyżowej, potwierdzonej badaniem histopatologicznym, w celu ustalenia dalszego postępowania. Nawrót choroby wystąpił 4 lata po operacji pierwotnej, jaką była resekcja przednia odbytnicy. Wówczas

chory otrzymał chemioterapię uzupełniającą, radioterapii uzupełniającej w obszarze miednicy nie przeprowadzono. Podczas konsultacji, już na początku rozmowy, w pierwszych słowach, wyprzedzając jakiekolwiek propozycje lekarza co do możliwości leczenia, chory zaznaczył, że nie zgodzi się na radioterapię, że chciałby operację. Lekarz onkolog bez oceny i próby przekonywania chorego co do leczenia energią promienistą dopytał, z jakiego powodu. Usłyszał od chorego następującą odpowiedź: „Mój przyjaciel chorował na raka płuca, był napromieniany i zmarł od tej radioterapii. Dlatego ja na pewno na radioterapię się nie zgodzę".

48-letnia chora na raka piersi lewej, prowadząca gospodarstwo domowe mieszkanka wsi po operacji częściowego usunięcia piersi lewej przeprowadzonej z procedurą węzła wartownika, obecnie w trakcie hormonoterapii uzupełniającej, podczas konsultacji radioterapeutycznej powiedziała: „Pani doktor, ja się już przygotowałam na najgorsze, opiekowałam się mężem, gdy chorował na raka płuca i wiem, co to znaczy mieć raka".

W obydwu opisanych sytuacjach doświadczenia z przeszłości dotyczące choroby nowotworowej rzutowały na postrzeganie choroby przez pacjenta i nastawienie do leczenia. W pierwszym przypadku chory prawdopodobnie odczuwał strach przed metodą leczenia, która jego zdaniem przyczyniła się do śmierci przyjaciela. To, co możemy zrobić w sytuacji, kiedy chory jest do czegoś przekonany, to z jednej strony pokazać nasze zrozumienie – jeśli chory ma takie doświadczenie, to przecież nie jest dziwne, że się teraz obawia, a z drugiej – próbować „przemycić", przekazać wiedzę medyczną. Onkolog wytłumaczył choremu, że radioterapia w jego sytuacji może przynieść korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka wznowy miejscowej i z medycznego punktu widzenia jest zalecana. Pamiętajmy, że pacjent ma prawo nie zgodzić się na proponowane przez lekarza leczenie. Nawet jeśli jesteśmy przekonani o słuszności naszej propozycji, to pacjent decyduje o tym, czy podejmie się leczenia, czy nie – nie wolno stosować przemocy w białych rękawiczkach: *Pan musi się leczyć, to dla pana dobra!*

Druga sytuacja, chorej, która „wie, co to rak, bo mąż chorował", jest również niezmiernie trudna. Jej postawa wobec własnej choroby jest naznaczona doświadczeniami związanymi z chorobą męża. Biorąc pod uwagę wiedzę medyczną, mamy świadomość, że przebieg zaawansowanego raka płuca i wczesnego raka piersi jest diametralnie różny, więc ani objawy choroby, ani przebieg leczenia, w tym działania niepożądane i ostateczny efekt, nie mogą być porównywane. Jednakże dla pacjentki nie jest to tak oczywiste. Po pierwsze, nie jest lekarzem, po drugie, jest chora na raka, przeżywa głębokie emocje z tym związane i jej psychika wytwarza pewne mechanizmy obronne (opisane dalej). Chora mówiąca: „nie boję się, bo wiem, co to rak" może, wręcz odwrotnie, odczuwać duży niepokój, lęk. Po zakończonej radioterapii chora zwierzyła się: „Bardzo się bałam powikłań….".

Bądźmy uważni na słowa chorego, nie oceniajmy, ale dopytujmy, bądźmy zaciekawieni, a dowiemy się więcej i lepiej będziemy rozumieć naszych pacjentów.

Czasami przekonania chorych na temat raka są zaskakujące.

46-letnia kobieta wykonująca nieregularnie mammografię z powodu stwierdzonej kilka lat temu łagodnej zmiany w piersi prawej (badanie histopatologiczne: gruczolakowłókniak) zgłosiła się do Poradni Chorób Piersi w celu odczytania wyniku mammografii, którą niedawno wykonała – poprzednia wykonana była 3 lata temu. W badaniu stwierdzono, że obecna wcześniej zmiana łagodna uległa powiększeniu. Na propozycję lekarza onkologa, że warto rozważyć usunięcie zmiany, chora odpowiedziała „Ależ nie, absolutnie nie zgodzę się na operację! – Dlaczego? – Ponieważ lepiej nie ruszać!!!".

2. Style traktowania choroby nowotworowej

W codziennej praktyce klinicznej obserwuje się różne style traktowania choroby [1]. Wydaje się, że najczęściej spotykamy chorych, którzy traktują chorobę jak **przeszkodę możliwą do pokonania**. Tacy chorzy potrzebują wskazówek, pytają o plan leczenia, instrukcję postępowania, dopytują: „Co jeszcze mogę zrobić, żeby zwiększyć szansę wyleczenia?". Chorzy, dla których nowotwór to przeciwnik możliwy do pokonania, przestrzegają ustalonych dat i godzin oraz zaleceń dotyczących zachowania się, postępowania w razie danych objawów czy zdarzeń – dobrze współpracują z zespołem leczniczym. Opisując chorobę, używają często określeń militarnych, takich jak: „walka", „broń", „zwyciężę", „wygram", „nie poddam się", „pokonam".

Bywają jednak chorzy, którzy nie wypełniają zaleceń zespołu leczniczego już tak skrupulatnie. Poddają się leczeniu i zaleceniom, ale na swoich zasadach – na przykład na umówioną konsultację chory zgłasza się, ale o godzinę później. Chory poddaje się radioterapii, chemioterapii, ale czasami zdarza się, że się nie zgłasza na leczenie, robi przerwę. **Choroba to przeszkoda, którą chory stara się ominąć.** Chory nie angażuje się w proces leczenia aż tak bardzo jak chorzy, dla których rak to przeszkoda do pokonania. Tacy chorzy mogą mieć skłonność do uzależniania swojego leczenia od pomocy innych: „Gdybym mogła przyjeżdżać rano na radioterapię, kiedy jest ta techniczka…".

Bywają też chorzy, którzy od razu zakładają, że nic z tego nie będzie, czyli traktują **chorobę, jak przeszkodę, której nie można pokonać**. W sytuacji, gdy pojawia się jakiś problem, mogą zrezygnować z leczenia albo – niestety – od razu po postawieniu rozpoznania odmawiają poddania się leczeniu przeciwnowotworowemu.

68-letni chory na guza Pancoasta płuca lewego, w stadium klinicznego zaawansowania T3N0M0, został zakwalifikowany do operacji radykalnej poprzedzonej radiochemioterapią. Od początku diagnozy choroby nowotworowej miał wątpliwości, czy jest sens poddawać się leczeniu. Pytał o skuteczność różnych metod leczenia i działania niepożądane. Dwukrotnie zmieniał decyzję o zgodzie na rozpoczęcie leczenia. Ostatecznie poddał się radiochemioterapii, po której jednak nie zgodził się na operację, mówiąc: „Pani doktor, co będzie, to będzie, ale ja nie chcę dalej się leczyć, bo to nic nie da, tylko może być gorzej".

Zdarza się również, że **choroba nowotworowa jest zdaniem pacjenta karą**, np. za coś, co wydarzyło się w przeszłości, za coś, co pacjent lub jego rodzina zrobili,

powiedzieli. Taki chory może uważać, że „za wszystko w życiu się płaci i teraz nowotwór i leczenie to jest ten dług, który musi spłacić".

Choroba nowotworowa może być także **sposobem na rozwiązanie problemu (choroba jako ulga),** np. problemu ze znalezieniem pracy, problemów osobistych. Chorzy mogą czerpać z choroby realne korzyści – „nie muszę szukać pracy, przecież jestem chora", „dobrze, że zachorowałam, dzieci nie wyjadą za granicę", „jestem chora, mogę poprosić o pomoc…".

Mogą się zdarzyć chorzy, którzy widzą w **chorobie jakąś zaszyfrowaną wiadomość**: „Ta choroba to znak, że powinienem zrobić to i to".

55-letni chory na raka krtani zakwalifikowany do radioterapii radykalnej powiedział: „Pani doktor, myślę, że to musiało się zdarzyć, ten rak to znak, żebym w końcu naprawił swoje relacje z dziećmi".

3. Mechanizmy obronne

Informacja o rozpoznaniu choroby nowotworowej może zakłócać równowagę psychiczną danej osoby na tyle silnie, że aby przetrwać, jej psychika włącza tzw. **mechanizmy obronne**. Są to pewne sposoby zachowania i myślenia, rozgrywające się w podświadomości, które chronią człowieka przed bolesnymi, przerażającymi wiadomościami – mają pomóc przetrwać trudny emocjonalnie czas.

Mechanizmy obronne dzielimy na represywne i sensytywne:

a) Mechanizmy represywne zapobiegają dostrzeganiu niebezpieczeństwa choroby przez selekcję lub zniesienie postrzegania (ang. *denial*, „klasyczne" zaprzeczenie) lub spostrzeganie niezgodne z rzeczywistością (w angielskiej terminologii funkcjonuje określenie *disavowal,* zaprzeczenie/wyparcie, które obejmuje kilka różnych mechanizmów mających na celu zmianę znaczenia danego zdarzenia przy zachowanej percepcji, postrzeganiu – dochodzi do rekonstrukcji rzeczywistości, stworzenia tzw. *cover story*) [2, 3].

W piśmiennictwie istnieje kilka definicji zaprzeczania. Według Weismana i Rabinowitza [2, 4] jest to świadome lub nieświadome odrzucenie części lub całości dostępnych informacji na temat choroby w celu zmniejszenia strachu, niepokoju i innych nieprzyjemnych uczuć (tłumaczenie własne). Zdaniem Glodberga i wsp. [5] zaprzeczenie dotyczy chorych, którzy prezentują dane objawy:

– nie akceptują lub wydają się nie być świadomi rozpoznania,
– umniejszają znaczenie choroby,
– opóźniają poszukiwanie medycznych przyczyn obserwowanych u siebie objawów,
– nie wypełniają zaleceń lekarskich lub wypełniają je w niewielkim stopniu,
– wydają się nie przejmować chorobą, wykazują zdystansowaną do choroby postawę.

Co ciekawe, niektórzy autorzy [6] uważają, że mechanizm zaprzeczenia to proces, w którym można wyróżnić kilka faz. Mianowicie, najpierw dochodzi do spostrzeżenia

problemu przez chorego lub wystąpienia danego objawu/zespołu objawów. Następnie chory podświadomie odrzuca znaczenie powstałej sytuacji i tworzy nową, mniej przerażającą, interpretację. W ten sposób powstaje historia (*cover story*), która zastępuje niepokojącą prawdę, jest łatwiejsza do akceptacji przez chorego i pomaga mu przystosować się do nowej rzeczywistości.

Co ważne, należy odróżniać autentyczne zaprzeczenie, spowodowane diagnozą choroby nowotworowej, od braku świadomości bycia chorym wynikającym z zaburzeń kognitywnych, występujących u chorych na demencję, schizofrenię czy też u chorych, u których stwierdzane są przerzuty do OUN.

Zaprzeczenie objawom choroby może opóźniać zgłoszenie się chorego do lekarza. Badania przeprowadzone wśród chorych na raka piersi oraz chorych na raka regionu głowy i szyi wykazały, iż nawet 25-30% chorych może opóźniać o ponad 3 miesiące i więcej zgłoszenie się do lekarza, zaprzeczając wystąpieniu pierwszych objawów choroby [7, 8].

Częstość występowania mechanizmu zaprzeczenia dotyczącego diagnozy nowotworu może wahać się od 4 do aż 47% [9, 10] i zależy od wieku (częściej dotyczy osób starszych), natomiast nie zależy od płci, rodzaju nowotworu czy też współwystępowania z diagnozą nowotworu złośliwego zaburzeń psychicznych. Szczególnie na początku choroby nowotworowej, w okresie wykonywania badań diagnostycznych, zarówno chorzy, jak i ich bliscy mogą domagać się od lekarzy powtórnego wykonania badań, dopytywać, czy nie doszło do pomyłki w badaniu histopatologicznym bądź w opisie badania. W dobie internetu chorzy coraz częściej szukają właśnie w tym miejscu innych niż rak wytłumaczeń swoich objawów, interpretacji wyników. W przebiegu choroby nowotworowej obserwuje się stopniowy spadek częstości występowania mechanizmu zaprzeczenia, który może pojawiać się ponownie, np. w sytuacji nawrotu czy też po zakończeniu leczenia przyczynowego – w fazie terminalnej choroby nowotworowej (częściej u mężczyzn niż u kobiet). Co ciekawe, mechanizm zaprzeczenia dotyczy nie tylko chorych i ich bliskich. Okazuje się, że również lekarze i pielęgniarki zaangażowani w opiekę nad chorym mogą tracić dystans do jego sytuacji i rozwijać u siebie mechanizm zaprzeczenia [2].

Rolą zaprzeczenia jest pomoc choremu w zaadaptowaniu się do bolesnej, często przerażającej sytuacji, dlatego też u większości chorych jest mechanizmem korzystnym. Niestety, rozwijany i utrzymywany przewlekle może utrudniać, a wręcz uniemożliwiać choremu adaptację do danej sytuacji, a wtedy negatywnie wpływać na jego funkcjonowanie i proces leczenia. Biorąc pod uwagę aspekt kliniczny, czyli wpływ tego mechanizmu na czas od pojawienia się pierwszych objawów choroby do zgłoszenia do lekarza czy też proces podejmowania decyzji o leczeniu, można wyróżnić zaprzeczenie adaptacyjne (*adaptive denial*), zasadniczo korzystne dla chorego oraz zaprzeczenie, które zaburza proces adaptacji do rzeczywistości (*maladaptive denial*) [2]. W celu oceny, który mechanizm dotyczy danego chorego, warto skorzystać ze wskazówek Goldbecka [5]:

– Ocenić, czy zaprzeczenie wpływa negatywnie na leczenie chorego, np. chory nie przychodzi na umówiony termin podania chemioterapii, nie poddaje się ustalonym

zabiegom diagnostycznym, badaniom kontrolnym (zaburzenie adaptacji) lub czy mechanizm zaprzeczania uruchamia się w sytuacjach niezmiennych, np. w fazie terminalnej choroby, trwałego uszkodzenia ciała (zaprzeczenie adaptacyjne).
– Ocenić, czy zaprzeczenie dotyczy całej choroby, np. raka płuca, co może znacząco negatywnie wpłynąć na wyniki leczenia (zaburzenie adaptacji), czy też odrzucona zostaje tylko jakaś część informacji, np. wiadomość o zmniejszonej wydolności fizycznej, upośledzeniu sprawności (zaprzeczenie adaptacyjne – zmniejszenie niepokoju).
– Ocenić, czy zaprzeczenie jest okresowe/krótko utrzymujące się (adaptacyjne), czy też trwa dłuższy okres (zaburzenie adaptacji).

- **Zaprzeczenie (*denial*)**:

58-letni chory na drobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do wątroby po 6 kursach chemioterapii paliatywnej, dzięki której uzyskano częściową remisję zmian w płucach i w wątrobie, zgłosił się na konsultację radioterapeutyczną dotyczącą profilaktycznego napromieniania ośrodkowego układu nerwowego. W trakcie wizyty chory jest uśmiechnięty, żartuje. Na pytanie lekarza, czy wie, jaki jest cel wizyty, odpowiada: „Tak, coś tam znaleźli w płucach, ale ja im nie wierzę, to pewnie nic poważnego… i teraz ponoć warto napromienić mi mózg".

65-letni chory na raka jelita grubego w stadium klinicznego zaawansowania cT3N0M0 (zaawansowanie ustalone na podstawie rezonansu magnetycznego) został poddany radioterapii przedoperacyjnej, po której wykonano operację usunięcia odcinka jelita z pierwotnym naciekiem, marginesu jelita zdrowego i regionalnych węzłów chłonnych. W badaniu histopatologicznym stwierdzono brak nacieku jelita – po radioterapii doszło do całkowitej regresji guza. Chory uważa, że doszło do pomyłki w diagnozie, zaprzecza wynikom badań obrazowych i histopatologicznemu sprzed rozpoczęcia leczenia. Uważa, że nigdy nie miał raka.

Przykład chorego z drobnokomórkowym rakiem płuca wskazuje, że nawet przewlekłe zaprzeczanie, które zmniejsza niepokój wywołany chorobą, może być korzystne dla chorego, jeśli tylko poddaje się on leczeniu i nie przestaje wykonywać zaplanowanych działań [11]. Dowodów naukowych na korzystne aspekty mechanizmu zaprzeczania u chorych na nowotwory dostarczyło badanie przeprowadzone u chorych na raka płuca. Okazało się, że chorzy z wyższym poziomem zaprzeczenia w mniejszym stopniu doznawali depresji, niepokoju, wyżej oceniali swoją jakość życia, w tym sferę socjalną i emocjonalną, w porównaniu z chorymi z niskim poziomem tego mechanizmu obronnego [12].

- **Wypieranie (*repression*)**: samooszukiwanie, podświadome działanie polegające na próbie zapomnienia o niepokojącej informacji (raczej zaburzenie adaptacyjne): „Nie chcę o tym rozmawiać! Nic mi nie jest". Mechanizm ten może prowadzić do zaburzeń snu, depresji [2, 3, 13].

Mechanizm wyparcia należy odróżnić od świadomego unikania (*avoidance*) rozmowy o „złych" informacjach przez chorego, a niechęć do rozmowy wynika ze świadomości, że taka rozmowa nic nie zmieni, a tylko pogarsza jego nastrój. Taka świadoma prośba chorego do lekarza/pielęgniarki: „Proszę mi nie tłumaczyć, nie chce tego słyszeć" nie jest, zdaniem psychoonkologów, mechanizmem obronnym [3].

56-letnia chora na raka nerki z licznymi przerzutami do kości, pozostająca pod opieką hospicjum domowego, odrzuciła pomoc dwóch psychoonkologów. Na pytanie wolontariuszki mieszkającej w innej części Polski, z którą telefonicznie rozmawiała kilka razy w tygodniu: „Dlaczego nie chcesz z nimi rozmawiać, oni są na miejscu, ja nie jestem w stanie do Ciebie przyjechać?" odpowiedziała: „Bo oni ciągle chcą rozmawiać o śmierci i mojej sytuacji, a przecież ja wiem, jaka jest moja sytuacja. Ty rozmawiasz ze mną tak po prostu o tym, co się dzisiaj wydarzyło, po rozmowie z Tobą mi lepiej… Nie chcę ich widzieć".

- **Racjonalizacja (*rationalisation*):** próba rozumowego wyjaśnienia sytuacji, objawów:

62-letnia chora na drobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do wątroby i kości po pierwszym rzucie chemioterapii, w okresie częściowej remisji zadzwoniła do znajomej lekarki z prośbą o umówienie konsultacji u dietetyka, gdyż od kilku dni pobolewa ją wątroba: „Boli mnie ostatnio wątroba, to pewnie przez błędy dietetyczne, trochę sobie pofolgowałam na święta".

- **Projekcja (*projection*)**: przypisywanie własnych emocji innym: „Personel medyczny jest taki nerwowy".
- **Tłumienie (*suppression*)**: świadome działanie mające na celu „pozbycie się" niepokojących/przerażających myśli bez zaprzeczania chorobie i przy jednoczesnej akceptacji leczenia (działanie adaptacyjne):

56-letnia chora na przedinwazyjnego raka piersi, po operacji oszczędzającej zgłosiła się na konsultację radioterapeutyczną. Jej pierwsze słowa brzmiały: „Wiem, że mam raka, ale się nie boję, jestem na wszystko gotowa". Po zakończeniu radioterapii uzupełniającej powiedziała: „Muszę przyznać, że trochę się bałam odczynu na skórze. Miałam znajomego, który był napromieniany i miał bardzo silny rumień skóry".

- **Umniejszanie**: zmniejszanie znaczenia, wagi danej sytuacji:

38-letnia chora na raka piersi, po operacji oszczędzającej i chemioterapii uzupełniającej, w trakcie radioterapii uzupełniającej powiedziała podczas jednej z wizyt kontrolnych: „Ja się nie boję, rak w dzisiejszych czasach to jak wyrostek robaczkowy. Tyle tego jest…".

Umniejszanie może występować także w formie żartowania, dowcipkowania. Włączanie poczucia humoru jest dość często obserwowanym sposobem na „przetrwanie" w sensie emocjonalnym leczenia choroby nowotworowej.

b) Mechanizmy obronne sensytywne skłaniają chorych do skoncentrowania się na chorobie, prowadzą do zmniejszenia niebezpieczeństwa choroby przez „zmierzenie się z nią".

- **Selektywne przetwarzanie informacji**: Koncentracja na pomyślnych informacjach, pomijanie niepomyślnych – np. o skuteczności leczenia, działaniach niepożądanych:

76-letnia chora na raka piersi, po operacji oszczędzającej, leczona hormonoterapią uzupełniającą, na koniec konsultacji radioterapeutycznej, w której trakcie lekarz tłumaczył celowość zastosowania radioterapii oraz ewentualne działania niepożądane leczenia energią promienistą, powiedziała: „Pani doktor powiedziała, że będzie dobrze…, nic poważnego nie powinno się wydarzyć" (doktor nie użyła powyższych słów, w pewnym momencie powiedziała tylko, że poważne powikłania zdarzają się rzadko).

- **Zachowania i myślenie magiczne (*magical thinking*):**

– cudowne leki – „amigdalina"
– cudowna dieta – „bez glukozy"
– „targowanie się z Bogiem – zrobię to i to, jeśli…"

62-letnia chora na drobnokomórkowego raka płuca ze stwierdzonymi przerzutami do wątroby i kości przy pierwszym rzucie chemioterapii wraz z córką bardzo emocjonalnie zaangażowaną w chorobę mamy intensywnie poszukiwała w internecie wskazówek właściwego „przeciwnowotworowego" żywienia i leczenia alternatywnego. „Zakazane" były wszystkie produkty z glukozą. Chora w trakcie wizyty przejętym głosem, pełnym wyrzutów sumienia, powiedziała: „Bardzo wczoraj zgrzeszyłam, bo zjadłam drożdżówkę, proszę nic córce nie mówić, bo będzie na mnie zła, sama też jestem zła na siebie, przecież rak żywi się glukozą! Tak słabo się czułam po chemii…".

Ta sama chora przy innej wizycie*:* „Pani doktor, musze się przyznać, że biorę jednocześnie amigdalinę. Tylu osobom pomogła, czytałam w Internecie, może mi też pomoże…".

- **Rozszczepienie obrazu choroby (*splitting*):** „Rak to niebezpieczna choroba, ale moja jest łagodna".
- **Ucieczka w marzenia, fantazjowanie (*dreaming*):**

77-letnia chora z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego mózgu po operacji usunięcia guza została zakwalifikowana do radioterapii uzupełniającej. W trakcie radioterapii (styczeń/luty) chora była coraz słabsza, miała coraz większe kłopoty z poruszaniem się. Podczas jednej z wizyt kontrolnych, kiedy podjęto decyzję o wcześniejszym zakończeniu radioterapii, powiedziała: „Pani doktor, jak przyjdzie wiosna, pojadę sobie na wieś, popracuję w ogródku, tak lubię świeże powietrze… Już nie mogę doczekać się wiosny".

- **Zabezpieczanie się:** „Pani doktor, czy ja mogę usunąć drugą pierś, żeby znowu nie zachorować?".

Tabela 1. Mechanizmy obronne obserwowane u chorych na nowotwory.

Mechanizmy obronne	
Represywne	**Sensytywne**
zaprzeczenie	selektywne przetwarzanie informacji
wypieranie	zachowania i myślenie magiczne
racjonalizacja	rozszczepienie obrazu choroby
projekcja	ucieczka w marzenia, fantazjowanie
umniejszanie	zabezpieczanie się
tłumienie	

Podsumowując, pamiętajmy, że mechanizmy obronne stosowane przejściowo, głównie w początkowych etapach choroby nowotworowej, pomagają choremu poradzić sobie z informacją, z szokiem, z negatywnymi emocjami. Dlatego też istnieje zasada, że mechanizmów obronnych nie wolno łamać, jest to sposób chorego na przetrwanie, więc wręcz okrutne byłoby odbieranie mu jego własnego sposobu na „obronę". Jednakże jeśli są one rozwijane i utrzymywane przewlekle, mogą uniemożliwiać pacjentowi wprowadzenie bardziej konstruktywnych działań sprzyjających zaadaptowaniu się do danej sytuacji. Wtedy zawsze trzeba indywidualnie przeprowadzić analizę zysków i strat i rozważyć próbę podjęcia rozmowy z chorym na zasadzie: „Czy nie myślała Pani, że warto…", „Proszę pomyśleć, czy….".

Literatura:

[1] Rogiewicz M. Problemy psychologiczne pacjenta w trakcie diagnozowania i po otrzymaniu diagnozy: choroba nowotworowa. W: Praktyczny podręcznik psychoonkologii dorosłych, red. M. Rogiewicz. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, 91-101.

[2] Salander P., Windahl G. Does 'denial' really cover our everyday experiences in clinical oncology? A critical view from a psychoanalytic perspective on the use of 'denial'. British Journal of Medical Psychology 1999; 72: 267-79.

[3] Rabinowitz T., Peirson R. „Nothing is wrong, doctor": understanding and managing denial in patients with cancer. Cancer Investment 2006; 24: 68-76.

[4] Weisman A.D., Hackett T.P. Predilection to death. Death and dying as a psychiatric problem. Psychosomatic Medicine 1961; 23: 232-256.

[5] Goldbeck R. Denial in physical illness. Journal of Psychosomatic Research 1997; 43: 575-593

[6] Fricchione G.L., Marcantonio E. The patient with chronic medical illness. W: Massachusetts General Hospital Guide to Primary Care Psychiatry, 2nd Ed.; Stern T.A., Herman J.B., Slavin P.L., Eds. McGraw-Hill: New York 2004, 301-310.

[7] Tromp D.M., Brouha X.D., De Leeuw J.R., Hordijk G.J., Winnubst J.A. Psychological factors and patient delay in patients with head and neck cancer. European Journal of Cancer 2004; 40: 1509-1516.

[8] Arndt V., Sturmer T., Stegmaier C., Ziegler H., Dhom G., Brenner H. Patient delay and stage of diagnosis among breast cancer patients in Germany – a population-based study. British Journal of Cancer: 2002; 86: 1034–1040.

[9] Vos M.S., de Haes J.C. Denial in cancer patients, an explorative review. Psychooncology 2007; 16: 12-25.

[10] Cannon B., Huffman J.C., Stern T.A. The management of denial. In Massachusetts General Hospital Guide to Primary Care Psychiatry, 2nd Ed.; Stern T.A., Herman J.B., Slavin P.L., Eds. McGraw-Hill: New York 2004, 583-587.

[11] Kreitler S. Denial in cancer patients. Cancer Investment 1999; 17: 514-534.

[12] Vos M.S., Putter H., van Houwelingen H.C., de Haes H.C. Denial and social and emotional outcomes in lung cancer patients: the protective effect of denial. Lung Cancer 2011; 72: 119-24.

[13] Dansak D.A., Cordes, R.S. Cancer: denial or suppression? International Journal of Psychiatry Medecine 1978; 9: 257-262.

ZJAWISKA FIZYCZNE WYKORZYSTYWANE W TERAPII NOWOTWORÓW

Anna Kostrzewska

Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży

Adres do korespondencji:
Anna Kostrzewska
Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży
ul. M. Skłodowskiej-Curie 2, 18-400 Łomża
e-mail: akost@umb.edu.pl

Streszczenie

Cechą charakterystyczną współczesnej medycyny jest szerokie wykorzystanie wiedzy rozwiniętej przez inne dziedziny nauki do poszerzenia możliwości diagnostycznych i opracowania nowych, skuteczniejszych metod leczenia nowotworów. W tym rozdziale krótko omówiono wykorzystanie w terapii nowotworów prądu elektrycznego, bardzo niskich temperatur, wiązek spójnego światła (laser) i promieniowania jonizującego.

Lista skrótów i jednostek użytych w tekście

v	częstotliwość
1 Hz	jednostka częstotliwości
1 Hz	1 cykl zmian na 1 sekundę, 1Hz = 1/s; w fizyce często stosowanym zapisem jest $1s^{-1}$
$3 \cdot 10^4$ Hz	30000 Hz·
$3 \cdot 10^{12}$ Hz	3000000000000 Hz
$3 \cdot 10^{17}$ Hz	300000000000000000 Hz
10^{-n}	zapis stosowany, gdy posługujemy się ułamkami o bardzo małej wartości liczba n w wykładniku potęgi określa położenie jedynki po przecinku, np. $10^{-2} = 0,01$
1 µm	10^{-6} m
1 nm	nanometr, 1 nm = 10^{-9} m (1 miliardowa część metra)
h	stała fizyczna zwana stałą Plancka; h = $6,6261 \cdot 10^{-34}$ J·s

Wprowadzenie

Jedną z charakterystycznych cech współczesnej medycyny jest wykorzystanie zjawisk fizycznych jako użytecznych narzędzi w diagnostyce i terapii. Wymowną oznaką takich związków są nazwy takie jak elektrochirurgia, radioterapia, krioterapia czy chirurgia laserowa.

Celem tej pracy jest krótkie przedstawienie wykorzystania zjawisk fizycznych w leczeniu nowotworów.

Elektrochirurgia

Elektrochirurgia to technika wykorzystująca prąd o wysokiej częstotliwości do niszczenia chorych tkanek. Stosowana jest głównie w leczeniu niewielkich zmian powierzchniowych.

Za twórcę współczesnej elektrochirurgii uważa się francuskiego lekarza, fizjologa i fizyka Jacquesa-Arsène'a d'Arsonvala, który wykazał, że prąd o częstotliwościach z zakresu $3 \cdot 10^4$ Hz - $3 \cdot 10^{12}$ Hz (30 000 Hz - 3 000 000 000 000 Hz), czyli tzw. częstotliwości radiowych może nagrzewać żywe tkanki, ale nie pobudza nerwów i mięśni [1, 2].

Każdy prąd elektryczny płynący w obwodzie powoduje wydzielanie ciepła. Zjawisko to występuje również w przypadku przepływu prądu elektrycznego przez ciało.

Prąd o częstotliwości 50 Hz lub 60 Hz, który stosowany jest w sieciach elektrycznych Polski i wielu innych krajów, może powodować objawy takie jak ostry ból, skurcze mięśni, arytmię serca, a nawet zatrzymanie krążenia lub porażenie. By tego uniknąć, w elektrochirurgii wykorzystuje się prądy o częstotliwości większej niż 200 000 Hz. Eliminuje to możliwość zakłóceń nerwowo-mięśniowych lub zaburzenia pracy serca pacjenta w czasie zabiegu [3]. Zabieg jest wykonywany przy pomocy diatermii chirurgicznej zwanej również nożem elektrycznym [4].

Elektrochirurgia znajduje zastosowanie w różnych specjalnościach medycznych, przede wszystkim w dermatologii, stomatologii i ginekologii [5, 6, 7].

Kriochirurgia

Kriochirurgia to metoda leczenia polegająca na miejscowym, kontrolowanym niszczeniu tkanek przez ich zamrażanie. Jest to metoda wykorzystywana w wielu dziedzinach medycyny.

Za prekursora metody uznaje się żyjącego na przełomie XIX i XX wieku Carla Gerhardta. Termin „kriochirurgia" wprowadził, w 1905 roku, niemiecki dermatolog z Berlina M. Juliusberg [8].

Kriochirurgia stosowana jest najczęściej w leczeniu niewielkich, powierzchniowych zmian. Obecnie znajduje zastosowanie nie tylko w leczeniu nowotworów skóry, lecz także w leczeniu paliatywnym nowotworów wątroby, płuc, przełyku a także gruczołu krokowego. Zabiegi są wykonywane przy użyciu kriosondy, oziębianej ciekłym azotem do temperatury -180°C [9].

Zabieg kriochirurgiczny niszczy usuwane tkanki w sposób bezkrwawy i dlatego proces gojenia po wykonanym zabiegu jest stosunkowo krótki [10].

Stosowanie kriochirurgii wiąże się z koniecznością posiadania odpowiednio skonstruowanej aparatury i instrumentów specjalnie zaprojektowanych do tego typu zabiegów.

We współczesnych aparatach do kriochirurgii stosuje się trzy podstawowe sposoby obniżania temperatury [11]:

– zmiana stanu z ciekłego na gazowy czyli parowanie,
– rozprężanie adiabatyczne (efekt Joule´a–Thomsona). Jest to zjawisko obniżania się temperatury gazu w czasie jego rozprężania,
– efekt termoelektryczny (efekt Peltiera) – powstawanie różnicy temperatur na złączu dwóch materiałów pod wpływem przepływu prądu elektrycznego.

Płytkie, łagodne zmiany na skórze można zamrażać przy pomocy wacików nawiniętych na drewniane pałeczki, zanurzanych w ciekłym azocie (metoda „deep steak") [12]. Zetknięcie wacika ze skórą powoduje gwałtowne odparowanie azotu, co prowadzi do szybkiego, lokalnego obniżenia temperatury skóry.

Jeżeli obszar leczony ma średnicę nie większą niż 2 cm, zalecany jest natrysk z odległości około 1 cm. W przypadku zmian w miejscach trudno dostępnych lub o większej średnicy stosuje się metodę kontaktową (aplikacyjną), wykorzystując narzędzia zwane aplikatorami [12].

Chirurgia laserowa

Słowo LASER powstało z pierwszych liter anglojęzycznej definicji urządzenia: ***L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation,* co w tłumaczeniu na język polski oznacza: „wzmocnienie światła przez wymuszoną emisję promieniowania".

Pierwszy w historii laser zbudował Theodore H. Maiman w lipcu 1960 roku [13]. Podstawowym elementem, czyli ośrodkiem czynnym tego lasera, był kryształ rubinu. W procesie zwanym pompowaniem optycznym atomy ośrodka czynnego przechodzą na wyższy poziom energetyczny. Powrót na niższy poziom energetyczny związany jest z emisją fotonu o energii wyrażonej wzorem:

$$\mathbf{E = h\nu}$$

gdzie E to wyemitowana energia, h – stała fizyczna zwana stałą Plancka, a ν – częstotliwość emitowanej fali.

Laser Maimana emitował wiązkę światła czerwonego o długości fali 694,3 nm. Wkrótce pojawiły się nowe lasery, w których jako ośrodek czynny wykorzystano nie tylko ciała stałe, lecz także ciecze i gazy.

Zastosowanie różnych ośrodków czynnych w istotny sposób wpływa na parametry emitowanej wiązki. Charakterystyczne cechy wiązki emitowanej przez laser to [13]:

1. monochromatyczność – wiązka jest praktycznie jednobarwna,

2. koherencja, czyli spójność,
3. kolimacja wiązki – rozbieżność wiązki jest bardzo mała,
4. intensywność – duża gęstość energii w wąskiej linii widmowej.

Lasery znajdują zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny, przede wszystkim w okulistyce i chirurgii. Lasery najczęściej stosowane w medycynie to [14]:
1. lasery CO_2,
2. lasery Nd:YAG,
3. lasery półprzewodnikowe,
4. lasery ekscymerowe.

Lasery CO_2

Lasery CO_2 to lasery, w których ośrodkiem czynnym jest mieszanina helu (60% - 80%), azotu (~25%) i dwutlenku węgla (~5%). Laser CO_2 emituje, praktycznie monochromatyczną wiązkę promieniowania elektromagnetycznego o długości fali 10,6 μm (podczerwień). [15]. Lasery te znalazły szerokie zastosowanie w medycynie.

Lasery CO_2 wykorzystywane są głównie do cięcia tkanek. Głębokość penetracji tkanki przez wiązkę lasera CO_2 wynosi około 10 μm. Ponieważ wiązka emitowana przez laser CO_2 jest niewidoczna dla ludzkiego oka, do prowadzenia wiązki wykorzystuje się laser He-Ne (hel-neon) [15].

Lasery Nd:YAG

Ośrodkiem czynnym lasera neodymowo-yagowego (Nd:YAG) jest pręt szklany z domieszką trójtlenku neodymu. Długość fali emitowanej przez laser **Nd:YAG** wynosi 1064 nm (promieniowanie podczerwone). W laserach tego typu do wywołania inwersji obsadzeń wykorzystywane są lampy błyskowe [16].

Lasery półprzewodnikowe

Nazwa MASER to słowo utworzone od pierwszych liter anglojęzycznej definicji urządzenia: **M**icrowave **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation – co po polsku oznacza: „wzmocnienie mikrofal przez wymuszoną emisję promieniowania". Zasada jego działania jest taka sama jak lasera, ale inny jest zakres częstotliwości emitowanej wiązki. Częstotliwość promieniowania elektromagnetycznego emitowanego przez masery leży w zakresie mikrofalowym. Masery emitują wiązki mikrofal o długościach rzędu kilku centymetrów [17].

Lasery ekscymerowe

Lasery ekscymerowe to lasery gazowe. Ośrodek czynny stanowi mieszanina dwóch gazów, które po wzbudzeniu tworzą nietrwały związek – ekscymer. Wzbudzenie jest wywoływane krótkimi, nanosekundowymi impulsami prądu. Powstały w wyniku

wzbudzenia ekscymer rozpada się, emitując promieniowanie o długości fali 248 nm. Promieniowanie tych laserów ma charakter impulsowy [18].

Radioterapia

Radioterapia to metoda leczenia nowotworów złośliwych wykorzystująca niszczące właściwości promieniowania jonizującego w celach leczniczych.

W radioterapii najczęściej używane jest promieniowanie rentgenowskie. Promieniowanie rentgenowskie jest jednym z rodzajów promieniowania jonizującego. Są to fale elektromagnetyczne o częstotliwościach z zakresu $3 \cdot 10^{17}$ Hz - $3 \cdot 10^{20}$ Hz Skutkiem oddziaływania promieniowania jonizującego z atomem lub cząsteczką jest wybicie elektronu. Powstałe w tym procesie swobodne elektrony oddziaływają z otoczeniem, powodując wytworzenie wolnych rodników, czyli niestabilnych cząsteczek u dużej reaktywności chemicznej [19].

W żywym organizmie strukturą podatną na uszkodzenia w wyniku jonizacji jest DNA jądra komórkowego. Uszkodzenie powstaje, gdy wolny elektron trafia w nić DNA lub wtórnie, jako efekt działania wolnych rodników. To niszczycielskie ze swej natury oddziaływanie promieniowania rentgenowskiego znalazło zastosowanie w terapii nowotworów. W terapeutycznym zastosowaniu promieniowania rentgenowskiego wykorzystuje się fakt, że promieniowanie to znacznie szybciej uszkadza i niszczy komórki nowotworowe niż komórki prawidłowe [20].

Dwie najczęściej stosowane metody leczenia to:

– teleradioterapia – napromienianie wiązkami zewnętrznymi oraz
– brachyterapia polegająca na umieszczeniu źródeł promieniotwórczych w obrębie guza nowotworowego lub w jego sąsiedztwie.

Radioterapia stanowi jedną z podstawowych metod leczenia nowotworów złośliwych.

Zaleconej przez lekarza dawki promieni nie można podać jednorazowo. Pojedynczy zabieg trwa kilkanaście minut, ale wymaga wielu powtórzeń. Dzięki temu podczas terapii organizm nie kumuluje dawki promieniowania, a jedynie skutki jego działania. W efekcie wielotygodniowych zabiegów napromieniania nowotwór stopniowo zanika.

Skutki uboczne napromieniowania obejmują wczesny i późny odczyn popromienny. Odczyn popromienny pojawia się po pierwszych dwóch, trzech tygodniach od rozpoczęcia radioterapii [21].

Uszkodzenie wczesne dotyczy tkanek, których komórki stale się mnożą: szpiku kostnego, nabłonka przewodu pokarmowego, dróg moczowych. Moment ujawnienia się tych powikłań zależy od czasu życia komórek dojrzałych. Czas życia erytrocytów we krwi wynosi 4 tygodnie. Po tym okresie, licząc od rozpoczęcia napromieniania, ujawniają się wczesne powikłania w postaci niedokrwistości.

Komórki, które przetrwały terapię, doprowadzają do odnowy tkanki w czasie 1-2 tygodni po leczeniu. Powikłania wczesne, choć kłopotliwe, pozostają zazwyczaj bez

poważnych konsekwencji [22] . Późne powikłania i skutki uboczne radioterapii ujawniają się klinicznie po paru miesiącach, a nawet latach.

Radioterapia onkologiczna w codziennej praktyce klinicznej może być stosowana samodzielnie jako radykalne leczenie nowotworu lub jako część składowa leczenia skojarzonego z udziałem innych metod, takich jak leczenie chirurgiczne, chemioterapia lub hormonoterapia. Napromienianie skojarzone może być wykonywane przed zabiegiem chirurgicznym, aby zmniejszyć guz i ułatwić działanie chirurgowi lub po zabiegu, kiedy to napromieniowuje się miejsce wycięcia guza po to, by zniszczyć komórki, które mogły pozostać w niewidocznym jego fragmencie [23].

Radioterapia onkologiczna stosowana jest również jako metoda postępowania paliatywnego, którego celem jest zlikwidowanie bądź ograniczenie dolegliwości wywołanych rozwojem choroby nowotworowej. Takie postępowanie ma na celu poprawę jakości życia chorych, których stan nie pozwala na prowadzenie leczenia radykalnego [24].

Literatura:

[1] Geddes L.A., The beginnings of electromedicine. IEEE Eng. Med. Biol. Mag. 3:(4) 8-23(1984).

[2] Krawczyk A., Łada-Tondyra E. The first experiments in magnetic stimulation a history of discoveries within two parallel lives, Acta Technica Jaurinensis, 3, 2 (2010).

[3] Grzybowski A., Jabłońska S. Fritz Juliusberg (1872-1939): his life and achievements in dermatology. Clinics in Dermatology, 28,467-471 (2010).

[4] Janas A., Olszewski D. Diatermia chirurgiczna, Magazyn Stomatologiczny 2006, 4, 70-71.

[5] Kiernicka M., Owczarek B., Wysokińska-Miszczuk J. Przydatność elektrochirurgii w praktyce lekarza stomatologa, Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie 2007, supl. 3, 57-60.

[6] Rokita W., Stanisławska M. 1, Spaczyński M., Nowak-Markwitz E., Kędzia W. Elektrochirurgia zmian szyjki macicy i jej miejsce profilaktyce raka szyjki macicy. Gin. Pol 2009, 80, 856-860.

[7] Kaszuba A., Bartkowiak R., Kaszuba Al., Trznadel-Budźko E., Kaszuba-Bartkowiak K. Elektrochirurgia w dermatologii estetycznej, Dermatologia dla kosmetologów, red. Z. Adamski A. Kaszuba Wydawnictwo Naukowe UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2008.

[8] Grzybowski A., Jabłońska S. Fritz Juliusberg (1872-1939): his life and achievements in dermatology, Clinics in Dermatology 2010, 28, 467-471.

[9] Cieślar G., Stanek A., Sieroń A. Zastosowanie niskich temperatur w biomedycynie, w Kriochirurgia, rozdział 18, s. 265-278.

[10] Chorowski M. Wprowadzenie do kriogeniki: rozdział I, w: H. Podbielska i A. Skrzek. Zastosowanie niskich temperatur w biomedycynie, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 2012.

[11] Krzesińska A., Techniki niskotemperaturowe w medycynie. Termoelektryczne urządzenia chłodnicze, wyd. Politechnika Gdańska 2002.

[12] Jakubiak M., Wojnowska D. Kriochirurgia i jej zastosowanie w dermatologii, Nowa Medycyna 2003, 1.

[13] Uddhav A.P., Lakshyajit D.D. Overview of lasers, www.ijps.org.

[14] Peng Q., Juzeniene A., Chen J., Lars O Svaasand, Warloe T., Giercksky K.E. and Moan J. Lasers in medicine 2008, Rep. Prog. Phys. 71, s. 1-28.

[15] Hyeong-Seok O. and Jin-Sung K. Clinical Application of Laser CO_2, w CO_2 Laser - Optimisation and Application, http://www.intechopen.com/books/CO_2-laser-optimisation-and application.

[16] Gawlik W. Zastosowanie światła laserowego w diagnostyce i terapii, Fizyczne metody diagnostyki medycznej i terapii. rozdział 8, s. 157 -184, Wydawnictwo Naukowe PWN S.A., Warszawa 2000

[17] Gordon J.P., Zeiger H.J., and Townes C.H. The Maser – New Type of Microwave Amplifier, Frequency Standard, and Spectrometer, Physical Review 1955, 99, 4, s. 1264-1274.

[18] Krzeszewska A. i. Zdybel M. Lasery oraz ich zastosowanie w medycynie i farmacji, 2010, 6, s. 24-31.

[19] Rudnicki T., Terlecki J. Wpływ promieniowania jonizującego na żywy organizm. Biofizyka, rozdział 22, s. 749-776, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.

[20] Krajewski P. Biologiczne skutki promieniowania jonizującego. Centralne Laboratorium Ochrony Radiologicznej, Warszawa 2009.

[21] Ziółkowska E., Biedka M., Windorbgska W. Odczyn popromienny u chorych na raka regionu głowy i szyi: mechanizmy i konsekwencje, Otorynolaryngologia 2011, 10(4): s. 147-153.

[22] Stone H.B., Coleman C.N., Anscher M.S., McBride W.H. Effect of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. Lancet Oncol 2003; 4(9): 529-36.

[23] Świeboda-Sadlej A. Skojarzone leczenie nowotworów – współpraca chirurga i onkologa klinicznego w zakresie leczenia raka piersi, jelita grubego i płuca. Chirurgia Polska 2011, 13, 1, s. 59-68.

[24] Leppert W., Milecki P., Łuczak J., Stryczyńska G. Rola radioterapii w opiece paliatywnej. Nowa Medycyna 2000, 1, http://www.czytelniamedyczna.pl/1313,rola-radioterapii--w-opiece-paliatywnej.html.

Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia
TWP w Łomży prowadzi kształcenie na kierunkacH:
Ratownictwo Medyczne i Terapia Zajęciowa
oraz studia podyplomowe w zakresie
neurologopedii i opiekuna medycznego

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

www.wszoz.edu.pl
wszoz@twp.lomza.pl tel. 86 218 31 97, 86 216 45 45

TERAPIA ZAJĘCIOWA

N O W O Ś Ć !

TERAPEUTA ZAJĘCIOWY

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

Przedszkole Publiczne TWP „PINOKIO”

w Łomży, ul. Studencka 11

Punkt Przedszkolny

w Wiźnie, Pl. Kpt. Raginisa 25

Żłobek TWP PACYNKA

*realizowany w ramach programu **Maluch na Uczelni***

Zapewniamy:

- wspaniałą przygodę edukacyjną w bezpiecznym i przyjaznym otoczeniu,
- domową atmosferę,
- profesjonalną kadrę,
- bezpieczny pobyt oraz zajęcia edukacyjne,
- realizację zajęć zgodnie z podstawą programową wychowania przedszkolnego,
- opiekę logopedy i pedagoga

Zajęcia dodatkowe:

- język angielski
- rytmika
- zajęcia artystyczno - teatralne

TOWARZYSTWO WIEDZY POWSZECHNEJ

TWP Łomża

ul. Mickiewicza 59
tel. 86 216 45 62
twp@twp.lomza.pl

Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży

ul. Mickiewicza 59
tel. 86 218 31 97, 86 216 45 45
wszoz@twp.lomza.pl

WYŻSZA SZKOŁA OCHRONY ZDROWIA TWP ŁOMŻA

Nowe kierunki nowe perspektywy...

www.twp.lomza.pl **www.twp.lomza.pl** **www.wszoz.edu.pl**

Wyższa Szkoła Zawodowa Ochrony Zdrowia TWP w Łomży

- **Terapia zajęciowa** NOWOŚĆ!!!
  - 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

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.

- **Ratownictwo medyczne**
  - 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

Ratownik medyczny jest pracownikiem zakładu opieki zdrowotnej, uprawnionym 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 podyplomowe:**
  - neurologopedia - 2 lub 3 semestry
  - opiekun medyczny - 2 lata
- **Kursy doskonalące dla ratowników medycznych**
- **Kursy dla pielęgniarek i położnych**
- **Kursy kwalifikacyjne, specjalistyczne i dokształcające różnych profesji**

Szkoły Policealne:

Kierunek:

- **Opiekun medyczny**
- **Opiekun osoby starszej**
- **Opiekunka środowiskowa**
- **Technik masażysta**
- **Technik stomatolog**
- **Technik farmacji**
- **Terapeuta zajęciowy**
- **Ortoptysta / ortoptystka**

Zajęcia będą realizowane w naszej siedzibie w Łomży oraz w Zespole Szkół Rolniczych w Krzyżewie.

Liceum Ogólnokształcące dla Dorosłych TWP

Centrum Kształcenia i Doskonalenia Zawodowego Dorosłych TWP

Ośrodek Rehabilitacyjno - edukacyjno - wychowawczy (OREW) w Perkach Lachach

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.

S P O N S O R Z Y

ODDZIAŁ PODLASKI POLSKIEGO
TOWARZYSTWA PSYCHIATRYCZNEGO
ul. Pl. Z. Brodowicza 1
16-070 Choroszcz

HEXABANK
Spółdzielczy

www.hexabank.pl

Sławomir Dariusz Szajda

Zwiększona średnia długość życia, styl życia, rozwój przemysłu, degradacja środowiska czy coraz lepsza wczesna diagnostyka to czynniki, które przyczyniły się do powstania nowego zjawiska, jakim są choroby cywilizacyjne. Wśród nich ważne miejsce zajmują choroby nowotworowe.

Stefan Kuroczycki-Saniutycz

Nowotwory złośliwe stanowią obecnie drugą po chorobach serca i naczyń przyczynę zgonów w Polsce. Powodują rocznie śmierć ok. 100 tys. Polek i Polaków i są przyczyną ok. 150 tys. nowych zachorowań. Szacuje się, że liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w najbliższych 10 latach wzrośnie do 185 tys i staną się one główną przyczyną zgonów w Polsce.

Marek Zbigniew Wojtulewicz

Monografia **„Nowotwory i ich profilaktyka"** jest kompendium praktycznej wiedzy mówiącej o wczesnym rozpoznaniu nowotworów złośliwych, żywności o działaniu przeciwnowotworowym, odchyleniach od prawidłowej masy ciała oraz stylu życia w chorobie nowotworowej, wpływie substancji psychoaktywnych, alkoholu, papierosów na proces nowotworowy. Poświęcono w niej też uwagę problemowi cukrzycy w nowotworach, roli układu krzepnięcia w rozwoju nowotworów złośliwych, profilaktyce nowotworów głowy i szyi, immunoterapii w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe, zjawisk fizycznych wykorzystywanych w terapii nowotworowej, przyjrzano się także bliżej takiemu aspektowi, jak postawy pacjentów wobec choroby nowotworowej i stosowanym przez nich w tej sytuacji mechanizmom obronnym.

Napoleon Waszkiewicz

Monografia **„Nowotwory i ich profilaktyka"** ma każdemu z nas przybliżyć problem choroby nowotworowej, tego, w jaki sposób jej zapobiegać, wcześnie ją rozpoznać czy leczyć. Wpisuje się w inicjatywę Polskiego Towarzystwa Onkologicznego poświęconą „Strategii Walki z Rakiem w Polsce 2015-2024". Monografię **„Nowotwory i ich profilaktyka"** kierujemy do każdego z nas, szczególnie zaś do studentów studiów I i II, a nawet III stopnia, jak również studentów uniwersytetu trzeciego wieku medycznych szkół wyższych.