

Patologia wykład 4 – 24.04.2026

Spis zagadnień

1. Rak krtani – objawy, diagnostyka i leczenie
2. Czerniak – przerzuty i obraz kliniczny
3. Rak wątroby (HCC) – czynniki ryzyka, objawy i leczenie
4. Rak nerki – rodzaje, objawy, diagnostyka i leczenie
5. Rak jelita grubego – mechanizmy kancerogenezy i polipowatość rodzinna
6. Rak piersi – czynniki ryzyka, diagnostyka i leczenie
7. Raki jamy ustnej, szyjki macicy i pęcherza moczowego
8. Rak żołądka – czynniki ryzyka, diagnostyka i markery nowotworowe
9. Genetyczne podstawy nowotworów – proto-onkogeny, geny supresorowe i mutatorowe
10. Mechanizmy przeciwnowotworowe i immunologia nowotworów

1. Rak krtani – objawy, diagnostyka i leczenie

Wprowadzenie i czynniki ryzyka

Rak krtani jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych głowy i szyi. Może rozwijać się w różnych częściach krtani: w obrębie **głośni** (struny głosowe), **nagłośni** (nagłośnia i okolice) oraz **podgłośni** (poniżej strun głosowych). Każda z tych lokalizacji charakteryzuje się nieco odmiennym przebiegiem klinicznym i różnymi objawami wczesnymi.

Największym i najważniejszym czynnikiem ryzyka jest **dym tytoniowy** – palenie papierosów odpowiada za zdecydowaną większość przypadków tego nowotworu. Należy jednak pamiętać, że rak krtani może pojawić się również u osób niepalących. Do pozostałych czynników ryzyka zalicza się:

- **dym drzewny** – narażenie zawodowe lub środowiskowe,
- **dym węglowy** – szczególnie przy pracy w kopalniach lub hutach,
- **wdychanie substancji chemicznych** – różnorodne związki toksyczne obecne w środowisku pracy,
- **alkohol** – działający synergistycznie z dymem tytoniowym,
- **przewlekłe stany zapalne** krtani i gardła.

Objawy kliniczne raka krtani

Wczesne dolegliwości w raku krtani są często **niecharakterystyczne**, co sprawia, że choroba bywa rozpoznawana zbyt późno. Do wczesnych objawów należą:

- **uczucie ciała obcego w gardle** – pacjent odczuwa dyskomfort, jakby coś utknęło w gardle,
- **ból przy przełykaniu** – zarówno pokarmów stałych, jak i śliny,
- **drażliwość gardła** i nawracające bóle,
- **ból ucha** – może być objawem bólu rzutowanego z okolicy krtani,
- **powiększony węzeł chłonny szyjny** – często jest to pierwszy objaw, który skłania pacjenta do wizyty lekarskiej.

Szczególnie ważnym objawem jest **chrypka**, która nie ustępuje po leczeniu przeciwzapalnym i utrzymuje się dłużej niż dwa tygodnie. Jest to klasyczny, wczesny objaw **raka głośni**. Złotą zasadą kliniczną powinno być wykonanie specjalistycznego badania krtani – **laryngoskopii** – u każdej osoby z przewlekłą chrypką trwającą ponad dwa tygodnie, która nie reaguje na leczenie zachowawcze.

W miarę postępu choroby pojawiają się objawy świadczące o **znacznym miejscowym zaawansowaniu**:

- **świst krtaniowy (stridor)** – jest to charakterystyczny dźwięk powstający przy zwężeniu dróg oddechowych na poziomie głośni; zwykle świadczy o zaawansowanym procesie nowotworowym, choć bardzo rzadko może być objawem wczesnym,
- **duszności** – wynikające ze zwężenia światła dróg oddechowych,
- **niemożność przełykania pokarmów stałych** – dysfagia wskazująca na naciekanie sąsiednich struktur,
- **zajęcie okolicznych struktur anatomicznych** – nowotwór może naciekać tarczycę, przełyk, naczynia szyjne.

Objawy w zależności od lokalizacji

Rak głośni – klasycznym i wczesnym objawem jest chrypka. Ponieważ struny głosowe są bezpośrednio zaangażowane w fonację, nawet niewielka zmiana nowotworowa powoduje zaburzenia głosu. To sprawia, że rak głośni jest rozpoznawany stosunkowo wcześniej w porównaniu z innymi lokalizacjami.

Rak nagłośni – objawy są bardziej skąpe i niecharakterystyczne we wczesnym stadium. Pacjenci zgłaszają ból gardła, uczucie ciała obcego, dysfagię. Chrypka pojawia się dopiero wtedy, gdy nowotwór zajmie głośnię. Ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych jest tu wyższe niż w raku głośni.

Rak podgłośni – jest najtrudniejszy do wczesnego rozpoznania. Początkowo przebiega bezobjawowo. Wyraźne objawy pojawiają się dopiero przy zwężeniu dróg oddechowych (stridor, duszności) lub gdy nowotwór zajmie głośnię bądź spowoduje **porażenie nerwu krtaniowego wstecznego**, co objawia się chrypka.

Diagnostyka raka krtani

Rozpoznanie raka krtani opiera się na kilku kluczowych metodach:

1. **Badanie histopatologiczne** – złoty standard; materiał pobierany jest podczas laryngoskopii bezpośredniej lub podczas zabiegu chirurgicznego. Bez potwierdzenia histopatologicznego nie można postawić ostatecznego rozpoznania.

1. **Laryngoskopia** – bezpośrednie oglądanie krtani przy użyciu laryngoskopu; umożliwia ocenę lokalizacji, rozległości i charakteru zmiany oraz pobranie wycinka do badania.

1. **Tomografia komputerowa (TK) szyi** – jest drugim złotym standardem diagnostycznym. Wykonuje się ją u chorych z bardziej zaawansowanym rakiem głośni oraz we wszystkich przypadkach raka nagłośni i podgłośni. Głównym wskazaniem jest ocena:

- zajęcia węzłów chłonnych szyjnych,
- naciekania **chrząstki tarczowatej** (jabłko Adama) – jej zajęcie eliminuje możliwość leczenia napromiennego oszczędzającego krtani,
- rozległości nacieku na sąsiednie struktury.

Ocena chrząstki tarczowatej jest szczególnie ważna, ponieważ jej rozległe zajęcie przez nowotwór wyklucza radioterapię oszczędzającą i wymaga bardziej agresywnego leczenia chirurgicznego.

Leczenie raka krtani

Wczesne stadium bez przerzutów do węzłów chłonnych:

- Stosuje się wyłącznie **radioterapię** (napromieniowanie). Jest to leczenie standardowe, które pozwala zachować krtani i jej funkcje (głos, połykanie, oddychanie).

Rak głośni – zasady napromieniowania:

- Ze względu na niskie ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych napromieniowanie ogranicza się do struktur głośni.
- W przypadku wczesnego raka głośni napromieniowanie powinno obejmować zarówno głośnię, jak i węzły chłonne szyi, ponieważ ryzyko ich zajęcia jest realne i wczesne.

Zaawansowane stadium:

- Leczenie skojarzone: chirurgia + radioterapia + ewentualnie chemioterapia.
- W przypadkach nieoperacyjnych lub przy znacznym miejscowym zaawansowaniu stosuje się **wyłączne napromieniowanie** lub **radiochemioterapię** (jednoczesna chemio- i radioterapia).
- Należy pamiętać o ryzyku **reakcji popromiennej** – w okolicy szyi przebiega aorta i inne ważne struktury naczyniowe, co stwarza poważne ryzyko powikłań.

2. Czerniak – przerzuty i obraz kliniczny

Charakterystyka czerniaka jako nowotworu przerzutującego

Czerniak jest najbardziej złośliwym nowotworem skóry, charakteryzującym się wyjątkowo wysoką zdolnością do tworzenia przerzutów odległych. Może przerzutować praktycznie do każdego narządu i tkanki w organizmie człowieka. Na wykładzie omówiono kilka charakterystycznych lokalizacji przerzutów:

- **błona śluzowa nosa** – czerniak może dawać przerzuty do jamy nosowej, tworząc zmiany w błonie śluzowej,
- **oko** – przerzuty do gałki ocznej,
- **czaszka i mózg** – przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego,
- **węzły chłonne** – zajęcie regionalnych i odległych węzłów chłonnych.

Obraz makroskopowy i mikroskopowy przerzutów

Na wykładzie zaprezentowano preparat sekcyjny przedstawiający **przerzuty czerniaka do węzłów chłonnych**. W obrazie widoczne były:

- zajęte węzły chłonne z charakterystycznym **czarnym zabarwieniem** (melanina produkowana przez komórki czerniaka),
- rozległe zmiany czerniakowate w tkance węzłów,
- obraz świadczący o bardzo złym rokowaniu – stadium zaawansowane.

Sygnały alarmowe wymagające natychmiastowej interwencji

Szczególną uwagę należy zwrócić na zmiany skórne, które wykazują następujące cechy alarmowe:

- **pęknięcia** w obrębie zmiany barwnikowej,
- **podbiegnięcia krwiste** – pojawienie się krwi pod powierzchnią zmiany,
- **spontaniczne krwawienie** ze zmiany.

Pojawienie się któregośkolwiek z tych objawów wymaga **natychmiastowej konsultacji chirurga onkologa** (nie tylko dermatologa) i pilnego wycięcia zmiany. Takie zmiany są jednoznacznym sygnałem, że dzieje się coś nieprawidłowego i nie wolno zwlekać z interwencją.

Zasada ABCDE w ocenie zmian barwnikowych

Choć wykładowca nie omówiła szczegółowo tej zasady, warto ją uzupełnić w kontekście wykładu:

- **A** – asymetria (asymmetry),
- **B** – brzegi nieregularne (border),
- **C** – kolor niejednorodny (color),
- **D** – średnica powyżej 6 mm (diameter),
- **E** – ewolucja, zmiana wyglądu (evolution).

3. Rak wątroby (HCC) – czynniki ryzyka, objawy i leczenie

Definicja i rodzaje raka wątroby

Rak wątroby jest poważnym nowotworem złośliwym, który może być:

- **pierwotny** – wywodzący się bezpośrednio z komórek wątroby (hepatocytów),
- **wtórny (przerzutowy)** – będący skutkiem przerzutów z innych narządów (np. z jelita grubego, żołądka, płuc).

Najważniejszą i najczęstszą postacią pierwotnego raka wątroby jest **rak wątrobowo-komórkowy**, w skrócie **HCC** (od ang. hepatocellular carcinoma). Jest to jeden z najszybciej rosnących i najgorzej rokujących nowotworów złośliwych na świecie.

Czynniki ryzyka raka wątroby

Czynniki ryzyka HCC można podzielić na dwie grupy: te, które prowadzą do raka poprzez marskość wątroby, oraz te, które działają bezpośrednio kancerogennie na hepatocyty.

Czynniki prowadzące do marskości wątroby, a przez nią do HCC:

- **HBV** (wirus zapalenia wątroby typu B) – atakuje hepatocyty, prowadzi do przewlekłego zapalenia, marskości i raka,
- **HCV** (wirus zapalenia wątroby typu C) – podobny mechanizm jak HBV,
- **alkohol** – przewlekłe spożywanie alkoholu prowadzi do stłuszczenia, zapalenia i marskości wątroby,
- **NASH** (non-alcoholic steatohepatitis) – **niealkoholowa stłuszczeniowa choroba zapalna wątroby**; jest to stan zapalny wątroby na podłożu stłuszczenia, niezwiązany z alkoholem,
- **hemochromatoza** – choroba polegająca na nadmiernym gromadzeniu żelaza w wątrobie, prowadząca do jej uszkodzenia i marskości.

Czynniki działające bezpośrednio kancerogennie (bez konieczności przejścia przez marskość):

- **aflatoksyna B1** – toksyna produkowana przez grzyby z rodzaju *Aspergillus flavus*; jest silnym kancerogenem działającym bezpośrednio na DNA komórek wątrobowych. Ważne: aflatoksyna nie pochodzi wyłącznie z grzybów jadalnych – zanieczyszczone nią mogą być produkty spożywcze, w tym **orzeszki ziemne**. Problem dotyczy głównie krajów subtropikalnych (Azja, Afryka), ale należy o nim pamiętać. Kluczowe: do wystąpienia raka wątroby pod wpływem aflatoksyny **nie jest konieczna obecność marskości wątroby** – rak może pojawić się nagle, bez wcześniejszej przebudowy marskiej.
- **cukrzyca** – niezależny czynnik ryzyka HCC; rak może rozwijać się w wątrobie bez marskości,

- **otyłość** – podobnie jak cukrzyca, stanowi niezależny czynnik ryzyka; badania wykazały znacznie wyższe ryzyko HCC u osób otyłych niż w populacji ogólnej.

Ważna zasada kliniczna: zarówno cukrzycę, jak i otyłość należy traktować jako **niezależne czynniki ryzyka** raka wątroby, niezwiązane z koniecznością wcześniejszego wystąpienia marskości.

Objawy kliniczne HCC

Rak wątrobowo-komórkowy zazwyczaj **nie daje charakterystycznych objawów** we wczesnym stadium, co jest główną przyczyną późnego rozpoznania. Wątroba nie boli – ból pojawia się dopiero wtedy, gdy guz jest duży i rozciąga torebkę wątroby lub naciska sąsiednie struktury.

U chorych z marskością wątroby, u których najczęściej rozwija się HCC, sygnałem dla lekarza mogą być:

- **pogorszenie stanu klinicznego** bez uchwytnej przyczyny,
- **powoli narastająca żółtaczk**a – zażółcenie skóry i białkówki oczu,
- **utrata masy ciała**,
- **obrzęki** – wynikające z hipoalbuminemii,
- **wodobrzusze** – gromadzenie płynu w jamie brzusznej,
- **encefalopatia wątrobow**a – uszkodzenie mózgu będące konsekwencją niewydolności wątroby; jest to stan, w którym toksyny nieusunięte przez chorą wątrobę uszkadzają ośrodkowy układ nerwowy.

W zaawansowanym stadium pojawia się **tępy ból w prawym podżebrzu** oraz zmiana architektury wątroby widoczna w badaniach obrazowych.

Dynamika wzrostu i rokowanie

Czas podwojenia guza w HCC wynosi od **4 do 6 miesięcy** – jest to stosunkowo szybki wzrost. Niestety, ze względu na skąpe objawy wczesne, rak wątroby jest najczęściej rozpoznawany zbyt późno, gdy skuteczne leczenie jest już bardzo trudne lub niemożliwe.

Diagnostyka HCC

Gdy wykryte zostaną zmiany w wątrobie bez cech marskości, podstawowym badaniem jest **biopsja wątroby**. Pełna diagnostyka obejmuje:

1. **USG jamy brzusznej** – badanie pierwszego rzutu, pozwala wykryć zmiany ogniskowe w wątrobie,
2. **Markery nowotworowe** – przede wszystkim **AFP** (alfa-fetoproteina) – marker charakterystyczny dla HCC,
3. **Tomografia komputerowa (TK)** – ocena rozległości zmiany, zajęcia węzłów chłonnych, przerzutów,
4. **Rezonans magnetyczny (MRI)** – szczegółowa ocena charakteru zmiany,
5. **Biopsja wątroby** – ostateczne potwierdzenie histopatologiczne.

Leczenie HCC

- **Resekcja chirurgiczna** – wycięcie guza lub fragmentu wątroby; możliwa przy ograniczonym zaawansowaniu,
- **Przeszczepienie wątroby** – w przypadkach nieoperacyjnych spełniających określone kryteria,
- **Chemioterapia** – w przypadkach zaawansowanych,
- **Immunoterapia** – nowoczesna metoda leczenia systemowego,
- Rak wątroby jest nowotworem o **złym rokowaniu** ze względu na późne rozpoznanie i ograniczone możliwości leczenia.

4. Rak nerki – rodzaje, objawy, diagnostyka i leczenie

Definicja i rodzaje raka nerki

Rak nerki jest złośliwym nowotworem, który w zdecydowanej większości przypadków przyjmuje postać **raka nerkowo-komórkowego** (w skrócie **RCC** od ang. renal cell carcinoma). Podobnie jak rak wątroby, rak nerki we wczesnym stadium nie daje charakterystycznych objawów, co utrudnia wczesne rozpoznanie.

Rodzaje histologiczne raka nerki:

- **Rak jasnokomórkowy** – najczęstszy typ, stanowi około 90% wszystkich przypadków RCC; komórki nowotworowe mają charakterystyczną jasną cytoplazmę (stąd nazwa),
- **Rak brodawkokomórkowy** – drugi co do częstości typ,
- **Rak chromofobowy** – rzadszy typ o lepszym rokowaniu.

Nowotwory nerki u dzieci:

U dzieci najczęstszym nowotworem nerki jest **guz Wilmsa**, zwany również **nerczakiem płodowym** (nephroblastoma). Jest to charakterystyczny nowotwór okresu dziecięcego, wywodzący się z nieodróżnionowej tkanki nerki płodowej.

Czynniki ryzyka raka nerki

- **Palenie papierosów** – jeden z głównych czynników ryzyka,
- **Otyłość** – zwiększa ryzyko RCC,
- **Nadciśnienie tętnicze** – nerki produkują reninę regulującą ciśnienie krwi; zaburzenia w tym układzie mogą predysponować do nowotworów,
- **Ekspozycja na czynniki chemiczne** – różnorodne substancje toksyczne w środowisku pracy,
- **Czynniki genetyczne** – niektóre zespoły genetyczne predysponują do RCC.

Objawy kliniczne raka nerki

We wczesnym stadium rak nerki jest **bezobjawowy** lub daje bardzo niespecyficzne dolegliwości. Pełnoobjawowy rak nerki charakteryzuje się tzw. **triadą klasyczną**:

1. **Krwimocz** – krew w moczu (może być makroskopowy lub mikroskopowy),
2. **Ból w okolicy lędźwiowej** – tępy, jednostronny ból w okolicy nerki,
3. **Guz wyczuwalny przez powłoki brzuszne** – przy dużych guzach możliwe jest wycucie masy w jamie brzusznej.

Triada klasyczna świadczy o **zaawansowanym stadium** choroby. Jej obecność oznacza, że guz jest już duży i prawdopodobnie przekroczył torebkę nerki.

Rokowanie i leczenie

Wczesne stadium: rokowanie jest dobre – 5-letnie przeżycie sięga nawet **90% pacjentów**. Możliwe jest życie z jedną nerką, co daje szansę na radykalne leczenie chirurgiczne.

Metody leczenia chirurgicznego:

- **Nefrektomia** – usunięcie całego narządu (nerki) wraz z guzem; stosowana przy dużych guzach lub gdy oszczędzenie nerki jest niemożliwe,
- **NSS** (nephron-sparing surgery) – **metoda oszczędzająca nefron**; polega na usunięciu tylko guza z marginesem zdrowej tkanki, przy zachowaniu reszty nerki; preferowana przy małych guzach i dobrej funkcji nerki.

Nowoczesne techniki chirurgiczne:

- **Chirurgia robotyczna (system da Vinci)** – charakteryzuje się bardzo wysoką precyzją, minimalną utratą krwi i szybkim powrotem pacjenta do domu (2–3 dni),
- **Chirurgia laparoskopowa** – małoinwazyjna metoda zastępująca klasyczną operację z otwarciem brzucha.

Leczenie pacjentów nieoperacyjnych:

- **Krioablacja** – zamrażanie guza specjalną igłą pod kontrolą tomografu komputerowego,
- **Termoablacja** – niszczenie komórek nowotworowych wysoką temperaturą za pomocą fal radiowych,
- **Aktywna obserwacja** – przy małych, powoli rosnących guzach u starszych pacjentów,
- **Immunoterapia** – leki uczące układ odpornościowy rozpoznawać i niszczyć komórki raka,
- **Terapie celowane** – leki doustne hamujące **angiogenezę** (tworzenie nowych naczyń krwionośnych przez nowotwór); bez dopływu krwi nowotwór „głoduje” i zmniejsza się.

5. Rak jelita grubego – mechanizmy kancerogenezy i polipowatość rodzinna

Wieloetapowy model kancerogenezy jelita grubego

Rak jelita grubego nie powstaje nagle – jest wynikiem **wieloetapowego procesu**, w którym muszą zadziałać liczne mechanizmy molekularne. Aby doszło do rozwoju raka jelita grubego, muszą zostać zmutowane **co najmniej cztery geny**. Jest to jeden z najlepiej poznanych modeli kancerogenezy wieloetapowej.

Sekwencja mutacji prowadzących do raka jelita grubego:

1. **Mutacja genu APC** (gen supresorowy) – pierwsza mutacja powoduje, że komórka prawidłowego nabłonka jelita zaczyna się dzielić i powstaje mały **polipek**. Gen APC jest zlokalizowany na chromosomie 5.
1. **Mutacja genu KRAS** – powoduje powiększenie się polipa; komórki zaczynają się intensywniej namnażać.
1. **Mutacja genu DCC** – dalsze powiększenie zmiany; komórki nabywają kolejnych cech atypowych.

1. **Mutacja genu TP53** (gen supresorowy, „strażnik genomu”) – ostatni etap; nowotwór zyskuje cechy złośliwości, czyli zdolność do naciekania i tworzenia przerzutów.

Ważna zasada: uszkodzenie jednego genu nie wystarczy, aby powstał rak jelita grubego. Konieczna jest **kumulacja mutacji** w wielu genach.

Etapy morfologiczne kancerogenezy

Hiperplazja – pierwszy etap, jeszcze kontrolowany. Komórki zaczynają się dzielić intensywniej niż normalnie, ale **nie są jeszcze komórkami nowotworowymi**. Wyglądają prawidłowo, tylko się szybciej mnożą.

Dysplazja – komórki wyglądają już nieprawidłowo (atypowo), ale **jeszcze nie są rakiem**. Są to zmiany przedrakowe wymagające obserwacji i nadzoru.

Neoplazja – termin szerszy, oznaczający proces powstawania nowej tkanki. Tkanka ta może być złośliwa lub łagodna. W kontekście raka jelita grubego prowadzi do powstania **inwazyjnego nowotworu złośliwego**.

Nowotwór inwazyjny – naciekający okoliczne tkanki, z towarzyszącą **angiogenezą** (tworzeniem nowych naczyń krwionośnych), która zapewnia nowotworowi dopływ tlenu i składników odżywczych.

Polipowatość rodzinna gruczołowata (FAP)

FAP (familial adenomatous polyposis) – **polipowatość rodzinna gruczołowata** – jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, stanowiącą jeden z najważniejszych dziedzicznych czynników ryzyka raka jelita grubego.

Charakterystyka genetyczna:

- Mutacje dotyczą genu **APC** zlokalizowanego na **chromosomie 5**,
- Dziedziczenie **autosomalne dominujące** – wystarczy jedna zmutowana kopia genu od jednego rodzica,
- Mutacje **germinalne** (w linii płciowej) w genie APC wykrywane są u prawie **70% pacjentów**,
- Rzadko choroba pojawia się bez podłoża genetycznego (mutacje de novo).

Obraz kliniczny:

- Błona śluzowa całego jelita grubego jest **usiana polipami** – polip obok polipa,
- Polipy mogą też występować w innych odcinkach przewodu pokarmowego,
- Do rozpoznania FAP konieczna jest obecność **co najmniej 100 polipów** w jelicie grubym.

Ryzyko onkologiczne:

- Ryzyko rozwoju raka jelita grubego u chorych z FAP wynosi **100%** – jest to absolutna pewność zachorowania,
- Bez profilaktycznego leczenia (kolektomia profilaktyczna) każdy chory z FAP zachoruje na raka jelita grubego,
- Dlatego osoby z rozpoznaną FAP lub z rodzinnym wywiadem w kierunku tej choroby wymagają ścisłego nadzoru endoskopowego i rozważenia profilaktycznego usunięcia jelita grubego.

6. Rak piersi – czynniki ryzyka, diagnostyka i leczenie

Epidemiologia i znaczenie kliniczne

Rak piersi jest **najczęstszym złośliwym nowotworem u kobiet** na świecie i w Polsce. Dotyka również mężczyzn, choć znacznie rzadziej. Podobnie jak w przypadku innych nowotworów, kluczowe znaczenie ma **wczesne rozpoznanie**, które dramatycznie poprawia rokowanie.

Anatomia rozmieszczenia zmian

Nowotwór piersi najczęściej dzieli się „na krzyż” – zmiany najczęściej lokalizują się w **górnym-zewnętrznym kwadrancie** piersi, skąd jest bardzo blisko do **węzłów chłonnych pachowych**. Ta lokalizacja sprzyja wczesnemu szerzeniu się nowotworu drogą chłonną.

Czynniki ryzyka raka piersi

Czynniki niemodyfikowalne:

- **Przebyty rak piersi** – zwiększa ryzyko zachorowania w drugiej piersi,
- **Czynniki genetyczne** – mutacje w genach BRCA1 i BRCA2 (omówione szczegółowo poniżej),
- **Wywiad rodzinny** – rak piersi u krewnych pierwszego stopnia,
- **Wczesna pierwsza miesiączka** – dłuższa ekspozycja na estrogeny,
- **Późna menopauza** – podobny mechanizm,

- **Nieródki** – kobiety, które nigdy nie rodziły,
- **Urodzenie pierwszego dziecka po 30. roku życia.**

Czynniki modyfikowalne:

- **Hormonoterapia zastępcza** – choć współczesne preparaty są bardziej dostosowane i ryzyko jest mniejsze niż dawniej,
- **Promieniowanie jonizujące** – ekspozycja na promieniowanie zwiększa ryzyko,
- **Zła dieta** – dieta wysokotłuszczowa, uboga w warzywa i owoce,
- **Inne łagodne nowotwory piersi** – niektóre zmiany łagodne predysponują do raka.

Objawy kliniczne raka piersi

- **Guzek lub zgrubienie** – twarde, niebolesne, o nieregularnych brzegach,
- **Zmiany skórne** – zaczerwienienie, pomarszczenie skóry przypominające **skórkę pomarańczy** (objaw charakterystyczny dla raka zapalnego piersi),
- **Wciągnięcie brodawki sutkowej** – widoczne na zdjęciach mamograficznych i w badaniu fizykalnym,
- **Zmiany w obrębie brodawki** – wyciek z brodawki, szczególnie **krwisty**,
- **Owrzodzenie** skóry nad guzem,
- **Powiększone węzły chłonne** – szczególnie pachowe (podpachowe); rak piersi często daje przerzuty do węzłów chłonnych pachowych.

Klasyfikacja raka piersi

Rak przedinwazyjny (in situ):

- Komórki nowotworowe **nie przekroczyły naturalnych barier tkanki**,
- Opisany jako dysplazja wysokiego stopnia lub neoplazja,
- Przykład: **DCIS** (ductal carcinoma in situ) – rak przewodowy in situ,
- **Bardzo dobre rokowanie** – przy odpowiednim leczeniu wyleczalność jest wysoka.

Rak inwazyjny:

- Ma zdolność do **naciekania okolicznych tkanek** i tworzenia przerzutów,
- Gorsze rokowanie, zależne od stopnia zaawansowania.

Receptory w raku piersi – znaczenie kliniczne

W raku piersi kluczowe znaczenie mają dwa typy receptorów na komórkach nowotworowych:

1. **Receptor HER2** (human epidermal growth factor receptor 2) – receptor czynnika wzrostu naskórka; jego nadekspresja świadczy o bardziej agresywnym przebiegu, ale jednocześnie umożliwia leczenie celowane (np. trastuzumab),
1. **Receptory estrogenowe i progesteronowe** – ich obecność pozwala na stosowanie **hormonoterapii** (np. tamoksyfen, inhibitory aromatazy).

Dzięki oznaczeniu tych receptorów możliwe jest **dobieranie indywidualnego leczenia** dla każdej pacjentki.

Metody leczenia raka piersi

- **BCT** (breast-conserving therapy) – **leczenie oszczędzające pierś**: usunięcie samego guza z marginesem zdrowej tkanki, bez usuwania całej piersi,
- **Mastektomia** – usunięcie całej piersi; może być połączona z **rekonstrukcją** piersi,
- **Chemioterapia** – systemowe leczenie niszczące komórki nowotworowe,
- **Radioterapia** – napromieniowanie obszaru po operacji,
- **Hormonoterapia** – przy receptorach estrogenowych/progesteronowych dodatnich,
- **Leki celowane** – np. trastuzumab przy HER2-dodatnim raku piersi.

Profilaktyka i diagnostyka

Badanie USG piersi – zalecane **raz w roku** u młodych kobiet; dostępne dla każdej kobiety niezależnie od wieku.

Mamografia – standard diagnostyczny dla kobiet **między 40. a 50. rokiem życia** (i starszych); pozwala wykryć zmiany niewidoczne w badaniu palpacyjnym.

Ważna uwaga kliniczna: mamografia nie zawsze wykrywa wszystkie zmiany. Na wykładzie przedstawiono przypadek 63-letniej pacjentki z mutacją BRCA2, u której mamografia była **prawidłowa**, natomiast **rezonans magnetyczny (MRI)** ujawnił trzy zmiany ze wzmocnionym przepływem kontrastu. Biopsja potwierdziła zaawansowany rak piersi (DCIS). Wniosek: jeśli pacjentka nadal odczuwa dolegliwości mimo prawidłowego wyniku mammografii, należy **kontynuować diagnostykę** i nie poprzestać na jednym badaniu.

Samobadanie piersi:

- Wykonywane zawsze **po kąpieli**,
- Zgodnie ze **wskazówkami zegara**,
- **Na stojąco i na leżąco**,
- **Po miesiączce** (gdy piersi są najmniej napięte).

Przy wykryciu nieprawidłowości wykonuje się:

- **BAC** (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa) – pobranie materiału cienką igłą pod kontrolą USG,
- **Mamografię i USG** – badania obrazowe.

Dziedziczny rak piersi – geny BRCA1 i BRCA2

Białko BRCA1:

- Uczestniczy w **naprawie uszkodzeń DNA**,
- Mutacja w genie BRCA1 wiąże się z **50–80% ryzykiem** rozwoju raka piersi,
- Około **40% ryzykiem** rozwoju raka jajnika,
- Rak piersi u kobiet z mutacją BRCA1 pojawia się **wcześniej** niż w populacji ogólnej i może być **obustronny**.

Białko BRCA2:

- Również uczestniczy w naprawie DNA,
- Mutacja wiąże się z **do 56% ryzykiem** rozwoju raka piersi,
- Około **30% ryzykiem** rozwoju raka jajnika.

Kluczowa zasada: mutacje w genach BRCA1 lub BRCA2 są związane nie tylko z rakiem piersi, ale również z **rakiem jajnika**. Kobiety z tymi mutacjami wymagają intensywnego nadzoru onkologicznego i mogą rozważać profilaktyczne zabiegi chirurgiczne (np. profilaktyczna mastektomia, jak pokazano na wykładzie – pierś wycięta profilaktycznie u kobiety z mutacją BRCA).

7. Raki jamy ustnej, szyjki macicy i pęcherza moczowego

Rak płaskonabłonkowy języka i jamy ustnej

Rak płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma) języka i jamy ustnej jest nowotworem wywodzącym się z nabłonka płaskiego wyściełającego jamę ustną. Nazwa „płaskonabłonkowy” wskazuje na jego płaski charakter – zmiana nie tworzy wyraźnych guzków ani narośli, co sprawia, że jest często mylona z innymi zmianami, np. **pękniętym naczynkiem**.

Kluczowa zasada różnicowania: pęknięte naczynko powinno się wchłonąć w ciągu **dwóch tygodni**. Jeśli zmiana nie ustępuje po tym czasie, należy **natychmiast zgłosić się do lekarza**.

Dlaczego raki jamy ustnej są trudne w leczeniu?

Jama ustna jest środowiskiem szczególnym – jest stale narażona na działanie bakterii, mechaniczne drażnienie podczas jedzenia i mówienia. Zmiany nowotworowe w jamie ustnej **nie goją się** – środowisko jamy ustnej nie sprzyja gojeniu, co sprawia, że nowotwór ma warunki do nieprzerwanego wzrostu.

Czynniki ryzyka raka jamy ustnej:

- **Dym papierosowy** – główny czynnik ryzyka,
- **Wysokoprocentowy alkohol** – działa synergistycznie z dymem tytoniowym,
- **Zła higiena jamy ustnej**,
- **Drażnienie śluzówek** – np. przez **źle dopasowaną protezę**, która może powodować przewlekłe drażnienie i prowadzić do raka żuchwy,
- **Leukoplakia** (rogowacenie białe) – zmiana przednowotworowa; pacjenci często ignorują te zmiany, mimo że są widoczne gołym okiem.

Diagnostyka raka jamy ustnej:

- Badanie lekarskie i ocena histopatologiczna wycinka,
- **TK głowy i szyi** – w celu oceny zaawansowania miejscowego i zajęcia węzłów chłonnych,
- **USG szyi** – przy podejrzeniu przerzutów do węzłów chłonnych lub żuchwy,
- **PET** (pozytonowa tomografia emisyjna) – ocena przerzutów odległych,
- **RTG klatki piersiowej** – ocena przerzutów do płuc.

Leczenie:

- Chirurgiczne wycięcie zmiany,

- Przy zaawansowanym lub nieoperacyjnym nowotworze: **radioterapia** lub **radiochemioterapia** (jednoczesna chemio- i radioterapia),
- Uwaga: napromieniowanie okolicy głowy i szyi niesie ryzyko uszkodzenia aorty i innych ważnych struktur naczyniowych.

Rak szyjki macicy

Rak szyjki macicy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka szyjki macicy. Dotyka kobiety w każdym przedziale wiekowym – nie ma granicy wiekowej, poniżej której ryzyko nie istnieje.

Czynniki ryzyka:

- **HPV** (human papillomavirus) – główny czynnik etiologiczny; najbardziej onkogenne serotypy to **16 i 18**, a także 33 i 34,
- Ryzyko wzrasta wraz z **inicjacją seksualną** – wirus przenoszony jest drogą płciową.

Diagnostyka raka szyjki macicy:

Określenie stopnia zaawansowania wymaga szeregu badań:

- **Badanie ginekologiczne** – przez pochwę i przez odbytnicę,
- **RTG klatki piersiowej** – rak szyjki macicy często daje przerzuty do płuc,
- **USG jamy brzusznej**,
- **TK jamy brzusznej**,
- **Morfologia krwi, badanie moczu, mocznik, kreatynina, enzymy wątrobowe**,
- **Cystoskopia** – oglądanie pęcherza moczowego za pomocą giętkiego wziernika z kamerką; wykonywana przy zajęciu przedniej ściany pochwy i sklepienia pochwy,
- **Rektoskopia** – oglądanie odbytnicy; wykonywana przy zajęciu tylnego sklepienia pochwy i przegrody odbytniczo-pochwowej,
- **Badania radiologiczne kości** – przy podejrzeniu przerzutów do kości,
- **Histeroskopia** – oglądanie wnętrza macicy endoskopowo,
- **Łzyeczkowanie kanału szyjki macicy** z pobraniem rozmazów komórek nowotworowych.

Cytologia – podstawa profilaktyki:

Test cytologiczny jest najważniejszym badaniem przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy. Jest to badanie:

- **Nieinwazyjne**,
- Często **bezpłatne** w ramach programów profilaktycznych,
- Pozwala wykryć nie tylko komórki rakowe, ale też **stany przednowotworowe**,
- Identyfikuje stany zapalne, infekcje grzybicze, rzęsistkowicę, stany zapalne na podłożu hormonalnym.

Cytologia jest przygotowywana metodą eksfoliatywną (złuszczeniową) – pobiera się komórki złuszczone z powierzchni szyjki macicy, barwi je i ocenia mikroskopowo.

System klasyfikacji BETHESDA – używany do dziś w ocenie wyników cytologicznych:

Wynik	Nazwa	Znaczenie
NILM	Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy	Wynik prawidłowy, bez zmian nowotworowych
ASCUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance	Nieprawidłowe komórki o nieokreślonym znaczeniu; często stan zapalny
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion	Zmiana śródnabłonkowa niskiego stopnia; często związana z HPV; może cofnąć się samoistnie
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion	Zmiana śródnabłonkowa wysokiego stopnia; dysplazja zaawansowana; wymaga pilnej kolposkopii

Kolposkopia:

- Metoda starsza od cytologii,
- Polega na oglądaniu szyjki macicy przy użyciu urządzenia optycznego (kolposkopu),
- Umożliwia ocenę powierzchni szyjki macicy, dolnej części kanału szyjki i pochwy,
- Jest niezastąpioną metodą **celowanej biopsji** – pozwala pobrać wycinek dokładnie z miejsca podejrzanej zmiany,
- Wykonywana przy nieprawidłowym wyniku cytologicznym (HSIL, LSIL z podejrzeniem).

Zasady pobierania biopsji:

- Biopsja kanału szyjki macicy jest **bezwzględnie konieczna** przed wyborem metody leczenia,
- Konieczne jest wykluczenie zmian wewnątrzkanalowych przed zastosowaniem metod destrukcyjnych,
- Wynik biopsji mikroskopowej (złoty standard) określa: rozległość zmian, typ nowotworu i wskazuje metodę leczenia.

Leczenie:

Metoda leczenia zależy od:

- Stanu ogólnego pacjentki,
- Chorób współistniejących,
- **Planów macierzyńskich** – jeśli pacjentka chce mieć dzieci, leczenie musi to uwzględniać.

Profilaktyka:

- **Szczepienia ochronne** – szczepionka **Gardasil** (dziewięciowalentna – chroni przed dziewięcioma serotypami HPV) jest najskuteczniejszą metodą profilaktyki pierwotnej,
- Pomimo dostępności profilaktyki, rak szyjki macicy nadal stanowi poważny problem epidemiologiczny w Polsce.

Rak pęcherza moczowego

Rak pęcherza moczowego jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przejściowego (urotelium) wyściełającego pęcherz moczowy.

Czynniki ryzyka:

- **Palenie papierosów** – najważniejszy czynnik; **60% chorych** to osoby palące; ryzyko wzrasta prawie **trzykrotnie** u nałogowych palaczy; zachorowalność zależy od długości palenia i liczby wypalanych papierosów dziennie,
- **Płeć** – częściej u mężczyzn; kobiety stanowią 20–30% przypadków,
- **Ekspozycja na związki chemiczne** – przemysł tekstylny, gumowy, skórzanym, drukarski, chemiczny,
- **Uszkodzenie śluzówki pęcherza** – przez różne czynniki,
- **Wrodzone wady anatomiczne** pęcherza moczowego,
- **Zaburzenia genetyczne.**

Objawy kliniczne:

- **Krwimocz** – najważniejszy i najczęstszy objaw,
- **Częste oddawanie moczu,**
- **Pieczenie podczas mikcji,**
- **Parcie nagłące,**
- **Uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza,**
- **Zatrzymanie moczu.**

Uwaga: objawy te są **niespecyficzne** i mogą być mylone z zapaleniem dróg moczowych, kamicą pęcherza, łagodnym przerostem prostaty. Należy pamiętać, że mogą być objawem raka pęcherza moczowego.

W zaawansowanym stadium:

- **Ból w podbrzuszu,**
- **Trudności w oddawaniu stolca,**
- **Bóle w okolicach nerek** – wynikające z utrudnienia odpływu moczu,
- **Przerzuty do kości** – bóle kostne.

Diagnostyka:

1. **Wywiad i badanie fizykalne** – w tym badanie per rectum,
2. **USG** – badanie pierwszego rzutu,
3. **Urografia** – badanie radiologiczne układu moczowego z kontrastem,
4. **TK i MRI** – ocena zaawansowania,
5. **Scyntygrafia kości** – przy podejrzeniu przerzutów kostnych,
6. **RTG klatki piersiowej,**
7. **Cystoskopia** – **najważniejsze badanie diagnostyczne**; wziernikowanie pęcherza moczowego; wykonywana w znieczuleniu miejscowym lub dożylnym; polega na wprowadzeniu cystoskopu przez cewkę moczową; umożliwia ocenę wizualną ścian pęcherza i pobranie wycinka do badania histopatologicznego za pomocą specjalnych kleszczyków,
8. **Badanie osadu moczu** – komórki nowotworowe mogą odrywać się od guza i być wydalone z moczem,
9. **Markery nowotworowe w moczu** – nowoczesne testy molekularne,
10. **Badanie histopatologiczne** – złoty standard potwierdzający rozpoznanie.

Leczenie:

- **TURB** (transurethral resection of bladder tumor) – **przezcewkowa resekcja guza pęcherza**; jest to główna i najskuteczniejsza metoda leczenia; wykonywana endoskopowo przez cewkę moczową,
- Dalsze postępowanie zależy od stopnia zaawansowania i rodzaju histopatologicznego nowotworu.

8. Rak żołądka – czynniki ryzyka, diagnostyka i markery nowotworowe

Czynniki ryzyka raka żołądka

Rak żołądka jest nowotworem o niecharakterystycznych objawach wczesnych, co sprawia, że jest często rozpoznawany zbyt późno. Czynniki ryzyka są liczne i zróżnicowane:

Zmiany przedrakowe i stany predysponujące:

- **Zespół Ménériera** – pogrubienie fałdów błony śluzowej żołądka w następstwie hiperplazji komórkowej; jest absolutnym podłożem do rozwoju raka żołądka,
- **Polipy gruczolakowe** – uwypuklenia błony śluzowej żołądka; u **20% pacjentów** wiążą się z ryzykiem zmiany złośliwej,
- **Choroba wrzodowa żołądka** – uwaga: **nie stanowi stanu przedrakowego**, ale przemiana wrzodu w nowotwór złośliwy zdarza się bardzo rzadko; stwierdzone owrzodzenie śluzówki w badaniu endoskopowym jest wskazaniem do pobrania materiału mikroskopowego.

Czynniki infekcyjne:

- **Helicobacter pylori** – bakteria ta wywołuje przewlekłe stany zapalne błony śluzowej żołądka, prowadzące do przemian nowotworowych; jest jednym z głównych czynników ryzyka raka żołądka.

Czynniki dietetyczne:

- Dieta bogata w **sól, konserwanty, produkty wędzone**,
- Dieta uboga w **świeże owoce i warzywa**.

Czynniki demograficzne i genetyczne:

- **Płeć** – częściej u mężczyzn,
- **Przynależność etniczna** – częściej chorują Japończycy, Chińczycy, Koreańczycy, mieszkańcy Europy Południowej i Wschodniej, Ameryki Środkowej,
- **Wywiad rodzinny** – rak żołądka u dziadków, rodzeństwa,
- **Zespoły genetyczne** – zespół Lyncha, zespół Gardnera,
- **Choroba Addisona-Biemera** (niedokrwistość złośliwa) – czynnik ryzyka.

Inne czynniki:

- **Palenie papierosów** – dwukrotnie wzrasta ryzyko,
- **Stan po częściowej resekcji żołądka**,
- **Narażenie na czynniki chemiczne** – górnicy, hutnicy, pracownicy przemysłu gumowego,
- **Niski status socjoekonomiczny**.

Objawy kliniczne raka żołądka

Objawy są **bardzo niecharakterystyczne** i mogą być identyczne z objawami zapalenia błony śluzowej żołądka, choroby wrzodowej czy refluksu. Do najczęstszych należą:

Objawy dyspeptyczne:

- Bóle w nadbrzuszu,
- Uczucie pełności,
- Odbijanie,
- Nudności,
- Utrata apetytu,
- Ubytek masy ciała,
- Wymioty,
- Zaburzenia połykania,
- Smoliste stolce (krew w stolcu).

Objawy późne (zaawansowane stadium):

- Wyczuwalny guz w nadbrzuszu,
- Powiększone węzły chłonne nadobojczykowe po lewej stronie – tzw. **węzeł Virchowa** (Virhoffa),

- Wodobrzusze,
- Wyniszczenie,
- Wysiłek w jamie opłucnowej.

Diagnostyka raka żołądka

Gastroskopia – najważniejsze badanie diagnostyczne:

- Umożliwia ocenę wszystkich części żołądka oraz przełyku,
- Pozwala pobrać materiał do badania mikroskopowego,
- Standard: pobieranie **co najmniej 6 wycinków** z różnych miejsc żołądka, niezależnie od tego, czy widoczna jest zmiana,
- Wykonuje się też **test ureazowy** w kierunku *Helicobacter pylori*,
- Stosowana również w badaniach kontrolnych po leczeniu raka żołądka (wykrywanie wznowy).

Badanie radiologiczne górnego odcinka przewodu pokarmowego:

- Wykonywane z kontrastem (pacjent pije kontrast),
- Seria zdjęć rentgenowskich podczas pasażu kontrastu przez przewód pokarmowy,
- Wada: brak możliwości pobrania wycinków i mniejsza czułość w wykrywaniu wczesnych zmian.

USG jamy brzusznej:

- Ocena zaawansowania procesu nowotworowego,
- Wykrycie przerzutów w wątrobie i okolicznych węzłach chłonnych.

EUS (endosonografia):

- Połączenie endoskopii i ultrasonografii,
- Umożliwia precyzyjną ocenę grubości nacieku nowotworowego w ścianie żołądka.

TK, MRI, PET:

- Ocena stopnia zaawansowania nowotworu,
- PET (pozytonowa tomografia emisyjna) – dokładniejsza niż USG ocena zaawansowania.

Markery nowotworowe:

- **CA 19-9** i **CEA** (antygen rakowo-płodowy) – markery stosowane w raku żołądka,
- **Ważna zasada:** żaden marker nowotworowy nie jest w pełni wiarygodny i swoisty. Markery mogą być podwyższone w wielu różnych nowotworach (rak trzustki, jelita grubego, wątroby) oraz w chorobach nienowotworowych (marskość wątroby, choroba wrzodowa dwunastnicy),
- Markery **nie mają zastosowania w badaniach przesiewowych**,
- Mogą być przydatne w **monitorowaniu po leczeniu operacyjnym** – wzrost stężenia może świadczyć o wznowie nowotworu.

9. Genetyczne podstawy nowotworów – proto-onkogeny, geny supresorowe i mutatorowe

Mutacje – definicja i rodzaje

Mutacja jest to nagła, trwała zmiana w materiale genetycznym (DNA), przekazywana z pokolenia na pokolenie komórek. Mutacje mogą być:

Ze względu na typ komórek:

- **Mutacje somatyczne** – dotyczą komórek somatycznych (wszystkich komórek ciała poza komórkami rozrodczymi); większość nie wpływa znacząco na organizm, ale niektóre mogą prowadzić do nowotworów,
- **Mutacje germinalne** – dotyczą komórek linii płciowej (plemniki, komórki jajowe); są dziedziczone przez potomstwo; osoby z mutacjami germinalnymi rodzą się z uszkodzoną jedną kopią genu i w ciągu życia dochodzi do mutacji drugiej kopii, co prowadzi do nowotworu – są to tzw. **nowotwory dziedziczne**.

Ze względu na przyczynę:

- **Spontaniczne** – powstają podczas replikacji DNA jako błędy kopiowania,
- **Indukowane** – wywołane przez czynniki mutagenne: fizyczne (promieniowanie), chemiczne (benzopiren, papierosy, rodniki wolne), biologiczne (HPV, HCV, wirus Epstein-Barr).

Rodzaje mutacji genowych:

- **Tranzycja** – zmiana zasady azotowej na inną w ramach tej samej grupy (puryna na purynę lub pirymidyna na pirymidynę); np. adenina na guaninę lub cytozyna na tyminę; należy do typu substytucji,

- **Transwersja** – mutacja punktowa, w której zasada purynowa ulega zmianie na pirymidynową lub odwrotnie; również należy do substytucji,
- **Delecja** – rodzaj aberracji chromosomowej; ubytek fragmentu chromosomu wraz z zawartymi w nim genami; prowadzi do tzw. **zespołów delecyjnych** (rzadkie wrodzone choroby genetyczne),
- **Insercja** – wstawienie krótkiej sekwencji DNA w obrębie genu lub dłuższego fragmentu chromosomu; wstawienie przynajmniej jednego nukleotydu; np. insercja trójki nukleotydów powoduje powstanie dodatkowego aminokwasu w łańcuchu białkowym.

Podział mutacji ze względu na skutki:

- **Neutralne** – nie wpływają na funkcjonowanie organizmu,
- **Letalne** – powodują wady upośledzające funkcjonowanie organizmu w stopniu znacznym, prowadzące do śmierci we wczesnych stadiach rozwojowych (zarodek, płód, rzadziej po porodzie),
- **Subletalne** – powodują śmierć ponad 50% osobników o zmutowanym genotypie.

Proto-onkogeny i onkogeny

Proto-onkogeny to **prawidłowe geny** obecne w każdej zdrowej komórce. Ich funkcje to:

- Stymulowanie wzrostu komórki,
- Stymulowanie podziałów komórkowych,
- Hamowanie apoptozy (gdy jest niepotrzebna).

W normalnych warunkach działają pod ścisłą kontrolą organizmu. Pełnią rolę **pedału gazu** – są niezbędne do prawidłowego rozwoju i regeneracji tkanek, ale działają w sposób kontrolowany.

Onkogeny – powstają w wyniku mutacji proto-onkogenów. Mutacja powoduje, że gen nabywa funkcję, która sprawia, że komórka staje się nowotworową. Pedał gazu jest „dociśnięty” – komórki zaczynają się namnażać w sposób niekontrolowany.

Cecha	Proto-onkogen	Onkogen
Stan	Prawidłowy	Zmutowany, nadaktywny
Funkcja	Prawidłowy wzrost i rozwój komórki	Niepowstrzymywana proliferacja
Dominacja	Brak	Wystarczy mutacja jednego allelu
Analogia	Pedał gazu w normalnej pozycji	Pedał gazu wciśnięty do dechy

Przykłady proto-onkogenów i ich rola:

- **VEGF** – uczestniczy w powstawaniu naczyń krwionośnych (angiogeneza); jego aktywacja sprzyja tworzeniu naczyń odżywiających nowotwór,
- **HER2** – receptor czynnika wzrostu; nadekspresja w raku piersi,
- **KRAS** – receptor uczestniczący w procesie wzrostu; mutacje w raku płuc, jelita grubego,
- **CDK4** – uczestniczy w regulacji cyklu komórkowego; mutacje w glejaku, mięsakiach,
- **Onkogeny wirusowe** – wbudowują się do genomu człowieka i wywołują transformację nowotworową (rak szyjki macicy, chłoniaki, rak wątroby).

Mechanizmy aktywacji proto-onkogenów:

- **Mutacje punktowe** – najczęstszy mechanizm,
- **Translokacje chromosomalne** – przeniesienie fragmentu chromosomu w inne miejsce,
- **Amplifikacja** – zwielokrotnienie liczby kopii genu.

Proto-onkogeny są **genami dominującymi** – wystarczy mutacja jednego allelu, aby doszło do transformacji nowotworowej.

Geny supresorowe nowotworów

Geny supresorowe działają jak **hamulce** – ich zadaniem jest zatrzymanie podziałów komórkowych, gdy coś idzie nie tak. Gdy organizm „wykryje”, że komórka dzieli się nieprawidłowo, gen supresorowy wysyła sygnał „stop” dla podziałów komórkowych.

Kluczowa różnica od proto-onkogenów: geny supresorowe są **recesywne** – do utraty ich funkcji konieczna jest mutacja **obu alleli** (od ojca i od matki). Obecność jednego prawidłowego allelu wystarcza do hamowania podziałów. Dopiero utrata lub inaktywacja obu alleli prowadzi do utraty kontroli nad podziałami komórkowymi.

Stan, w którym jeden allel jest prawidłowy, a drugi nieprawidłowy, nazywamy **heterozygotycznością alleli** – jest to stan zwiększonego ryzyka, ale jeszcze nie nowotworu.

Przykłady genów supresorowych:

Gen	Funkcja prawidłowa	Skutek mutacji
RB1	Hamuje podział komórkowy (faza G1/S)	Siatkówczak (retinoblastoma), rak pęcherza, rak płuc
BRCA1/2	Naprawa DNA	Rak piersi i jajnika
TP53	Naprawa DNA, inicjacja apoptozy	Wiele nowotworów (gen najczęściej mutowany w nowotworach)
APC	Hamuje wzrost komórek	Rak jelita grubego, rak żołądka

Gen TP53 – strażnik genomu

Gen TP53 (kodujący białko p53) jest nazywany **strażnikiem genomu** – jest to najważniejszy gen supresorowy, najczęściej mutowany we wszystkich nowotworach złośliwych.

Mechanizm działania białka p53:

W warunkach prawidłowych poziom białka p53 w komórce jest **bardzo niski**, pomimo że jest stale syntezowane. Wynika to z jego ciągłej degradacji w proteosomach – białko p53 łączy się z białkiem **MDM2**, co hamuje jego aktywność transkrypcyjną i prowadzi do eksportu kompleksu MDM2-p53 z jądra komórkowego, gdzie ulega degradacji (poliubikwitynacja).

Co się dzieje przy uszkodzeniu DNA?

1. Aktywacja kinazy ATM w odpowiedzi na uszkodzenie DNA,
2. Fosforylacja białek MDM2 i p53,
3. Dysocjacja kompleksu MDM2-p53,
4. Gwałtowny wzrost stężenia i aktywacji p53 w jądrze komórkowym,
5. Zatrzymanie cyklu komórkowego – komórka zyskuje czas na naprawę DNA,
6. Aktywacja transkrypcji genów kodujących enzymy naprawcze.

Dwie drogi po zatrzymaniu cyklu:

- **Niski poziom uszkodzeń** → naprawa DNA → p53 mówi „naprawione, start” → komórka wraca do normalnego cyklu,
- **Zbyt duże uszkodzenia** → p53 inicjuje **apoptozę** – komórka jest „zsyłana na śmierć”, bo jest zbyt uszkodzona, żeby ją naprawiać.

Analogia samochodowa: jeśli uszkodzimy reflektor w samochodzie, można go wymienić (naprawa). Jeśli samochód jest totalnie rozbity, idzie na złom (apoptoza).

Skutki mutacji TP53:

- Białko p53 nie pełni swoich funkcji,
- Nie ma zatrzymania cyklu komórkowego,
- Nie ma naprawy DNA,
- Nie ma apoptozy uszkodzonych komórek,
- Uszkodzone komórki nadal się dzielą → **nowotwór**.

Gen RB1 – retinoblastoma

Gen RB1 (retinoblastoma) kontroluje i zatrzymuje komórki na granicy fazy **G1/S** cyklu komórkowego.

Mechanizm działania:

- Białko RB tworzy kompleks z czynnikami transkrypcyjnymi z rodziny **E2F**,
- Kompleks RB-E2F hamuje proliferację komórki,
- Mutacja genu RB lub jego brak → brak wiązania z E2F → brak hamowania → nasilenie transkrypcji i proliferacji → nowotwór.

Choroby związane z mutacją RB1:

- **Siatkówczak (retinoblastoma)** – nowotwór oka u dzieci; objawia się **leukokoria** (biały odbłask w oku) lub zezem,
- Rak pęcherza moczowego,
- Rak drobnokomórkowy płuc,
- Rak przełyku,
- Mięśniaki kości i tkanek miękkich,
- Czerniaki.

Geny mutatorowe

Geny mutatorowe (zwane też **genami opiekunami**) są trzecią grupą genów związanych z powstawaniem nowotworów. Ich rola jest odmienna od proto-onkogenów i genów supresorowych:

- Nie kontrolują bezpośrednio cyklu komórkowego,
- Są odpowiedzialne za **naprawę DNA** i **pilnowanie prawidłowości zapisu genetycznego**,
- Wykrywają błędy podczas replikacji, wycinają je i utrzymują stabilność genomu.

Analogia: jeśli proto-onkogen to pedał gazu, a gen supresorowy to hamulec, to gen mutatorowy to **mechanik** – dba o to, żeby cały mechanizm działał prawidłowo.

Skutki uszkodzenia genów mutatorowych:

- Brak naprawy błędów replikacji,
- Nagromadzenie mutacji w komórkach,
- Niestabilność genomu,
- Zwiększone ryzyko nowotworów.

Predyspozycje genetyczne do nowotworów

Szacuje się, że nawet **30% wszystkich nowotworów złośliwych** ma związek z genetycznie uwarunkowaną dyspozycją. Podatność na wystąpienie raka zależy od ilości mutacji w genach o wysokiej penetracji (np. BRCA1, BRCA2).

Ważna zasada: ekspresja genów predysponujących do chorób nowotworowych **rośnie wraz ze stopniem narażenia na czynniki rakotwórcze**. Oznacza to, że osoba z genetyczną predyspozycją, która dodatkowo pali papierosy, pije alkohol i jest narażona na kancerogeny, ma dramatycznie wyższe ryzyko zachorowania.

Nowotwory dziedziczne – wynikają z mutacji germinalnych (w linii płciowej):

- Osoba rodzi się z uszkodzoną jedną kopią genu,
- W ciągu życia dochodzi do mutacji drugiej kopii,
- Nowotwór się rozwija.

Czynniki modyfikujące ryzyko nowotworów:

- **Wiek** – częstość nowotworów rośnie z wiekiem ze względu na postępującą niesprawność mechanizmów immunologicznych i kumulację mutacji; wyjątek stanowią nowotwory dziecięce (np. nerwiak zarodkowy, guz Wilmsa),
- **Płeć** – różnice w hormonach płciowych wpływają na ryzyko niektórych nowotworów (rak piersi częściej u kobiet),
- **Dieta** – dieta bogata w błonnik skraca czas pasażu jelitowego, zmniejszając ekspozycję błony śluzowej na kancerogeny; dieta wysokotłuszczowa sprzyja rakowi jelita grubego i sutka,
- **Rasa** – np. rak jamy ustnej częściej w Azji Południowo-Wschodniej i Indiach, co związane jest z żuciem betelu i paleniem papierosów zapalonym końcem do wnętrza jamy ustnej.

10. Mechanizmy przeciwnowotworowe i immunologia nowotworów

Nadzór immunologiczny

Pomimo że jesteśmy stale narażeni na czynniki kancerogenne, nowotwory – w skali populacji – występują stosunkowo rzadko. Świadczy to o istnieniu **efektywnych mechanizmów przeciwnowotworowych**, które:

- Zabezpieczają nas przed transformacją komórek nowotworowych,
- Niszczą komórki nowotworowe, zanim zdążą się namnożyć.

Mechanizmy te określamy mianem **nadzoru immunologicznego**.

Antygeny związane z nowotworami

Pewne cechy powierzchni komórek nowotworowych różnią się od komórek prawidłowych na tyle, że mogą wywołać **odповідź immunologiczną** – zarówno komórkową, jak i humoralną.

Wyróżniamy dwa typy antygenów:

1. **Antygeny swoiste nowotworowe** – występują **wyłącznie** na komórkach nowotworowych, nie ma ich na komórkach prawidłowych,
2. **Antygeny towarzyszące nowotworom** – spotykane na komórkach nowotworowych, ale w małych ilościach obecne też na komórkach prawidłowych.

Odpowiedź immunologiczna przeciwnowotworowa

Odpowiedź komórkowa – odgrywa **największą rolę** w zwalczaniu nowotworów:

- Polega na bezpośrednim cytotoksycznym działaniu aktywnych immunologicznie komórek na komórki nowotworowe,
- Kluczowe komórki efektorowe:
 - **Komórki NK** (natural killer) – duże, ziarniste limfocyty CD56+/CD16+; posiadają **spontanyczną zdolność zabijania** komórek nowotworowych przez lizę (bez konieczności wcześniejszego rozpoznania przez limfocyty T); aktywowane przez interleukiny; charakteryzują się bardzo wysoką agresywnością,
 - **Limfocyty T cytotoksyczne (TC)** – rozpoznają antygeny połączone z cząsteczkami MHC klasy I; zabijają komórki nowotworowe,
 - **Limfocyty TIL** (tumor-infiltrating lymphocytes) – limfocyty naciekające nowotwór; są niekiedy **100 razy skuteczniejsze** od limfocytów LAK skierowanych na komórki nowotworowe,
 - **Makrofagi** – aktywowane przez interferon wydzielany przez komórki NK i limfocyty T; uzyskują zdolność zabijania komórek nowotworowych na drodze apoptozy, przez reaktywne utleniacze lub za pomocą czynnika **TNF** (tumor necrosis factor), który doprowadza do krwotocznej martwicy nowotworu.

Odpowiedź humoralna – ma **mniej znaczenie**:

- Przeciwciała opłaszczają komórki nowotworowe,
- Komórki efektorowe (makrofagi, NK, limfocyty T) poprzez wiązanie fragmentów Fc przeciwciał uzyskują zdolność cytotoksyczną (**ADCC** – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał).

Mechanizmy ucieczki nowotworu spod nadzoru immunologicznego

Paradoksalnie, mechanizmy immunologiczne mogą ulec nowotworowi. Istnieje kilka mechanizmów, które umożliwiają komórkom nowotworowym „ucieczkę” spod nadzoru immunologicznego:

- **Wolne antygeny nowotworowe** – uwolnione do krwi antygeny nowotworowe mogą **blokować** swoiste cytotoksyczne limfocyty T, uniemożliwiając im rozpoznanie komórek nowotworowych,
- **Fragmenty błon zmienionych komórek** – mogą blokować receptory limfocytów,
- **Zahamowanie kontaktowe** – pod wpływem hormonów,
- **Niesprawność układu immunologicznego** – gdy układ odpornościowy jest osłabiony, komórki nowotworowe mogą się namnażać szybciej niż układ jest w stanie je niszczyć.

Związek między odpornością a nowotworami

Dowód na istnienie nadzoru immunologicznego:

- Zwiększona częstość nowotworów złośliwych u osób z **wrodzonymi niedoborami immunologicznymi**,
- U pacjentów z **AIDS** bardzo często rozwijają się nowotwory (np. mięsak Kaposiego, chłoniaki).

Ważna uwaga kliniczna: u większości chorych na nowotwory złośliwe **nie stwierdza się niedoboru odporności**. Oznacza to, że nowotwory mogą rozwijać się nawet przy sprawnie działającym układzie immunologicznym. Jest to jeden z powodów, dla których leczenie nowotworów jest tak trudne.

Istnieją zatem dwie grupy pacjentów z nowotworami:

1. Osoby z **upośledzonym nadzorem immunologicznym** – nowotwór rozwija się z powodu niedoboru odporności,
2. Osoby ze **sprawnie działającym układem immunologicznym** – nowotwór „ucieka” spod nadzoru mimo prawidłowej odporności.

Zakażenia wirusowe jako czynnik ryzyka nowotworów

Wiele wirusów może prowadzić do transformacji nowotworowej poprzez wbudowanie się do genomu człowieka lub inne mechanizmy:

Wirus	Nowotwór
HPV (serotypy 16, 18, 33, 34)	Rak szyjki macicy, rak prącia, rak gardła
HBV (wirus zapalenia wątroby B)	Rak wątroby (HCC)
HCV (wirus zapalenia wątroby C)	Rak wątroby (HCC)
Wirus Epstein-Barr (EBV)	Chłoniak Burkitta, ziarnica złośliwa
HTLV-1 (ludzki wirus białaczki z komórek T)	Ostra białaczka szpikowa
HHV-8 (herpeswiurs 8)	Mięsak Kaposiego

Zmiany genetyczne podczas kancerogenezy – podsumowanie

Podczas rozwoju procesu nowotworowego dochodzi do zmian w czterech grupach genów:

1. **Proto-onkogeny** → mutacja → **onkogeny** → kodują białka stymulujące proliferację,
2. **Geny supresorowe** → inaktywacja obu alleli → brak hamowania proliferacji,
3. **Geny regulujące apoptozę** → zaburzenie → komórki nie umierają programowo,
4. **Geny mutatorowe** → uszkodzenie → niestabilność genomu → kumulacja mutacji.

Kluczowa zasada: nowotwór wywodzi się z **pojedynczej zmutowanej komórki**, która w wyniku kolejnych mutacji nabywa coraz więcej cech złośliwości. Jest to proces wieloetapowy, wymagający czasu i kumulacji wielu uszkodzeń genetycznych.

Przykłady mutacji genu RAS i związane z nimi nowotwory:

- **HRAS** – rak jelita grubego, płuc, trzustki,
- **KRAS** – ostra białaczka, rak tarczycy, rak płuc,
- **NRAS** – rak układu moczowo-płciowego,
- **RAF** – czerniak, rak tarczycy.

Schemat działania uszkodzonego DNA:

- Uszkodzenie DNA → czynnik uszkadzający,
- **Droga 1 (prawidłowa):** prawidłowe białka naprawiają DNA → tkanka trwa, jest zdrowa,
- **Droga 2 (patologiczna):** zmutowane białko nie naprawia DNA → **nowotwór**.

— KONIEC —