

# Patologia wykład 3 – 10.04.2026

## Spis zagadnień

1. Zapalenie przewlekłe – definicja, przyczyny i objawy
2. Zapalenie ziarniniakowe
3. Fagocytoza i opsonizacja
4. Mediatory zapalne – charakterystyka ogólna i podział
5. Układ dopełniacza i kininy
6. Histamina, serotonina, cytokiny i metabolity kwasu arachidonowego
7. Gorączka, markery stanu zapalnego i zakończenie zapalenia
8. Podstawy onkologii – historia, definicje i kancerogeny
9. Cechy komórek nowotworowych, podział nowotworów i kancerogeneza
10. Metody leczenia nowotworów i wybrane nowotwory kliniczne

---

## 1. Zapalenie przewlekłe – definicja, przyczyny i objawy

### Różnica między zapaleniem ostrym a przewlekłym

Zapalenie ostre i zapalenie przewlekłe różnią się przede wszystkim zdolnością organizmu do eliminacji czynnika wywołującego stan zapalny. W przypadku **zapalenia ostrego** organizm jest w stanie zniszczyć patogen – bakterię, wirusa, grzyba lub inny czynnik uszkodzający – i zakończyć reakcję zapalną. Zapalenie ostre trwa zazwyczaj od kilku godzin do kilku dni, a jego przebieg jest gwałtowny i intensywny.

**Zapalenie przewlekłe** natomiast jest stanem, w którym organizm nie jest w stanie wyeliminować przyczyny zapalenia. Czynniki wywołujące stan zapalny pozostają w tkance, a organizm – mimo ciągłych prób – nie potrafi go zniszczyć. Zapalenie przewlekłe trwa od kilku miesięcy do kilku lat, a niekiedy towarzyszy pacjentowi przez całe życie. Można je porównać do pożaru, którego strażacy nie są w stanie ugasić – mimo wysiłków ogień się tli.

Kluczową różnicą jest też charakter uszkodzeń tkankowych. W zapaleniu ostrym dochodzi do intensywnej, ale zazwyczaj odwracalnej reakcji. W zapaleniu przewlekłym natomiast mamy do czynienia z **mikrouszkodzeniami**, które powoli i systematycznie wyniszczają dany narząd. Zdrowa tkanka narządu jest stopniowo zastępowana przez **bliznowacenie** i **włóknienie**. Włóknienie jest procesem, w którym tkanka łączna wypełnia miejsce po zniszczonych komórkach funkcjonalnych, co prowadzi do trwałego upośledzenia czynności narządu.

### Przyczyny zapalenia przewlekłego

Zapalenie przewlekłe może mieć wiele przyczyn. Najważniejsze z nich to:

- **Niewygojone zapalenie ostre** – gdy zapalenie ostre nie zostaje prawidłowo zakończone, może przejść w stan przewlekły. Dzieje się tak, gdy patogen nie zostaje w pełni wyeliminowany.
- **Przewlekłe zakażenia** – klasycznym przykładem są **prątki gruźlicy** (*Mycobacterium tuberculosis*, prątki Kocha), które są wyjątkowo odporne na działanie układu odpornościowego. Organizm zamyka je w ziarniniakach, gdzie mogą przetrwać w stanie uśpienia przez wiele lat. Podobnie działają niektóre wirusy i pasożyty.
- **Przewlekła ekspozycja na substancje chemiczne** – długotrwały kontakt z takimi substancjami jak **azbest**, **arsen** czy **chrom** wywołuje przewlekłą reakcję zapalną, ponieważ organizm nie jest w stanie usunąć tych cząstek z tkanki.
- **Reakcje autoimmunologiczne** – w chorobach autoimmunologicznych układ odpornościowy myli własne tkanki z wrogiem i zaczyna je niszczyć. Ponieważ własne tkanki są stale obecne, zapalenie nie może się zakończyć.

### Dlaczego organizm nie radzi sobie z zapaleniem przewlekłym

Istnieje kilka mechanizmów, które sprawiają, że zapalenie przewlekłe jest trudne do opanowania:

1. **Nadmierne namnożenie patogenów** – gdy bakterie lub wirusy namnożą się w bardzo dużej ilości, układ immunologiczny może nie być w stanie ich wszystkich zniszczyć.
2. **Autoagresja** – układ odpornościowy myli własne tkanki z wrogiem i atakuje je, co jest niemożliwe do zatrzymania, dopóki nie zostanie wdrożone leczenie immunosupresyjne.
3. **Czynniki chemiczne i fizyczne** – dym papierosowy, zanieczyszczenia powietrza, nadmiar cukru we krwi, alkohol – wszystkie te substancje stale pobudzają reakcję zapalną.

4. **Styl życia – otyłość** jest jednym z najważniejszych czynników podtrzymujących przewlekłe zapalenie. Tkanka tłuszczowa, szczególnie trzewna, wydziela substancje prozapalne (adipokiny). Nadprodukcja hormonów związana z otyłością, **stres**, **brak snu** i **nieprawidłowa dieta** – wszystko to sprzyja przewlekłemu stanowi zapalnemu.

### Objawy zapalenia przewlekłego

Zapalenie przewlekłe jest często nazywane „**cichym zabójcą**”, ponieważ jego objawy są niespecyficzne i łatwo je zbagatelizować. Do najważniejszych objawów należą:

- **Przewlekłe zmęczenie** – mimo odpowiedniej ilości snu pacjent czuje się stale wyczerpany. Wynika to z ciągłego zaangażowania układu odpornościowego.
- **Problemy z przewodem pokarmowym** – wzdęcia, zaparcia, biegunki. Jelita są centrum odporności organizmu, dlatego przewlekłe zapalenie często manifestuje się właśnie w układzie pokarmowym.
- **Bóle rozlane** – przeskakujące bóle stawów, mięśni i kości. Wynikają z ciągłego uwalniania mediatorów zapalnych, które uwrażliwiają receptory bólowe.
- **Problemy z koncentracją** – tzw. **mgła mózgowa**, trudności z zapamiętywaniem i skupieniem uwagi.
- **Zmiany skórne** – wysypki, trądzik u dorosłych, łuszczyca. Skóra jest narządem, który bardzo wyraźnie reaguje na przewlekły stan zapalny.

Odpowiedź immunologiczna w zapaleniu przewlekłym jest zazwyczaj **słabsza** niż w zapaleniu ostrym. Nie ma tu gwałtownego bólu, opuchlizny ani wysokiej gorączki charakterystycznych dla zapalenia ostrego. Zamiast tego mamy subtelne, ale stałe uszkodzenia tkanki.

---

## 2. Zapalenie ziarniniakowe

### Definicja i charakterystyka

**Zapalenie ziarniniakowe** jest szczególnym typem zapalenia, które może mieć charakter zarówno ostry, jak i – częściej – przewlekły. Jest ono nazywane **zapaleniem wytwórczym**, ponieważ jego charakterystyczną cechą jest wytwarzanie w tkance specyficznych struktur zwanych **ziarniniami**.

**Ziarniniak** jest to skupisko komórek zapalnych, które otaczają czynnik wywołujący zapalenie, którego organizm nie jest w stanie zniszczyć. Ziarniniak może być zbudowany z:

- **limfocytów**
- **plazmocytów**
- **neutrofilii**
- **komórek nabłonkowych** (komórki nabłonkowe – zmienione makrofagi)
- **komórek olbrzymich** (powstałych z fuzji makrofagów)

Mechanizm powstawania ziarniniaka jest następujący: gdy organizm napotyka patogen lub ciało obce, którego nie może zniszczyć, makrofagi otaczają go i tworzą wokół niego barierę. Makrofagi przekształcają się w komórki nabłonkowe, które mogą łączyć się ze sobą, tworząc wielojądrowe komórki olbrzymie. Wokół tej struktury gromadzą się limfocyty. Cały ten kompleks tworzy właśnie ziarniniak.

### Choroby przebiegające z zapaleniem ziarniniakowym

**Gruźlica** jest klasycznym i najważniejszym przykładem zapalenia ziarniniakowego. Prątki gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*) są wyjątkowo odporne na działanie makrofagów – posiadają grubą, woskową ścianę komórkową, która chroni je przed enzymami lizosomalnym. Organizm zamyka je w ziarniniakach zwanych **gruźkami gruźliczymi**. W centrum gruźelka może dochodzić do martwicy serowatej (martwicy skrzepowej o wyglądzie sera). Prątki mogą przetrwać w tych gruźelkach w stanie uśpienia przez wiele, wiele lat, a pod wpływem osłabienia odporności (np. w przebiegu HIV, leczenia immunosupresyjnego) mogą się reaktywować.

**Kiła** (syfilis) – w zaawansowanym stadium kiły (kiła trzeciorzędowa) tworzą się charakterystyczne zmiany zwane **kilakami** (gumma). Kilaki są to właśnie ziarniniaki, w których centrum dochodzi do martwicy. Mogą tworzyć się w skórze, kościach, wątrobie, mózgu i innych narządach.

**Sarkoidoza** jest chorobą, w której ziarniniaki powstają masowo w wielu narządach, bez uchwytanego czynnika zakaźnego. Najczęściej zajęte są płuca i węzły chłonne. Na zdjęciu rentgenowskim płuca osoby z sarkoidozą widać liczne ziarniniaki rozsiane w mięszu płucnym. Charakterystyczne jest to, że w sarkoidozie nie stwierdza się bakterii ani innych patogenów w ziarniniakach – jest to reakcja immunologiczna o niejasnej etiologii.

**Choroba Leśniowskiego-Crohna** jest zapalną chorobą jelit, w której w ścianach przewodu pokarmowego tworzą się ziarniniaki. Jest to choroba autoimmunologiczna, w której układ odpornościowy atakuje własną śluzówkę

jelita. Ziarniniaki w chorobie Leśniowskiego-Crohna są jednym z kryteriów histopatologicznych rozpoznania tej choroby.

### Znaczenie kliniczne

Zapalenie ziarniniakowe jest ważne klinicznie z kilku powodów. Po pierwsze, obecność ziarniniaka w badaniu histopatologicznym jest cenną wskazówką diagnostyczną – pozwala zawęzić diagnozę różnicową do określonej grupy chorób. Po drugie, ziarniniaki mogą prowadzić do włóknienia narządu, co trwale upośledza jego funkcję. Po trzecie, w ziarniniakach gruczolanych prątki mogą przetrwać przez lata, stanowiąc rezerwuar zakażenia.

---

## 3. Fagocytoza i opsonizacja

### Definicja fagocytozy

**Fagocytoza** (z gr. *phagein* – pożerać, *kytos* – komórka) jest procesem pochłaniania i niszczenia bakterii, wirusów, martwych komórek i innych cząstek przez wyspecjalizowane komórki zwane **fagocytami**. Jest to jeden z kluczowych mechanizmów nieswoistej odporności wrodzonej i odgrywa fundamentalną rolę w likwidacji czynnika zapalnego.

Główne komórki fagocytujące to:

- **makrofagi** – zarówno tkankowe (histiocyty), jak i krążące monocyty
- **neutrofile** (granulocyty obojętnochłonne) – pierwsze komórki napływające do miejsca zapalenia
- **komórki dendrytyczne**

### Etapy fagocytozy

Fagocytoza przebiega w kilku ściśle określonych etapach:

**Etap 1: Rozpoznanie** – fagocyt musi rozpoznać cząstkę docelową (bakterię, wirusa, martwą komórkę) jako obcą. Rozpoznanie polega na interakcji między **receptorami** na powierzchni fagocytu a **cząsteczkami** na powierzchni materiału docelowego. Właściwe rozpoznanie jest kluczowe, ponieważ zabezpiecza przed niszczeniem własnych, zdrowych komórek organizmu.

**Etap 2: Adhezja** – jest to warunek konieczny fagocytozy. Adhezja oznacza połączenie się fagocytu z cząstką docelową. Fagocyt poprzez swoje receptory błonowe wiąże się z cząsteczkami na powierzchni bakterii. Bez adhezji fagocytoza nie może zajść.

**Etap 3: Pochłonięcie (ingestion)** – fagocyt wypuszcza pseudopodia (wypustki błony komórkowej), które otaczają cząstkę docelową i zamykają ją w wewnątrzkomórkowym pęcherzyku zwanym **fagosomem**. Fagosom jest to pęcherzyk otoczony błoną komórkową, zawierający pochłoniętą cząstkę.

**Etap 4: Trawienie** – fagosom łączy się z **lizosomem** – organellum komórkowym zawierającym enzymy proteolityczne (hydrolazy). Powstaje **fagolizosom**. W fagolizosomie enzymy lizosomalne trawią pochłoniętą cząstkę. Dochodzi do ostatecznej degradacji materiału docelowego – bakteria lub wirus zostaje zniszczona.

**Etap 5: Wydalenie** – resztki strawionego materiału są wydalone z komórki.

### Opsonizacja

Samo rozpoznanie bakterii przez fagocyt byłoby trudne, gdyby nie zjawisko **opsonizacji**. Opsonizacja polega na opłaszczaniu cząstki docelowej (bakterii, wirusa) przez specjalne cząsteczki zwane **opsoninami**. Opsoniny działają jak „etykiety” lub „znaczniki”, które ułatwiają fagocytowi rozpoznanie i pochłonięcie cząstki.

**Opsoniny** to cząsteczki opłaszczające materiał docelowy. Najważniejsze opsoniny to:

- **Przeciwciała** (immunoglobuliny klasy IgG) – gdy bakteria dostaje się do organizmu, jest opłaszczana przez przeciwciała. Fagocyty posiadają receptory dla fragmentu Fc przeciwciał, dzięki czemu rozpoznają opłaszczoną bakterię.
- **Białka dopełniacza** – szczególnie fragment C3b, który opłaszcza bakterię i wiąże się z receptorami dopełniacza na fagocytach.
- **Białka ostrej fazy** – np. białko C-reaktywne (CRP), białko wiążące mannozę.
- **Fibronektyna i fibrynogen** – białka macierzy zewnątrzkomórkowej, które mogą pełnić funkcję opsonin.

Proces opłaszczania cząstki przez opsoniny nazywamy **opsonizacją**. Dzięki opsonizacji fagocytoza jest znacznie efektywniejsza – fagocyt nie musi bezpośrednio rozpoznawać powierzchni bakterii, lecz rozpoznaje opsoniny, które ją pokrywają.

### Znaczenie fagocytozy w zapaleniu

Fagocytoza jest kluczowym mechanizmem w procesie zapalnym. Neutrofile napływające do miejsca zapalenia jako pierwsze fagocytują bakterie i inne cząstki. Makrofagi tkankowe pełnią rolę „sprzątaczy” – fagocytują nie tylko patogeny, ale również martwe komórki, resztki tkankowe i stare neutrofile. Dzięki temu fagocytoza uczestniczy zarówno w niszczeniu patogenów, jak i w sprzątaniu miejsca zapalenia i przygotowaniu go do gojenia.

---

## 4. Mediatory zapalne – charakterystyka ogólna i podział

### Definicja i rola mediatorów zapalnych

**Mediatory zapalne** (chemiczne mediatory zapalenia) są to biologicznie aktywne substancje chemiczne wytwarzane przez komórki organizmu, które inicjują, regulują i kończą reakcję zapalną. Są to cząsteczki sygnałowe, które koordynują odpowiedź immunologiczną na uszkodzenie lub infekcję.

Mediatory zapalne są produkowane przez:

- **makrofagi tkankowe**
- **komórki tuczne** (mastocyty)
- **komórki śródbłonna naczyniowego**
- **leukocyty** (neutrofile, eozynofile, bazofile)
- **limfocyty**
- **płytki krwi**
- **wątrobę** (mediatory osoczowe)

### Kluczowe właściwości mediatorów zapalnych

**Krótki okres półtrwania** – jest to jedna z najważniejszych cech mediatorów zapalnych. Dzięki temu, gdy czynnik wywołujący zapalenie zostaje wyeliminowany, mediatory szybko ulegają rozkładowi i stężenie ich we krwi spada. Zapalenie może się zakończyć. Gdyby mediatory miały długi okres półtrwania, zapalenie trwałoby znacznie dłużej, niż jest to potrzebne.

**Pleiotropia** – jeden mediator może oddziaływać na różne komórki docelowe, wywołując na każdej z nich określony efekt. Oznacza to, że jeden mediator może mieć wiele różnych działań biologicznych.

**Redundancja** – ta sama komórka może być komórką docelową dla różnych mediatorów, które wywołują ten sam efekt. Oznacza to, że różne mediatory mogą „dublować” swoje działanie, co zapewnia niezawodność systemu zapalnego.

**Kaskadowość** – część mediatorów stymuluje wytwarzanie kolejnych mediatorów. Jeden mediator aktywuje drugi, drugi aktywuje trzeci itd. Tworzy się kaskada aktywacji, podobna do kaskady kaspaz w apoptozie. Dzięki temu nawet słaby sygnał może wywołać silną odpowiedź zapalną.

### Podział mediatorów zapalnych

Mediatory zapalne dzielimy na dwie główne grupy:

**Mediatory komórkowe** – wytwarzane przez komórki w miejscu zapalenia:

- substancje zawarte w ziarnistościach komórkowych, uwalniane pod wpływem czynników indukujących zapalenie: **histamina, serotonina**, enzymy proteolityczne
- substancje syntezowane w komórkach w odpowiedzi na czynnik stymulujący: **cytokiny, metabolity kwasu arachidonowego** (prostaglandyny, leukotrieny, tromboksany, lipoksyny), **wolne rodniki, tlenek azotu**

**Mediatory osoczowe** – krążące we krwi w formie nieaktywnej, aktywowane w momencie zapalenia:

- **układ dopełniacza** (białka C1–C9 i ich fragmenty)
- **układ kinin** (bradykinina)
- **układ krzepnięcia** (czynnik Hagemana – czynnik XII)

Mediatory osoczowe krążą we krwi w postaci nieaktywnych prekursorów. Są aktywowane kaskadowo w momencie, gdy dochodzi do uszkodzenia tkanki lub infekcji.

### Mediatory prozapalne i przeciwzapalne

W procesie zapalnym wytwarzane są zarówno **mediatory prozapalne** (nasilające zapalenie), jak i **mediatory przeciwzapalne** (hamujące zapalenie). Równowaga między nimi decyduje o przebiegu i zakończeniu reakcji zapalnej.

Mediatory przeciwzapalne pełnią dwie kluczowe funkcje:

1. **Szybkie zakończenie procesu zapalnego** po wyeliminowaniu patogenu.

2. **Kontrola procesu zapalenia** i niedopuszczenie do nadmiernego nasilenia reakcji, która mogłaby uszkodzić własne tkanki.

Przykładem mediatorów przeciwzapalnych są **lipoksyny** (omówione szczegółowo w rozdziale 6) oraz **interleukina 10** wydzielana przez aktywowane makrofagi.

---

## 5. Układ dopełniacza i kininy

### Układ dopełniacza – definicja i budowa

**Układ dopełniacza** jest jednym z najważniejszych elementów nieswoistej odporności wrodzonej. Stanowi on skomplikowaną sieć około 20 (a według nowszych danych – ponad 20) białek osoczowych, które krążą we krwi w postaci nieaktywnej i są gotowe do natychmiastowego działania w momencie zagrożenia. Białka te oznaczane są literą **C** z kolejnymi cyframi: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9.

Można powiedzieć, że układ dopełniacza jest „linią frontu” naszej odporności – działa błyskawicznie, bez udziału naszej woli, i „dopełnia” (stąd nazwa) działanie innych mechanizmów odpornościowych.

### Mechanizm działania – kaskada aktywacji

Gdy jedno z białek dopełniacza napotka wroga (bakterię, wirusa, kompleks antygen-przeciwciało), dochodzi do **kaskadowej aktywacji** kolejnych białek. Każde aktywowane białko dopełniacza nabywa właściwości enzymu proteolitycznego, który aktywuje kolejne białko. Reakcja jest błyskawiczna i samonapędzająca się.

Istnieją trzy drogi aktywacji dopełniacza:

- **droga klasyczna** – aktywowana przez kompleksy antygen-przeciwciało
- **droga alternatywna** – aktywowana bezpośrednio przez powierzchnię bakterii
- **droga lektynowa** – aktywowana przez mannozę na powierzchni drobnoustrojów

### Funkcje układu dopełniacza

#### 1. Liza komórek docelowych (MAC – Membrane Attack Complex)

Kilka białek dopełniacza (C5b, C6, C7, C8, C9) łączy się ze sobą, tworząc **kompleks atakujący błonę** (MAC – *Membrane Attack Complex*). MAC wbudowuje się w błonę komórkową bakterii, tworząc w niej pory. Przez te pory do wnętrza bakterii wnika woda i jony, co prowadzi do jej lizy (rozpadu). Jest to bezpośredni mechanizm zabijania bakterii przez dopełniacz.

#### 2. Opsonizacja

Fragment C3b opłaszczają bakterię (opsonizują ją), ułatwiając jej rozpoznanie i pochłonięcie przez fagocyty. Fagocyty posiadają receptory dla C3b, dzięki czemu opłaszczona bakteria jest łatwiej rozpoznawana i fagocytowana. Opsonizacja przez dopełniacz nasila tworzenie przeciwciał i powstawanie komórek pamięci immunologicznej.

#### 3. Chemotaksja

Fragmenty aktywowanych białek dopełniacza (szczególnie C3a i C5a) działają jako **chemotaktyny** – substancje przyciągające komórki odpornościowe do miejsca zapalenia. Rozchodzą się w tkankach, sygnalizując komórkom odpornościowym, że w danym miejscu toczy się reakcja zapalna.

#### 4. Usuwanie kompleksów immunologicznych

Dopełniacz pomaga usuwać kompleksy antygen-przeciwciało z krwi i tkanek. Kompleksy te mogą zatykać naczynia krwionośne i wywoływać uszkodzenia tkanek, jeśli nie zostaną usunięte.

#### 5. Indukcja reakcji anafilaktycznej

Fragmenty C3a i C5a (anafilatoksyny) powodują degranulację komórek tucznych i bazofilów, uwalniając histaminę i inne mediatory. Mogą też powodować skurcz mięśni gładkich i rozszerzenie naczyń krwionośnych. W efekcie może dojść do **reakcji anafilaktycznej** – gwałtownej, uogólnionej reakcji alergicznej zagrażającej życiu.

### Niebezpieczeństwa nadmiernej aktywacji dopełniacza

Gdy układ dopełniacza działa zbyt intensywnie, może atakować własne komórki organizmu, prowadząc do:

- **chorób autoimmunologicznych**
- **hemolizy** (niszczenia krwinek czerwonych)
- **obrzęku naczynioruchowego** (dziedzicznego niedoboru inhibitora C1)

## Układ kinin – bradykinina

**Kininy** są grupą peptydów działających jak „system nagłośnieniowy” zapalenia – sygnalizują, że toczy się stan zapalny, i przyciągają komórki odpornościowe. Najważniejszą kininą jest **bradykinina**.

### Powstawanie bradykininy

Bradykinina powstaje w wyniku kaskady enzymatycznej:

1. Uszkodzenie tkanki lub ściany naczynia powoduje kontakt **czynnika Hagemana** (czynnik krzepnięcia XII) z ujemnie naładowanymi cząsteczkami (kolagen, błona podstawna).
2. Czynnik XII ulega aktywacji do formy **XIIa**.
3. XIIa przekształca **prekalikreinę** w aktywną **kalikreinę**.
4. Kalikreina przekształca **kininogen** (glikoproteinę osoczną) w **bradykininę**.

Zarówno prekalikreina, jak i kininogen są wytwarzane w wątrobie i stale krążą we krwi.

### Działanie bradykininy

Bradykinina działa poprzez receptory **B1** i **B2**. Ekspresja receptora B1 zwiększa się w czasie zapalenia pod wpływem interleukin. Bradykinina wywołuje:

- **ból** – jest głównym mediatorem bólu zapalnego. Uwrażliwia receptory bólowe (nocyceptory), obniżając próg bólu.
- **obrzęk** – zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych, powodując ucieczkę wody z krwi do tkanek.
- **rozszerzenie naczyń** – powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, co przyczynia się do zaczerwienienia i ocieplenia miejsca zapalenia.
- **kaszel** – bradykinina w płucach pobudza receptory kaszlowe. Jest to ważne klinicznie: **inhibitory ACE** (leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym, np. enalapryl, ramipryl) hamują enzym konwertujący angiotensynę, który normalnie rozkłada bradykininę. W efekcie bradykinina gromadzi się w płucach, wywołując **suchy kaszel** – znany efekt uboczny inhibitorów ACE.

Bradykinina ulega rozkładowi przez karboksypeptydazy (w tym enzym konwertujący angiotensynę – ACE), aminopeptydazy i endopeptydazy.

---

## 6. Histamina, serotonina, cytokiny i metabolity kwasu arachidonowego

### Histamina

**Histamina** jest jednym z pierwszych mediatorów zapalnych uwalnianych w odpowiedzi na uszkodzenie tkanki lub kontakt z alergenem. Jest aminą biogenną syntetyzowaną z histydyny.

**Gdzie jest przechowywana?** Histamina nie krąży swobodnie we krwi – jest zamknięta w ziarnistościach wewnątrz specjalnych komórek:

- **komórki tuczne** (mastocyty) – obecne w skórze, błonach śluzowych nosa, płucach, przewodzie pokarmowym
- **bazofile** – granulocyty krążące we krwi
- **płytki krwi** – w mniejszych ilościach

Gdy komórka tuczna wykryje wroga (bakterię, alergen, kompleks antygen-przeciwciało), dochodzi do **degranulacji** – pęcherzyki z histaminą pękają i uwalniają ją do tkanki.

**Receptory histaminowe:** H1, H2, H3. W reakcji zapalnej i alergicznej największe znaczenie ma **receptor H1**.

**Działanie histaminy:**

- **rozszerzenie naczyń krwionośnych** – powoduje zaczerwienienie i ocieplenie miejsca zapalenia
- **zwiększenie przepuszczalności naczyń** – woda ucieka z krwi do tkanek, powodując obrzęk
- **świąd** – pobudza zakończenia nerwowe, wywołując uczucie swędzenia
- **skurcz mięśni gładkich oskrzeli** – powoduje trudności w oddychaniu (ważne w astmie i anafilaksji)
- **pobudzenie wydzielania kwasu żołądkowego** – przez receptory H2 w żołądku

**Znaczenie kliniczne:** W alergii organizm uwalnia histaminę w odpowiedzi na nieszkodliwy alergen (pyłek, kurz, sierść). **Leki antyhistaminowe** (np. cetyryzyna, loratadyna) blokują receptory H1, uniemożliwiając histaminie wywołanie objawów alergicznych – obrzęku, świądu, kichania.

### Serotonina

**Serotonina** (5-hydroksytryptamina, 5-HT) jest znana przede wszystkim jako neuroprzekaźnik regulujący nastrój, sen i apetyt. Jednak w kontekście zapalenia pełni zupełnie inną rolę.

**Gdzie jest przechowywana?** Serotonina znajduje się głównie w **płytkach krwi** (trombocytach) oraz w komórkach enterochromafinowych jelita (ok. 90% całkowitej serotoniny organizmu).

**Mechanizm uwalniania:** Gdy naczynie krwionośne zostaje uszkodzone, płytki krwi zbliżają się do miejsca uszkodzenia, aktywują się i uwalniają serotoninę. Serotonina pomaga w tworzeniu skrzepu (agregacja płytek) i jednocześnie jest wyrzucana do tkanki.

**Działanie serotoniny w zapaleniu:**

- **zwiększenie przepuszczalności naczyń** – podobnie jak histamina, powoduje ucieczkę wody z krwi do tkanek i obrzęk
- **wzmocnienie bólu** – uwrażliwia receptory bólowe
- **przyciąganie komórek odpornościowych** – działa jako sygnał chemiotaktyczny
- **przyspieszenie perystaltyki jelit** – w stanach zapalnych przewodu pokarmowego (zatrucia, choroba Leśniowskiego-Crohna) nadmiar serotoniny drastycznie przyspiesza ruch jelit, wywołując biegunkę i skurcze brzucha

## Cytokiny

**Cytokiny** są grupą białek (glikoprotein) wytwarzanych przez limfocyty, makrofagi, komórki śródbłonna i inne komórki. Działają jak „postańcy” układu odpornościowego – nie atakują bezpośrednio patogenów, lecz wpływają na zachowanie innych komórek.

**Podział cytokin:**

1. **Interleukiny (IL)** – największa grupa cytokin. IL-1, IL-2, IL-5 regulują właściwości limfocytów. IL-6, IL-7 regulują odpowiedź immunologiczną nieswoistą.
2. **Interferony (IFN)** – broń przeciwwirusowa. Gdy komórka zostaje zainfekowana wirusem, wysyła interferon, ostrzegając sąsiednie komórki.
3. **Chemokiny** – działają jak „nawigacja” dla komórek odpornościowych, tworząc chemiczny ślad prowadzący do miejsca zapalenia.
4. **TNF-alfa** (czynnik martwicy nowotworu) – bardzo silna cytokina prozapalna, która może zmusić zainfekowaną komórkę do apoptozy.
5. **Czynniki stymulujące kolonie (CSF)** – nasilają hemopoezę (wytwarzanie komórek krwi).

**Najważniejsze cytokiny w zapaleniu:**

- **IL-1 i TNF-alfa** – aktywują komórki śródbłonna, stymulują ekspresję cząsteczek adhezyjnych, indukują wytwarzanie innych mediatorów, wywołują reakcję ostrej fazy, powodują gorączkę (działają jako **pirogeny endogenne**).

**Gorączka a cytokiny:** Cytokiny (IL-1, TNF-alfa, IL-6) wędrują z krwią do mózgu i tam pobudzają produkcję prostaglandyny PGE<sub>2</sub>, która przestawia termostat podwzgorza na wyższą temperaturę.

**Burza cytokinowa** jest stanem, w którym organizm wyrzuca ogromne ilości cytokin, a zapalenie wymyka się spod kontroli. Zamiast atakować patogen, organizm zaczyna niszczyć własne komórki – serce, płuca, nerki. Był to jeden z głównych mechanizmów zgonów w ciężkim przebiegu COVID-19.

**Leki biologiczne** (np. infliksymab, adalimumab) są przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko konkretnym cytokinom (np. TNF-alfa). Stosowane są w reumatoidalnym zapaleniu stawów i innych chorobach autoimmunologicznych.

## Metabolity kwasu arachidonowego

**Kwas arachidonowy** jest kwasem tłuszczowym z grupy omega-6, wbudowanym w błony komórkowe. Jest on fundamentem zapalenia – z niego organizm produkuje sygnały bólowe, gorączkowe i prozapalne.

Gdy dochodzi do uszkodzenia komórki, fosfolipazy uwalniają kwas arachidonowy z błony komórkowej. Następnie może on być metabolizowany dwiema głównymi drogami:

**Szlak COX (cyklooksygenazy):**

- Enzym **COX** (cyklooksygenaza) przekształca kwas arachidonowy w **prostaglandyny, tromboksany i prostacykliny**.
- Prostaglandyny odpowiadają za ból, gorączkę i obrzęk.
- Tromboksany biorą udział w krzepnięciu krwi.

**Szlak LOX (lipooksygenazy):**

- Enzym **LOX** (lipooksygenaza) przekształca kwas arachidonowy w **leukotrieny i lipoksyny**.

- Leukotrieny są kluczowe w alergiach i astmie.
- Lipoksyny działają przeciwzapalnie.

#### **Leki blokujące szlak COX:**

- **NLPZ** (niesteroidowe leki przeciwzapalne): aspiryna, ibuprofen, naproksen, ketoprofen – blokują enzym COX, hamując produkcję prostaglandyn. Efekt: zmniejszenie bólu, obniżenie gorączki, zmniejszenie zapalenia.
- **Sterydy** (glikokortykosteroidy, np. kortyzol, prednizon) – blokują fosfolipazę A2, uniemożliwiając uwalnianie kwasu arachidonowego z błon komórkowych. Działają silniej niż NLPZ, bo blokują dopływ „paliwa” do obu szlaków.

**Wada NLPZ:** Leki te nie rozróżniają „dobrych” i „złych” prostaglandyn. Blokują również prostaglandyny ochronne w żołądku (PGE2 chroni śluzówkę żołądka przed kwasem solnym) i w nerkach (regulują przepływ nerkowy). Długotrwałe stosowanie NLPZ prowadzi do wrzodów żołądka i uszkodzenia nerek.

#### **Prostaglandyny**

**Prostaglandyny** są „dziećmi kwasu arachidonowego” – powstają z niego szlakiem COX. Działają bezpośrednio na receptory bólowe i ośrodek termoregulacji w mózgu.

- **Ból:** Prostaglandyny obniżają próg bólu, uwrażliwiając zakończenia nerwowe. Nawet lekki dotyk spuchniętego miejsca boli, bo prostaglandyny sprawiają, że receptory bólowe są nadwrażliwe.
- **Gorączka:** Prostaglandyna E2 (PGE2) dociera do podwzgórza i przestawia termostat na wyższą temperaturę.
- **Obrzęk i zaczerwienienie:** Rozszerzają naczynia krwionośne.
- **Ochrona żołądka:** Prostaglandyny w żołądku stymulują produkcję śluzu chroniącego śluzówkę.
- **Funkcja nerek:** Regulują przepływ krwi przez nerki.
- **Rola w ginekologii:** Prostaglandyny powodują skurcze macicy podczas miesiączki (ich nadmiar wywołuje bolesne miesiączkowanie) i podczas porodu. W medycynie stosuje się prostaglandyny do indukcji porodu i zmiękczenia szyjki macicy.

#### **Tromboksany**

**Tromboksany** (głównie tromboksan A2, TXA2) są produkowane przez płytki krwi i działają jak „klej” – powodują agregację płytek i tworzenie skrzepu.

##### **Działanie tromboksanów:**

- **agregacja płytek krwi** – sklejanie płytek, tworzenie skrzepu w miejscu uszkodzenia naczynia
- **skurcz mięśni gładkich naczyń** – zmniejszenie przepływu krwi w uszkodzonym naczyniu (zapobiega wykrwawieniu)
- **skurcz oskrzeli** – może nasilać objawy astmy

**Aspiryna a tromboksany:** Aspiryna nieodwracalnie blokuje COX w płytkach krwi, uniemożliwiając produkcję tromboksanu. Bez tromboksanu płytki nie mogą się sklejać – krew staje się rzadsza. Dlatego aspiryna w małych dawkach (np. Acard, Polocard) jest stosowana jako lek przeciwplatek, chroniący przed zawałem serca i udarem mózgu.

#### **Leukotrieny**

**Leukotrieny** powstają z kwasu arachidonowego szlakiem LOX. Są znacznie silniejszymi substancjami skurczającymi oskrzela niż histamina.

##### **Działanie leukotrienów:**

- **skurcz oskrzeli** – powodują silne zwężenie dróg oddechowych, utrudniając oddychanie (kluczowa rola w astmie)
- **obrzęk ścian dróg oddechowych** – puchną ściany oskrzeli
- **produkcja gęstego śluzu** – utrudnia oddychanie
- **chemotaksja** – przyciągają komórki odpornościowe do miejsca zapalenia
- **późna faza reakcji alergicznej** – histamina działa natychmiast (kichanie, łzawienie), ale leukotrieny podtrzymują stan zapalny przez godziny (zatłokany nos, opuchnięte oczy)

#### **Lipoksyny**

**Lipoksyny** są wyjątkowymi mediatorami, ponieważ działają **przeciwzapalnie** – hamują proces zapalny i pomagają tkance wrócić do zdrowia. Ich pojawienie się sygnalizuje zakończenie stanu zapalnego.

##### **Działanie lipoksyn:**

- **blokowanie napływu neutrofili** do miejsca zapalenia
- **przyciąganie makrofagów** w ich „łagodnej” wersji (M2), które zamiast walczyć, sprzątają resztki
- **naprawa naczyń krwionośnych**

Lipoksyny powstają z tego samego kwasu arachidonowego co leukotrieny, ale inną drogą enzymatyczną. Do ich produkcji potrzebna jest często współpraca różnych komórek (np. płytek krwi i neutrofili).

**Aspiryna a lipoksyny:** Aspiryna, blokując COX, jednocześnie zmusza organizm do produkcji specjalnych lipoksyn (ATL – aspiryn-triggered lipoxins). Dlatego aspiryna nie tylko uśmierza ból, ale też realnie pomaga w zakończeniu procesu zapalnego.

**Niedobór lipoksyn** może być przyczyną przejścia zapalenia ostrego w przewlekłe – gdy organizm nie produkuje wystarczającej ilości lipoksyn, nie ma sygnału do zakończenia zapalenia.

## Wolne rodniki

**Wolne rodniki** są cząsteczkami zawierającymi niesparowany elektron, co czyni je skrajnie niestabilnymi i reaktywnymi. Charakteryzują się bardzo krótkim okresem półtrwania.

**Rola w zapaleniu:** Wolne rodniki są bronią fagocytów. Gdy neutrofil lub makrofag pochłania bakterię, dochodzi do **wybuchu tlenowego** (*respiratory burst*) – komórka zalewa bakterię wolnymi rodnikami (reaktywne formy tlenu – ROS), które dziurawią jej błonę i niszczą DNA.

**Stres oksydacyjny:** Gdy produkcja wolnych rodników przewyższa zdolność organizmu do ich neutralizacji przez antyoksydanty, dochodzi do **stresu oksydacyjnego**. Wolne rodniki atakują własne komórki, uszkadzając białka, lipidy i DNA. Prowadzi to do:

- starzenia się (niszczenie kolagenu → zmarszczki)
- miażdżycy
- nowotworów
- przewlekłego zapalenia

**Źródła wolnych rodników:** dym tytoniowy, smog, promieniowanie UV, wysoko przetworzona żywność, alkohol, cukier.

**Antyoksydanty** neutralizują wolne rodniki: witamina C, witamina E, witamina A, beta-karoten, polifenole.

## Tlenek azotu (NO)

**Tlenek azotu** wykazuje działanie **przeciwzapalne** – ogranicza adhezję leukocytów i ich migrację do ogniska zapalnego. Jest również stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego (rozszerza naczynia krwionośne).

## Czynnik aktywujący płytki krwi (PAF)

**PAF** (*Platelet Activating Factor*) jest czynnikiem lipidowym – jednym z najpotężniejszych mediatorów zapalnych. Działa w bardzo małych stężeniach i jest znacznie silniejszy od histaminy.

### Charakterystyka PAF:

- nie jest magazynowany w komórkach – produkowany jest na żądanie
- produkowany przez płytki krwi, neutrofile, makrofagi, komórki śródbłonki
- powstaje z kwasu arachidonowego

### Działanie PAF:

- **agregacja płytek** – błyskawiczne sklepanie płytek, tworzenie skrzepów
- **zwiększenie przepuszczalności naczyń** – może prowadzić do nagłego spadku ciśnienia krwi
- **skurcz oskrzeli** – obkurczanie dróg oddechowych (znaczenie w astmie)
- **aktywacja leukocytów** – zmusza je do wyrzucenia wolnych rodników i enzymów niszczących komórki

### Niebezpieczeństwa nadmiaru PAF:

- uszkodzenie narządów w zapaleniu przewlekłym
- miażdżyca (pomaga cholesterolowi osadzać się w ścianach naczyń)
- wrzody żołądka (zmniejsza przepływ krwi w śluzówce)

**Antagoniści PAF** – substancje hamujące działanie PAF, np. **miłorząb japoński** (*Ginkgo biloba*).

---

## 7. Gorączka, markery stanu zapalnego i zakończenie zapalenia

### Gorączka – definicja i mechanizm powstawania

**Gorączka** jest jednym z najważniejszych mechanizmów obronnych organizmu. Jest to kontrolowane podwyższenie temperatury ciała powyżej normy (norma: 36,6°C, choć współcześnie przyjmuje się, że do 37°C jest normą). Gorączka jest wywoływana przez **pirogeny** – substancje wywołujące gorączkę.

**Pirogeny** dzielimy na:

- **pirogeny egzogenne** – pochodzące z zewnątrz: toksyny bakteryjne (np. lipopolisacharyd LPS bakterii Gram-ujemnych), wirusy, grzyby
- **pirogeny endogenne** – wytwarzane przez własne komórki organizmu: IL-1, IL-6, TNF-alfa, interferon gamma

### Mechanizm powstawania gorączki

1. Patogen (bakteria, wirus) dostaje się do organizmu.
2. Makrofagi i leukocyty rozpoznają patogen i wytwarzają **cytokiny prozapalne** (IL-1, IL-6, TNF-alfa).
3. Cytokiny docierają z krwią do **podwzgórza** – ośrodka termoregulacji w mózgu.
4. W naczyniach podwzgórza cytokiny stymulują produkcję **prostaglandyny E2 (PGE2)** przez enzym COX.
5. PGE2 przestawia **termostat podwzgórza** na wyższą temperaturę (np. 38,5–39°C).
6. Mózg „odczuwa zimno” (temperatura ciała jest niższa niż nowy punkt nastawczy).
7. Uruchamiają się mechanizmy grzewcze: **dreszcze** (mięśnie produkują ciepło), **zwężenie naczyń obwodowych** (zimne dłonie i stopy – zmniejszenie utraty ciepła).
8. Temperatura ciała rośnie do nowego punktu nastawczego.

### Rola gorączki

Gorączka pełni ważną rolę obronną:

- **Zabijanie patogenów** – wiele bakterii i wirusów najlepiej rozmnaża się w temperaturze 36,6°C. Podwyższenie temperatury spowalnia ich namnażanie.
- **Przyspieszenie metabolizmu** – w wyższej temperaturze komórki odpornościowe poruszają się szybciej i sprawniej fagocytują patogeny.
- **Produkcja białek odpornościowych** – w wyższej temperaturze szybciej produkowane są białka ostrej fazy (CRP, białka dopełniacza) i przeciwciała.

### Klasyfikacja gorączki

- **Stan podgorączkowy**: do 38°C – sygnał, że organizm zaczyna pracować. Zazwyczaj nie należy go zbijać.
- **Gorączka umiarkowana**: 38–39°C – czas na odpoczynek i nawodnienie. Leki można wziąć, gdy samopoczucie jest bardzo złe.
- **Gorączka wysoka**: powyżej 39,5°C – może być niebezpieczna dla dzieci i osób starszych.
- **Gorączka zagrażająca życiu**: powyżej 41°C.

### Leki przeciwgorączkowe a gorączka

**Paracetamol** i **ibuprofen** blokują produkcję prostaglandyn (hamują COX), przez co termostat podwzgórza wraca do normy. Pacjent czuje się lepiej, ale organizm przestaje walczyć z patogenem. Zbijanie gorączki umiarkowanej może przedłużać chorobę, bo hamuje naturalną odpowiedź immunologiczną.

### Zakończenie zapalenia

Zapalenie ostre kończy się, gdy:

1. **Czynnik chorobotwórczy zostaje wyeliminowany** – mediatory ulegają rozkładowi (mają krótki okres półtrwania), leukocyty ulegają apoptozie i są usuwane z tkanki.
2. **Aktywowane są mechanizmy przeciwzapalne** – lipoksyny, IL-10, TGF-beta hamują dalszą reakcję zapalną.
3. **Neutrofile ulegają apoptozie** i są fagocytowane przez makrofagi.

Jeśli czynnik nie zostaje wyeliminowany lub dochodzi do zaburzeń regulacji zapalenia, zapalenie przechodzi w **zapalenie przewlekłe**.

### Markery stanu zapalnego

**Markery stanu zapalnego** są substancjami, których poziom we krwi rośnie (lub spada) w czasie toczącego się stanu zapalnego. Są niezbędne w diagnostyce laboratoryjnej.

#### **Białko C-reaktywne (CRP):**

- Żółty standard diagnostyki stanu zapalnego.
- Produkowane przez wątrobę.

- Rośnie bardzo szybko – już po 6 godzinach od początku zapalenia jest wyraźnie podwyższone.
- **Wysokie CRP** świadczy o infekcji **bakteryjnej**.
- **Niskie CRP** przy objawach infekcji świadczy o infekcji **wirusowej**.
- Podwyższony poziom CRP jest też wskaźnikiem podwyższonego ryzyka zawału mięśnia sercowego u pacjentów z chorobami wieńcowymi.
- **hsCRP** (high-sensitivity CRP) – bardzo czuła wersja badania CRP, stosowana przez kardiologów do wykrywania cichego zapalenia w naczyniach wieńcowych.

#### Odczyn Biernackiego (OB):

- Starszy, ale nadal użyteczny marker.
- Mierzy szybkość opadania krwinek czerwonych w probówce.
- Reaguje wolniej niż CRP – rośnie dopiero po kilku dniach i wolniej spada.
- Dobry do monitorowania chorób przewlekłych i autoimmunologicznych.

#### Prokalcytonina (PCT):

- Rośnie niemal wyłącznie przy ciężkich zakażeniach bakteryjnych i **sepsie**.
- Ważny marker w szpitalach do oceny ciężkości zakażenia.

#### Leukocytoza (WBC):

- Podwyższona liczba białych krwinek sugeruje stan zapalny.
- **Wzrost neutrofili** → infekcja bakteryjna.
- **Wzrost limfocytów** → infekcja wirusowa (świnka, odra, mononukleozę).
- **Wzrost eozynofili** → alergię lub zakażenia pasożytnicze.

#### Fibrynogen:

- Białko biorące udział w krzepnięciu krwi.
- Jego poziom rośnie przy zapaleniu, co sprawia, że krew staje się bardziej lepka.
- Powoduje rulonizację krwinek czerwonych (sklejanie w „rulony”).

#### Ferytyna:

- Kojarzy się z żelazem i wątrobą.
- Jej poziom mocno rośnie w silnych stanach zapalnych (np. w COVID-19).
- Niskie CRP i wysoka ferytyna wymagają dalszej diagnostyki (może świadczyć o problemach z wątrobą lub silnym stanie zapalnym).

#### Białko amyloidu A (SAA):

- Wiąże się ze ścianą komórek drobnoustrojów, może działać jako opsonina.
- Przedłużone działanie SAA może prowadzić do **wtórnej amyloidozy** – odkładania się złogów amyloidu w narządach. Wtórna amyloidoza jest powikłaniem przewlekłych stanów zapalnych, np. reumatoidalnego zapalenia stawów.

#### Interleukina 6 (IL-6):

- Główny sygnał dla wątroby do produkcji CRP.
- Rzadko oznaczana rutynowo, ale stosowana w diagnostyce specjalistycznej.

#### Interpretacja kliniczna:

- Wysokie CRP + wysoka prokalcytonina → silna infekcja bakteryjna
- Podwyższone OB + normalne CRP → dawny stan zapalny lub choroba przewlekła
- Niskie CRP + wysoka ferytyna → wymaga dalszej diagnostyki

---

## 8. Podstawy onkologii – historia, definicje i kancerogeny

### Historia onkologii

Wiedza o nowotworach ewoluowała przez tysiące lat – od starożytnych opisów po współczesną terapię celowaną. Droga ta trwała około 400 lat intensywnego rozwoju naukowego.

**Starożytność (ok. 1600 p.n.e.):** Papirusy Edwina Smitha zawierają pierwsze opisy guzów. Pierwszy opisany guz to **guz piersi**, uznawany wówczas za nieuleczalny.

**V–IV wiek p.n.e.: Hipokrates** – ojciec medycyny – wprowadza termin **karkinos** (rak), oparty na teorii humoralnej. Hipokrates rozróżniał już guzy łagodne od złośliwych.

**II wiek n.e.: Galen** utrzymał teorię czarnej żółci jako przyczyny raka. Opisuje przerzuty – wie, że guz może się oderwać od pierwotnego miejsca i przez naczynia krwionośne lub limfatyczne przedostawać się do odległych

narządów.

**Średniowiecze:** Brak postępu – teoria humoralna Hipokratesa dominuje, ograniczenia chirurgiczne i zakaz sekcji zwłok hamują rozwój onkologii.

#### **Renesans i nowożytność:**

- **Vesaliusz** (XVI w.) – rozwija anatomię, opisuje budowę narządów (prawdopodobnie na podstawie sekcji zwłok lub zwierząt).
- **Morgagni** (XVIII w.) – wiąże zmiany pośmiertne z objawami klinicznymi, doskonalili metodę sekcji zwłok.
- **John Hunter** (XVIII w.) – jako pierwszy racjonalnie proponuje chirurgiczne wycięcie guza jako metodę leczenia.

#### **XIX wiek – Rudolf Virchow:**

**Rudolf Virchow** jest absolutnym autorytetem w historii patologii. Stworzył teorię *omnis cellula e cellula* (każda komórka pochodzi z komórki), jako pierwszy opisał **białaczkę**, wiedział że nowotwory powstają z komórek, opracował metody barwienia komórek nowotworowych i stworzył klasyfikacje histopatologiczne, które są używane do dziś. Rozwinął obserwacje zmian komórkowych pod mikroskopem.

#### **XX wiek – era biologii molekularnej:**

- **Boveri Theodor** – obala teorie humoralne, stwierdza że rak wynika z nieprawidłowości chromosomowych.
- **1953 rok** – Watson i Crick odkrywają strukturę DNA (Nagroda Nobla), co rewolucjonizuje onkologię.
- **1980 rok** – odkrycie **onkogenów**: RAS, MYC, geny supresorowe TP53, RB.
- **1986 rok** – Varmus i Bishop (Nagroda Nobla) stwierdzają, że wirusy mogą być kancerogenne (onkogeny wirusowe).

#### **XXI wiek – onkologia precyzyjna:**

- Sekwencjonowanie ludzkiego genomu.
- Rozwój genomiki nowotworów – identyfikacja mutacji odpowiedzialnych za nowotwory.
- Intensywny rozwój **immunoterapii** (terapię CAR-T).
- **Biomarkery molekularne** – wiemy, który biomarker odpowiada za który nowotwór.
- Nowotwory oceniane globalnie – biologia molekularna, czynniki kancerogenne, predyspozycje genetyczne.

**Historia onkologii w Polsce:** Pierwszy program walki z rakiem opracowano w 1924 roku. Pierwszy Instytut Radowy powstał w Warszawie, następnie w Wilnie, Krakowie, Poznaniu i Łodzi. Pierwszym dyrektorem Instytutu Radowego w Warszawie był profesor Łukaszczyk.

#### **Definicja nowotworu**

**Nowotwór** (neoplazja) jest to niekontrolowana, nieprawidłowa proliferacja komórek, które dzielą się w sposób nieskoordynowany z innymi komórkami organizmu. Klasyczna definicja Willisa mówi, że jest to nowy twór w organizmie, w którym komórki dzielą się w sposób niekontrolowany i nieskoordynowany.

Niezależnie od przyjętej definicji, istota nowotworu sprowadza się do jednego: **niekontrolowany podział komórek** w organizmie.

#### **Kancerogeny**

**Kancerogeny** są czynnikami, które mogą wywołać nowotwór. Dzielimy je na trzy grupy:

##### **Kancerogeny fizyczne:**

- promieniowanie UV (czerniak, rak skóry)
- promieniowanie jonizujące (białaczki, rak tarczycy)

##### **Kancerogeny chemiczne:**

- **azbest** – rak płuca, międzybłoniak opłucnej
- **arsen** – rak skóry, płuca, pęcherza
- **benzen** – białaczki
- **alkohol** – rak wątroby, przełyku, jelita grubego
- **dym tytoniowy** – rak płuca, krtani, pęcherza
- **chrom, nikiel** – rak płuca
- **chlorotriazen** (kontrast rentgenowski) – mięsak naczyńnowy wątroby

##### **Kancerogeny biologiczne:**

- **HPV** (wirus brodawczaka ludzkiego) – rak szyjki macicy, rak prącia, rak gardła
- **HBV, HCV** (wirusy zapalenia wątroby) – rak wątrobowokomórkowy
- **Helicobacter pylori** – rak żołądka, chłoniak żołądka (MALT)

- **HTLV-1** (wirus T-limfotropowy) – ostra białaczka T-komórkowa
- **HIV** – nie jest bezpośrednio onkogenny, ale przez obniżenie odporności zwiększa ryzyko nowotworów (mięsak Kaposiego, chłoniaki)
- **EBV** (wirus Epsteina-Barr) – chłoniak Burkitta, rak nosogardła

---

## 9. Cechy komórek nowotworowych, podział nowotworów i kancerogeneza

### Cechy komórek nowotworowych

Komórki nowotworowe różnią się od zdrowych komórek szeregiem charakterystycznych cech:

#### 1. Niekontrolowany wzrost i podziały

Zdrowe komórki dzielą się tylko wtedy, gdy otrzymują odpowiedni sygnał z organizmu (czynniki wzrostu, kontakt z sąsiednimi komórkami). Komórki nowotworowe ignorują te sygnały i dzielą się nieustannie, niezależnie od potrzeb organizmu.

#### 2. Unikanie apoptozy

Normalnie komórka uszkodzona lub stara ulega apoptozie (zaprogramowanej śmierci). Komórki nowotworowe potrafią zablokować ten mechanizm, stając się praktycznie nieśmiertelnymi, mimo nagromadzonych błędów w DNA.

#### 3. Niestabilność genetyczna

W jądrze komórki nowotworowej panuje chaos – liczne mutacje, zmiany w liczbie chromosomów, uszkodzenia genów. Sprawia to, że nowotwór szybko ewoluuje, staje się coraz bardziej agresywny i oporny na leczenie.

#### 4. Inwazyjność i zdolność do przerzutów

Zdrowe komórki są zaprogramowane, by pozostać w konkretnej tkance. Komórki nowotworowe tracą tę więź, odrywają się od guza pierwotnego i przez naczynia krwionośne lub limfatyczne przedostają się do odległych narządów, tworząc **przerzuty** (metastazy).

#### 5. Zmieniony metabolizm – efekt Warburga

Komórki rakowe są bardzo „głodne”. Przechodzą na specyficzny rodzaj metabolizmu zwany **efektem Warburga** – nawet w obecności tlenu preferują glikolizę beztlenową, co pozwala im szybko pozyskać energię i budulec do szybkich podziałów.

#### 6. Stymulacja angiogenezy

Guzy do wzrostu potrzebują tlenu i substancji odżywczych. Komórki nowotworowe wysyłają sygnały chemiczne (VEGF – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu), które zmuszają organizm do budowy nowych naczyń krwionośnych doprowadzających krew bezpośrednio do guza.

#### 7. Ucieczka przed układem odpornościowym

Nowotwór potrafi oszukać układ immunologiczny, udając zdrową tkankę lub wytwarzając substancje uspiające czujność komórek odpornościowych (np. ligand PD-L1 blokujący limfocyty T).

### Białko p53 – strażnik genomu

**Białko p53** jest kluczowym białkiem supresorowym, które czuwa nad prawidłowością podziałów komórkowych. Gdy p53 wykryje uszkodzenie DNA:

- **Słabe uszkodzenie** → zatrzymuje podział komórkowy, DNA zostaje naprawione, podział wznowia się.
- **Duże uszkodzenie** → kieruje komórkę na apoptozę (komórka zostaje zniszczona).

Gdy białko p53 zostaje uszkodzone (np. przez wolne rodniki, promieniowanie UV, kancerogeny chemiczne), nie zatrzymuje podziałów uszkodzonej komórki. Komórka dzieli się dalej, przekazując błędy w DNA kolejnym pokoleniom komórek. W ten sposób powstaje nowotwór.

Mutacja genu **TP53** jest najczęstszą mutacją stwierdzaną w nowotworach złośliwych – obecna w ponad 50% wszystkich nowotworów.

### Kancerogeneza – proces wieloetapowy

**Kancerogeneza** jest procesem wieloetapowym, w którym dochodzi do stopniowego gromadzenia mutacji w komórce, prowadzącego do jej transformacji nowotworowej.

#### Etap 1: Inicjacja

- Dochodzi do **nieodwracalnego uszkodzenia materiału genetycznego** komórki przez kancerogen (chemiczny, fizyczny, biologiczny).

- Zmutowana komórka nie staje się jeszcze nowotworem, ale zyskuje potencjał do nieprawidłowych przemian.
- Warunek utrwalenia mutacji: musi nastąpić **co najmniej jeden podział mitotyczny** – wtedy zmiana jest utrwalona w DNA.
- Komórka po inicjacji to **komórka zainicjowana**.

#### Etap 2: Promocja

- Najdłuższa faza – może trwać **wiele lat** (nawet kilkadziesiąt).
- Polega na namnożeniu się zainicjowanych komórek pod wpływem **czynników promujących** (np. zaburzenia hormonalne, przewlekły stan zapalny, alkohol, dym tytoniowy).
- Na tym etapie proces jest **częściowo odwracalny** – jeśli wyeliminuje się czynniki promujące, progresja może zostać zatrzymana.

#### Etap 3: Progresja

- Ostatni etap – nowotwór staje się agresywny.
- Nagromadzenie kolejnych mutacji prowadzi do: bardzo szybkiego wzrostu guza, angiogenezy, naciekania tkanek, zdolności do przerzutów.
- Proces jest **nieodwracalny**.

#### Przykład – kancerogeneza raka jelita grubego:

1. Inaktywacja genu supresorowego **APC** → inicjacja transformacji nowotworowej.
2. Aktywacja proto-onkogenu **K-RAS** → przyspieszenie podziałów.
3. Inaktywacja genu supresorowego **TP53** → utrata kontroli nad podziałami.
4. Dalsze mutacje → pełny fenotyp złośliwy.

#### Podział nowotworów

##### Nowotwory łagodne vs nowotwory złośliwe:

| Cecha               | Nowotwór łagodny              | Nowotwór złośliwy             |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Wzrost              | Powolny                       | Szybki                        |
| Otorebkowanie       | Tak (torebka łącznotkankowa)  | Nie                           |
| Naciekanie tkanek   | Nie                           | Tak                           |
| Przerzuty           | Nie                           | Tak                           |
| Wznowy po usunięciu | Rzadko                        | Często                        |
| Budowa komórkowa    | Podobna do tkanki prawidłowej | Znacznie różna od prawidłowej |
| Wpływ na organizm   | Minimalny                     | Wyraźny (wyniszczenie)        |

##### Nazewnictwo nowotworów:

- **Łagodny** z tkanki tłuszczowej: **tłuszczak** → złośliwy: **tłuszczakomięsak**
- **Łagodny** z tkanki chrzęstnej: **chrzęstniak** → złośliwy: **chrzęstnakomięsak**
- **Łagodny** z kości: **kostniak** → złośliwy: **kostnakomięsak**
- **Łagodny** z mięśni gładkich: **mięśniak gładkokomórkowy** → złośliwy: **mięśniakomięsak gładkokomórkowy**
- **Łagodny** z mięśni poprzecznie prążkowanych: **mięśniak prążkowanokomórkowy** → złośliwy: **mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy**

##### Typy nowotworów złośliwych:

- **Rak** (carcinoma) – nowotwór nabłonkowy (skóra, płuca, trzustka, jelito, pierś itp.)
- **Mięsak** (sarcoma) – nowotwór mezenchymalny (mięśnie, tkanka tłuszczowa, kości, chrząstka)
- **Chłoniak** (lymphoma) – nowotwór układu limfatycznego
- **Białaczka** (leukemia) – nowotwór krwi i szpiku kostnego

##### Podział według tkanki pochodzenia:

- **Nowotwory nabłonkowe** (nabłoniaki) – najczęstsze
- **Nowotwory mezenchymalne i mezodermalne** – atakują tkanki głębokie
- **Nowotwory tkanki nerwowej** – mózg, mózdzek, zwoje nerwowe
- **Nowotwory zarodkowe** – z komórek płciowych (jajnik, jądro, macica)
- **Nowotwory związków narządów** – naśladują budowę fazy rozwoju narządu (nerka, wątroba)

#### Epidemiologia nowotworów w Polsce

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów:

- Liczba zachorowań i zgonów z powodu nowotworów systematycznie rosła od lat 60. do 2011 roku.
- U **kobiet** najczęstsze nowotwory: rak piersi, rak płuca, rak jelita grubego, rak trzonu macicy, rak jajnika.
- U **mężczyzn** najczęstsze nowotwory: rak płuca, rak prostaty, rak pęcherza moczowego, rak jelita grubego.
- Umieralność na raka żołądka wyraźnie maleje (poprawa diagnostyki i leczenia).
- Umieralność na raka płuca u mężczyzn początkowo rosła, potem malała (efekt kampanii antynikotynowych).
- Nowotwory złośliwe przeważają nad chorobami układu krążenia jako przyczyna zgonów w populacji do 65. roku życia.

---

## 10. Metody leczenia nowotworów i wybrane nowotwory kliniczne

### Chirurgia onkologiczna

**Chirurgia onkologiczna** jest podstawową i najstarszą metodą leczenia nowotworów. Polega na miejscowym usunięciu guza, często wraz z marginesem zdrowych tkanek i regionalnymi węzłami chłonnymi.

#### Rodzaje zabiegów chirurgicznych:

- **Radykalna** – usunięcie całkowitej zmiany nowotworowej z marginesem zdrowych tkanek.
- **Cytoredukcyjna** – zmniejszenie masy guza przed inną terapią (np. chemioterapią).
- **Paliatywna** – poprawa komfortu życia pacjenta bez dążenia do wyleczenia.
- **Diagnostyczna** – pobranie biopsji do badania histopatologicznego.
- **Rekonstrukcyjna** – odtwarzanie tkanek po usunięciu guza.
- **Profilaktyczna** – usunięcie narządu zagrożonego nowotworem (np. mastektomia profilaktyczna u nosicielek mutacji BRCA1/2).

**Resekcja en-bloc** – usunięcie guza w jednym bloku z marginesem zdrowych tkanek, bez przecinania guza. Zapobiega rozsiewaniu komórek nowotworowych podczas operacji.

#### Nowoczesne techniki chirurgiczne:

- **Chirurgia robotyczna** (robot da Vinci) – większa precyzja, mniejsze uszkodzenie tkanek.
- **Chirurgia laserowa i kriochirurgia** – niszczenie guzów światłem i niską temperaturą.
- **Radiochirurgia** (Gamma Knife) – operacja bez skalpela, stosowana głównie w guzach mózgu.
- **Chirurgia z barwnikami fluorescencyjnymi** – lepsza identyfikacja marginesów guza (komórki nowotworowe świecą pod wpływem znacznika fluorescencyjnego).

### Radioterapia

**Radioterapia** jest metodą leczenia nowotworów wykorzystującą promieniowanie jonizujące. Jest metodą miejscową – precyzyjnie uderza w konkretne miejsce, gdzie znajduje się guz.

**Mechanizm działania:** Promieniowanie jonizujące uszkadza DNA komórek nowotworowych, pozbawiając je zdolności do podziału. Komórki nowotworowe mają gorsze mechanizmy naprawy DNA niż zdrowe komórki, dlatego są bardziej wrażliwe na promieniowanie.

#### Rodzaje radioterapii:

- **Teleradioterapia** (radioterapia z odległości) – najczęstsza forma. Pacjent leży na stole, maszyna obraca się wokół niego i wysyła wiązki promieniowania. Zabieg jest bezbolesny i trwa kilka minut.
- **Brachyterapia** (radioterapia z bliska) – źródło promieniowania wprowadzane jest bezpośrednio do guza lub jego sąsiedztwa (np. igły, aplikatory). Stosowana w raku szyjki macicy, raku prostaty.
- **Radioterapia protonowa** – bardzo precyzyjna metoda, zatrzymuje wiązkę promieniowania dokładnie wewnątrz guza, oszczędzając tkanki poza nim.

#### Cele radioterapii:

- Kuracja radykalna – całkowite wyleczenie nowotworu.
- Adiuwantowa (uzupełniająca) – zmniejszenie ryzyka nawrotu po operacji.
- Neoadiuwantowa – zmniejszenie rozmiaru guza przed operacją.
- Paliatywna – łagodzenie bólu, niedrożności, innych objawów.

#### Skutki uboczne radioterapii:

- Odczyn popromienny – skóra w miejscu naświetlenia może być czerwona, sucha, a nawet czarna.
- Zmęczenie – organizm zużywa dużo energii na naprawę zdrowych tkanek.
- Lokalne dolegliwości zależne od naświetlanego obszaru (np. trudności w połykaniu przy naświetlaniu szyi, problemy z pęcherzem przy naświetlaniu miednicy).

## Chemioterapia

**Chemioterapia** (CTX) jest leczeniem systemowym, które wykorzystuje substancje cytotoksyczne niszczące komórki nowotworowe lub hamujące ich podziały. Działa na cały organizm (w przeciwieństwie do radioterapii i chirurgii). Niszczy głównie szybko dzielące się komórki – zarówno nowotworowe, jak i zdrowe (szpik kostny, nabłonek jelitowy, mieszki włosowe).

### Przygotowanie do chemioterapii:

- Morfologia krwi, próby wątrobowe i nerkowe.
- Konsultacja stomatologiczna – usunięcie wszystkich stanów zapalnych w jamie ustnej (nawet mały ubytek może być źródłem groźnego zakażenia u immunosupresowanego pacjenta).

### Cele chemioterapii:

- Kuracja radykalna – całkowite wyleczenie.
- Adiuwantowa – zniszczenie pozostałych komórek nowotworowych po operacji.
- Neoadiuwantowa – zmniejszenie guza przed operacją.
- Paliatywna – kontrola objawów, wydłużenie przeżycia.

### Typy leków stosowanych w chemioterapii:

- **Leki alkylujące** – uszkodzają DNA, hamują replikację (np. cisplatyna, cyklofosfamid).
- **Antymetabolity** – blokują syntezę DNA i RNA (np. metotreksat, 5-fluorouracyl).
- **Inhibitory mitozy** – hamują podziały komórkowe, blokują mikrotubule (np. winkrystyna, paklitaksel).
- **Antybiotyki cytotoksyczne** – uszkodzają DNA i RNA (np. doksorubicyna – „czerwona chemia”).
- **Inhibitory topoizomerazy** – blokują enzymy rozplatające DNA (np. etopozyd).

### Schematy leczenia:

- **Monoterapia** – jeden lek (rzadziej stosowana).
- **Polichemioterapia** – kombinacja kilku leków działających synergistycznie (najczęstsza).
- **Cykloterapia** – podawanie leków w określonych cyklach z przerwami na regenerację zdrowych komórek.

### Skutki uboczne chemioterapii:

- Nudności i wymioty.
- Brak apetytu.
- Zmiany w jamie ustnej (afty, zapalenie śluzówki).
- Wypadanie włosów (łysienie).
- Mielosupresja (obniżenie liczby krwinek – neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość).
- Zmęczenie.

## Terapia hormonalna

**Terapia hormonalna** jest leczeniem systemowym stosowanym wyłącznie w nowotworach **hormonozależnych** – takich, których wzrost jest stymulowany przez hormony. Blokuje działanie hormonów lub ich produkcję.

### Nowotwory hormonozależne:

- **Rak piersi** – zależny od estrogenów i progesteronu. Stosuje się: tamoksyfen (antyestrogen), inhibitory aromatazy (zmniejszają syntezę estrogenów), fulwestrant.
- **Rak prostaty** – zależny od androgenów. Stosuje się: flutamid (antyandrogen), analogi LHRH (zmniejszają produkcję testosteronu).
- **Rak trzonu macicy** – stosuje się analogi progesteronu.

### Mechanizmy działania:

- Blokada receptorów hormonalnych (tamoksyfen konkuruje z estrogenem o receptor).
- Hamowanie produkcji hormonów (inhibitory aromatazy).
- Chirurgiczne usunięcie źródła hormonów (kastacja – usunięcie jajników lub jąder).

### Zalety terapii hormonalnej:

- Działa selektywnie, minimalizując uszkodzenia zdrowych tkanek.
- Może być stosowana długoterminowo.
- Dobrze tolerowana przez pacjentów.

### Wady:

- Nowotwory mogą stać się odporne na leczenie.
- Objawy niedoboru hormonów: uderzenia gorąca, osteoporoza, zaburzenia metaboliczne.

## Immunoterapia

**Immunoterapia** jest obecnie najszybciej rozwijającą się dziedziną onkologii. W odróżnieniu od chemioterapii nie zabija bezpośrednio komórek nowotworowych, lecz **odblokowuje układ odpornościowy pacjenta**, by ten sam zwalczył chorobę. W Polsce immunoterapia jest refundowana przez NFZ.

#### Mechanizmy działania immunoterapii:

- **Inhibitory punktów kontrolnych** – blokują białka hamujące limfocyty T (np. PD-1, PD-L1, CTLA-4). Przykłady leków: **pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab**. Stosowane w raku płuca, czerniaku, raku nerki, raku pęcherza.
- **Terapia adoptywna CAR-T** – modyfikacja limfocytów T pacjenta tak, by rozpoznawały i niszczyły komórki nowotworowe. Stosowana w białaczkach i chłoniakach.
- **Przeciwciała monoklonalne** – ukierunkowane na antygeny guza (np. trastuzumab w raku piersi HER2+).
- **Cytokiny i immunomodulatory** – np. interleukina-2, stymulująca układ odpornościowy.

#### Nowotwory reagujące na immunoterapię:

Rak płuca, nowotwory głowy i szyi, rak jelita grubego (z niestabilnością mikrosatelitarną), rak piersi, rak endometrium, czerniak.

#### Zalety immunoterapii:

- Selektywne niszczenie komórek nowotworowych.
- Długotrwała odpowiedź immunologiczna (efekt pamięci).
- Skuteczna w leczeniu nawrotów i zaawansowanych guzów.

#### Ograniczenia:

- Autoimmunizacja – nadmierna aktywacja układu odpornościowego może prowadzić do zapalenia jelit, tarczycy, płuc.
- Nie każdy pacjent reaguje na terapię.
- Zależność od ekspresji antygenów i mikrośrodowiska guza.

#### Czerniak złośliwy

**Czerniak złośliwy** jest najbardziej agresywnym nowotworem skóry, wywodzącym się z **melanocytów** – komórek produkujących barwnik melaninę. Wbrew powszechnemu przekonaniu, czerniak nie występuje wyłącznie na skórze – może pojawić się w oku, uchu, wątrobie, mózgu i innych narządach.

#### Algorytm ABCDE – rozpoznawanie czerniaka:

- **A** – Asymetria (asymmetry): zmiana nie jest okrągła, jedna połowa wygląda inaczej niż druga.
- **B** – Brzegi (border): krawędzie poszarpane, nieregularne, niewyraźne.
- **C** – Kolor (color): niejednorodny – różne odcienie brązu, czerni, a nawet błękitu.
- **D** – Średnica (diameter): powyżej 5–6 mm lub szybko rosnąca zmiana.
- **E** – Ewolucja (evolution): każda nagła zmiana wyglądu znamienia – pojawienie się wypukłości, krwawienia, świądu.

#### Czynniki ryzyka:

- Jasna karnacja.
- Duża liczba znamion.
- Oparzenia słoneczne (szczególnie w dzieciństwie i młodości).
- Korzystanie z solarium.
- Rodzinne zachorowania na czerniaka.

**Ważna zasada:** Nie wolno pobierać wycinków ze zmian podejrzanych w kierunku czerniaka – należy usunąć całą zmianę. Podstawą rozpoznania jest badanie **dermatoskopowe** (oglądanie znamion w powiększeniu przez dermatologa), a następnie badanie histopatologiczne usuniętej zmiany.

#### Leczenie czerniaka:

- **Immunoterapia** – pembrolizumab, niwolumab (inhibitory PD-1) – przełom w leczeniu rozsianego czerniaka.
- **Terapia celowana** – u pacjentów z mutacją w genie **BRAF** (obecna u ok. 50% chorych na czerniaka) stosuje się inhibitory BRAF (wemurafenib, dabrafenib).
- **Chirurgia** – podstawa leczenia we wczesnych stadiach.

#### Rak płuca

**Rak płuca** jest najczęstszym nowotworem złośliwym i najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce.

#### Czynniki ryzyka:

- Palenie papierosów (główny czynnik).

- Azbest, chrom, nikiel.
- Radon.

#### **Objawy (często niespecyficzne lub nieobecne we wczesnym stadium):**

- Kaszel, krwiotłucie.
- Nawracające zapalenia płuc.
- Bóle w klatce piersiowej.
- Dusznosc, chrypka.
- Utrudnione połykanie.

#### **Podział histologiczny:**

- **Rak niedrobnokomórkowy** (85% przypadków): rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak, rak wielkokomórkowy.
- **Rak drobnokomórkowy** (15%) – bardziej agresywny, szybciej daje przerzuty, ale wrażliwy na chemioterapię i radioterapię.

#### **Leczenie:**

- Chirurgia (złoty standard we wczesnych stadiach).
- Chemioterapia + radioterapia (szczególnie w raku drobnokomórkowym).
- Immunoterapia: atezolizumab, pembrolizumab.
- Terapia celowana: u pacjentów z mutacją w genie **EGFR** lub **ALK** – inhibitory kinazy tyrozynowej (mogą zredukować ryzyko śmierci o 80% u pacjentów z mutacją ALK).

#### **Diagnostyka:**

- RTG klatki piersiowej.
- Bronchoskopia z pobraniem wycinka.
- Badanie płwociny na obecność komórek nowotworowych.
- TK klatki piersiowej.

### **Nowotwory kości**

**Pierwotne nowotwory kości** rozwijają się z tkanki mezenchymalnej i zaliczane są do grupy mięsaków.

#### **Rodzaje:**

- **Szpiczak mnogi** – najczęstszy pierwotny nowotwór kości (ok. 50% przypadków). Dotyczy osób między 50. a 70. rokiem życia. Może pojawić się w dowolnej kości.
- **Mięsak kościopochodny (osteosarcoma)** – drugi co do częstości (ok. 20%). Głównie między 12. a 24. rokiem życia, częściej u chłopców. Umiejscowiony w okolicy przynasadowej kości, najczęściej w stawie kolanowym.
- **Mięsak Ewinga** – bardzo agresywny, głównie u dzieci i młodych dorosłych.
- **Chrzęstniakomięsak** – wywodzi się z tkanki chrzęstnej, częściej u dorosłych.

#### **Objawy:**

- Silny ból kostny – początkowo okresowy, potem ciągły, nasilający się nocą.
- Obrzęk chorej kończyny.
- Złamania patologiczne (złamania bez urazu lub po minimalnym urazie).

#### **Diagnostyka:**

- Radiogramy (RTG).
- Osteodensytometria.
- TK.
- **Biopsja otwarta** – niezbędna przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Biopsja musi być wykonana przed operacją, nie może być jej elementem.

#### **Leczenie mięsaka kościopochodnego:**

1. Chemioterapia indukcyjna (zmniejszenie guza).
2. Zabieg operacyjny.
3. Chemioterapia pooperacyjna.

Rokowanie: 5-letnie przeżycie u ok. 60% pacjentów.

#### **Nowoczesne leczenie bólu kostnego:**

- Leki zmniejszające ból i zapobiegające złamaniom (bisfosfoniany, denosumab).
- Radioterapia paliatywna – bardzo skuteczna w łagodzeniu bólu kostnego (często wystarczy jeden zabieg).
- Chirurgia ortopedyczna – wzmacnianie kości gwoździami, płytkami, cementem.

## Rak jelita grubego

**Rak jelita grubego** jest jednym z najczęstszych nowotworów w Polsce. We wczesnym stadium nie daje żadnych objawów.

### Objawy (późne stadium):

- Bóle brzucha, wzdęcia.
- Krew w stolcu.
- Zmiany rytmu wypróżnień.
- Wydzielina śluzopodobna z odbytu.
- Świąd odbytu.

### Czynniki ryzyka:

- Dieta uboga w błonnik, bogata w czerwone mięso.
- **Polipowatość rodzinna** (FAP – familial adenomatous polyposis) – u niemal 100% pacjentów przechodzi w raka jelita grubego.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- Brak aktywności fizycznej, otyłość.

### Diagnostyka:

- **Kolonoskopia** – złoty standard. Pozwala wykryć raka i usunąć polipy.
- Badanie per rectum.
- Test na krew utajoną w stolcu.
- Wlew kontrastowy.

### Leczenie:

- Chirurgia (podstawa).
- Terapia celowana (np. u pacjentów z mutacją w genie KRAS).
- Immunoterapia.
- Radioterapia, chemioterapia.

### Profilaktyka:

- Dieta bogatobłonnikowa (warzywa, owoce, produkty pełnoziarniste).
- Ograniczenie czerwonego mięsa.
- Aktywność fizyczna.
- Regularne kolonoskopie (szczególnie u osób z rodzinnym wywiadem w kierunku polipowatości lub raka jelita grubego).

**Ważna zasada dotycząca polipów:** Wszystkie polipy wykryte podczas kolonoskopii należy usuwać. Polipy bardzo często ulegają zezłośliwieniu. Polipowatość rodzinna (liczne polipy na całej długości jelita grubego) jest stanem przedrakowym u niemal 100% pacjentów.

## Rak jajnika

**Rak jajnika** jest nazywany „cichym zabójcą”, ponieważ przez długi czas nie daje żadnych objawów. Najczęściej dotyczy kobiet między 40. a 70. rokiem życia, ale może wystąpić u kobiet młodszych.

### Czynniki ryzyka:

- Nieródki (kobiety, które nie rodziły dzieci).
- Zamieszkanie w rejonach wysoko uprzemysłowionych.
- Mutacje w genach **BRCA1** i **BRCA2** (te same geny co rak piersi).

### Objawy (niespecyficzne):

- Wzdęcia, powiększenie obwodu brzucha.
- Uczucie szybkiej sytości.
- Bóle w podbrzuszu.
- Wodobrzusze.

### Diagnostyka:

- Badanie ginekologiczne.
- USG.
- Marker nowotworowy **CA-125** w surowicy krwi.

### Leczenie:

- Chirurgia radykalna – usunięcie wszystkich widocznych zmian nowotworowych.

- 
- Inhibitory PARP (np. olaparib) – u pacjentek z mutacją BRCA1/BRCA2, wydłużają czas bez progresji choroby.
  - Immunoterapia (od 1 kwietnia refundowana).
  - Chemioterapia.

— KONIEC —