



WSPÓŁCZESNE WYZWANIA MEDYCYNY

Redakcja naukowa:

Justyna Natora

Ryszard Tomasiuk



WSPÓŁCZESNE WYZWANIA MEDYCYNY

Redakcja naukowa:

Justyna Natora

Ryszard Tomasiuk

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Edyta Krzych-Fałta, MBA

Prof. dr hab. Łukasz Czyżewski

Opracowanie wydawnicze

Monika Fetráš

Redakcja

Karolina Derleta

Projekt okładki

Mariusz Dański

Copyright © by Klaudia Arciszewska, Natalia Blat, Anna Czerwonka, Błażej Czogała, Ahmed El-Mallul, Julia Głowacka, Kinga Grajcar, Bartosz Hawro, Margreth Ilgmann, Mikołaj Kasprzycki, Magdalena Kocot, Aleksandra Kondrat, Magdalena Konieczna, Natalia Koza, Krzysztof Krzemiński, Marek Kwaczyński, Julia Lubińska, Jakub Łukasik, Gustaw Maj, Wojciech Michałek, Klaudia Nowak, Martyna Olczak, Antonina Oldak, Wiktoria Pastuszka, Tadeusz Pieńkowski, Justyna Pietrzyk, Mateusz Pul, Lidia Radomyska, Aleksandra Rak, Gabriela Rogalska, Paweł Ruciński, Adam Rusek, Adam Rzepka, Karolina Sawicka, Ryszard Tomasiuk, Antonina Wędrychowska, Magdalena Wiącek, Klaudyna Zajęc, Stella Zajęc, Igor Zubrzycki

Copyright © by Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego

(Wydawnictwo 2026)

26-600 Radom, ul. J. Malczewskiego 29

www.uniwersytetradom.pl

e-mail: wydawnictwo@urad.edu.pl

ISSN 1642-5278

ISBN 978-83-68172-46-1

Wszelkie prawa zastrzeżone. Nieautoryzowane rozpowszechnianie całości bądź fragmentów niniejszej publikacji w jakiegokolwiek postaci jest zabronione. Wykonywanie kopii metodami: kserograficzną, fotograficzną, a także kopiowanie na nośnikach: filmowym, magnetycznym lub innym powoduje naruszenie praw autorskich do niniejszej publikacji.

Autorzy dołożyli wszelkich starań, by zawarte w tej książce informacje były kompletne i rzetelne. Nie biorą jednak żadnej odpowiedzialności za ich wykorzystanie ani za związane z tym ewentualne naruszenie praw autorskich lub patentowych. Autorzy nie ponoszą również żadnej odpowiedzialności za ewentualne szkody wynikłe z wykorzystania informacji zawartych w książce.

Wyd. I

Spis treści

Wstęp.....	7
<i>Julia Lubińska, Jakub Łukasik, Krzysztof Krzemiński</i>	
Statyny a demencja	8
<i>Jakub Łukasik, Gustaw Maj, Krzysztof Krzemiński</i>	
Witamina D – bezpieczne remedium na wszystko?	21
<i>Klaudia Nowak, Lidia Radomyska, Julia Głowacka, Magdalena Kocot, dr. n. med. Ahmed El-Mallul</i>	
Nowoczesne metody diagnostyki i leczenia raka sutka – przegląd aktualnych możliwości terapeutycznych.....	36
<i>Adam Rusek, Bartosz Hawro, Martyna Olczak, Wiktoria Pastuszka, dr. n. med. Ahmed El-Mallul</i>	
Kancerogeny w żywności. Poznaj najbardziej rakotwórcze produkty spożywcze.....	61
<i>Adam Rzepka, Margreth Ilgmann, Gabriela Rogalska, Natalia Koza, dr n. med. Ahmed El-Mallul</i>	
Wpływ heparyn drobnocząsteczkowych w leczeniu przeciwnowotworowym	81
<i>Magdalena Konieczna, Justyna Pietrzyk, Margreth Ilgmann, Mikołaj Kasprzycki, Mateusz Pul, Tadeusz Pieńkowski</i>	
Występowanie Depresji Wśród Polskich Kobiąt z Diagnozą Raka Piersi: Przegląd Literatury.....	92
<i>Anna Czerwonka, Stella Zając, Justyna Pietrzyk, Antonina Wędrychowska, Klaudyna Zając, dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski, prof. CMKP</i>	
Hormonalne uwarunkowania różnic płciowych w regulacji odpowiedzi immunologicznej	103
<i>Wojciech Michałek, Klaudyna Zając, Antonina Ołdak, Tadeusz Pieńkowski</i>	
Zastosowanie peptydu natriuretycznego typu C w terapii onkologicznej.....	115

<i>Justyna Pietrzyk, Antonina Oldak, Kinga Grajcar, Aleksandra Kondrat, Magdalena Konieczna, Klaudyna Zając, Tadeusz Pieńkowski</i> Zmęczenie nowotworowe u pacjentek po leczeniu raka piersi oraz jego wpływ na jakość życia – przegląd literatury	125
<i>Karolina Sawicka, Klaudia Arciszewska, Ryszard Tomasiuk</i> Środowiskowa ekspozycja na metale ciężkie a proces nowotworzenia	138
<i>Natalia Błat, Błażej Czogała, Aleksandra Rak, Magdalena Wiącek, Igor Zubrzycki</i> Lipodystrofia poinsulinowa jako powikłanie terapii insuliną: czynniki ryzyka związane z techniką iniekcji i możliwości profilaktyki.....	150
<i>Paweł Ruciński, Mikołaj Kasprzycki, Marek Kwaczyński</i> Zastosowanie mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) i osocza bogatopłytkowego (PRP) w nowoczesnej ortopedii	164

Table of Contents

Introduction.....	7
 <i>Julia Lubińska, Jakub Łukasik, Krzysztof Krzemiński</i>	
Statins vs dementia	8
 <i>Jakub Łukasik, Gustaw Maj, Krzysztof Krzemiński</i>	
Vitamin D – a safe remedy for everything?	21
 <i>Klaudia Nowak, Lidia Radomska, Julia Głowacka, Magdalena Kocot, dr. n. med. Ahmed El-Mallul</i>	
Modern methods of diagnosis and treatment of breast cancer – an overview of current therapeutic options.....	36
 <i>Adam Rusek, Bartosz Hawro, Martyna Olczak, Wiktoria Pastuszka, dr. n. med. Ahmed El-Mallul</i>	
Carcinogens in food. Learn about the most carcinogenic food products.....	61
 <i>Adam Rzepka, Margreth Ilgmann, Gabriela Rogalska, Natalia Koza, dr n. med. Ahmed El-Mallul</i>	
The impact of low-molecular-weight heparins in anticancer treatment.....	81
 <i>Magdalena Konieczna, Justyna Pietrzyk, Margreth Ilgmann, Mikołaj Kasprzycki, Mateusz Pul, Tadeusz Pieńkowski</i>	
Prevalence of Depression Among Polish Women Diagnosed with Breast Cancer: A Literature Review	92
 <i>Anna Czerwonka, Stella Zajac, Justyna Pietrzyk, Antonina Wędrychowska, Klaudyna Zajac, dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski</i>	
“Hormonal determinants of sex differences”	103
 <i>Wojciech Michalek, Klaudyna Zajac, Antonina Oldak, Tadeusz Pieńkowski</i>	
The Application of C-Type Natriuretic Peptide in Cancer Therapy.....	115

<i>Justyna Pietrzyk, Antonina Ołdak, Kinga Grajcar, Aleksandra Kondrat, Magdalena Konieczna, Klaudyna Zając, Tadeusz Pieńkowski</i> Cancer-related fatigue in post-treatment breast cancer patients and its impact on quality of life: A literature review	125
<i>Karolina Sawicka, Klaudia Arciszewska, Ryszard Tomasiuk</i> Environmental exposure to heavy metals and the process of carcinogenesis	138
<i>Natalia Blat, Błażej Czogała, Aleksandra Rak, Magdalena Wiącek, Igor Zubrzycki</i> Insulin-induced lipodystrophy as a complication of insulin therapy: injection technique-related risk factors and prevention strategies.....	150
<i>Paweł Ruciński, Mikołaj Kasprzycki, Marek Kwaczyński</i> The use of mesenchymal stem cells (MSC) and platelet-rich plasma (PRP) in modern orthopedics	164

Wstęp

Niniejsza monografia, powstała w wyniku V edycji Studenckiej Konferencji Naukowej pt. *Pierwsze kroki w nauce*, której celem było stworzenie przestrzeni do wymiany doświadczeń studentów Wydziału Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu.

Publikacja jest efektem zaangażowania studentów kierunku lekarskiego, którzy podjęli próbę pogłębienia swojej wiedzy i zaprezentowania własnych wyników badań. Zostały w niej poruszone aktualne i najbardziej interesujące zagadnienia z obszaru nauk medycznych. Zaprezentowane w monografii artykuły powstały pod merytorycznym nadzorem opiekunów studenckich kół naukowych działających na Wydziale Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Radomskiego im. Kazimierza Pułaskiego. Ich doświadczenie i wsparcie stanowiły niezwykle ważny element procesu badawczego, umożliwiając młodym badaczom rozwój naukowy.

Tematyka monografii obejmuje zagadnienia związane z poważnym i narastającym problemem zdrowotnym, jakim jest zespół otępienny, którego częstość występowania gwałtownie rośnie i związany jest z procesem starzenia się społeczeństwa. Czytelnik może zapoznać się z zasadami suplementacji witaminy D oraz zagrożeń w jej dawkowaniu. Jest to istotny problem naszego społeczeństwa ponieważ niedobór tej witaminy dotyka ponad 90% polskiej populacji. Dokonano również analizy jednej z głównych chorób cywilizacyjnych, jaką jest cukrzyca typu I i związanych z nią powikłań w wyniku insulinoterapii. Poruszone zostały również aspekty wykorzystania mezenchymalnych komórek macierzystych i osocza bogatopłytkowego w ortopedii. Przedstawiono analizę wpływu karcynogennego produktów spożywczych oraz wpływ środowiskowej ekspozycji na metale ciężkie w procesie hiperkoagulacji i nowotworzenia. Omówiony został wpływ heparyn drobnocząsteczkowych i peptydu natriuretycznego typu C w terapii onkologicznej.

Mamy nadzieję, że niniejsza monografia przyczyni się do promowania i wspierania badań naukowych, zachęcając młodych adeptów nauki do podejmowania nowych inicjatyw badawczych i rozwijania zainteresowań naukowych. Monografia adresowana jest do studentów, pracowników ochrony zdrowia oraz wszystkich osób, dla których nauka i współpraca są źródłem inspiracji, motywacji i zawodowego spełnienia w obszarze nauk medycznych.

Ryszard Tomasiuk
Justyna Natora

Statyny a demencja

Julia Lubińska¹, Jakub Łukasik², Krzysztof Krzemiński³

Streszczenie

Demencja (zespół otępienny) stanowi poważny i narastający problem zdrowia publicznego, którego globalna częstość występowania gwałtownie rośnie. Wzrost częstości jej występowania jest ściśle związany z globalnym procesem starzenia się społeczeństw i wydłużaniem się średniej długości życia. Według Światowej Organizacji Zdrowia, demencja jest chorobą dotykającą obecnie około 55 milionów ludzi na całym świecie. Dane epidemiologiczne pokazują, że schorzenie to koreluje z wiekiem, dotykając 1,83% osób w wieku 60-69 lat i gwałtownie wzrastając do 35,72% w wieku 90-99 lat. Demencja jest uznawana za jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności i niesamodzielności u osób starszych na całym świecie. Hipercholesterolemia, definiowana jako podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, jest uznawana za istotny, modyfikowalny czynnik ryzyka chorób otępiennych, w tym choroby Alzheimera i demencji naczyniopochodnej. Nadmiar cholesterolu przyczynia się do miażdżycy naczyń krwionośnych w mózgu, stymuluje produkcję i odkładanie się beta-amyloidu, co prowadzi do tworzenia toksycznych blaszek amyloidowych w mózgu, oraz wywołuje przewlekły stan zapalny w mózgu (neurozapalenie), aktywując komórki glejowe (mikroglej i astrocyty), co nasila uszkodzenia neuronów. Najnowsze badania i metaanalizy wskazują, że stosowanie statyn obniżających poziom cholesterolu LDL wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju demencji, choroby Alzheimera i otępienia naczyniowego. Redukcja ryzyka jest często szacowana na około 20% w porównaniu z osobami nieużywającymi tych leków. Chociaż wyniki randomizowanych badań kontrolowanych są niespójne, obszerne badania w warunkach rzeczywistych pokazują, że długotrwała terapia statynami (powyżej 3 lat) może zmniejszyć ryzyko demencji nawet o 63%. Neuroprotektoryjny potencjał statyn wydaje się być wyraźniejszy w przypadku choroby Alzheimera niż otępienia naczyniopochodnego, chociaż niektóre badania wykazują korzystny wpływ na obie te choroby. Aktualne dowody dotyczące roli statyn w otępieniu naczyniowym wskazują, że chociaż są one generalnie bezpieczne dla funkcji

¹ Uniwersytet Radomski, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Studenckie Koło Naukowe Chorób Wewnętrznych Ars Medicinae Internae.

² Uniwersytet Radomski, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Studenckie Koło Naukowe Chorób Wewnętrznych Ars Medicinae Internae.

³ Uniwersytet Radomski, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Opiekun Studenckiego Koła Naukowego Chorób Wewnętrznych Ars Medicinae Internae.

poznawczych, ich dokładna rola zapobiegawcza pozostaje przedmiotem badań. Niektóre badania wskazują na zmniejszoną częstość występowania otępienia po udarze u osób stosujących statyny, szczególnie przy dłuższym czasie trwania terapii i większej sile działania. Rozpoczęcie terapii statynami we wczesnych stadiach dysfunkcji naczyniowej, zwłaszcza u osób w średnim wieku z hiperlipidemią, jest uważane za kluczowy czynnik potencjalnej ochrony funkcji poznawczych.

Cel pracy: Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego wpływu stosowania statyn na ryzyko rozwoju demencji, przede wszystkim w chorobie Alzheimera i otępieniu naczyniopochodnym.

Słowa kluczowe: statyny, demencja, hipercholesterolemia, choroba Alzheimera, otępienie naczyniopochodne.

Wstęp

Demencja (otępienie) jest chorobą neurodegeneracyjną, która prowadzi do stopniowej utraty pamięci, funkcji poznawczych oraz zdolności do wykonywania codziennych czynności życiowych i utraty samodzielności. W Polsce szacuje się, że obecnie choruje około pół miliona osób, a do 2050 roku liczba ta przekroczy jeden milion. Liczba chorych z otępieniem na świecie do 2050 roku może wzrosnąć do ponad 150 milionów. Dlatego niezwykle ważne jest poszukiwanie sposobów na zapobieganie rozwojowi demencji [1, 2].

Hipercholesterolemia jest uznawana za istotny, modyfikowalny czynnik ryzyka chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera i demencji naczyniowej. Wykazano, że obniżenie poziomu frakcji LDL cholesterolu poniżej 70 mg/dl może zmniejszyć ryzyko demencji o 26%, a ryzyko choroby Alzheimera o 28%. Podstawowymi lekami w leczeniu hipercholesterolemii są statyny, które oprócz głównego działania obniżającego poziom frakcji LDL cholesterolu, wykazują szereg działań plejotropowych, w tym ochronny wpływ na układ nerwowy [3]. Dowody z randomizowanych badań klinicznych dotyczące wpływu statyn na zapobieganie demencji i chorobie Alzheimera u pacjentów w starszym wieku są niejednoznaczne, a wiele dużych badań nie potwierdziło ich skuteczności w tym zakresie. Większość analiz danych z przeglądów systematycznych i randomizowanych badań klinicznych wskazuje jednak, że długoterminowe stosowanie statyn wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju demencji o ok. 20% oraz choroby Alzheimera o ok. 30%, w porównaniu do osób ich nie stosujących. W przypadku pacjentów w średnim wieku zaobserwowano poprawę funkcji poznawczych i pamięci. Zróżnicowane wyniki badań klinicznych i metaanaliz sprawiają, że wpływ statyn na funkcje poznawcze i ich zastosowanie w profilaktyce demencji wciąż pozostają kwestią dyskusyjną [3, 4]. Obecnie nie ma jednoznacznych wytycznych zalecających stosowanie statyn wyłącznie w celu profilaktyki demencji.

1. Demencja

Według klasyfikacji ICD-10, demencja to zespół objawów wynikających z przewlekłej lub postępującej choroby mózgu [5]. Dochodzi do znacznego spadku sprawności intelektualnej spowodowanego zmianami osobowości, ubytkami pamięci, agnozą i dysfazią [6]. Zgodnie z DSM-IV i DSM-IV-TR, aby zdiagnozować demencję wymagane są deficyty w minimum dwóch domenach poznawczych, z których jedną musi być pamięć. Deficyty te muszą być na tyle silne, aby powodować znaczne upośledzenie funkcjonowania społecznego lub zawodowego [7]. Z otępieniem zmagają się ok. 5-7% światowej populacji po 60. roku życia, czyli 35,6 mln osób. Raporty wskazują, że liczba ta podwoi się w ciągu 20 lat. Według prognoz do 2040 roku liczba chorych osiągnie 81,1 mln. Ponad 60% osób z demencją żyje w krajach rozwijających się, o niskich i średnich dochodach [8]. Demencja dzieli się głównie ze względu na przyczynę powstawania oraz stopień zaawansowania. Najpowszechniejszy podział obejmuje otępienie pierwotne (neurodegeneracyjne) oraz otępienie wtórne, wynikające z innych przyczyn. Do pierwotnego, postępującego obumierania neuronów dochodzi w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych, takich jak: choroba Alzheimera (najczęstsza przyczyna otępienia), choroba Parkinsona, choroba Huntingtona oraz otępienie z ciałami Lewy'ego i otępienie czołowo-skroniowe. Wśród wtórnych przyczyn otępienia wymienia się: choroby małych naczyń krwionośnych (otępienie naczyniopochodne), udary mózgu, choroby metaboliczne i endokrynologiczne, urazy i zmiany strukturalne mózgu, infekcje ośrodkowego układu nerwowego, czynniki toksyczne (m.in. alkohol) oraz choroby psychiczne [5]. Inny podział uwzględnia lokalizację zmian w mózgu (demencja korowa, podkorowa i osiowa) oraz odwracalność objawów (otępienie potencjalnie odwracalne i nieodwracalne) [9]. Zarówno choroba Alzheimera, jak i demencja naczyniopochodna są warunkowane przez złożone czynniki, w tym styl życia i czynniki genetyczne. W rozwoju demencji naczyniopochodnej istotną rolę odgrywa dieta bogatotałuszczowa, brak aktywności fizycznej (otyłość, cukrzyca), palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, narkotyki oraz niektóre leki [10]. W rozwoju choroby Alzheimera istotną rolę odgrywają mutacje w genach APP (białko prekursora β -amyloidu, ang. amyloid precursor protein), PSEN1, PSEN2 (białka preseniliny, ang. Presenilin 1 i 2), oraz polimorfizm genu APOE-e4 (apolipoproteina E) [11]. W rozwoju procesów neurodegeneracyjnych ważną rolę odgrywają także zaburzenia metabolizmu glukozy i insuliny [12].

Choroba Alzheimera odpowiada za 60-65% przypadków demencji. W patogenezie tej choroby istotną rolę odgrywają złogi β -amyloidu, białko tau (splątki neurofibrylarne) oraz nadaktywność mikrogleju. Złogi β -amyloidu blokują komunikację między neuronami i stymulują mikroglej do wydzielania czynników zapalnych, natomiast hiperfosforylacja białka tau prowadzi do jego agregacji wewnątrz neuronów, co niszczy mikrotubule i powoduje śmierć neuronu. W otępieniu naczyniopochodnym objawy otępienia zależą od tego, który obszar mózgu został objęty niedokrwieniem. Uszkodzenie strategicznych okolic kory mózgowej lub połączeń nerwowych prowadzi do upośledzenia funkcji poznawczych. W otępieniu z ciałami

Lewy'ego dochodzi do odkładania się białka alfa-synukleiny i ubikwityny w korze mózgowej, co prowadzi do obumierania neuronów. Z kolei w otępieniu czołowo-skroniowym dochodzi do wytrącania się, nieprawidłowego fałdowania i gromadzenia białka tau oraz białka TPD-43 wewnątrz neuronów. Białka te tworzą zlepki (splątki neurofibrylarne), które są toksyczne dla komórek nerwowych, prowadząc do ich obumierania [10, 13].

2. Statyny

2.1. Czym są statyny?

Statyny to grupa leków będących inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA) pełniącej kluczową rolę w szlaku syntezy cholesterolu. Głównym efektem zahamowania reduktazy HMG-CoA jest zmniejszenie syntezy wewnątrzkomórkowej cholesterolu, co na drodze sprzężenia zwrotnego prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni hepatocytów. Skutkuje to spadkiem stężenia LDL cholesterolu oraz cholesterolu całkowitego we krwi [14].

Statyny naturalne (lovastatyna, pravastatyna) są produktami fermentacji grzybowej, które w swojej strukturze zawierają pierścień β -laktonowy oraz układ naftalenowy. Natomiast statyny syntetyczne (atorwastatyna, rosuwastatyna) charakteryzują się obecnością grupy 4-fluorofenyłowej w swojej strukturze chemicznej, która wchodzi w silne interakcje hydrofobowe z resztami aminokwasowymi w kieszonce wiążącej HMG-CoA, kluczowego enzymu w szlaku syntezy cholesterolu w wątrobie. Statyny dzielą się także na lipofilne (rozpuszczalne w tłuszczach) oraz hydrofilne (rozpuszczalne w wodzie), co wpływa na ich profil bezpieczeństwa. Statyny hydrofilne (rosuwastatyna, prawastatyna) działają głównie w wątrobie, natomiast lipofilne (symwastatyna, atorwastatyna) łatwiej przenikają przez błony komórkowe, co umożliwia im dyfuzję do tkanek pozawątrobowych [15]. Poszczególne statyny różnią się właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi, takimi jak: wchłanianie i biodostępność, siła działania, lipofilność, metabolizm wątrobowy, interakcje, okres półtrwania, stopień wiązania z białkami osocza [14]. Statyny są obecnie najczęściej stosowaną grupą leków hipolipemizujących na świecie [16].

2.2. Działania dodatkowe (plejotropowe) statyn

Plejotropowe działania statyn, czyli efekty niezależne od głównego mechanizmu obniżania poziomu cholesterolu LDL obejmują szereg korzystnych procesów wpływających na naczynia krwionośne, stan zapalny oraz krzepnięcie krwi. Do działań plejotropowych statyn należą: poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego, stabilizacja blaszki miażdżycowej, działanie przeciwzapalne, ograniczenie stresu oksydacyjnego, czy też hamowanie reakcji zakrzepowych. Statyny zwiększają ekspresję i aktywność syntazy tlenku azotu, co prowadzi do zwiększonej produkcji tlenku azotu rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszają one również produkcję wolnych rodników, ograniczając tym samym powstawanie utlenionych frakcji LDL (oxLDL), które są cytotoksyczne i kluczowe w rozwoju blaszki miażdżycowej [14, 17]. Ponadto statyny hamują działanie prozapalne makrofagów, hamują proliferację

i działanie limfocytów T pomocniczych typu 1 (Th1), które są odpowiedzialne za reakcje prozapalne, promują różnicowanie limfocytów T w kierunku profilu Th2 (wytwarzającego cytokiny przeciwzapalne), indukują odpowiedź immunologiczną typu Th2 oraz obniżają poziom białka C-reaktywnego będącego markerem stanu zapalnego) [18]. Statyny zmniejszają także krzepliwość krwi poprzez obniżenie poziomu czynnika tkankowego, czynników krzepnięcia V, Va, XIII, trombiny, czynnika von Willebranda oraz zwiększenie ekspresji trombomoduliny na komórkach śródbłonna. Dodatkowo ułatwiają one rozpuszczanie powstałych skrzepów poprzez hamowanie ekspresji inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) i nasilenie ekspresji tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), co prowadzi do przekształcenia plazminogenu w plazminę, która rozkłada fibrynę [18, 19]. Statyny, poprzez obniżenie zawartości lipidów w rdzeniu blaszki miażdżycowej, hamowanie oksydacji LDL i powstawania komórek piankowatych tworzących rdzeń blaszki, oraz zmniejszenie produkcji metaloproteinaz przez makrofagi, zmniejszają niestabilność i ryzyko pęknięcia blaszki miażdżycowej [20].

2.3. Działania niepożądane statyn

Wśród działań ubocznych statyn wymienia się, m.in. przemijające i łagodne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej – ALT i asparaginianowej – AST). Przy dawce 10 mg atorwastatyny ryzyko trwałego podwyższenia aktywności tych enzymów wynosi ok. 0,1%, a przy dawce 80 mg ryzyko to wzrasta, ale nadal pozostaje niskie, wynosząc ok. 0,6%. Nie ma przeciwwskazań do stosowania statyn u osób z chorobami wątroby, ale nie należy ich stosować u pacjentów z WZW typu B do czasu normalizacji aktywności ALT, AST, GGTP (gamma-glutamylotranspeptydaza), całkowitej bilirubiny oraz ALP (fosfataza alkaliczna) w surowicy krwi. Statyny wykazują niewielki wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy (9-13%), który jest najbardziej zauważalny u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak: stan przedcukrzycowy, podwyższony poziom trójglicerydów, zespół metaboliczny oraz otyłość [21]. Jednym z najczęściej występujących działań niepożądanych są bóle, osłabienie lub zmęczenie mięśni określane jako miopatia, tzw. SAMS (ang. Statin-Associated Muscle Symptoms), które występują u ok. 25% pacjentów [22, 23]. Najcięższą postacią uszkodzenia mięśni jest rabdomioliza występująca z częstością około 1/100 000 pacjentów na rok [23]. SAMS występuje rzadziej przy stosowaniu statyn hydrofilowych (rosuwastatyna, prawastatyna). Wynika to prawdopodobnie z faktu większej hepatoselektywności statyn hydrofilowych oraz ich mniejszej interakcji z miocytami [24]. W czasie leczenia dużymi dawkami statyn może wystąpić przemijający białkomocz, który nie jest związany z zaburzeniami czynności nerek [14]. Kontrowersyjnym działaniem niepożądanym statyn jest zaćma. Część obserwacji sugeruje niewielki wzrost ryzyka zaćmy, natomiast większość metaanaliz nie potwierdza tego związku [14, 21, 25, 26].

3. Statyny a demencja

3.1. Statyny a ryzyko rozwoju demencji

Decyzja amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) z 2012 roku o aktualizacji etykiet statyn, wprowadzająca ostrzeżenia o rzadkich, przemijających zaburzeniach pamięci i funkcji poznawczych, była oparta na analizie zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu, bazach danych działań niepożądanych, pracach ankietowych oraz opisach przypadków [27, 28, 29, 30]. Wiele późniejszych analiz i przeglądów systematycznych (w tym przegląd 25 badań randomizowanych) wskazywało, że dowody na pogorszenie funkcji poznawczych przez statyny są niskiej jakości a duże randomizowane badania kliniczne nie potwierdzają, aby statyny powodowały trwałe lub klinicznie istotne pogorszenie funkcji poznawczych [31, 32, 33]. W wielu badaniach nie wykazano różnic w wynikach testów pamięci, uwagi czy szybkości przetwarzania między grupą stosującą statyny a grupą otrzymującą placebo. Niektóre badania obserwacyjne sugerują wręcz, że statyny mogą działać ochronnie na mózg i zmniejszać ryzyko choroby Alzheimera, co czyni tezę o ich powszechnym negatywnym wpływie na pamięć jeszcze mniej prawdopodobną [34, 35]. W 2025 roku opublikowano przegląd systematyczny i zaktualizowaną metaanalizę zawierającą łącznie 55 badań obserwacyjnych obejmujących 7,786,651 pacjentów. W pracy tej oceniono ryzyko wystąpienia demencji, choroby Alzheimera i otępienia naczyniowego, analizując podgrupy według płci, rodzaju statyny i cukrzycy. Główne ustalenia z analiz zbiorczych były następujące: 1) stosowanie statyn znacząco zmniejszyło ryzyko wszystkich rodzajów demencji, choroby Alzheimera i otępienia naczyniopochodnego; 2) dłuższy czas ekspozycji wiązał się z większym efektem ochronnym; 3) zróżnicowanie geograficzne wykazało silniejszy efekt w Azji i Ameryce; 4) rosuwastatyna wykazała największą redukcję ryzyka demencji; 5) u pacjentów płci męskiej zaobserwowano nieznacznie większą redukcję ryzyka; 6) wyniki były spójne we wszystkich metaanalizach przy użyciu różnych miar efektu. Analiza podgrup wykazała stopniowy wzrost efektu ochronnego statyn przy dłuższym okresie ekspozycji, co doprowadziło do 63% redukcji ryzyka demencji u pacjentów poddawanych ekspozycji przez ponad 3 lata. Analizy te wykazały także statystycznie istotną redukcję ryzyka otępienia z dowolnej przyczyny wśród statyn lipofilnych, podczas gdy wyniki dla statyn hydrofilnych nie były istotne. Wynika to z faktu, że statyny lipofilne (atorwastatyna, simwastatyna) wykazują większą bierną dyfuzję przez błony komórkowe, ułatwiając znaczną penetrację bariery krew-mózg. Ta właściwość umożliwia im wywieranie bezpośredniego wpływu na metabolizm cholesterolu w mózgu, przetwarzanie beta-amyloidu i neurozapalenie [10, 13]. Jednak ich szeroka dystrybucja tkankowa budzi również obawy dotyczące potencjalnych działań niepożądanych. Z kolei statyny hydrofilne (prawastatyna, rosuwastatyna), wymagają aktywnych mechanizmów transportu do wnikięcia do komórek, co skutkuje bardziej hepatoselektywnym profilem i minimalną ekspozycją na ośrodkowy układ nerwowy. Co istotne, w analizie poszczególnych statyn, rosuwastatyna wykazała największe działanie ochronne, natomiast prawastatyna, i simwastatyna nie wykazały istotnej redukcji ryzyka demencji. Choć statyny lipofilne łatwiej przenikają przez

barierę krew-mózg niż hydrofilne, to badania nad ich skutecznością w schorzeniach neurodegeneracyjnych, np. w chorobie Alzheimera, dają mieszane wyniki. Niektóre badania wskazują, że lipofilność nie musi być kluczowa dla działania ochronnego, a nawet może wiązać się z wyższym ryzykiem działań niepożądanych.

Metaanaliza wskazała Azję jako kontynent o najsilniejszym działaniu ochronnym przeciwko otępieniu z dowolnej przyczyny oraz w chorobie Alzheimera. Wyniki te można częściowo wyjaśnić wysoką częstością występowania modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacjach azjatyckich, w tym nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i dyslipidemii. Dodatkowa analiza, stratyfikowana według konkretnego leku statynowego dla każdej płci, wskazała atorwastatinę jako jedyną statynę o istotności statystycznej wśród mężczyzn. W populacji kobiet stosowanie lowastatyny, prawastatyny i rozuwastatyny wykazało statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka demencji, przy czym największą redukcję zaobserwowano w przypadku rozuwastatyny [35]. Wyniki metaanaliz sugerują, że zarówno statyny lipofilne, jak i hydrofilne mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera i otępienia naczyniopochodnego [4]. Z tego wynika, że efekt ochronny statyn na mózg jest prawdopodobnie wypadkową zarówno bezpośredniego działania na mózg, jak i pośredniego działania polegającego na hamowaniu produkcji metaloproteinaz macierzy (stabilizacja blaszek miażdżycowych) oraz redukcji stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego. Mechanizmy te działają ogólnoustrojowo, poprawiając funkcję śródbłonna naczyniowego, co przekłada się na lepsze ukrwienie mózgu.

3.2. Statyny a choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera jest uznawana za najczęstszą przyczynę demencji, odpowiadającą za 60-80% wszystkich przypadków. Jest to postępująca choroba neurodegeneracyjna, która charakteryzuje się podwyższonym poziomem beta-amyloidu w składzie zewnątrzkomórkowych blaszek starczych oraz hiperfosforylowanego tau wewnątrzkomórkowych splątkach neurofibrylarnych [4, 10, 11, 35, 36]. Liczne metaanalizy oraz analizy podgrup wykazały ok. 63% redukcję ryzyka choroby Alzheimera u osób stosujących statyny przez ponad 3 lata. Dłuższa ekspozycja i wyższe dawki statyn korelowały z silniejszym efektem ochronnym [28, 35]. Analiza podgrup dla choroby Alzheimera wykazała istotnie wyższą redukcję ryzyka rozwoju tej choroby wśród osób zażywających hydrofilne statyny w porównaniu do osób zażywających lipofilne statyny.

Metaanaliza obejmująca 42 badania i 6 325 740 pacjentów, wykazała 29% zmniejszenie ryzyka choroby Alzheimera oraz istotne zmniejszenie ryzyka demencji wśród osób stosujących statyny. W analizach podgrup, w porównaniu z badaniami obejmującymi uczestników ze średnią wieku powyżej 70 lat, osoby młodsze niż 70 lat wykazywały większą skuteczność statyn w zapobieganiu demencji. Większość badań sugerowała, że wyższe dawki i dłuższy czas ekspozycji na statyny dodatkowo zmniejszają ryzyko demencji i choroby Alzheimera [36, 37].

W dużym randomizowanym badaniu kontrolowanym LEADe, oceniającym terapię statynami w leczeniu choroby Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, atorwastatyna (80 mg/dobę) nie wiązała się ze znaczącymi korzyściami klinicznymi w okresie 72 tygodni. Leczenie to było generalnie dobrze tolerowane i nie wiązało się z nieoczekiwanymi działaniami niepożądanymi. Badanie to nie wykazało różnic w wynikach skal ADAS-cog (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) oraz ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change) [38]. Z kolei badanie opublikowane przez Murphy'ego i wsp. w PLOS One w maju 2023 roku, wykorzystujące dane z badania NILVAD, wykazało, że ciągłe stosowanie statyn nie wpływa na tempo pogorszenia funkcji poznawczych ani progresję otępienia u osób starszych z łagodną do umiarkowanej chorobą Alzheimera. Statyny uznano za bezpieczne, ale nie wykazano korzyści terapeutycznych w spowalnianiu progresji choroby. Stosowanie statyn nie wiązało się z działaniami niepożądanymi, takimi jak nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby czy upadki [39]. Wyniki te są zbieżne z najnowszymi analizami, które sugerują, że stosowanie statyn może spowalniać lub stabilizować odkładanie się beta-amyloidu u osób bez objawów poznawczych. Jednocześnie badania te pokazują, że gdy pojawią się już kliniczne objawy otępienia, statyny tracą zdolność do spowolnienia depozycji amyloidu, co oznacza, że mogą mieć potencjał profilaktyczny, ale nie terapeutyczny w zaawansowanej chorobie Alzheimera [40].

3.3. Statyny a demencja naczyniopochodna (VaD)

Demencja naczyniopochodna (otępienie naczyniowe) jest uważana za najcięższą postać naczyniowych zaburzeń poznawczych, której przyczyną są głównie choroby naczyń mózgowych [35, 41, 42, 43]. Zaburzenia te są spowodowane uszkodzeniem tkanki mózgowej w wyniku niedokrwienia, udaru lub krwotoku, często związanego z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą czy chorobami serca. Naczyniowe zaburzenia poznawcze występują u 5-10% osób z demencją [44]. Zaburzenia poznawcze wynikające z chorób naczyń mózgowych mogą odpowiadać za 20% – 40% przypadków, co stanowi drugą najczęstszą etiologię demencji [45]. W przeciwieństwie do choroby Alzheimera, w naczyniowych zaburzeniach poznawczych często dominują zaburzenia funkcji wykonawczych (planowanie, organizacja) i spowolnienie procesów myślowych, a nie tylko zaburzenia pamięci [43, 44, 45]. Wyniki najnowszych metaanaliz i przeglądów systematycznych (2025 rok) dostarczają mieszanych, ale często obiecujących dowodów na to, że statyny, przy długotrwałym stosowaniu (powyżej 3 lat), redukują ryzyko otępienia naczyniopochodnego o ok. 13-18% [35, 42]. Statyny są uznawane za czynnik ochronny w zapobieganiu otępieniu naczyniopochodnemu dzięki poprawie funkcji naczyń krwionośnych, zmniejszeniu stanów zapalnych i obniżeniu poziomu cholesterolu LDL. Strategie pierwotnej prewencji otępienia naczyniopochodnego obejmują modyfikację czynników ryzyka naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia i cukrzyca, które są powiązane z patofizjologią tego schorzenia [45]. Spośród nich leczenie hipercholesterolemii jest obecnie zalecane jako rozsądna metoda zapobiegawcza dla osób narażonych na naczyniowe

zaburzenia poznawcze, z dowodami klasy IIb/poziomu B [46]. Wtórna prewencja w przypadku udaru niedokrwinnego lub przemijającego ataku niedokrwinnego (TIA) jest zgodna z wytycznymi American Heart Association i American Stroke Association [47]. Ostatecznie pacjenci, którzy już mają otępienie naczyniowe, ale nie mieli wcześniej epizodu udaru niedokrwinnego lub TIA, powinni rozpocząć terapię statynami jako element pierwotnej lub wtórnej prewencji sercowo-naczyniowej w celu zatrzymania dalszego uszkodzania naczyń mózgowych [48, 49].

Wnioski

Dokonany przegląd wyników badań klinicznych pokazuje, że statyny znacząco zmniejszają ryzyko wszystkich rodzajów demencji, w tym choroby Alzheimera i otępienia naczyniopochodnego. Wyniki wielu badań obserwacyjnych sugerują, że dłuższy czas ekspozycji na statyny (>3 lat) wiąże się z większym efektem ochronnym. Najnowsze przeglądy systematyczne i metaanalizy z lat 2025-2026 potwierdzają, że statyny zmniejszają ryzyko demencji, a rosuvastatyna wykazuje najsilniejszy efekt ochronny z redukcją ryzyka o ok. 28%. Metaanalizy wskazują, że statyny o wysokiej sile działania (rosuvastatyna, atorwastatyna, simwastatyna) są skuteczniejsze w redukcji ryzyka otępienia (o ok. 20%) niż statyny o niższej sile działania. Statyny obniżają ryzyko demencji zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, ale w niektórych analizach podgrup, mężczyźni doświadczali nieco większej redukcji ryzyka. Statyny są uważane za potencjalny czynnik ochronny w zapobieganiu otępieniu naczyniopochodnemu oraz innym formom demencji (np. chorobie Alzheimera), co w dużej mierze wynika z ich działania plejotropowego, a nie wyłącznie z redukcji poziomu cholesterolu LDL. Statyny mają duży potencjał i udowodnione działanie w profilaktyce demencji i choroby Alzheimera, ale nie są skuteczne w leczeniu już istniejących, zaawansowanych objawów poznawczych.

Statins vs dementia

Abstract

Dementia is a serious and growing public health problem, the global prevalence of which is rapidly increasing with the aging population and increasing life expectancy. According to the World Health Organization, dementia is one of the leading causes of disability and dependency in older adults. Hypercholesterolemia, particularly elevated LDL cholesterol levels in middle age, is a recognized risk factor for the development of dementia, contributing to the accumulation of amyloid plaques in the brain, cerebrovascular damage, and neuroinflammation. Recent studies and meta-analyses indicate that the use of LDL-lowering statins is associated with a reduced risk of developing dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia. This risk reduction is often estimated at approximately 20% compared

to non-users. Although the results of randomized controlled trials are inconsistent, large-scale real-world studies show that long-term statin therapy (over 3 years) can reduce the risk of dementia by up to 63%. The neuroprotective potential of statins appears to be more pronounced in Alzheimer's disease than in vascular dementia, although some studies show a beneficial effect in both diseases. Current evidence regarding the role of statins in vascular dementia indicates that, although they are generally safe for cognitive function, their precise preventive role remains a matter of investigation. Some studies indicate a reduced incidence of post-stroke dementia in people using statins, particularly with longer duration of therapy and higher potency. Initiation of statins in the early stages of vascular dysfunction, especially in middle-aged individuals with hyperlipidemia, is considered a key factor in the potential protection of cognitive function.

Aim of the study: The aim of this study was to evaluate the current state of knowledge regarding the impact of statin use on the risk of developing dementia, with particular emphasis on Alzheimer's disease and vascular dementia.

Keywords: dementia, hypercholesterolemia, statins, Alzheimer's disease, vascular dementia.

Bibliografia

1. McGuinness B., Craig D., Bullock R., Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 (1): CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.
2. Chu CS., Tseng PT., Stubbs B., et al. Statin use and the risk of dementia and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 8: 5804.
3. Zhang X., Wen J., Zhang Z., Statin use and risk of dementia: a dose-response meta-analysis. *Medicine.* 2018; 97 (30): e11304.
4. Olmastroni E., Molari G., De Beni N., et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29 (5): 804–814.
5. Mirczak A., Wybrane potrzeby edukacji terapeutycznej osób z demencją starczą oraz ich rodzin. *Studia nad Rodziną.* 2018; XXII (5).
6. Hansen E., Hughes C., Routley G., et al. General practitioners' experiences and understandings of diagnosing dementia: Factors impacting on early diagnosis. *Soc Sci Med.* 2008; 67 (11): 1776-1783.
7. Segal D. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision (DSM-IV-TR) 2000. American Psychiatric Association. Wiley Online library; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/9780470479216.corpsy0271>.
8. Prince M., Bryce R., Albanese E., et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013; 9 (1): 63-75.

9. Domańska Ł., Borkowska A. Podstawy neuropsychologii klinicznej. Lublin: Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej; 2011.
10. Stachowicz K. Zapominanie, Lapses of Memory. *Wszechświat*. 2020; t.121 (1-3).
11. Szwed A., Miłowska K. Rola białek w chorobach neurodegeneracyjnych. *Postępy Hig Med Dosw.* 2012; 66: 187-195.
12. Imamura T., Yanagihara YT., Ohyagi Y., et al. Insulin deficiency promotes formation of toxic amyloid- β 42 conformer co-aggregating with hyperphosphorylated tau oligomer in an Alzheimer's disease model. *Neurobiol Dis.* 2019; 104739.
13. Wawer A., Joniec-Maciejak I., Szejder-Pacholek A., Mirowska-Guzel D. Mysie modele choroby Parkinsona wywołane podwyższonym stężeniem α -synukleiny. *Postępy Hig Med Dosw.* 2018; 72: 38-46.
14. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014; 88: 3-11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.03.002.
15. Oesterle A., Laufs U., Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ. Res.* 2017, 120: 229-243.
16. Rutkowska M. Wpływ statyn na ośrodkowy układ nerwowy: korzyści czy zagrożenia? *Farmacja Polska*. 2018; 74 (7): 437-442.
17. Gąsior M., Czekaj A.D., Przybylska K., Janecka A.M., Siedlecki Ł. Pleiotropowe działanie statyn. *Choroby Serca i Naczyń*. 2008; 5 (3): 141-145.
18. Ray KK., Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1425-1433.
19. Bonettia PO., Lerman LO., Napoli C., Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? *Eur. Heart J.* 2003; 24: 225-248.
20. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109: III39-III43.
21. Mach F., Ray KK., Wiklund O., Corsini A., Catapano AL., et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J.* 2018; 39 (27): 2526-2539.
22. Vinci P., Panizon E., Tosoni LM., et al. Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (21): 11687.
23. Andréjak M., Gras V., Massy ZA., Caron J. Adverse effects of statins. *Thérapie*. 2003; 58 (1): 77-83.
24. Climent E., Benaiges D., Pedro-Botet J. Hydrophilic or lipophilic statins? *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 687585.
25. Kawabe K., Izumi K., Fukasawa N., et al. Association between statin use and cataract formation in a retrospective cohort study using Japanese health screening and claims data. *Sci Rep.* 2025; 15: 13594.

26. Halili A., Haxha S., Zareini B., et al. Association between long-term statin use and cataract surgery: a nationwide study on 505 105 cataract surgery patients. *Br J Ophthalmol*. 2025;109 (2): 192-198.
27. Orsi A., Sherman O., Woldeselassie Z. Simvastatin-associated memory loss. *Pharmacotherapy*. 2001; 21 (6): 767-769.
28. Wagstaff L.R., Mitton M.W., Arvik B.M., Doraiswamy P.M. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2003; 23 (7): 871-880.
29. Evans MA., Golomb BA. Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy*. 2009; 29 (7): 800-811.
30. Muldoon MF., Ryan CM., Sereika SM., Flory JD., Manuck SB. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med*. 2004; 117 (11): 823-829.
31. Benito-León J., Louis ED., Vega S., Bermejo-Pareja F. Statins and cognitive functioning in the elderly: a population-based study. *J Alzheimers Dis*. 2010; 21 (1): 95-102.
32. Muldoon MF., Barger SD., Ryan CM., Flory JD., Lehoczy JP., Matthews KA., Manuck S.B. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med*. 2000; 108 (7): 538-46.
33. Trompet S., van Vliet P., de Craen AJM., Jolles J., Buckley BM., Murphy MB., et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol*. 2010; 257 (1): 85-90.
34. Adhikari A., Tripathy S., Chuzy S., Peterson J., Stone NJ. Association between statin use and cognitive function: A systematic review of randomized clinical trials and observational studies. *Journal of Clinical Lipidology*. 2021; Vol. 15 (1): 22-32. e12; doi.org/10.1016/j.jacl.2020. 10.007.
35. Westphal FL., Moss Lopes PR., Menegaz de Almeida A., et al. Statin use and dementia risk: A systematic review and updated meta-analysis. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2025; 11 (1): e70039.
36. Ye Du, Zhangjie Yu, Chengyi Li, Yanxing Zhang, Buyun Xu. The role of statins in dementia or Alzheimer's disease incidence: a systematic review and meta- analysis of cohort studies. *Front Pharmacol*. 2025 Feb 3;16:1473796. doi: 10.3389/fphar.2025.1473796. eCollection 2025.
37. Jeong SM., Shin DW., Yoo TG., Cho MH., Jang W., Lee J., et al. Association between statin use and Alzheimer's disease with dose response relationship. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 15280. doi: 10.1038/ s41598-021-94803-3.
38. Feldman HH., Doody RS., Kivipelto M., et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology*. 2010; 74 (12): 956-964. doi: 10.1212/ WNL.0B013E3181D6476A.
39. Murphy C., Dyer AH., Lawlor B., Kennelly SP. NILVAD study group. What is the impact of ongoing statin use on cognitive decline and dementia progression in older adults with mild-moderate Alzheimer disease? *PLoS One*. 2023; 18 (5): e0285529.

40. Nabizadeh F., Valizadeh P., Balabandian M. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Does statin use affect amyloid beta deposition and brain metabolism? *CNS Neurosci Ther.* 2023; 29 (5): 1434-1443. doi: 10.1111/cns.14117.
41. Chu CS., Tseng PT., Stubbs B., Chen TY., Tang CH., Li DJ., et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 5804.
42. Corriveau RA., Bosetti F., Emr M., et al. The science of vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): a framework for advancing research priorities in the cerebrovascular biology of cognitive decline. *Cell Mol Neurobiol.* 2016; 36 (2): 281-288. doi: 10.1007/S10571-016-0334-7.
43. Van Der Flier WM., Skoog I., Schneider JA. et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4: 18003. doi: 10.1038/NRDP.2018.3.
44. Alzheimer's Association. Alzheimer's Disease Facts and Figures. Vol. 20. John Wiley and Sons Inc; 2024. doi: 10.1002/alz.13809.
45. Rundek T, Tolea M, Ariko T, Fagerli EA., Camargo CJ. Vascular cognitive impairment (VCI). *Neurotherapeutics.* 2022;19(1):68-88. doi: 10.1007/s13311-021-01170-y.
46. Gorelick PB., Scuteri A, Black SE., et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42 (9): 2672-2713. doi: 10.1161/STR.0B013E3182299496.
47. Kleindorfer DO., Towfighi A., Chaturvedi S., et al. Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021; 52 (7): E364-E467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375/SUPPL_FILE.
48. Mach F., Baigent C., Catapano AL., et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *J. Atherosclerosis.* 2019; 290 (1):140-205. doi: 10.1016/.
49. Grundy SM., Stone NJ., Bailey AL., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139 (25): E1082-E1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625/SUPPL_FILE/WEB.

Witamina D – bezpieczne remedium na wszystko?

Jakub Łukasik¹, Gustaw Maj², Krzysztof Krzemiński³

Streszczenie

Witamina D (cholekalcyferol), a dokładniej kalcytriol będący aktywną formą tej witaminy, wykazuje działanie prohormonu steroidowego, który zwiększa wchłanianie wapnia i fosforanów w jelicie cienkim, hamuje wydzielanie parathormonu i cytokin prozapalnych oraz warunkuje prawidłową mineralizację i rozwój kości. Aktywny kalcytriol powstaje w wyniku dwuetapowej hydroksylacji cholekalcyferolu w wątrobie i nerkach, a jego receptory znajdują się w jądrach komórkowych większości tkanek i narządów, m.in. w skórze, jelitach, mięśniach szkieletowych, kardiomiocytach, mózgu, monocytach, makrofagach, neutrofilach oraz limfocytach T i B. Dzięki temu odgrywa on istotną rolę w regulacji układu odpornościowego, sercowo-naczyniowego i nerwowo-mięśniowego. Ponadto kalcytriol działając jako czynnik transkrypcyjny, reguluje ekspresję ponad 200 genów zaangażowanych w różnicowanie, proliferację oraz apoptozę komórek. Wszechstronne działanie witaminy D w organizmie oraz przypisywanie jej właściwości leczniczych w niemal każdej chorobie sprawiły, że stała się ona panaceum na wszelkie dolegliwości i jednym z najpopularniejszych suplementów diety na świecie. Zwiększona popularność suplementacji witaminy D, napędzana m.in. chęcią podniesienia odporności, doprowadziła do niepokojącego, znacznego wzrostu przypadków zatruc wynikających z przedawkowania. Przedawkowanie witaminy D może prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, m.in. do hiperkalcemii i odkładania się wapnia w tkankach miękkich, tętnicach, sercu i nerkach. Grozi to zaburzeniami pracy serca, nadciśnieniem tętniczym, kamicą pęcherzyka żółciowego, uszkodzeniem nerek i kamicą nerkową. Wartością uznawaną w Polsce i Europie za górną granicę bezpiecznego dziennego spożycia dla ogółu populacji dorosłych są 4000 IU/dobę. Przekraczanie tej wartości bez nadzoru medycznego zwiększa ryzyko toksyczności. Długotrwałe przyjmowanie dawek powyżej 10 000 IU/dobę może prowadzić do zatrucia. Przyjmowanie zbyt dużych dawek witaminy D w ciąży może doprowadzić do deformacji płodu oraz chorób układu kostnego u noworodków.

¹ Uniwersytet Radomski, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Studenckie Koło Naukowe Chorób Wewnętrznych Ars Medicinae Internae.

² Uniwersytet Radomski, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Studenckie Koło Naukowe Chorób Wewnętrznych Ars Medicinae Internae.

³ Uniwersytet Radomski, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Opiekun Studenckiego Koła Naukowego Chorób Wewnętrznych Ars Medicinae Internae.

Cel pracy: Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego suplementacji witaminy D oraz dużego ryzyka związanego z jej nadużywaniem lub przedawkowaniem.

Słowa kluczowe: witamina D, dawki terapeutyczne, dawki toksyczne, zatrucie, leczenie.

Wstęp

Wszechstronne działanie witaminy D w organizmie oraz przypisywanie jej właściwości leczniczych w niemal każdej chorobie sprawiły, że stała się ona panaceum na wszelkie dolegliwości i jednym z najpopularniejszych suplementów diety na świecie. Promowanie bardzo dużych dawek witaminy D (znacznie przekraczających zalecane 1000-4000 IU/dobę) jako uniwersalnego remedium, jest zjawiskiem niebezpiecznym i niezgodnym z aktualną wiedzą medyczną. Choć witamina D jest kluczowa dla zdrowia kości i odporności organizmu, jej nadmiar prowadzi do poważnych, a czasem nieodwracalnych konsekwencji zdrowotnych. Wzrost sprzedaży witaminy D w Polsce z 2,5 mln opakowań w 2012 roku do 10,8 mln w 2022 roku potwierdza, że Polacy masowo dbają o uzupełnianie jej niedoborów [1]. Eksperti szacują, że deficyt witaminy D dotyczy nawet 90% polskiej populacji [2]. Choć suplementacja jest ważna, przyjmowanie dawek przekraczających 4000 IU/dobę przez dłuższy czas bez kontroli stężenia we krwi [25(OH)D] niesie ryzyko przedawkowania, co może prowadzić do hiperkalcemii, kamicy nerkowej czy zaburzeń pracy serca [3]. W dobie internetowej dezinformacji kluczowe jest opieranie się na wytycznych ekspertów, a nie na niesprawdzonych informacjach o „mega dawkach”. Dlatego ważnym jest, aby lekarze edukowali pacjentów na temat witaminy D w oparciu o aktualne wytyczne (maksymalne bezpieczne i potencjalnie toksyczne dawki, objawy zatrucia), ponieważ bezkrytyczna, długotrwała suplementacja wysokimi dawkami (powyżej 10 000 IU/dobę) bez kontroli stężenia we krwi niesie poważne ryzyko zatrucia.

1. Rola witaminy D w organizmie

Witamina D pełni kluczową rolę w organizmie. Głównym źródłem witaminy D (ok. 80-90%) jest synteza skórna zachodząca pod wpływem promieniowania UVB [4]. Innym ważnym źródłem witaminy D jest pokarm, w szczególności tłuste ryby morskie (łosoś, makrela, węgorz, dorsz), które są uważane za najlepsze naturalne źródło diety. Oprócz ryb do produktów bogatych w witaminę D należą również: żółtka jaj, oleje rybne (tran), produkty mleczne, wątróbka, niektóre grzyby (pieczarki shitake) [5]. Dieta pokrywa jedynie około 20% dziennego zapotrzebowania na witaminę D, a głównym źródłem jej syntezy (ok. 80%) pozostaje ekspozycja na słońce. Promieniowanie UVB przenika do naskórka i rozrywa pierścień B w cząsteczce 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) znajdującego się w błonach komórkowych, tworząc prewitaminę D3, która ulega samorzutnej izomeryzacji do witaminy D (cholekalcyferolu). W wyniku dwuetapowej hydroksylacji cholekalcyferolu w wątrobie i nerkach powstaje kalcyfediol 25(OH)D (okres półtrwania 2-3 tygodnie) oraz kalcytriol

1,25(OH)₂D₃ (okres półtrwania 4-15 godzin), który jest aktywną formą witaminy D (hormonem steroidowym). Synteza kalcytriolu jest regulowana przez homeostazę wapniowo-fosforanową, w której istotną rolę odgrywa parathormon [4]. W badaniach przesiewowych i monitorowaniu poziomu witaminy D we krwi sprawdza się stężenie kalcyfediolu [25(OH)D]. Jego długi okres półtrwania (2-3 tygodnie) sprawia, że odzwierciedla on stabilne magazyny witaminy D pochodzące zarówno z syntezy skórnej (słońce), jak i diety oraz suplementacji [4, 6].

Kobiety w ciąży, otyli dorośli i dzieci, Afroamerykanie i Latynosi są grupami wysokiego ryzyka niedoboru witaminy D. Uważa się, że jest to spowodowane wzrostem częstości otyłości, spadkiem spożycia mleka oraz używaniem kremów z filtrem przeciwsłonecznym [6, 7, 8].

1.1. Działanie główne witaminy D

Głównym działaniem witaminy D w organizmie jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej, co ma kluczowe znaczenie dla utrzymania zdrowych kości i zębów. Kalcytriol [1,25(OH)₂D₃], aktywna forma witaminy D, pełni kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy wapniowo-fosforanowej w organizmie poprzez zwiększenie wchłaniania wapnia i fosforu w jelitach oraz nasilenie zwrotnej resorpcji wapnia w nerkach. Dzięki temu, zapewnia on utrzymanie odpowiedniego stężenia wapnia i fosforu we krwi, co umożliwia prawidłową mineralizację macierzy kostnej. Kalcytriol działa również hamująco na przytarczycę, zmniejszając wydzielanie parathormonu, co zapobiega nadmiernej utracie wapnia z kości. W ten sposób reguluje on procesy przebudowy kości, wpływając zarówno na aktywność osteoblastów, jak i osteoklastów [9].

1.2. Działania plejotropowe witaminy D

Działania plejotropowe witaminy D obejmują jej pozakostne, wielokierunkowe wpływy na organizm, wykraczające poza regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej. Dzieje się tak dlatego, że receptory kalcytriolu znajdują się nie tylko w komórkach jelita cienkiego i okrężnicy, lecz także w mózgu, sercu, skórze, mięśniach szkieletowych, komórkach jednojądrzastych oraz limfocytach T i B. Dzięki temu oddziałuje on na układ immunologiczny, sercowo-naczyniowy, nerwowy i psychikę, mięśnie szkieletowe, gospodarkę hormonalną i metabolizm, a także na nowotwory. Skutkuje to hamowaniem stanów zapalnych poprzez zmniejszenie produkcji prozapalnych cytokin i aktywności szlaku NF- κ B, który jest kluczowy dla rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, ograniczeniem ryzyka chorób autoimmunologicznych, poprawą funkcjonowania śródbłónki i układu sercowo-naczyniowego, zwiększeniem produkcji neurotransmiterów, wspieraniem wrażliwości tkanek na insulinę oraz regulacją wydzielania parathormonu. Ponadto kalcytriol działając jako czynnik transkrypcyjny, reguluje ekspresję ponad 200 genów zaangażowanych w różnicowanie, proliferację i apoptozę komórek. Miejscowo stosowana witamina D hamuje proliferację keratynocytów i promuje ich różnicowanie w łuszczycy [5, 10].

1.2.1. Choroby sercowo-naczyniowe

Rola witaminy D w redukcji ryzyka chorób sercowo-naczyniowych pozostaje przedmiotem debaty pomimo rosnącej liczby dowodów. Badania obserwacyjne konsekwentnie wykazują związek między stężeniem witaminy D a ryzykiem choroby niedokrwiennej serca i zawału mięśnia sercowego oraz nadciśnienia tętniczego, jednak randomizowane badania kontrolowane nie dostarczyły dowodów na to, że suplementy witaminy D zapobiegają zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Prospektywne badania obserwacyjne pokazują, że niskie stężenie kalcyfediolu [25(OH)D] w surowicy (poniżej 40-50 nmol/l; 16-20 ng/ml) wiąże się z najwyższym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [11]. Giovannucci i wsp. w badaniu prospektywnym (Health Professionals Follow-up Study) z udziałem 18 225 mężczyzn w wieku 40-75 lat, stwierdzili 2,5-krotnie wyższe ryzyko zawału mięśnia sercowego u osób z niedoborem 25(OH)D (≤ 15 ng/mL) w porównaniu do osób z prawidłowym stężeniem (≥ 30 ng/mL) [12]. Podobnie w badaniu D-Health Trial (2023), dużym, randomizowanym badaniu kontrolowanym, przeprowadzonym w grupie 21 315 osób w wieku 60-84 lat z wyjściowym stężeniem 25(OH)D 115 nmol/l wykazano, że suplementacja 60 000 IU witaminy D miesięcznie (2 000 IU/dobę) przez okres 5 lat zmniejszyła o ok. 13-17% częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a w szczególności zawału mięśnia sercowego i rewaskularyzacji wieńcowej [13]. W 2021 roku została opublikowana metaanaliza obejmująca łącznie 79 badań z podziałem na prewencję pierwotną i wtórną. 61 badań dotyczyło ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (prewencja pierwotna), a 18 badań dotyczyło ryzyka nawrotów tych zdarzeń (prewencja wtórna). Badania te wykazały silny związek między niskim stężeniem 25(OH)D w surowicy krwi, a podwyższonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Niski poziom witaminy D we krwi (16-20 ng/ml) był powiązany z wyższym o 34% ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz wyższym o 86% ryzykiem ich nawrotów. Każde zwiększenie stężenia witaminy D o 10 ng/ml wiązało się ze zmniejszeniem o 6% ryzyka śmiertelnego incydentu sercowo-naczyniowego, zmniejszeniem o 55% ryzyka nawrotu śmiertelnego incydentu oraz zmniejszeniem o 20% ryzyka nawrotu incydentu sercowo-naczyniowego [14]. Co ciekawe, metaanaliza przeprowadzona przez Zhang i wsp. wykazała, że poziomy witaminy D w zakresie od 40 do 50 ng/ml (100-137 nmol/l) nie są związane z chorobami układu krążenia [15], podczas gdy inne badania wykazały wzrost zachorowalności na choroby układu krążenia i śmiertelności z wszystkich przyczyn przy poziomach witaminy D wynoszących 100 nmol/l lub więcej [16, 17, 18, 19]. Rola witaminy D w modulacji stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, poprawie funkcji śródbłonna i redukcji wielu czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przemawia za włączeniem jej do kompleksowego podejścia do zdrowia układu sercowo-naczyniowego.

1.2.2. Nowotwory

W 2018 roku opublikowano metaanalizę obejmującą łącznie 52 badania przeprowadzone w grupie 75 454 osób. Badania te wykazały, że suplementacja witaminy D skutkowała obniżeniem ryzyka śmierci z powodu choroby nowotworowej o 16% [20]. Metaanaliza z 2022 roku obejmująca 12 badań dotyczących zapadalności na nowotwory – 6 badań dotyczących śmiertelności z powodu nowotworów oraz 10 badań dotyczących śmiertelności całkowitej – wykazała, że codzienne przyjmowanie witaminy D w dawce 400-4000 IU wiązało się ze znacznie mniejszym ryzykiem śmiertelności z powodu nowotworów. Rzadka suplementacja wysokimi dawkami (bolusy) od 20 000 IU/tydzień do 500 000 IU/rok nie wykazała znaczącego wpływu na śmiertelność z powodu nowotworów. W przypadku całkowitej zapadalności na nowotwory ani codzienna suplementacja, ani bolusy nie wykazały znaczącego wpływu w ogólnej populacji. Zmiany średniego stężenia 25(OH)D we krwi (wzrost z 38-83 nmol/l na początku do 54-136 nmol/l w trakcie suplementacji) wskazują na skuteczną suplementację witaminy D3 w tym badaniu. Średni czas trwania całego okresu obserwacji, obejmującego suplementację i obserwację po suplementacji, wynosił około 3-10 lat [21]. W opublikowanym w 2023 roku przeglądzie systematycznym i metaanalizie randomizowanych badań kontrolowanych placebo oraz danych poszczególnych pacjentów onkologicznych zaobserwowano, że suplementacja witaminą D3 spowodowała nieistotną statystycznie redukcję śmiertelności z powodu raka o 6% w populacji ogólnej, poprawę całkowitego przeżycia pacjentów z rakiem o 5% i poprawę przeżycia z powodu raka o 7%. Związek ze śmiertelnością z powodu raka był silniejszy i statystycznie istotny, gdy analizę ograniczono do badań z codziennym schematem dawkowania witaminy D3 (redukcja o 12%). Analiza podgrup z danymi poszczególnych pacjentów z badań z codziennym leczeniem witaminą D3 wykazała statystycznie istotną skuteczność w zmniejszaniu śmiertelności z powodu raka wśród dorosłych w wieku ≥ 70 lat, mężczyzn, osób białych niebędących Latynosami oraz uczestników bez raka na początku leczenia. Jednakże testy interakcji tych czynników nie były istotne statystycznie i wyniki te należy interpretować ostrożnie, ponieważ były to analizy *post hoc*, a przedziały ufności nakładały się. W dziesięciu badaniach stosowano schemat dziennej dawki witaminy D3 w zakresie od 400 IU do 4000 IU. W czterech badaniach podawano dużą dawkę bolusową witaminy D3 w sposób przerywany (od 60 000 IU miesięcznie do 100 000 IU co cztery miesiące). W dwóch badaniach dodatkowo zastosowano wysoką dawkę początkową na początku interwencji, a następnie dawkowanie codzienne. Czas trwania suplementacji witaminą D3 wahał się od jednego do siedmiu lat. W jedenastu badaniach mierzono wyjściowy poziom 25(OH)D w podgrupie lub całej populacji, a średnie lub medianowe poziomy wahały się od 37 do 77 nmol/l. W dziesięciu badaniach w grupie kontrolnej stosowano suplementację witaminy D3 w dawkach od 200 IU do 2000 IU dziennie [22].

1.2.3. Choroby infekcyjne i autoimmunologiczne

Witamina D (kalcytriol) nie tylko wzmacnia odporność nieswoistą, ale też pełni funkcję immunomodulującą, co pomaga zapobiegać nadmiernym reakcjom zapalnym i chorobom o podłożu autoimmunologicznym.

W 2021 roku opublikowano metaanalizę danych indywidualnych, która objęła 44 488 uczestników z 43 randomizowanych badań kontrolowanych. Suplementacja witaminy D istotnie zmniejszała ryzyko wystąpienia co najmniej jednej ostrej infekcji dróg oddechowych w porównaniu z placebo. Największe korzyści zaobserwowano u osób przyjmujących witaminę D codziennie w dawkach 400-1000 IU przez dłuższy czas, a nie w formie rzadkich, bardzo wysokich dawek uderzeniowych. Suplementacja była najbardziej efektywna u pacjentów z wyraźnym niedoborem witaminy D (stężenie 25(OH)D poniżej 25 nmol/l). Wyniki te sugerują, że utrzymanie optymalnego poziomu witaminy D w organizmie jest bezpieczną strategią wspomagającą profilaktykę infekcji układu oddechowego [23]. W styczniu 2022 roku na łamach czasopisma naukowego „The BMJ” opublikowano wyniki randomizowanego badania VITAL (VITamin D and Omega-3 Trial), w którym wzięło udział 25 871 osób. Uczestnicy przyjmowali codziennie 2000 IU witaminy D3 (cholekalcyferolu) przez średnio 5,3 roku. W grupie przyjmującej witaminę D odnotowano 22% niższy odsetek potwierdzonych chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, choroby tarczycy czy łuszczyca, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Badanie wykazało, że efekty ochronne mogą być wyraźniejsze po dłuższym czasie suplementacji (efekt był bardziej widoczny po 2-3 latach suplementacji). Badanie wykazało również, że suplementacja witaminą D jest dobrze tolerowana i może być skutecznym sposobem zapobiegania chorobom autoimmunologicznym u osób starszych [24, 25].

2. Aktualne wytyczne dotyczące suplementacji witaminy D

Wytyczne dotyczące suplementacji witaminy D w Polsce wskazują na konkretne zakresy dawek stosowane w profilaktyce oraz leczeniu niedoborów, zróżnicowane w zależności od grupy wiekowej, masy ciała oraz poziomu wyjściowego witaminy w organizmie. W przypadku profilaktyki, zalecane dawki są zazwyczaj niższe niż te stosowane w leczeniu stwierdzonych niedoborów, które powinny odbywać się pod nadzorem medycznym.

2.1. Zalecane dawki witaminy D

Profilaktyczne dawki witaminy D powinny być określone indywidualnie w zależności od wieku, masy ciała, ekspozycji na światło słoneczne, nawyków żywieniowych oraz stylu życia [6]. Podobnie w przypadku leczenia, dawki powinny być indywidualizowane na podstawie stężenia 25(OH)D, wieku oraz masy ciała w przypadku cholekalcyferolu. Maksymalne zalecane dawki w profilaktyce wynoszą:

- w wieku 0-6 miesięcy – 400 IU/dobę;
- w wieku 6-12 miesięcy – 400-600 IU/dobę;

- w wieku 1-10 lat – 600-1000 IU/dobę;
- w wieku 11-18 lat – 1000-2000 IU/dobę;
- w wieku 19-75 lat – 1000-2000 IU/dobę (z dopuszczeniem wyższych dawek przy otyłości);
- powyżej 75 r.ż. – 2000-4000 IU/dobę.

Zgodnie z zaleceniami EVIDAS (Europejskiego Towarzystwa Witaminy D) z 2024 roku, nie zaleca się stosowania kalcyfediolu w profilaktyce i leczeniu niedoboru witaminy D u noworodków urodzonych o czasie, zdrowych niemowląt oraz u dzieci do 10. roku życia [26]. W leczeniu niedoboru witaminy D dawka wynosi:

- u dzieci w wieku do 12 m.ż. – 2000 IU/dobę (maksymalna);
- w wieku 1-10 lat – 4000 IU/dobę;
- w wieku 11-18 lat – 1000-2000 IU/dobę;
- w wieku 19-65 lat – 2000-4000 IU/dobę;
- w wieku 65->75 lat – 1000-4000 IU/dobę;
- a u osób z otyłością (BMI >30) – 4000 IU/dobę [26, 27].

2.2. Interpretacja wyników badania stężenia 25(OH)D a dalsze postępowanie

- Stężenie < 20 ng/ml (50 nmol/l) – niedobór witaminy D wymagający konsultacji z lekarzem i leczenia.
- Stężenie 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) - suboptymalne stężenie wymagające leczenia lub modyfikacji suplementacji.
- Stężenie 30-50 ng/ml (75-125 nmol/l) – optymalne stężenie witaminy D, zalecana kontynuacja dotychczasowych działań (profilaktyka, leczenie).
- Stężenie 50-75 ng/ml (125-187.5 nmol/l) – nadmiar witaminy D, należy zredukować dawki przyjmowanej witaminy D lub odstawić suplementację na 1 miesiąc.
- Stężenie 75-100 ng/ml (187.5-250 nmol/l) – poziom wysoki, uznawany za bezpieczny, należy odstawić suplementację witaminy D na 1-2 miesiące, a po tym czasie można powrócić do profilaktycznego schematu dawkowania (u noworodków, niemowląt i małych dzieci po normalizacji stężenia do <50 ng/ml).
- Stężenie >100 ng/ml (250 nmol/l) – poziom nadmierny/toksyczność, nadmiar grożący rozwojem zatrucia witaminą D, stan wymagający konsultacji lekarskiej i odstawienia suplementacji [26, 27].

3. Stany związane z działaniem witaminy D

3.1. Oporność na witaminę D

Oporność na witaminę D jest stanem, w którym standardowe, a nawet wysokie dawki tej witaminy nie skutkują uzyskaniem fizjologicznych efektów jej działania. Przyczyny tego stanu są złożone i mogą wynikać z aspektów środowiskowych, metabolicznych, genetycznych czy immunologicznych. W takich przypadkach niestandardowa terapia witaminą D może być wymagana [28, 29].

3.2. Nadwrażliwość na witaminę D

Nadwrażliwość na witaminę D jest stanem, w którym dochodzi do nieprawidłowej odpowiedzi organizmu na witaminę D, prowadzącej do hiperkalcemii i/lub hiperkalciurii, nawet przy dawkach suplementacyjnych uznawanych za standardowe lub niskie. W takich przypadkach standardowa suplementacja staje się zbędna, a często szkodliwa. Wśród przyczyn nadwrażliwości wymienia się długotrwałe przyjmowanie zbyt dużych dawek witaminy D (nadwrażliwość egzogenna), czynniki genetyczne lub metaboliczne (nadwrażliwość endogenna) oraz Zespół Williamsa-Beurena (wrodzone zaburzenie prowadzące do nadwrażliwości). Mutacje genetyczne prowadzą do zaburzeń katabolizmu, w wyniku czego aktywna witamina D kumuluje się, powodując toksyczne skutki nawet przy małej podaży. Choroby ziarniniakowe (sarkoidoza, gruźlica, chłoniaki) wykazują niekontrolowaną konwersję 25(OH)D do aktywnej formy 1,25(OH)₂D₃ w tkankach ziarniniakowych. Objawy nadwrażliwości są związane głównie z hiperkalcemią (nudności, wymioty, zaparcia, bóle i zawroty głowy, osłabienie mięśni, zwiększone pragnienie i częste oddawanie moczu) [30, 31].

4. Zatrucie witaminą D

Stosowanie bardzo wysokich dawek witaminy D (rzędu kilkudziesięciu tysięcy IU dziennie) bez wyraźnych wskazań lekarskich i bez kontroli jej poziomu we krwi jest niebezpieczne i może prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych, a nawet zagrożenia życia. Długotrwałe przyjmowanie dawek powyżej 10 000 IU/dobę (często niższych, zależnie od organizmu) prowadzi do hiperkalcemii. Nadmiar witaminy D powoduje nudności, wymioty, zaparcia, częste oddawanie moczu, nadmierne pragnienie, zapalenie trzustki, osłabienie mięśni, ból głowy, dezorientację, splątanie, nadciśnienie tętnicze, skrócenie odstępu QT, uniesienie odcinka ST, bradyarytmie czy też blok przedsionkowo-komorowy I stopnia. Hiperkalcemia wywołana przedawkowaniem witaminy D może skutkować kamicią nerkową, uszkodzeniem nerek oraz odkładaniem się wapnia w tkankach miękkich, naczyniach krwionośnych i sercu. Podwyższone stężenie wapnia całkowitego we krwi w przedziale 12-16 mg/dl (3-4 mmol/l) jest uznawane za umiarkowaną do ciężkiej hiperkalcemii i niemal zawsze wiąże się z występowaniem klinicznych objawów zatrucia. Stężenie 25(OH)D w surowicy jest zazwyczaj podwyższone do > 150 ng/ml (> 375 nmol/l). Dla większości dorosłych osób zdrowych w Polsce rekomendowana dawka suplementacyjna wynosi 800-2000 IU/dobę, a w okresie jesienno-zimowym do 4000 IU/dobę. Wyższe dawki, stosowane w przypadku zdiagnozowanego ciężkiego niedoboru, powinny być zawsze monitorowane przez lekarza poprzez badania poziomu 25(OH)D w surowicy krwi [26, 30, 28, 29].

4.1. Toksyczne dawki witaminy D

Według większości wytycznych, dawki do 4000 IU/d są uważane za bezpieczne dla populacji ogólnej, a dawki do 10 000 IU/d nie powodują toksyczności u większości zdrowych osób. Ustalenie uniwersalnej dawki toksycznej jest niemożliwe.

Istotne jest monitorowanie poziomu 25(OH)D we krwi, szczególnie przy suplementacji dawkami przekraczającymi 4000-5000 IU/d przez dłuższy czas.

Toksyczność witaminy D jest zazwyczaj definiowana przy stężeniu 25(OH)D w surowicy powyżej 150 ng/ml (375 nmol/l) [26]. Badania przeglądowe wskazują, że długotrwałe przyjmowanie witaminy D w dawkach 10 000-40 000 IU dziennie może prowadzić do toksyczności. Oporność lub nadwrażliwość na witaminę D3 mogą sprawić, że nawet standardowe dawki staną się dla kogoś toksyczne. Toksyczność często wynika z kumulacji witaminy D w tkance tłuszczowej trwającej miesiącami, a nie z pojedynczego błędu w dawkowaniu. W dwóch opisach przypadków klinicznych najniższe przyjmowane dawki witaminy D, które spowodowały wystąpienie zatrucia wynosiły 29 000 IU/dobę oraz 45 000 IU/dobę [31, 32, 33]. Najniższa opisana dawka witaminy D, która spowodowała zatrucie wynosiła 16 000 IU/d i dotyczyła przypadku bliźniaczek, które stosowały suplementację przez okres 10 miesięcy [34]. Objawy toksyczności odnotowuje się zazwyczaj przy regularnej suplementacji witaminy D powyżej 10 000-40 000 IU/dobę przez okres od kilku miesięcy do kilku lat. Przypadki przyjmowania dawek rzędu kilkuset tysięcy IU dziennie, np. >29 000 IU/d, prowadzą do bardzo szybkiej i niebezpiecznej kumulacji w organizmie [28, 31, 33, 35, 36].

4.2. Sens stosowania dużych dawek witaminy D

Badania obserwacyjne wykazały, że relacja między dawką witaminy D a stężeniem 25(OH)D we krwi nie jest liniowa. Wraz ze wzrostem dawki suplementacyjnej witaminy D, stężenie 25(OH)D rośnie, ale przyrost ten staje się coraz mniejszy w relacji do zwiększanej dawki. Dawki do 10 000 IU/dobę wykazują znaczący, choć malejący procentowo wpływ na wzrost stężenia. Badania wskazują, że 10 000 IU/dobę jest bezpieczne i skuteczne w szybkim podnoszeniu poziomu 25(OH)D do wartości optymalnych. Przyjmowanie 5000 IU/d prowadzi do uzyskania stężeń w przedziale 40-50 ng/ml (100-125 nmol/l), co jest uważane za górną granicę zakresu optymalnego (30-50 ng/ml lub 75-125 nmol/l) [37, 38]. Trzyletnie randomizowane badanie kliniczne z 2020 roku przeprowadzone w grupie 373 zdrowych osób w wieku 55-70 lat wykazało, że suplementacja 400 IU/dobę nie powodowała istotnych zmian w poziomie 25(OH)D, natomiast dawki 4000 IU/dobę i 10 000 IU/dobę doprowadziły do znacznego wzrostu poziomu witaminy D we krwi. Z czasem różnice między grupami wysokodawkowymi ulegały zmniejszeniu, dążąc do wyrównania pod koniec 36 miesięcy. Badanie wykazało istotne ryzyko hiperkalcemii przy wyższych dawkach. Wyższe dawki witaminy D (4000 IU i 10 000 IU) nie przyniosły korzyści, a wręcz skutkowały większą utratą gęstości mineralnej kości u kobiet po menopauzie w porównaniu z dawką 400 IU/dobę [39].

Badanie opublikowane w JAMA w 2019 roku (Burt et al.) wykazało, że u zdrowych dorosłych przyjmowanie witaminy D w dawkach 4000 IU lub 10 000 IU/dobę przez 3 lata prowadziło do statystycznie istotnego zmniejszenia wolumetrycznej gęstości mineralnej kości promieniowej i piszczelowej w porównaniu do grupy przyjmującej 400 IU/dobę. W grupie przyjmującej witaminę D w dawce 10 000 IU/dobę

zaobserwowano największą supresję parathormonu oraz wzrost markerów resorpcji kości, co sugeruje, że wysokie dawki mogą być szkodliwe dla struktury kości u osób z prawidłowym poziomem witaminy D [40]. Wyniki metaanalizach wskazują na istnienie zależności między długotrwałą suplementacją wysokich dawek witaminy D w połączeniu z wapniem, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia hiperkalcemii oraz kamicy nerkowej [41]. W świetle powyższych prac przyjmowanie dawek 10 000 IU/dobę lub więcej wiąże się z większym ryzykiem rozwoju hiperkalcemii, w tym tej wymagającej interwencji, a nie przekłada się na proporcjonalne zwiększenie stężenia 25(OH)D we krwi. Dawka 4000 IU jest bezpieczniejsza i wysoce skuteczna w suplementacji dla większości dorosłych, podczas gdy dawka 10 000 IU niesie wyższe ryzyko przedawkowania, utraty gęstości kostnej czy też wystąpienia kamicy nerkowej.

4.3. Leczenie zatrucia

Podstawą leczenia zatrucia witaminą D jest zmniejszenie hiperkalcemii, która może utrzymywać się do 18 miesięcy w zależności od przedawkowanego preparatu. Najdłużej utrzymuje się hiperkalcemia po przedawkowaniu cholekalcyferolu, następnie 25(OH)D, a najkrócej 1,25(OH)₂D, co wynika z różnych okresów półtrwania form witaminy D [15, 16]. Leczenie zatrucia witaminą D opiera się na natychmiastowym przerwaniu suplementacji, ograniczeniu wapnia w diecie oraz intensywnym nawadnianiu organizmu (płyny dożylnie) w celu zwiększenia wydalania wapnia przez nerki. W ciężkich przypadkach stosuje się bisfosfoniany (hamują uwalnianie wapnia z kości), kalcytoninę (przyspiesza obniżanie poziomu wapnia), glikokortykosteroidy (zmniejszają wchłanianie wapnia z jelit), diuretyki pętłowe (wspomagają wydalanie wapnia przez nerki), a w przypadkach ostrej niewydolności nerek lub bardzo wysokiego poziomu wapnia hemodializę. W leczeniu hiperkalcemii i hiperkalcemii wywołanej przez choroby ziarniniakowe stosuje się aminochinoliny (chlorochina, hydroksychlorochina), które działają poprzez hamowanie pozanerkowej konwersji witaminy D [35].

Tab. 1. Leczenie zatruc witaminą D.

Pierwszy rzut leczenia	Drugi rzut leczenia	Terapia dodatkowa
Zaprzestanie stosowania preparatów witaminy D. Płyny dożylnie (0.9% NaCl) Dieta ubogowapniowa Diuretyki pętłowe Glikokortykosteroidy Kalcytonina Bisfosfoniany	Fenobarbital Ketokonazol Aminochinoliny (chlorochina, hydrochlorochina)	Terapia nerkozastępcza w formie hemodializy lub ciągłej hemofiltracji żyłno-żyłnej

Źródło: oprac. własne na podst. [35]

Wnioski

Dokonany przegląd wyników badań klinicznych opublikowanych w latach 2016-2026 pokazuje, że u osób z prawidłowym stężeniem witaminy D przyjmowanie bardzo dużych dawek nie przynosi dodatkowych korzyści zdrowotnych, a jedynie zwiększa ryzyko toksyczności. Z badań klinicznych wynika, że po osiągnięciu pewnego stężenia 25(OH)D w surowicy (zazwyczaj powyżej 40-50 ng/ml), dalsze zwiększanie dawki suplementacyjnej nie przekłada się efektywnie na wzrost stężenia 25(OH)D we krwi. Witamina D, pomimo wspierania wielu kluczowych procesów w organizmie, może być szkodliwa w przypadku jej nadmiaru i nie zastąpi konwencjonalnej terapii w przypadku poważnych chorób. Przedawkowanie witaminy D może prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, m.in. do hiperkalcemii i odkładania się wapnia w tkankach miękkich, tętnicach, sercu i nerkach. Grozi to zaburzeniami pracy serca, nadciśnieniem tętniczym, kamicą pęcherzyka żółciowego, uszkodzeniem nerek i kamicą nerkową. Długotrwałe przyjmowanie dawek powyżej 10 000 IU/dobę może prowadzić do zatrucia. Przyjmowanie zbyt dużych dawek witaminy D w ciąży może doprowadzić do deformacji płodu oraz chorób układu kostnego u noworodków.

Vitamin D – a safe remedy for everything?

Abstract

Vitamin D (cholecalciferol), or more precisely calcitriol, the active form of this vitamin, acts as a steroid prohormone that increases calcium and phosphate absorption in the small intestine, inhibits the secretion of parathyroid hormone and proinflammatory cytokines, and supports proper bone mineralization and development. Active calcitriol is produced by two-stage hydroxylation of cholecalciferol in the liver and kidneys, and its receptors are found in the cell nuclei of most tissues and organs, including the skin, intestines, skeletal muscle, cardiomyocytes, brain, monocytes, macrophages, neutrophils, as well as T and B lymphocytes. As a result, it plays a crucial role in regulating the immune, cardiovascular, and neuromuscular systems. Furthermore, calcitriol, acting as a transcription factor, regulates the expression of over 200 genes involved in cell differentiation, proliferation, and apoptosis. Vitamin D's versatile effects in the body and its healing properties for virtually every disease have made it a panacea for all ailments and one of the most popular dietary supplements in the world. The increased popularity of vitamin D supplementation, fueled in part by the desire to boost immunity, has led to a disturbing, significant increase in cases of poisoning resulting from overdose. Vitamin D overdose can lead to serious health consequences, including hypercalcemia and calcium deposition in soft tissues, arteries, the heart, and kidneys. This can lead to heart problems, hypertension, gallstones, kidney damage,

and kidney stones. The upper limit of safe daily intake for the general adult population in Poland and Europe is 4,000 IU/day. Exceeding this value without medical supervision increases the risk of toxicity. Long-term intake of doses above 10,000 IU per day can lead to toxicity. Taking too high doses of vitamin D during pregnancy may lead to fetal deformities and skeletal diseases in newborns.

Purpose of the study: The purpose of this study is to present the current state of knowledge regarding vitamin D supplementation and the significant risks associated with its abuse or overdose.

Keywords: Vitamin D, therapeutic doses, toxic doses, poisoning, treatment.

Bibliografia

1. *Analiza danych: 100% wzrost sprzedaży witaminy D w 3 lata* [online]. Blog OSO 2024. <https://blog.osoz.pl/analiza-danych-100-wzrost-sprzedazy-witaminy-d-w-3-lata> [dostęp: 18.03.2026].
2. Płudowski P., Ducki C., Konstantynowicz J., Jaworski M. Vitamin D status in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126 (7-8): 530-539. doi: 10.20452/pamw.3479. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27509842.
3. Zitterman A., Trummer C., Theiler-Schwetz V., Pilz S. Long-term supplementation with 3200 to 4000 IU of vitamin D daily and adverse events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr.* 2023; 62 (4): 1833-1844. doi: 10.1007/s00394-023-03124-w. Epub 2023 Feb 28.
4. Wacker M., Holick M.F., Sunlight and Vitamin D. A global perspective for health *Dermatoendocrinol.* 2013; 5 (1): 51-108. doi: 10.4161/derm.24494.
5. Benedik E. Sources of vitamin D for humans. *Int J Vitam Nutr Res* (2022), 92 (2): 118–125. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000733>.
6. Chauhan K., Shahrokhi M., Huecker M.R. Vitamin D. [Updated 2023 Apr 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912/> [dostęp: 18.03.2026].
7. Wimalawansa S.J. Physiology of Vitamin D-Focusing on Disease Prevention. *Nutrients.* 2024; 16 (11): 1666. doi: 10.3390/nu16111666. PMID: 38892599; PMCID: PMC11174958.
8. Sempos CT., Heijboer A.C., Bikle D.D., Bollerslev J., et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84 (10): 2194-2207. doi: 10.1111/bcp.13652. Epub 2018 Jul 17. PMID: 29851137; PMCID: PMC6138489.
9. Grafk A., Łopucki M., Kuna J., Kuna A., Pęksa B. Rola witaminy D w organizmie *Diagn Lab.* 2019; 55 (1): 55-60.

10. Marcinkowska M., Mickiewicz A., Fijałkowski M. Plejotopowe działanie witaminy D. *Choroby Serca i Naczyń* 2019, tom 16, nr 1: 45-52, DOI: 10.5603/ChSiN.2019.0007.
11. Grant W.B, Boucher B.J, Cheng R.Z, et al. Vitamin D and Cardiovascular Health: A Narrative Review of Risk Reduction Evidence. *Nutrients*. 2025; 17 (13): 2102. doi: 10.3390/nu17132102.
12. Giovannucci E., Liu Y., Bruce W., Hollis B.W., et al. 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men. A Prospective Study. *JAMA Internal Medicine*, 2008; Vol. 168 (11): 1174-1180. doi: 10.1001/archinte.168.11.1174.
13. Thompson B., Waterhouse M., Dallas R., McLeod D.S., et al. Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial. *BMJ* 2023; 381 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075230>.
14. Jani R., Mhaskar K., Tsiampalis T., Kassaw N.A., et.al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and the risk of cardiovascular diseases. Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31 (12): 3282-3304. doi: 10.1016/j.numecd.2021.09.003. PMID: 34656382.
15. Zhang R., Li B., Gao X., Tian R., Pan Y., Jiang Y., Gu H., Wang Y., Wang Y., Liu G. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: Dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Clin. Nutr*. 2017; 105: 810–819. doi: 10.3945/ajcn.116.140392.
16. Dror Y., Giveon S.M., Hoshen M., Feldhamer I., Balicer R.D., Feldman B.S. Vitamin D Levels for Preventing Acute Coronary Syndrome and Mortality: Evidence of a Nonlinear Association. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013; 98: 2160-2167. doi: 10.1210/jc.2013-1185.
17. Durup D., Jørgensen H.L., Christensen J., Schwarz P., Heegaard A.M., Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: The CopD study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012; 97: 2644-2652. doi: 10.1210/jc.2012-1176.
18. Michaëlsson K., Baron J.A., Snellman G., Gedeberg R., et. al. Plasma vitamin D and mortality in older men: A community-based prospective cohort study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2010; 92: 841-848. doi: 10.3945/ajcn.2010.29749.
19. Zittermann A., Kuhn J., Dreier J., Knabbe C., Gummert J.F., Börgermann J. Vitamin D status and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery. *Eur. Heart J*. 2013; 34: 1358-1364. doi: 10.1093/eurheartj/ehs468.
20. Zhang Y., Fang F., Tang J., Jia L., Feng Y., Xu P., Faramand A. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019; 366: l4673. doi: 10.1136/bmj.l4673.
21. Keum N., Chen Q.Y., Lee D.H., Manson J.E., Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer* 2022; 127 (5): 872-878. doi: 10.1038/s41416-022-01850-2.

22. Kuznia S., Zhu A., Akutsu T., Buring J.E., Camargo C.A. Jr., et al. Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res Rev.* 2023; 87: 101923. doi: 10.1016/j.arr.2023.101923.
23. Jolliffe D.A., Camargo C.A., Jr, Sluyter J.D., Aglipay M., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (5): 276-292. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798465.
24. Hahn J., Cook NR., Alexander EK., Friedman S., et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022; 376: e066452. doi: 10.1136/bmj-2021-066452. PMID: 35082139; PMCID: PMC8791065.
25. Wimalawansa S.J. Infections and Autoimmunity-The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023; 15 (17): 3842. doi: 10.3390/nu15173842. PMID: 37686873; PMCID: PMC10490553.
26. Płudowski P., Kos-Kudła B., Walczak M., Fal A., et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: Update in Poland. *Nutrients.* 2023; 15 (3): 695. <https://doi.org/10.3390/nu15030695>.
27. Leśnikowska D. Ile witaminy D dziennie? Normy i zalecana dzienna dawka (wytyczne 2026). *Aura Herbals / Blog / Zdrowie / Ile witaminy D dziennie? Normy i zalecana dzienna dawka (wytyczne 2026)* <https://auraherbals.pl/blog/witamina-d-dawkowanie/> [dostęp: 18.03.2026].
28. Sarathi V., Dhananjaya M.S., Karlekar M., Lila A.R. Vitamin D deficiency or resistance and hypophosphatemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024; 38 (2): 101876. doi: 10.1016/j.beem.2024.101876. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38365463.
29. Lemke D., Klement R.J., Schweiger F., Schweiger B., Spitz J. Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Autoimmune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol. *Front Immunol.* 2021; 12: 655739. doi: 10.3389/fimmu.2021.655739. PMID: 33897704; PMCID: PMC8058406.
30. Järvelin U. Vitamin D Hypersensitivity as a Potential Trigger for Worsening Atherosclerosis and Hypercholesterolemia. 2026; Preprints. <https://doi.org/10.20944/preprints202601.1504.v1>.
31. Tebben P.J., Singh R.J., Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment, *Endocrine Reviews*, 2016, Vol. 37 (5): 521-547. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>.
32. Galior K., Grebe S., & Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients*, 2018; 10 (8): 953.

33. Hathcock J.N., Shao A., Vieth R., Heaney R. Risk assessment for vitamin D, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2007; Vol.85, (1): 6-18. ISSN 0002-9165, <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.6>.
34. Rezmues M.G., Nastasa E., & Demian S. Vitamin D toxicity due to self-medication during the COVID-19 pandemic – a case report. *Journal of Interdisciplinary Medicine*, 2023; 8 (1): 11–15. <https://doi.org/10.2478/jim-2023-0003>
35. Lim K., Thadhani R. Vitamin D Toxicity. *J. Bras. Nefrol.* 2020; 42(2): 225-233. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0192>.
36. Marcinowska-Suchowierska E., Kupisz-Urbańska M., Łukaszkievicz J., Płudowski P., Jones G. Vitamin D Toxicity – A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; (9): 550. doi: 10.3389/fendo.2018.00550. PMID: 30294301; PMCID: PMC6158375.
37. Heaney R., Davies K., Chen T., Holick M.F., Barger-Lux J. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 204–210. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.
38. Schwartz J.B., Kane L., Bikle D. Vitamin D Concentration Responses to Vitamin D3 Administration in older People Without Sun Exposure: A Randomized Double-Blind Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64 (1): 65-72. doi: 10.1111/jgs. 13774.
39. Billington E.O., Burt L.A., Rose M.S., Davison E.M., et al. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020; Vol. 105, (4): 1261-1273. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz212>.
40. Burt L.A., Billington E.O., Rose M.S., Raymond D.A., Hanley D.A., Boyd S.K. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322 (8): 736-745. doi:10.1001/jama.2019.11889.
41. Li Dan, Li Shan. Association between vitamins intake and kidney stone: A cross-sectional study. *Medicine* 2025; 104 (51): e46495. DOI: 10.1097/MD.00000000000046495.

Nowoczesne metody diagnostyki i leczenia raka sutka – przegląd aktualnych możliwości terapeutycznych

*Klaudia Nowak¹, Lidia Radomska²,
Julia Głowacka³, Magdalena Kocot⁴, dr. n. med. Ahmed El-Mallul⁵*

Streszczenie

Rak sutka pozostaje najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie i stanowi istotne wyzwanie zdrowia publicznego, zarówno w Polsce, jak i globalnie. Dynamiczny rozwój metod diagnostycznych oraz terapii sprawia, że podejście do tej choroby w ostatnich latach uległo znaczącej transformacji. Celem pracy jest przegląd nowoczesnych metod diagnostyki obrazowej, patomorfologicznej i molekularnej oraz aktualnych możliwości leczenia systemowego raka sutka. Szczególną uwagę poświęcono roli mammografii, rezonansowi magnetycznemu oraz tomosyntezie w wykrywaniu zmian we wczesnym stadium choroby. Omówiono także znaczenie badań immunohistochemicznych i testów molekularnych w precyzyjnej klasyfikacji biologicznej nowotworu. W pracy przedstawiono podział na podtypy molekularne (Luminal A, Luminal B, HER2-dodatni, potrójnie ujemny) jako podstawę doboru terapii celowanej. Zaprezentowano współczesne strategie leczenia, w tym przeciwciała anti-HER2, inhibitory CDK4/6, immunoterapię oraz inhibitory PARP. Podkreślono rosnącą rolę terapii personalizowanych, które umożliwiają dostosowanie leczenia do indywidualnego profilu molekularnego pacjentki. Temat pracy jest szczególnie aktualny ze względu na szybkie wprowadzanie nowych leków i schematów terapeutycznych, które realnie poprawiają przeżycia i jakość życia chorych. Zrozumienie współczesnych standardów diagnostyki i leczenia raka sutka ma kluczowe znaczenie dla skutecznej terapii oraz dalszego rozwoju opieki onkologicznej.

¹ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

² Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

³ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

⁴ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

⁵ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

Cel pracy: Celem pracy jest przegląd nowoczesnych metod diagnostyki obrazowej, patomorfologicznej i molekularnej oraz aktualnych możliwości leczenia systemowego raka sutka.

Słowa kluczowe: rak sutka, diagnostyka, nanotechnologia, immunoterapia, terapia celowana.

Wstęp

Rak sutka (rak piersi) jest poważnym problemem zdrowotnym oraz wyzwaniem medycyny w kontekście globalnym. Patogeneza tego nowotworu jest złożona, co dodatkowo powoduje, że diagnostyka i leczenie niosą ze sobą wiele problemów. Obecnie, pomimo różnorodnych metod diagnostycznych, szybszego wykrywania zmian czy nowoczesnych metod leczenia, rak sutka nadal stanowi jedną z wiodących przyczyn śmierci z powodu nowotworów złośliwych u kobiet [1]. Celem pracy jest dogłębne przedstawienie problemu jakim jest ciągły wzrost przypadków chorych na raka sutka, a także omówienie aktualnych możliwości diagnostyczno-terapeutycznych.

1. Epidemiologia raka sutka

Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących raków u kobiet, ponieważ choroba ta jest heterogenna z wyraźnymi podtypami, charakteryzuje się odmiennymi wzorcami epidemiologicznymi. Liczba zgonów z powodu raka piersi stanowi nawet 15% wszystkich przypadków zgonów z powodu nowotworów. Większą zapadalność na raka sutka wykazują kobiety w krajach o wyższych dochodach, jednak nie wiąże się to ze śmiertelnością, gdyż nieraz lepsze metody diagnostyczno-terapeutyczne w tych krajach przekładają się na stosunkowo niższą śmiertelność. Dane z GLOBOCAN z 2018 roku pokazują, że standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności (ASIR) na raka piersi jest silnie i dodatnio skorelowany ze wskaźnikiem rozwoju społecznego (HDI). Prognozuje się jednak, że wskaźniki zgonów w przyszłości mają szansę spadać, ze względu na potencjalne rozszerzenie dostępu do zaawansowanej profilaktyki, wcześniejszej diagnostyki i nowych metod leczenia [1, 2]. W 2020 roku odnotowano 2,26 miliona nowych przypadków zachorowalności, za to w Stanach Zjednoczonych oczekuje się, że rak piersi będzie stanowił aż 29% wszystkich nowych przypadków nowotworów [2].

2. Czynniki ryzyka

Wśród czynników zapadalności na raka sutka możemy wyróżnić dwie grupy, czynniki podlegające modyfikacjom i czynniki niemodyfikowalne. Wśród czynników niemodyfikowalnych wyróżnić możemy przede wszystkim płeć żeńską, starszy wiek, wywiad rodzinny, mutacje genetyczne czy rasę/pochodzenie etniczne. Płeć żeńska jest bardziej narażona na raka piersi ze względu na stymulację hormonalną, a także przez to, że komórki piersi są szczególnie wrażliwe na hormony (zwłaszcza

estrogen i progesteron) oraz zaburzenia ich równowagi. Rak piersi u mężczyzn stanowi mniej niż 1% wszystkich przypadków tego nowotworu [2]. Drugim czynnikiem ryzyka jest wiek, około 80% pacjentek ma ponad 50 lat, a ponad 40% ma więcej niż 65 lat. Związane jest to także z kumulacją zmian komórkowych oraz z dłuższą ekspozycją na czynniki rakotwórcze [2].

Istotnym czynnikiem ryzyka jest też wspomniany wcześniej wywiad rodzinny i mutacje genetyczne. Aż 13-19% pacjentek ma krewnego pierwszego stopnia z rakiem piersi, szczególnie jeżeli chodzi o zachorowalność przed 50. rokiem życia. U pacjentek z mutacją BRCA1 i BRCA2, u których wystąpił wcześniejszy rak jajnika, również zwiększają się szanse na zachorowanie na raka piersi. Te geny są najsilniej związane z ryzykiem raka piersi ryzyko przy genie BRCA1 (chromosom 17) wynosi aż 45-87%, a przy BRCA2 (chromosom 13) aż 50-85%. Wśród innych genów wysokiego ryzyka wyróżnia się TP53, CDH1 i PTEN [2]. Wśród modyfikowalnych czynników ryzyka wyróżnić możemy przyjmowane przez chorego leki, aktywność fizyczna i BMI. Wśród leków obecnie uwagę przykładają się do hormonalnej terapii zastępczej stosowanej powyżej 5-7 lat oraz długotrwałe stosowanie niektórych antydepresantów czy nawet antybiotyków, szczególnie z grupy tetracyklin. Ważną rolę odgrywa też aktywność fizyczna, która zmniejsza aktywności hormonów płciowych i IGF-1 oraz moduluje odpowiedź immunologiczną. Kobiety powinny również kontrolować poziom czynnika BMI, gdyż otyłość jest również poważnym czynnikiem ryzyka, który dodatkowo wiąże się z gorszym rokowaniem [2].

3. Nowoczesna diagnostyka obrazowa i badania przesiewowe:

Jeżeli chodzi o diagnostykę obrazową oraz badanie przedmiotowe, etapy postępowania oraz rodzaj badań należy dopasować do wieku i ryzyka wystąpienia raka sutka, które określane jest między innymi na podstawie wcześniejszych czynników.

4. Badania przesiewowe u kobiet o przeciętnym ryzyku

4.1. Kobiety w wieku 25-39 lat

The American college of Obstetricians and Gynecologists oraz National Comprehensive Cancer Network sugerują rozpoczęcie klinicznego badania piersi od 25. roku życia i jego powtarzanie co 1-3 lata. W przypadku wykrytych nieprawidłowości prowadzona jest dalsza diagnostyka obrazowa [3].

4.2. Kobiety w wieku 40-49 lat

Przeglądy wytycznych są źródłem wielu kontrowersji co do częstości i metod diagnostycznych w tej grupie wiekowej. Niektóre organizacje o profilu medycznym, takie jak ACOG i NCCN zalecają zaczęcie używania mammografii jako badania przesiewowego już od 40. roku życia, a odstęp pomiędzy kolejnymi badaniami w zależności od źródła powinien wynosić 1-2 lata.

Niektóre organizacje takie jak ESMO czy RACGP sprzeciwiają się powszechnemu przesiewowemu badaniu kobiet w wieku 40-49 lat, ale dopuszczają taką moż-

liwość po dokładnej ocenie wywiadu i czynników ryzyka. WHO i CTFPHC sprzeciwiają się rutynowym badaniom mammograficznym w tej grupie. WHO zaleca jedynie w przypadku rygorystycznych badań naukowych w dobrze wyposażonych ośrodkach w oparciu o dane globalne wskazujące, że częstość raka piersi przed 50. rokiem życia jest znacznie mniejsza [3].

4.3. Kobiety w wieku 50-69 lat

Wszystkie analizowane wytyczne w tym wieku rekomendują mammografię. Dane z wielu ogólnodostępnych przeglądów klinicznych wykazują, że po wprowadzeniu badań przesiewowych w tej formie nastąpiło ogólne zmniejszenie liczby zgonów z powodu raka piersi oraz spadek rozpoznań w stadium zaawansowanym. Kontrolersjom nadal podlega odstęp pomiędzy planowanymi badaniami, gdyż niektóre wytyczne zalecają badania coroczne, a inne co 1-2 lata [3].

4.4. Kobiety w wieku 70-74

Kobietom w wieku 70-74 lata jako zalecane badania przesiewowe większość ogólnodostępnych wytycznych wskazuje na mammografię, jednak mając na uwadze że korzyści dotyczą pacjentek w stanie ogólnie dobrym i z małą liczbą chorób współistniejących. WHO sugeruje wykonywanie mammografii jedynie w dobrze wyposażonych ośrodkach oraz sprzeciwia się screeningowi w krajach o niskich dochodach [3].

4.5. Kobiety z grup wysokiego ryzyka

Jeżeli chodzi o kobiety z grup wysokiego ryzyka to analizie poddano cztery istotne wytyczne pochodzące z trzech organizacji amerykańskich ACR, ASBrS i NCCN oraz z Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO). Pierwszą analizowaną grupą były kobiety z dożywotnim ryzykiem raka piersi powyżej 20%, gdzie dane opierano na wywiadzie rodzinnym. Według ASBrS kobiety te powinny rozpocząć coroczne badania mammograficzne oraz dodatkowe badania rezonansem magnetycznym. NCCN zaleca coroczną mammografię cyfrową, tu preferowaną metodą jest tomosynteza, rozpoczynając 10 lat przed wiekiem, w którym zdiagnozowano najmłodszego członka rodziny, ale nie wcześniej niż w wieku 30 lat [3]. Drugą grupę kobiet z wysokim ryzykiem (powyżej 20%) stanowią kobiety z dodatnim wywiadem w kierunku raka zrazikowego in situ lub atypowej hiperplazji, u których zaleca się takie same badania jak w przypadku kobiet z dodatnim wywiadem rodzinnym, jednak NCCN wyróżnia tutaj problem diagnostyczny, gdzie MRI w połączeniu z mammografią nie zwiększa wykrywalności, zaś wyłącznie odsetek biopsji. Trzecią grupą kwalifikowaną do wysokiego ryzyka są kobiety po napromienieniu klatki piersiowej w wieku 10-30 lat. Zalecenia te uwzględniają zwiększoną liczbę przypadków raka piersi w wieku 25-30 lat. Połączenie dwóch metod MRI i mammografii dawało najlepsze wyniki diagnostyczne [3]. Najważniejszą grupę stanowią pacjentki z rozpoznaną predyspozycją genetyczną np: w postaci mutacji BRCA1 i BRCA2. W tym przypadku zalecane są badania MRI od 25. roku życia oraz coroczna mammografia od 30. roku życia [3].

5. Porównanie metod obrazowych i ich skuteczność

Na podstawie pracy: „Breast Cancer Screening Using Mammography, Digital Breast Tomosynthesis and Magnetic Resonance Imaging by Breast Density” gdzie analizowano między innymi czułość MRI i mammografii ustalono, że największa czułość diagnostyczna raka sutka jest przy połączeniu tych dwóch metod. To połączenie wykrywa około 90% przypadków w pierwszym badaniu i 87% w kolejnych badaniach. Oznacza to, że połączenie metod wykrywa prawie 9 na 10 nowotworów. Czułość spada przy kolejnych badaniach. Pierwsze badanie wyłapuje przypadki już obecne, a w kolejnych wykrywa się nowe przypadki. Częste i wcześniejsze badania, niestety mają też swoje minusy. Powodują one więcej wyników fałszywie dodatnich, najczęściej występuje w badanych corocznych lub przy rozpoczęciu przed 40. rokiem życia. Pomimo tego, że MRI ma większą czułość diagnostyczną niż mammografia prowadzi do dużej liczby biopsji, więc zalecane jest głównie w grupach wysokiego ryzyka. Mammografia co 2 lata od 50. roku życia ma stosunkowo najmniej fałszywych biopsji przy zachowaniu korzyści diagnostycznych. Autorzy pracy określili też wartość diagnostyczną tomosyntezy. Dowiedzione zostało, że tomosynteza zmniejsza liczbę wyników fałszywie dodatnich, niepotrzebnych kontroli i niepotrzebnych biopsji, przy zachowaniu strategii przesiewowej [4].

6. Diagnostyka patomorfologiczna – biopsja gruboigłowa i badania immunohistochemiczne

Jest obecnie uznawana za złoty standard w diagnostyce patomorfologicznej piersi, umożliwiającą uzyskanie materiału przed leczeniem operacyjnym. Stwierdzono także wysoką zgodność Kappa 0,92 między wynikiem biopsji gruboigłowej a ostatecznym wynikiem badania pooperacyjnego. Wczesne wykonanie biopsji, umożliwia szybsze rozpoczęcie leczenia onkologicznego, co zwiększa szanse na wyzdrowienie [5]. W diagnostyce patomorfologicznej wykorzystywane są także badania immunohistochemiczne, które pozwalają na sklasyfikowanie typu raka i odpowiednie dobranie leczenia.

7. Klasyfikacja molekularna raka sutka

Najpowszechniejsza klasyfikacja raka piersi opiera się na analizie immunohistochemicznej, opartej na ekspresji następujących receptorów hormonalnych: estrogenu (ER), progesteronu (PR) i ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) [6]. Oprócz tych markerów, Ki-67 jest szeroko stosowanym biomarkerem proliferacji guza, który pomaga uzupełnić i zrozumieć patologię [7]. Analiza ekspresji genów umożliwiła wyróżnienie głównych podtypów molekularnych raka piersi, które mają kliniczne znaczenie prognostyczne i terapeutyczne, rozróżnia się cztery podtypy raka: luminalny A, luminalny B, HER2-dodatni i potrójnie ujemny (TBNC) [6, 7].

7.1. Podtyp Luminalny A

Guzy luminalne A charakteryzują się obecnością ER i/lub PR oraz brakiem HER2 i mają niską ekspresję markera proliferacji komórek Ki-67 (mniej niż 20%).

Klinicznie są one niskiego stopnia, wolno rosnące i mają najlepsze rokowanie z mniejszą częstością nawrotów i wyższym wskaźnikiem przeżycia. Raki te wykazują wysoki wskaźnik odpowiedzi na terapię hormonalną (tamoksyfen lub inhibitory aromatazy) i bardziej ograniczone korzyści z chemioterapii [6]. W konsekwencji, spośród kilku typów raka, jest to najmniej groźny i najczęstszy, odpowiadając za 50-60% przypadków. Ponadto, raki piersi sklasyfikowane jako IDC (inwazyjny rak przewodowy) i ILC (inwazyjny rak zrazikowy), rak śluzowy, sitowaty i cewkowy należą do podtypu raka piersi luminalnego A [7].

7.2. Podtyp Luminalny B

Guzy luminalne B mają wyższy stopień złośliwości i gorsze rokowanie w porównaniu do guzów luminalnych A. Są ER-dodatnie i mogą być PR-ujemne oraz mają wysoką ekspresję Ki67 (powyżej 20%). Są na ogół pośredniego/wysokiego stopnia histologicznego. Guzy te mogą odnieść korzyści z terapii hormonalnej wraz z chemioterapią. Podwyższony poziom Ki67 powoduje, że rosną szybciej niż guzy luminalne A i mają gorsze rokowanie. Stanowią 10-20% guzów luminalnych. Mają umiarkowanie niską ekspresję receptorów estrogenowych i zwiększoną ekspresję genów proliferacji i cyklu komórkowego [6].

7.3. Podtyp HER2-dodatni

Rak piersi HER2-dodatni to agresywny podtyp, który stanowi 15-20% wszystkich przypadków raka piersi [8]. Rak HER2-dodatni, charakteryzuje się brakiem receptorów hormonalnych ($ER < 1\%$ i $PR < 20\%$) i obecnością wysokiego poziomu HER2 ($>10\%$). HER2 to onko-białko, które po silnym bodźcu zaczyna się dzielić w sposób niekontrolowany, a w odpowiedzi komórki gruczołu piersiowego produkują nadmierną liczbę receptorów HER2. Ta nadmierna ekspresja powoduje rozwój tego podtypu raka [7].

Ten podtyp raka dzieli się dalej na trzy podgrupy, mianowicie HER2-dodatni, jeśli wynik immunohistochemii wynosi 3+ lub jeśli wynik wynosi 2+, a hybrydyzacja in situ jest dodatnia, HER2-niski, jeśli wynik immunohistochemii wynosi 2+, a test hybrydyzacji in situ jest ujemny lub jeśli wynik immunohistochemii wynosi 1+, i HER2-ujemny, jeśli wynik immunohistochemii wynosi 0. Rak piersi wzbogacony w HER2 jest zazwyczaj związany z ILC, wykazuje wysoką ekspresję Ki-67 ($>20\%$), co sprawia, że jest to nowotwór o gorszym rokowaniu i najszybszym tempie wzrostu w porównaniu z rakiem piersi luminalnym [7].

Ma on gorsze rokowanie w porównaniu z guzami luminalnymi i wymaga specyficznych leków skierowanych przeciwko białku HER2/neu, w tym trastuzumabu, trastuzumabu w połączeniu z emtasyną (T-DM1), pertuzumabu i inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak lapatynib i neratynib, oprócz operacji i leczenia precyzyjną chemioterapią. Mają wysoki wskaźnik odpowiedzi na schematy chemioterapii [6].

7.4. Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC / basal-like)

Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC) charakteryzuje się brakiem receptora estrogenowego (ER), receptora progesteronowego (PR) i receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu-2 (HER-2) [9]. Stanowi 12-17% wszystkich przypadków raka piersi, najczęściej występuje u kobiet poniżej 40. roku życia i u kobiet afroameerykańskich [6, 9]. Wysoka heterogeniczność i brak dobrze zdefiniowanych celów molekularnych w TNBC ograniczają skuteczność terapii celowanych obserwowanych w nieselektywnych badaniach klinicznych [9]. Podtyp TNBC jest dalej klasyfikowany na kilka dodatkowych podgrup, w tym basal-like (BL1 i BL2), claudin-low, mezenchymalny (MES), luminal androgen receptor (LAR) i immunomodulacyjny (IM), przy czym pierwsze dwa są najczęstsze i stanowią odpowiednio 50-70% i 20-30% przypadków. Ponadto każdy z nich ma unikalne wyniki kliniczne, fenotypy i wrażliwość farmakologiczną. TNBC prezentuje agresywne zachowanie, a 80% guzów raka piersi (gen supresorowy guza BRCA1 i BRCA2) należy do tej grupy [6]. TNBC charakteryzuje się dużą agresywnością, wczesnym nawrotem i większą tendencją do występowania w zaawansowanych stadiach. Charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem proliferacji, zmianami w genach naprawy DNA i zwiększoną niestabilnością genomową. Histologicznie jest to słabo zróżnicowany, wysoce proliferacyjny, heterogenny nowotwór, obejmujący podgrupy o różnym rokowaniu [6, 9].

8. Znaczenie biomarkerów w klasyfikacji do leczenia

8.1. Mutacje genetyczne BRCA1/2

Geny BReast CAncer 1 (BRCA1) i BReast CAncer 2 (BRCA2) kodują białka supresorowe nowotworów, które są kluczowymi regulatorami szlaku rekombinacji homologicznej (HR), najdokładniejszego i najważniejszego mechanizmu odpowiedzi na uszkodzenia DNA. Mutacje patogenne w tych genach prowadzą do defektu naprawy DNA i zwiększają podatność komórek nowotworowych na blokadę szlaków naprawczych, co jest mechanizmem działania inhibitorów PARP. Oprócz mutacji germinalnych, metylacja promotorów genów BRCA1 i BRCA2 stanowi epigenetyczny mechanizm dysfunkcji homologicznej rekombinacji („BRCAness”), który również może predykować odpowiedź na terapię inhibitorami PARP i być wykorzystany jako biomarker predykcyjny [10]. W badaniu oceniającym wpływ mutacji BRCA1/2 na odpowiedź na neoadjuwantową chemioterapię, które obejmowało 411 pacjentek wykazano, że pacjentki będące nosicielkami mutacji wykazują inną odpowiedź na terapię neoadjuwantową i inne wyniki leczenia niż pacjentki bez tych mutacji. Wyższy odsetek patologicznej odpowiedzi całkowitej (pCR) oraz poprawa przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) u pacjentek z mutacjami germinalnymi BRCA1/2 wskazały na zwiększoną chemiowrażliwość guzów z defektem rekombinacji homologicznej [11]. Badanie i identyfikacja patogennych wariantów BRCA1/2 są więc standardem w diagnostyce onkologicznej dla pacjentek z rakiem piersi.

8.2. Biopsja płynna – nowoczesny biomarker diagnostyczny i monitorujący

Biopsja płynna to technika polegająca na ekstrakcji i przetwarzaniu dowolnego płynu biologicznego w celu określenia obecności komórek nowotworowych lub złośliwego materiału genomowego. Najbardziej dostępnym materiałem do biopsji płynnej jest krew, a obecne technologie umożliwiają śledzenie krążących komórek nowotworowych (CTC), krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) lub pęcherzyków zewnątrzkomórkowych związanych z guzem. Spośród analitów biopsji płynnej, ctDNA jest najbardziej zaawansowany pod względem zastosowań klinicznych [12]. W przypadku przerzutowego raka piersi ctDNA jest wykorzystywane jako precyzyjne narzędzie medycyny do wyboru leczenia i śledzenia mutacji możliwych do leczenia. Umożliwia identyfikację mutacji *PI3KCA* i *ESR1*, które są zatwierdzone w terapiach celowanych i ich identyfikacja pozwala na precyzyjne dopasowanie oraz personalizację terapii. Ta nieinwazyjna metoda umożliwia dynamiczne monitorowanie zmian molekularnych w czasie rzeczywistym i ma potencjał do poprawy doboru terapii, śledzenia odpowiedzi na leczenie oraz wczesnego wykrywania nawrotu choroby w tym minimalnej choroby resztkowej (MDR) [12].

8.3. Leczenie raka HER2 dodatniego

Leczenie raka piersi HER2-dodatniego dynamicznie się rozwija. Jednym z pierwszych przełomów terapeutycznych było wprowadzenie celowanych przeciwciał monoklonalnych (mAb), takich jak trastuzumab i pertuzumab. Leki te oddziałują na zewnątrzkomórkową domenę receptora HER2, hamując jego homodimeryzację oraz zależną od ligandu dimeryzację HER2–HER3. W konsekwencji dochodzi do zahamowania wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych zależnych od HER2 oraz nasilenia cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). Wprowadzenie terapii ukierunkowanych molekularnie istotnie zmniejszyło częstość nawrotów choroby i przyczyniło się do wydłużenia przeżycia pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi [13].

Badania przedkliniczne wykazały ponadto synergistyczne działanie leków anty-HER2 w połączeniu z chemioterapią. Na podstawie tych obserwacji oraz postępów w biotechnologii opracowano koniugaty przeciwciało–lek (ADC), które integrują w jednej cząsteczce właściwości selektywnego celowania w receptor HER2 z cytotoksycznym działaniem chemioterapii [13].

8.4. Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin) jest terapeutycznym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ludzkiemu receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), będącemu receptorem kinazy tyrozynowej zlokalizowanym na powierzchni komórek. Nadekspresję HER2 stwierdza się w około 25-30% przypadków raka piersi i wiąże się ona z bardziej agresywnym przebiegiem choroby [14].

Obecnie trastuzumab stanowi element standardowego leczenia przerzutowego raka piersi z nadekspresją HER2. W monoterapii wykazuje umiarkowaną skutecz-

ność leczenia, natomiast stosowany w skojarzeniu z klasyczną chemioterapią zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie oraz wydłuża przeżycie pacjentek z zaawansowaną postacią choroby [14].

Postać podskórna trastuzumabu to nowsza formuła, dopuszczona do stosowania w Unii Europejskiej u chorych na wczesnego lub przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego [14].

W randomizowanym, otwartym, międzynarodowym badaniu HannaH (enHANced Neoadjuvant Herceptin), oceniającym zastosowanie trastuzumabu w leczeniu neoadiuwantowym i adiuwantowym u pacjentek z wczesnym rakiem piersi HER2+, wykazano porównywalną farmakokinetykę postaci podskórnej i dożylniej. Stężenia leku w surowicy podczas całego okresu dawkowania utrzymywały się powyżej poziomu uznawanego za terapeutycznie skuteczny. Odsetek patologicznej całkowitej odpowiedzi (główny punkt końcowy badania) wyniósł 45,4% w grupie otrzymującej trastuzumab podskórnie oraz 40,7% w grupie dożylniej, co spełniło kryteria niegorszości [14].

Profil bezpieczeństwa podskórnej postaci trastuzumabu w badaniu HannaH był zasadniczo zbliżony do postaci dożylniej. Odnotowano jednak wyższy odsetek ciężkich działań niepożądanych w grupie podskórnej (21% vs 12%), co częściowo wiązano z większą liczbą zakażeń. Znaczenie kliniczne tej różnicy wymaga dalszej oceny w kolejnych analizach i badaniach [14].

8.5. Pertuzumab

Pertuzumab reprezentuje nową klasę leków ukierunkowanych na proces dimeryzacji receptora HER2. Podobnie jak trastuzumab, jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z zewnątrzkomórkową częścią receptora HER2. W odróżnieniu od trastuzumabu, pertuzumab hamuje ligandowo zależną aktywację i przekazywanie sygnału przez HER2 [15].

Mechanizm działania pertuzumabu polega na wiązaniu się z epitopem znajdującym się w domenie II receptora HER2 – obszarze odpowiedzialnym za dimeryzację. Jest to inne miejsce niż domena IV, do której przyłącza się trastuzumab. Różnice w lokalizacji wiązania przekładają się na odmienne, uzupełniające się mechanizmy działania obu przeciwciał. Z tego względu istnieje uzasadnienie biologiczne dla równoległego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu w terapii nowotworów z nadekspresją HER2 [15].

8.5.1. Trastuzumab emtansyna

Trastuzumab emtansyna (T-DM1) jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC), który łączy trastuzumab z cytotoksyczną emtansyną (DM1). Jest ona pochodną majtansyny będącą inhibitorem mikrotubul. Terapia ta przynosi korzyści pacjentom z przerzutowym rakiem piersi, u których wcześniej stosowano chemioterapię oraz leczenie ukierunkowane na receptor HER2 [16].

Badanie KATHERINE było otwartym, randomizowanym badaniem klinicznym fazy III, obejmującym pacjentki z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, u których po zastosowaniu leczenia neoadiuwantowego zawierającego taksan (z antracykliną

lub bez) oraz trastuzumab, utrzymywała się resztkowa choroba inwazyjna w piersi lub węzłach pachowych. Pacjentki losowo przydzielono do leczenia adiuwantowego trastuzumabem emtansyną (T-DM1) lub trastuzumabem, podawanych przez 14 cykli. Pierwszorzędowym punktem końcowym było inwazyjne przeżycie wolne od choroby (IDFS), definiowane jako brak nawrotu miejscowego, regionalnego lub odległego oraz wystąpienia raka piersi w piersi przeciwnej, bądź zgonu z dowolnej przyczyny [16].

W analizie tymczasowej uwzględniono 1486 pacjentek (po 743 w każdej grupie). Zdarzenia w postaci nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu wystąpiły u 12,2% pacjentek leczonych T-DM1 oraz u 22,2% otrzymujących trastuzumab. Szacowany trzyletni odsetek IDFS wynosił odpowiednio 88,3% w grupie T-DM1 i 77,0% w grupie trastuzumabu. Leczenie T-DM1 istotnie zmniejszało ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu. Odległy nawrót jako pierwsze zdarzenie odnotowano u 10,5% pacjentek w grupie T-DM1 oraz u 15,9% w grupie trastuzumabu. Profil bezpieczeństwa T-DM1 był zgodny z dotychczasowymi obserwacjami, choć działania niepożądane występowały częściej niż podczas monoterapii trastuzumabem [16].

Wyniki badania wskazują, że u pacjentek z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi z resztkową chorobą inwazyjną po leczeniu neoadiuwantowym zastosowanie adiuwantowego T-DM1 istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby lub zgonu – o około 50% w porównaniu z trastuzumabem [16].

8.5.2. Trastuzumab derukstekan

Trastuzumab derukstekan (T-DXd) jest koniugatem przeciwciało–lek (ADC) zbudowanym z humanizowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko receptorowi ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2), które jest połączone kowalencyjnie z cytotoksycznym ładunkiem w postaci inhibitora topoisomerazy I (DXd) [13].

Przepuszczalność cytotoksycznego ładunku T-DXd umożliwia jego przenikanie przez błony komórkowe i oddziaływanie również na sąsiadujące komórki nowotworowe, niezależnie od poziomu ekspresji HER2. Zjawisko to jest określane jako efekt „bystander”. Zostało ono potwierdzone w modelach raka piersi *in vitro* i *in vivo*, w tym w komórkach o niskiej ekspresji HER2. W przeciwieństwie do tego, ładunek cytotoksyczny T-DM1 nie przenika przez błony komórkowe, przez co jego działanie przeciwnowotworowe ogranicza się głównie do komórek wykazujących wysoką ekspresję HER2. Z tego względu T-DXd może stanowić korzystniejszą opcję terapeutyczną w nowotworach charakteryzujących się heterogeniczną ekspresją HER2 [13].

Badanie DESTINY-Breast01 było otwartym, wieloośrodkowym badaniem fazy II oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu derukstekanu (T-DXd) u pacjentek z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi, wcześniej intensywnie leczonych terapią anty-HER2, w tym trastuzumabem emtansyną (T-DM1). Na podstawie części farmakokinetycznej ustalono zalecaną dawkę 5,4 mg/kg co 3 tygodnie, którą zastosowano u 184 pacjentek. Przy medianie obserwacji wynoszącej 26,5 miesiąca odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 62,0%, mediana przeżycia wolnego

od progresji 19,4 miesiąca, a mediana całkowitego przeżycia 29,1 miesiąca. Skuteczność obserwowano zarówno u pacjentek z przerzutami do mózgu, jak i bez nich. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały nudności, zmęczenie, łysienie, wymioty, zaparcia, biegunkę oraz anemię. Śródmiąższowa choroba płuc wystąpiła u 15,8% pacjentek, w tym 2,7% przypadków zakończonych zgonem. Wyniki badania potwierdziły wysoką aktywność przeciwnowotworową T-DXd i przyczyniły się do jego rejestracji w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi [13].

8.6. Leczenie raka luminalnego

8.6.1. Tamoxifen

Receptor progesteronowy (PR) moduluje aktywność receptorów estrogenowych α (ER α) w raku piersi, będąc przy tym genem docelowym ER i wykazując ekspresję zależną od estrogenu. PR stanowi również istotny biomarker prognostyczny, szczególnie w rakach piersi hormonozależnych. Wysoka ekspresja PR częściej występuje w guzach o korzystnym rokowaniu (np. podtyp luminalny A) niż w nowotworach o gorszym rokowaniu (np. podtyp luminalny B) [17].

Terapia endokrynną jest zwykle dobrze tolerowana i łatwa do stosowania u pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi. Leczenie adjuwantowe można rozpocząć zarówno przed, jak i po operacji, a jego standardowy czas trwania wynosi od 5 do 10 lat. Celem terapii jest zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. Odpowiedź na leczenie endokrynologiczne jest zróżnicowana i zależy od wrażliwości guza, ukrytego postępu choroby oraz wrodzonej agresywności nowotworu [17].

W 2005 roku Grupa Współpracująca Badaczy Wczesnego Raka Piersi (EBCTCG) wykazała, że 5-letnie stosowanie tamoksyfenu w terapii adjuwantowej u pacjentek z rakiem piersi z ekspresją ER prowadziło do zmniejszenia śmiertelności z powodu raka piersi o 31%. Jednocześnie długość terapii była bardziej skuteczna niż leczenie trwające 1 lub 2 lata. Uzupełniająca meta-analiza opublikowana w 2011 roku potwierdziła, że pięcioletnia terapia tamoksyfenem istotnie redukuje ryzyko nawrotu choroby w ciągu pierwszych 10 lat oraz obniża śmiertelność z powodu raka piersi o około jedną trzecią w perspektywie 15 lat [18].

Badanie ATLAS (Adjuvant Tamoxifen – Longer Against Shorter), obejmujące 6 846 pacjentek, wykazało, że przedłużenie terapii tamoksyfenem do 10 lat istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu raka piersi (617 vs. 711 zdarzeń), śmiertelność z powodu raka piersi (331 vs. 397 zgonów) oraz ogólną śmiertelność (639 vs. 722 zgony). Pomimo statystycznej istotności, bezwzględna korzyść była stosunkowo niewielka, a przedłużone leczenie wiązało się z większą liczbą działań niepożądanych. W grupie pacjentek leczonych przez 10 lat tamoksyfenem, aby zapobiec jednemu zgonowi z powodu raka piersi, konieczne było leczenie 52 osób (NNT = 52), przy czym zaobserwowano jednocześnie 53 przypadki nowotworu endometrium i 20 dodatkowych zdarzeń zatorów płucnych. Wyniki te potwierdziło badanie aTTOM, które wykazało, że kontynuacja tamoksyfenu do 10. roku znacząco zredukowała nawroty choroby od 7. roku leczenia wzwyż [18].

8.6.2. Inhibitory CDK4/6

Utrata prawidłowej kontroli cyklu komórkowego jest jedną z cech charakterystycznych nowotworów, a zaburzenia w komponentach odpowiedzialnych za jego regulację często występują w raku piersi. W związku z tym hamowanie kinaz zależnych od cyklin (CDK) stanowi obiecującą strategię terapeutyczną w leczeniu nowotworów. Nieselektywne inhibitory CDK wykazują jednak ograniczoną skuteczność w wielu typach nowotworów. Z kolei selektywne inhibitory CDK4/6 charakteryzują się korzystnym profilem toksyczności i wykazują wyjątkową skuteczność w połączeniu z terapią hormonalną u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi podtypu luminalnego [19].

Obecnie w klinice rozwijane są trzy inhibitory CDK4/6: abemacyklib, rybocyklib oraz palbociclib. Wszystkie trzy związki wykazały obiecujące wyniki w badaniach fazy I, a liczne badania fazy II i III wciąż trwają. Do tej pory dane kliniczne poza fazą I są dostępne jedynie dla palbociclibu [19].

Badania PALOMA-1 (faza II) i PALOMA-3 (faza III) oceniały skuteczność palbociclibu, w połączeniu z terapią hormonalną u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim/HER2-ujemnym. W PALOMA-1, obejmującym 165 kobiet po menopauzie bez wcześniejszego leczenia systemowego, pacjentki losowo otrzymywały letrozol lub letrozol + palbociclib. Mediana czasu do progresji choroby (PFS) wyniosła 10,2 miesiąca w grupie letrozolu i 20,2 miesiąca w grupie skojarzonej, a wskaźnik clinical benefit rate (CBR) wyniósł odpowiednio 58% i 81%. Korzyść była obserwowana niezależnie od biomarkerów, z wyjątkiem pacjentek z krótkim okresem wolnym od choroby (DFS ≤ 12 miesięcy) [19].

W badaniu PALOMA-3, obejmującym 521 pacjentek z progresją choroby po wcześniejszej terapii hormonalnej, pacjentki otrzymywały palbociclib + fulwestrant lub placebo + fulwestrant. Mediana PFS wyniosła 9,2 miesiąca w ramieniu eksperymentalnym vs. 3,8 miesiąca w grupie kontrolnej, a CBR wynosił 34% vs. 19%. Najmniejszą korzyść zaobserwowano u pacjentek z krótkim DFS (≤ 24 miesiące). Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) był niski w obu badaniach i nie różnił się istotnie między ramionami [19].

Wyniki badań PALOMA-1 oraz PALOMA-2 potwierdzają, palbociclib w połączeniu z terapią hormonalną znacząco wydłuża PFS i zwiększa CBR u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi luminalnym ER+/HER2-, przy ograniczonej różnicy w ORR. Korzyść jest obserwowana w większości podgrup, z wyjątkiem pacjentek z krótkim okresem wolnym od choroby [19].

8.7. Leczenie potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC)

8.7.1. Chemioterapia

W potrójnie ujemnym raku piersi postępowanie chirurgiczne i radioterapia są uzależnione od zasad stosowanych również w innych podtypach raka piersi. Jednak z perspektywy leczenia ogólnoustrojowego kluczowe i podstawowe znaczenie ma leczenie neoadjuwantowe rekomendowane w stadiach II-III TNBC. Natomiast w stadium T1 TNBC zasadność zastosowania terapii neoadjuwantowej jest

oceniana indywidualnie i pozostaje przedmiotem licznych kontrowersji. Przez wiele lat możliwości systemowego leczenia TNBC były ograniczone z racji braku wykazywania ekspresji typowych celów terapeutycznych, takich jak receptory estrogenowe czy progesteronowe, co wiązało się z ograniczonymi możliwościami efektywności leczenia. Wskutek czego podstawą terapii pozostawała chemioterapia cytotoksyczna. Najczęściej opierająca się na schematach łączących antracykliny i cyklofosfamid z taksanami oraz czasem z włączeniem związków platyny. Wraz ze zrozumieniem czynników biologicznych oraz heterogenności mikrośrodowiska guza obiecujące okazało się leczenie celowane oraz immunoterapia [20].

8.7.2. Immunoterapia

Na przestrzeni lat wiedza na temat TNBC znacząco się poszerzyła, co pozwoliło lepiej zrozumieć heterogeniczny charakter nowotworu. Pomimo braku celów typowych dla leczenia endokrynnego, postępy w poznaniu mikrośrodowiska guza przyczyniły się do rozwoju nowych strategii terapeutycznych w TNBC ukierunkowanych na poprawę wyników leczenia. Jedną z obiecujących metod leczenia stała się immunoterapia, szczególnie w połączeniu z chemioterapią oraz innymi lekami celowanymi. Ponadto zidentyfikowano biomarkery o znaczeniu predykcyjnym i prognostycznym – limfocyty naciekające guz (TILs; *tumor infiltrating lymphocytes*), ligand programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1; *programmed cell death-ligand 1*), obciążenie mutacyjne guza (TMB; *tumor mutational burden*) – co pozwoliło lepiej zrozumieć heterogenność i charakter nowotworu [21]. Leki immunoterapeutyczne stosowane obecnie w leczeniu raka piersi obejmują przede wszystkim inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego, w tym przeciwciała przeciwko PD-1 i PD-L1. Jednak komórki nowotworowe mogą wykorzystywać różne mechanizmy, które pozwalają im uniknąć rozpoznania przez układ odpornościowy [22].

W porównaniu z innymi podtypami raka piersi, potrójnie ujemny rak piersi wykazuje szczególną aktywność immunologiczną. W licznych badaniach opierających się na wczesnym stadium TNBC wykazano zwiększoną obecność TIL względem innych podtypów raka piersi. Wykazano, że zwiększony odsetek TIL w guzie i mikrośrodowisku guza jest związany z korzystniejszą odpowiedzią na chemioterapię i immunoterapię. Wykazano również, że koreluje to z lepszym rokowaniem długoterminowym.

Ponadto potrójnie ujemny rak piersi wykazuje zwiększoną ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworowych i immunologicznych oraz wyższe TMB w porównaniu do innych podtypów raka piersi [21]. Zwiększona ekspresja PD-L1 poprzez oddziaływanie z receptorem PD-1 na limfocytach T hamuje ich aktywność przeciwnowotworową. Poprzez zablokowanie interakcji PD-1/PD-L1 za pomocą leków immunoterapeutycznych dochodzi do zniesienia mechanizmu hamującego, tym samym dochodzi do przywrócenia zdolności układu odpornościowego do identyfikowania i eliminowania komórek nowotworowych [22].

W leczeniu raka piersi stosuje się obecnie kilka klas inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego zatwierdzonych przez US FDA (Amerykańska

Agencja Żywności i Leków; ang. U.S Food and Drug Administration). Należą do nich przeciwciała ukierunkowane na PD-1 (m.in. niwolumab, pembrolizumab, cemiplimab, dostarlimab), przeciwciała anty-PD-L1 (atezolizumab, durwalumab, awelumab), jak i inhibitory CTLA-4 (ipilimumab). Obecnie w leczeniu TNBC utrzymmano dopuszczenie FDA dla pembrolizumabu, natomiast na podstawie wyników badań IMpassion 131 wycofano atezolizumab z dostępności na rynku USA [22].

Znaczenie kliniczne immunoterapii potwierdzono w licznych badaniach. Zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu wczesnego stadium choroby zostało zatwierdzone przez FDA po publikacji wyników badania KEYNOTE-522 w 2021 r. W badaniu KEYNOTE-522 wykazano, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii wiązało się z większym odsetkiem całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR) niż chemioterapia stosowana samodzielnie [20, 22].

Ponadto w zaawansowanym stadium PD-L1-dodatniego TNBC wykazano poprawę wyników leczenia przy zastosowaniu pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii, co zobrazowało badanie KEYNOTE-355 u pacjentek z zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym TNBC, które nie były wcześniej leczone chemioterapią z powodu przerzutów [22].

Zgromadzone dotąd wyniki sugerują, że inhibitory punktów kontrolnych mogą wykazywać większą skuteczność, gdy są stosowane na wcześniejszych stadiach choroby. Prawdopodobnie ma to związek z lepszą sprawnością układu odpornościowego przed ekspozycją na terapię cytotoksyczną oraz z narastaniem mechanizmów ucieczki immunologicznej w późniejszych fazach progresji [22].

8.7.3. Wczesne stadium TNBC

W populacji amerykańskiej znaczna część chorych na TNBC (ok. 60%) rozpoznawana jest w stadium II-III, co wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotu i niekorzystnym rokowaniem. Schemat KEYNOTE-522 pozostaje najlepiej udokumentowaną strategią immunochemioterapii w leczeniu wczesnego TNBC wysokiego ryzyka [22]. W badaniu tym oceniono strategię obejmującą leczenie neoadjuwantowe oparte na paklitakselu i karbopłatinie podawanych łącznie z pembrolizumabem, a następnie doksorubicynę z cyklofosfamidem również w skojarzeniu z pembrolizumabem u pacjentek przydzielonych losowo do leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego pembrolizumabem lub placebo. Dodanie pembrolizumabu wiązało się ze wzrostem odsetka pCR zarówno u pacjentek z ekspresją PD-L1, jak i bez ekspresji (odpowiednio PD-L1(+) 68,9% vs 54,9% oraz PD-L1(-) 45,3% vs 30,3%) [21].

Analizy podgrup potwierdziły, że korzyść w zakresie pCR była obserwowana we wszystkich ocenianych populacjach. Co szczególnie istotne, korzyści nie ograniczały się wyłącznie do odpowiedzi patologicznej – po medianie obserwacji 63,1 miesiąca wykazano również poprawę 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS 81,3% vs 72,3%), co odpowiadało 37% redukcji ryzyka nawrotu, progresji, powikłań lub zgonu. Na tle KEYNOTE-522 inne schematy neoadjuwantowe z udziałem ICI (inhibitory punktów kontrolnych) również zwiększały częstość pCR, jednak dysponują mniej jednoznacznymi danymi dotyczącymi długoterminowych

punktów końcowych. W badaniu IMpassion 131 dodanie atezolizumabu do chemioterapii podniosło odsetek pCR do 58% w porównaniu z 41% w części kontrolnej, jednakże nie wykazano istotności statystycznej w analizach przeżyć [22].

Immunoterapia jest rozważana również jako element terapii postneoadjuwantowej i adjuwantowej z myślą o eliminacji choroby resztkowej i mikroprzerzutów oraz ograniczeniu ryzyka nawrotu. Dane z KEYNOTE-522 wskazują na poprawę wyników leczenia przy strategii obejmującej pembrolizumab, przy czym większą korzyść obserwowano u pacjentek z określonym średnim stopniem choroby resztkowej (RCB-2), a bardzo duże różnice w EFS odnotowano pomiędzy niskim a wysokim (RCB-1 vs RCB-3) [22].

8.7.4. Zaawansowane stadium TNBC

W leczeniu zaawansowanego i przerzutowego TNBC podstawę terapii stanowi chemioterapia. Podczas badania KEYNOTE-355 oceniano skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią w porównaniu ze skojarzeniem chemioterapii z placebo u pacjentek z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym TNBC [21].

Wykazano, że pembrolizumab stosowany łącznie z chemioterapią u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS>10) istotnie poprawiał zarówno przeżycie całkowite (mOS 23 vs 16 miesięcy; HR 0,73), jak i przeżycie wolne od progresji (mPFS 9,7 vs 5,6 miesiąca; HR 0,66). Natomiast podczas badania IMpassion 130, wykorzystującym atezolizumab z nab-paklitakselem uwidoczniło się jedynie znaczną poprawę w mPFS. Z kolei w badaniu IMpassion131 z zastosowaniem atezolizumabu w połączeniu z paklitakselem nie wykazano poprawy PFS nawet w nieleczonej wcześniej podgrupie PD-L1-dodatniej, co może wynikać z przyczyn wieloczynnikowych. W odróżnieniu do wczesnego TNBC, w chorobie przerzutowej korzyści z immunoterapii odnoszą głównie wyselekcjonowane pacjentki. Podkreśla się potrzebę identyfikacji dodatkowych markerów, szczególnie dla populacji PD-L1- ujemnej. Jednakże istotną luką pozostają dane odnoszące się do skuteczności ICI u chorych z bardzo wczesnym nawrotem odległym po neoadjuwantowej chemioimmunoterapii, ponieważ pacjentki te były wykluczane z badań KEYNOTE-355 i IMpassion130 [22].

Podsumowując, dotychczasowe wyniki badań wskazują, że immunoterapia stanowi skuteczne uzupełnienie leczenia TNBC zwłaszcza w skojarzeniu z chemioterapią. Najsilniejsze dowody pochodzą z badań KEYNOTE-522 i KEYNOTE-355. Wyniki te potwierdzają, że inhibitory punktów kontrolnych stały się ważnym elementem współczesnej terapii TNBC.

8.8. Inhibitory PARP

Dzięki postępom w badaniach, które obejmowały m.in lepsze poznanie podłoża biologicznego nowotworu, jego heterogenności oraz roli mikrośrodowiska w potrójnie ujemnym raku piersi, możliwe okazało się wprowadzenie nowych strategii leczenia celowanego. Inhibitory PARP, poprzez hamowanie układu enzymatycznego polimerazy poli (adenozynodifosforanu-rybozy) w komórkach z niedoborem BRCA1 i BRCA2, odgrywają obiecującą rolę w leczeniu TNBC [20].

Mechanizm tej terapii opiera się na blokowaniu aktywności PARP, a w szczególności PARP1. Pełni on rolę katalizatora transferu reszt ADP-rybozy z NAD⁺ na substraty docelowe, w wyniku czego dochodzi do konstruowania łańcucha poli. Co więcej, odkryto, że PARP1 bierze aktywny udział w naprawie DNA. Również posiada związek z enzymami jądrowymi i chromatyną. PARP1 odgrywa kluczową rolę w naprawie pęknięć jednoniciowych (SSB) w DNA. Enzym ten rozpoznaje SSB, dzięki swojej domenie wiążącej DNA z motywami trzech palców cynkowych. Następnie dochodzi do zmiany struktury konformacyjnej oraz rozszczepienia NAD⁺ przez enzym. W wyniku tego mechanizmu fragment ADP-rybozy przyczepia się kowalencyjnie do PARP1 lub histonów [23].

Dlatego terapia ma na celu inhibicję jednego z mechanizmów naprawy DNA. W wyniku takiego działania inhibitora PARP1 komórka traci zdolność do naprawy SSB, co powoduje kumulację uszkodzonych SSB oraz ich przekształcanie w pęknięcia dwuniciowe (DSB). Takie pęknięcia są śmiertelne dla komórki. Za naprawę DSB jest odpowiedzialna homologiczna ścieżka naprawy rekombinacji (HR) [20]. HR stanowi standardowy i wysoce dokładny szlak naprawy, który jest wykorzystywany głównie w fazach S i G2 cyklu komórkowego. Jednak u pacjentek z mutacją BRCA ten szlak naprawy jest niewydolny [23].

W konsekwencji u pacjentek TNBC z mutacjami BRCA zastosowanie inhibitora PARP powoduje nagromadzenie nieodwracalnych uszkodzeń DNA oraz niestabilność chromosomalną i genomową, które nie mogą zostać naprawione z powodu nieprawidłowo funkcjonującego szlaku naprawy DSB [23]. Taka kumulacja ostatecznie prowadzi do śmierci komórki nowotworowej. Mechanizm tej terapii tłumaczy selektywność działania inhibitorów PARP wobec komórek z defektem BRCA, tym samym nie wpływając na przeżycie prawidłowych komórek.

Liczne wyniki badań klinicznych wykazały znaczną skuteczność u pacjentów chorujących na potrójnie ujemnego raka piersi z mutacją BRCA. Jednak szacunkowo ta mutacja występuje u ok. 10-20% chorych na TNBC. W konsekwencji FDA zatwierdziła do leczenia TNBC u pacjentem z mutacją BRCA ½ dwa inhibitory PARP – olaparib i talazoparib [23].

8.9. Olaparib

Olaparib, należący do klasy N-acylo piperazyn, jako pierwszy został dopuszczony do stosowania jako lek doustny. Jego działanie opiera się na hamowaniu aktywności TOPBP1 (białko wiążące topoizomerazę-1 DNA) oraz WEE1 (jądrowa kinaza białkowa należąca do rodziny serynowo-treoninowej/tyrozynowej), w wyniku czego dochodzi do utrzymujących się podczas mitozy uszkodzeń DNA, które prowadzą do katastrofy mitotycznej. W konsekwencji prowadzi to do śmierci komórki. Podczas badań III fazy OlympiAD (NCT02000622) u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym oraz mutacjami gBRCA wykazano, że olaparib stosowany w monoterapii w dawce 300 mg dwa razy dziennie wykazywał przewagę

w porównaniu do leczenia standardowego. Udowodniono przewagę w zakresie wydłużenia PFS o 2,8 miesiąca oraz redukcji ryzyka zgonu nawet o 42%, co autorzy interpretują jako klinicznie istotną korzyść [24].

Równolegle oceniano zastosowanie olaparibu w terapiach skojarzonych z chemioterapią. Głównie opierając się na leczeniu adjuwantowym i neoadjuwantowym. Wśród kobiet ze sporadycznym TNBC przeprowadzono badanie fazy I/II (NCT01445418) stosując połączenie olaparibu z karboplatyną. W wynikach odnotowano umiarkowaną aktywność przy akceptowalnej tolerancji. Maksymalna tolerowana dawka olaparibu wynosiła 400 mg podawana dwa razy dziennie. Co więcej, większość działań niepożądanych stopnia 3 i 4 wśród pacjentów stanowiła neutropenia, która została odnotowana aż u 36% badanych, podczas gdy trombocytopenia i anemia stanowiły 11%. Podczas przeprowadzenia innego badania fazy I/II (UMIN00009498) uwzględniającego stosowanie olaparibu (300 mg dwa razy na dobę) i eribuliny, odnotowano znaczącą reakcję przeciwnowotworową, jednakże problemem klinicznym okazała się występująca gorączka neutropeniczna u pacjentów zarówno w fazie I, jak i II (odpowiednio faza I: 20,8%, faza II 33,3%). Stanowiły obiecujące wyniki, ponieważ już przy zastosowaniu najniższej dawki (25 mg dwa razy dziennie) olaparibu odnotowano hamowanie PARP. Obiecujące okazało się badanie NCT02734004, odnotowując skuteczne działanie przeciwnowotworowe oraz dobrą tolerancję u pacjentek z mutacją gBRCA raka piersi. Terapia skojarzona opierała się na zastosowaniu olaparibu (300 mg, dwa razy na dobę) z durvalumabem (1-5 g) [24].

Podsumowując, rezultaty powyżej przedstawionych badań wskazują, że terapia skojarzona z udziałem inhibitorów PARP może stanowić skuteczną strategię terapeutyczną w odpowiednio dobranych grupach chorych, w szczególności u pacjentów z mutacją BRCA. Jednocześnie należy podkreślić, że intensyfikacja leczenia wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych, zwłaszcza hematologicznych.

8.10. Talazoparib

Innym lekiem, który został zatwierdzony przez FDA, jest talazoparib. Przypuszcza się, że ten inhibitor PARP wykazuje większą efektywność w porównaniu do olaparibu. Wiąże się to z mechanizmem "PARP trapping", czyli pułapkowaniem PARP, które polega na zatrzymaniu PARP na DNA. W wyniku takiego działania dochodzi do zablokowania podziału komórki. Omawiany inhibitor działa dwutorowo, wykorzystując podwójny mechanizm pułapkowania PARP na DNA [23]. Talazoparib, podawany doustnie, wykazuje już swoje działanie przy dawce (0,6-1 mg/dzień) w przypadku pacjentów z rakiem piersi z mutacją gBRCA, jak i u pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi. Wskazują na to badania fazy I (NCT01286987) opierające swoje wyniki na 18 chorych z postępującym rakiem piersi z mutacją gBRCA. Zastosowanie talazoparibu w monoterapii (1 mg/dzień) wiązało się z odpowiedzią terapeutyczną u 50% badanych. Po 24 tygodniach leczenia u 86% chorych wykazano dobrą tolerancję na lek przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Również badania fazy II ((NCT02034916) odnotowały obiecujące korzyści u pacjentów (progresywny rak

piersi wykazujący germinálną mutację BRCA), którzy wcześniej byli poddani chemioterapii opartej na platynie lub bez platyny [24].

Podczas podobnych badań (II fazy ABRAZO) opierających się na chorych z mutacjami linii zarodkowej BRCA 1/2 przed leczeniem platyną lub innymi schematami, zaobserwowano występowanie działań niepożądanych o typie hematologicznym. Można było zaobserwować neutropenię, trombocytopenię, anemię, a nawet dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i biegunka. Pomimo występujących powikłań, podczas tej fazy zaobserwowano skuteczność kliniczną aż u 26%/29% pacjentów z TNBC/HR+. Ponadto, podczas badania fazy III porównującym efektywność działania talazoparibu ze standardową chemioterapią jednoskładnikową (m.in. kapecytabina, erybulina, gemcytabina) u chorych z TNBC odnotowano znaczną przewagę talazoparibu. Leczenie talazoparibem wiązało się z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji w porównaniu do chemioterapii (PFS: talazoparib: 8,6 miesiąca, chemioterapeutyki: 5,6 miesiąca) oraz z redukcją guza aż o 46%. Różnica ta przekłada się na istotną redukcję ryzyka progresji choroby (HR 0,54; 95%, CI 0,41-0,71; $p < 0.0001$) ocenioną według RECIST 1.1. Dodatkowo, efekt obserwowano również w OS i ORR oraz w odsetku korzyści klinicznej po 24 tygodniach [23].

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej wyniki badań, można ocenić talazoparib jako lek korzystny w leczeniu pacjentów z gBRCA oraz wykazujący większą skuteczność niż inne leki chemioterapeutyczne.

9. Nowe kierunki terapii

Zarówno w chemioterapii, jak i immunoterapii jednym z największych wyzwań pozostaje uzyskanie leczenia, które jednocześnie i selektywnie oddziałuje zarówno na komórki nowotworowe, jak i na elementy układu odpornościowego.

9.1. Nanotechnologia

Coraz częściej jako obiecujący kierunek w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi wskazuje się dziedzinę nanotechnologii. Celem wykorzystania są systemy dostarczania leków oparte na nanocząstkach, dzięki czemu może dojść do istotnego wzmocnienia efektu immunoterapii poprzez poprawę właściwości farmakokinetycznych stosowanych substancji, ograniczenie toksyczności ogólnoustrojowej oraz uzyskanie możliwości podawania kilku leków w jednej strategii terapeutycznej, co sprzyja synergii działania [26].

Ponadto, podawanie leków cytotoksycznych oraz immunoterapeutycznych za pomocą nanocząstek pozwala zniwelować ograniczenia klasycznych postaci leków, takie jak słaba rozpuszczalność i niska biodostępność. Za pomocą takiej strategii terapeutycznej nanoonośniki mogą wydłużyć czas krążenia leku, zwiększać jego kumulację w tkance guza oraz ukierunkowywać na wybrane miejsca, dzięki reakcjom na specyficzne warunki, które panują w guzie, np. względem pH czy temperatury. Do typowych nanocząsteczek zalicza się liposomy, nanocząsteczki polimerowe, dendryty, hydrożele czy także nanocząsteczki pochodzenia komórkowego [26].

Przykładowo liposomalne nośniki zawierające doksorubicynę (indukującą immunogenną śmierć komórek) i indoksymod (odpowiedzialnym za hamowanie szlaku IDO-1) umożliwiały osiągnięcie znacznie wyższych stężeń leku w guzie. W konsekwencji wpływało to na poprawę skuteczności przeciwciał anti-PD-1, zarówno względem zmian przerzutowych, jak i ogniska pierwotnego. Inną koncepcją były zawierające decytabinę maskowane neutrofilami nanocząsteczki. W wyniku ich działania powodowały wydajniejsze ukierunkowanie na guz oraz sprzyjały immunogennej apoptozie komórek. Mechanizm ten, działając z aktywnością odpowiedzi immunologicznej, sprzyja silniejszemu efektowi przeciwnowotworowemu oraz redukcji potencjalnych przerzutów do płuc w TNBC [25].

9.2. Nanocząsteczki krzemionkowe (MSNs)

Ponadto obiecujący system dostarczania leków w TNBC stanowią mezoporowate nanocząsteczki krzemionkowe (MSNs). Swoje obiecujące perspektywy zawdzięczają dużej pojemności załadunku leku, dobrej biokompatybilności oraz możliwości precyzyjnej modyfikacji ich struktury. Podczas jednych z badań Zheng i wsp., uzyskano odpowiedź przeciwnowotworową zależną od DOX (doksorubicyna). Dzięki zsyntetyzowaniu MSN uwalniającego DOX uzyskano wydłużony czas krążenia leku oraz indukcję promowania dojrzewania komórek dendrytycznych wraz z uwalnianiem cytokin przeciwko nowotworowi. Owe nanocząsteczki w połączeniu z terapią anti-PD-L1 prowadziły do efektywnego eliminowania guzów raka piersi in situ oraz przerzutów do płuc [26].

9.3. Personalizowane leczenie

Coraz większe zainteresowanie i znaczenie przypisuje się spersonalizowanym immunoterapiom wielomodalnym, które opierają się na analizie danych genomowych, transkryptomicznych, proteomicznych oraz radiomicznych. Dzięki takiemu podejściu możliwy wydaje się dokładniejszy dobór terapii do profilu biologicznego guza. Doniesienia kliniczne sugerują, że analiza mutacji i stopnia deficytu naprawy DNA może skutkować lepszym doбором terapii skojarzonych. Co więcej, jako istotny kierunek rozwoju poszukuje się wskazuje się zastosowanie modeli sztucznej inteligencji, które mogą trafniej przewidywać całkowitą odpowiedź patomorfologiczną oraz efektywniej łączyć dane kliniczne, molekularne i obrazowe [25].

9.4. mRNA w TNBC

Obecnie równolegle rośnie zainteresowanie potencjalnym zastosowaniem szczepionek przeciwnowotworowych w TNBC, a w szczególności duże nadzieje wiąże się z neoantygenowymi platformami oraz z technologią mRNA, które mają wywołać trwałą odporność przeciwnowotworową poprzez ukierunkowane mechanizmy działania.

Przykładem intensywnie rozwijanego podejścia jest bispecyficzne przeciwciało BNT327 firmy BioNTech. Jest to bispecyficzne przeciwciało PD-L1/VEGF-A łączące blokadę punktu kontrolnego z komponentą antyangiogenną prowadzącą

do normalizacji naczyń. Częsteczka ta obecnie znajduje się w III fazie badań klinicznych w TNBC na świecie. Badania, których rozpoczęcie zaplanowano na koniec 2025 r. Co więcej, nadzieje budzą także wieloantygenowe szczepionki mRNA, takie jak TNBCvax zawierająca TOP2A, HIF-1 oraz IGF-IR. Wykazano znaczną redukcję wzrostu guza oraz znaczny naciek limfocytów CD8⁺ wydzielających TNF-alfa i granzym B, co skutkuje hamowaniem progresji nowotworu. Rozwój metod identyfikacji neoantygenów sprzyja projektowaniu spersonalizowanych szczepionek mRNA i strategii wzmacniających prezentację antygeny. Łączenie tych metod z inhibitorami punktów kontrolnych lub terapiami komórkowymi może prowadzić do wielofunkcyjnej odporności przeciwnowotworowej [25].

W perspektywie kolejnych lat kluczowe będzie przełożenie obiecujących wyników badań przedklinicznych i wczesnoklinicznych na trwałe korzyści dla pacjentek z TNBC oraz określenie, jak skutecznie pokonać mechanizmy ucieczki immunologicznej nowotworu. Najbardziej prawdopodobny wydaje się rozwój oparty na terapiach skojarzonych, głównie na łączeniu nanonośników poprawiających dostarczanie i zapewniających bezpieczeństwo dla leków, w połączeniu z immunoterapią punktów kontrolnych.

Wnioski

Rak sutka to jeden z wiodących problemów w obecnej medycynie powodujący każdego roku wiele zgonów wśród kobiet. Choroba ta jest heterogenna i ma różne objawy, a patogeneza jest uzależniona od wielu czynników. Niezwykle ważne jest samobadanie i badania przesiewowe, gdzie największą czułość diagnostyczną ma połączenie mammografii z rezonansem magnetycznym. Klasyfikacja molekularna raka piersi opiera się głównie na ocenie ekspresji receptorów ER, PR, HER2 oraz markera proliferacji Ki-67, co pozwala wyróżnić cztery główne podtypy: luminalny A, luminalny B, HER2-dodatni i potrójnie ujemny. Podtypy te różnią się rokowaniem, dynamiką wzrostu oraz odpowiedzią na leczenie, co ma kluczowe znaczenie dla doboru terapii. Dodatkowo nowoczesne biomarkery, takie jak mutacje BRCA1/2 oraz biopsja płynna, umożliwiają bardziej precyzyjną diagnostykę i personalizację leczenia.

Postęp w leczeniu raka piersi HER2-dodatniego znacząco się rozwija. Opiera się na terapiach celowanych, takich jak przeciwciała monoklonalne, które są skierowane przeciwko ludzkiemu receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (np. trastuzumab i pertuzumab). Blokują one receptor HER2 i hamują wzrost nowotworu. Ich skuteczność wzrasta w połączeniu z chemioterapią, a rozwój koniugatów przeciwciało-lek umożliwił jednoczesne, precyzyjne dostarczanie cytotoksycznych substancji do komórek nowotworowych. Nowe terapie, szczególnie T-DM1 i T-DXd, wykazują wysoką skuteczność u pacjentek z chorobą zaawansowaną lub oporną na wcześniejsze leczenie. Leczenie raka luminalnego oparte jest przede wszystkim na hormonoterapii. Może ono polegać na oddziaływaniu na receptor progesteronowy (PR), który moduluje aktywność receptorów estrogenowych α (ER α) w raku piersi. Stosowanie Tamoxifenu u pacjentek z rakiem piersi z ekspresją ER prowadziło

do zmniejszenia śmiertelności oraz ryzyka nawrotów z powodu tego nowotworu. Kolejną obiecującą strategią terapeutyczną w leczeniu nowotworów jest hamowanie kinaz zależnych od cyklin. Selektywne inhibitory CDK4/6 charakteryzują się korzystnym profilem toksyczności i wykazują wyjątkową skuteczność w połączeniu z terapią hormonalną u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi podtypu luminalnego.

Przez wiele lat możliwości leczenia potrójnie ujemnego raka piersi były ograniczone do chemioterapii cytotoksycznej z powodu braku wykazywania ekspresji typowych celów terapeutycznych. Wraz z postępem obejmującym dokładniejsze poznanie podłoża biologicznego, heterogenności oraz roli mikrośrodowiska nowotworu możliwe stało się zastosowanie nowych strategii terapeutycznych, takich jak terapia celowana i immunoterapia. Najważniejszym lekiem immunoterapeutycznym jest obecnie pembrolizumab, który w badaniu KEYNOTE-522, stosowany z chemioterapią zwiększał odsetek całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej oraz poprawiał 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń. Ważnym kierunkiem leczenia celowanego są również inhibitory PARP, zwłaszcza olaparib i talazoparib, które wykazują skuteczność u pacjentek z mutacjami BRCA1/2, prowadząc do nagromadzenia nieodwracalnych uszkodzeń DNA i śmierci komórek nowotworowych. Badania kliniczne potwierdzają, że leki te wydłużają przeżycie wolne od progresji i mogą przewyższać skutecznością wybrane schematy chemioterapii. Nadzieje wiąże się z nowymi kierunkami terapii koncentrujących się przede wszystkim na zwiększeniu selektywności leczenia oraz przełamywaniu mechanizmów ucieczki immunologicznej nowotworu. Szczególnie obiecująca jest nanotechnologia wykorzystująca nanonośniki, takie jak liposomy, hydrożele czy mezoporowate nanocząsteczki krzemionkowe (MSNs). Można więc przypuszczać, że przyszłość terapii TNBC najprawdopodobniej będzie oparta na strategiach skojarzonych, łączących immunoterapię, nowoczesne systemy dostarczania leków oraz podejście spersonalizowane.

Modern methods of diagnosis and treatment of breast cancer – an overview of current therapeutic options

Abstract

Breast cancer remains the most frequently diagnosed malignant tumor in women worldwide and poses a significant public health challenge, both in Poland and globally. The dynamic development of diagnostic methods and therapies has led to a significant transformation in the approach to this disease in recent years. The aim of this paper is to review modern imaging, pathological, and molecular diagnostic methods, as well as current systemic treatment options for breast cancer.

Particular attention is paid to the role of mammography, magnetic resonance imaging, and tomosynthesis in detecting lesions at an early stage of the disease. The importance of immunohistochemical and molecular tests in the precise biological classification of the tumor is also discussed. The paper presents molecular subtypes (Luminal A, Luminal B, HER2-positive, triple-negative) as a basis for selecting targeted therapy. Contemporary treatment strategies are presented, including anti-HER2 antibodies, CDK4/6 inhibitors, immunotherapy, and PARP inhibitors. The growing role of personalized therapies, which enable treatment to be tailored to the patient's individual molecular profile, is emphasized. This topic is particularly timely due to the rapid introduction of new drugs and therapeutic regimens that significantly improve patient survival and quality of life. Understanding contemporary standards for breast cancer diagnosis and treatment is crucial for effective therapy and the further development of oncological care.

Purpose of the study: The aim of this work is to review modern methods of imaging, pathomorphological and molecular diagnostics as well as current possibilities of systemic treatment of breast cancer.

Keywords: breast cancer, diagnostics, nanotechnology, immunotherapy, targeted therapy.

Bibliografia

1. Xiong X, Zheng LW, Ding Y, Chen YF, Cai YW, Wang LP, Huang L, Liu CC, Shao ZM, Yu KD. Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduct Target Ther*. 2025 Feb 19;10(1):49. doi: 10.1038/s41392-024-02108-4. PMID: 39966355; PMCID: PMC11836418, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39966355/>.
2. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 25;13(17):4287. doi: 10.3390/cancers13174287. PMID: 34503097; PMCID: PMC8428369, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503097/>.
3. Katsika L, Boureka E, Kalogiannidis I, Tsakiridis I, Tirodimos I, Lallas K, Tsimtsiou Z, Dagklis T. Screening for Breast Cancer: A Comparative Review of Guidelines. *Life (Basel)*. 2024 Jun 19;14(6):777. doi: 10.3390/life14060777. PMID: 38929759; PMCID: PMC11204612. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38929759/>.
4. Stout NK, Miglioretti DL, Su Y, et al. Breast Cancer Screening Using Mammography, Digital Breast Tomosynthesis, and Magnetic Resonance Imaging by Breast Density. *JAMA Intern Med*. 2024;184(10):1222-1231. doi:10.1001/jamainternmed.2024.4224 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39186304/>.

5. Ziegler-Rodriguez GJ, Pinillos Portella MÁ, De la Cruz Ku G, Vilchez Santillan SE, Dunstan Yataco J, Galarreta Zegarra JA, Calderón Valencia G, Cotrina Concha JM. Core needle biopsy of breast tumours: comparison of diagnostic performance between surgery and radiology services at a national cancer centre in Latin America. *Ecancermedalscience*. 2024 Sep 13;18:1766. doi: 10.3332/ecancer.2024.1766. PMID: 39430083; PMCID: PMC11489117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39430083/>.
6. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, et al. Subtypes of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. *Breast Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Aug 6. Chapter 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/> doi: 10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes.
7. Carvalho E, Canberk S, Schmitt F, Vale N. Molecular Subtypes and Mechanisms of Breast Cancer: Precision Medicine Approaches for Targeted Therapies. *Cancers (Basel)*. 2025 Mar 25;17(7):1102. doi: 10.3390/cancers17071102. PMID: 40227634; PMCID: PMC11987866. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11987866/>.
8. Li YW, Dai LJ, Wu XR, Zhao S, Xu YZ, Jin X, Xiao Y, Wang Y, Lin CJ, Zhou YF, Fu T, Yang WT, Li M, Lv H, Chen S, Grigoriadis A, Jiang YZ, Ma D, Shao ZM. Molecular Characterization and Classification of HER2-Positive Breast Cancer Inform Tailored Therapeutic Strategies. *Cancer Res*. 2024 Nov 4;84(21):3669-3683. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-23-4066. PMID: 39186675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39186675/>.
9. Weng, L., Zhou, J., Guo, S. *et al.* The molecular subtyping and precision medicine in triple-negative breast cancer---based on Fudan TNBC classification. *Cancer Cell Int* 24, 120 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12935-024-03261-0>.
10. Panagopoulou M, Panou T, Gkoutakos A, Tarapatzi G, Karagiani M, Tsamardinos I, Chatzaki E. BRCA1 & BRCA2 methylation as a prognostic and predictive biomarker in cancer: Implementation in liquid biopsy in the era of precision medicine. *Clin Epigenetics*. 2024 Dec 6;16(1):178. doi: 10.1186/s13148-024-01787-8. PMID: 39643918; PMCID: PMC11622545. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39643918/>.
11. Kim, H., Chun, J.W., Hwang, J. *et al.* Impact of germline *BRCA1/2* mutations on response to neoadjuvant systemic therapy and prognosis in breast cancer: a propensity score matched cohort study. *Breast Cancer Res* 27, 89 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13058-025-02041-6>.
12. Loizidis S, Stanciu MA, Ignatiadis M. Liquid biopsy in breast cancer: promises and challenges. *Curr Opin Oncol*. 2025 Sep 1;37(5):512-521. doi: 10.1097/CCO.0000000000001168. Epub 2025 Jul 2. PMID: 40657993. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40657993/>.

13. Martín M, Pandiella A, Vargas-Castrillón E, Díaz-Rodríguez E, Iglesias-Hernangómez T, Martínez Cano C, Fernández-Cuesta I, Winkow E, Perelló MF. Trastuzumab deruxtecan in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024 Jun;198:104355. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104355. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38621469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38621469/>.
14. Heo YA, Syed YY. Subcutaneous Trastuzumab: A Review in HER2-Positive Breast Cancer. *Target Oncol*. 2019 Dec;14(6):749-758. doi: 10.1007/s11523-019-00684-y. PMID: 31686307. Subcutaneous Trastuzumab: A Review in HER2-Positive Breast Cancer - PubMed.
15. Hubalek M, Brantner C, Marth C. Role of pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2012 May 28;4:65-73. doi: 10.2147/BCTT.S23560. PMID: 24367194; PMCID: PMC3846374. Role of pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer – PMC.
16. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE Jr; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516102. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer – PubMed.
17. Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Jan 26;16:305-314. doi: 10.2147/DDDT.S336643. PMID: 35115765; PMCID: PMC8801368. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer – PubMed.
18. Krauss K, Stickeler E. Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *Breast Care* (Basel). 2020 Aug;15(4):337-346. doi: 10.1159/000509362. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32982643; PMCID: PMC7490651. Endocrine Therapy in Early Breast Cancer - PMC.
19. Hamowanie Gampenriedera SP, Rinnerthalera G, Greil R. CDK4/6 w raku piersi luminalnej. *Memo*. 2016;9:76-81. DOI: 10.1007/S12254-016-0268-2. Epub 2016 20 czerwca. PMID: 27429659; PMCID: PMC4923084. Hamowanie CDK4/6 w raku piersi luminalnego – PMC.
20. Adrada, B. E., Moseley, T. W., Kapoor, M. M., Scoggins, M. E., Patel, M. M., Perez, F., Nia, E. S., Khazai, L., Arribas, E., Rauch, G. M., & Guirguis, M. S. (2023). Triple-Negative Breast Cancer: Histopathologic Features, Genomics, and Treatment. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 43(10), e230034. <https://doi.org/10.1148/rg.230034>.

21. Michaels, E., Chen, N., & Nanda, R. (2024). The Role of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). *Clinical breast cancer*, 24(4), 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2024.03.001>.
22. Dvir, K., Giordano, S., & Leone, J. P. (2024). Immunotherapy in Breast Cancer. *International journal of molecular sciences*, 25(14), 7517. <https://doi.org/10.3390/ijms25147517>.
23. Singh, D. D., Parveen, A., & Yadav, D. K. (2021). Role of PARP in TNBC: Mechanism of Inhibition, Clinical Applications, and Resistance. *Biomedicines*, 9(11), 1512.
24. Ye, F., Dewanjee, S., Li, Y., Jha, N. K., Chen, Z. S., Kumar, A., Vishakha, Behl, T., Jha, S. K., & Tang, H. (2023). Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer. *Molecular cancer*, 22(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01805-y>.
25. Chatterjee, A., Chakraborty, A., Chatterjee, S., & Pal, S. (2026). Immunotherapy in triple-negative breast cancer: From molecular mechanisms to precision medicine-overcoming resistance and optimizing clinical outcomes. *Critical reviews in oncology/hematology*, 221, 105174. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2026.105174>.
26. Liu, S., Li, J., Gu, L., Wu, K., & Xing, H. (2022). Nanoparticles for Chemoimmunotherapy Against Triple-Negative Breast Cancer. *International journal of nanomedicine*, 17, 5209–5227. <https://doi.org/10.2147/IJN.S388075>.

Kancerogeny w żywności. Poznaj najbardziej rakotwórcze produkty spożywcze

*Adam Rusek¹, Bartosz Hawro², Martyna Olczak³,
Wiktoria Pastuszka⁴, dr. n. med. Ahmed El-Mallul⁵*

Streszczenie

Problem nowotworowy jest ściśle powiązany z czynnikami środowiskowymi, w tym z codzienną dietą i nawykami żywieniowymi. Niniejsza praca ma na celu analizę wpływu długotrwałej ekspozycji na kancerogeny obecne w żywności na ryzyko rozwoju chorób nowotworowych oraz podkreślenie znaczenia prewencji poprzez ich identyfikację i eliminację z codziennego życia. Analiza opiera się na systematyce Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC), kategoryzującej substancje pod względem siły dowodów naukowych na ich działanie rakotwórcze na cztery główne grupy, a także na podziale kancerogenów ze względu na ich źródło pochodzenia: endogenne, egzogenne, procesowe oraz migrujące z opakowań. Szczególną uwagę poświęcono mięsu przetworzonemu, sklasyfikowanemu w Grupie 1 IARC, w którym zastosowanie azotanów i azotynów w procesie konserwacji prowadzi do powstawania silnie genotoksycznych związków N-nitrozowych. Istotne zagrożenie stanowią również kancerogeny procesowe, powstające w wyniku obróbki termicznej żywności w temperaturach przekraczających 120°C. Należą do nich akrylamid, aminy heterocykliczne oraz wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne. Substancje te ujawniają swój potencjał rakotwórczy głównie po wewnątrzustrojowej biotransformacji z udziałem układu cytochromu P450, uszkadzając materiał genetyczny poprzez tworzenie przestrzennych adduktów DNA. W pracy omówiono również zagrożenia płynące z kancerogenów naturalnych, takich jak aflatoksyny, które wytwarzane przez grzyby przyczyniają się do mutacji w genie supresorowym TP53 i predysponują do raka wątroby. Ponadto, przeanalizowano rolę używek i składników diety w procesie nowotworzenia. Wykazano, że alkohol pełni funkcję inicjatora karcynogenezy, głównie za sprawą genotoksycznego działania aldehydu octowego. Z kolei cukier oraz dieta o wysokim indeksie glikemicznym pełnią rolę promotorów

¹ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

² Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

³ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

⁴ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

⁵ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

zmian nowotworowych, ponieważ wywołują insulinooporność i przewlekłą hiperinsulinemię, która stymuluje podziały komórkowe nowotworów, m.in. poprzez zwiększanie poziomu insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1). Codzienne, przewlekłe narażenie na zróżnicowane kancerogeny pokarmowe prowadzi do ich kumulacji w organizmie, dlatego świadomość tych mechanizmów jest kluczowa dla skutecznej profilaktyki onkologicznej.

Cel pracy: analiza wpływu długotrwałej ekspozycji na kancerogeny obecne w żywności na ryzyko rozwoju chorób nowotworowych oraz podkreślenie znaczenia prewencji poprzez ich identyfikację i eliminację z codziennego życia.

Słowa kluczowe: kancerogeny, mykotoksyny, alkohol, cukier, żywność.

Wstęp

Jak powszechnie wiadomo istnieje wiele czynników predysponujących do zachorowania na nowotwór, takich jak te związane z dietą, stylem życia oraz genami. Karcynogeneza jest procesem wieloetapowym, składającym się z inicjacji, promocji oraz progresji. Nowotworzenie rozpoczyna się na skutek licznych błędów zachodzących w krytycznych genach kontrolujących wzrost komórek macierzystych tkanki. Komórka ulega następnie kolejnym mutacjom i zaczyna się niekontrolowanie namnażać, co ostatecznie może doprowadzić do powstania guza, jego późniejszego wzrostu i przerzutów [1]. Błędy w DNA mogą powstawać spontanicznie lub na skutek kancerogenów. Kancerogeny to czynniki przyczyniające się do nowotworzenia na wiele sposobów np. poprzez mechanizm tworzenia adduktów, które następnie mogą prowadzić do uszkodzenia DNA lub przez cytotoksyczność zwiększającą proliferację komórek [2]. Wyróżniamy setki karcynogenów takich jak substancje chemiczne, np. alkohol czy aflatoksyny, zwiększające ryzyko zachorowania na raka wątroby, czynniki biologiczne np. *Helicobacter pylori*, który predysponuje do raka żołądka, oraz fizyczne, takie jak promieniowanie jonizujące, które ma związek m.in. z białaczkami oraz rakami tarczycy. Według WHO i IARC na 18,7 milionów przypadków nowotworów zdiagnozowanych w 2022 roku na całym świecie, 7,1 milionom (37,8%) dało się zapobiec. Były to nowotwory, które powstały na skutek czynników związanych z niezdrowym stylem życia: palenie tytoniu, alkohol, wysokie BMI, brak aktywności fizycznej, zanieczyszczenie powietrza oraz promieniowanie UV. Mężczyźni są bardziej narażeni na te szkodliwe czynniki – aż 45% nowotworów, które u nich zdiagnozowano było nimi spowodowane, u kobiet natomiast dzięki zdrowszemu trybowi życia można było uniknąć 30% nowotworów [3]. Niestety współczesne nawyki żywieniowe i sposób produkcji żywności powodują, że człowiek jest stale narażony na kontakt z substancjami o potencjalnym działaniu kancerogennym. Związki te mogą powstawać na etapie konserwacji czy w trakcie obróbki kulinarnej żywności, szczególnie w wysokiej temperaturze [4]. Największym problemem jest ekspozycja przewlekła – codzienne spożywanie niewielkich

ilości szkodliwych związków powstałych podczas smażenia czy grillowania czerwonego mięsa sprawia, że mutageny mogą kumulować się w organizmie i przyczyniać się do zwiększonego ryzyka nowotworowego [4]. Stawiamy tezę, że długotrwała ekspozycja na kancerogeny obecne w żywności, wynikająca zarówno z naszych nawyków żywieniowych, jak i ze sposobów przygotowywania posiłków, może mieć istotny wpływ na ryzyko rozwoju chorób nowotworowych. Dlatego identyfikując źródła problemu i eliminując je z naszego codziennego życia, możemy wdrożyć profilaktykę antynowotworową.

1. Klasyfikacja IARC

Analiza kancerogenów pochodzenia pokarmowego wymaga przyjęcia za punkt wyjścia systematyki opracowanej przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC, ang. *International Agency for Research on Cancer*). Stanowi ona najbardziej uznany w skali globalnej system oceny wyników badań w zakresie potencjału rakotwórczego. Rejestr ten uwzględnia szerokie spektrum zidentyfikowanych dotychczas czynników onkogennych o zróżnicowanej etiologii, obejmując zarówno substancje obecne w produktach spożywczych, jak i czynniki infekcyjne czy fizyczne np. promieniowanie jonizujące. Należy jednak zaznaczyć, że metodologia IARC służy wyłącznie kategoryzacji siły dowodów naukowych potwierdzających kancerogenność danego czynnika, nie zaś szacowaniu bezwzględnego ryzyka onkologicznego wynikającego z ekspozycji. Zgodnie z aktualnym modelem, system ten opiera się na podziale na cztery główne kategorie:

Grupa 1: Rakotwórcze dla ludzi

Zaliczenie substancji do tej kategorii następuje w przypadku dysponowania wystarczającymi dowodami potwierdzającymi jej rakotwórcze działanie na organizm człowieka. Oznacza to istnienie bezspornych danych wskazujących na indukowanie procesu nowotworowego przez dany czynnik. Proces oceny opiera się z reguły na analizie wyników badań epidemiologicznych, które dokumentują zwiększoną zapadalność na nowotwory w populacjach poddanych ekspozycji. Ponadto, dany czynnik może zostać zakwalifikowany do „Grupy 1” w oparciu o jednoznaczne dowody na jego kancerogenność w modelach zwierzęcych, pod warunkiem jednoczesnego występowania silnych przesłanek u eksponowanych ludzi, dowodzących, iż wykazuje on powiązanie z przynajmniej jedną z uznanych cech mechanistycznych charakterystycznych dla kancerogenów ludzkich [5, 6].

Grupa 2A: Prawdopodobnie rakotwórcze dla ludzi

Do tej grupy klasyfikuje się czynniki, w przypadku których dane o działaniu rakotwórczym u ludzi są ograniczone, ale jednocześnie dysponujemy przekonującymi wynikami z badań na zwierzętach laboratoryjnych lub mocnymi dowodami mechanistycznymi. Wskazują one, że badana substancja wykazuje właściwości typowe dla ludzkich kancerogenów. Termin „ograniczone dowody” odnosi się do sytuacji, w której stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy narażeniem na dany czynnik

a ryzykiem rozwoju nowotworu, lecz badacze nie mogą z wystarczającą pewnością wykluczyć wpływu innych zmiennych. Tymi alternatywnymi wyjaśnieniami mogą być: zwykły przypadek, błędy metodologiczne czy też obecność innych czynników zakłócających przebieg badania. Ponadto omawianą kategorię można zastosować również wtedy, gdy dowody kliniczne dotyczące ludzi są wysoce niedostateczne, o ile kancerogenność potwierdzono w modelach zwierzęcych i poparto ją solidnymi dowodami na poziomie molekularnym, uzyskanymi z badań na ludzkich komórkach lub tkankach.

Grupa 2B: Możliwie rakotwórcze dla ludzi

Omawianą kategorię stosuje się z reguły w sytuacjach, w których zespół badawczy stwierdził spełnienie wyłącznie jednego z trzech określonych kryteriów. Do przypisania czynnika do tej grupy wystarcza zatem wykazanie ograniczonych dowodów na jego rakotwórcze działanie u ludzi, potwierdzenie wystarczających dowodów kancerogenności w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych albo dostarczenie mocnych dowodów mechanistycznych, które wskazują, że badana substancja wykazuje właściwości typowe dla ludzkich kancerogenów.

Grupa 3: Niesklasyfikowane jako rakotwórcze

Grupa 3 stosuje się najczęściej w przypadkach, gdy dane epidemiologiczne dotyczące kancerogenności u ludzi są nieadekwatne, dowody na kancerogenność w modelach zwierzęcych są ograniczone (bądź nieadekwatne), a przesłanki pozostają niewystarczające. Ograniczone dowody na kancerogenność u zwierząt laboratoryjnych oznaczają, iż dostępne dane sugerują potencjalny efekt nowotworowy, jednak nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków.

2. Podział kancerogenów

Oprócz systemu IARC w klasyfikacji kancerogenów stosowany jest podział oparty na źródle ich pochodzenia. Wyróżnia się cztery główne grupy substancji: endogenne, egzogenne, procesowe oraz migrujące z opakowań. Karcynogeny endogenne (inaczej naturalne), syntezowane przez organizmy żywe, mogą powstawać jako toksyczny produkt uboczny metabolizmu pleśni (mykotoksyny) lub być stałym elementem metabolizmu roślin (alkaloidy pirolizydynowe) [12]. Karcynogeny egzogenne (inaczej antropogenne) są wynikiem działalności człowieka w takich obszarach jak rolnictwo czy przemysł. Do tej kategorii należą m.in. metale ciężkie, pozostałości pestycydów oraz trwałe zanieczyszczenia organiczne, takie jak dioksyny i PCB [8]. Karcynogeny procesowe powstają w wyniku reakcji chemicznych zachodzących podczas obróbki. Najczęściej wynikają z oddziaływania wysokiej temperatury wynoszącej powyżej 120°C w procesach takich jak smażenie, pieczenie, grillowanie czy wędzenie. Należą do nich Wielopierścieniowe Węglowodory Aromatyczne, aminy heterocykliczne i akrylamid [11]. Karcynogeny migrujące z opakowań obejmują monomery i plastyfikatory, przenikające do produktów spożywczych z materiałów przeznaczonych do kontaktu z żywnością. Do tej grupy

zalicza się m.in. bisfenol A (BPA), często spotykany w powłokach wnętrza puszek [12], oraz ftalany, które sprawiają, że folie spożywcze są elastyczne [7]. Należy także wspomnieć o olejach mineralnych (MOSH i MOAH), które potrafią migrować do żywności nawet z tekturowych opakowań, jeśli te zostały wyprodukowane z makułatury zawierającej pozostałości farb drukarskich [9].

3. Przetworzone mięso i mechanizm nitrozowania

W 2015 roku Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) opublikowała raport, w którym sklasyfikowała mięso przetworzone jako kancerogen Grupy 1. Wykazuje to, że obecnie nauka pozwala na stwierdzenie bezpośredniego związku między jego spożywaniem a zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów, głównie raka jelita grubego [13]. Z kolei mięso czerwone zostało sklasyfikowane w Grupie 2A jako czynnik prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi [14]. Głównym powodem takiej klasyfikacji mięsa przetworzonego jest chemia stosowana podczas konserwacji. Azotyny (NO_2^-) i azotany (NO_3^-) są stosowane w przemyśle w celu hamowania rozwoju bakterii *Clostridium botulinum* oraz odpowiadają za różowe zabarwienie produktu [15]. Gdy azotyny wchodzą w reakcję z aminami białek mięsa, powstają związki N-nitrozowe (NOC), w tym silnie toksyczne nitrozoaminy. Proces ten zachodzi w dwóch przypadkach: pod wpływem wysokiej temperatury oraz w silnie kwaśnym środowisku ludzkiego żołądka [16]. W celu minimalizacji ryzyka stosowane są antyoksydanty, takie jak kwas askorbinowy lub jego sole. Funkcjonujący jako inhibitor, reaguje z azotynami szybciej niż białka, skutecznie blokując syntezę nitrozoamin, przekształcając azotyny w bezpieczny tlenek azotu [15, 17]. Mimo to nitrozoaminy, w przypadku braku odpowiednich substancji ochronnych, wykazują silne działanie genotoksyczne, trwale uszkodzając DNA komórek nabłonka jelitowego, co inicjuje proces nowotworowy [14].

4. Kancerogeny procesowe

Powszechnie wiadomo, że ogrzewanie i spalanie materiałów organicznych generuje substancje o udokumentowanym lub wysoce prawdopodobnym działaniu rakotwórczym. W odniesieniu do pożywienia człowieka procesy obróbki termicznej – choć krytyczne dla zapewnienia bezpieczeństwa mikrobiologicznego, strawności oraz pożądanego walorów kulinarnych – niosą ze sobą nieuniknione ryzyko syntezy wtórnych metabolitów toksycznych. Złożone reakcje chemiczne, zachodzące w pożywieniu pod wpływem wysokiej temperatury, prowadzą do powstawania licznych kancerogenów, wśród których dominują trzy główne grupy: akrylamid (AC), aminy heterocykliczne (HCA) oraz wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA). Współczesna toksykologia żywności i epidemiologia żywieniowa poświęcają tym związkom szczególną uwagę, analizując ich szlaki metaboliczne, mechanizmy uszkodzenia materiału genetycznego oraz ryzyko populacyjne. Poniższe opracowanie, oparte na najnowszym piśmiennictwie naukowym, stanowi dogłębną analizę tych trzech klas kancerogenów,

uwzględniając ich etiologię, mechanizmy działania (MoA), klasyfikację Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) oraz współczesne metody oceny ryzyka [18, 25, 27].

5. Akrylamid (AC)

Akrylamid (propeno-2-amid) jest drobnocząsteczkowym, nienasyconym amidem, którego obecność w diecie jest nierozzerwalnie związana z poddawaniem żywności bogatej w węglowodany działaniu temperatur przekraczających 120°C. Z chemicznego i technologicznego punktu widzenia, dominującym szlakiem biosyntezy akrylamidu w produktach spożywczych jest zaawansowana reakcja Maillarda [20]. Proces ten jest inicjowany poprzez nukleofilowy atak grupy aminowej wolnego aminokwasu – przede wszystkim asparaginy – na grupę karbonylową cukrów redukujących, takich jak glukoza czy fruktoza. W wyniku tej kondensacji powstaje niestabilna zasada Schiffa, która ulega następnie dekarboksylacji i wieloetapowym przekształceniom termicznym (m.in. przez produkt Amadori), których ostatecznym rezultatem jest uwolnienie cząsteczki akrylamidu [18, 19, 20]. Ze względu na ten specyficzny szlak powstawania, głównymi wektorami narażenia na ten kancerogen w codziennej diecie zachodniej są smażone i pieczone przetwory ziemniaczane (frytki, chipsy, placki ziemniaczane), pieczywo (szczególnie chrupkie oraz ciemna skórka chleba tradycyjnego), wyroby cukiernicze (herbatniki, krakersy, biszkopty), płatki śniadaniowe, a także palone ziarna kawy i jej substytuty oparte na cykorii czy zbożach [19, 27]. Rozpatrując mechanizm działania (MoA) akrylamidu, należy podkreślić, że wykazuje on stosunkowo niską pierwotną reaktywność wobec makrocząsteczek w organizmie. Pełny potencjał rakotwórczy tego związku ujawnia się dopiero w następstwie jego wewnątrzustrojowej biotransformacji. Po szybkiej absorpcji z przewodu pokarmowego, akrylamid ulega w hepatocytach utlenieniu przy udziale układu monoooksygenaz zależnych od cytochromu P450, a w szczególności izoenzymu CYP2E1. W wyniku tej reakcji powstaje glicydamid (GA) [18, 19, 25]. To właśnie glicydamid jest uznawany za ostateczny, wysoce elektrofilowy i genotoksyczny metabolit akrylamidu. Wykazuje on ogromne powinowactwo do kwasów nukleinowych, wiążąc się kowalencyjnie z zasadami azotowymi i tworząc w przeważającej mierze przestrzenne addukty purynowe (takie jak N7-GA-Gua oraz N3-GA-Ade) [19]. Powstawanie tych uszkodzeń w strukturze DNA prowadzi do zakłóceń procesu replikacji, indukując mutacje punktowe (tranzycje i transwersje), które mogą bezpośrednio aktywować protoonkogeny lub inaktywować geny supresorowe nowotworów. Dodatkowym, niegenotoksycznym szlakiem działania akrylamidu jest wywoływanie silnego stresu oksydacyjnego. Zarówno AC, jak i GA, posiadają zdolność do sprzęgania się z wewnątrzkomórkowym glutationem (GSH) przy udziale S-transferaz glutationowych (GST). Choć szlak ten jest w swej istocie mechanizmem detoksykacyjnym (prowadzącym do wydalenia kwasów merkapturowych wraz z moczem), przy przewlekłej ekspozycji prowadzi do drastycznego wyczerpania puli GSH w komórkach, co potęguje uszkodzenia oksydacyjne białek, lipidów i samego DNA [18, 20, 27]. Na podstawie kompleksowej oceny dowodów

eksperymentalnych, wykazujących bezspornie, że akrylamid podawany zwierzętom laboratoryjnym indukuje nowotwory wielonarządowe (w tym m.in. raka tarczycy, nowotwory gruczołu sutkowego, raka macicy, a także międzybłoniaki otrzewnej u samców), Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) sklasyfikowała akrylamid w Grupie 2A jako czynnik „prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi” [18]. Mimo że badania epidemiologiczne na ludzkich kohortach dostarczają wyników niejednoznacznych, instytucje regulacyjne traktują ten związek z najwyższą powagą. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) opiera swoją ocenę ryzyka na koncepcji Marginesu Narażenia (MoE – Margin of Exposure). Wartość ta, będąca stosunkiem dawki wyznaczającej dolną granicę przedziału ufności dawki wywołującej 10% wzrost częstości występowania nowotworów u zwierząt (BMDL10) do szacowanego narażenia ludzi z dietą, wskazuje na istotne zagrożenie dla zdrowia publicznego [19, 27]. Dla kancerogenów genotoksycznych, takich jak AC, zasada progowości nie ma zastosowania, co wymusiło na prawodawcach wprowadzenie w przemyśle spożywczym zasady ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*), nakazującej maksymalną redukcję poziomu tego związku poprzez modyfikacje technologiczne (np. stosowanie asparaginazy, blanszowanie, obniżanie temperatury smażenia) [20, 25, 27].

6. Aminy heterocykliczne (HCA)

Aminy heterocykliczne (HCA) reprezentują odrębną, wysoce mutagenną klasę kancerogenów pokarmowych, których formowanie jest ściśle uzależnione od termicznej obróbki matrycy o dużej zawartości białka. W przeciwieństwie do węglowodanowego pochodzenia akrylamidu, głównym źródłem narażenia na HCA są produkty pochodzenia zwierzęcego: mięso ssaków (potocznie określane jako czerwone mięso), mięso drobiowe oraz ryby, poddawane długotrwałej ekspozycji na wysokie temperatury. Związki te generowane są najintensywniej podczas smażenia kontaktowego (na patelni), głębokiego smażenia, opiekania w piecach oraz grillowania na ruszcie. Pod względem chemicznym HCA dzieli się na aminy pirolityczne, powstające w temperaturach powyżej 250-300°C na skutek bezpośredniej pirolizy wolnych aminokwasów i białek, oraz aminy termiczne (aminoimidazoazaareny), które tworzą się już w temperaturach rzędu 150-250°C. Aminy termiczne mają kluczowe znaczenie dietetyczne i powstają w wyniku skomplikowanych reakcji kondensacji pomiędzy trzema endogennymi prekursorami obecnymi w tkance mięśniowej: kreatyną (lub jej bezwodnikiem – kreatyniną), wolnymi aminokwasami oraz cukrami redukującymi (heksozami) [18, 21, 25]. Najbardziej powszechnymi przedstawicielami tej grupy, regularnie wykrywanymi w żywności w stężeniach rzędu nanogramów na gram produktu, są: 2-amino-1-metylo-6-fenylimidazo[4,5-b]pirydyna (PhIP), 2-amino-3,8-dimetyloimidazo[4,5-f]chinoksalina (MeIQx), 2-amino-3,4,8-trimetyloimidazo[4,5-f]chinoksalina (DiMeIQx) oraz 2-amino-3-metyloimidazo[4,5-f]chinolina (IQ). Analiza molekularnego mechanizmu działania (MoA) amin heterocyklicznych ujawnia, że związki te są klasycznymi prokancerogenami. Oznacza to, że po spożyciu i wchłonięciu z przewodu pokarmowego są one biologicznie mało

reaktywne, a ich potężny potencjał kancerogeny zostaje „odblokowany” dopiero w procesie wątrobowej aktywacji metabolicznej. Obligatoryjnym, pierwszym etapem tej biotransformacji jest reakcja N-hydroksylacji zewnątrzpierścieniowej grupy aminowej, za którą odpowiada niemal wyłącznie specyficzny izoenzym z rodziny cytochromu P450 – CYP1A2. W wyniku tego procesu powstają N-hydroksyaminy, które stanowią bezpośrednie prekursorzy reaktywnych form elektrofilowych [18, 21]. W drugim etapie (faza II metabolizmu) N-hydroksyaminy ulegają estryfikacji za pośrednictwem N-acetylotransferaz (głównie NAT1 i NAT2) lub sulfotransferaz (SULTs). Utworzone estry octanowe i siarczanowe charakteryzują się skrajną niestabilnością termodynamiczną i podlegają spontanicznemu, heterolitycznemu rozszczepieniu. W efekcie tego rozpadu generowane są wysoce reaktywne jony arylnitreniowe. Te elektrofilowe cząsteczki wnikają do jądra komórkowego, gdzie z wysoką swoistością atakują najbardziej nukleofilowe centra w DNA – przede wszystkim wiążą się kowalencyjnie z atomem C8 zasad guaninowych, a w mniejszym stopniu z atomem N2 [18, 21, 25]. Uformowane w ten sposób masywne, przestrzenne addukty DNA (np. dG-C8-PhIP) drastycznie zniekształcają architekturę podwójnej helisy. Brak ich skutecznej naprawy przez system wycinania nukleotydów (NER) prowadzi do błędów podczas replikacji. Dowiedziono, że addukty generowane przez HCA indukują specyficzne mutacje (np. z G:C do T:A) w kluczowych genach regulujących cykl komórkowy, takich jak geny supresorowe *APC* i *TP53* oraz onkogeny z rodziny *RAS*. Inicjuje to proces kancerogenezy, szczególnie w wyściółce nabłonkowej jelita grubego oraz tkankach gruczołowych [18, 22, 25]. Klasyfikacja IARC oceniła poszczególne związki z tej grupy w oparciu o dostępne dowody. Przykładowo, związek IQ został umieszczony w Grupie 2A (prawdopodobnie rakotwórczy), natomiast inne aminy, takie jak powszechny PhIP czy MeIQx, sklasyfikowano w Grupie 2B (możliwie rakotwórcze dla ludzi). Przełomowym momentem dla oceny ryzyka związanego z HCA była publikacja obszernej monografii IARC (tom 114) w 2018 roku, dotyczącej czerwonego i przetworzonego mięsa. Eksperti jednoznacznie potwierdzili korelację pomiędzy wysoką konsumpcją mięsa poddawanego długiej obróbce termicznej a podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego, z potencjalnym wpływem na rozwój raka prostaty i trzustki [21, 22]. Istotnym elementem oceny ryzyka w tym przypadku jest potężna zmienność osobnicza. Polimorfizmy genetyczne kodujące enzymy CYP1A2 oraz NAT2 determinują tempo powstawania jonów nitreniowych. Osoby posiadające fenotyp tzw. "szybkich acetylatorów" są predysponowane do znacznie wyższej akumulacji adduktów DNA i wielokrotnie bardziej narażone na rozwój choroby nowotworowej przy identycznym spożyciu mięsa w porównaniu z osobami o fenotypie powolnym [21, 25].

7. Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA)

Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (znane jako PAHs – *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*) stanowią trzecią, najlepiej udokumentowaną historycznie i budzącą największe obawy pod kątem toksyczności bezpośredniej, grupę kancerogenów żywnościowych. Strukturalnie są to silnie lipofilne cząsteczki organiczne,

zbudowane z dwóch lub więcej skondensowanych pierścieni benzenowych (z lub bez układów cyklopentadienowych). W odróżnieniu od akrylamidu i HCA, których obecność w jedzeniu wynika wyłącznie z reakcji endogennych, WWA zanieczyszczają ludzką dietę dwutorowo. Pierwszym źródłem jest globalna depozycja środowiskowa wynikająca z emisji przemysłowych i motoryzacyjnych, w ten sposób WWA osadzają się na roślinach, co sprawia, że produkty zbożowe i owoce stanowią stałe tło narażenia u osób niepalących. Jednak z punktu widzenia toksykologii obróbki cieplnej, znacznie groźniejszym źródłem są procesy kulinarne, obejmujące niepełne spalanie materii organicznej oraz głęboką pirolizę lipidów w temperaturach przekraczających 350-400°C [18, 23, 24]. Zjawisko to ma miejsce w trakcie tradycyjnego wędzenia dymem drzewnym, opiekania na bezpośrednim ogniu, a nade wszystko podczas grillowania nad rozżarzonymi węglami. Kiedy tłuszcz wytapiający się z mięsa kapie na gorący popiół, ulega błyskawicznej pirolizie. Powstające lotne frakcje WWA są unoszone wraz z prądami dymu z powrotem ku górze, gdzie osadzają się na chłodniejszej powierzchni potrawy, ulegając absorpcji. Najlepiej przebadanym, najgroźniejszym i pełniącym funkcję prototypowego wskaźnika toksyczności w tej grupie jest benzo[a]piren (BaP) [23, 24, 26]. Molekularny mechanizm działania (MoA) wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych opiera się na skomplikowanej kaskadzie aktywacji metabolicznej. WWA po dostaniu się do ustroju aktywują wewnątrzkomórkowy receptor węglowodorów arylowych (AhR), co działa jako sygnał transkrypcyjny do masowej syntezy enzymów cytochromu P450, a tym samym przyspiesza własną toksyfikację. Benzo[a]piren jest w pierwszej kolejności utleniany przez izoenzymy CYP1A1 i CYP1B1 do epoksydu, który następnie, pod działaniem enzymu mikrosomalnej hydrolazy epoksydowej, ulega uwodnieniu do dihydrodiolu. Ten pośredni metabolit jest po raz kolejny utleniany przez cytochromy, w wyniku czego powstaje ostateczny, skrajnie kancerogeny metabolit uciekający przed systemami obronnymi – 7,8-dihydrodiolo-9,10-epoksyd benzo[a]pirenu (BPDE) [18, 23, 24]. BPDE charakteryzuje się wybitną reaktywnością elektrofilową. Z łatwością penetruje on do jądra komórkowego i kowalencyjnie wiąże się z grupami aminowymi zasad azotowych DNA, wykazując wyraźną preferencję do pozycji N2 w deoksyguanozynie. Powstające masywne addukty blokują procesy polimerazy DNA, co w sposób mechaniczny wymusza przeskoczenie uszkodzenia w procesie replikacji i wstawienie błędnego nukleotydu, definitywnie utrwalając mutację somatyczną [18, 24]. Oprócz bezpośredniej genotoksyczności, szlaki metaboliczne WWA przebiegają z generowaniem wolnych rodników i chinonów, które poprzez cykle redoks nasilają stres oksydacyjny uszkadzający struktury białkowe i lipidowe komórki [23, 26]. Opierając się na tych bezsprzecznych dowodach mechanistycznych, powtarzalnych badaniach *in vivo* oraz ewidentnych danych epidemiologicznych u ludzi zawodowo i dietetycznie narażonych na WWA, Agencja IARC sklasyfikowała benzo[a]piren w Grupie 1 jako substancję o udowodnionym i bezpośrednio rakotwórczym działaniu dla człowieka [18, 21]. Wiele innych zidentyfikowanych w żywności WWA zaklasyfikowano w Grupach 2A i 2B. Ze względu na w pełni genotoksyczny, bezprogowy charakter działania BPDE, prawodawstwo

międzynarodowe podeszło do oceny ryzyka niezwykle rygorystycznie. Na obszarze Unii Europejskiej Komisja Europejska (w oparciu o wytyczne EFSA) ustanowiła bezwzględne, twarde limity prawne określające maksymalne dopuszczalne poziomy (MRL) obecności WWA w żywności wprowadzonej do obrotu (gdzie stężenie markerów, w tym BaP, w zależności od kategorii produktu nie może przekraczać 1 do 10 $\mu\text{g/kg}$) [18, 23, 26]. Pomimo że obliczony margines narażenia (MoE) sugeruje, że uśredniona podaż tych związków dla populacji ogólnej znajduje się pod kontrolą, to statystyki medyczne alarmują o istotnym ryzyku zapoczątkowania kancerogenezy przewodu pokarmowego u subpopulacji regularnie spożywających intensywnie grillowane i silnie wędzone rzemieślniczo produkty mięsne [22, 24, 26].

8. Kancerogeny naturalne: Mykotoksyny

Aflatoksyny, należące do mykotoksyn to związki wytwarzane przez grzyby, głównie te należące do rodziny *Aspergillus*, takie jak *A. flavus* i *A. parasiticus*. Wykazano, że spożywanie znacznych dawek aflatoksyn, które mogą znajdować się np. w kukurydzy, orzeszkach ziemnych, a także w mleku, przyczynia się do rozwoju raka wątroby. Wykazano, że 28,8% rocznych przypadków tego raka na całym świecie ma związek z aflatoksynami. Spożywanie tych toksyn powiązано również m.in. z niską masą urodzeniową, zaburzeniami odporności oraz upośledzeniem wzrostu. Najbardziej toksyczną oraz najczęstszą aflatoksyną jest aflatoksyna B₁ (AFB₁), która została zakwalifikowana do grupy 1 według IARC. wyróżniamy również aflatoksyny B₂, G₁ oraz G₂ [28]. Gorący i wilgotny klimat, a także częste opady deszczu sprzyjają wydzielaniu aflatoksyn. Duże znaczenie ma również sposób zarządzania zbiorami oraz warunki przechowywania żywności. Największe zanieczyszczenie plonów aflatoksynami obserwuje się w krajach Ameryki Południowo-Wschodniej i Afryki [29]. Limity bezpiecznego spożycia aflatoksyn dla ludzi wynoszą od 4 do 30 $\mu\text{g/kg}$ [30]. Normy bezpieczeństwa ustanowione przez Unię Europejską dla produktów bezpośredniego spożycia wynoszą 2 g/kg dla AFB₁ i 4 g/kg dla całkowitej zawartości aflatoksyn [29]. Znane są różne metody mające na celu obniżenie stężenia aflatoksyn w żywności. W badaniu przeprowadzonym na orzeszkach ziemnych polegającym na poddawaniu ich procesom takim jak gotowanie, smażenie czy pieczenie wykazano, że wysoka temperatura (już od 100-120°C) prowadzi do degradacji AFB₁, a dodanie chlorku sodu i kwasu cytrynowego znacząco przyspiesza ten proces. Najbardziej znaczące zmniejszenie stężenia AFB₁ w orzeszkach uzyskano po prażeniu w obecności chlorku sodu i kwasu cytrynowego, a gotowanie pod ciśnieniem w obecności tych samych związków wykazało podobny efekt [31]. AFB₁ jest aktywowany w głównej mierze przez izoenzymy cytochromu P450, na skutek czego powstaje m.in. AFB₁-8,9-epoksyd, który jest najbardziej toksycznym metabolitem AFB₁, który następnie wiąże się z N7 reszty guaniny w DNA. Uznaje się, że ten kompleks indukuje mutacje w genie supresorowym TP53 [32]. Mutacje TP53 często współistnieją z nowotworami, ponieważ skutkują one zahamowaniem apoptozy i wzrostem stężenia wskaźników proliferacji. Ponad 60% przypadków raka

wątrobowokomórkowego powstających m.in. na skutek ekspozycji na AFB₁ współistnieje z mutacją w tym genie. Wykazano, że ekspozycja na AFB₁ oprócz uszkodzenia DNA, zatrzymuje mechanizmy jego naprawy, np. naprawę wycięcia zasad, czy nukleotydów lub niedopasowania. Wszystkie te procesy czynią z aflatoksyn groźne kancerogeny [33]. Aflatoksyna B₁ działa toksycznie na wątrobę głównie poprzez mechanizm stresu oksydacyjnego – ekspozycja na tą toksynę powoduje wydzielanie się znacznej ilości wolnych rodników, które prowadzą do peroksydacji lipidów skutkującej uszkodzeniem i śmiercią komórek [34]. W badaniu przeprowadzonym na 30 szczurach albinosach, którym podawano AFB₁ przez jeden, cztery lub siedem dni wykazano, że na skutek przyjmowania toksyny stężenie ALP oraz bilirubiny w ich osoczu uległo znacznemu zwiększeniu. Diametralnie wzrosło również stężenie cholesterolu mitochondrialnego, co może być mechanizmem skutkującym uszkodzeniem mitochondriów i predysponującym do raka wątrobowokomórkowego [35]. W innym badaniu, także przeprowadzonym na szczurach ekspozycja na AFB₁ również skutkowała zwiększeniem stężenia biomarkerów funkcji wątroby, wykazano również pojawienie się ognisk zmienionych hepatocytów, a w wątrobie jednego ze szczurów, któremu oprócz AFB₁ podano również FB₁, który jest czynnikiem promującym raka, ujawniono guzki proliferacyjne [36]. W badaniu przeprowadzonym na dzieciach w wieku 1-9 lat w Serbii sprawdzano jaki wpływ na zdrowie ma obecność AFM₁ w mleku i produktach na bazie mleka. Największe stężenie AFM₁ znajduje się w mleku UHT – wynosi ono średnio około 22,34 ng/kg. Wykazano, że produkty te nie stanowią zagrożenia dla zdrowia dzieci z powodu znikomego małego stężenia toksyn [37]. Najbardziej narażone na szkodliwe efekty działania aflatoksyn są osoby z obniżoną odpornością takie jak kobiety w ciąży, dzieci i osoby starsze i niedożywione, a także chorzy na HIV/AIDS, zapalenie wątroby, cukrzycę i raka. U osób szczególnie narażonych toksyny te zaostrzają uszkodzenia wątroby, a u osoby niedożywionych upośledzają dodatkowo wchłanianie składników odżywczych [38]. W badaniu przeprowadzonym na pacjentach przewlekłe zakażonych HBV wykazano, że wysokie stężenie adduktu AFB₁-albuminy w surowicy znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego oraz marskości wątroby [39].

9. Alkohol i cukier – inicjatorzy i promotorzy

Alkohol i cukier należą do substancji powszechnie obecnych w społeczeństwie. Mimo ich szerokiej akceptacji społecznej i kulturowej, nie wszyscy są świadomi potencjalnych konsekwencji zdrowotnych związanych z ich spożyciem. Szczególnie alkohol etylowy, stanowi jeden z najlepiej udokumentowanych czynników ryzyka wielu chorób przewlekłych, w tym nowotworów. Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem alkohol został zaliczony do czynników rakotwórczych grupy 1 dla ludzi, a jego spożycie jest potwierdzonym czynnikiem etiologicznym m.in. raka piersi, jelita grubego, krtani, wątroby, przełyku, jamy ustnej oraz gardła [40]. Kancerogeneza jest procesem wieloetapowym obejmującym trzy zasadnicze fazy: inicjację, promocję i progresję. Inicjacja polega na powstawaniu

mutacji w materiale genetycznym komórki, najczęściej pod wpływem czynników mutagennych. W kolejnym etapie, czyli promocji, dochodzi do nadmiernej proliferacji zmienionych komórek, natomiast w fazie progresji następuje przekształcenie zmiany łagodnej w nowotwór złośliwy [41]. Alkohol odgrywa rolę inicjatora w procesie karcynogenezy. Jednym z kluczowych mechanizmów odpowiedzialnych za rakotwórcze działanie alkoholu jest jego metabolizm do aldehydu octowego (AA), który uznawany jest za najbardziej toksyczny metabolit etanolu i istotny czynnik przyczyniający się do rozwoju nowotworów związanych ze spożyciem alkoholu [40]. Metabolizm etanolu w organizmie człowieka zachodzi głównie przy udziale enzymów z grupy dehydrogenaz alkoholowych (ADH) oraz dehydrogenaz aldehydowych (ALDH). Geny kodujące te enzymy wykazują liczne polimorfizmy pojedynczego nukleotydu, co powoduje zróżnicowanie aktywności enzymatycznej między poszczególnymi osobami. W konsekwencji tempo metabolizmu alkoholu oraz stopień narażenia na toksyczne działanie aldehydu octowego może się różnić między ludźmi, co wpływa na indywidualną podatność na rozwój chorób związanych z alkoholem [40]. Aldehyd octowy wykazuje działanie genotoksyczne i może prowadzić do powstawania adduktów DNA oraz zaburzeń stabilności genomu [46]. Poza bezpośrednią genotoksycznością aldehydu octowego, etanol może również promować karcynogenezę poprzez inne mechanizmy molekularne. Należą do nich m.in. hamowanie metylacji DNA oraz zaburzenia metabolizmu retinoidów [42]. Ponadto obserwuje się synergistyczne działanie alkoholu i innych czynników środowiskowych, w szczególności palenia tytoniu, w rozwoju nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego [42]. Karcynogeneza może dotyczyć wątroby, poprzez rozwój marskości wątroby, zwiększenie stresu oksydacyjnego, zmiany w metylacji DNA oraz zaburzenia metabolizmu kwasu retinowego. Dodatkowo wykazano, że wzrost stężenia estradiolu wywołany spożyciem alkoholu może przyczyniać się do rozwoju raka piersi. Osoby cierpiące na przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C, dziedziczną hemochromatozę, niealkoholową tłuszczaczkę wątroby związaną z insulinopornością, chorobę refluksową przełyku (GERD) czy polipy jelita grubego wykazują zwiększoną podatność na rakotwórcze działanie etanolu [43]. Karcynogeneza związana ze spożyciem alkoholu jest procesem wieloczynnikowym, w którym znaczącą rolę odgrywają dieta, choroby współistniejące oraz indywidualna podatność genetyczna [43]. Uwarunkowania genetyczne, takie jak nosicielstwo nieaktywnego allelu dehydrogenazy aldehydowej ALDH2, powoduje że osoby z tą mutacją są szczególnie narażeni na zwiększone ryzyko raka przełyku związanego ze spożyciem alkoholu. Podwyższone ryzyko nowotworów obserwuje się także u osób z innymi wariantami genetycznymi, takimi jak homozygoty ADH1C1 czy warianty genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej MTHFR 677CT [43]. Badania wskazują również na zależności pomiędzy spożyciem alkoholu a zmianami molekularnymi w komórkach nowotworowych. W przypadku raka płuc osoby często spożywające alkohol wykazywały 4,6-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji w genie P53. W odniesieniu do raka piersi nie wykazano natomiast jednoznacznego związku między spożyciem alkoholu a ekspresją receptora HER2 [44].

W badaniach dotyczących gruczolakoraka przełyku zaobserwowano, że spożywanie alkoholu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, szczególnie u pacjentów z prawidłową ekspresją białka p53 oraz dodatnią ekspresją GLUT-1 i CD8 [44]. Genotoksyczne działanie aldehydu octowego potwierdzono również w badaniach nad powstawaniem adduktów DNA. W analizie przeprowadzonej u pacjentów uzależnionych od alkoholu wykazano znacznie wyższy poziom adduktów DNA w granulocytach i limfocytach w porównaniu z grupą kontrolną. Średnie poziomy adduktów były odpowiednio 13- i 7-krotnie wyższe niż u osób nieuzależnionych ($P < 0,001$) [46]. Równie duże znaczenie w patogenezie uszkodzeń wywołanych alkoholem mają również interakcje metaboliczne z retinoidami. Izoenzymy dehydrogenaz alkoholowych mogą przekształcać etanol i retinol do odpowiednich aldehydów, a dodatkowe szlaki metabolizmu retinolu w mikrosomach wątrobowych obejmują udział cytochromu P450. W związku z nakładaniem się szlaków metabolicznych, obserwuje się liczne interakcje pomiędzy etanolem, retinolem oraz innymi lekami. Długotrwałe spożywanie alkoholu prowadzi do zmniejszenia podaży retinoidów i karotenoidów w diecie oraz przyspiesza degradację retinolu poprzez indukcję enzymów odpowiedzialnych za jego metabolizm. W konsekwencji dochodzi do wyczerpania zasobów witaminy A, co sprzyja rozwojowi patologii wątrobowych i pozawątrobowych, w tym karcynogenezy oraz wad rozwojowych płodu [47]. Paradoksalnie suplementacja witaminy A u osób spożywających alkohol jest utrudniona ze względu na hepatotoksyczność retinolu, która nasila się w obecności etanolu. Podobne zjawisko dotyczy β -karotenu, który przez długi czas uznawany był za substancję bezpieczną i potencjalnie przeciwnowotworową. Badania wykazały jednak, że β -karoten wchodzi w interakcje z etanolem, zaburzając jego konwersję do retinolu i jednocześnie nasilając hepatotoksyczność. Co więcej, u palaczy spożywających alkohol suplementacja β -karotenem może zwiększać ryzyko raka płuc oraz powikłań sercowo-naczyniowych [8]. Badania eksperymentalne potwierdziły toksyczne działanie tej interakcji. U pawianów jednoczesne spożycie etanolu i β -karotenu powodowało znacznie poważniejsze uszkodzenia wątroby niż przyjmowanie każdej z tych substancji oddzielnie. Obserwowano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych w osoczu, reakcję zapalną w badaniach mikroskopowych oraz zmiany ultrastrukturalne obejmujące wakuole autofagiczne oraz zaburzenia w obrębie siateczki śródplazmatycznej i mitochondriów [47]. Dodatkowo należy podkreślić, że alkohol może działać jako czynnik promujący karcynogenezę innych substancji, zwłaszcza ksenobiotyków obecnych w dymie tytoniowym. Fakt, że osoby uzależnione od nikotyny często jednocześnie nadużywają alkoholu, wskazuje na możliwość synergistycznego działania tych czynników w rozwoju nowotworów [47]. W świetle powyższych obserwacji alkohol nie tylko wykazuje własne właściwości rakotwórcze, lecz także może potęgować działanie innych czynników karcynogennych, co czyni go istotnym elementem złożonych mechanizmów patogenezy chorób nowotworowych. W przeciwieństwie do alkoholu, cukier nie jest typowym czynnikiem mutagennym, czyli nie działa jako inicjator karcynogenezy. Natomiast dieta o wysokim

indeksie glikemicznym (IG) działa jako promotor zmian nowotworowych. Mechanizm ten jest związany z przewlekłą hiperinsulinemią i insulinoopornością. Dieta o wysokim IG może wywoływać poposiłkowe skoki glikemii a insulinooporność często towarzyszy hiperinsulinemii. W takich warunkach dochodzi do zwiększonego wydzielania insuliny, która oprócz regulacji gospodarki węglowodanowej, może wpływać na procesy związane ze wzrostem i przeżyciem komórek. Ponadto insulina może stymulować farnetylowane białko Ras na błonie plazmatycznej, regulując odpowiedź komórki na inne czynniki wzrostu i wzmacniając ich mitogenne działanie. [48]. Hiperinsulinemia może wpływać na rozwój raka zarówno bezpośrednio, poprzez działanie mitogenne, jak i pośrednio, poprzez zwiększanie poziomów krążącego insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1). Mechanizm ten polega na zmniejszeniu wątrobowej syntezy białek wiążących insulinopodobny czynnik wzrostu 1 i 2 oraz zwiększeniu wątrobowej produkcji IGF-1. Badania wykazały, że IGF-1 promuje i stymuluje progresję, proliferację i przerzuty komórek nowotworowych poprzez działanie mitogenne i antyapoptotyczne. Insulina promuje wychwyt glukozy i katabolizm glikolityczny, zwiększając dostępność glukozy, powoduje wzrost i proliferację komórek nowotworowych. Ponadto prozapalny potencjał insuliny jest kolejnym proponowanym łącznikiem między hiperinsulinemią a rakiem. Hiperinsulinemia stwarza idealne środowisko prozapalne dla wzrostu i proliferacji guza poprzez wywoływanie insulinooporności [49].

Wnioski

Przeprowadzona w niniejszej pracy dogłębna analiza literatury naukowej jednoznacznie potwierdza tezę, iż długotrwała ekspozycja na kancerogeny obecne w żywności odgrywa istotną rolę w ryzyku rozwoju chorób nowotworowych. Karcynogeneza jest skomplikowanym, wieloetapowym procesem, obejmującym inicjację, promocję oraz progresję. Niestety, współczesne nawyki żywieniowe oraz powszechnie stosowane metody obróbki żywności sprawiają, że człowiek jest na co dzień i w sposób przewlekły narażony na kontakt z substancjami o udowodnionym lub prawdopodobnym działaniu kancerogennym. Największe zagrożenie stanowi zjawisko kumulacji tych szkodliwych związków w organizmie, co drastycznie zwiększa ryzyko onkologiczne. W oparciu o klasyfikację Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) wykazano, że codzienna dieta może obfitować w związki najwyższego ryzyka (Grupa 1), do których zalicza się między innymi mięso przetworzone, alkohol czy aflatoksyny zanieczyszczające uprawy. Mechanizmy działania poszczególnych kancerogenów pokarmowych są zróżnicowane, jednak większość z nich łączy zdolność do uszkodzania materiału genetycznego. W przypadku przetworzonego mięsa powszechnie stosowane w procesie konserwacji azotany i azotyny reagują z aminami, tworząc silnie genotoksyczne związki N-nitrozowe. Z kolei kancerogeny procesowe takie jak akrylamid, aminy heterocykliczne oraz wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, generowane są wtórnie pod wpływem obróbki termicznej w temperaturach przekraczających 120°C, na przykład podczas

smażenia, pieczenia czy grillowania. Substancje te osiągają swój pełny potencjał rakotwórczy dopiero w wyniku wewnątrzustrojowej biotransformacji, najczęściej z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P450, co prowadzi do powstawania wysoce elektrofilowych metabolitów. Utworzone metabolity, podobnie jak wysoce toksyczna aflatoksyna B1, wnikają do jąder komórkowych i wiążą się kowalencyjnie z DNA, tworząc przestrzenne addukty. Tego typu zniekształcenia struktury podwójnej helisy prowadzą do błędów w replikacji i indukują groźne mutacje, między innymi w kluczowym genie supresorowym TP53, otwierając drogę do rozwoju patologii. Istotnym wnioskiem płynącym z pracy jest również to, że proces nowotworzenia stymulowany jest przez powszechnie akceptowane w społeczeństwie substancje poprzez różne, lecz uzupełniające się mechanizmy. Alkohol etylowy pełni funkcję inicjatora karcynogenezy, a jego główny metabolit – aldehyd octowy, wykazuje bezpośrednie działanie genotoksyczne. Odminną, lecz niezwykle groźną rolę pełni cukier oraz ogólnie dieta o wysokim indeksie glikemicznym. Substancje te nie są klasycznymi czynnikami mutagennymi, lecz działają jako silne promotory już zainicjowanych zmian nowotworowych. Wywoływany przez nie stan przewlekłej hiperinsulinemii i insulinooporności stwarza idealne, prozapalne środowisko, które poprzez zwiększanie poziomów krążącego insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) stymuluje przeżycie, proliferację i ewentualne przerzuty komórek nowotworowych.

Reasumując, z zaprezentowanego przeglądu piśmiennictwa wynika niezbicie, że codzienne wybory dietetyczne mają bezpośrednie przełożenie na ryzyko zapadalności na nowotwory. Zrozumienie źródeł i mechanizmów powstawania kancerogenów – od substancji migrujących z opakowań, przez dodatki konserwujące, aż po toksyny uwalniane w procesie termicznym, jest absolutnym fundamentem profilaktyki. Skuteczna prewencja onkologiczna wymaga zatem nie tylko szerokiej świadomości społecznej, ale przede wszystkim identyfikacji tych źródeł i zdecydowanej eliminacji z codziennego życia ekspozycji na czynniki ryzyka.

Carcinogens in food. Learn about the most carcinogenic food products

Abstract

Cancer risk is strongly linked to diet and environmental factors. This article examines the effects of long-term exposure to foodborne carcinogens based on the IARC classification and their sources. Particular emphasis is placed on processed meats, high-temperature processing products (e.g. acrylamide, heterocyclic amines), and natural toxins such as aflatoxins, which can damage DNA through metabolic activation. Alcohol and high-sugar products are also discussed as factors contributing to carcinogenesis through acetaldehyde toxicity and insulin-related

pathways. Chronic exposure to these factors highlights the importance of nutritional awareness in cancer prevention.

Purpose of the study: The aim of this study is to evaluate the relationship between long-term exposure to carcinogenic compounds present in food and the risk of cancer development, as well as to identify effective strategies for minimizing dietary exposure and supporting cancer prevention.

Keywords: carcinogens, mycotoxins, alcohol, sugar, food.

Bibliografia

1. Cohen SM. Cell proliferation and carcinogenesis: an approach to screening for potential human carcinogens. *Front Oncol.* 2024 May 28;14:1394584. doi: 10.3389/fonc.2024.1394584. PMID: 38868530; PMCID: PMC11168196.
2. Kobets T, Smith BPC, Williams GM. Food-Borne Chemical Carcinogens and the Evidence for Human Cancer Risk. *Foods.* 2022 Sep 13;11(18):2828. doi: 10.3390/foods11182828. PMID: 36140952; PMCID: PMC9497933.
3. Fink, H., Langselius, O., Vignat, J. *et al.* Global and regional cancer burden attributable to modifiable risk factors to inform prevention. *Nat Med* (2026).
4. Reng Q, Zhu LL, Feng L, Li YJ, Zhu YX, Wang TT, Jiang F. Dietary meat mutagens intake and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2022 Sep 23;9:962688. doi: 10.3389/fnut.2022.962688. PMID: 36211500; PMCID: PMC9537819. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36211500/>.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans: Preamble. Lyon, France. 2019.
6. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf>.
7. Benjamin, S., et al. (2017). Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *Journal of Hazardous Materials*, 340, 360-383.
8. European Food Safety Authority. (b.d.). *Chemical contaminants in food and feed*. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/chemical-contaminants>
9. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). (2012). Scientific Opinion on Mineral Oil Hydrocarbons in Food. *EFSA Journal*, 10(6), 2703.
10. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids (CEP). (2023). Re-evaluation of the risks to public health from the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, 21(4), e06811.
11. Rifai, L., & Saleh, F. A. (2020). Acrylamide in Food: Mechanisms of Formation and Role of Ingredients. *Molecules*, 25(19), 4517.
12. World Health Organization. (2023, May 11). Natural toxins in food. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/natural-toxins-in-food>.

13. Bouvard, V., *et al.* (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*, 16(16), 1599-1600. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00444-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00444-1).
14. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2018). Red and Processed Meat. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 114. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
15. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). (2017). Re-evaluation of sodium nitrite (E 250) and potassium nitrite (E 249) as food additives. *EFSA Journal*, 15(6), 4786. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4786>.
16. Kobayashi, J. (2018). Effect of diet-derived nitrosamine on human health. *Mutation Research*, 831, 55-59.
17. Mirvish, S. S. (1995). Role of N-nitroso compounds (NOC) and nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and opportunities for cancer prevention. *Cancer Letters*, 93(1), 17-48.
18. Al-Madaney, M. *et al.* (2022). Food-Borne Carcinogens: A Review. *Foods*, 11(18), 2828.
19. Rifai, L., & Saleh, F. A. (2020). A Review on Acrylamide in Food: Occurrence, Toxicity, and Mitigation Strategies. *International Journal of Toxicology*, 39(2), 93-102.
20. Zamora, R., & Hidalgo, F. J. (2020). The Maillard reaction and food quality and safety. *Annual Review of Food Science and Technology*, 11, 93-111.
21. Gibis, M. (2016). Heterocyclic aromatic amines in cooked meat products: causes, formation, occurrence, and risk assessment. *Meat Science*, 120, 24-36.
22. IARC Working Group (2018). Red Meat and Processed Meat. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 114.
23. Mo, X., Li, X., *et al.* (2022). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Grilled Meat: Formation, Toxicity, and Mitigation. *Foods*, 11(17), 2603.
24. Singh, L. *et al.* (2016). Polycyclic aromatic hydrocarbons' toxicity and risk assessment. *Environmental Chemistry Letters*, 14(3), 225-258.
25. Barzegar, F., *et al.* (2019). Heterocyclic aromatic amines in cooked food: A review on formation, health risk-toxicology and mitigation strategies. *Food and Chemical Toxicology*, 125, 434-452.
26. Lawal, A. T. (2017). Polycyclic aromatic hydrocarbons. A review. *Cogent Environmental Science*, 3(1), 1339841.
27. Koszucka, A., & Nowak, A. (2019). Acrylamide in human diet, its metabolism, toxicity, inactivation and the associated European Union legal regulations in food industry. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(1), 15-28.
28. Kimanya ME, Routledge MN, Mpolya E, Ezekiel CN, Shirima CP, Gong YY. Estimating the risk of aflatoxin-induced liver cancer in Tanzania based on biomarker data. *PLoS One*. 2021 Mar 11;16(3):e0247281. doi: 10.1371/journal.pone.0247281. PMID: 33705417; PMCID: PMC7951873.

29. Alameri MM, Kong AS, Aljaafari MN, Ali HA, Eid K, Sallagi MA, Cheng WH, Abushelaibi A, Lim SE, Loh JY, Lai KS. Aflatoxin Contamination: An Overview on Health Issues, Detection and Management Strategies. *Toxins* (Basel). 2023 Mar 28;15(4):246. doi: 10.3390/toxins15040246. PMID: 37104184; PMCID: PMC10140874.
30. Kademi HI, Baba IA, Saad FT. Modelling the dynamics of toxicity associated with aflatoxins in foods and feeds. *Toxicol Rep*. 2017 Jun 6;4:358-363. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.05.009. PMID: 28959660; PMCID: PMC5615152.
31. Dhanshetty M, Elliott CT, Banerjee K. Decontamination of aflatoxin B1 in peanuts using various cooking methods. *J Food Sci Technol*. 2021 Jul;58(7):2547-2554. doi: 10.1007/s13197-020-04761-3. Epub 2020 Sep 4. PMID: 34194091; PMCID: PMC8196109.
32. Kobets T, Smith BPC, Williams GM. Food-Borne Chemical Carcinogens and the Evidence for Human Cancer Risk. *Foods*. 2022 Sep 13;11(18):2828. doi: 10.3390/foods11182828. PMID: 36140952; PMCID: PMC9497933.
33. Weng MW, Lee HW, Choi B, Wang HT, Hu Y, Mehta M, Desai D, Amin S, Zheng Y, Tang MS. AFB1 hepatocarcinogenesis is via lipid peroxidation that inhibits DNA repair, sensitizes mutation susceptibility and induces aldehyde-DNA adducts at p53 mutational hotspot codon 249. *Oncotarget*. 2017 Mar 14;8(11):18213-18226. doi: 10.18632/oncotarget.15313. PMID: 28212554; PMCID: PMC5392321.
34. Jobe, M.C.; Mthiyane, D.M.N.; Dlodla, P.V.; Mazibuko-Mbeje, S.E.; Onwudiwe, D.C.; Mwanza, M. Pathological Role of Oxidative Stress in Aflatoxin-Induced Toxicity in Different Experimental Models and Protective Effect of Phytochemicals: A Review. *Molecules* 2023, 28, 5369. <https://doi.org/10.3390/molecules2814536>.
35. Rotimi OA, Rotimi SO, Goodrich JM, Adelani IB, Agbonihale E, Talabi G. Time-Course Effects of Acute Aflatoxin B1 Exposure on Hepatic Mitochondrial Lipids and Oxidative Stress in Rats. *Front Pharmacol*. 2019 May 7;10:467. doi: 10.3389/fphar.2019.00467. PMID: 31133854; PMCID: PMC6514194.
36. Qian G, Tang L, Lin S, Xue KS, Mitchell NJ, Su J, Gelderblom WC, Riley RT, Phillips TD, Wang JS. Sequential dietary exposure to aflatoxin B1 and fumonisin B1 in F344 rats increases liver preneoplastic changes indicative of a synergistic interaction. *Food Chem Toxicol*. 2016 Sep;95:188-95. doi: 10.1016/j.fct.2016.07.017. Epub 2016 Jul 16. PMID: 27430420; PMCID: PMC5010177.
37. Milićević DR, Milešević J, Gurinović M, Janković S, Đinović-Stojanović J, Zeković M, Glibetić M. Dietary Exposure and Risk Assessment of Aflatoxin M1 for Children Aged 1 to 9 Years Old in Serbia. *Nutrients*. 2021 Dec 13;13(12):4450. doi: 10.3390/nu13124450. PMID: 34960002; PMCID: PMC8708110.

-
38. Fagbohun TR, Nji QN, Okechukwu VO, Adelusi OA, Nyathi LA, Awong P, Njobeh PB. Aflatoxin Exposure in Immunocompromised Patients: Current State and Future Perspectives. *Toxins (Basel)*. 2025 Aug 16;17(8):414. doi: 10.3390/toxins17080414. PMID: 40864090; PMCID: PMC12390636.
 39. Chu YJ, Yang HI, Wu HC, Liu J, Wang LY, Lu SN, Lee MH, Jen CL, You SL, Santella RM, Chen CJ. Aflatoxin B₁ exposure increases the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15;141(4):711-720. doi: 10.1002/ijc.30782. Epub 2017 May 26. PMID: 28509392; PMCID: PMC5513813.
 40. Betsuyaku Y, Motohashi M, Sassa A, Takamura-Enya T, Totsuka Y. Analysis of Novel DNA Adducts Derived from Acetaldehyde. *Biomolecules*. 2025 Jun 16;15(6):878. doi: 10.3390/biom15060878. PMID: 40563518; PMCID: PMC12190651. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12190651/>.
 41. Abel EL, Angel JM, Kiguchi K, DiGiovanni J. Multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: fundamentals and applications. *Nat Protoc*. 2009;4(9):1350-62. doi: 10.1038/nprot.2009.120. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19713956; PMCID: PMC3213400. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3213400/>.
 42. Toh, Y., Oki, E., Ohgaki, K. i in. Spożywanie alkoholu, palenie papierosów i rozwój raka płaskonabłonkowego przełyku: molekularne mechanizmy karcynogenezy. *Int J Clin Oncol* 15 , 135-144 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10147-010-0057-6>.
 43. Seitz, H., Stickel, F. Molekularne mechanizmy karcynogenezy alkoholowej. *Nat Rev Cancer* 7, 599-612 (2007). <https://doi.org/10.1038/nrc2191>.
 44. McCain, RS, McManus, DT, McQuaid, S. i wsp. Spożycie alkoholu, palenie tytoniu i przeżycie w gruczolakoraku przełyku: badanie kohortowe epidemiologii patologii molekularnej. *Cancer Causes Control* 31, 1-11 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01247-2>.
 45. Graeme F. Mason, Wyrzeźwiej; pozostań trzeźwy, *Brain* , tom 130, numer 1, styczeń 2007, strony 8–9, <https://doi.org/10.1093/brain/awl354>.
 46. Fang JL, Vaca CE. Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis*. 1997 Apr;18(4):627-32. doi: 10.1093/carcin/18.4.627. PMID: 9111191. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9111191/>.
 47. Leo Maria, Charles S. Lieber. Alcohol, vitamin A, and β -carotene: adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69(6):1071-1085.
 48. Du H, Zhang T, Lu X, Chen M, Li X, Li Z. Glycemic index, glycemic load, and lung cancer risk: A meta-analysis of cohort and case-control studies. *PLoS One*. 2022 Sep 1;17(9):e0273943. doi: 10.1371/journal.pone.0273943. PMID: 36048786; PMCID: PMC9436153.

49. Teymoori F, Mokhtari E, Bahrami A, Farhadnejad H, Azadi M, Nazarzadeh M, Vafa M. The association of dietary insulin load and index with the risk of cancer and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord.* 2022 Mar 1;21(1):1105-1118. doi: 10.1007/s40200-022-01013-3. PMID: 35673451; PMCID: PMC9167375. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9167375/>.

Wpływ heparyn drobnocząsteczkowych w leczeniu przeciwnowotworowym

*Adam Rzepka¹, Margreth Ilgmann²,
Gabriela Rogalska³, Natalia Koza⁴, dr n. med. Ahmed El-Mallul⁵*

Streszczenie

W artykule przedstawiono mechanizm działania heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) w organizmie człowieka. Na podstawie badań przedklinicznych i klinicznych opisano ich wpływ w leczeniu przeciwnowotworowym oraz podjęto próbę odpowiedzi na pytanie – czy ich działanie jest korzystne, neutralne czy negatywne?

Cel pracy: Ocena wpływu heparyn drobnocząsteczkowych w leczeniu przeciwnowotworowym w chirurgii onkologicznej i onkologii klinicznej.

Słowa kluczowe: heparyny drobnocząsteczkowe, nowotwory, leczenie przeciwnowotworowe.

Wstęp

1. Charakterystyka heparyn drobnocząsteczkowych

Heparyny stanowią jedną z podstawowych grup leków przeciwkrzepliwych stosowanych w profilaktyce oraz leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) [2, 4]. Ich mechanizm działania polega na nasileniu aktywności antytrombiny, co prowadzi do inaktywacji kluczowych czynników kaskady krzepnięcia, przede wszystkim czynnika Xa oraz trombiny (IIa), a w konsekwencji do zahamowania powstawania fibryny i stabilizacji skrzepliny [5-7]. W praktyce klinicznej wyróżnia się heparynę niefrakcjonowaną (UFH) oraz heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH), które różnią się właściwościami farmakokinetycznymi, farmakodynamicznymi oraz profilem bezpieczeństwa [4-7].

Heparyna niefrakcjonowana cechuje się zmienną biodostępnością oraz koniecznością monitorowania efektu terapeutycznego przy użyciu czasu APTT, co wynika

¹ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

² Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

³ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

⁴ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

⁵ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ.

z jej wiązania z białkami osocza i komórkami śródbłónka [4, 5]. Natomiast heparyny drobnocząsteczkowe wykazują większą przewidywalność działania, dłuższy okres półtrwania oraz większą selektywność wobec czynnika Xa niż trombiny, co umożliwia ich stosowanie bez rutynowego monitorowania laboratoryjnego w większości przypadków klinicznych [4, 6, 8]. Dodatkowo LMWH wiążą się z mniejszym ryzykiem małopłytkowości indukowanej heparyną oraz powikłań kostnych przy długotrwałym stosowaniu [5, 6].

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, heparyny drobnocząsteczkowe stanowią leczenie z wyboru u kobiet w ciąży wymagających terapii przeciwkrzepliwej, co wynika z ich bezpieczeństwa oraz braku przenikania przez łożysko [1]. Również aktualne polskie wytyczne dotyczące ŻChZZ podkreślają ich pierwszoplanową rolę w profilaktyce i leczeniu zakrzepicy, w tym u pacjentów wysokiego ryzyka, takich jak chorzy onkologiczni czy osoby hospitalizowane [2]. Heparyny znajdują także zastosowanie w innych stanach klinicznych, w tym w ostrych zespołach wieńcowych oraz w wybranych sytuacjach u pacjentów z migotaniem przedsionków [3, 4].

Poza działaniem przeciwkrzepliwym heparyny wykazują również właściwości pleiotropowe, obejmujące działanie przeciwzapalne, wpływ na funkcję śródbłónka oraz modulację interakcji międzykomórkowych [12, 13]. Wykazano, że mogą one ograniczać adhezję leukocytów oraz wpływać na wydzielanie mediatorów zapalnych, co może mieć znaczenie w patogenezie chorób zakrzepowo-zapalnych [12].

2. Związek między nowotworem a krzepnięciem

Istotnym zagadnieniem klinicznym i patofizjologicznym jest związek pomiędzy nowotworami a układem krzepnięcia. Nadkrzepliwość towarzysząca chorobom nowotworowym, określana jako zespół Trousseau, wynika z aktywacji układu hemostazy przez komórki nowotworowe [12, 13]. Kluczową rolę odgrywa ekspresja czynnika tkankowego (TF), który inicjuje zewnątrzpochodną drogę krzepnięcia i prowadzi do zwiększonej generacji trombiny [12]. Dodatkowo komórki nowotworowe mogą aktywować płytki krwi oraz uwalniać prokoagulacyjne mikropęcherzyki, co sprzyja powstawaniu zakrzepów [13].

Procesy te mają znaczenie nie tylko dla powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale również dla progresji nowotworu. Elementy układu krzepnięcia, takie jak trombina, fibryna oraz płytki krwi, uczestniczą w tworzeniu mikrośrodowiska guza, sprzyjając angiogenezie, proliferacji komórek nowotworowych oraz powstawaniu przerzutów [12, 13]. Mechanizmy te obejmują także ochronę komórek nowotworowych przed odpowiedzią immunologiczną oraz ułatwienie ich adhezji do śródbłónka [12].

3. Potencjalne mechanizmy działania przeciwnowotworowego heparyn drobnocząsteczkowych

W związku z tym heparyny są badane pod kątem potencjalnego działania przeciwnowotworowego. Wykazano, że mogą one hamować aktywność czynnika tkankowego, ograniczać generację trombiny oraz wpływać na procesy angiogenezy [13-15].

Ponadto oddziałują na cząsteczki adhezyjne, takie jak selektyny, co może utrudniać interakcje między komórkami nowotworowymi a śródbłonkiem i ograniczać powstawanie przerzutów [14, 15]. Heparyny mogą również wiązać czynniki wzrostu, takie jak VEGF i FGF, modulując rozwój naczyń krwionośnych w obrębie guza oraz ograniczając jego inwazyjność [13, 15].

Pomimo licznych danych eksperymentalnych wskazujących na potencjalne działanie przeciwnowotworowe heparyn, wyniki badań klinicznych pozostają niejednoznaczne. Metaanaliza Kuderera i wsp. sugeruje możliwą poprawę przeżycia u niektórych pacjentów onkologicznych, jednak brak jest wystarczających dowodów na rutynowe stosowanie heparyn w leczeniu nowotworów poza wskazaniami przeciwzakrzepowymi [16].

4. Dowody przedkliniczne dotyczące heparyn drobnocząsteczkowych

Heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) stanowią heterogenną grupę leków przeciwzakrzepowych, których podstawowym mechanizmem działania jest hamowanie aktywności czynnika Xa oraz – w mniejszym stopniu – trombiny. W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie ich potencjalnym działaniem przeciwnowotworowym, wykraczającym poza klasyczny efekt antykoagulacyjny. Hipotezy dotyczące tego działania opierają się na zdolności LMWH do modulowania procesów biologicznych istotnych dla inicjacji, progresji oraz rozsiewu nowotworów.

Badania przedkliniczne, obejmujące zarówno modele *in vitro*, jak i *in vivo*, dostarczają istotnych danych dotyczących wpływu LMWH na kluczowe etapy kaskady nowotworowej, takie jak proliferacja komórek nowotworowych, apoptoza, angiogeneza, adhezja komórkowa, oraz migracja i inwazja.

5. Badania *in vitro*

W warunkach *in vitro* wykazano, że LMWH mogą wywierać bezpośredni wpływ na proliferację komórek nowotworowych. W badaniu przeprowadzonym przez Balzarotti i wsp. stwierdzono, że enoksaparyna powoduje istotne statystycznie zmniejszenie proliferacji komórek glejaka w zakresie około 21-26%, przy czym efekt ten wykazywał zależność od zastosowanej dawki [17]. Wyniki te sugerują, że LMWH mogą oddziaływać na szlaki regulujące cykl komórkowy, prowadząc do jego zahamowania.

Dodatkowo wykazano, że LMWH mogą wpływać na proces apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki. Camacho-Alonso i wsp. udowodnili, że zastosowanie enoksaparyny w skojarzeniu z cisplatyną prowadzi do zwiększenia odsetka komórek apoptotycznych oraz obniżenia ich żywotności w linii komórkowej raka jamy ustnej (H357) [18]. Sugeruje to możliwość synergistycznego działania LMWH z lekami cytotoksycznymi, co może mieć potencjalne znaczenie terapeutyczne.

Istotnym obszarem badań nad działaniem przeciwnowotworowym LMWH jest ich wpływ na angiogenezę. Proces ten odgrywa kluczową rolę w rozwoju nowotworów, umożliwiając dostarczanie tlenu i składników odżywczych do rosnącego guza. W modelach *in vivo* wykazano, że LMWH mogą hamować tworzenie nowych naczyń krwionośnych. Debergh i wsp. wykazali, że nadroparyna prowadzi do istotnego

zmniejszenia gęstości naczyń w obrębie guza w modelu *hamster window chamber*, co stanowi dowód jej działania antyangiogennego [19].

Kolejnym istotnym aspektem jest wpływ LMWH na zdolność komórek nowotworowych do migracji i inwazji, które są kluczowymi etapami procesu tworzenia przerzutów. Featherby i wsp. wykazali, że tinzaparyna oraz dalteparyna istotnie ograniczają migrację oraz inwazyjność komórek nowotworowych w warunkach *in vitro* [20]. Mechanizm tego działania może być związany z modulacją interakcji pomiędzy komórkami nowotworowymi a elementami macierzy pozakomórkowej oraz śródbłonkiem naczyń.

6. Badania *in vivo*

W badaniach *in vivo* uzyskano również dowody na wpływ LMWH na wzrost guza. Zhuang i wsp. wykazali, że nadroparyna prowadzi do istotnego zmniejszenia objętości guza oraz zahamowania jego progresji w modelu myszy z rakiem płuca [21]. Wyniki te wskazują, że działanie LMWH może mieć charakter wielokierunkowy i obejmować jednocześnie kilka mechanizmów przeciwnowotworowych.

Na poziomie molekularnym sugeruje się, że LMWH mogą oddziaływać na szereg struktur i szlaków sygnałowych zaangażowanych w progresję nowotworów. W szczególności zwraca się uwagę na ich wpływ na czynniki wzrostu, takie jak VEGF (*vascular endothelial growth factor*), a także na selektyny i integryny, które uczestniczą w procesach adhezji i migracji komórek nowotworowych. Hamowanie tych mechanizmów może prowadzić do ograniczenia angiogenezy oraz zmniejszenia potencjału przerzutowego komórek nowotworowych.

Podsumowując, wyniki badań przedklinicznych wskazują, że heparyny drobno-cząsteczkowe wykazują wielokierunkowe działanie przeciwnowotworowe, obejmujące hamowanie proliferacji komórek nowotworowych, indukcję apoptozy, działanie antyangiogenne oraz ograniczenie zdolności do migracji, inwazji i tworzenia przerzutów. Należy jednak podkreślić, że mechanizmy te są złożone i mogą różnić się w zależności od typu nowotworu oraz zastosowanego modelu badawczego.

Tab. 1. Przegląd badań przedklinicznych dotyczących LMWH [oprac. własne]

Autor	Rok	Model	Lek	Główny efekt
Balzarotti et al., [17]	2006	<i>in vitro</i>	enoksaparyna	zmniejszenie proliferacji
Camacho-Alonso et al., [18]	2020	<i>in vitro</i>	enoksaparyna + cisplatyna	zwiększenie apoptozy
Deberg et al., [19]	2010	<i>in vivo</i>	nadroparyna	zmniejszenie angiogenezy
Featherby et al., [20]	2019	<i>in vitro</i>	tinzaparyna, dalteparyna	zmniejszenie migracji i inwazji
Zhuang et al., [21]	2018	<i>in vivo</i>	nadroparyna	zmniejszenie wzrostu guza

Wnioski

Heparyny drobnocząsteczkowe wykazują wielokierunkowe działanie przeciwnowotworowe w badaniach przedklinicznych. Ich mechanizm działania obejmuje hamowanie proliferacji komórek nowotworowych, indukcję apoptozy oraz efekt anty-angiogeny. LMWH wpływają na procesy migracji, adhezji i inwazji komórek nowotworowych, co może ograniczać tworzenie przerzutów. Interpretacja wyników badań przedklinicznych jest ograniczona ze względu na różnice między modelami eksperymentalnymi a warunkami klinicznymi. Konieczne są dalsze, dobrze zaprojektowane badania kliniczne w celu określenia roli LMWH w leczeniu nowotworów.

Badania kliniczne i metaanalizy

Badanie FRAGMATIC

Kluczowe znaczenie dla oceny rzeczywistego wpływu heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) na przebieg choroby nowotworowej miały duże, dobrze zaprojektowane badania randomizowane, w szczególności badanie FRAG-MATIC. Było to wieloośrodkowe badanie fazy III o charakterze pragmatycznym, obejmujące ponad dwa tysiące chorych na raka płuca, w którym porównano stosowanie dalteparyny w skojarzeniu ze standardowym leczeniem onkologicznym ze standardowym postępowaniem bez rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej [22]. Zastosowanie projektu typu pragmatic trial oznaczało szerokie kryteria włączenia, minimalną selekcję pacjentów oraz prowadzenie badania w warunkach zbliżonych do codziennej praktyki klinicznej, co istotnie zwiększało jego wiarygodność zewnętrzną oraz możliwość uogólnienia wyników na populację rzeczywistą.

Wyniki badania FRAGMATIC jednoznacznie wykazały brak wpływu HDCz na przeżycie całkowite. Mediana przeżycia była porównywalna w obu analizowanych grupach, a różnice nie osiągnęły istotności statystycznej [22]. Nie stwierdzono również istotnych różnic w zakresie czasu wolnego od progresji choroby ani innych parametrów oceniających kontrolę nowotworu. Jednocześnie wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania epizodów żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, co potwierdza dobrze udokumentowaną skuteczność HDCz w profilaktyce powikłań zakrzepowych u chorych onkologicznych [22]. Wyniki te miały istotne znaczenie, gdyż podważyły wcześniejsze hipotezy sugerujące potencjalny bezpośredni wpływ HDCz na przebieg choroby nowotworowej.

Warto podkreślić, że dzięki dużej liczbie próby oraz pragmatycznemu charakterowi badania FRAGMATIC możliwa była wiarygodna ocena „twardych” punktów końcowych, takich jak przeżycie całkowite. Analizy podgrup nie wykazały istnienia wyraźnie zdefiniowanej populacji pacjentów, która odnosiłaby korzyść przeżyciową z zastosowania dalteparyny, co dodatkowo wzmacnia wnioski o braku działania przeciwnowotworowego HDCz w ujęciu klinicznym [22].

Metaanalizy badań klinicznych

Podobne wnioski wynikają z metaanalizy Sanford i wsp. z 2014 roku, obejmującej kilka tysięcy pacjentów z zaawansowanymi nowotworami [23]. Analiza ta nie

wykazała istotnej poprawy przeżycia całkowitego u chorych otrzymujących HDCz w porównaniu z grupami kontrolnymi. Uzyskane oszacowania efektu były bardzo zbliżone do wartości neutralnej, co wskazuje na brak klinicznie istotnego wpływu tej interwencji na rokowanie [23].

Najbardziej kompleksowa analiza przeprowadzona przez Montroy i wsp. w 2020 roku, obejmująca kilkadziesiąt badań randomizowanych, stanowi jedno z najważniejszych opracowań syntetyzujących dostępne dowody w tym obszarze [24]. Metaanaliza ta uwzględniała ponad 30 randomizowanych badań kontrolowanych, obejmujących łącznie kilkanaście tysięcy pacjentów z różnymi typami nowotworów, zarówno w stadium zaawansowanym, jak i w wybranych przypadkach choroby o mniejszym stopniu progresji. Tak duża liczebność próby zapewniała wysoką moc statystyczną analizy oraz umożliwiała bardziej precyzyjne oszacowanie efektu interwencji [24].

W analizie głównej nie wykazano istotnego wpływu stosowania HDCz na przeżycie całkowite. Skumulowane oszacowanie efektu (*hazard ratio*) było bliskie wartości 1, a przedziały ufności obejmowały brak efektu, co jednoznacznie wskazuje na brak klinicznie istotnej korzyści przeżyciowej [24]. Wyniki te były spójne w analizach wrażliwości oraz w różnych modelach statystycznych, co dodatkowo wzmacnia ich wiarygodność [24].

Szczegółowe analizy podgrup, obejmujące m.in. typ nowotworu, stadium zaawansowania, czas trwania leczenia oraz dawki HDCz, nie wykazały istnienia populacji pacjentów odnoszących jednoznaczną korzyść w zakresie przeżycia całkowitego [24]. Również analiza czasu wolnego od progresji nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami otrzymującymi HDCz a grupami kontrolnymi [24].

Metaanaliza Montroy i wsp. dostarczyła również istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa terapii. Wykazano niewielki, ale zauważalny wzrost ryzyka krwawień u pacjentów otrzymujących HDCz, co należy uwzględnić w bilansie korzyści i ryzyka [24]. Jednocześnie potwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, co pozostaje głównym uzasadnieniem stosowania tej grupy leków w populacji onkologicznej [24].

Dyskusja

Badania przedkliniczne jednoznacznie wskazują, że heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) wykazują wielokierunkowe działanie przeciwnowotworowe. Modele *in vitro* i *in vivo* sugerują, że LMWH mogą hamować proliferację komórek nowotworowych, indukować apoptozę, ograniczać angiogenezę oraz modulować migrację i inwazję komórek nowotworowych [14, 15, 19, 20, 21]. Mechanizmy te wydają się być biologicznie uzasadnione i obejmują interakcje z czynnikami wzrostu (VEGF), selektynami i integrynami, które odgrywają kluczową rolę w progresji nowotworów i procesie tworzenia przerzutów [14, 19, 28].

Pomimo obiecujących wyników badań laboratoryjnych, dane kliniczne nie potwierdzają jednoznacznie korzyści przeciwnowotworowej LMWH. Duże, dobrze zaprojektowane badania randomizowane, takie jak FRAGMATIC, oraz obszerne

metaanalizy nie wykazały istotnego wpływu LMWH na przeżycie całkowite, czas wolny od progresji ani na ryzyko powstawania przerzutów [22, 23, 24, 29]. Wyniki te wskazują, że efekty obserwowane w warunkach przedklinicznych nie przekładają się wprost na kliniczną poprawę rokowania u pacjentów z nowotworami [23, 24].

Rozbieżność między wynikami badań przedklinicznych i klinicznych można tłumaczyć kilkoma czynnikami. Po pierwsze, modele *in vitro* i zwierzęce nie oddają w pełni złożoności mikrośrodowiska guza u człowieka, w tym interakcji z układem odpornościowym, stroną nowotworową oraz dynamiką leków w organizmie [14, 27]. Po drugie, stosowane w badaniach laboratoryjnych dawki i schematy podawania LMWH często różnią się od standardowych dawek stosowanych klinicznie, co może wpływać na intensywność i zasięg efektów przeciwnowotworowych [15, 28].

Wreszcie, wcześniejsze niewielkie badania kliniczne sugerowały pewne korzyści przeciwnowotworowe LMWH, jednak ograniczona liczebność próby i brak standaryzacji metodologii zwiększały ryzyko błędu losowego i nadinterpretacji wyników pozytywnych [16, 29]. Natomiast duże badania randomizowane i metaanalizy, charakteryzujące się wysoką mocą statystyczną, szeroką reprezentatywnością populacji i rygorystycznym doбором punktów końcowych, jednoznacznie wskazują na brak klinicznie istotnego działania przeciwnowotworowego LMWH [23, 24].

Wnioski

Podsumowując, wyniki badań przedklinicznych dostarczają wartościowych informacji o potencjalnych mechanizmach biologicznych LMWH i mogą stanowić podstawę dla badań translacyjnych [14, 28]. Jednak dowody kliniczne wskazują, że aktualnie stosowanie LMWH w onkologii nie powinno być ukierunkowane na poprawę rokowania przeciwnowotworowego, a ogranicza się do profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, będącej istotnym powikłaniem u pacjentów onkologicznych [25, 26, 30].

Analiza krytyczna

Aktualne wytyczne i stanowisko towarzystw naukowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi European Society for Medical Oncology (ESMO) oraz American Society of Clinical Oncology (ASCO), heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz, LMWH) odgrywają kluczową rolę w profilaktyce oraz leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u pacjentów z chorobą nowotworową, stanowiąc przez wiele lat standard postępowania w tej populacji chorych [25, 26]. Jednocześnie podkreśla się, że ich zastosowanie ma charakter wyłącznie przeciwwzakrzepowy i wspomagający, a nie przeciwnowotworowy [23, 24].

Wytyczne ESMO (2022/2023) wskazują, że zarówno LMWH, jak i doustne antykoagulanty bezpośrednie (DOAC), takie jak inhibitory czynnika Xa, są skutecznymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu zakrzepicy związanej z nowotworem [26]. Wybór konkretnego leczenia powinien być indywidualizowany z uwzględnieniem ryzyka krwawienia, lokalizacji i typu nowotworu (szczególnie nowotworów przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego), potencjalnych interakcji lekowych

oraz preferencji pacjenta [26]. ESMO zwraca również uwagę na konieczność długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego, często przekraczającego 6 miesięcy, u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową lub utrzymującymi się czynnikami ryzyka zakrzepicy [26].

Podobne stanowisko prezentuje ASCO (2023), które rekomenduje stosowanie LMWH jako jednej z preferowanych metod leczenia oraz profilaktyki ŻChZZ, szczególnie w początkowym okresie terapii (pierwsze 3-6 miesięcy) [25]. W dalszym przebiegu leczenia dopuszcza się zarówno kontynuację LMWH, jak i zastosowanie DOAC, w zależności od profilu bezpieczeństwa i indywidualnych cech klinicznych pacjenta [25]. Wytyczne ASCO podkreślają również znaczenie oceny ryzyka zakrzepicy (np. z wykorzystaniem skali Khorany) w kwalifikacji pacjentów do profilaktyki pierwotnej [25].

Istotnym elementem obu wytycznych jest jednoznaczne stanowisko, że stosowanie antykoagulantów, w tym HDCz, nie jest zalecane w celu poprawy przeżycia całkowitego ani jako element leczenia przeciwnowotworowego u pacjentów bez współistniejącej zakrzepicy [25, 26]. Znajduje to potwierdzenie w metaanalizach badań klinicznych, które nie wykazały istotnego wpływu heparyn drobnocząsteczkowych na przeżycie całkowite u pacjentów onkologicznych [23, 24, 29, 30].

Charakter efektu przeciwnowotworowego heparyn drobnocząsteczkowych

Potencjalny wpływ heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz, LMWH) na przebieg choroby nowotworowej jest wieloaspektowy i obejmuje zarówno procesy związane z zakrzepicą, jak i mechanizmy oddziałujące na progresję nowotworu. Dostępne dane kliniczne oraz badania translacyjne wskazują jednak, że bezpośrednie przeciwnowotworowe działanie LMWH u ludzi pozostaje nieudowodnione, a ewentualne sygnały korzystnego wpływu na wyniki leczenia są najczęściej wtórne do działania przeciwzakrzepowego [23, 24, 27-30].

Badania przedkliniczne sugerują, że heparyny mogą oddziaływać na procesy zaangażowane w progresję nowotworu, takie jak angiogeneza, adhezja i migracja komórek nowotworowych czy modulacja mikrośrodowiska guza [12, 14, 15, 19, 20]. Mechanizmy te obejmują między innymi hamowanie aktywności selektyn, blokadę receptorów chemokinowych oraz modulację czynnika wzrostu śródbłónka naczyń (VEGF) [12, 14, 15, 27, 28].

Mimo tych obserwacji w modelach *in vitro* i *in vivo*, dane kliniczne nie potwierdzają jednoznacznie, że LMWH mają bezpośredni, przeciwnowotworowy efekt u pacjentów z nowotworami. Metaanalizy randomizowanych badań nie wykazały istotnej poprawy przeżycia całkowitego u leczonych LMWH pacjentów onkologicznych niezależnie od obecności zakrzepicy [23, 24, 29, 30].

Efekt wtórny do redukcji powikłań zakrzepowych

Konsensus badań klinicznych podkreśla, że korzyści z zastosowania LMWH u pacjentów z chorobą nowotworową wynikają przede wszystkim z ich działania przeciwzakrzepowego [22, 24]. Nowotwory wywołują stan hiperkoagulacji i silnie

predysponują do rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), która jest znaczącym czynnikiem pogarszającym rokowanie i zwiększającym śmiertelność [22, 24].

Wnioski

Na podstawie aktualnych danych z badań klinicznych i translacyjnych można stwierdzić, że:

Dostępne dowody nie potwierdzają istnienia silnego, bezpośredniego efektu przeciwnowotworowego heparyn drobnocząsteczkowych u pacjentów z nowotworami. Ewentualne korzyści obserwowane w kontekście rokowania wynikają głównie z ich działania przeciwzakrzepowego i redukcji powikłań zakrzepowo-zatorowych [23, 24, 25, 27-30].

The impact of low-molecular-weight heparins in anticancer treatment

Abstract

Low-molecular-weight heparins (LMWH) are widely used in oncology for the prevention and treatment of venous thromboembolism. This paper presents potential mechanisms of their anticancer activity, including effects on proliferation, apoptosis, angiogenesis, and metastasis. We review preclinical studies showing antitumor effects in experimental models and analyze clinical trials and meta-analyses assessing their impact on cancer outcomes. Despite promising laboratory findings, clinical data do not confirm a significant survival benefit. We therefore examine whether the overall effect of LMWH is beneficial, neutral, or unfavorable. Current evidence suggests their role in oncology remains primarily supportive.

Purpose of the study: Evaluation of the impact of low-molecular-weight heparins on anticancer treatment in surgical oncology and clinical oncology.

Keywords: low-molecular-weight heparins, cancer, anticancer treatment.

Bibliografia

1. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego podczas ciąży. Kardiologia Polska. 2019.
2. Podolak-Dawidziak M. et al. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa: profilaktyka, rozpoznawanie i leczenie. Wytyczne polskie – aktualizacja 2025.
3. Trusz-Gluza M., Stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K u chorych z migotaniem przedsionków według EHRA. Medycyna Praktyczna. 2018.

4. Gajewski P, Szczeklik A, red. Interna Szczeklika 2024. Podręcznik chorób wewnętrznych. 15th ed. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2024.
5. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al. Farmakologia i toksykologia. 4th ed. MedPharm Polska; 2016.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Farmakologia Rang i Dale. Mirowska-Guzel D, Członkowski A, Okopień B, red. wyd. pol. 2nd ed. Edra Urban & Partner; 2014.
7. Korbut R. Farmakologia. 2nd ed. Warszawa: PZWL; 2017.
8. Olszanecki R, Wołkow P, Jawień J. Farmakologia. Mechanizmy – leki. Warszawa: PZWL; 2023.
9. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine.
10. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al. Williams Hematology.
11. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.
12. Falanga A, Marchetti M. Thrombosis in cancer: mechanisms and treatment. *Thromb Res*. 2018; PMID: 29576423.
13. Khorana AA, et al. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Blood*. 2008; PMID: 18216292.
14. Niers TM, et al. Mechanisms of heparin induced anti-cancer activity in experimental cancer models. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; PMID: 17045524.
15. Mousa SA, Petersen LJ. Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: preclinical evidence. *Thromb Haemost*. 2009; PMID: 19190811.
16. Kuderer NM, et al. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment. *Cancer*. 2007; PMID: 17211862.
17. Balzarotti M, Fontana F, Marras C, et al. Effects of low molecular weight heparins on glioma cell proliferation. *Oncol Rep*. 2006.
18. Camacho-Alonso F, Martínez-Beneyto Y, Martínez-López V, et al. Synergistic effects of enoxaparin and cisplatin on oral squamous cell carcinoma cells. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020.
19. Debergh I, Van den Steen PE, Ceelen W, et al. The role of heparins in cancer progression and angiogenesis. *Thromb Haemost*. 2010.
20. Featherby S, Xiao Y, Ettelaie C. Low molecular weight heparins inhibit cancer cell migration and invasion. *Sci Rep*. 2019.
21. Zhuang Y, Xiang X, Grizzle W, et al. Low molecular weight heparin suppresses tumor growth and metastasis. *Sci Rep*. 2019.
22. Macbeth F, et al. Randomized trial of dalteparin in lung cancer (FRAGMATIC). PMID: 26700124.
23. Sanford D, Naidu A, Alizadeh N, Lazo-Langner A. The effect of low-molecular-weight heparin on survival in cancer patients: updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost*. 2014;12(6):975-986.
24. Montroy J, et al. Low-molecular-weight heparin for survival in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020.

-
25. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):3063-3071.
 26. European Society for Medical Oncology (ESMO). Clinical practice guidelines for cancer-associated thrombosis. *Ann Oncol.* 2023;34(5):389-411.
 27. Bochenek J, Püsküllüoğlu M, Krzemieniecki K. The antineoplastic effect of low-molecular-weight heparins – a literature review. *Contemp Oncol (Pozn).* 2013;17(1):6-13.
 28. Ma SN, Mao ZX, Wu Y, et al. The anti-cancer properties of heparin and its derivatives: a review and prospect. *Cell Adh Migr.* 2020;14(1):118-128.
 29. Lazo-Langner A, Goss GD, Spaans JN, Rodger MA. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):729-737.
 30. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for treatment of cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(4):550-561.

Występowanie Depresji Wśród Polskich Kobiet z Diagnozą Raka Piersi. Przegląd Literatury

*Magdalena Konieczna¹, Justyna Pietrzyk², Margreth Ilgmann³,
Mikołaj Kasprzycki⁴, Mateusz Pul⁵, Tadeusz Pieńkowski⁶*

Streszczenie

Rak piersi plasuje się na czołowym miejscu pod względem występowania wśród nowotworów złośliwych u kobiet. Wiąże się on nie tylko z obciążeniem somatycznym, ale także z poważnymi konsekwencjami psychologicznymi. Diagnoza samego nowotworu oraz związany z nią proces terapeutyczny stanowią istotne obciążenie psychiczne, które sprzyja rozwojowi objawów depresyjnych. Depresja z kolei stanowi główną przyczynę niepełnosprawności na świecie, na którą choruje około 5,7% dorosłych na świecie, z przewagą kobiet. Natomiast w Polsce, gdzie nadal utrzymuje się stygmatyzacja zdrowia psychicznego i ograniczony jest dostęp do opieki psychoonkologicznej, dostępne dane dotyczące częstości depresji u pacjentek z rakiem piersi są nieliczne i pochodzą głównie z niewielkich prób badawczych lub analiz retrospektywnych.

Aktualne obserwacje wskazują na potrzebę rutynowego prowadzenia przesiewowej oceny stanu psychicznego w opiece onkologicznej, szczególnie w regionach takich jak Europa Wschodnia.

W związku z tym istotne znaczenie ma stosowanie standaryzowanych i łatwych w użyciu metod przesiewowych umożliwiających wczesne wykrywanie objawów depresyjnych w tej grupie pacjentek takich jak formularz samoopisowy Patient Health Questionnaire- 9. Wczesna identyfikacja problemów zdrowia psychicznego może przyczynić się do wdrożenia odpowiedniego wsparcia psychoonkologicznego oraz poprawy jakości życia, a także potencjalnie lepszych wyników leczenia onkologicznego.

Cel pracy: Celem pracy był przegląd aktualnej literatury dotyczącej częstości występowania objawów depresyjnych u pacjentek z rakiem piersi oraz znaczenia ich wczesnego wykrywania w opiece onkologicznej.

¹ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

² Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

³ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

⁴ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

⁵ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

⁶ Radomskie Centrum Onkologii.

Słowa kluczowe: Rak piersi, depresja, pacjentki onkologiczne, zdrowie psychiczne, wsparcie psychologiczne.

Wstęp

Rak piersi

Rak piersi (*neoplasma malignum mammae*) to wysoce heterogenna grupa nowotworów wywodzących się z tkanki nabłonkowej, w większości inicjowanych w obrębie końcowej jednostki przewodowo-zrądzikowej (TDLU). Najczęstszym typem histologicznym, stanowiącym blisko 80% rozpoznań, jest inwazyjny rak piersi bez specjalnego typu (NST) [1]. Współczesna diagnostyka i kwalifikacja terapeutyczna opierają się na profilowaniu molekularnym, które ocenia ekspresję receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR), status receptora HER2 oraz indeks proliferacji Ki-67. Parametry te pozwalają na wyodrębnienie podtypów o odmiennym rokowaniu i wrażliwości na leczenie: luminalnego A i B, HER2-dodatniego oraz wysoce agresywnego raka trójmiejowego (TNBC) [2]. W ujęciu globalnym nowotwór ten wysunął się na pierwsze miejsce pod względem zapadalności, osiągając ponad 2,3 miliona nowych zachorowań rocznie [3]. W Polsce odpowiada on za około 25% diagnoz onkologicznych u kobiet, a szczyt zachorowań przypada na wiek 50-69 lat.

Etiopatogeneza raka piersi jest wieloczynnikowa. Istotną rolę odgrywają predyspozycje genetyczne, w tym mutacje w genach BRCA1, BRCA2 czy PALB2, odpowiadające za przypadki dziedziczne. Kluczowym modyfikatorem ryzyka jest jednak długotrwała ekspozycja na estrogeny – zarówno endogenne (wczesna pierwsza miesiączka, późna menopauza, bezdzietność), jak i egzogenne (hormonalna terapia zastępcza). Dodatkowym czynnikiem napędzającym zachorowalność w krajach rozwiniętych jest styl życia, w tym otyłość pomenopauzalna oraz spożywanie alkoholu.

We wczesnych stadiach choroba najczęściej przebiega bezobjawowo. Klinicznie manifestuje się zazwyczaj jako twardy, niebolesny guz, lokalizujący się najczęściej w górnym zewnętrznym kwadrancie piersi. Do innych niepokojących symptomów należą: asymetria gruczołów, wciągnięcie skóry lub brodawki sutkowej oraz patologiczny, nierzadko krwisty wyciek. W postaciach miejscowo zaawansowanych pojawia się objaw „skórki pomarańczowej”, owrzodzenia oraz wyczuwalne, powiększone węzły chłonne pachowe.

Podstawą wtórnej profilaktyki są populacyjne badania przesiewowe oparte na mammografii (MMG), pozwalające na wykrycie zmian w fazie bezobjawowej. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości złotym standardem jest potrójna diagnostyka: badanie kliniczne, poszerzona diagnostyka obrazowa (USG, MRI piersi) oraz weryfikacja histopatologiczna. Materiał pobiera się najczęściej drogą biopsji gruboigłowej (BGI) lub mammotomicznej, co pozwala na wykonanie niezbędnego profilowania molekularnego jeszcze przed rozpoczęciem terapii.

Złożoność biologiczna raka piersi wymusza wysoce zindywidualizowane leczenie wielodyscyplinarne, którego intensywność zależy od stopnia zaawansowania oraz profilu molekularnego guza. Postępowanie miejscowe opiera się na chirurgii – od leczenia

oszczędzającego piersi (BCT) z procedurą biopsji węzła wartowniczego (SLNB), po radykalną mastektomię z całkowitą limfadenektomią pachową (ALND) w przypadkach zaawansowanych. Metody te rutynowo uzupełniane są radioterapią w celu minimalizacji ryzyka wznowy miejscowej [4]. Zasadniczą rolę w eradykacji mikroprzerzutów i poprawie przeżyć całkowitych odgrywa jednak leczenie systemowe, stosowane w sekwencji neoadiuwantowej (przedoperacyjnej) lub adiuwantowej (pooperacyjnej). W podtypach luminalnych fundamentem jest wieloletnia hormonoterapia (selektywne modulatory receptora estrogenowego, np. tamoksyfen, oraz inhibitory aromatazy), coraz częściej kojarzona w stadiach zaawansowanych z nowoczesnymi inhibitorami kinaz zależnych od cyklin CDK4/6 (np. palbocyklib, rybocyklib) [5]. Fenotyp HER2-dodatni wymaga zastosowania terapii celowanej anty-HER2 (trastuzumab, pertuzumab), nierzadko w połączeniu z klasycznymi cytostatykami. Z kolei w przypadku podtypu potrójnie ujemnego (TNBC), pozbawionego klasycznych punktów uchwytu, podstawą pozostaje silnie cytotoksyczna chemioterapia (oparta m.in. na antracyklinach i taksanach). Z uwagi na wysoką agresywność TNBC, standardy leczenia rozszerzono w ostatnich latach o immunoterapię (inhibitory punktów kontrolnych, np. pembrolizumab) oraz inhibitory PARP u pacjentek z mutacją genów BRCA [6].

Intensyfikacja schematów terapeutycznych generuje jednak ogromny koszt somatyczny, który bezpośrednio toruje drogę do rozwoju powikłań psychicznych. Mastektomia trwale okalecza pacjentkę, silnie zaburza obraz własnego ciała (*body image*). Jednocześnie kardio- i neurotoksyczność chemioterapii, nagła alopecja, a także skutki uboczne przewlekłej hormonoterapii (indukcja przedwczesnej, jatrogennej menopauzy u młodszych kobiet, uporczywe objawy wazomotoryczne) stanowią wysoce stygmatyzujące stresory [7]. Zbieg tych agresywnych czynników klinicznych z lękiem egzystencjalnym sprawia, że pacjentki onkologiczne stanowią grupę drastycznie podwyższonego ryzyka rozwoju klinicznej depresji. Zjawisko to bezwzględnie uzasadnia konieczność implementacji rutynowych badań przesiewowych (takich jak kwestionariusz PHQ-9) w standardowej opiece ambulatoryjnej [8].

Depresja

Depresja (zaburzenie depresyjne) to powszechne i poważne zaburzenie psychiczne, które charakteryzuje się trwale obniżonym nastrojem oraz utratą przyjemności lub zainteresowania aktywnościami przez długi czas. Różni się ona od zwykłych wahań nastroju tym, że wpływa na wszystkie aspekty życia, w tym na relacje z rodziną i przyjaciółmi, oraz na funkcjonowanie w szkole lub pracy. Szacuje się, że w Polsce na depresję choruje ok. 1,285 mln osób, co stanowi istotne wyzwanie dla zdrowia publicznego. Najbardziej charakterystyczną cechą epidemiologii depresji w Polsce jest wyraźna przewaga zachorowań wśród kobiet. Badanie przeprowadzone w 2015 roku w Polsce wykazało, że depresja (definiowana na podstawie klasyfikacji DSM-IV) występowała u 3,0% badanych, istotnie częściej u kobiet – 4,0% niż u mężczyzn – 1,9% [9]. W przypadku nawracających zaburzeń depresyjnych kobiety stanowią ponad 77% pacjentów, a w przypadku pojedynczych epizodów depresyjnych – około 74% [10].

Zgodnie ze standardami medycznymi (DSM-5 oraz ICD-11), aby zdiagnozować epizod depresyjny, u pacjenta musi wystąpić co najmniej pięć objawów w tym samym dwutygodniowym okresie. Co najmniej jednym z nich musi być obniżony nastrój lub anhedonia (utrata zainteresowań i radości). Do pozostałych objawów klinicznych należą: poczucie smutku, pustki, płaczliwość lub drażliwość. Zaburzenia snu, zmiany apetytu i wagi, pobudzenie lub spowolnienie psychoruchowe obserwowalne przez otoczenie, poczucie beznadziejności (kluczowe kryterium w ICD-11), niskiej samooceny lub nadmierne poczucie winy, nawracające myśli o śmierci, ideacje samobójcze lub próby samobójcze. Depresja wynika ze złożonej interakcji czynników społecznych, psychologicznych i biologicznych. Współczesna nauka definiuje ją przez pryzmat kilku kluczowych mechanizmów. Upośledzona neuroplastyczność: depresja wiąże się z atrofią neuronów i utratą połączeń synaptycznych w obszarach mózgu odpowiedzialnych za emocje i funkcje poznawcze, takich jak kora przedczołowa i hipokamp. Stan zapalny: około 30% pacjentów wykazuje podwyższone markery zapalne (np. białko CRP, interleukina 6), które hamują zdolność mózgu do regeneracji i utrwalają stan patologiczny [11]. Zaburzenia neurotransmisji: poza klasycznym niedoborem serotoniny i dopaminy, kluczowe są zaburzenia w układzie glutaminianergicznym i GABA-ergicznym oraz dysfunkcja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) [12]. Genetyka: dziedziczność depresji szacuje się na 30-40%, jednak ryzyko wynika z kumulacji wielu wariantów genetycznych (ryzyko poligeniczne), a nie z pojedynczego „genu depresji” [13].

Depresja jest główną przyczyną niepełnosprawności na świecie [14]. Szacuje się, że choruje na nią ok. 5,7% dorosłych (ok. 332 mln ludzi). Najpoważniejszym powikłaniem jest samobójstwo, które stanowi trzecią najczęstszą przyczynę śmierci osób w wieku 15-29 lat [15].

Kwestionariusz Patient Health Questionnaire-9

Odpowiednie narzędzia są niezwykle istotne do identyfikacji osób z subklinicznymi objawami depresji zarówno w środowisku społecznym, jak i w systemie opieki zdrowotnej. Pozwalają one na podejmowanie świadomych decyzji w oparciu o wiarygodne dane. Kwestionariusz PHQ - 9 (Patient Health Questionnaire-9) jest szeroko stosowanym narzędziem wykorzystywanym w praktyce klinicznej stanowiącym element większego instrumentu jakim jest Patient Health Questionnaire [16]. Formularz ten jest krótki, samoopisowy i służy do mierzenia nasilenia objawów depresyjnych zgodnie z kryteriami DSM. Składa się z 9 zasadniczych pytań i jednego pytania dodatkowego, które odnoszą się do: braku zainteresowania w wykonywaniu codziennych czynności, obniżonego nastroju/ poczucia smutku, problemów ze snem, zmęczenia lub braku energii, zmian apetytu/wagi, poczucia winy/ niskiej wartości, trudności z koncentracją i podejmowaniem decyzji, spowolnienia lub pobudzenia psychoruchowego oraz myśli o śmierci/ samobójstwie. Każde z pytań oceniane jest w czterostopniowej skali od 0 do 3 w zależności od częstości występowania objawów w ciągu ostatnich dwóch tygodni, przy czym 0 odnosi się do braku występowania objawów, 1 do ich występowania przez kilka dni, 2 przez ponad połowę dni oraz 3 w przypadku którego objawy występowały codziennie. Najwyższy możliwy wynik stanowi 27 i świadczy o najwyższym

możliwym nasileniu depresji, natomiast wynik poniżej 5 oznacza normę [17]. Kwestionariusz PHQ – 9 wykazuje akceptowalną rzetelność i trafność w ocenie nasilenia objawów depresji u pacjentek z rakiem piersi [18, 19]. Forma samoopisowa czyni go praktycznym narzędziem do przesiewowego badania, co jest niezwykle istotne, ponieważ depresja jest częstym i niedodiagnozowanym problemem w tej populacji pacjentek [18]. Również badania walidacyjne w Polsce wykazały, że PHQ – 9 posiada dobre właściwości psychometryczne i jest trafnym narzędziem do diagnozowania depresji w populacji dorosłych [20]. Jednak do tej pory nie przeprowadzono badań oceniających jego trafności u polskich pacjentek z rakiem piersi.

Dyskusja

Postęp w diagnostyce i leczeniu chorób nowotworowych sprawił, że w wielu przypadkach mogą być one obecnie rozpatrywane w kategoriach chorób przewlekłych. Wraz z wydłużeniem czasu przeżycia pacjentów coraz większą uwagę zwraca się na psychospołeczne konsekwencje choroby nowotworowej. Zaburzenia psychiczne, takie jak lęk, depresja czy dystres psychologiczny, stanowią częste powikłanie choroby onkologicznej i mogą istotnie wpływać na jakość życia pacjentów, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, przebieg leczenia oraz rokowanie [21]. W konsekwencji mają one również znaczenie ekonomiczne, zwiększając koszty opieki zdrowotnej.

Rozpoznanie choroby nowotworowej stanowi dla pacjenta źródło intensywnych i trudnych doświadczeń emocjonalnych. Wiąże się ono nie tylko z poczuciem zagrożenia życia, lecz także z koniecznością zmiany dotychczasowego stylu funkcjonowania, w tym życia zawodowego, rodzinnego i społecznego. W przypadku kobiet diagnoza raka piersi może mieć szczególny wymiar psychologiczny, ponieważ dotyczy narządu silnie związanego z poczuciem kobiecości, atrakcyjności oraz tożsamości cielesnej. Zmiany w obrazie własnego ciała, konieczność leczenia chirurgicznego oraz długotrwała terapia onkologiczna mogą sprzyjać rozwojowi zaburzeń emocjonalnych, zwłaszcza objawów lęku i depresji [22].

Problematyka zdrowia psychicznego kobiet chorujących na raka piersi stanowi ważny obszar badań w psychoonkologii. W literaturze podkreśla się, że zaburzenia emocjonalne mogą pojawiać się na różnych etapach choroby – od momentu postawienia diagnozy, poprzez leczenie chirurgiczne i systemowe, aż po okres rekonwalescencji oraz obserwacji po zakończeniu terapii. W związku z tym liczne badania koncentrują się na ocenie poziomu lęku, depresji oraz dystresu psychicznego, a także na identyfikacji czynników klinicznych i socjodemograficznych wpływających na adaptację pacjentek do choroby oraz procesu leczenia [22, 23].

Problemy psychiczne, w szczególności lęk, depresja oraz dystres psychologiczny, stanowią istotny element doświadczenia choroby nowotworowej u kobiet z rakiem piersi. W literaturze podkreśla się, że zaburzenia emocjonalne mogą pojawiać się na różnych etapach choroby – od momentu diagnozy, poprzez leczenie chirurgiczne

i systemowe, aż po okres rekonwalescencji po zakończeniu terapii. Analiza badań prowadzonych w ostatnich latach pozwala na ocenę skali tych problemów oraz identyfikację czynników wpływających na stan psychiczny pacjentek.

Najbardziej aktualne dane pochodzą z badania przeprowadzonego w 2025 roku, którego celem była ocena i porównanie nasilenia objawów lęku i depresji u kobiet z rakiem piersi przed rozpoczęciem oraz po zakończeniu neoadjuwantowej chemioterapii [24]. Badaniem objęto 211 kobiet w wieku od 32 do 84 lat (średnia wieku 56 lat) leczonych w Podkarpackim Ośrodku Onkologicznym w Brzozowie. Do oceny stanu emocjonalnego zastosowano skalę Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Badanie przeprowadzono w dwóch punktach czasowych – tydzień przed rozpoczęciem leczenia oraz trzy tygodnie po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii. Uzyskane wyniki wykazały istotny statystycznie wzrost poziomu lęku po zakończeniu leczenia systemowego. Nasilenie objawów lękowych zwiększyło się u 58,3% pacjentek, natomiast zmniejszenie odnotowano u 27,0% badanych. Jednocześnie odsetek kobiet osiągniętych wynik w zakresie klinicznie nieprawidłowym wzrósł z 32,7% przed leczeniem do 46,4% po zakończeniu terapii.

Podobną tendencję zaobserwowano w przypadku objawów depresyjnych. Wzrost nasilenia objawów depresyjnych wystąpił u 59,7% pacjentek, natomiast zmniejszenie u 23,2% badanych. Jednocześnie odsetek kobiet z klinicznie istotnymi objawami depresji wzrósł z 19,4% do 35,5%. Analiza czynników socjodemograficznych wykazała ponadto istotną zależność pomiędzy sytuacją materialną a poziomem lęku i depresji – kobiety oceniające swoją sytuację finansową jako złą uzyskiwały wyższe wyniki w obu podskalach HADS, w porównaniu z pacjentkami deklarującymi dobrą sytuację materialną [24].

Podobne problemy emocjonalne obserwowano również w badaniu przeprowadzonym w 2024 roku we Wrocławiu, którego celem była kompleksowa ocena dobrostanu psychicznego i fizycznego kobiet z nowo rozpoznany rakiem piersi przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego [23]. Badanie obejmowało analizę poziomu lęku i depresji, jakości snu, aktywności fizycznej oraz czynników socjodemograficznych. Wyniki wykazały, że kobiety z rozpoznany rakiem piersi charakteryzowały się istotnie wyższym poziomem objawów lękowych i depresyjnych w porównaniu z grupą kontrolną kobiet zdrowych. Poziom lęku był średnio o około 49% wyższy, natomiast nasilenie objawów depresyjnych o około 85% wyższe w stosunku do grupy kontrolnej. Ponadto u pacjentek z rakiem piersi stwierdzono istotnie gorszą jakość snu oraz niższy poziom aktywności fizycznej, które pozostawały w istotnym związku z nasileniem objawów emocjonalnych [23].

Wcześniejsze badania prowadzone w Polsce analizowały również znaczenie rodzaju leczenia chirurgicznego w kształtowaniu stanu psychicznego pacjentek. W badaniu przeprowadzonym w 2016 roku w Bydgoszczy oceniano zależność pomiędzy typem zabiegu operacyjnego a poziomem lęku, depresji oraz sposobem przystosowania psychicznego do choroby [22]. W badanej grupie ponad połowa pacjentek prezentowała objawy lęku o nasileniu umiarkowanym lub wysokim, natomiast objawy depresji stwierdzono u około jednej trzeciej kobiet. Analiza nie wykazała istotnych różnic w poziomie

depresji pomiędzy pacjentkami po mastektomii a kobietami poddanymi operacji oszczędzającej piersi. Autorzy wskazali jednak, że większość badanych pacjentek stosowała konstruktywne strategie radzenia sobie z chorobą, takie jak duch walki czy pozytywne przewartościowanie sytuacji choroby, które sprzyjały lepszej adaptacji psychicznej do choroby [22].

Odmienne zależności zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym w 2015 roku w Lublinie, którego celem była ocena nasilenia objawów lęku i depresji u kobiet po mastektomii lub zabiegu oszczędzającym piersi poddanych leczeniu chemioterapią adjuwantową [21]. Autorzy wykazali, że kobiety po mastektomii charakteryzowały się wyższym poziomem objawów lękowych i depresyjnych w porównaniu z pacjentkami po zabiegu oszczędzającym piersi. W badaniu stwierdzono, że objawy lęku o nasileniu klinicznym występowały u około 38% pacjentek, natomiast objawy depresji u około 28% badanych. Wyniki sugerują, że rozległość zabiegu chirurgicznego oraz związane z nim zmiany w obrazie własnego ciała mogą stanowić istotny czynnik wpływający na stan psychiczny kobiet chorujących na raka piersi [21].

Ocena poziomu lęku i depresji u kobiet po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka piersi z analizą czynników socjodemograficznych, którą przeprowadzono w Polsce w środowisku klinicznym Wydziału Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach, została opublikowana w 2007 roku. W badaniu uczestniczyło 217 kobiet po mastektomii, które stanowiły grupę badawczą, a także 100 zdrowych kobiet, które tworzyły grupę kontrolną. Do oceny stanu psychicznego zastosowano Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) autorstwa Zigmonda i Snaitha. Średni poziom lęku w grupie kobiet po mastektomii wynosił 9,58 punktu, podczas gdy w grupie kontrolnej 7,36 punktu ($p < 0,001$), natomiast średni poziom depresji wynosił odpowiednio 6,03 punktu u pacjentek po mastektomii i 4,95 w grupie kontrolnej ($p = 0,058$). Objawy lęku o nasileniu klinicznym stwierdzono u 38,2% badanych kobiet, natomiast objawy depresji u 11,5% pacjentek. Dodatkowo, wykazano również, że kobiety w wieku ≥ 50 lat prezentowały istotnie wyższy poziom lęku w porównaniu z młodszymi pacjentkami [25].

Kolejne z badań, przeprowadzone w 2012 roku w Warszawie, dotyczyło oceny dystresu psychologicznego oraz objawów depresyjnych u pacjentów z chorobami nowotworowymi [26]. Wyniki wskazały na wysoki poziom dystresu emocjonalnego w tej grupie chorych – około jedna trzecia pacjentów osiągała wyniki sugerujące istotny poziom dystresu psychologicznego. Jednocześnie objawy depresyjne o nasileniu klinicznym obserwowano u około 25-30% badanych. Autorzy podkreślili, że dystres psychologiczny może istotnie wpływać na przebieg leczenia oraz jakość życia pacjentów onkologicznych, dlatego konieczne jest wczesne rozpoznawanie problemów emocjonalnych oraz włączanie wsparcia psychoonkologicznego do opieki nad chorymi [26].

Z uwagi na ograniczoną liczbę publikacji pochodzących z populacji polskiej, w niniejszej pracy zdecydowano się na uwzględnienie dużego badania zagranicznego o charakterze populacyjnym. Opublikowane w 2024 roku w czasopiśmie „Breast Cancer Research” badanie przeprowadzono w Korei Południowej. W analizie uwzględniono

59 340 kobiet po operacji raka piersi oraz 99 834 kobiet z populacji ogólnej bez choroby nowotworowej, które stanowiły grupę kontrolną. Średni wiek badanych kobiet wynosił $51,5 \pm 9,2$ lat, a średni czas obserwacji $6,0 \pm 2,9$ lat. W badaniu wykorzystano dane administracyjne dotyczące klinicznej diagnozy depresji. Wyniki wykazały, że pacjentki onkologiczne miały o 39% wyższe ryzyko depresji w porównaniu z grupą kontrolną, a najwyższe ryzyko było obserwowane w pierwszym roku po diagnozie i operacji. Kobiety ≤ 50 . roku życia miały 64% wyższe ryzyko depresji, natomiast kobiety > 50 lat – 23% wyższe. Analiza zastosowanego leczenia wykazała, że niektóre metody terapii wiązały się ze zwiększonym ryzykiem depresji. Chemioterapia z wykorzystaniem antracyklin zwiększała ryzyko depresji o około 17%. Również hormonoterapia – tamoksyfen oraz inhibitory aromatazy – była istotnym czynnikiem ryzyka, ze wzrostem ryzyka depresji o około 27%. Warto zaznaczyć, że u starszych pacjentek stosujących hormonoterapię ryzyko depresji było zdecydowanie wyższe i sięgało około 41% w porównaniu do pacjentek bez zastosowania tej metody leczenia [27].

Podsumowując, analiza badań przeprowadzonych w latach 2007–2025 wskazuje, że objawy lęku, depresji oraz dystresu psychologicznego występują u znacznego odsetka kobiet chorujących na raka piersi. Wyniki dostępnych badań sugerują, że trudności emocjonalne mogą pojawiać się już na etapie diagnozy choroby, a także nasilać się w trakcie leczenia systemowego, szczególnie podczas chemioterapii. Część badań sugeruje również, że zabieg chirurgiczny mastektomii, może wiązać się z gorszym stanem psychicznym, w porównaniu z zabiegami oszczędzającymi, choć wyniki nie są jednoznaczne. Wyniki dużego badania zagranicznego potwierdzają obserwacje z badań krajowych, wskazując, że kobiety chore na raka piersi mają wyższe ryzyko wystąpienia depresji niż populacja ogólna, szczególnie w pierwszym roku po diagnozie, a także po leczeniu chirurgicznym. Jednocześnie wykazano, że niektóre metody leczenia, takie jak chemio- czy hormonoterapia, mogą dodatkowo zwiększać ryzyko objawów depresyjnych. W związku z tym coraz częściej podkreśla się konieczność rutynowej oceny stanu psychicznego pacjentek oraz włączania systematycznego wsparcia psychoonkologicznego do standardowej opieki onkologicznej.

Wnioski

W Polsce odnotowuje się wzrost liczby badań skupiających się na jakości życia oraz funkcjonowaniu psychicznym kobiet z diagnozą raka piersi. Natomiast liczba publikacji, które koncentrują się bezpośrednio na analizie zagadnienia depresji w populacji wspomnianych pacjentek jest ograniczona. Należy podkreślić, że badania prowadzone w Polsce obejmują zazwyczaj stosunkowo niewielkie grupy pacjentek, uwzględniające najczęściej od kilkudziesięciu do kilkuset osób, podczas gdy literatura międzynarodowa przedstawia duże badania populacyjne wykorzystujące rejestry zdrowotne, obejmujące nawet kilkadziesiąt tysięcy pacjentek, co pozwala na bardziej kompleksową ocenę zależności między diagnozą raka piersi, a występowaniem depresji. W przypadku pacjentek onkologicznych niezwykle istotne są kwestie skutecznego leczenia oraz wydłużenie

czasu przeżycia, ale nie należy zapominać o kwestii dążenia do utrzymania jak najwyższej jakości życia tych kobiet zarówno w trakcie terapii, jak i po jej zakończeniu.

Prevalence of Depression Among Polish Women Diagnosed with Breast Cancer: A Literature Review

Abstract

Breast cancer is one of the most common malignant neoplasms among women worldwide. It is associated not only with substantial physical burden but also with significant psychological consequences. The diagnosis of breast cancer itself, together with the subsequent therapeutic process, represents a major psychological stressor that may contribute to the development of depressive symptoms. Depression, in turn, is the leading cause of disability worldwide, affecting approximately 5.7% of the adult population, with a higher prevalence among women. In Poland, where mental health stigma persist and access to psycho-oncological care remains limited, available data on the prevalence of depression among women with breast cancer are scarce and are derived primarily from small-scale studies and retrospective analyses.

Current evidence underscores the need for routine mental health screening as an integral component of oncological care, particularly in a region such as Eastern Europe. Therefore, the implementation of standardized, easy-to-administer screening instruments, such as the self-report Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), is of particular importance for the early identification of depressive symptoms in this patient population. Early detection of mental health problems may facilitate timely psycho-oncological intervention, improve patients' quality of life, and potentially contribute to more favourable oncological treatment outcomes.

Purpose of the study: The aim of this study was to review the current literature on the prevalence of depressive symptoms among patients with breast cancer and the importance of their early detection in oncological care.

Keywords: breast cancer, depression, oncology patients, mental health, psychological support.

Bibliografia

1. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in., „Rak piersi”, *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja* 2022, t. 8, nr 1, s. 1-52.
2. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. i in., „Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013”, *Annals of Oncology* 2013, t. 24, nr 9, s. 2206-2223.

3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. i in., „Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries”, *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021, t. 71, nr 3, s. 209-249.
4. Waks A.G., Winer E.P., „Breast Cancer Treatment: A Review”, *JAMA* 2019, t. 321, nr 3, s. 288-300.
5. Harbeck N., Penault-Llorca F., Cortes J. i in., „Breast cancer”, *Nature Reviews Disease Primers* 2019, t. 5, nr 1, s. 66.
6. Tarantino P., Curigliano G., Parsons H.A. i in., „Aiming at a tailored cure for ERBB2-positive breast cancer: a review”, *JAMA Oncology* 2022, t. 8, nr 4, s. 629-635.
7. Knopf M.T., „Clinical update: psychosocial responses to breast cancer”, *Seminars in Oncology Nursing* 2007, t. 23, nr 1, s. 71-83.
8. Fann J.R., Thomas-Rich A.M., Katon W.J. i in., „Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment”, *General Hospital Psychiatry* 2008, t. 30, nr 2, s. 112-126.
9. Narodowy Fundusz Zdrowia, „Depresja – raport o zdrowiu”, Warszawa: Narodowy Fundusz Zdrowia, [dostęp: 12.03.2026].
10. Narodowy Fundusz Zdrowia, „Depresja – o zdrowiu bez tabu. Środa z profilaktyką w OW NFZ”, Warszawa: Narodowy Fundusz Zdrowia, [dostęp: 12.03.2026].
11. Branchi I., Viglione A., Vai B., Cirulli F., Benedetti F., Poggini S., „Breaking free from the inflammatory trap of depression: regulating the interplay between immune activation and plasticity to foster mental health”, *Neuroscience Applied* 2024.
12. Han K.M., Ham B.J., „How inflammation affects the brain in depression: a review of functional and structural MRI studies”, *Journal of Clinical Neurology* 2021, październik.
13. Feurer C., McGeary J.E., Benca-Bachman C.E., Gibb B.E., „Polygenic scores for depression are associated with indices of neighborhood adversity”, *Journal of Psychopathology and Clinical Science* 2025.
14. Shetty S., Sadasivam B., „A new era for esketamine in managing treatment-resistant depression: a systematic review of its use from adjunct to first-line therapy”, *Cureus* 2025, 8 września.
15. World Health Organization, „Depression”, Genewa: World Health Organization, [dostęp: 12.03.2026].
16. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B., „Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group: Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: The PHQ Primary-Care Study”, *JAMA* 1999.
17. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B.W., „The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure”, *Journal of General Internal Medicine* 2001.
18. Park H., Kim K., Moon E., Lim H., Suh H., Kang T., „Psychometric properties of the Patient Health Questionnaire-9 in patients with breast cancer”, *Psychiatry Investigation* 2024.

19. Torres A., Pereira A., Monteiro S., Albuquerque E., „Preliminary psychometric characteristics of the Portuguese version of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) in a sample of Portuguese breast cancer women”, *European Psychiatry* 2013.
20. Ślusarska B.J., Nowicki G., Piasecka H., Zarzycka D., Mazur A., Saran T., Bednarek A., „Validation of the Polish language version of the Patient Health Questionnaire-9 in a population of adults aged 35–64”, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2019.
21. Kamińska M., Kubiowski T., Ciszewski T., Czarnocki K.J., Makara-Studzińska M., Bojar I., Starosławska E., „Evaluation of symptoms of anxiety and depression in women with breast cancer after breast amputation or conservation treated with adjuvant chemotherapy”, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2015, t. 22, nr 1, s. 185-189.
22. Sobieralska-Michalak K., Kowalska J., Tudorowska M., „Rodzaj zabiegu a lęk, depresja i przystosowanie do choroby u kobiet z rozpoznany rakiem piersi”, Bydgoszcz: Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, 2016.
23. Czech O.J., Matkowski R., Skórniak J., Malicka I., „Psychological and Physical Well-Being in Women Diagnosed with Breast Cancer: A Comprehensive Study of Anxiety, Depression, Sleep Quality, Physical Activity, and Sociodemographic Factors”, *Cancers* 2024, t. 16, nr 2, s. 378.
24. Zielińska M., Nowak A., Kowalczyk K., „Anxiety and Depression in Women Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer”, *Journal of Clinical Medicine* 2025, t. 14, nr 3, s. 912.
25. Stępień R.B., Wiraszka G., „Uwarunkowania społeczno-demograficzne poziomu lęku i depresji u kobiet po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka piersi (mastektomii)”, *Problemy Pielęgniarstwa* 2007.
26. Car J., Życińska J., Lasota W., „Ocena dystresu i depresji u osób chorych na nowotwory złośliwe”, Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2012.
27. Choi H.L., Kim J., Lee S., Park J.H., Kim Y.J., Kim K. i in., „Depression risk among breast cancer survivors: a nationwide cohort study in South Korea”, *Breast Cancer Research* 2024.

Hormonalne uwarunkowania różnic płciowych w regulacji odpowiedzi immunologicznej

*Anna Czerwonka¹, Stella Zajac², Justyna Pietrzyk³, Antonina Wędrychowska⁴,
Klaudyna Zajac⁵, dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski⁶*

Streszczenie

Układ immunologiczny człowieka wykazuje wyraźny dymorfizm płciowy, wynikający ze współdziałania czynników hormonalnych, genetycznych oraz środowiskowych. Celem niniejszej pracy było omówienie kluczowych różnic między kobietami i mężczyznami w zakresie regulacji odpowiedzi immunologicznej oraz przedstawienie ich znaczenia klinicznego. Przeanalizowano wpływ estrogenów, progesteronu i androgenów na funkcjonowanie odporności wrodzonej i nabytej, a także rolę genów zlokalizowanych na chromosomie X w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej.

Estrogeny wzmacniają aktywność komórek odpornościowych, zwiększają proliferację limfocytów B i T oraz produkcję przeciwciał, natomiast androgeny wykazują głównie działanie immunosupresyjne, ograniczając odpowiedź zapalną i aktywność komórek efektorowych. Progesteron, szczególnie w wysokich stężeniach, sprzyja tolerancji immunologicznej, co odgrywa istotną rolę w przebiegu ciąży. Dodatkowo obecność dwóch chromosomów X u kobiet wiąże się ze zwiększoną ekspresją wybranych genów odpowiedzi immunologicznej, co wzmacnia mechanizmy odpornościowe.

Silniejsza odpowiedź immunologiczna kobiet przekłada się na większą skuteczność odpowiedzi poszczepiennej oraz niższą podatność na niektóre zakażenia, jednocześnie zwiększając ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych. Z kolei u mężczyzn obserwuje się wyższą zapadalność i śmiertelność z powodu wielu nowotworów, a dostępne dane sugerują również odmienne korzyści z immunoterapii zależne od płci. Uwzględnienie biologicznej płci oraz statusu hormonalnego może

¹ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

² Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

³ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

⁴ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

⁵ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

⁶ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ, Radomskie Centrum Onkologii.

stanowić istotny element rozwoju medycyny spersonalizowanej, umożliwiając lepszą ocenę ryzyka chorób oraz optymalizację strategii terapeutycznych, zwłaszcza w onkologii.

Cel pracy: Celem niniejszej pracy jest omówienie kluczowych różnic układu immunologicznego między płciami oraz ich znaczenie kliniczne.

Słowa kluczowe: dymorfizm płciowy, układ immunologiczny, hormony płciowe, autoimmunizacja, immunoterapia.

Wstęp

Dymorfizm płciowy człowieka jest wyrażony w wielu funkcjach fizjologicznych, w tym w funkcjonowaniu układu odpornościowego oraz jego regulacji. Różnice te wynikają w dużej mierze z odmiennego wpływu czynników genetycznych i środowiskowych, a także hormonów płciowych, które odgrywają kluczową rolę w kształtowaniu zarówno wrodzonej, jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Zjawisko to jest dobrze udokumentowane w częstości występowania chorób autoimmunologicznych i zakaźnych oraz w skuteczności szczepień, jednak wciąż pozostaje istotnym zagadnieniem wymagającym dalszych badań w kontekście onkologii [1, 2].

Różnice te mogą być przydatne w dostosowywaniu spersonalizowanego leczenia onkologicznego, a płeć, czy też status hormonalny, może stać się ważnym czynnikiem prognostycznym terapii.

1. Dymorfizm płciowy układu immunologicznego

1.1. Wpływ estrogenów na układ odpornościowy

Wiele komórek układu immunologicznego człowieka posiada receptory estrogenowe, które wpływają na regulację szlaków transkrypcyjnych odpowiedzialnych za ekspresję cytokin oraz innych mediatorów reakcji zapalnej. Estrogeny modulują m.in. aktywność czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, odgrywającego istotną rolę w inicjacji odpowiedzi zapalnej oraz w mechanizmach prowadzących do rozwoju autoimmunizacji [3-5].

Wpływ estrogenów na funkcjonowanie układu odpornościowego jest zależny od ich stężenia. Niskie, fizjologiczne poziomy estradiolu wykazują działanie prozapalne poprzez zwiększanie aktywności monocytów i makrofagów, co potwierdzono w badaniach na modelach zwierzęcych. Natomiast wysokie stężenia estradiolu, obserwowane m.in. w późnej ciąży, mogą hamować zdolność tych komórek do indukowania odpowiedzi prozapalnej [6-8]. W badaniach *in vitro* wykazano, że męskie monocyty poddane ekspozycji na niskie stężenia estradiolu wykazywały maksymalną aktywność IL-1, podczas gdy wyższe stężenia estradiolu prowadziły do zmniejszenia aktywności tego mediatora [9]. Ponadto Rettew i wsp. wykazali w modelu myszy, że po ovariectomii dochodziło do obniżenia poziomów TNF- α , IL-6 oraz IL-10 w surowicy [10].

Estrogeny odgrywają kluczową rolę w kształtowaniu silniejszej odpowiedzi immunologicznej obserwowanej u kobiet. Oddziałują zarówno na odporność wrodzoną, jak i nabytą. Wykazano, że estrogeny zwiększają przeżywalność neutrofili oraz nasilają tworzenie zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilowych (NET), co prowadzi do wzmocnienia mechanizmów obronnych odporności wrodzonej. Jednocześnie sprzyjają aktywacji i proliferacji limfocytów T oraz zwiększają produkcję cytokin prozapalnych, wzmacniając odpowiedź adaptacyjną [1, 2, 11].

Szczególnie istotny jest wpływ estrogenów na limfocyty B, których odsetek jest zwykle wyższy u kobiet niż u mężczyzn. Komórki te wykazują wysoką ekspresję receptora estrogenowego β (ER β), którego aktywacja sprzyja ich przeżyciu poprzez zwiększenie ekspresji białek antyapoptotycznych (m.in. CD22, SHP-1, Bcl-2) oraz hamowanie apoptozy zależnej od sygnalizacji receptora BCR. W konsekwencji estrogeny mogą nasilać utrzymywanie się populacji limfocytów B oraz wzmacniać odpowiedź humoralną, co koreluje z obserwowaną u kobiet zwiększoną produkcją przeciwciał IgM i IgG [12-14].

1.2. Wpływ androgenów na układ odpornościowy

W przeciwieństwie do estrogenów, androgeny dominujące u mężczyzn wykazują głównie działanie hamujące odpowiedź immunologiczną. Zmniejszają aktywność neutrofili, ograniczają tworzenie NET oraz obniżają zdolności przeciwdrobnoustrojowe. Ponadto androgeny redukują aktywność monocytów i makrofagów, prowadząc do osłabienia odpowiedzi zapalnej [1-2].

Ich działanie obejmuje również odporność nabytą – androgeny obniżają aktywność limfocytów B oraz produkcję przeciwciał, a także hamują proliferację i aktywację limfocytów T. Efektem jest niższy poziom cytokin prozapalnych oraz ogólnie mniej reaktywny profil immunologiczny u mężczyzn [1-2].

1.3. Wpływ progesteronu na układ odpornościowy

Podobnie jak estradiol, progesteron wykazuje zróżnicowany wpływ na komórki odporności wrodzonej, zależny od jego stężenia. W badaniach wykazano, że bardzo niskie dawki progesteronu zwiększały aktywność IL-1, natomiast znacznie wyższe dawki prowadziły do zmniejszenia aktywności IL-1 w ludzkich monocytach obwodowych pochodzenia męskiego [9].

W związku z tym supresyjne działanie progesteronu na odporność wrodzoną może być szczególnie obserwowane w fazie lutealnej cyklu miesięczkowego, kiedy hormon ten dominuje w organizmie, oraz w czasie ciąży, gdy poziom progesteronu (podobnie jak estradiolu) znacząco przewyższa wartości występujące u kobiet niebędących w ciąży.

Hormony płciowe odgrywają rolę w regulacji równowagi cytokin Th1/Th2. U kobiet częściej obserwuje się przewagę odpowiedzi typu Th1, natomiast w ciąży dochodzi do przesunięcia równowagi w kierunku Th2 [15]. W wysokich stężeniach progesteron ogranicza produkcję cytokin prozapalnych, zmniejsza aktywację i proliferację limfocytów T, a jednocześnie promuje tolerancję immunologiczną [1, 2, 9].

Dzięki temu przyczynia się do utrzymania bardziej kontrolowanej i regulowanej odpowiedzi odpornościowej. Mechanizm ten może mieć kluczowe znaczenie w przebiegu ciąży, zwłaszcza podczas implantacji blastocysty oraz w zapobieganiu odrzuceniu płodu i poronieniom.

2 Czynniki genetyczne – chromosom X jako źródło przewagi immunologicznej u kobiet

Oprócz hormonów, kluczowym elementem determinującym dymorfizm odpornościowy są czynniki genetyczne. Chromosom X zawiera liczne geny związane z odpowiedzią immunologiczną, w tym TLR7 i TLR8 odpowiedzialne za rozpoznawanie patogenów oraz aktywację odporności wrodzonej. Kobiety, posiadając dwa chromosomy X, mogą wykazywać zwiększoną ekspresję części genów odpornościowych w wyniku niepełnej inaktywacji jednego z chromosomów oraz mechanizmów kompensacji dawki genowej [16, 17].

Badania wykazały, że większość genów wykazujących zależność ekspresji od płci charakteryzuje się wyższą aktywnością u kobiet, co obejmuje geny związane z aktywacją odpowiedzi immunologicznej oraz prezentacją antygenów. W konsekwencji monocyty kobiet wykazują silniejszą aktywację zarówno odporności wrodzonej, jak i nabytej [18].

Szczególnie istotnym przykładem funkcjonalnym są plazmocytyoidalne komórki dendrytyczne (pDC), które u kobiet produkują wyższe ilości interferonu typu I (IFN- α) przez całe życie. IFN- α jest kluczowym mediatorem obrony przeciwwirusowej, reakcji zapalnej oraz immunonadзору przeciwnowotworowego, a jego produkcja jest bezpośrednio powiązana z aktywacją szlaku TLR7. Podkreśla to znaczenie różnic wynikających z obecności dwóch chromosomów X w kształtowaniu silniejszej odpowiedzi immunologicznej u kobiet [19].

3. Dymorfizm płciowy w powstawaniu autoimmunizacji

Autoimmunizację definiuje się jako utratę tolerancji immunologicznej oraz skierowanie odpowiedzi układu odpornościowego przeciwko własnym antygenom organizmu. Dymorfizm płciowy w kontekście chorób autoimmunologicznych jest wyraźnie zaznaczony – około 80% pacjentów cierpiących na choroby autoimmunologiczne stanowią kobiety [20, 21]. Szczególnie wyraźna dysproporcja dotyczy toczenia rumieniowatego układowego (SLE), w przypadku którego kobiety chorują nawet dziesięciokrotnie częściej niż mężczyźni, zwłaszcza w okresie rozrodczym [22].

Na przebieg i nasilenie wielu chorób autoimmunologicznych wpływają zmiany hormonalne związane m.in. z ciążą oraz menopauzą, co sugeruje istotną rolę hormonów płciowych w patogenezie tych schorzeń [23, 24].

W autoimmunizacji kluczowe znaczenie ma rozwój centralnej tolerancji limfocytów T zachodzący w grasicy, polegający na eliminacji lub wyciszeniu autoreaktywnych klonów limfocytów. Udowodniono, że fundamentalną rolę w tym procesie odgrywa gen *AIRE*, a jego utrata funkcji prowadzi do autoimmunologicznego zespołu niedoczynności wielogruzołowej typu 1 (APS-1), objawiającego się

m.in. niedoczynnością przytarczyc, niewydolnością kory nadnerczy oraz cukrzycą typu I [25-27].

Wykazano, że ekspresja genu *AIRE* jest niższa u kobiet niż u mężczyzn, a estrogeny mogą dodatkowo obniżać jego ekspresję. Hormony te wpływają także na zmiany epigenetyczne w obrębie promotora genu *AIRE* poprzez receptor estrogenny ER α . Co więcej, badania na modelach zwierzęcych wykazały, że kastracja samców prowadziła do obniżenia ekspresji genu *AIRE*, co dodatkowo potwierdza istotny wpływ hormonów płciowych na mechanizmy prowadzące do rozwoju autoimmunizacji [25].

Testosteron natomiast może odgrywać rolę protekcyjną w patogenezie chorób autoimmunologicznych. Mężczyźni chorują na toczeń rumieniowaty układowy około dziesięciokrotnie rzadziej niż kobiety. Wykazano, że u mężczyzn cierpiących na SLE występuje zaburzony stosunek testosteronu do estrogenów [28, 29]. Ponadto u pacjentów z nieleczonym hipogonadyzmem obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju zarówno toczenia rumieniowatego układowego, jak i reumatoidalnego zapalenia stawów [30-33]. Działanie testosteronu zachodzi głównie poprzez aktywację receptora androgenowego (AR), którego silniejszym agonistą jest dihydrotestosteron (DHT). Gen kodujący receptor androgenowy zlokalizowany jest na chromosomie X, co dodatkowo podkreśla znaczenie czynników genetycznych w regulacji odpowiedzi immunologicznej zależnej od płci [34]. Osoby z zespołem Turnera (monosomia chromosomu X) wykazują zwiększoną częstość występowania przewlekłego limfocytarnego zapalenia tarczycy, natomiast u osób z zespołem Klinefeltera (dodatkowy chromosom X) częściej obserwuje się występowanie toczenia rumieniowatego układowego [35, 36].

4. Dymorfizm płciowy w zachorowaniach na choroby zakaźne oraz skuteczności szczepień

Jak wcześniej omówiono, kobiety przeciętnie wykazują silniejszą odpowiedź immunologiczną – zarówno wrodzoną, jak i nabytą – w porównaniu z mężczyznami. Różnice te znajdują odzwierciedlenie w częstości zakażeń oraz ciężkości przebiegu chorób infekcyjnych. W badaniu analizującym około 17 milionów zgonów z powodu COVID-19 wykazano, że płeć męska stanowiła istotny czynnik ryzyka zgonu [37]. Ponadto udowodniono, że kobiety rzadziej ulegają zakażeniu *Helicobacter pylori* oraz prątkiem gruźlicy [38, 39].

Jednym z możliwych mechanizmów tych różnic może być przeciwzapalne działanie androgenów [1, 2]. W monocytach kobiet wykazano wyższy poziom produktów 5-lipooksygenazy (5-LO), enzymu kluczowego w syntezie leukotrienów – istotnych mediatorów prozapalnych – przy czym ich stężenie ulegało zmniejszeniu po stymulacji 5 α -dihydrotestosteronem (DHT) [40]. Co więcej, badania na modelach zwierzęcych wykazały istotny wpływ androgenów na odpowiedź przeciwbakteryjną. Receptor Toll-podobny 4 (TLR4), odgrywający kluczową rolę w rozpoznawaniu patogenów bakteryjnych i aktywacji odpowiedzi wrodzonej, podlega regulacji przez testosteron. Stymulacja testosteronem in vitro prowadziła do zmniejszenia ekspresji

TLR4 na powierzchni komórek zarówno w mysiej linii komórkowej makrofagów, jak i w makrofagach izolowanych od myszy po orchidektomii. Dodatkowo samce myszy po orchidektomii wykazywały znacząco zwiększoną ekspresję TLR4 na powierzchni komórek. Łącznie dane z badań *in vitro* oraz modeli zwierzęcych wskazują na istotne immunomodulujące działanie androgenów, które może osłabiać odpowiedź zapalną w przebiegu zakażeń [41].

Dymorfizm płciowy jest również wyraźnie widoczny w skuteczności szczepień. Kobiety mają większą liczbę limfocytów B oraz wykazują wyższą zdolność do wytwarzania swoistych przeciwciał po szczepieniach w porównaniu z mężczyznami [42, 43]. W badaniu oceniającym odpowiedź neutralizujących przeciwciał po podaniu trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie sezonowej (TIV) wykazano, że kobiety charakteryzowały się wyższym poziomem przeciwciał oraz zwiększoną ekspresją cytokin prozapalnych w surowicy w porównaniu z mężczyznami. U mężczyzn natomiast zidentyfikowano grupę genów związanych z biosyntezą lipidów, których ekspresja korelowała z obniżoną aktywnością neutralizującą przeciwciał.

Co istotne, geny te wykazywały związek z działaniem testosteronu, a mężczyźni z najwyższym poziomem tego hormonu wykazywali najslabszą odpowiedź humoralną po szczepieniu [43].

Dodatkowym potwierdzeniem immunosupresyjnego działania androgenów jest obserwacja, że w monocytach pochodzenia męskiego ekspozycja *in vitro* na dihydrotestosteron (DHT) prowadziła do zmniejszenia produkcji TNF- α indukowanej przez BCG (szczepionkę przeciw gruźlicy) przy stężeniu 100 pmol/ml oraz obniżenia produkcji IL-6 indukowanej przez BCG przy stężeniach 10 i 100 pmol/ml [44]. Wyniki te wskazują, że androgeny mogą bezpośrednio hamować odpowiedź prozapalną komórek odporności wrodzonej, co może stanowić jeden z mechanizmów słabszej odpowiedzi poszczepiennej obserwowanej u mężczyzn.

5. Dymorfizm płciowy w kontekście onkologii

Dymorfizm płciowy układu odpornościowego jest dobrze udokumentowany w kontekście chorób autoimmunologicznych, zakaźnych oraz skuteczności szczepień, jednak jego znaczenie w onkologii wciąż wymaga pogłębienia. Poza rakiem piersi oraz rakiem brodawkowatym tarczycy, mężczyźni częściej chorują na nowotwory złośliwe [45, 46]. Co więcej, charakteryzują się około dwukrotnie wyższą śmiertelnością z ich powodu, a różnice te są szczególnie wyraźne w przypadku raka płuca, raka pęcherza moczowego, nowotworów gardła i przełyku oraz czerniaka [47-50].

Za obserwowane dysproporcje mogą odpowiadać zarówno czynniki środowiskowe, jak i biologiczne. Mężczyźni częściej palą papierosy oraz rzadziej stosują ochronę przeciwsłoneczną, co zwiększa ryzyko ekspozycji na promieniowanie UV [51, 52]. Istotną rolę mogą odgrywać również czynniki genetyczne oraz hormonalne. Wykazano, że estrogeny odgrywają kluczową rolę w patogenezie raka piersi oraz raka brodawkowatego tarczycy. W obu przypadkach estrogeny, poprzez aktywację szlaków zależnych od receptorów estrogenowych, prowadzą do wzrostu ekspresji

białek antyapoptotycznych, takich jak Bcl-2 oraz Bcl-xL, co może sprzyjać przeżyciu komórek, ich niekontrolowanej proliferacji oraz transformacji nowotworowej [53-55].

Różnice w funkcjonowaniu układu odpornościowego mają również istotne znaczenie w kontekście nowoczesnych terapii przeciwnowotworowych, w tym immunoterapii. W metaanalizie opublikowanej w 2018 roku w czasopiśmie „The Lancet Oncology” przez Conforti i wsp. wykazano, że mężczyźni odnoszą większe korzyści z leczenia inhibitorami punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej (*immune checkpoint inhibitors*), zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej (anty-PD-1 oraz anty-CTLA-4), niż kobiety, szczególnie w zakresie przeżycia całkowitego. Autorzy zaobserwowali ponadto znaczną heterogeniczność wyników w grupie pacjentów płci męskiej, podczas gdy podobna zmienność nie występowała u kobiet. We wszystkich analizowanych podgrupach, obejmujących m.in. histotyp nowotworu, linię leczenia, rodzaj zastosowanego inhibitora punktu kontrolnego oraz typ leczenia kontrolnego, skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych była większa u mężczyzn niż u kobiet. Należy jednak podkreślić, że test heterogeniczności dla interakcji zależnej od płci nie osiągnął istotności statystycznej w żadnej z analizowanych podgrup [56].

Wnioski

Układ immunologiczny człowieka wykazuje wyraźny dymorfizm płciowy, który przejawia się zarówno w różnicach ilościowych w populacjach komórek odpornościowych, jak i w odmiennym profilu odpowiedzi wrodzonej oraz nabytej. Istotną rolę w kształtowaniu tych różnic odgrywają hormony płciowe, które modulują funkcjonowanie komórek układu odpornościowego oraz regulują ekspresję mediatorów odpowiedzi zapalnej.

Płeć biologiczna, a także status hormonalny, mogą stanowić istotne czynniki wpływające na podatność na choroby autoimmunologiczne i zakaźne oraz na skuteczność szczepień. Coraz więcej danych wskazuje również na ich potencjalne znaczenie w przebiegu nowotworów oraz odpowiedzi na immunoterapię. Uwzględnienie tych zależności może mieć kluczowe znaczenie dla rozwoju medycyny spersonalizowanej, w tym optymalizacji strategii terapeutycznych i poprawy skuteczności leczenia przeciwnowotworowego.

“Hormonal determinants of sex differences in the regulation of immune responses”

Abstarct

Human sexual dimorphism is expressed in numerous physiological functions, including the functioning and regulation of the immune system. These differences

largely result from the differential influence of genetic and environmental factors, as well as sex hormones, which play a pivotal role in shaping both innate and adaptive immune responses. This phenomenon is well documented in the incidence of autoimmune and infectious diseases, as well as in vaccine efficacy; however, it remains an important issue requiring further investigation in the context of oncology. These differences may be useful in tailoring personalized oncological treatment, and biological sex or hormonal status may become an important prognostic factor in therapy outcomes. In the following article, we discuss key sex-related differences in the immune system and their clinical significance [1-2].

Purpose of the study: The study aims to discuss the key sex-related differences in the immune system and their clinical significance.

Keywords: sexual dimorphism, immune system, sex hormones, autoimmunity, immunotherapy.

Bibliografia

1. Sciarra F, Campolo F, Franceschini E, Carlomagno F, Venneri MA. Gender-Specific Impact of Sex Hormones on the Immune System. *Int J Mol Sci*.
2. Shepherd R, Cheung AS, Pang K, Saffery R, Novakovic B. Sexual Dimorphism in Innate Immunity: The Role of Sex Hormones and Epigenetics. *Front Immunol*.
3. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol* (2015) 294(2):63-9. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.01.018.
4. Khan D, Ansar Ahmed S. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Front Immunol* (2016) 6(635):1-8. doi: 10.3389/fimmu.2015.00635.
5. Chadwick CC, Chippari S, Matelan E, Borges-Marcucci L, Eckert AM, Keith JC, et al. Identification of pathway-selective estrogen receptor ligands that inhibit NF-kB transcriptional activity. *Proc Natl Acad Sci* (2005) 102 (7):2543-8. doi: 10.1073/pnas.0405841102.
6. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* (2007) 28(5):521-74. doi: 10.1210/er.2007-0001.
7. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Hormones Behav* (2012) 62(3):263-71. doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.02.023.
8. Deshpande R, Khalili H, Pergolizzi RG, Michael SD, Chang MDY. Estradiol down-regulates LPS-induced cytokine production and NFkB activation in murine macrophages. *Am J Reprod Immunol* (1997) 38(1):46-54. doi: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00275.x.
9. Polan ML, Daniele A, Kuo A. Gonadal steroids modulate human monocyte interleukin-1 (IL-1) activity. *Fertil Steril* (1988) 49(6):964-8. doi: 10.1016/S0015-0282(16)59945-2.

10. Rettew JA, Huet YM, Marriott I. Estrogens Augment Cell Surface TLR4 Expression on Murine Macrophages and Regulate Sepsis Susceptibility in Vivo. *Endocrinology* (2009) 150(8):3877–84. doi: 10.1210/en.2009-0098.
11. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol (Baltimore Md 1950)* (2012) 189(6):2689-95. doi: 10.4049/jimmunol.1201719.
12. Mélanie Souyris et al. ,TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells.Sci. Immunol.3,eaap8855(2018).DOI:10.1126/sciimmunol.aap8855.
13. J.A. Spitzer, Gender differences in some host defense mechanisms, *Lupus* 8 (5) (1999) 380-383.
14. I. Marriott, K.L. Bost, Y.M. Huet-Hudson, Sexual dimorphism in expression of receptors for bacterial lipopolysaccharides in murine macrophages: a possible mechanism for gender-based differences in endotoxic shock susceptibility, *J. Reprod. Immunol.* 71 (1) (2006) 12-27.
15. M.L. Salem, Estrogen, a double-edged sword: modulation of TH1- and TH2- mediated inflammations by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production, *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 3 (1) (2004) 97-104.
16. D. Muir, R. Kanthan, S.C. Kanthan, Male versus female breast cancers: apopulation-based comparative immunohistochemical analysis, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 127 (1) (2003) 36-41.
17. T.D. Hill, H.J. Khamis, J.E. Tyczynski, H.J. Berkel, Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival, *Ann. Epidemiol.* 15 (10) (2005) 773-780.
18. J. So, A.K. Tai, A.H. Lichtenstein, D. Wu, S. Lamon-Fava, Sexual dimorphism of monocyte transcriptome in individuals with chronic low-grade inflammation, *Biol. Sex Differ.* 12 (1) (2021) 43.
19. Krieg AM. New insights into the role of IFN- α/β and TLR7/8/9 in cancer immunotherapy and systemic autoimmunity. *J Immunother Cancer.* 2025;13(9):e012165.
20. Klein S, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 626-38.
21. Whitacre CC, Reingold SC, O’Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science* 1999; 283: 1277-78.
22. Barber, M. R. W., Falasinnu, T., Ramsey-Goldman, R., & Clarke, A. E. (2023). The global epidemiology of SLE: narrowing the knowledge gaps. *Rheumatology (Oxford, England)*, 62(Suppl 1), I4-I9. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAC610>.
23. Desai MK, Brinton RD. Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan. *Front Endocrinol* (2019) 10:265-5. doi: 10.3389/fendo.2019.00265.
24. Bove R. Autoimmune diseases and reproductive aging. *Clin Immunol (Orlando Fla)* (2013) 149(2):251-64. doi: 10.1016/j.clim.2013.02.010.

25. Dragin N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Biferi MG, Berthault C, Serraf A, Nottin R, Klatzmann D, Cumano A, Barkats M, Le Panse R, Berrih-Aknin S. Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. *J Clin Invest*. 2016 Apr 1;126(4):1525-1537. doi:10.1172/JCI81894.
26. Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogrzuczołowej typu 1 (APS-1) | Poliendokrynopatie uwarunkowane autoimmunologicznie | Zespoły wielogrzuczołowe | Interna Szczeklika – mały podręcznik | Premium | Medycyna Praktyczna. (n.d.). Retrieved April 8, 2026, from <https://premium.mp.pl/podreczniki/interna-maly-podrecznik/chapter/B16-II-12-2-1-1,autoimmunologiczny-zespol-niedoczynnosci-wielogrzuczolowej-typu-1-aps-1/?rfms=1>.
27. Anderson, M. S., Venanzi, E. S., Klein, L., Chen, Z., Berzins, S. P., Turley, S. J., von Boehmer, H., Bronson, R., Dierich, A., Benoist, C., & Mathis, D. (2002). Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science (New York, N.Y.)*, 298(5597), 1395-1401. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1075958>.
28. Lavalle, C., Loyo, E., Paniagua, R., Bermudez, J. A., Herrera, J., Graef, A., Gonzalez-Barcena, D., & Fraga, A. (1987). Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 14(2), 268-272.
29. Bianchi VE. The Anti-Inflammatory Effects of Testosterone. *J Endocr Soc* (2018) 3(1):91-107. doi: 10.1210/js.2018-00186.
30. Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, Sturrock RD. Prolonged hypogonadism in male patients with rheumatoid arthritis during flares in disease activity. *Br J Rheumatol* (1988) 27(6):440-4. doi: 10.1093/ rheumatology/27.6.440.
31. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Monachesi M, Accardo S. Sex hormone status of male patients with rheumatoid arthritis: evidence of low serum concentrations of testosterone at baseline and after human chorionic gonadotropin stimulation. *Arthritis Rheum* (1988) 31(10):1314-7. doi: 10.1002/art.1780311015.
32. Inman RD, Jovanovic L, Markenson JA, Longcope C, Dawood MY, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus in men. Genetic and endocrine features. *Arch Intern Med* (1982) 142(10):1813-5. doi: 10.1001/archinte.142.10.1813.
33. Carrabba M, Giovine C, Chevillard M, Angelini M, Ambrosi B, Travaglini P. Abnormalities of sex hormones in men with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* (1985) 4(4):420-5. doi: 10.1007/BF02031894.
34. Davey RA, Grossmann M. Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. *Clin Biochem Rev* (2016) 37(1):3-15.
35. M.J. Goldacre, O.O. Seminog, Turner syndrome and autoimmune diseases: record-linkage study, *Arch. Dis. Child* 99 (1) (2014) 71-73.
36. O.O. Seminog, A.B. Seminog, D. Yeates, M.J. Goldacre, Associations between Klinefelter's syndrome and autoimmune diseases: English national record linkage studies, *Autoimmunity* 48 (2) (2015) 125-128.

37. Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., ... Goldacre, B. (2020). OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*, 584(7821), 430. <https://doi.org/10.1038/S41586-020-2521-4>.
38. Ibrahim A, Morais S, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B. Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: Systematic review and meta-analysis of 244 studies. *Digest Liver Dis* (2017) 49(7):742–9. doi: 10.1016/j.dld.2017.03.019.
39. Neyrolles O, Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis. *PLoS Med* (2009) 6(12):e1000199–e1000199. doi: 10.1371/journal.pmed.1000199.
40. Pergola C, Rogge A, Dodt G, Northoff H, Weinigel C, Barz D, et al. Testosterone suppresses phospholipase D, causing sex differences in leukotriene biosynthesis in human monocytes. *FASEB J* (2011) 25 (10):3377–87. doi: 10.1096/fj.11-182758.
41. Rettew JA, Huet-Hudson YM, Marriott I. Testosterone Reduces Macrophage Expression in the Mouse of Toll-Like Receptor 4, a Trigger for Inflammation and Innate Immunity. *Biol Reprod* (2008) 78(3):432–7. doi: 10.1095/biolreprod.107.063545.
42. M. Abdullah, P.S. Chai, M.Y. Chong, E.R. Tohit, R. Ramasamy, C.P. Pei, S. Vidyadaran, Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals, *Cell Immunol.* 272 (2) (2012) 214–219.
43. D. Furman, B.P. Hejblum, N. Simon, V. Jojic, C.L. Dekker, R. Thiebaut, R. J. Tibshirani, M.M. Davis, Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111 (2) (2014) 869–874.
44. de Bree CLCJ, Janssen R, Aaby P, van Crevel R, Joosten LAB, Benn CS, et al. The impact of sex hormones on BCG-induced trained immunity. *J Leukocyte Biol* (2018) 104(3):573. doi: 10.1002/JLB.5MA0118-027R
45. D. Zheng, J. Trynda, C. Williams, J.A. Vold, J.H. Nguyen, D.M. Harnois, S. P. Bagaria, S.A. McLaughlin, Z. Li, Sexual dimorphism in the incidence of human cancers, *BMC Cancer* 19 (1) (2019) 684.
46. E.L. Bolf, B.L. Sprague, F.E. Carr, A linkage between thyroid and breast cancer: a common etiology? *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 28 (4) (2019) 643–649.
47. D. Zheng, J. Trynda, C. Williams, J.A. Vold, J.H. Nguyen, D.M. Harnois, S. P. Bagaria, S.A. McLaughlin, Z. Li, Sexual dimorphism in the incidence of human cancers, *BMC Cancer* 19 (1) (2019) 684.

-
48. E.L. Bolf, B.L. Sprague, F.E. Carr, A linkage between thyroid and breast cancer: a common etiology? *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 28 (4) (2019) 643-649.
 49. D. Muir, R. Kanthan, S.C. Kanthan, Male versus female breast cancers: a population-based comparative immunohistochemical analysis, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 127 (1) (2003) 36-41.
 50. Cook MB, Dawsey SM, Freedman ND, et al. Sex disparities in cancer incidence by period and age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1174-82.
 51. Cook MB, McGlynn KA, Devesa SS, Freedman ND, Anderson WF. Sex disparities in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1629-37.
 52. WHO. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. Geneva: World Health Organization, 2008.
 53. Kasparian NA, McLoone JK, Meiser B. Skin cancer-related prevention and screening behaviors: a review of the literature. *J Behav Med* 2009; 32: 406-28.
 54. D. Muir, R. Kanthan, S.C. Kanthan, Male versus female breast cancers: a population-based comparative immunohistochemical analysis, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 127 (1) (2003) 36-41.
 55. T.D. Hill, H.J. Khamis, J.E. Tyczynski, H.J. Berkel, Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival, *Ann. Epidemiol.* 15 (10) (2005) 773-780.
 56. M.L. Lee, G.G. Chen, A.C. Vlantis, G.M. Tse, B.C. Leung, C.A. van Hasselt, Induction of thyroid papillary carcinoma cell proliferation by estrogen is associated with an altered expression of Bcl-xL, *Cancer J.* 11 (2) (2005) 113-121.
 57. Conforti, F., Pala, L., Bagnardi, V., de Pas, T., Martinetti, M., Viale, G., Gelber, R. D., & Goldhirsch, A. (2018). Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Oncology*, 19(6), 737-746. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30261-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30261-4).

Zastosowanie peptydu natriuretycznego typu C w terapii onkologicznej

*Wojciech Michałek¹, Klaudyna Zajac²,
Antonina Oldak³, Tadeusz Pieńkowski⁴*

Streszczenie

Peptydy natriuretyczne to występujące naturalnie w organizmie związki odpowiadające głównie za prawidłowe działanie układu sercowo-naczyniowego oraz regulację gospodarki wodno-elektrolitowej. Peptyd natriuretyczny typu C produkowany przez śródbłonek naczyniowy, wykazuje istotne działanie w tkance kostnej, mózgu oraz naczyniach krwionośnych. Badania wskazują, że jego zastosowanie może mieć znaczący wpływ na zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych, poprzez modulację angiogenezy i funkcji naczyń w obrębie guza. Peptyd ten może pełnić funkcję nośnika dla kluczowych substancji w leczeniu nowotworów.

Poprzez właściwości modyfikujące unaczynienie guza oraz hamowanie proliferacji komórek nowotworowych, peptyd natriuretyczny typu C ma obiecujący potencjał w onkologii. Zmodyfikowane formy takie jak dCNP mogą istotnie polepszyć efekt terapeutyczny naturalnego CNP, jednocześnie zwiększając możliwości jego wykorzystania.

Cel pracy: Przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego peptydu natriuretycznego typu C (CNP) oraz ocena jego potencjalnego zastosowania w terapii onkologicznej. Zwrócenie uwagi na mechanizmy działania CNP wpływające na proliferację komórek nowotworowych, angiogenezę, mikrośrodowisko guza oraz barierę krew-mózg. Omówienie możliwości wykorzystania analogów CNP w zwiększaniu skuteczności współczesnych metod leczenia przeciwnowotworowego oraz przedstawienie ograniczeń i perspektyw dalszych badań.

Słowa kluczowe: Peptyd natriuretyczny typu C (CNP), angiogeneza, nowotwory, proliferacja, bariera krew-mózg.

¹ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ, kierunek lekarski.

² Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ, kierunek lekarski.

³ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ, kierunek lekarski.

⁴ Klinika Onkologii i Chorób Piersi Centrum Kształcenia Podyplomowego.

Wstęp

Rodzina peptydów natriuretycznych to grupa endogennych hormonów peptydowych, które wpływają na regulację homeostazy gospodarki wodno-elektrolitowej oraz układu sercowo- naczyniowego. Wykazują one działanie zarówno parakrynnie jak i autokrynnie obejmujące układy: sercowy, naczyniowy i nerkowy. Wśród nich wyróżnia się, przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP), mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) oraz peptyd natriuretyczny typu C, który wykazuje odmienne działanie fizjologiczne i miejscowe [5, s. 1].

Peptyd natriuretyczny typu C pozostaje odrębny w porównaniu z innymi peptydami natriuretycznymi, ponieważ nie wykazuje działania endokrynnego. Działa regulacyjnie na wiele procesów w obrębie śródbłónki i mięśni gładkich, takich jak proliferacja komórek, lokalny przepływ krwi, napięcie naczyniowe, angiogeneza, aktywacja leukocytów, zwłóknienie serca, jego przerost, regulacja ciśnienia tętniczego oraz elektrofizjologia. Najnowsze badania wskazują również na jego działanie we wzroście kości, kostnienia śródchrzęstnego, percepcji słuchowej oraz sygnalizacji OUN [5, s. 1].

Na początku badań nad CNP odkryto jego największe stężenie w ekstraktach z mózgu świni. Wskazuje to na jego największą ekspresję właśnie w tej tkance, chociaż ulega także silnej ekspresji w komórkach śródbłónki naczyń oraz w chondrocytach [9, s. 5].

W dobie rozwoju technologii oraz coraz to większej możliwości rozwoju badań, CNP stanowi interesujące podłoże do zastosowania w biologii molekularnej, a być może w terapii i leczeniu. Liczne dowody wskazują na szerokie zastosowanie począwszy od danych komórkowych po badania na zwierzętach [7, s. 1].

1. Budowa i mechanizm działania CNP

CNP w przeciwieństwie do reszty peptydów natriuretycznych nie posiada swojego ludzkiego genu kodującego NPPC na chromosomie 1, lecz na chromosomie 2 w lokalizacji 2q24-qter [9, s. 5]. Gen ten składa się z 2 eksonów i 1 intronu. NPPC koduje polipeptyd o długości 126 aminokwasów. Pierwsze 23 aminokwasy kodują sekwencję sygnałową, po której następuje proCNP o długości 103 aminokwasów [9, s. 5]. Aby przekształcić proCNP do postaci dojrzałej potrzebne jest działanie wewnątrzkomórkowej endoproteazy serynowej, furyny. Rozczepia ona proCNP do 53-aminokwasowego peptydu (CNP-53). Jest on aktywny biologicznie na poziomie tkanki. W krążeniu ogólnoustrojowym dominuje jednak krótsza forma, 22-aminokwasowa (CNP-22). Oba te peptydy wykazują aktywność wobec pokrewnego receptora NPR-B [9, s. 5].

Peptyd natriuretyczny typu C wykazuje swoje działanie poprzez aktywowanie specyficznych receptorów peptydów natriuretycznych (NPR-A, NPR-B, NPR-C). Powinowactwo CNP do NPR-A jest niskie, dlatego peptyd ten służy wyłącznie jako ligand dla NPR-B oraz może wiązać i wpływać na aktywację NPR-C [5, s. 2]. Aktywacja receptora NPR-B, który wykazuje silną ekspresję w nerkach, mózgu, sercu oraz tkance naczyniowej, przez połączenie z CNP powoduje syntezę cGMP,

przekaznika który kumulując się prowadzi do aktywacji między innymi kinazę białkową G (PKG) oraz fosfodiesterazę (PDE) 2 i 3. Częsteczki te wspomagają regulację ekspresji, fenotypu i proliferacji genów kardiomiocytów oraz regulację kurczliwości serca i naczyń mięśni gładkich [5, s. 2]. W innym badaniu wykazano, że kinaza białkowa G (PKG) wpływa na hamowanie aktywacji RAF-1 co prowadzi do zmniejszenia aktywacji ERK1/2. Dzięki temu, CNP które hamuje szlak ERK prowadzi do nasilenia proliferacji i różnicowania się osteoblastów i chondrocytów [7, s. 1].

2. Fizjologiczne funkcje CNP

Wykazano, że jedną z fundamentalnych funkcji CNP jest wpływ na rozszerzenia naczyń obwodowych, zarówno tętnic jak i żył. Dzieje się to na zasadzie wspomnianego szlaku aktywacji NPR-B/cGMP oraz aktywacji NPR-C [5, s. 5]. Badania udowodniły, że CNP wykazuje silniejsze działanie rozszerzające na naczynia w obrębie tętniczek przedwłośniczkowych i naczyniach włosowatych, lecz słabsze w tętnicach [5, s. 5]. Ponadto wykazano, że omawiany peptyd odwraca skurcz wywołany endoteliną-1 w tętniczkach dystalnych i naczyniach włosowatych, natomiast wywiera minimalny wpływ na odpowiedź tętniczek proksymalnych [5, s. 5]. Badania na myszach wykazały, że to działanie rozszerzające naczynia zostało zniesione u obiektów pozbawionych receptora NPR-B w komórkach naczyń mięśni gładkich i perycytach [5, s. 5]. W związku z powyższym, rozszerzanie naczyń przewodzących, indukowane przez CNP, jest zależne od sygnalizacji receptora NPR-B. Natomiast aktywacja receptora NPR-C może prawdopodobnie wpływać na większą aktywność i regulację naczyń oporowych [5, s. 5].

Kolejną funkcją CNP jest jego wpływ na stymulację tworzenia kości. Peptyd promuje kostnienie śródczęstki oraz wpływa na wzrost liniowy organizmu. Związane jest to z chondrogenezą w obrębie płytki wzrostowej [5, s. 9]. CNP wpływa na szlak cAMP/PKA, co powoduje wydłużanie się strefy hipertroficznej płytek wzrostowych [5, s. 9]. Poprzez wiązanie CNP z NPR-B oraz późniejszym wzrostem stężenia cGMP, hamowana jest aktywność fosfodiesterazy 3 (PDE3) co prowadzi do zwiększenia stężenia cAMP oraz aktywację wyżej wymienionego szlaku (cAMP/PKA) [5, s. 9]. Ponadto wykazano, że niektóre cytokiny mogą wywierać podobny efekt stymulacyjny na produkcję CNP, wpływając na resorpcję kości przez osteoklasty [5, s. 9]. W badaniach na modelach mysich, wykazano, że obiekty pozbawione funkcjonalnego CNP lub posiadające uszkodzone szlaki sygnałowe, wykazują karłowatość. Konsekwencją tego jest zmniejszenie strefy proliferacyjnej jak i hipertroficznej płytki wzrostu, odzwierciedlając patofizjologię obserwowaną w achondroplazji [5, s. 9].

Historycznie, peptyd natriuretyczny typu C został po raz pierwszy zidentyfikowany w ośrodkowym układzie nerwowym [5, s. 10]. Jednoznacznie jego funkcje nie zostały jeszcze wyjaśnione w obrębie tej tkanki. Badania wykazują, że CNP wpływa na proces bifurkacji (proces rozdzielania się aksonów) aksonów neuronów czuciowych nerwów czaszkowych [5, s. 10]. Udowodniono, że proces ten ulega zaburzeniu u myszy pozbawionych CNP [5, s. 10]. Ponadto peptyd ten uczestniczy również

w regulacji funkcji sercowo-naczyniowych na poziomie OUN - zmniejsza aktywność współczulną serca [5, s. 10]. Wynika to z redukującego wpływu na sygnalizację wapniową w neuronach oraz ograniczenie uwalniania noradrenaliny, za pośrednictwem receptora NPR-B [5, s. 10]. W kontekście chorób neurologicznych, w innych badaniach wykazano zmniejszone stężenie NT-proCNP w płynie mózgowo-rdzeniowym, zwłaszcza w chorobie Parkinsona w porównaniu z osobami zdrowymi w podobnym wieku. Poziom ten spada wraz z czasem postępu nieleczonej choroby. Wynik tych badań sugeruje potencjalnie korzystny wpływ neuroprotektyny CNP w mechanizmach patogenetycznych choroby Parkinsona [5, s. 10].

Peptyd natriuretyczny typu C pełni także kluczową rolę w procesie angiogenezy. Proces ten opiewa o powstawanie naczyń krwionośnych z istniejących już struktur naczyniowych [10, s. 1-2]. CNP wykazując działanie parakryne, przez syntezę w obrębie śródbłonna, działa lokalnie na naczynia [10, s. 1-2]. Zależność ta, czyni go kluczowym w procesie angiogenezy, proliferacji, migracji i różnicowania komórek śródbłonna naczyń [10, s. 1-2]. Badania *in vitro* wykazały zwiększoną migrację komórek śródbłonna oraz większą zdolność do tworzenia kapilar (*tube formation*) [10, s. 3]. Komórki podlegające ingerencji ze strony CNP wykazywały zwiększoną aktywność proliferacyjną oraz większą zdolność do organizacji w struktury naczyniowe [10, s. 3]. W modelach *in vivo*, zaobserwowano podobne funkcje tworzenia naczyń poprzez zwiększenie liczby oraz długości pączkujących struktur naczyniowych (*sprouting angiogenesis*). Błędy w sygnalizacji CNP prowadziło do zaburzenia procesu angiogenezy co sugeruje potencjalny wpływ CNP na regulację wzrostu naczyń [10, s. 1-2]. Wykazano, że istotną rolę w tym procesie odgrywa receptor NPR-C, który po aktywacji koduje białko G typu Gi, prowadząc do pobudzenia szlaku ERK1/2 oraz PI3K/Akt [10, s. 2]. Szlaki te przekładają się na bezpośrednie nasilenie procesu angiogenezy poprzez zwiększenie proliferacji, migracji oraz przeżycia komórek śródbłonna [10, s. 2]. W modelach zwierzęcych wykazano, że NPR-C pełni kluczową rolę w przekazywaniu sygnału proangiogenego. Wskazuje na to fakt, iż obiekty pozbawione tego receptora wykazywały wyraźne ograniczenie procesów angiogenezy oraz liczne zaburzenia funkcjonowania naczyń [10, s. 1-2].

3. Zastosowanie CNP w onkologii

Peptyd natriuretyczny typu C obok wielu funkcji wykazuje także działanie przeciwnowotworowe. Badanie nad zastosowaniem CNP w terapii przeciwnowotworowej wobec modelu mysiego nowotworu skóry miało na celu udowodnienie potencjalnego zastosowania tego peptydu w leczeniu [2, s. 1-2]. W badaniu sprawdzono skuteczność zastosowania CNP i cisplatyny oddzielnie oraz w skojarzeniu. Oceniano częstość występowania, ewentualny wzrost oraz śmiertelność guza skóry grzbietu. Eksperyment rejestrowano przez 16 tygodni [2, s. 1]. Jako analizę objęto badania laboratoryjne, takie jak poziomy białka C-reaktywnego (CRP), dehydrogenazy mleczanowej (LDH), komórek tucznych naciekających oraz komórek proliferujących [2, s. 1]. Do analizy przyczyniły się także badania takie jak, RT-PCR, Western blot i immunohistochemia [2, s. 1]. Badaniom tym podlegały zarówno myszy doświadczalne jak i kontrolne.

U obiektów indukowanych DMBA wykazano 100% występowania nowotworów. Ponadto wykazano, że myszy leczone samym CNP, samą cisplatyną i leczone kombinacją CNP + cisplatyna wskazywały odpowiednio 58%, 46% i 24% częstości występowania nowotworów [2, s. 1, 5]. Zauważono także zmniejszenie poziomu CRP i LDH w surowicy, liczby naciekających komórek tucznych i liczby komórek proliferujących [2, s. 1]. Ponadto przy zastosowaniu CNP zauważono spadek markerów stanu zapalnego i proliferacji [2, s. 1]. Wyniki tego badania sugerują potencjalny kierunek dalszych badań nad synergistycznym działaniem chemioterapii i peptydu natriuretycznego typu C [2, s. 1].

W innym badaniu wykazano wpływ CNP na mikrośrodowisko guza (TME). Wraz ze wzrostem nowotworu rośnie jego zapotrzebowanie na tlen i składniki odżywcze. Niedobór tych składników przyczynia się do nieprawidłowej angiogenezy w obrębie guza. W jej wyniku powstają patologiczne, nietrwałe i małe naczynia, które nie są zdolne do zapewnienia prawidłowej perfuzji tkanki nowotworowej [4, s. 2]. Ta patologia uniemożliwia poprawną penetrację leków w głąb tkanki guza [4, s. 2]. Wywołana hipoksja sprzyja nasileniu zaburzeń metabolicznych oraz wytworzenia immunosupresyjnego TME, co ogranicza terapię przeciwnowotworową [4, s. 2]. W badaniu nad modelem guzów litych u myszy takich jak rak jelita grubego czy gruczolakorak trzustki, zmodyfikowany dCNP stymulował powstawanie dobrze funkcjonujących, drożnych naczyń w obrębie guza, co zmniejszało hipoksję. dCNP jest zmodyfikowanym wariantem, który dzięki zmianie strukturalnej wykazuje dłuższy okres półtrwania [4, s. 3-4]. Podanie dCNP hamowało również proces tworzenia i przebudowy zrębu guza oraz macierzy zewnątrzkomórkowej [4, s. 2]. Obniżeniu również ulegało ciśnienie w obrębie miększu nowotworu. Usprawnienie perfuzji przyczyniło się także do poprawy skuteczności działania zastosowanej radio-, chemio- i immunoterapii [4, s. 2]. Ponadto dCNP spowalniało wzrost guzów pierwotnych u myszy i ograniczało powstawanie przerzutów [4, s. 2]. Wyniki tego badania wskazują na potencjalne zastosowanie peptydu natriuretycznego typu C jako czynnika poprawiającego perfuzję, zmniejszającego hipoksję oraz zwiększającego skuteczność zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego [4, s. 2].

Jednym z kluczowych mechanizmów działania peptydów natriuretycznych, w tym CNP na komórki nowotworowe jest wpływ na ich proliferację [8, s. 1, 7]. Ponadto związki te wpływają również na cykl komórkowy oraz ograniczają aktywność szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za wzrost komórek [8, s. 7]. Poprzez hamujący wpływ na kluczową kaskadę RAS/MAPK dochodzi do zahamowania podziałów komórkowych oraz ograniczenia wzrostu guza [8, s. 7]. W badaniu wykazano, że peptydy natriuretyczne są w stanie indukować śmierć komórek nowotworowych bez wpływu na normalne komórki [8, s. 1]. Rezultatem tego może być potencjalne wykorzystanie NP w celowanej terapii nowotworowej [8, s. 1, 3]. W innym badaniu wykazano, że połączenie CNP z sildenafilem, jako działanie synergistyczne wywołuje zahamowanie wzrostu złośliwych guzów zrębowych, takich jak mięsak prążkowanokomórkowy (RMS). Wykazano, że połączenie to hamuje proliferację

komórek RMS poprzez hamowanie szlaku Raf/MEK/ERK oraz zmniejszenie fosforylacji Raf-1, kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MEK) i kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (ERK) *in vitro* [8, s. 10].

W innym badaniu wykazano, że peptydy natriuretyczne opierają swoje działanie przeciwnowotworowe na zmniejszeniu wzrostu nowotworu poprzez hamowanie P-ateniny, co skutkuje późniejszym hamowaniem kinazy Ras i JNK (kinazy N-końcowe c-Jun) i kaskady malejące VEGF [6, s. 1]. Ponadto wykazano, że peptydy te są w stanie blokować aktywność Akt, która odgrywa kluczową rolę w proliferacji komórek i wzrost w wielu typach nowotworów [6, s. 1].

Zebrane informacje na temat zastosowania peptydów natriuretycznych w terapii przeciwnowotworowej, prowadzą do konkluzji, iż hamowanie proliferacji komórek nowotworowych odbywa się na poziomie wielu różnych szlaków sygnałowych [6, s. 1]. Ponadto peptydy te osłabiają mechanizmy prowadzące do ekspansji nowotworu [6, s. 1]. Zalicza się do nich między innymi zdolność ekswazacji komórek guza czy waskulogeneza. Badacze wysuwają, wobec tego pewną hipotezę: „[...] peptydy natriuretyczne są produkowane przez guzy jako mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego, a ich wykrywanie może mieć potencjalne znaczenie we wczesnej diagnostyce nowotworów” [6, s. 1]. Peptydy natriuretyczne w tym CNP, wykazują zatem potencjał jako biomarkery nowotworowe, ponieważ ich stężenie może odzwierciedlać obecność i zaawansowanie choroby, lecz ich obecna wartość diagnostyczna wymaga dalszych badań [6, s. 1-2].

4. Bariera krew-mózg

Bariera krew-mózg (BBB, *blood-brain barrier*), stanowi wysoce wyspecjalizowaną strukturę anatomiczną, której głównym celem jest zachowanie homeostazy OUN poprzez kontrolę transportu substancji pomiędzy krwią a tkanką mózgową [1, s. 2]. W badaniach wykazano, iż CNP odgrywa istotną rolę w regulacji BBB [1, s. 1-2]. Wpływa on na strukturę i funkcjonowanie błony [1, s. 1-2]. Ponadto brak tego peptydu zaburzał te funkcje w badaniach nad modelami zwierzęcymi [1, s. 2]. Wykazano, że globalny niedobór CNP u myszy, powodował wzrost przepuszczalności bariery, za czym idzie wzmożone przenikanie substancji, co sugeruje o utracie jej szczelności [1, s. 1]. Przyczyną tego zjawiska jest zaburzenie organizacji połączeń ścisłych pomiędzy komórkami śródbłónki [1, s. 1-2]. ZO-1 (zonula occludens-1) jest białkiem, które odpowiada za utrzymanie integralności BBB, poprzez pełnienie funkcji rusztowania dla białek w obrębie połączeń ścisłych [1, s. 2]. Wykazano, że niedobór CNP prowadzi do dezorganizacji ZO-1 oraz zaburzenia struktury połączeń, przez co bariera staje się bardziej przepuszczalna [1, s. 2]. Skutkiem tego zjawiska, zaobserwowanego u myszy, są liczne zaburzenia neurologiczne, takie jak zaburzenia koordynacji ruchowej, zmiany w aktywności lokomotorycznej oraz występowanie napadów padaczkowych [1, s. 1]. Podanie CNP w warunkach eksperymentalnych znosiło częściowo objawy neurologiczne oraz częściowo przywracało prawidłową strukturę i funkcję BBB [1, s. 1]. Sugeruje to potencjalne zastosowanie

CNP w zachowaniu prawidłowej homeostazy bariery krew-mózg, będąc nie tylko regulatorem, ale także środkiem terapeutycznym [1, s. 1-2].

5. Analogi CNP

Przeprowadzono badanie nad analogami CNP, które początkowo zostały opracowane jako potencjalne leczenie achondroplazji. Jednym z nich, a zarazem pierwszym testowanym na ludziach, był wazorytyd, znany jako BMN-111. Dzięki modyfikacji poprzez dodanie dwóch aminokwasów do N-końca, jest bardziej odporny na degradację, przedłużając w ten sposób swój okres półtrwania [7, s. 2-3]. Badaniem objęto 35 dzieci w wieku od 5 do 14 lat. U pacjentów otrzymujących największe dozwolone dawki, zaobserwowano wzrost rocznej prędkości wzrostu, który utrzymywał się przez okres 42 miesięcy [7, s. 3]. Nie stwierdzono ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Kolejnym analogiem CNP jest środek o nazwie TransCon CNP [7, s. 3]. Dzięki modyfikacji, okres półtrwania został przedłużony z czasu 2,5 minuty do 90 godzin [7, s. 3]. W badaniach nad modelem mysim z achondroplazją, wykazano zwiększony wzrost z wynikami porównywalnymi do wazorytydu. Badania wykazały, że stosowanie tego analogu raz w tygodniu, zwiększa zadowalająco stężenie CNP w moczu i osoczu [7, s. 3].

Analogiem, który również wykazuje lepsze właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne jest dCNP wspomniany wcześniej [4, s. 2-4]. Oddziałuje on zarówno na komórki mysie jak i ludzkie [4, s. 3-4]. Badania wykazały, że podanie dCNP prowadziło do przeprogramowania ekspresji genów w tkankach nowotworowych, przebudowy naczyń krwionośnych guza, zmniejszenia ich przepuszczalności oraz redukcji hipoksji wewnątrz guza [4, s. 2]. Ponadto wpływał na infiltrację komórek układu odpornościowego w guzach litych, zwiększając liczbę i aktywność limfocytów cytotoksycznych oraz zapobiegając ich wyczerpaniu [4, s. 2].

6. Ograniczenia i przyszłe kierunki badań

Potencjał terapeutyczny peptydu natriuretycznego typu C jest jednak w wielu przypadkach mocno ograniczony. Przemawia za tym fakt, iż jego okres półtrwania wynosi niecałe 3 minuty [4, s. 3-4; 8, s. 3]. Szybka degradacja ogranicza jego zastosowanie *in vivo*, dlatego często pojawia się potrzeba zastosowania analogów [4, s. 3-4; 8, s. 3].

Większość dostępnych danych, dotyczących działania przeciwnowotworowego CNP pochodzi z badań przedklinicznych, co ogranicza możliwość jego bezpośredniego zastosowania w praktyce klinicznej [8, s. 1-3].

Stosowanie peptydów natriuretycznych jako markerów diagnostycznych wiąże się z brakiem jednoznacznej wartości diagnostycznej oraz ograniczonej wartości prognostycznej [6, s. 1-2]. Związki te nie wykazują wystarczającej specyficzności oraz ich stężenie może być modyfikowane przez liczne choroby współistniejące, takie jak zaburzenia rytmu serca czy niewydolność nerek [6, s. 1-2].

Mimo licznych badań nad zastosowaniem CNP w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, jego działanie w tym obszarze nie zostało do końca poznane, zarówno na poziomie mechanizmu i dogłębnego zrozumienia działania w OUN. [1, s. 1-2; 5, s.10].

Złożoność działania CNP w procesie angiogenezy dodatkowo utrudnia jednoznaczne określenie działania biologicznego, przez wpływ na wiele receptorów i ingerencję w wiele skomplikowanych szlaków sygnałowych [10, s. 1-2].

Wnioski

Mimo to, w dobie rozwoju nauki i postępu technologicznego powstają coraz to nowsze sposoby udoskonalenia badań nad CNP. W związku z powyższymi ograniczeniami, obecne badania koncentrują się nad opracowaniem nowych, trwałych analogów CNP o lepszych właściwościach farmakologicznych [4, s. 3-4, s. 2-3; 8, s. 3]. Istotnym obszarem kontynuacji badań jest zastosowanie CNP w terapii skojarzonej, szczególnie w połączeniu z istniejącymi już metodami, takimi jak chemio-, radio- i immunoterapia [2, s. 1; 4, s. 2; 8, s. 3]. Wszystkie zebrane funkcje peptydu natriuretycznego typu C, które pozwalają nam na kontynuację dalszych badań nad jego działaniem i strukturą, stanowią obiecujący kierunek, jeżeli chodzi o potencjalne zastosowanie w leczeniu chorób nowotworowych.

The Application of C-Type Natriuretic Peptide in Cancer Therapy

Abstract

Natriuretic peptides are naturally occurring compounds that primarily participate in the regulation of cardiovascular function and fluid and electrolyte balance. C-type natriuretic peptide, produced mainly by vascular endothelial cells, also exerts significant effects on bone tissue, the central nervous system and blood vessels. The results of preclinical studies indicate that CNP may inhibit cancer cell proliferation, modulate angiogenesis and influence the function of blood vessels within tumors. By normalizing tumor vasculature, improving perfusion and reducing hypoxia, it may enhance drug penetration into tumor tissue and increase the effectiveness of chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy. CNP also contributes to maintaining the integrity of the blood-brain barrier; however, the significance of this mechanism in the treatment of central nervous system tumors requires further investigation. Due to the short half-life of naturally occurring CNP, modified analogues, including dCNP, are being developed with improved pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Current findings indicate that CNP has promising potential in oncology. However, most available evidence is derived from preclinical

studies; therefore, further research is required to evaluate its efficacy and safety in humans.

Purpose of the study: The aim of this study was to review current knowledge regarding the biological functions of the C-type natriuretic peptide and to evaluate its potential role in cancer therapy, with particular emphasis on its effects on tumor angiogenesis, cell proliferation, tumor microenvironment, blood-brain barrier integrity and the therapeutic potential of CNP analogs.

Keywords: C-type natriuretic peptide (CNP), cancer, angiogenesis, tumor microenvironment, cell proliferation, blood-brain barrier, CNP analogs.

Bibliografia

1. Perez-Ternero C., Pallier P.N., Tremoleda J.L., Delogu A., Fernandes C., Michael-Titus A.T., Hobbs A.J. C-type natriuretic peptide preserves central neurological function by maintaining blood-brain barrier integrity. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022;15:991112. DOI: 10.3389/fnmol.2022.991112.
2. Dhanusu Sivakalai S., Sowndhar Rajan B., Vellaichamy E. C-type natriuretic peptide (CNP) inhibits 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)/Croton oil-induced skin tumor growth by modulating inflammation in Swiss albino mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2023;37:e23423. DOI: 10.1002/jbt.23423.
3. Quan C., Shao W., Yang Y., Yao Q., Yang Z., Yao Z. The role and clinical value of natriuretic peptide receptor family in malignant tumor. *Cell Death Discovery*. 2025;11:412. DOI: 10.1038/s41420-025-02656-w.
4. Lu Z., Verginadis I., Kumazoe M., Castillo G.M., Yao Y., Guerra R.E., Bicher S., You M., McClung G., Qiu R., Xiao Z., Miao Z., George S.S., Beiting D.P., Tanaka Y., Fujimura Y., Onda H., Hatakeyama Y., Nishimoto-Ashfield A., Bykova K., Guo W., Fan Y., Buynov N.M., Diehl J.A., Stanger B.Z., Tachibana H., Puré E., Koumenis C., Bolotin E.M., Fuchs S.Y. Modified C-type natriuretic peptide normalizes tumor vasculature, reinvigorates anti-tumor immunity, and improves solid tumor therapies. *Science Translational Medicine*. 2024;16(761):eadn0904. DOI: 10.1126/scitranslmed.adn0904.
5. Dickinson Y.A., Moyes A.J., Hobbs A.J. C-type natriuretic peptide (CNP): The cardiovascular system and beyond. *Pharmacology & Therapeutics*. 2024;262:108708. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2024.108708.
6. Balaguer J., García-Foncillas J., Tuñón J. Natriuretic peptides: Another tool for the management of cancer? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2024;193:104219. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104219.
7. Galetaki D.M., Dauber A. C-Type Natriuretic Peptide Analogs: Current and Future Therapeutic Applications. *Hormone Research in Paediatrics*. 2025;98(1):51–58. DOI: 10.1159/000537743.

8. Xu M., Liu X., Li P., Yang Y., Zhang W., Zhao S., Zeng Y., Zhou X., Zeng L.-h., Yang G. Modified natriuretic peptides and their potential roles in cancer treatment. *Biomedical Journal*. 2022;45:118–131. DOI: 10.1016/j.bj.2021.06.007.
9. Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R., Antos L.K., Dickey D.M. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. W: *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2009;(191):341–366. DOI: 10.1007/978-3-540-68964-5_15.
10. Bubb K.J., Aubdool A.A., Moyes A.J., Lewis S., Drayton J.P., Tang O., Mehta V., Zachary I.C., Abraham D.J., Tsui J., Hobbs A.J. Endothelial C-type natriuretic peptide is a critical regulator of angiogenesis and vascular remodeling. *Circulation*. 2019;139(13):1612–1628. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036344.

Zmęczenie nowotworowe u pacjentek po leczeniu raka piersi oraz jego wpływ na jakość życia – przegląd literatury

*Justyna Pietrzyk¹, Antonina Oldak², Kinga Grajcar³, Aleksandra Kondrat⁴,
Magdalena Konieczna⁵, Klaudyna Zajac⁶, Tadeusz Pieńkowski⁷*

Streszczenie

Zmęczenie związane z chorobą nowotworową (*cancer-related fatigue*, CRF) stanowi jeden z najczęstszych i najbardziej uciążliwych objawów u pacjentek z rakiem piersi, istotnie pogarszając ich jakość życia. Rak piersi pozostaje najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie i w Polsce, odpowiadając za około 15% zgonów onkologicznych. Jednak dzięki postępom w diagnostyce i leczeniu obserwuje się wzrost przeżywalności. CRF różni się od zmęczenia fizjologicznego – ma charakter przewlekły, nie ustępuje po odpoczynku i często współwystępuje z zaburzeniami nastroju oraz funkcji poznawczych. Występuje u większości pacjentek poddanych leczeniu onkologicznemu, zwłaszcza po chemioterapii i radioterapii. Do głównych czynników ryzyka należą m.in. leczenie przeciwnowotworowe, młody wiek, otyłość oraz niska aktywność fizyczna.

Patogeneza CRF ma charakter wieloczynnikowy i obejmuje przewlekły stan zapalny, zaburzenia neuroendokrynne, dysfunkcję mitochondrialną oraz czynniki psychospołeczne. Istotną rolę odgrywa również ograniczenie aktywności fizycznej oraz współistniejące zaburzenia psychiczne. Ocena nasilenia zmęczenia opiera się na standaryzowanych narzędziach, takich jak kwestionariusze FACIT-F oraz SF-36, które pozwalają również na ocenę jakości życia. Największą skuteczność w redukcji CRF wykazują metody nefarmakologiczne, w szczególności regularna aktywność fizyczna, terapia poznawczo-behawioralna oraz techniki *mindfulness*. Pomimo rosnącej liczby badań, mechanizmy CRF nie zostały w pełni poznane, a dane dotyczące populacji polskiej są ograniczone. Istnieje potrzeba dalszych badań oraz opracowania jednolitych, opartych na dowodach wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych, aby poprawić jakość życia pacjentek z rakiem piersi.

¹ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

² Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

³ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

⁴ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

⁵ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

⁶ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

⁷ Radomskie Centrum Onkologii.

Cel pracy: analiza aktualnej literatury dotyczącej zmęczenia związanego z chorobą nowotworową (cancer-related fatigue, CRF) u pacjentek z rakiem piersi, ze szczególnym uwzględnieniem jego patogenezy, wpływu na jakość życia, metod oceny i leczenia oraz przedstawienie narzędzi wykorzystywanych do jego pomiaru (kwestionariusz FACIT-F, kwestionariusz SF-36).

Słowa kluczowe: rak piersi, zmęczenie nowotworowe, opieka pooperacyjna, kwestionariusz FACIT-F, kwestionariusz SF-36.

Wstęp

Zmęczenie związane z nowotworem (*cancer-related fatigue*, CRF) stanowi jeden z najbardziej wyniszczających objawów u kobiet z rakiem piersi, istotnie obniżając jakość życia. Rak piersi pozostaje najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet zarówno w skali globalnej, jak i w Polsce, odpowiadając za około 15% zgonów onkologicznych w tej populacji. Jednak w ostatnich dekadach obserwuje się wyraźny wzrost przeżywalności, m.in. dzięki powszechnemu stosowaniu badań mammograficznych. W przeciwieństwie do zmęczenia fizjologicznego, CRF charakteryzuje się powolnym narastaniem, brakiem regeneracji po wypoczynku oraz częstym współwystępowaniem z objawami depresyjnymi i deficytami funkcji poznawczych.

Występuje u 80-96% pacjentek po zakończeniu chemioterapii oraz u 60-93% po radioterapii adjuwantowej. Do najważniejszych czynników ryzyka zalicza się stosowanie chemioterapii, radioterapii, hormonoterapii, młody wiek, otyłość oraz niski poziom aktywności fizycznej. W patogenezie CRF kluczową rolę odgrywają: przewlekły stan zapalny, neuroinflamacja, zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz czynniki psychospołeczne. Do standaryzowanej oceny nasilenia zmęczenia można wykorzystywać skalę FACIT-F oraz kwestionariusz SF-36. Najwyższą skuteczność wśród propozycji leczenia wykazują metody nefarmakologiczne – przede wszystkim regularna aktywność fizyczna, terapia poznawczo-behawioralna oraz techniki uważności (*mindfulness*) – przewyższające ograniczone i obciążone działaniami niepożądanymi możliwości leczenia farmakologicznego. Pomimo licznych międzynarodowych meta-analiz i przeglądów systematycznych, patofizjologiczne mechanizmy CRF nie zostały w pełni poznane i opisane. W polskiej populacji dane pozostają bardzo skąpe, a badania kliniczne dotyczące tej kwestii praktycznie nie istnieją.

W związku z tym istnieje pilna potrzeba opracowania jednolitych, opartych na dowodach wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych oraz prowadzenia badań – również w Polsce – nad biologicznymi podstawami CRF i najskuteczniejszymi strategiami interwencyjnymi, aby istotnie poprawić jakość życia pacjentek z rakiem piersi.

Rak piersi to najczęściej występujący nowotwór złośliwy wśród kobiet w Polsce i na świecie. Na raka piersi umiera 15% zdiagnozowanych pacjentek, co czyni go drugą, po raku płuca, przyczyną zgonów wśród tych spowodowanych chorobami

onkologicznymi [1]. W 2018 roku liczba tych zgonów na świecie wynosiła 627 tysięcy, w 2020 – 685 tysięcy [1]. Cały czas obniża się wiek zachorowań na ten typ nowotworu [1]. Jednocześnie zwiększa się wskaźnik przeżywalności, który na przestrzeni lat 1975-2015 wzrósł o 16% [1]. Dowodzi to, że uzasadnione jest prowadzenie badań przesiewowych u kobiet, nie tylko tych ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Najbardziej skuteczną we wczesnym wykryciu jest mammografia.

Rak piersi (najczęściej gruczolowy – w 85% wywodzący się z komórek przewodów mlecznych, w 15% z nabłonka płacików) spowodowany jest niekontrolowanymi podziałami oraz wieloetapowymi transformacjami komórek nabłonkowych gruczołu piersiowego [1].

Wynika to z zaburzenia kontroli dróg apoptozy lub proliferacji komórek [2].

Powstaje na drodze hiperplazji, przekształca się ze zmian przednowotworowych lub raka *in situ* [3]. W zależności od typu histologicznego lub biologicznego podtypu raka piersi, mechanizmy powstawania różnią się od siebie. Istnieje wiele czynników ryzyka zachorowania na raka piersi, które można podzielić na endogenne, do których należą między innymi mutacje w genach BRCA1 i BRCA2 oraz egzogenne, wynikające głównie ze stylu życia [4]. Rak piersi może objawiać się na różne sposoby, od zmian skórnych lub w obrębie sutka, do obecności wyczuwalnego guza [3].

Zespół przewlekłego zmęczenia (*chronic fatigue syndrome*) – choroba o niezna-nej etiologii charakteryzująca się występowaniem nawracającego lub stałego uczucia zmęczenia; zmęczenie utrzymujące się powyżej 6 miesięcy, nieustępujące po odpoczynku i nasilające się po wysiłku fizycznym lub umysłowym, ale niebędące objawem toczącej się choroby organicznej [5].

Zmęczenie może przybierać zarówno charakter fizyczny, jak i emocjonalny oraz kognitywny/ poznawczy (trudność z odbieraniem i przetwarzaniem informacji, spadek koncentracji, niska motywacja, problemy z pamięcią, opóźnione podejmowanie decyzji).

Zespół przewlekłego zmęczenia w chorobie nowotworowej (ang. *cancer-related fatigue*, CRF) jest – odczuwanym subiektywnie – uciążliwym poczuciem fizycznego, emocjonalnego i poznawczego znużenia. Zjawisko to dotyczy pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej na etapie leczenia przyczynowego, w remisji, po zakończeniu leczenia i na etapie leczenia objawowego/paliatywnego.

W literaturze określane jako: *cancer-related fatigue* (CFR), *asthenia*, *tiredness*, *fatigue*, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Najczęściej definiowane przez pacjentów jako *osłabienie* i *brak energii* [6]. Zasadnicza różnica między ostrym zmęczeniem a zmęczeniem nowotworowym polega na tym, że zmęczenie nowotworowe nie jest wynikiem wysiłku fizycznego i nie ustępuje po spoczynku oraz śnie.

Zmęczenie nowotworowe ma często podstępny początek, zaczyna się albo w czasie leczenia, albo pojawia się w ciągu kilku miesięcy po leczeniu. Często współwystępuje z innymi następstwami leczenia onkologicznego, tj. zmiany nastroju.

Z badania ankietowego T. Buss i wsp. na grupie 67 pacjentów z chorobą nowotworową (podzielonych na 2 grupy: 35 chorych w trakcie aktywnego leczenia

w oddziałach szpitalnych i 32 pacjentów przebywających w terminalnej fazie choroby w hospicjum) wynika, że *zmęczenie* nie jest najczęściej wybieranym określeniem przez pacjentów onkologicznych – częściej wskazywano na *osłabienie* i *brak energii*, w najmniejszym stopniu na *wyczerpanie*, *znużenie*, *sfatygownanie*. W podjętym badaniu zwrócono także uwagę na ważność problemu zmęczenia – ponad 80% ankietowanych określiła problem jako bardzo ważny lub ważny. Warto zwrócić uwagę na różnicę w odpowiedziach między pacjentami 2 grup: pacjenci leczeni na oddziale szpitalnym częściej uznawali zmęczenie za istotny problem niż pacjenci hospitalizowani w hospicjum, a różnica ta może wynikać z długości trwania choroby i przyzwyczajania się pacjentów do objawów w trakcie trwania choroby. Ponad 40% respondentów stwierdziło, że nikt nie poruszał z nimi problemu CRF [6].

1. Czynniki ryzyka

Metaanaliza Kafetzopoulou i wsp. wskazuje, że czynniki takie jak: młody wiek, płeć żeńska, brak wsparcia ze strony bliskich, zaawansowany nowotwór, rodzaj nowotworu, chemio- i radioterapia, hormonoterapia i immunoterapia, choroby współistniejące, tj. choroby serca, płuc i nerek oraz stosowanie leków uspokajających (benzodiazepiny, opioidy) zwiększają ryzyko wystąpienia zmęczenia nowotworowego u pacjentów onkologicznych [7].

2. Patogeneza

Mechanizmy patofizjologiczne zmęczenia nowotworowego nie są w pełni znane. Obecne dowody wskazują na złożone, wielosystemowe podłoże obejmujące m.in. procesy zapalne i immunologiczne, dysregulację neuroendokrynną, czynniki metaboliczne, genetyczne i determinanty psychospołeczne. Obecnie badania wskazują, że zmęczenie nowotworowe jest fizjologicznie uwarunkowane utrzymującą się aktywacją układu odpornościowego i stanem zapalnym wywołanym przez nowotwór i jego leczenie. Pacjenci onkologiczni często mają podwyższone wskaźniki zapalne (np. IL-6, TNF-alfa) i CRP. Te cytokiny mogą przekazywać sygnały do ośrodkowego układu nerwowego, wywołując zmęczenie, w sposób analogiczny do mechanizmów obserwowanych w przewlekłych stanach zapalnych i infekcjach [8]. Stan zapalny może się utrzymywać w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (neuroinflamacja), powodując zwiększoną aktywacją gleju i zmniejszoną neurogenezę, mogące powodować zmęczenie nowotworowe kognitywne.

Zmęczenie nowotworowe może być spowodowane dysfunkcją osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (np. nieprawidłowy rytm wydzielania kortyzolu, wrażliwość receptora glikokortykoidowego) lub dysfunkcją mitochondriów przejawiającą się upośledzeniem tolerancji na stres i produkcji energii komórkowej. Ponadto terapia raka może powodować anemię lub dysfunkcję tarczycy, które nasilają zmęczenie [8].

Czynniki poznawczo-behawioralne również odgrywają poważną rolę w patogenezie zmęczenia nowotworowego, pacjentki po przebytym leczeniu często ograniczają aktywność fizyczną, co prowadzi do utraty kondycji, a to z kolei nasila zmęczenie. Predyspozycje psychiczne (tj. zaburzenia depresyjne, lęk, katastrofizacja)

sprzyjają wystąpieniu zmęczenia nowotworowego.

Badanie E. Schmidt [9] obejmowało pacjentki z nowotworem piersi w wieku od 50 do 70 lat, z których większość (59,0%) miała guz T1, 28,8% T2 i 6,6% *carcinoma in situ*, tylko 3,1% miało guza T3 lub T4. W 74,2% przypadków węzły chłonne nie były zajęte. W badaniu wzięto pod uwagę wielkość guza, status receptorów ER/PR, stopień aktywności fizycznej, palenie tytoniu. Badanie wykazało, że chemioterapia (sama lub w skojarzeniu z radioterapią) była najsilniejszą determinantą wystąpienia zmęczenia nowotworowego, na drugim miejscu była radioterapia. Charakterystyka guza (wielkość oraz status receptorów ER/PR) wykazała powiązanie ze zmęczeniem w trakcie leczenia, jednak nie ma znaczenia statystycznego, co sugeruje, że wpływ cech guza na poziom zmęczenia nowotworowego jest pośredni i mediowany przez rodzaj zastosowanej terapii. Niska aktywność fizyczna, również otyłość i niedowaga wpływają na wystąpienie długotrwałego zmęczenia nowotworowego, ale nie na jego rozwój w trakcie terapii. Wskazuje się również niski poziom edukacji jako determinantę wystąpienia zmęczenia nowotworowego. Interesującym wynikiem badania jest, że mimo tego, że chemio- i radioterapia rozpatrywane są jako główna przyczyna zmęczenia nowotworowego, nie stwierdzono związku z długotrwałym utrzymywaniem się zmęczenia. Obciążające działanie chemio- i radioterapii może wynikać z indukowanego w wyniku terapii stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego, zaburzenia rytmu dobowego, które kumulatywnie przeciążają mechanizmy naprawcze organizmu, co sprzyja utrzymywaniu się zmęczenia.

Kolejnym interesującym wynikiem badania jest fakt, że palenie tytoniu było powiązane z mniejszym zmęczeniem nowotworowym podczas i po terapii, związek może wynikać z właściwości nikotyny, która ma pozytywnie wpływać na koncentrację, pamięć oraz funkcje poznawcze. Stosowanie inhibitorów aromatazy było istotnym, umiarkowanym czynnikiem wpływającym na nasilenie zmęczenia kognitywnego, jednak dotychczasowe wyniki badań nie są jednoznaczne.

3. Leczenie

Obecnie stwierdza się przewagę w efektywności leczenia nefarmakologicznego (tj. ćwiczenia strukturalne, terapia behawioralna, mindfulness) w łagodzeniu CRF nad opcjami farmakologicznymi, tj. psychostymulanty czy bupropion, które wykazują ograniczoną skuteczność i znaczące działania niepożądane. Nowoczesna medycyna wymaga wprowadzenia zaktualizowanych, ujednoliconych wytycznych klinicznych leczenia zmęczenia nowotworowego [9]. Badania wskazują, że ćwiczenia fizyczne pozytywnie wpływają na zmniejszenie zmęczenia nowotworowego u pacjentów z rakiem piersi.

W badaniu N. Travier i wsp. zbadano efekt, jaki przyniósł 18-tygodniowy program ćwiczeń fizycznych obejmujący aerobik i trening oporowy przeprowadzany w okresie terapii chemioterapią. Badanych podzielono na 2 grupy: interwencyjną, którą objęto programem i kontrolną. Po 18 tyg. pacjenci stwierdzili wzrost fatigue, z czego w grupie interwencyjnej był mniejszy. Również VO₂ i *power output*

at ventilatory były korzystniejsze w grupie interwencyjnej [10]. Zmęczenie nowotworowe u pacjentek z nowotworem piersi jest zjawiskiem powszechnym, jednak określenie bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego między występowaniem nowotworu a obecnością CRF ze względu na alternatywne przyczyny medyczne i psychiatryczne wciąż stanowi problem. Wciąż pożądane jest opracowanie efektywnych metod zapobiegania lub leczenia. Częstość występowania zmęczenia nowotworowego u pacjentek z nowotworem piersi może być zależna od przebytej terapii – badania wskazują, że 80-96% pacjentek po chemioterapii i 60-93% pacjentek po radioterapii adjuwantowej zmagają się z przewlekłym zmęczeniem [11].

W bad. kohortowym Goldstein i wsp. na grupie 182 pacjentek z nowotworem piersi, u których zastosowano leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym wykazano, że CRF (*cancer-related fatigue*) występowało u 24% pacjentek po zabiegu operacyjnym, u 31% pod koniec leczenia, u 11% utrzymywało się do 6 miesięcy, a u 6% do 12 miesięcy. Nie stwierdzono czynników związanych z leczeniem, które pozwoliłyby przewidzieć CRF, w tym także wskaźników pośrednich toksyczności leczenia, tj. anemia, neutropenia lub indukcja menopauzy, a jedynym predyktorem przewlekłego CRF była wielkość guza, przy czym siła tego efektu była umiarkowana [12].

4. Wpływ na życie kobiet

Badania wskazują, że 20-70% kobiet z rakiem piersi zmagają się z bezsennością, w tym z trudnością z zasypianiem, utrzymaniem ciągłości snu i ogólną mniejszą ilością snu przed, w trakcie i po leczeniu [13]. Do pogorszonej jakości snu przyczyniają się czynniki wynikające z obecności nowotworu (ból, zmęczenie, nudności, duszność, świąd), jak i leczenie (chemioterapia, neuroleptyki, sympatykomimetyki, sedative/hypnotics). Zwraca się również uwagę na menopauzę indukowaną chemioterapią i wynikające z niej uderzenia gorąca jako możliwą przyczynę problemów ze snem. Bezsenność może prowadzić do zmęczenia (*fatigue*), zmienności nastroju i bezpośrednio wpływać na jakość życia pacjentek. L. Florentino i wsp. wskazują, że zaburzone wydzielanie hormonów podwzgórza i zaburzony *circadian rhythms* może być bezpośrednią przyczyną zmęczenia. Im bardziej zaburzony rytm, tym większe było zmęczenie badanych pacjentek i bardziej opóźniony cykl dnia (zasypianie o późniejszych godzinach i wstawanie później rano). Może to wskazywać na to, że co prawda chemioterapia powoduje wzmożenie zmęczenia, ale dzieje się to pośrednio przez zaburzenie cyklu/rytmu hormonalnego [13]. Kluczowe dla lepszego zrozumienia mechanizmu zmęczenia nowotworowego jest poszukiwanie czynników, predyktorów, które mogłyby mieć związek z występowaniem *fatigue*. W badaniu Chuen-Hsuan Huang i wsp. wśród kobiet z rakiem piersi poddawanych terapii adjuwantowej stwierdzono związek stanu zdrowia ze zmęczeniem – większość uczestników o słabym lub umiarkowanym zdrowiu zgłaszała odczuwanie zmęczenia. Poziom szczęścia również korelował z uczuciem zmęczenia, nie zaobserwowano natomiast związku CRF z innymi zmiennymi, tj. grupa wiekowa, poziom wykształcenia, wyznanie, stan cywilny lub choroby współistniejące. Zmęczenie miało wpływ na codzienne funkcjonowanie: szczególnie na radość

życia, codzienną pracę i ogólny poziom aktywności. Spośród trzech domen, na które może wpływać zmęczenie: środowiskowej, fizycznej i relacji społecznych, średnia QoL najwyższa była w środowiskowej, a najniższa w psychicznej [14]. Huang i wsp. w ankiecie zwrócili uwagę na kwestię posiadania myśli samobójczych – mimo tego, że wskaźnik był niski, to 19% ankietowanych je posiadało (10,7% miało myśli samobójcze o niskim nasileniu, a 4,8% o średnim nasileniu). Kolejnym czynnikiem psychicznym, który może być związany ze zmęczeniem nowotworowym jest depresja, która dotyczy około 60% kobiet z rakiem piersi zarówno przed, jak i po diagnozie. Niektóre badania wskazują, że u kobiet z rakiem piersi i współistniejącą depresją obserwuje się zwiększone ryzyko śmiertelności (nawet do 2 razy większego), choć inne badania wykazały brak związku [15]. Badanie kohortowe Aboumrad i wsp. zostało przeprowadzone w celu przeanalizowania powyższego związku. Zidentyfikowano 6051 kobiet z wczesnym stadium raka piersi, z których 29% miało przeddiagnozyjne zaburzenia depresyjne. Średni wiek pacjentek wynosił 57 lat. Kobiety z zaburzeniami depresyjnymi miały wyższy średni wynik śmiertelności (Charlson Comorbidity Index score 30%). Depresja o silnym nasileniu była związana z 37% większym ryzykiem nawrotu raka piersi po uwzględnieniu cech społeczno-demograficznych, klinicznych, stylu życia i guza. Badanie Bardwella i wsp. na 2595 pacjentach po leczeniu raka piersi, wykazało że depresja nie jest związana z zaawansowaniem nowotworu ani rodzajem leczenia [15].

5. Kwestionariusz FACIT-F

Kwestionariusz FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*) jest narzędziem stosowanym w ocenie funkcjonalności i jakości życia pacjentów. Pierwotnie służył do oceny zmęczenia pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej, jednak znalazł również szerokie zastosowanie u pacjentów z chorobami przewlekłymi, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy, choroba Parkinsona, HIV, stwardnienie rozsiane, a także w przebiegu zmęczenia nowotworowego u pacjentek z rakiem piersi [16]. Skala ta jest powszechnie stosowana w badaniach klinicznych, ponieważ dostarcza informacji o subiektywnych odczuciach pacjenta, które są nieuchwytne w standardowych wskaźnikach aktywności choroby. Dodatkowo pozwala na monitorowanie zmian jakości życia w czasie, tj. przed, w trakcie i po leczeniu [17].

Kwestionariusz zbudowany jest z łącznie 40 pytań dotyczących 5 dziedzin życia: stanu fizycznego, życia rodzinnego i towarzyskiego, stanu emocjonalnego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz podskali oceny zmęczenia.

Pacjent ocenia swoje doświadczenia z ostatnich 7 dni w pięciostopniowej skali Likerta (od 0 do 4), gdzie 0 oznacza „wcale”, a 4 „bardzo”. Interpretacja opiera się o łączną liczbę punktów, która mieści się w przedziale od 0 do 52 [16]. Im wyższy uzyskany wynik, tym poziom zmęczenia jest mniejszy, natomiast niższe wartości wskazują na wyższy poziom zmęczenia. Kwestionariusz FACIT-F charakteryzuje się dobrymi właściwościami psychometrycznymi. Potwierdza wysoki poziom współczynnika Cronbacha (α), będący najpopularniejszą miarą rzetelności.

W badaniu Rendas-Baum i wsp. (2021) uzyskano współczynnik Cronbacha przekraczający 0,90 – co wskazuje na wysoką spójność wewnętrzną narzędzia i potwierdza jego przydatność w ocenie zmęczenia w różnych populacjach klinicznych [17]. Natomiast w badaniu Cai i wsp. (2023), przeprowadzonym z wykorzystaniem zmodyfikowanego narzędzia FACT-B (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast*), uzyskano wartości współczynnika Cronbacha w zakresie 0,83-0,96, co pokazuje wysoką rzetelność narzędzia w populacji pacjentek onkologicznych. W tym samym badaniu wskazano na dobrą trafność konstruktu, co potwierdza korelacja uzyskanych wyników FACIT-F z innymi skalami oceny jakości życia, w tym z kwestionariuszem SF-36 [18].

Wykazano również, że kwestionariusz różnicuje pacjentów pod względem nasilenia objawów, co świadczy o jego dobrej trafności grup znanych (ang. *known-group validity*). Kwestionariusz wykazuje też dobrą czułość na zmiany stanu klinicznego. Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID - ang. *Minimal Clinically Important Difference*) wynosi 3-6 punktów, co oznacza, że kwestionariusz wychwytuje nawet niewielkie zmiany w nasileniu zmęczenia o znaczeniu klinicznym [16, 17]. Zaletami FACIT-F są zwięzłość (wypełnienie kwestionariusza zajmuje około 10-15 minut) i łatwość w przeprowadzaniu badania. Pytania zawarte w kwestionariuszu są sformułowane w sposób jednoznaczny i klarowny dla zdecydowanej większości pacjentów (ponad 90%), co zwiększa jego użyteczność kliniczną [16]. Dodatkowo narzędzie zostało poddane walidacji w różnych populacjach klinicznych i wersjach językowych, co potwierdza możliwość jego szerokiego zastosowania w ocenie zmęczenia w przebiegu chorób przewlekłych. W badaniu Grusdat i wsp. (2022) wykazano, że zmniejszenie wyniku w FACIT-F u kobiet z rakiem piersi wskazywało na wyższy poziom zmęczenia w związku z leczeniem radioterapią i terapią cytostatykami [17]. Wyniki uzyskane w badaniu porównano z wartościami referencyjnymi uzyskanymi w populacji kobiet zdrowych w tej samej grupie wiekowej, w której średni wynik uzyskany w kwestionariuszu FACIT-F wynosił 42,6 pkt., natomiast w badanej populacji uzyskano niższe wyniki, co wskazuje na większe nasilenie zmęczenia [17].

6. Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 (*Short Form 36 Health Survey*) służy do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL – ang. *Health-Related Quality of Life*) w aspekcie zarówno fizycznym, jak i psychicznym [18]. Jest szeroko stosowany w badaniach populacji ogólnej oraz pacjentów z chorobami przewlekłymi, w tym nowotworowymi, i pozwala na wychwycenie deficytów w jakości życia, które utrzymują się po zakończeniu leczenia [19]. Kwestionariusz SF-36 zbudowany jest z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na subiektywną ocenę przez pacjenta 8 elementów w obszarze fizycznym i psychicznym. Na komponent fizyczny (PCS – ang. *Physical Component Summary*) składają się: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie

zdrowia, natomiast komponent psychiczny (MCS – ang. *Mental Component Summary*) stanowi vitalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne (w tym ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych) i poczucie zdrowia psychicznego [24]. Wyniki poszczególnych komponentów przeliczane są na skalę 0-100, gdzie wyższe wartości wskazują lepszą jakość życia [19]. W polskiej adaptacji kwestionariusza SF-36, zaproponowanej przez Tylka i Piotrowicza, wyższa wartość punktowa oznacza niższą jakość życia, natomiast niższa wartość punktowa odpowiada lepszej jakości życia [18]. W badaniu Treanor i wsp. (2015) wskazano, że SF-36 jest wiarygodnym i trafnym narzędziem do oceny jakości życia u kobiet po leczeniu raka piersi. Wskazano, że vitalność i funkcjonowanie fizyczne są wskaźnikami najbardziej skorelowanymi z poziomem zmęczenia nowotworowego [19].

Wnioski

Zmęczenie związane z chorobą nowotworową (CRF) stanowi istotny i powszechny problem kliniczny u pacjentek z rakiem piersi, znacząco wpływający na obniżenie jakości życia w wymiarze fizycznym, psychicznym i społecznym. Jego etiologia ma charakter wieloczynnikowy i obejmuje zarówno mechanizmy biologiczne, takie jak przewlekły stan zapalny, dysregulacja neuroendokrynną czy zaburzenia metaboliczne, jak i czynniki psychospołeczne oraz behawioralne. Najważniejszymi determinantami wystąpienia CRF pozostają metody leczenia onkologicznego, w szczególności chemioterapia i radioterapia, a także niski poziom aktywności fizycznej i współistniejące zaburzenia psychiczne. Dostępne dane wskazują, że mimo wysokiej częstości występowania CRF, problem ten nadal pozostaje niedostatecznie rozpoznawany i niedodiagnozowany w praktyce klinicznej. W związku z tym kluczowe znaczenie ma rutynowe stosowanie zwalidowanych narzędzi oceny, takich jak FACIT-F oraz SF-36, umożliwiających wczesną identyfikację objawów oraz monitorowanie ich nasilenia w czasie. Największą skuteczność terapeutyczną wykazują interwencje nefarmakologiczne, zwłaszcza regularna aktywność fizyczna oraz oddziaływania psychologiczne, które powinny stanowić podstawę postępowania u pacjentek z CRF. Jednocześnie ograniczona skuteczność leczenia farmakologicznego podkreśla potrzebę dalszych badań nad nowymi strategiami terapeutycznymi. Istotnym wnioskiem płynącym z analizy dostępnej literatury jest również brak wystarczających danych dotyczących populacji polskiej, co wskazuje na konieczność prowadzenia krajowych badań epidemiologicznych i klinicznych. Lepsze zrozumienie patofizjologii CRF oraz identyfikacja czynników ryzyka mogą przyczynić się do opracowania skuteczniejszych, spersonalizowanych metod leczenia, a tym samym poprawy jakości życia pacjentek po leczeniu raka piersi.

Cancer-related fatigue in post-treatment breast cancer patients and its impact on quality of life: A literature review

Abstract: Cancer-related fatigue (CRF) is one of the most common and distressing symptoms in breast cancer patients, significantly impairing their quality of life. Breast cancer remains the most frequent malignant neoplasm among women both worldwide and in Poland, accounting for approximately 15% of cancer deaths. However, advances in diagnostics and treatment have led to an increase in survival rates. CRF differs from physiological fatigue — it is chronic, does not subside with rest, and frequently co-occurs with mood disorders and cognitive dysfunction. It affects the majority of patients undergoing oncological treatment, particularly following chemotherapy and radiotherapy. Major risk factors include cancer treatment, young age, obesity, and low physical activity. The pathogenesis of CRF is multifactorial, encompassing chronic inflammation, neuroendocrine disruptions, mitochondrial dysfunction, and psychosocial factors. Reduced physical activity and comorbid psychiatric disorders also play a significant role. Assessment of fatigue severity relies on standardized tools, such as the FACIT-F and SF-36 questionnaires, which additionally enable evaluation of quality of life. Non-pharmacological interventions demonstrate the greatest efficacy in reducing CRF, particularly regular physical activity, cognitive behavioral therapy, and mindfulness techniques. Despite a growing body of research, the mechanisms underlying CRF are not fully understood, and data regarding the Polish population remain limited. Further research and the development of standardized, evidence-based diagnostic and therapeutic guidelines are needed to improve the quality of life in breast cancer patients.

Purpose of the study: Analysis of current literature on cancer-related fatigue (CRF) in breast cancer patients, with a particular focus on its pathogenesis, impact on quality of life, assessment and treatment methods, as well as a presentation of tools used for its measurement (FACIT-F questionnaire, SF-36 questionnaire).

Keywords: breast cancer, cancer-related fatigue, postoperative care, FACIT-F questionnaire, SF-36 questionnaire.

Bibliografia

1. Kaleta P., Rzepka Z., Janus M., i Wrześniok D., *Rak piersi: epidemiologia, klasyfikacja molekularna, postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne*, „Farmacja Polska”, 2023, t.79, s. 689-698.
2. Xin Xiong, Le-Wei Zheng, Yu Ding, Yu-Fei Chen, Yu-Wen Cai, Lei-Ping Wang, Liang Huang, Cui-Cui Liu, Zhi-Ming Shao, Ke-Da Yu, *Breast cancer: pathogenesis and treatments*, Signal Transduction and Targeted Therapy, 2025.

3. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HKN, Saha S. *Breast cancer: presentation, investigation and management.*, Br J Hosp Med. 2022.
4. Obeagu EI, Obeagu GU. *Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis*, Medicine (Baltimore), 2024.
5. Stec R, Depetala A, Smoter M (red.), *Onkologia. Podręcznik dla studentów. Pomoc dydaktyczna dla lekarzy specjalizujących się w onkologii*, wydawnictwo AsteriaMed, Gdańsk 2019.
6. Buss T, Kruk A, Wiśniewski P, Lichodziejewska-Niemierko M, „Cancer related fatigue – zmęczenie czy osłabienie? Opinie polskich pacjentów z chorobą nowotworową – badanie wstępne”, *Medycyna Paliatywna* 2012; 3: 175-180.
7. Kafetzopoulos V., Pittaka M., Ioannidis G., Moniem I., „Chronic Fatigue in Cancer Survivorship: Psychiatry Versus Oncology or Psychiatry with Oncology?”, *Current Oncology Reports*, 2025.
8. Schmidt M. E., Chang-Claude J., Seibold P., Vrieling A., Heinz J., Flesch-Janys D., Steindorf K., „Determinants of long-term fatigue in breast cancer survivors: results of a prospective patient cohort study”, *Psycho-Oncology*, 2015, t. 24, nr 1, s. 40-46.
9. Travier N., Velthuis M. J., Steins Bisschop C. N., van den Buijs B., Monninkhof E. M., Backx F., Los M., Erdkamp F., Bloemendal H. J., Rodenhuis C., de Roos M. A., Verhaar M., ten Bokkel Huinink D., van der Wall E., Peeters P. H., May A. M „Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomised Controlled trial”, *BMC Medicine*, 2015, t. 13, s. 121.
10. Bardwell W. A., Ancoli-Israel S., „Breast Cancer and Fatigue”, *Sleep Medicine Clinics*, 2008, t. 3, nr 1, s. 61-71.
11. Goldstein D., Bennett B. K., Webber K., Boyle F., de Souza P. L., Wilcken N. R., Scott. E. M., Toppler R., Murie P., O'Malley L., McCourt J., Friedlander M., Hickie I. B., Lloyd A. R., Cancer-related fatigue in women with breast cancer: outcomes of a 5-year prospective cohort study”, *Journal of Clinical Oncology*, 2012, t. 30, nr 15, s. 1805-1812.
12. Fiorentino L., Rissling M., Liu L., Ancoli-Israel S. „The Symptom Cluster of Sleep, Fatigue and Depressive Symptoms in Breast Cancer Patients: Severity of the Problem and Treatment Options”, *Drug Discovery Today: Disease Models*, 2011, t. 8, nr 4, s. 167-173.
13. Huang C.-H., Huang L.-L., Konara Mudiyansele S. P., Tsai C.-S., Ku H.-C., „Impact of cancer-related fatigue on quality of life and psychological health among patients with breast cancer undergoing adjuvant therapy in Taiwan”, *European Journal of Oncology Nursing*, 2026, t. 81, s. 103-131.
14. Aboumrar M., Joshi C., Visvanathan K., „Impact of major depressive disorder on breast cancer outcomes: a national retrospective cohort study”, *Journal of the National Cancer Institute*, 2025, t. 117, nr 4, s. 653-664.

15. Grusdat NP, Stäuber A, Tolkmitt M, Schnabel J, Schubotz B, Wright PR, Schulz H. Routine cancer treatments and their impact on physical function, symptoms of cancer-related fatigue, anxiety, and depression. *Support Care Cancer*. 2022 May;30(5):3733-3744. doi: 10.1007/s00520-021-06787-5. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35018519; PMCID: PMC8942936.
16. Cai T, Chen J, Ni F, Zhu R, Wu F, Huang Q, Zhou T, Yang Y, Yuan C. Psychometric properties of the Chinese version of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) among patients with breast cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2023 Aug 15;21(1):91. doi: 10.1186/s12955-023-02164-4. PMID: 37582752; PMCID: PMC10428540.
17. Williams-Hall R, Berry P, Williamson N, Barclay M, Roberts A, Gater A, Tolley C, Bradley H, Ward A, Hsia E, Zuraw Q, DeLong P, Touma Z, Strand V. Generation of evidence supporting the content validity of SF-36, FACIT-F, and LupusQoL, and novel patient-reported symptom items for use in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE with lupus nephritis (LN). *Lupus Sci Med*. 2022 Aug;9(1):e000712. doi: 10.1136/lupus-2022-000712. PMID: 36007978; PMCID: PMC9422858.
18. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F). FACITMeasurement System. Dostępne w Internecie: <https://www.facit.org/measures/FACIT-F>. [dostęp: 08.04.2026].
19. Rendas-Baum R, Baranwal N, Joshi AV, Park J, Kosinski M. Psychometric properties of FACIT-Fatigue in systemic lupus erythematosus: a pooled analysis of three phase 3 randomised, double-blind, parallel-group controlled studies (BLISS-SC, BLISS-52, BLISS-76). *J Patient Rep Outcomes*. 2021 Apr 8;5(1):33. doi: 10.1186/s41687-021-00298-x. PMID: 33830377; PMCID: PMC8032841.
20. Ilesley T, Howden EJ. Clinimetrics: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue). *J Physiother*. 2023;69(4):273-274. doi:10.1016/j.jphys.2023.03.005.
21. Tylka J, Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 -- wersja polska [Quality of life questionnaire SF-36 -- Polish version]. *Kardiologia Pol*. 2009 Oct;67(10):1166-9. Polish. PMID: 20209678.
22. Aboelnour NH, Kamel FH, Basha MA, Azab AR, Hewidy IM, Ezzat M, Kamel NM. Combined effect of graded Thera-Band and scapular stabilization exercises on shoulder adhesive capsulitis post-mastectomy. *Support Care Cancer*. 2023 Mar 16;31(4):215. doi: 10.1007/s00520-023-07641-6. PMID: 36922413; PMCID: PMC10017571.
23. Treanor C, Donnelly M. A methodological review of the Short Form Health Survey 36 (SF-36) and its derivatives among breast cancer survivors. *Qual Life Res*. 2015 Feb;24(2):339-62. doi: 10.1007/s11136-014-0785-6. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25139502.

-
24. McLeese RH, Spinou A, Alfahl Z, Tsagris M, Elborn JS, Chalmers JD, De Soyza A, Loebinger MR, Birring SS, Fragkos KC, Wilson R, O'Neill K, Bradley JM. Psychometrics of health-related quality of life questionnaires in bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2021 Nov 11;58(5):2100025. doi: 10.1183/13993003.00025-2021. PMID: 33888521; PMCID: PMC8581652.

Środowiskowa ekspozycja na metale ciężkie a proces nowotworzenia

Karolina Sawicka¹, Klaudia Arciszewska², Ryszard Tomasiuk³

Streszczenie

Narastająca antropopresja prowadzi do wzrostu zanieczyszczenia środowiska metalami ciężkimi, które stanowią istotne wyzwanie dla współczesnej medycyny i toksykologii środowiskowej. Do grupy tej należą zarówno pierwiastki o wysokim potencjale toksycznym, takie jak arsen, kadm, ołów i rtęć, jak i wybrane mikroelementy niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Metale o udokumentowanym działaniu toksycznym, ze względu na zdolność do bioakumulacji i długi okres półtrwania, mogą prowadzić do przewlekłych zatruc oraz inicjować procesy nowotworowe nawet przy niskim poziomie ekspozycji. Drogi narażenia obejmują inhalację, spożycie skażonej wody i żywności oraz kumulację w łańcuchu troficznym.

Współczesne badania wskazują, że metale ciężkie pełnią nie tylko rolę czynników kancerogennych, lecz także potencjalnych biomarkerów ryzyka i rokowania w onkologii. Wykazano silną korelację między podwyższonym stężeniem arsenu we krwi a zwiększoną zapadalnością na nowotwory, zwłaszcza raka piersi. Jednocześnie homeostaza między metalami toksycznymi a pierwiastkami o działaniu ochronnym, takimi jak selen i cynk, wpływa istotnie na przeżywalność pacjentów. Wyższe stężenia selenu i cynku przed rozpoczęciem leczenia wiążą się z obniżonym ryzykiem zgonu, natomiast zaburzenia proporcji miedzi do cynku (wysoki wskaźnik Cu/Zn) korelują z gorszym rokowaniem i niższą przeżywalnością 10-letnią u chorych na raka piersi.

Ponadto metale ciężkie nasilają stres oksydacyjny, uszkodzają śródbłonek naczyń oraz promują stan nadkrzepliwości, co w połączeniu z procesem nowotworowym zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Zintegrowana analiza profili pierwiastkowych (tzw. onkopakietów) może stanowić istotne narzędzie w personalizacji opieki onkologicznej, wczesnej diagnostyce oraz prewencji incydentów zakrzepowych.

¹ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ, kierunek lekarski.

² Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ, kierunek lekarski.

³ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ, Katedra Podstawowych Nauk Medycznych.

Cel pracy: Celem niniejszego przeglądu jest synteza wiedzy na temat wpływu metali ciężkich na kancerogenezę oraz ich bezpośredniego i pośredniego wpływu na układ krzepnięcia i fibrynolizy, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów molekularnych i danych epidemiologicznych z populacji polskiej.

Słowa kluczowe: metale ciężkie, biomarkery, nowotworzenie, nadkrzepliwość, toksykologia.

Wstęp

W dobie narastającej antropopresji, zanieczyszczenie środowiska metalami ciężkimi stało się jednym z najpoważniejszych wyzwań dla współczesnej medycyny i toksykologii środowiskowej [1]. Metale ciężkie definiuje się jako pierwiastki o wysokiej liczbie atomowej i dużej masie atomowej, które naturalnie występują w strukturach geologicznych Ziemi [1, 2, 3, 4]. Do tej grupy zalicza się zarówno pierwiastki o udokumentowanym działaniu toksycznym, takie jak arsen, kadm, ołów i rtęć, jak i wybrane mikroelementy niezbędne do funkcjonowania organizmu, m.in. chrom, kobalt, miedź, magnez, mangan, molibden, nikiel, selen, wolfram, wanad, żelazo oraz cynk. Pierwiastki takie jak arsen (As), kadm (Cd), ołów (Pb) i rtęć (Hg) zaliczane są do grupy ksenobiotyków o wysokim potencjale toksycznym, które nie pełnią żadnych fizjologicznych funkcji w organizmie człowieka, a ich obecność – nawet w śladowych ilościach – może inicjować procesy patologiczne [1, 2, 5]. Ze względu na zdolność do bioakumulacji w narządach miękkich oraz długi okres półtrwania, metale te stanowią podstępne zagrożenie, prowadząc do przewlekłego zatrucia, które często manifestuje się dopiero w postaci rozwiniętej choroby nowotworowej [1]. Ekspozycja człowieka na te pierwiastki może odbywać się wieloma drogami, między innymi poprzez inhalację skażonego powietrza i cząstek pyłu, spożycie zanieczyszczonych wody i gleby oraz poprzez kumulację w łańcuchu troficznym. Potencjalne zagrożenia wynikające z ekspozycji na metale ciężkie w większości przypadków przewyższają ich ewentualne działanie korzystne. Przykładowo, podczas gdy chrom w formie trójwartościowej pełni funkcje fizjologiczne, jego sześciowartościowa postać wykazuje właściwości kancerogenne i w przypadku narażenia inhalacyjnego może przyczyniać się do rozwoju raka płuc. Ponadto metale ciężkie wykazują działanie toksyczne wobec wielu narządów, w tym nerek, ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, skóry oraz serca. Co istotne, efekt uszkodzający może występować nawet przy relatywnie niskim poziomie ekspozycji, dlatego pierwiastki te zaliczane są do toksyn o działaniu ogólnoustrojowym [1, 5, 6].

Kluczowym aspektem współczesnej onkologii jest zrozumienie, że metale ciężkie pełnią rolę nie tylko czynników sprawczych, ale i precyzyjnych biomarkerów ryzyka. Jak wykazały prospektywne badania prowadzone w Polsce, stężenie arsenu we krwi jest drastycznie skorelowane z zapadalnością na nowotwory, szczególnie u kobiet [7]. Wykazano, że pacjentki znajdujące się w najwyższym kwartylu stężenia arsenu ($>0,60 \mu\text{g/l}$) mają ponad 13-krotnie większe prawdopodobieństwo rozwoju

raka piersi oraz wszystkich innych typów nowotworów łącznie, w porównaniu do kobiet o najniższym stężeniu tego metaloidu [7]. Sugeruje to, że monitorowanie poziomu arsenu może stać się kluczowym elementem wczesnej diagnostyki u osób z predyspozycjami genetycznymi i środowiskowymi [7].

Rola pierwiastków w procesie nowotworowym wykracza jednak poza samą kancerogenezę, wpływając bezpośrednio na rokowanie i szanse przeżycia pacjentów po postawieniu diagnozy [5]. Homeostaza między metalami toksycznymi a pierwiastkami śladowymi o charakterze ochronnym, takimi jak selen (Se) i cynk (Zn), determinuje odpowiedź organizmu na chorobę [2, 5]. Badania na dużej grupie pacjentów z nowotworami płuc, krtani, prostaty i piersi dowiodły, że wysokie stężenia selenu oraz cynku w surowicy przed rozpoczęciem leczenia są silnie powiązane ze zredukowaną śmiertelnością ogólną [5]. Przykładowo, pacjenci z najwyższym poziomem cynku wykazują o 45% niższe ryzyko zgonu w porównaniu do osób z niedoborami tego pierwiastka [5].

Zjawisko to jest szczególnie widoczne w przypadku raka piersi, gdzie istotnym czynnikiem prognostycznym okazuje się nie tylko poziom pojedynczych mikroelementów, ale ich wzajemny stosunek, zwłaszcza relacja miedzi do cynku (Cu/Zn ratio) [6]. Wykazano, że wysoki poziom miedzi w surowicy działa pro-onkogennie, a pacjentki z najwyższym wskaźnikiem Cu/Zn mają dwukrotnie wyższe ryzyko zgonu [2]. Przeżywalność 10-letnia w grupie o wysokim stosunku Cu/Zn wynosi zaledwie 58,3%, podczas gdy w grupie o niskim wskaźniku sięga aż 82,1% [6].

Równoległe do zaburzeń metabolicznych, metale ciężkie wywierają destrukcyjny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, promując stan nadkrzepliwości [8]. Mechanizm ten opiera się na indukcji stresu oksydacyjnego, który paraliżuje naturalne mechanizmy antyoksydacyjne, takie jak glutation czy dysmutaza nadadtlenkowa [1]. Metale ciężkie, poprzez uszkodzenie śródbłonna oraz modulację kaskady krzepnięcia, w połączeniu z obecnością procesu nowotworowego sprzyjają rozwojowi nasilonego stanu prozakrzepowego, co prowadzi do zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych stanowiących istotne zagrożenie życia pacjentów [1, 8]. Niniejsza praca ma na celu zintegrowanie tych doniesień, wskazując na konieczność badania profili pierwiastkowych (tzw. onkopakietów) w celu personalizacji opieki onkologicznej i prewencji incydentów zakrzepowych.

Metodyka: Przeszukano literaturę przedmiotu medycznego w oparciu o internetowe bazy danych PubMed i Scopus (2013-2025) oraz dzieła literatury medycznej biblioteki Uniwersytetu Radomskiego. Analizie poddano badania epidemiologiczne dotyczące korelacji stężeń pierwiastków w surowicy z zapadalnością na nowotwory oraz badania eksperymentalne opisujące mechanizmy prozakrzepowe indukowane przez ksenobiotyki.

1. Mechanizmy molekularne indukowane przez metale ciężkie

Analiza zebranego materiału dowodzi, że metale ciężkie (As, Cd, Pb, Hg, Cr, Ni) pełnią rolę kluczowych modulatorów procesów wewnątrzkomórkowych, prowadząc

do transformacji nowotworowej poprzez wielokierunkowe mechanizmy [2]. Głównym procesem jest generowanie reaktywnych form tlenu (ROS), które wywołują uszkodzenia oksydacyjne białek i lipidów, a przede wszystkim pęknięcia nici DNA [1]. Kadm (Cd) wykazuje zdolność do zaburzenia mechanizmów naprawczych DNA oraz wpływa na nadekspresję białek antyapoptotycznych z rodziny Bcl-2, przy jednoczesnym tłumieniu genów proapoptotycznych (BAX, BAK) [1]. Dodatkowo, zaburzają działanie systemów antyoksydacyjnych komórki. Metale ciężkie, wykazując wysokie powinowactwo do grup sulfhydrylowych białek, prowadzą do inaktywacji enzymów oraz obniżenia poziomu glutationu. Istotną rolę odgrywają również zmiany w ekspresji genów i mechanizmach epigenetycznych, a także bezpośrednie uszkodzenia DNA, co sprzyja niestabilności genomowej. Skutkuje to zwiększoną opornością komórek na programowaną śmierć, co bezpośrednio promuje wzrost nowotworów i ich progresję [1, 2]. Metale ciężkie zaburzają homeostazę jonową poprzez mimikrę fizjologicznych kationów, takich jak Ca^{2+} i Zn^{2+} , co skutkuje deregulacją szlaków sygnałowych i funkcji enzymatycznych. Dodatkowo indukują dysfunkcję mitochondriów, prowadząc do spadku produkcji ATP, zwiększonej generacji reaktywnych form tlenu oraz aktywacji szlaków apoptotycznych. Wykazano również ich zdolność do wywoływania uszkodzeń DNA, zarówno bezpośrednich (np. tworzenie adduktów), jak i pośrednich poprzez stres oksydacyjny, a także do modulowania mechanizmów epigenetycznych, w tym metylacji DNA i ekspresji mikroRNA. Metale ciężkie wpływają ponadto na liczne szlaki sygnałowe, takie jak NF- κ B, MAPK, Nrf2 i p53, prowadząc do zaburzeń proliferacji, apoptozy oraz odpowiedzi zapalnej. Ponadto obserwuje się indukcję stresu retikulum endoplazmatycznego, dysfunkcję śródbłonna oraz modulację odpowiedzi immunologicznej. W przypadku raka żołądka, metale ciężkie mogą dodatkowo wzmocnić ekspresję receptora HER2, co sprzyja progresji nowotworu [2, 7].

Niektóre z badanych metali wykazują bardziej specyficzne działanie, co tyczy się Cd, Pb, Hg, As. Kadm działa głównie poprzez indukcję stresu oksydacyjnego, wyczerpywanie zasobów glutationu oraz zaburzenia funkcji mitochondriów, prowadząc do apoptozy i zmian epigenetycznych o znaczeniu kancerogennym. Ołów wykazuje zdolność do mimikry jonów wapnia, co skutkuje zaburzeniami neuroprzebiegu oraz hamowaniem enzymów syntezy hemu, prowadząc do neurotoksyczności i anemii. Rtęć charakteryzuje się wysokim powinowactwem do grup sulfhydrylowych białek, co powoduje ich inaktywację, zaburzenia funkcji enzymatycznych oraz silną neurotoksyczność związaną z uszkodzeniem mitochondriów i nasileniem stresu oksydacyjnego [2, 9, 10, 11]. Arsen oddziałuje poprzez interferencję z metabolizmem energetycznym komórki, zastępując grupy fosforanowe w procesach syntezy ATP, a także poprzez modulację mechanizmów epigenetycznych i indukcję stresu oksydacyjnego, co sprzyja transformacji nowotworowej. Chrom(VI) wykazuje natomiast silne działanie genotoksyczne, wynikające z jego wewnątrzkomórkowej redukcji do form reaktywnych, prowadzącej do powstawania adduktów DNA, uszkodzeń nici oraz generacji reaktywnych form tlenu [1, 7, 11].

2. Wpływ metali ciężkich na układ krzepnięcia i fibrynolizy

Toksyczność metali ciężkich manifestuje się istotnymi zaburzeniami hemostazy naczyniowej, prowadząc do stanu nadkrzepliwości (hypercoagulability) [8]. Badania przeprowadzone wśród kobiet z nowotworami narządów rodnych (rak endometrium) oraz zmianami łagodnymi (mięśniaki macicy) wykazały, że ekspozycja na kadm jest bezpośrednio powiązana z patologicznymi zmianami parametrów hematologicznych [8]. Wykazano, że ekspozycja na Kadm prowadzi do zaburzenia równowagi hemostatycznej poprzez jednoczesną aktywację układu krzepnięcia oraz hamowanie procesów fibrynolitycznych, ponieważ odgrywa on kluczową rolę w indukcji tych zmian, głównie poprzez generowanie stresu oksydacyjnego, który skutkuje uszkodzeniem śródbłónki naczyniowej i utratą jego właściwości przeciwzakrzepowych. U pacjentek onkologicznych zaobserwowano istotne statystycznie zmiany:

- we wskaźniku prothrombinowym oraz stężeniu fibrynogenu, co wskazuje na nadmierną aktywację kaskady krzepnięcia [8];
- w aktywności t-PA (tkankowego aktywatora plazminogenu) oraz poziomie D-dimerów, co sugeruje upośledzenie procesów fibrynolizy i zwiększone ryzyko formowania się mikrozakrzepów [8];
- w funkcji śródbłónki naczyniowej, który jest kluczowym celem toksyczności kadmu; uszkodzenie tej bariery promuje adhezję płytek krwi i uwalnianie cząstek prokoagulacyjnych [8].

Na poziomie molekularnym Cd zwiększa ekspresję czynnika tkankowego oraz nasila generację trombiny, prowadząc do aktywacji kaskady krzepnięcia. Jednocześnie wpływa na funkcję płytek krwi, zwiększając ich agregację i reaktywność. W zakresie fibrynolizy obserwuje się obniżenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) oraz wzrost stężenia jego inhibitora (PAI-1), co prowadzi do zahamowania degradacji fibryny. Obserwowane zmiany PTI sugerują wpływ kadmu na zewnątrzpochodną drogę krzepnięcia, potencjalnie poprzez oddziaływanie na aktywność czynników krzepnięcia syntetyzowanych w wątrobie. Dodatkowo kadm zaburza homeostazę redoks poprzez wyczerpywanie zasobów glutationu oraz hamowanie enzymów antyoksydacyjnych, co wtórnie nasila procesy prozakrzepowe. Istotną rolę odgrywa również dysfunkcja śródbłónki, obejmująca zmniejszenie biodostępności tlenu azotu oraz indukcję stanu zapalnego. Odnotowane zostały także zmiany w stężeniu fibrynogenu. Podwyższone jego stężenie interpretowane jest jako element reakcji ostrej fazy oraz czynnik sprzyjający nasileniu procesów prozakrzepowych. Wyniki badania sugerują, że kadm może modulować zarówno syntezę, jak i zużycie fibrynogenu, przyczyniając się do zaburzenia równowagi hemostatycznej [8, 12, 13].

3. Interakcje pierwiastkowe a ryzyko naczyniowe

Ołów (Pb) i kadm (Cd) wykazują zdolność do zastępowania niezbędnych jonów, takich jak wapń (Ca) czy żelazo (Fe), w miejscach wiązania białek, co prowadzi do dysfunkcji sygnalizacji wewnątrzkomórkowej [1]. Ołów indukuje stres oksydacyjny, który pośrednio prowadzi do wyczerpania zapasów tlenu azotu (NO) poprzez reakcję z anionorodnikiem ponadtlenkowym, tworząc silny utleniacz – peroksynazotyn [1]. Spadek biodostępności NO upośledza zdolność naczyń do rozkurczu (wazorelaksacji) i zwiększa reaktywność płytek krwi, co w połączeniu z prozakrzepowym środowiskiem nowotworowym drastycznie nasila ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej [1, 8].

4. Rola cynku i selenu w redukcji toksyczności

Wyniki badań wskazują na protekcyjną rolę cynku (Zn), który może konkurować z kadmem o miejsca wiązania w białkach, ograniczając jego cytotoksyczność [1]. Optymalne stężenie selenu (Se) i cynku w surowicy nie tylko poprawia parametry przeżywalności pacjentów z rakiem płuc czy prostaty [4], ale również może wspierać mechanizmy antyoksydacyjne, chroniąc śródbłonek przed uszkodzeniami indukowanymi przez metale ciężkie, co pośrednio przeciwdziała rozwojowi nadkrzepliwości [1, 5].

Celem badania przeprowadzonego przez M. Szwiec i wsp. była ocena związku między stężeniami miedzi (Cu) i cynku (Zn) w surowicy krwi a przeżyciem pacjentek z rakiem piersi. W kontekście rosnącego zainteresowania rolą pierwiastków śladowych w patogenezie nowotworów, autorzy skupili się na analizie ich potencjalnej wartości prognostycznej. Badanie miało charakter obserwacyjny i obejmowało analizę danych klinicznych oraz biochemicznych, ze szczególnym uwzględnieniem całkowitego przeżycia pacjentek. Uzyskane wyniki wykazały istotną zależność pomiędzy poziomami badanych pierwiastków a rokowaniem. Podwyższone stężenie miedzi w surowicy było związane z istotnie gorszym przeżyciem, co sugeruje jej potencjalną rolę jako czynnika promującego progresję nowotworu. Mechanizmy leżące u podstaw tego zjawiska mogą obejmować udział miedzi w procesach angiogenezy, nasileniu stresu oksydacyjnego oraz wspieraniu proliferacji komórek nowotworowych. W przeciwieństwie do tego, wyższe stężenie cynku korelowało z korzystniejszym rokowaniem i dłuższym przeżyciem pacjentek. Cynk, jako pierwiastek o właściwościach antyoksydacyjnych i stabilizujących strukturę DNA, może odgrywać rolę ochronną poprzez ograniczanie uszkodzeń oksydacyjnych oraz wspieranie funkcji układu immunologicznego. Szczególnie istotnym wskaźnikiem okazał się stosunek Cu/Zn, który wykazywał silniejszą korelację z przeżyciem niż pojedyncze parametry. Podwyższony stosunek Cu/Zn był związany ze zwiększonym ryzykiem zgonu, co wskazuje na znaczenie równowagi między procesami prooksydacyjnymi i antyoksydacyjnymi w przebiegu choroby nowotworowej. Wysoki stosunek Cu/Zn może odzwierciedlać stan przewlekłego zapalenia oraz zaburzenia homeostazy redoks, które sprzyjają progresji nowotworu i pogorszeniu rokowania. Analiza uwzględniała również czynniki kliniczne, co pozwoliło na potwierdzenie niezależ-

nego znaczenia stężeń Cu i Zn jako potencjalnych markerów prognostycznych. Autorzy podkreślają, że oznaczanie tych pierwiastków w surowicy krwi może stanowić prostą, stosunkowo tanią i łatwo dostępną metodę wspomagającą ocenę ryzyka u pacjentek z rakiem piersi. Wyniki badania wskazują również na możliwość wykorzystania stosunku Cu/Zn jako narzędzia w stratyfikacji pacjentek oraz monitorowaniu przebiegu choroby [5, 6].

5. Rola cynku i selenu jako czynników prognostycznych w raku piersi

Homeostaza miedzi i cynku odgrywa fundamentalną rolę w utrzymaniu prawidłowych procesów komórkowych, w tym w regulacji stresu oksydacyjnego, proliferacji i śmierci komórkowej. Dysregulacja tych metali może prowadzić do nadprodukcji reaktywnych form tlenu (ROS), które wykazują zdolność do uszkodzania DNA i białek, co sprzyja procesom karcynogenezy. Miedź, dzięki wysokiemu powinowactwu do receptora estrogenowego α (ER α), może modulować proliferację komórek poprzez szlaki zależne od estrogenu, a badania wykazały, że aktywacja receptorów przez metale jest pośredniczona przez ich domenę wiążącą hormon.

Równowaga między miedzią a cynkiem jest kluczowa dla prawidłowego funkcjonowania wielu enzymów, w tym dysmutazy miedziowo-cynkowej (CuZnSOD) oraz ponad 300 enzymów i około 1000 czynników transkrypcyjnych biorących udział w odpowiedzi immunologicznej, procesach zapalnych, regulacji stresu oksydacyjnego i apoptozy. Zaburzenie tej równowagi, charakteryzujące się wzrostem poziomu miedzi i obniżeniem cynku, prowadzi do upośledzenia aktywności przeciwutleniającej enzymów i zwiększenia podatności komórek na stres oksydacyjny. Coraz więcej danych wskazuje, że stosunek Cu/Zn jest bardziej trafnym wskaźnikiem prognostycznym niż same poziomy poszczególnych metali, ponieważ podwyższony stosunek jest odwrotnie skorelowany z poziomem przeciwutleniaczy i bezpośrednio skorelowany z produktami utleniania. Analizy kliniczne wykazały, że niski poziom cynku w surowicy ($\leq 762,7 \mu\text{g/l}$) i wysoki stosunek miedzi do cynku ($\geq 1,563$) wiążą się z obniżonym całkowitym przeżyciem oraz przeżyciem specyficznym dla raka piersi, podkreślając znaczenie równowagi tych metali w kontekście rokowania pacjentek [5, 6, 14].

Nieprawidłowa homeostaza miedzi i cynku wpływa również na funkcjonowanie mitochondriów, które są szczególnie wrażliwe na uszkodzenia DNA indukowane przez ROS. Związki te mogą prowadzić do mutacji mitochondrialnego DNA, co stanowi potencjalny mechanizm sprzyjający progresji raka piersi. W ostatnich latach opisano również mechanizm kuproptozy, czyli śmierci komórkowej zależnej od miedzi, który jest ściśle powiązany z funkcją mitochondriów. Kuproptoza wynika z akumulacji miedzi wewnątrzkomórkowej i bezpośredniego wiązania tego metalu z lipoilowanymi składnikami cyklu kwasu trikarboksylowego (TCA), prowadząc do zaburzeń energetycznych i śmierci komórki. Mechanizm ten podkreśla, że kontrola stężenia miedzi w komórkach jest niezbędna dla zachowania równowagi metabolicznej i zapobiegania toksycznym skutkom nadmiaru metalu [6, 14-16].

6. Wpływ metali ciężkich na rozwój i progresję raka piersi oraz zastosowanie arsenu jako czynnika predykcyjnego

Opisane wyżej mechanizmy jednoznacznie dowodzą, że istnieje silna korelacja między opisanymi pierwiastkami a chorobotwórczością i karcynogenezą. Szczególną rolę posiada w tej kwestii arsen, który w wysokich stężeniach uznawany jest za czynnik silnie rakotwórczy [7]. Ryzyko zachorowania na raka piersi wśród polek wynosi w przybliżeniu 6% w ciągu życia, dlatego oprócz badań przesiewowych, podejmuje się różne działania w celu identyfikacji ryzyka i czynników mogących zwiększać to ryzyko. Takimi czynnikami są między innymi mutacje w genach *BRCA1*, *PALB2*, *CHEK2*, *NBN*, historia występowania choroby w rodzinie pacjentki ale także ekspozycja na arsen, której to przypisuje się coraz większą rolę w indukcji procesów wpływających na rozwój raka piersi.

W ciągu ostatnich dekad badania prospektywne koncentrowały się na identyfikacji zależności pomiędzy sposobem żywienia a ryzykiem rozwoju raka piersi. Szczególną uwagę poświęcono metodom ilościowej oceny ekspozycji dietetycznej. W tym kontekście wyróżnia się dwa główne podejścia badawcze. Pierwsze z nich opiera się na wykorzystaniu kwestionariuszy częstotliwości spożycia, które umożliwiają oszacowanie długoterminowych wzorców żywieniowych. Drugie podejście bazuje na analizie biomarkerów obecnych w materiale biologicznym, takim jak surowica, osocze czy pełna krew, co pozwala na bardziej obiektywną ocenę poziomu wybranych składników odżywczych lub substancji potencjalnie szkodliwych [7].

Jednym z pierwiastków budzących istotne zainteresowanie w kontekście kancerogenezy jest arsen. Został on zaklasyfikowany jako czynnik rakotwórczy dla człowieka, przede wszystkim w odniesieniu do nowotworów skóry, płuc oraz pęcherza moczowego [17]. Warto jednak podkreślić, że znaczna część dotychczasowych badań dotyczyła populacji narażonych na wysokie stężenia tego pierwiastka, co ogranicza możliwość ekstrapolacji wyników na populację ogólną, gdzie ekspozycja ma zazwyczaj charakter niskopoziomowy. Związki arsenu, obecne zarówno w środowisku naturalnym, jak i powstające w wyniku działalności antropogenicznej, można sklasyfikować na kilka podstawowych kategorii, obejmujących formy organiczne, nieorganiczne oraz gazowe. Każda z tych postaci może stanowić źródło zanieczyszczenia środowiska wodnego, w tym wód powierzchniowych i podziemnych, które są powszechnie wykorzystywane w codziennym funkcjonowaniu człowieka, między innymi do spożycia oraz przygotowywania posiłków [17, 18].

Dotychczasowe badania wskazują na różnicowany poziom toksyczności oraz potencjału kancerogennego poszczególnych form arsenu. Formy organiczne oraz arsen w postaci gazowej uznawane są za potencjalnie rakotwórcze, natomiast arsen nieorganiczny klasyfikowany jest jako substancja o udowodnionym działaniu rakotwórczym. Różnice te wynikają między innymi z odmiennych mechanizmów biotransformacji oraz zdolności do kumulacji w organizmie [17-19]. Zainteresowani tymi doniesieniami Marciniak i in. przeprowadzili badanie kohortowe, w którym udział wzięły 1702 zdrowe kobiety w wieku <40 lat zidentyfikowane w latach 2010-2017. Poziom

arsenu we krwi badacze oznaczyli metodą spektrometrii mas w plazmie indukcyjnie sprzężonej. Po średnio 4,5 roku obserwacji w kohorcie zdiagnozowano 110 przypadków raka, w tym 68 przypadków raka piersi. U kobiet z najwyższego kwartyła arsenu ryzyko zachorowania na raka piersi było 13-krotnie wyższe w porównaniu do kobiet z najniższego kwartyła. Sugeruje to, iż badanie poziomu arsenu we krwi i może być stosowane jako badanie przesiewowe i predykcyjne w stratyfikacji ryzyka oraz rokowania u kobiet [7].

Wnioski

Przeprowadzona analiza wskazuje, że środowiskowa ekspozycja na metale ciężkie stanowi istotny, wielowymiarowy czynnik zaangażowany w proces nowotworzenia, którego znaczenie wykracza poza klasyczne ujęcie toksykologiczne. Metale te nie tylko uczestniczą w inicjacji i progresji zmian nowotworowych, lecz także wpływają na przebieg choroby poprzez oddziaływanie na mechanizmy regulujące homeostazę komórkową oraz procesy hemostazy.

Uzyskane dane sugerują, że ocena stężeń wybranych pierwiastków, a także ich wzajemnych proporcji, może mieć znaczenie w identyfikacji osób o podwyższonym ryzyku zachorowania oraz w prognozowaniu przebiegu choroby nowotworowej. Szczególnie istotna wydaje się rola arsenu jako potencjalnego wskaźnika ryzyka oraz znaczenie równowagi pomiędzy pierwiastkami o działaniu toksycznym i ochronnym w kontekście rokowania.

Wyniki pracy wskazują również na potencjalną przydatność analizy profilu pierwiastkowego jako elementu wspierającego podejście spersonalizowane w onkologii, zarówno w zakresie oceny ryzyka, jak i monitorowania przebiegu choroby oraz powikłań zakrzepowo-zatorowych. Może to w przyszłości przyczynić się do bardziej precyzyjnej stratyfikacji pacjentów oraz optymalizacji postępowania klinicznego.

Environmental exposure to heavy metals and the process of carcinogenesis

Abstract

The escalating anthropogenic pressure is leading to increased environmental contamination with heavy metals, which constitute a significant challenge for modern medicine and environmental toxicology. This group includes both elements with high toxic potential, such as arsenic, cadmium, lead, and mercury, as well as selected trace elements essential for proper physiological functioning. Metals with well-documented toxic effects, due to their ability to bioaccumulate and their long biological half-life, may cause chronic poisoning and initiate carcinogenic processes even at low levels of exposure. Routes of exposure include inhalation, ingestion of contaminated water and food, and accumulation within the food chain.

Contemporary research indicates that heavy metals play not only the role of carcinogenic agents but also serve as potential biomarkers of risk and prognosis in oncology. A strong correlation has been demonstrated between elevated blood arsenic levels and an increased incidence of cancer, particularly breast cancer. At the same time, homeostasis between toxic metals and protective elements, such as selenium and zinc, significantly influences patient survival. Higher pre-treatment concentrations of selenium and zinc are associated with a reduced risk of death, whereas disturbances in the copper-to-zinc ratio (a high Cu/Zn ratio) correlate with poorer prognosis and lower 10-year survival among patients with breast cancer.

Moreover, heavy metals intensify oxidative stress, damage the vascular endothelium, and promote a hypercoagulable state, which, in combination with malignancy, increases the risk of thromboembolic complications. Integrated analysis of elemental profiles (so-called “oncopackages”) may represent an important tool in the personalization of oncological care, early diagnostics, and the prevention of thrombotic events.

Purpose of the study: The aim of the article is to synthesize knowledge on the influence of heavy metals on carcinogenesis and their direct and indirect influence on the coagulation and fibrinolysis system, with particular emphasis on molecular mechanisms and epidemiological data from the Polish population.

Keywords: Heavy metals, biomarkers, carcinogenesis, hypercoagulability, toxicology.

Bibliografia

1. Jomova K, Alomar SY, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Heavy metals: toxicity and human health effects. *Arch Toxicol.* 2025 Jan;99(1):153-209. doi: 10.1007/s00204-024-03903-2. Epub 2024 Nov 20. PMID: 39567405; PMCID: PMC11742009.
2. Coradduzza D, Congiargiu A, Azara E, Mammani IMA, De Miglio MR, Zinellu A, Carru C, Medici S. Heavy metals in biological samples of cancer patients: a systematic literature review. *Biometals.* 2024 Aug;37(4):803-817. doi: 10.1007/s10534-024-00583-4. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38347295; PMCID: PMC11254964.
3. Parida L, Patel TN. Systemic impact of heavy metals and their role in cancer development: a review. *Environ Monit Assess.* 2023 Jun;195(6):766. doi:10.1007/s10661-023-11399-z.
4. Pan Z, Gong T, Liang P. Heavy Metal Exposure and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2024 Apr 26;134(9):1160–78. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.323617.

5. Lubiński J, Lener MR, Marciniak W, Pietrzak S, Derkacz R, Cybulski C, Gronwald J, Dębniak T, Jakubowska A, Huzarski T, Matuszczak M, Pullella K, Sun P, Narod SA. Serum Essential Elements and Survival after Cancer Diagnosis. *Nutrients*. 2023 Jun 2;15(11):2611. doi: 10.3390/nu15112611. PMID: 37299574; PMCID: PMC10255054.
6. Szwiec M, Marciniak W, Derkacz R, Huzarski T, Gronwald J, Cybulski C, Dębniak T, Jakubowska A, Lener MR, Falco M, Kładny J, Baszuk P, Kotsopoulos J, Narod SA, Lubiński J. Serum Levels of Copper and Zinc and Survival in Breast Cancer Patients. *Nutrients*. 2024 Mar 29;16(7):1000. doi: 10.3390/nu16071000. PMID: 38613033; PMCID: PMC11013867.
7. Marciniak W, Derkacz R, Muszyńska M, Baszuk P, Gronwald J, Huzarski T, Cybulski C, Jakubowska A, Falco M, Dębniak T, Lener M, Oszurek O, Pullella K, Kotsopoulos J, Sun P, Narod SA, Lubiński J. Blood arsenic levels and the risk of familial breast cancer in Poland. *Int J Cancer*. 2020 May 15;146(10):2721-2727. doi: 10.1002/ijc.32595. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31348523; PMCID: PMC7154768.
8. Nasiadek M, Kilanowicz A, Darago A, Lazarenkow A, Michalska M. The effect of cadmium on the coagulation and fibrinolytic system in women with uterine endometrial cancer and myoma. *Int J Occup Med Environ Health*. 2013 Apr;26(2):291-301. doi: 10.2478/s13382-013-0089-z. Epub 2013 May 20. PMID: 23690264.
9. Wang Y, Bai Y, Wang Y, Cai Y. Cadmium Exposure Disrupts Uterine Energy Metabolism and Coagulation Homeostasis During Labor in Institute of Cancer Research Mice: Insights from Transcriptomic Analysis. *Metabolites*. 2025 May 20;15(5):339. doi: 10.3390/metabo15050339. PMID: 40422915; PMCID: PMC12113498.
11. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-208. doi: 10.2174/0929867053764635. PMID: 15892631. Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musílek K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Arch Toxicol*. 2016 Jan;90(1):1-37. doi: 10.1007/s00204-015-1579-5. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26343967.
12. Gök F, Ekin S, Karaman E, Erten R, Yıldız D, Bakır A. Total Sialic Acid, Antioxidant Enzyme Activities, Trace Elements, and Vitamin Status Before and After Surgery in Women with Uterine Myoma and Endometrial Cancer. *Reprod Sci*. 2023 Sep;30(9):2743-2757. doi: 10.1007/s43032-023-01241-9. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37069473.
13. Höckner M, Piechnik CA, Fiechtner B, Weinberger B, Tomanek L. Cadmium-Related Effects on Cellular Immunity Comprises Altered Metabolism in Earthworm Coelomocytes. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 17;21(2):599. doi: 10.3390/ijms21020599. PMID: 31963425; PMCID: PMC7013597.

-
14. Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, Dreishpoon M, Verma A, Abdusamad M, Rossen J, Joesch-Cohen L, Humeidi R, Spangler RD, Eaton JK, Frenkel E, Kocak M, Corsello SM, Lutsenko S, Kanarek N, Santagata S, Golub TR. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science*. 2022 Mar 18;375(6586):1254-1261. doi: 10.1126/science.abf0529. Epub 2022 Mar 17. Erratum in: *Science*. 2022 Apr 22;376(6591):eabq4855. doi: 10.1126/science.abq4855. PMID: 35298263; PMCID: PMC9273333.
 15. Yoo, Hyun Jeong, et al. "The Relationship between Hair Zinc and Body Mass Index in Breast Cancer Patients." *Korean Journal of Family Medicine* 31.8 (2010): 607-612.
 16. Sarita, P., Naga Raju, G.J., Pradeep, A.S. et al. Analysis of trace elements in blood sera of breast cancer patients by particle induced X-ray emission. *J Radioanal Nucl Chem* 294, 355–361 (2012). <https://doi.org/10.1007/s10967-011-1505-0>.
 17. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem . Niektóre środki dezynfekujące i zanieczyszczenia wody pitnej, w tym arsen. IARC Monogr Eval Ryzyko raka Hum 2004;84:1–477.
 18. Liao CM, Shen HH, Chen CL i in. Ocena ryzyka raka wewnętrznego wywołanego arsenem przy długotrwałej- ekspozycji na niskie dawki. *J Zagrożenie Mater* 2009;165:652–63.
 19. O'Bryant SE, Edwards M, Menon CV i in. Długotrwała -niska- ekspozycja na arsen wiąże się z gorszym funkcjonowaniem neuropsychologicznym: badanie Project FRONTIER. *Int J Environ Res Zdrowie publiczne* 2011;8:861–74.

Lipodystrofia poinsulinowa jako powikłanie terapii insuliną: czynniki ryzyka związane z techniką iniekcji i możliwości profilaktyki

*Natalia Blat¹, Błażej Czogała², Aleksandra Rak³,
Magdalena Wićcek⁴, Igor Zubrzycki⁵*

Streszczenie

Lipodystrofia poinsulinowa jest jednym z najczęstszych miejscowych powikłań insulinoterapii, obejmującym zaburzenia struktury tkanki podskórnej w obszarach wielokrotnych iniekcji insuliny. Wyróżnia się dwie główne postaci tego zaburzenia: lipohipertrofię, która stanowi dominującą formę kliniczną i rozwija się głównie w wyniku działania anabolicznego insuliny oraz powtarzalnych mikrourazów tkanek, a także rzadziej występującą lipoatrofię o podłożu immunologicznym. Obecność zmian lipodystroficznych wiąże się z zaburzeniami wchłaniania insuliny, prowadząc do zwiększonej zmienności glikemii, wzrostu zapotrzebowania na insulinę oraz wyższego ryzyka powikłań metabolicznych. Do najistotniejszych czynników ryzyka należą nieprawidłowości w technice iniekcji, w szczególności brak rotacji miejsc wkłucia, wielokrotne używanie igieł, podawanie insuliny w obszary zmienione chorobowo oraz stosowanie wysokich dawek insuliny w ograniczonych obszarach anatomicznych. Znaczenie mają również czynniki kliniczne, takie jak czas trwania insulinoterapii, typ cukrzycy oraz stopień wyrównania metabolicznego, a w przypadku lipoatrofii – predyspozycje immunologiczne oraz współistniejące choroby autoimmunologiczne. Profilaktyka lipodystrofii poinsulinowej opiera się przede wszystkim na prawidłowej technice podawania insuliny, obejmującej systematyczną rotację miejsc iniekcji, stosowanie jednorazowych igieł, unikanie iniekcji w zmienione obszary oraz regularną ocenę miejsc wkłucia. Kluczowe znaczenie ma także edukacja pacjentów oraz rutynowa kontrola techniki iniekcji przez personel medyczny.

¹ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

² Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

³ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

⁴ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

⁵ Uniwersytet Radomski, WNMiNoZ.

Cel pracy: Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat lipodystrofii poinśulinowej jako miejscowego powikłania terapii insuliną, ze szczególnym uwzględnieniem czynników ryzyka związanych z techniką wykonywania iniekcji oraz możliwości profilaktyki.

Słowa kluczowe: lipodystrofia poinśulinowa, lipohipertrofia, lipoatrofia, insulino-terapia, rotacja miejsc iniekcji.

Wstęp

Insulino-terapia od ponad wieku stanowi fundament leczenia cukrzycy typu 1 oraz pozostaje kluczowym elementem terapii u pacjentów z zaawansowaną cukrzycą typu 2 [1, 2]. Pomimo dynamicznego postępu w farmakoterapii – obejmującego wprowadzenie wysokooczyszczonych insulin ludzkich, analogów krótko- i długo-działających oraz nowoczesnych metod podawania insuliny (peny insulinowe, pompy insulinowe) – miejscowe powikłania skórne związane z iniekcjami nadal stanowią istotne wyzwanie kliniczne. Jednym z najczęstszych miejscowych powikłań insulino-terapii jest lipodystrofia poinśulinowa, obejmująca zmiany w strukturze tkanki podskórnej powstające w miejscach wielokrotnych iniekcji [3]. Wyróżnia się dwie główne postaci tego zaburzenia: lipohipertrofię (LH), czyli przerost tkanki tłuszczowej, oraz lipoatrofię (LA), oznaczającą jej zanik. Obecnie dominującą formą kliniczną jest lipohipertrofia, której częstość – według metaanaliz obejmujących liczne populacje pacjentów – może sięgać między 40-50% osób leczonych insuliną [4, 5, 6]. Zróżnicowanie raportowanych danych epidemiologicznych wynika prawdopodobnie z odmiennych metod diagnostycznych (badanie palpacyjne *versus* ultrasonografia), różnic demograficznych badanych grup oraz poziomu edukacji diabetologicznej pacjentów. Zmieniona tkanka podskórna charakteryzuje się zaburzoną architekturą, obecnością włóknienia oraz obniżoną perfuzją, co prowadzi do nieprzewidywalnego wchłaniania insuliny. W konsekwencji obserwuje się zwiększoną zmienność glikemii, nieoczekiwane epizody hipoglikemii oraz wzrost dobowego zapotrzebowania na insulinę. Obecność lipohipertrofii może istotnie utrudniać osiągnięcie optymalnego wyrównania metabolicznego mimo pozornie prawidłowo prowadzonej insulino-terapii. Problem ten ma również wymiar ekonomiczny. Zwiększone zużycie insuliny wynikające z jej upośledzonego wchłaniania generuje wyższe koszty leczenia, natomiast częstsze epizody hipoglikemii zwiększają ryzyko hospitalizacji oraz pogarszają jakość życia pacjentów. Co istotne, wiele czynników ryzyka rozwoju lipohipertrofii ma charakter modyfikowalny i często wiąże się z nieprawidłową techniką iniekcji lub niewystarczającą edukacją chorych. Aktualne zalecenia dotyczące podawania insuliny podkreślają konieczność systematycznej rotacji miejsc wkłucia, stosowania jednorazowych igieł oraz regularnej kontroli miejsc iniekcji przez personel medyczny [7]. Mimo to badania wskazują, że zasady te nie zawsze są przestrzegane w codziennej praktyce klinicznej, a ocena miejsc podawania insuliny rzadko stanowi rutynowy element wizyty diabetologicznej [4, 8]. Biorąc pod uwagę wysoką częstość występowania lipodystrofii poinśulinowej, jej istotny

wpływ na kontrolę metaboliczną oraz możliwość skutecznej profilaktyki, zagadnienie to pozostaje ważnym problemem klinicznym i edukacyjnym.

1.1. Lipodystrofia poinsulinowa – definicja i klasyfikacja

Lipodystrofia poinsulinowa jest miejscowym powikłaniem insulinoterapii, definiowanym jako patologiczna reorganizacja tkanki tłuszczowej w obrębie miejsc wielokrotnych iniekcji insuliny [6, 9]. Zmiany te prowadzą do zaburzeń architektury tkanki podskórnej oraz jej właściwości funkcjonalnych, co w konsekwencji może skutkować nieprzewidywalnym wchłanianiem insuliny, w której wyróżnia się dwie podstawowe postaci lipodystrofii poinsulinowej: lipohipertrofię oraz lipoatrofię, które różnią się patomechanizmem, obrazem klinicznym oraz częstością występowania [10].

Lipohipertrofia poinsulinowa

Lipohipertrofia (LH) stanowi obecnie najczęstszą postać lipodystrofii poinsulinowej. Jest to miejscowy przerost tkanki tłuszczowej rozwijający się w obszarach powtarzalnych iniekcji insuliny. W badaniu klinicznym manifestuje się najczęściej jako słabo odgraniczone, miękkie lub spoiste zgrubienia tkanki podskórnej o elastycznej konsystencji, zwykle niebolesne przy badaniu palpacyjnym.

Lipoatrofia poinsulinowa

Lipoatrofia (LA) jest znacznie rzadszą postacią lipodystrofii poinsulinowej i polega na miejscowym zaniku tkanki tłuszczowej w obrębie miejsc iniekcji. Klinicznie objawia się jako wyraźnie odgraniczone zagłębienia lub ubytki tkanki podskórnej. W przeciwieństwie do lipohipertrofii, patogeneza lipoatrofii ma przede wszystkim podłoże immunologiczne. Uważa się, że kluczową rolę odgrywa miejscowa reakcja zapalna z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych, prowadząca do uszkodzenia i zaniku adipocytów. Historycznie lipoatrofia była częstsza w okresie stosowania insuliny zwierzęcych o niższym stopniu oczyszczenia. Wprowadzenie wysokooczyszczonych insuliny ludzkich oraz analogów insuliny doprowadziło do istotnego zmniejszenia częstości jej występowania

1.2. Patogeneza lipohipertrofii oraz lipoatrofii poinsulinowej

W lipohipertrofii kluczowe znaczenie ma przewlekła, miejscowa ekspozycja tkanki podskórnej na wysokie stężenia insuliny, szczególnie w sytuacji braku rotacji miejsc iniekcji. Podstawowym mechanizmem patogenetycznym jest działanie anaboliczne insuliny na tkankę tłuszczową. Insulina, poprzez aktywację receptorów insulinowych, nasila transport glukozy do adipocytów oraz stymuluje procesy lipogenezy przy jednoczesnym hamowaniu lipolizy. Długotrwała ekspozycja na insulinę prowadzi do hipertrofii i hiperplazji adipocytów, a także zwiększonego magazynowania triglicerydów, co skutkuje ogniskowym przerostem tkanki tłuszczowej [11, 12, 13]. Równolegle istotną rolę odgrywają czynniki mechaniczne, związane z powtarzaniem iniekcjami w to samo miejsce. Mikrourazy prowadzą do przewlekłego stanu zapalnego

o niskim nasileniu, aktywacji fibroblastów oraz zwiększonego odkładania kolagenu i innych składników macierzy pozakomórkowej. W konsekwencji dochodzi do włóknienia oraz przebudowy strukturalnej tkanki podskórnej [12, 14, 15].

Badania histopatologiczne wykazują, że obszary lipohipertrofii charakteryzują się:

- obecnością powiększonych, nieregularnych adipocytów,
- zwiększoną ilością tkanki włóknistej,
- zmniejszoną gęstością naczyń krwionośnych,
- dezorganizacją architektury tkanki tłuszczowej [11, 13, 16].

Zmiany te prowadzą do upośledzenia perfuzji tkankowej oraz zaburzeń dyfuzji insuliny, co skutkuje jej opóźnionym i nieprzewidywalnym wchłanianiem. W efekcie obserwuje się zwiększoną zmienność glikemii, większe zapotrzebowanie na insulinę oraz ryzyko zarówno hiperglikemii, jak i epizodów hipoglikemii [12, 15, 17]. Dodatkowo rozważa się udział czynników zapalnych i immunologicznych, takich jak lokalna produkcja cytokin prozapalnych czy obecność przeciwciał przeciwinulinowych, jednak ich znaczenie w patogenezie lipohipertrofii jest mniejsze niż w przypadku lipoatrofii i nie zostało jednoznacznie określone [13, 16]. Podsumowując, lipohipertrofia poinsulinowa jest wynikiem działania metabolicznego insuliny oraz przewlekłego uszkodzenia mechanicznego tkanek, prowadzących do przerostu adipocytów, włóknienia oraz zaburzeń farmakokinetyki insuliny. Lipoatrofia poinsulinowa jest powikłaniem terapii insuliną, charakteryzującym się miejscowym zanikiem tkanki tłuszczowej w miejscu iniekcji. Patogeneza ma charakter wieloczynnikowy, a mechanizmy immunologiczne odgrywają w niej dominującą rolę [9, 18-26]. Podstawowym mechanizmem jest miejscowa odpowiedź immunologiczna przeciwko insulinie. Tworzą się kompleksy immunologiczne typu antygen–przeciwciało, które odkładają się w tkance podskórnej i ścianach naczyń, aktywując układ dopełniacza i inicjując przewlekły stan zapalny [18, 19, 20]. Aktywacja kaskady zapalnej powoduje napływ komórek efektorowych i uwalnianie cytokin prozapalnych, prowadząc do uszkodzenia adipocytów [21]. W wyniku przewlekłego stanu zapalnego dochodzi do zaniku tkanki tłuszczowej poprzez:

- nasiloną lipolizę,
- indukcję apoptozy adipocytów,
- działanie cytotoksyczne mediatorów zapalenia.

Histopatologicznie stwierdza się depozyty immunoglobulin, składników dopełniacza oraz naciek zapalny w obrębie zmian lipoatroficznych.

Mechanizm lipoatrofii poinsulinowej

- Antygen (insulina lub jej epitopy) wiąże się z przeciwciałami klasy IgG w miejscach powtarzanych iniekcji.
- Powstałe kompleksy immunologiczne odkładają się w naczyniach i w przestrzeni międzykomórkowej.

- Kompleksy te są rozpoznawane przez receptory Fc oraz fragmenty C1q dopełniacza, co inicjuje kaskadę dopełniacza [9, 20].

Aktywacja dopełniacza prowadzi do:

- generowania anafilatoksyn (C3a, C5a),
- chemotaksji leukocytów,
- nasilenia lokalnej reakcji zapalnej [21, 22].

Mechanizm ten przypomina nadwrażliwość typu III Gella i Coombsa – generującą odpowiedź immunologiczną zależną od kompleksów immunologicznych. W miejscach podania insuliny zaobserwowano gromadzenie się immunoglobulin i kompleksów, co stanowi podłoże do napływu komórek zapalnych [20, 21]. Częstość lipoatrofii jest wyższa u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz innymi chorobami autoimmunologicznymi, co wskazuje na udział predyspozycji immunologicznej. Obecność przeciwciał przeciwinsulinowych nasila lokalną odpowiedź immunologiczną i sprzyja powstawaniu ubytków tkanki tłuszczowej [23, 24]. Czynniki miejscowe, takie jak powtarzalne iniekcje w to samo miejsce, brak rotacji wkłuć czy mikrourazy tkanek w wyniku stosowania pomp insulinowych, sprzyjają kumulacji insuliny i nasileniu lokalnej reakcji zapalnej [19, 25]. W odrębnych opisach przypadków lipoatrofia pojawiała się po:

- infekcjach wirusowych,
- zmianach po zakażeniu półpaścem w miejscu wkłucia,
- bodźcach immunologicznych (np. szczepieniach),

co sugeruje, że przejściowa deregulacja odpowiedzi immunologicznej może zapoczątkować mechanizmy prowadzące do lipoatrofii [25, 26]. Choć mechanizm immunologiczny jest najlepiej udokumentowany, w niektórych przypadkach nie stwierdzono istotnego nacieku zapalnego. Sugeruje to możliwość dodatkowych procesów, takich jak zaburzenia różnicowania adipocytów, dedyferencjacja tkanki tłuszczowej czy lokalne działanie cytokin (np. TNF- α) [21, 25].

1.3. Czynniki ryzyka lipohipertrofii oraz lipoatrofii poinsulinowej

Lipohipertrofia jest wynikiem złożonej interakcji czynników technicznych, klinicznych, metabolicznych oraz osobniczych, w tym potencjalnie genetycznych. Najlepiej udokumentowane techniczne czynniki ryzyka spowodowane są nieprawidłową techniką podawania insuliny. Najistotniejszym z nich jest brak rotacji miejsc iniekcji, który znacząco zwiększa ryzyko rozwoju lipohipertrofii poprzez kumulację efektu mechanicznego mikrourazu oraz miejscowego działania anabolicznego insuliny [2, 27]. Powtarzające się podawanie insuliny w ten sam obszar, wielokrotne używanie tej samej igły oraz wykonywanie licznych iniekcji w ciągu doby dodatkowo nasilają uszkodzenia tkanek i sprzyjają powstawaniu zmian [2, 28]. Również stosowanie dużych dawek insuliny w ograniczony obszar anatomiczny oraz używanie dłuższych igieł zwiększa ryzyko rozwoju lipohipertrofii [28]. Istotną rolę odgrywają

także czynniki związane z przebiegiem insulinoterapii. Wykazano, że długi czas leczenia insuliną, szczególnie przekraczający kilka lat, istotnie koreluje z częstością występowania zmian lipohipertroficzych [2]. Ponadto wysokie dobowe dawki insuliny oraz intensywne schematy leczenia, takie jak wielokrotne wstrzyknięcia lub terapia pompowa, sprzyjają rozwojowi zmian lipohipertroficzych [29]. Mechanizm patofizjologiczny związany jest przede wszystkim z działaniem lipogennym insuliny, która poprzez aktywację receptorów insulinowych stymuluje różnicowanie preadipocytów oraz syntezę lipidów, prowadząc do przerostu adipocytów i zwiększenia objętości tkanki tłuszczowej w miejscu iniekcji [28, 30]. Wśród czynników klinicznych istotne znaczenie mają typ cukrzycy oraz stan metaboliczny pacjenta. Lipohipertrofia częściej występuje u pacjentów z cukrzycą typu 1, co wiąże się z dłuższym czasem trwania insulinoterapii oraz większą liczbą wykonywanych iniekcji [2]. Nadwaga i otyłość, a także zwiększone zapotrzebowanie na insulinę, nasilają efekt lipogenny hormonu i zwiększają ryzyko powstawania zmian [29]. Ponadto wysoki poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), wskazujący na niewyrównanie metaboliczne, koreluje z większą częstością lipohipertrofii [27]. Znaczącą rolę odgrywają również czynniki behawioralne i edukacyjne. Niewłaściwa technika iniekcji, brak odpowiedniej edukacji diabetologicznej oraz tendencja pacjentów do preferencyjnego wybierania miejsc mniej bolesnych, które często są już objęte zmianami lipohipertroficznymi, prowadzą do utrwalania patologicznego schematu podawania insuliny i progresjizmian [27, 28]. Oprócz czynników środowiskowych i technicznych coraz większą uwagę zwraca się na rolę czynników osobniczych, w tym potencjalnie genetycznych, które mogą modulować podatność na rozwój lipohipertrofii. Jednym z proponowanych mechanizmów jest zróżnicowana odpowiedź immunologiczna na egzogenną insulinę. U części pacjentów obserwuje się powstawanie przeciwciał przeciw insulinie, co może prowadzić do lokalnych reakcji zapalnych i wtórnej przebudowy tkanki tłuszczowej [27]. Predyspozycja do takiej odpowiedzi może być częściowo uwarunkowana genetycznie. Kolejnym istotnym aspektem jest indywidualna wrażliwość adipocytów na działanie insuliny. Różnice w ekspresji receptorów insulinowych oraz aktywności szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za lipogenezę mogą prowadzić do zróżnicowanej odpowiedzi tkanki tłuszczowej na insulinę, co skutkuje większą skłonnością do rozwoju lipohipertrofii u niektórych pacjentów [27, 30]. Ponadto różnice w procesach regeneracji tkanek i odpowiedzi na powtarzalny mikrouraz, regulowane m.in. przez cytokiny i czynniki wzrostu, mogą wpływać na rozwój włóknienia i przerostu tkanki tłuszczowej, co również może mieć komponent genetyczny [28, 31].

Lipoatrofia poinsulinowa

Lipoatrofia poinsulinowa ma podłoże immunologiczne związane z odkładaniem kompleksów antygen–przeciwciało oraz aktywacją układu dopełniacza, prowadzącą do lokalnego zaniku tkanki tłuszczowej [32, 33, 34]. Najistotniejszą rolę odgrywają przeciwciała przeciw insulinie (IAA – insulin autoantibodies), które mogą wiązać

egzogenną insulinę i tworzyć kompleksy immunologiczne odkładające się lokalnie w tkance tłuszczowej [33, 35, 36]. Opisywano również udział:

- przeciwciał klasy IgG (najczęściej związanych z reakcją typu III – kompleksów immunologicznych) [34, 36],
- rzadziej IgE, w przypadkach współistniejącej reakcji alergicznej na insulinę [36, 37].

•

Dodatkowo obserwowano obecność autoprzeciwciał charakterystycznych dla chorób autoimmunologicznych, takich jak:

- przeciwciała przeciwarczycowe (anty-TPO, anty-Tg) [35, 37],
- przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anti-GAD), typowe dla cukrzycy typu 1 [35],
- inne autoprzeciwciała związane z autoimmunizacją układową [37].

Współistnienie chorób autoimmunologicznych istotnie zwiększa ryzyko rozwoju lipoatrofii. Najczęściej opisywane to:

- autoimmunologiczne choroby tarczycy (np. choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa) [35, 37],
- cukrzyca typu 1 jako główny czynnik predysponujący [35, 38],
- celiakia [37],
- rzadziej toczeń rumieniowaty układowy oraz inne choroby układowe tkanki łącznej [37].

Zmiana preparatu insuliny może indukować reakcję immunologiczną sprzyjającą rozwojowi zmian zanikowych [36]. Długotrwała insulinoterapia, szczególnie powyżej 10 lat, istotnie zwiększa ryzyko zmian lipodystroficznych [37, 39, 40, 41]. Większa liczba iniekcji oraz intensywne schematy leczenia (np. basal-bolus) zwiększają ryzyko powikłań miejscowych [39, 42, 43, 44]. Brak rotacji miejsc iniekcji oraz powtarzanie wkłuć w tym samym miejscu istotnie zwiększają ryzyko lipodystrofii [40, 44, 45, 46]. Powtarzane urazy mechaniczne związane z iniekcjami mogą inicjować proces zapalny i prowadzić do destrukcji adipocytów [42, 46, 47]. Wielokrotne stosowanie igieł zwiększa ryzyko mikrourazów oraz reakcji zapalnych w miejscu podania insuliny [41, 44, 48]. Lipoatrofia częściej występuje u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz u dzieci i młodych dorosłych [35, 40, 43]. Zła kontrola glikemii oraz wysokie wartości HbA_{1c} mogą sprzyjać przewlekłemu stanowi zapalnemu i zaburzeniom regeneracji tkanki tłuszczowej [41, 44, 49]. Brak odpowiedniej edukacji diabetologicznej dotyczącej techniki iniekcji i rotacji miejsc podania zwiększa ryzyko powikłań skórnych [45, 50].

1.4. Profilaktyka, metody oraz schemat leczenia lipodystrofii poinsulinowej

Systematyczna rotacja miejsc iniekcji stanowi fundament profilaktyki lipodystrofii poinsulinowej i jest konsekwentnie rekomendowana w wytycznych klinicznych dotyczących insulinoterapii [32, 40]. Mechanizm działania tej strategii polega na

ograniczeniu powtarzalnych mikrourazów oraz kumulacji lokalnego działania insuliny w obrębie tej samej tkanki podskórnej [33, 40]. Rotacja „within-site” (zmiana punktu wkłucia w obrębie jednej okolicy) oraz „between-site” (zmiana regionu anatomicznego np. brzucha) oraz dokonywanie zmian między różnymi obszarami ciała (np. brzuch, uda, ramiona) umożliwia równomierną dystrybucję iniekcji i zmniejsza ryzyko uszkodzeń tkankowych [37, 51]. Badania obserwacyjne i przekrojowe wykazały istotną zależność między brakiem rotacji a zwiększoną częstością zmian lipodystroficznych [32, 33, 40]. W analizie Blanco i wsp. brak rotacji miejsc iniekcji został zidentyfikowany jako najsilniejszy czynnik ryzyka rozwoju lipodystrofii [32]. Dodatkowo prawidłowa rotacja poprawia farmakokinetykę insuliny oraz redukuje zmienność glikemii [52]. Edukacja pacjenta stanowi kluczowy element interwencji nefarmakologicznych w zapobieganiu powikłaniom insulinoterapii [40, 53]. Kompleksowe programy edukacyjne obejmują naukę prawidłowej rotacji miejsc iniekcji, techniki wkłucia, doboru długości igły oraz unikania obszarów objętych zmianami [40, 44]. Istotnym komponentem edukacji jest także eliminacja nieprawidłowych nawyków, takich jak ponowne używanie igieł [44]. Badania wykazały, że intensywna edukacja w zakresie techniki iniekcji prowadzi do redukcji całkowitej dawki insuliny przy zachowaniu kontroli glikemii [51]. Efekt ten wynika z poprawy biodostępności insuliny oraz eliminacji nieprzewidywalnego wchłaniania z obszarów zmienionych [44, 51]. Brak odpowiedniej edukacji wiąże się natomiast ze zwiększoną częstością błędów technicznych i powikłań skórnych [33, 51]. Z tego względu zaleca się systematyczną reedukację pacjentów podczas wizyt kontrolnych [52]. Ponowne używanie igieł stanowi istotny czynnik ryzyka powikłań miejscowych związanych z insulinoterapią [46, 48]. Degradacja struktury igły po jej użyciu prowadzi do zwiększonego oporu tkankowego oraz mikrourazów podczas kolejnych iniekcji [48]. Powtarzające się uszkodzenia tkanki sprzyjają rozwojowi lokalnego stanu zapalnego oraz zmian lipodystroficznych [39, 46, 48]. Dodatkowo ponowne stosowanie tej samej igły może zwiększać ryzyko zakażeń oraz nasilać odpowiedź zapalną [46]. Badania wskazują, że jest to jeden z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka lipodystrofii [39]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami klinicznymi każda iniekcja powinna być wykonywana z użyciem nowej, sterylnej igły [40, 46]. Podawanie insuliny w obszary objęte lipodystrofią prowadzi do istotnych zaburzeń jej wchłaniania oraz pogłębiania zmian tkankowych [41, 42]. Zmiany te charakteryzują się zaburzoną strukturą adipocytów, włóknieniem oraz zmniejszoną perfuzją [42]. W konsekwencji dochodzi do nieprzewidywalnej farmakokinetyki insuliny, obejmującej zarówno opóźnione, jak i przyspieszone jej wchłanianie [41]. Zjawisko to przekłada się na zwiększoną zmienność glikemii i trudności w osiągnięciu stabilnej kontroli metabolicznej [41]. Wytyczne kliniczne rekomendują rutynową ocenę palpacyjną i wizualną miejsc iniekcji przed każdym podaniem insuliny [40, 54]. Unikanie zmienionych obszarów stanowi kluczowy element optymalizacji leczenia [43]. Skuteczna profilaktyka lipodystrofii wymaga podejścia systemowego obejmującego zarówno pacjenta, jak i personel medyczny [50, 52]. Regularna ocena techniki iniekcji podczas wizyt kontrolnych umożliwia identyfikację błędów i ich korektę [50, 52].

Wczesne wykrywanie zmian lipodystroficznych pozwala na wdrożenie działań zapobiegających ich progresji [50,55]. Włączenie rutynowej oceny miejsc iniekcji do standardów opieki diabetologicznej zwiększa skuteczność profilaktyki [50]. Programy edukacyjne prowadzone przez personel medyczny poprawiają stosowanie się pacjentów do zaleceń [52]. Zintegrowane modele opieki wykazują większą efektywność w ograniczaniu powikłań skórnych [50,55]. Dostępne dane naukowe koncentrują się głównie na lipohipertrofii, jednak wnioski te mają zastosowanie również w kontekście lipoatrofii [33, 39]. Ze względu na rzadsze występowanie lipoatrofii konieczne są dalsze badania ukierunkowane na jej specyficzne mechanizmy immunologiczne [33]. Badania eksperymentalne wskazują na istotną rolę szlaków sygnałowych adipocytów w patogenezie zmian tkankowych. Szczególne znaczenie przypisuje się szlakowi PI3K/AKT, który reguluje proliferację i metabolizm komórek tłuszczowych [54]. Modulacja tych szlaków może stanowić potencjalny kierunek przyszłych terapii [54]. Jednak zastosowanie kliniczne tych strategii wymaga dalszych badań [54].

Wnioski

Lipodystrofia poinsulinowa pozostaje częstym i niedostatecznie rozpoznawanym powikłaniem insulinoterapii, istotnie wpływającym na skuteczność leczenia oraz stabilność glikemii. Najczęściej występującą postacią jest lipohipertrofia, której rozwój jest w dużej mierze związany z modyfikowalnymi czynnikami, przede wszystkim nieprawidłową techniką iniekcji. Kluczowe znaczenie w patogenezie zmian mają brak rotacji miejsc wkłucia, wielokrotne używanie igieł oraz podawanie insuliny w obszary już zmienione chorobowo. Czynniki te prowadzą do zaburzeń wchłaniania insuliny, zwiększonego zapotrzebowania na hormon oraz większej zmienności glikemii, co może utrudniać osiągnięcie optymalnej kontroli metabolicznej. Skuteczna profilaktyka lipodystrofii opiera się przede wszystkim na przestrzeganiu zasad prawidłowej techniki iniekcji, w tym systematycznej rotacji miejsc podania, stosowaniu jednorazowych igieł oraz regularnej kontroli miejsc iniekcji. Istotną rolę odgrywa również ciągła edukacja pacjentów oraz aktywne zaangażowanie personelu medycznego w ocenę techniki podawania insuliny. Wdrożenie kompleksowego podejścia obejmującego edukację, profilaktykę oraz wczesne wykrywanie zmian może istotnie ograniczyć częstość występowania lipodystrofii poinsulinowej oraz poprawić efektywność insulinoterapii i jakość życia pacjentów.

Insulin-induced lipodystrophy as a complication of insulin therapy: injection technique–related risk factors and prevention strategies

Abstract

Insulin-induced lipodystrophy is one of the most common local complications of insulin therapy, characterized by structural abnormalities of subcutaneous tissue at injection sites. It includes two main forms: lipohypertrophy, which is the predominant clinical presentation associated with the anabolic effects of insulin and repeated mechanical trauma, and the less common lipoatrophy, which has an immunological basis. The presence of lipodystrophic lesions is associated with impaired insulin absorption, leading to increased glycemic variability, higher insulin requirements, and an elevated risk of metabolic complications. Key risk factors include improper injection techniques, particularly a lack of site rotation, needle reuse, repeated injections into the same area, and administration of high insulin doses within limited anatomical regions. Clinical factors such as duration of insulin therapy, type of diabetes, and metabolic control also contribute to risk. Prevention is primarily based on proper injection technique, including systematic rotation of injection sites, single-use needles, avoidance of affected areas, and regular inspection of injection sites. Patient education and routine assessment by healthcare professionals are essential components of effective prevention strategies.

Purpose of the study: Purpose of the study is to present the current state of knowledge on insulin-induced lipodystrophy as a local complication of insulin therapy, with particular emphasis on risk factors related to injection technique and possible preventive measures.

Keywords: insulin-induced lipodystrophy, lipohypertrophy, lipoatrophy, insulin therapy, injection site rotation.

Bibliografia

1. von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021 May;64(5):1037-1048.
2. Mader JK, Fornengo R, Hassoun A, Heinemann L, Kulzer B, Monica M, Nguyen T, Sieber J, Renard E, Reznik Y, Ryś P, Stożek-Tutro A, Wilmot EG. Risk factors for Lipohypertrophy in People With Insulin-Treated Diabetes: A Systematic Meta-Analysis. *J Diabetes Sci Technol*. 2025 Mar 20:19322968251325569.

3. Elsayed S, Soliman AT, De Sanctis V, Fawzy D, Ahmed S, Alaaraj N. Insulin-induced lipodystrophy and predisposing factors in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in a tertiary care Egyptian center. *Acta Biomed.* 2023;94(3):e2023078.
4. Pozzuoli GM, Laudato M, Barone M, Crisci F, Pozzuoli B. Errors in insulin treatment management and risk of lipohypertrophy. *Acta Diabetol.* 2018 Jan;55(1):67-73.
5. Nain RA, Thomas DC. Lipohypertrophy prevalence and its associated risk factors in insulin-treated patients with type 2 diabetes in North Borneo, Malaysia. *Belitung Nurs J.* 2022 Dec 27;8(6):521-528.
6. Pawłowski M, Gilewska M, Czupryniak L. Lipohypertrophy – skin-related complication of insulin therapy. *Clinical Diabetology.* 2012;1(2):61-65.
7. Sharma B, Neupane DK, Thapa RB, Shakya R, Shrestha RK, Rimal P. Assessment of insulin pen injection practices and the effectiveness of pharmacist interventions in improving injection technique among patients with diabetes mellitus. *Explor Res Clin Soc Pharm.* 2025 Oct 12;20:100671.
8. Bari B, Corbeil MA, MacNeill G, Puebla-Barragan S, Vasquez A. Addressing Insulin Injection Technique: A Follow-up Study of Canadian Patients with Diabetes. *Diabetes Ther.* 2023 Dec;14(12):2057-2074. doi: 10.1007/s13300-023-01479-1. Epub 2023 Sep 30.
9. Breznik V, Kokol R, Luzar B, Miljković J. Insulin-induced localized lipodystrophy. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2013 Dec;22(4):83-5.
10. Tian T, Aaron RE, Huang J, Yeung AM, Svensson J, Gentile S, Forbes A, Heinemann L, Seley JJ, Kerr D, Klonoff DC. Lipohypertrophy and Insulin: An Update From the Diabetes Technology Society. *J Diabetes Sci Technol.* 2023 Nov;17(6):1711-1721.
11. Xu XH, Carvalho V, Wang XH, Qiu SH, Sun ZL. Lipohypertrophy: prevalence, clinical consequence, and pathogenesis. *Chin Med J (Engl).* 2020;134(1):47-49.
12. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide injection technique questionnaire study: population parameters and injection practices. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1212-1223.
13. Elsayed S, Soliman AT, De Sanctis V, Fawzy D, Ahmed S, Alaaraj N. Insulin-induced lipodystrophy and predisposing factors in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Biomed.* 2023;94(3).
14. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2013;39(5):445-453.
15. Gentile S, Strollo F, Guarino G, et al. Factors hindering correct identification of unapparent lipohypertrophy. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15:56.
16. Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, Steel JM, Duncan LJ. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care.* 1984;7(5):479-480.

17. Famulla S, Hövelmann U, Fischer A, et al. Insulin injection into lipohypertrophic tissue: blunted and more variable insulin absorption. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1486-1492.
18. Kanagaretnam H, Parameshwaran K, Suryawanshi A. Insulin pump-induced lipoatrophy: proposed diagnostic and management algorithm. *JCEM Case Rep*. 2025;3(9):luaf168.
19. Yanachkova V, Staynova R. Insulin-induced lipoatrophy in a patient on insulin analogue therapy: a case report. *Folia Med (Plovdiv)*. 2020;62(3):597-600.
20. Reeves WG, Allen BR, Tattersall RB. Insulin-induced lipoatrophy: evidence for an immune pathogenesis. *Br Med J*. 1980;280:1500-3.
21. Fujikawa T, et al. Insulin-induced lipoatrophy associated with anti-insulin antibodies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;180:109040.
22. Huang J, Yeung AM, Kerr D, Gentile S, Heinemann L, Al-Sofiani ME, Joseph JJ, Seley JJ, Klonoff DC. Lipohypertrophy and insulin: an old dog that needs new tricks. *Endocr Pract*. 2023;29(8):670-677. doi:10.1016/j.eprac.2023.04.006.
23. Rattarasarn C, et al. Prevalence, risk factors, and clinical characteristics of lipodystrophy in insulin-treated patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:123-131.
24. Boland X, Chenoweth H, Sulkin T. Progressive and disabling lipoatrophy associated with insulin aspart via continuous subcutaneous insulin infusion. *Pract Diabetes*. 2015;32:336-7.
25. Jermendy G, Nádas J, Sápi Z. Human insulin-induced lipoatrophy. *Orv Hetil*. 2000;141:2393-6.
26. Chantelau E, et al. Insulin-induced localized lipoatrophy preceded by herpes zoster. *J Med Case Rep*. 2014;8:223.
27. Huang J, Yeung AM, Kerr D, Gentile S, Heinemann L, Al-Sofiani ME, Joseph JJ, Seley JJ, Klonoff DC. Lipohypertrophy and insulin: an old dog that needs new tricks. *Endocr Pract*. 2023;29(8):670-677. doi:10.1016/j.eprac.2023.04.006.
28. Tian T, Aaron RE, Huang J, et al. Lipohypertrophy and insulin: an update from the Diabetes Technology Society. *J Diabetes Sci Technol*. 2023;17(6):1711-1721.
29. Ucieklak D, Mrozińska S, Wojnarska A, et al. Insulin-induced lipohypertrophy in patients with type 1 diabetes mellitus treated with an insulin pump. *Int J Endocrinol*. 2022;2022:9169296.
30. Kadiyala P, Walton S, Sathyapalan T. Insulin induced lipodystrophy. *Br J Diabetes*. 2014;14:143-147.
31. Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L, et al. Impaired absorption of insulin due to lipohypertrophy. *BMC Res Notes*. 2011;4:290.
32. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipodystrophy in insulin-injecting patients. *Diabetes Metab*. 2015;41(6):445-53. doi:10.1016/j.diabet.2015.05.006.

33. Gentile S, Strollo F, Ceriello A. Lipodystrophy in insulin-treated subjects. *Diabetes Ther.* 2016;7(3):401–9. doi:10.1007/s13300-016-0187-1.
34. Ampudia-Blasco FJ, Gírbés J, Carmena R. Insulin-related cutaneous adverse effects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;143:56–68. doi:10.1016/j.diabres.2018.06.015.
35. Singha A, Sarkar S, Bhadada SK. Insulin-induced lipoatrophy in type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(3):393–8. doi:10.1515/jpem-2020-0425.
36. Hauner H, et al. Adverse effects of insulin therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(5):289–95. doi:10.1055/s-0042-104009.
37. Theptarin Hospital Study Group. Prevalence of insulin-related lipodystrophy. *J Diabetes Investig.* 2020;11(5):1235–42. doi:10.1111/jdi.13244.
38. Ampudia-Blasco FJ, et al. Cutaneous complications of insulin therapy. *Diabetes Ther.* 2022;13(2):289–310. doi:10.1007/s13300-021-01177-2.
39. Mader JK, et al. Risk factors for insulin-related lipodystrophy. *Diabetes Ther.* 2025;16:1–15. doi:10.1007/s13300-025-01567-2.
40. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, et al. New insulin delivery recommendations. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1231–55. doi:10.1016/j.mayocp.2016.06.010.
41. Surucu HA, et al. Lipohypertrophy and risk factors. *J Diabetes Complications.* 2018;32(12):1121–7. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.08.018.
42. Barola A, Tiwari P, Bhansali A, et al. Lipodystrophy in insulin-treated patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:248. doi:10.3389/fendo.2018.00248.
43. Ji L, Sun Z, Li Q, et al. Lipodystrophy in insulin-treated diabetes. *J Diabetes.* 2017;9(6):536–43. doi:10.1111/1753-0407.12446.
44. Kalra S, Mithal A, Sahay R, et al. Insulin injection technique. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):659–73. doi:10.1007/s13300-017-0262-x.
45. Gentile S, Guarino G, Della Corte T, et al. Injection technique and lipodystrophy. *Acta Diabetol.* 2019;56(9):981–9. doi:10.1007/s00592-019-01342-x.
46. Strauss K, et al. Injection technique recommendations. *Diabetes Metab.* 2015;41(Suppl 1):S2–S7. doi:10.1016/S1262-3636(15)30002-1.
47. Misnikova IV, et al. Lipodystrophy in diabetes patients. *Ter Arkh.* 2017;89(10):88–94. doi:10.17116/terarkh2017891088-94.
48. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, et al. Needle reuse and complications. *Diabetes Metab.* 2015;41(Suppl 1):S27–S30. doi:10.1016/S1262-3636(15)30005-7.
49. Al Ajlouni M, et al. Insulin-related complications. *Int J Endocrinol Metab.* 2015;13(3):e20776. doi:10.5812/ijem.20776.
50. Gentile S, et al. Education and prevention of lipodystrophy. *Nutrients.* 2020;12(8):2455. doi:10.3390/nu12082455.
51. Ji L, Sun Z, Li Q, et al. Effect of injection technique education. *J Diabetes.* 2017;9(6):536–43.

-
52. Berard L, et al. Injection technique education. *Can J Diabetes*. 2015;39(5):372-6. doi:10.1016/j.cjcd.2015.05.007.
 53. Gentile S, et al. Injection technique and lipodystrophy. *Acta Diabetol*. 2019;56(9):981-9.
 54. Ozaki KI, Awazu M, Tamiya M, et al. Targeting the ERK signaling pathway as a potential treatment for insulin resistance and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(8):E643-E651. doi:10.1152/ajpendo.00445.2015.
 55. Nain R, et al. Lipodystrophy in type 1 diabetes. *Cureus*. 2022;14(7):e26851. doi:10.7759/cureus.26851.

Zastosowanie mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) i osocza bogatopłytkowego (PRP) w nowoczesnej ortopedii

Paweł Ruciński¹, Mikołaj Kasprzycki², Marek Kwaczyński³

Streszczenie

Współczesna medycyna coraz chętniej sięga po metody leczenia zachowawczego. Wykorzystanie mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) i osocza bogatopłytkowego (PRP) w ortopedii staje się powszechnym obiektem badań. W pracy przeanalizowano najnowsze doniesienia w literaturze na temat mechanizmu działania oraz skuteczności terapii MSC i PRP. Mezenchymalne komórki macierzyste (stromalne) działają poprzez miejscowe wydzielanie czynników wzrostu (VEGF, IGF-1) oraz efekt immunomodulujący. Osocze bogatopłytkowe jest także źródłem czynników wzrostu stymulujących regenerację tkanek miękkich oraz kości. Terapie z wykorzystaniem MSC i PRP mogą stanowić wsparcie leczenia powikłań złamań w postaci stawów rzekomych. Opisuje się także ich wpływ na zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz zwiększenie zakresu ruchu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS). W przypadku zerwania więzadła krzyżowego przedniego (ACL) nie udowodniono natomiast wyższości terapii MSC i PRP nad standardową metodą leczenia jaką jest operacja rekonstrukcji. Mimo obiecujących doniesień sugeruje się dalsze prowadzenie szeroko zakrojonych badań na dużych populacjach w celu ustalenia skuteczności, bezpieczeństwa i protokołu postępowania terapeutycznego.

Cel pracy: Przedstawienie najnowszych doniesień w literaturze na temat zastosowania medycyny regeneracyjnej we wsparciu leczenia ortopedycznego.

Słowa kluczowe: medycyna regeneracyjna; komórki macierzyste; osocze bogatopłytkowe, leczenie urazów ortopedycznych; choroba zwyrodnieniowa stawów.

¹ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ SKN Ortopedii i Traumatologii.

² Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ SKN Ortopedii i Traumatologii.

³ Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego, WNMiNoZ, Radomski Szpital Specjalistyczny im. Tytusa Chałubińskiego, Oddział Ortopedyczno-Urazowy.

Wstęp

Proces gojenia tkanek ortopedycznych, takich jak kość, ścięgna czy więzadła, jest złożoną kaskadą zdarzeń molekularnych i komórkowych, tradycyjnie dzieloną na fazę zapalną, proliferacyjną oraz remodeling. Kluczowym wyzwaniem w ortopedii jest fakt, że wiele z tych tkanek, w szczególności chrząstka stawowa i ścięgna, posiada naturalnie niską komórkowość oraz ograniczone unaczynienie, co predestynuje je do gojenia poprzez bliznowacenie, a nie pełną regenerację. Osocze bogatopłytkowe i mezenchymalne komórki macierzyste jako element medycyny regeneracyjnej starają się przełamać te bariery poprzez modulację mikrośrodowiska urazu [1, 2, 3].

1. Podstawy działania osocza bogatopłytkowego (PRP) i mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) w ortopedii

1.1. Mechanizmy regeneracyjne PRP w tkankach narządu ruchu

Osocze bogatopłytkowe (PRP) definiuje się jako autologiczny koncentrat trombocytów w niewielkiej objętości osocza, którego terapeutyczny potencjał wynika z dostarczania wysokich stężeń biologicznie czynnych białek bezpośrednio do miejsca uszkodzenia [4, 5]. Wyróżnia się między innymi osocze bogatopłytkowe o wysokiej zawartości płytek (PRPHP, high-platelet PRP). Jest to wariant preparatu – uzyskiwany najczęściej na drodze pojedynczego wirowania – który w zestawieniu z osoczem o niskiej zawartości płytek (PRPLP, low-platelet PRP) wykazuje znacznie wyższe stężenie trombocytów oraz leukocytów. Głównym mechanizmem działania PRP jest degranulacja ziarnistości α aktywowanych płytek krwi, co skutkuje uwolnieniem bioaktywnych cząsteczek, w tym kluczowych czynników wzrostu. Wśród uwalnianych mediatorów fundamentalną rolę odgrywają: płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), transformujący czynnik wzrostu beta ($TGF-\beta$), naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) [6, 7]. Cząsteczki te inicjują kaskadę naprawczą poprzez stymulację chemotaksji, proliferacji oraz różnicowania lokalnych komórek progenitorowych. PDGF i $TGF-\beta$ są kluczowe dla syntezy kolagenu i proteoglikanów, co ma istotne znaczenie w regeneracji chrząstki i ścięgien. Z kolei VEGF indukuje intensywną angiogenezę, zapewniając transport tlenu i substancji odżywczych uszkodzonym tkankom, co jest niezbędne w procesie gojenia tkanki kostnej oraz w leczeniu przewlekłych zmian przeciążeniowych. Współczesne badania wskazują również na zaawansowane działanie immunomodulacyjne PRP. Mechanizm ten obejmuje hamowanie szlaku NF- κ B oraz redukcję aktywności cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β i TNF- α . PRP promuje zmianę fenotypu makrofagów z prozapalnego (M1) na regeneracyjny (M2), co ogranicza degradację macierzy pozakomórkowej (ECM) przez metaloproteinazy (MMPs). Dodatkowo, obecność białek osocza, takich jak fibryna, fibronektyna i witronektyna, tworzy tymczasowe biostrukturalne rusztowanie, które wspiera adhezję komórek i służy jako rezerwuuar dla stopniowo uwalnianych czynników wzrostu [4, 5, 7]. W kontekście synergii z komórkami macierzystymi (MSC), PRP działa jako bioaktywna nisza, zwiększając ich przeżywalność i potencjał osteogeny oraz chondrogeny [7, 8].

1.2. Mechanizmy komórkowe i molekularne działania mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC)

Historyczny termin „komórki macierzyste” odnosi się do ich multipotencjalności i klonogenności obserwowanych w warunkach *in vitro*. Nierzadko prowadziło to do błędnego utożsamiania głównej roli tych komórek z bezpośrednią, fizyczną odbudową uszkodzonych tkanek. Z kolei rekomendowana obecnie przez międzynarodowe towarzystwa naukowe nazwa „komórki zrębowe” (stromalne) znacznie trafniej oddaje ich rzeczywisty mechanizm działania *in vivo*, opierający się przede wszystkim na sekrecji czynników parakrynnych oraz silnych właściwościach immunomodulacyjnych. Niemniej jednak, z uwagi na fakt, że określenie „mezenchymalne komórki macierzyste” funkcjonuje jako pojęcie o szerszym ujęciu, w niniejszej pracy zdecydowano się na stosowanie właśnie tej tradycyjnej nomenklatury [9]. Mezenchymalne komórki macierzyste (MSC) stanowią kluczowy filar ortopedii regeneracyjnej dzięki swojej unikalnej zdolności do multipotencjalnego różnicowania w linie komórkowe mezodermy. Komórki te mogą być izolowane z wielu źródeł autologicznych, takich jak szpik kostny (BM-MSCs), tkanka tłuszczowa (AD-MSCs) czy krew pępowinowa. Klasyczny model terapeutyczny zakłada, że MSC po podaniu w miejsce uszkodzenia ulegają bezpośredniemu różnicowaniu w osteoblasty, chondrocyty lub tenocyty, co pozwala na fizyczne uzupełnienie ubytków tkankowych. Jednakże współczesny paradygmat „komórkowej apteki” (ang. *medicinal signaling cells*) sugeruje, że ich głównym mechanizmem działania jest efekt parakrynnny [10, 11, 12]. MSC wydzielają bogaty sekretom, na który składają się cytokiny, chemokiny oraz egzosomy [13]. Istotnym elementem ich aktywności jest immunomodulacja, polegająca na hamowaniu nadmiernej odpowiedzi zapalnej poprzez wpływ na komórki T i B oraz komórki NK [10, 14]. Tak samo jak PRP, MSC wydzielają bioaktywne cząsteczki, takie jak TGF- β , VEGF oraz IGF-1, czym stymulują procesy angiogenezy, aktywują lokalne komórki progenitorowe i promują przebudowę macierzy pozakomórkowej oraz promują przemianę makrofagów z fenotypu prozapalnego M1 na przeciwzapalny fenotyp M2. Zapobiega to dalszej degradacji chrząstki stawowej lub struktury ścięgien [6, 15]. W warunkach klinicznych działanie MSC jest często wzmacniane przez osocze bogatopłytkowe (PRP), które dostarcza niezbędnych czynników wzrostu poprawiających przeżywalność i potencjał osteogeny podanych komórek [5, 8].

2. Wpływ MSC i PRP na leczenie złamań

2.1. MSC w gojeniu złamań

W procesie gojenia złamań istotą działania komórek macierzystych jest stymulacja angiogenezy i przebudowy tkanki kostnej. Ich wpływ na poziomie molekularnym obejmuje zwiększenie gęstości naczyń krwionośnych w obrębie kostniny oraz pobudzenie aktywności osteoblastów. Kluczowe jest tutaj przesunięcie równowagi metabolicznej w kierunku tworzenia kości – wzrost OPG i spadek RANKL. Chociaż obecnie uznany złotym standardem w leczeniu stawów rzekomych jest przeszczep autologiczny polegający na pobraniu komórek najczęściej z talerza kości biodrowej

pacjenta, to nowe badania kliniczne sugerują, że terapia MSC osiąga porównywalne efekty kliniczne lub w niektórych przypadkach nawet przewyższające konwencjonalne metody. W przeglądzie systematycznym z 2024 roku wykazano, że w terapii stawów rzekomych kości długich zastosowanie MSC pochodzenia szpikowego na nośniku fosforanu trójwapniowego pozwoliło na uzyskanie pełnego zrostu kości w ciągu roku u 92,8% pacjentów. Co więcej, w porównaniu z przeszczepem autologicznym stwierdzono szybszy proces gojenia w pierwszych trzech miesiącach, co pozwoliło przełożyć się na szybszą stabilizację złamania i redukcję bólu. Kolejną zaletą terapii MSC w leczeniu złamań jest wysoki profil bezpieczeństwa i ograniczone skutki uboczne. Zastosowanie komórek macierzystych w połączeniu z odpowiednimi rusztowaniami eliminuje konieczność inwazyjnego pobierania tkanki, co pozwala uniknąć przewlekłych dolegliwości bólowych w miejscu pobrania – powikłania typowego związanego z klasycznymi przeszczepami autologicznymi. Wartością dodatkową MSC może być ich zastosowanie w złamaniach przy urazie wielonarządowym. Tego typu obrażenia indukują bowiem ogólnoustrojowy, przewlekły stan zapalny, który negatywnie wpływa na gojenie kości. Działanie komórek macierzystych pozwala na skuteczną immunomodulację poprzez hamowanie wytwarzania cytokin prozapalnych: IL-1 β , TNF- α i IL-23 co usprawnia proces regeneracji kostnej. Należy podkreślić, że kluczowym warunkiem do osiągnięcia tak skutecznych wyników leczenia jest połączenie MSC z odpowiednim biorusztowaniem. Rolę takiej matrycy mogą pełnić materiały m.in. hydroksyapatyt czy fosforan trójwapniowy [16, 17]. Drugim, ważnym parametrem warunkującym skuteczność procedury jest odpowiednia ilość wstrzykniętych komórek progenitorowych. Występuje zależność ilościowa: wyższa liczebność komórek macierzystych zwiększa szansę na uzyskanie prawidłowego zrostu. Analiza danych klinicznych wykazuje, że w leczeniu, które przyniosło sukces terapeutyczny, średnia ilość podanych komórek wynosiła prawie 55 tysięcy, natomiast w przypadkach nieskutecznych wynosiła ok. 19 tysięcy [18]. Istotną kwestią w terapii MSC w leczeniu złamań jest droga aplikacji materiału. Wykazano wyższość podania miejscowego nad podaniem systemowym. Ograniczeniem tej drugiej metody jest występowanie tzw. „pułapki płucnej”. Zjawisko to polega na mechanicznym zatrzymaniu podanego materiału drogą krwi w płucach i braku możliwości przetransportowania do miejsca złamania. Zastosowanie podania miejscowego, gdzie komórki macierzyste są osadzone na nośniku zapobiega odseparowaniu się materiału i pozostaniu w innych narządach [16].

2.2. Badania nad zastosowaniem PRP w leczeniu złamań

Osocze bogatopłytkowe ze względu na potencjał regeneracyjny, który bezpośrednio wynika z zawartości bogatych w czynniki wzrostu ziarnistości α i ziarnistości gęstych obfitych w ADP, ATP i wapń jest obiektem zainteresowań badaczy pod kątem ich zastosowania w terapii leczenia złamań [19]. Wyniki badań przedklinicznych w pełni przemawiają za skutecznością PRP, natomiast dane w wyniku prób klinicznych nie pozwalają jeszcze na sformułowanie ostatecznych wniosków

dotyczących wpływu na stan zdrowia pacjentów. Na modelach zwierzęcych satysfakcjonujące efekty osiągnęto łącząc stabilizację chirurgiczną z iniekcją osocza. Wstępne analizy sugerują, że zastosowanie PRP skraca czas gojenia, lecz istotnie nie wpływa na odsetek wygojeń w złamaniach zamkniętych. W badaniach na ludziach wyniki były niespójne, ze względu na różne typy złamań oraz niejednorodne procedury przygotowania PRP [18, 20]. Pomimo braku twardych dowodów klinicznych na skuteczne działanie PRP w leczeniu złamań, badacze wciąż dostrzegają w niej potencjał i odegranie istotnej roli klinicznej zwłaszcza w leczeniu opóźnień zrostu czy braku zrostu kości [21].

2.3. Synergia PRP i MSC w leczeniu złamań

Współcześnie w ortopedii coraz częściej stosuje się terapie łączone. Synergiczne zastosowanie mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) oraz osocza bogatopłytkowego (PRP) ma na celu zmaksymalizowanie działania osteogennego i angiogenego w obrębie złamania. Ich współpraca na poziomie komórkowym opiera się na ekspresji na powierzchni MSC swoistych receptorów dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF), obficie uwalnianego przez PRP. Połączenie PDGF z receptorem nie tylko stymuluje proliferację MSC, ale również powoduje ich chemotaksję do miejsca złamania [22]. Badania wykazują, że jednoczesne zaaplikowanie obydwu komponentów znacząco zwiększa mineralizację macierzy kostnej oraz syntezę fosfatazy alkalicznej (ALP) i osteokalcyny czyli ważnych markerów kościotworzenia. Ponadto wzajemne oddziaływanie PRP i MSC moduluje stan zapalny co istotnie wpływa na optymalny przebieg procesu regeneracji kości. Jak podkreślano we wcześniejszej części pracy, skuteczność działania MSC wymaga nośnika. W terapii skojarzonej taką funkcję może pełnić PRP. Preparat ten ma zdolność formowania przestrzennej sieci w postaci żelu fibrynowego. Powstała w ten sposób struktura stanowi naturalne biorusztowanie dla wprowadzanych komórek macierzystych, co skutecznie stabilizuje je w szczelinie złamania i zapobiega ich niepożądaną migracji poza docelowe miejsce aplikacji. Pozytywne działanie terapii synergistycznej zostało udowodnione zarówno w badaniach przedklinicznych, jak i klinicznych. Na modelach zwierzęcych zaobserwowano w grupie, u której podano preparat łączony nawet 5-krotnie większą penetrację naczyń krwionośnych w miejscu ubytku kostnego. Co więcej, w grupie badawczej dochodziło do wytworzenia dojrzałej kości blaszkowatej, w porównaniu z grupą kontrolną gdzie występowała kość splotowata. W badaniu u pacjentów poddanych procedurze osteogenezy dystrykcyjnej wykazano że jednoczesne podanie PRP i MSC nie tylko skróciło czas gojenia kości, ale również wyraźnie zmniejszyło liczbę powikłań po zabiegu. Ponadto w przypadkach leczenia stawów rzekomych, skojarzenie obu tych metod przełożyło się na skuteczniejszą redukcję dolegliwości bólowych w odniesieniu do standardowych metod leczenia [5, 7, 8]. Najnowsze metaanalizy stwierdzają że terapia łączona PRP i MSC jest bezpieczna, a liczba powikłań jest wyraźnie niższa niż w przypadku przeszczepu autologicznego [13].

3. Zastosowanie MSCs i PRP w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) staje się powszechnie występującym problemem na świecie. Szacuje się że w 2020 roku dotykała ona 595 milionów osób [23]. Jej objawy to ból, sztywność stawów oraz ograniczenie zakresu ruchu. Jako czynniki ryzyka uznaje się m. in. wiek, nadwagę oraz otyłość. W ich przebiegu stawy są przeciążone co skutkuje mikrouszkodzeniami będącymi punktem zapalnym wystąpienia choroby. Nadwaga oraz otyłość związane są także z utrzymywaniem się przewlekłego stanu zapalnego w organizmie który może prowadzić do wystąpienia choroby zwyrodnieniowej stawów [24]. Podobnie jak mikrouszkodzenia, urazy także stanowią punkt zapalny do wystąpienia ChZS. W patogenezie ChZS wyróżnia się także szereg innych czynników, takich jak styl życia ubogi w aktywność fizyczną, czynniki genetyczne oraz zaburzenia mikrobioty jelitowej.

3.1. MSC w leczeniu ChZS

Metaanaliza 11 randomizowanych badań klinicznych wykazuje, że terapia z użyciem zastrzyków dostawowych zawierających MSCs może zmniejszać dolegliwości bólowe u pacjentów według skali Visual Analogue Scale (VAS) w porównaniu do prób kontrolnych [25]. Autorzy wskazują, że efekt zależy jednak od czasu, zmniejszenie dolegliwości bólowych w porównaniu do prób kontrolnych rośnie, będąc najwyraźniejszym po 24 miesiącach od zastrzyku. Terapia MSCs pomagała także zwiększyć zakres ruchu aktywność pacjentów. Zakłada się, że efekty te wynikają z działania parakrynnego MSCs modulującego mikrośrodowisko stawu. Promuje ono wyciszenie stanu zapalnego w stawie, ochronę chondrocytów oraz potencjalnie stymuluje endogenne odtwarzanie chrząstki [26].

Pomimo obiecujących wniosków badacze zaznaczają jednak, że badanie tego tematu jest utrudnione ze względu na niejednorodność w sposobie pobrania, przygotowania oraz podania preparatów MSCs. Trudnością jest także niejednorodność grup, na których badania brane pod uwagę w metaanalizie były przeprowadzone.

3.2. PRP w leczeniu ChZS

Osocze bogatopłytkowe jest kolejną propozycją leczenia ChZS. PRP ma potencjał modulowania mikrośrodowiska stawu, wycisza stan zapalny oraz stymuluje anabolizm w tkance. Dzięki temu PRP może łagodzić postęp degeneracji powierzchni stawowej w przebiegu ChZS. Stosowanie zastrzyków z preparatem PRP istotnie klinicznie obniża dolegliwości bólowe u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego oraz zwiększa zakres ruchu w porównaniu do grup kontrolnych [27]. W przytoczonej powyżej metaanalizie wykazano także, że stężenie płytek w preparacie wpływa na skuteczność terapii. „High-plated PRP” charakteryzuje się silniejszym zmniejszeniem dolegliwości bólowych i poprawy funkcjonalnej w porównaniu do „low-plated PRP”. Podobne wnioski płyną także z przeglądu systematycznego [28] gdzie wykazano pozytywny wpływ większego stężenia płytek w preparacie na lepsze efekty kliniczne stosowania zastrzyków do stawu kolanowego z preparatem

PRP. W przypadku ChZS kolanowego terapia z wykorzystaniem PRP charakteryzuje się lepszymi efektami długoterminowymi znoszenia bólu oraz zwiększenia zakresu ruchu w porównaniu do klasycznego leczenia kwasem hialuronowym czy glikokortykosteroidami [29]. Metaanaliza [30] wykazała, że dostawowe podanie preparatu PRP efektywnie zmniejsza dolegliwości bólowe także u pacjentów z ChZS skroniowo-żuchwowego oraz stawu skokowego. Ponadto osocze bogatopłytkowe ubogie w leukocyty (leukocyte poor-PRP) jest bardziej efektywne w znoszeniu dolegliwości bólowych od bogatego w leukocyty (leukocyte rich-PRP). Co ciekawe, terapia iniekcjami dostawowymi PRP nie przynosi istotnego zmniejszenia dolegliwości bólowych w przypadku choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego.

3.3. Synergia MSC i PRP w leczeniu ChZS

Badanie działania terapii łączonej ADSCs i PRP w postaci powtarzanych zastrzyków dostawowych [31] wykazało, że łagodzi ona stan zapalny, wspiera naprawę tkanek oraz hamuje proliferację limfocytów T oraz wydzielanie TNF- α w modelu zwierzęcym. Z kolei metaanaliza sześciu badań klinicznych [32] wskazuje, że terapia łączona iniekcjami MSCs i PRP łagodzi ból oraz poprawia funkcjonalność stawu kolanowego po 6 i 12 miesiącach w większym stopniu niż terapia PRP osobno. Autorzy wskazują, że temat ten wymaga jednak dalszych szeroko zakrojonych wielośrodkowych randomizowanych badań.

4. Zerwane więzadło krzyżowe przednie (ACL) – czy ortobiologia może pomóc?

ACL to kluczowa struktura zapewniająca statyczną oraz dynamiczną stabilność stawu kolanowego. W przypadku jego całkowitego zerwania u młodych, aktywnych fizycznie osób preferowaną metodą leczenia jest rekonstrukcja artroskopowa [33].

4.1. Czy PRP lub MSC mogą zastąpić operację?

Odpowiedź na to pytanie znajdujemy w pracy z 2022 roku [34]. W badaniu dokonano porównania zakresu ruchu oraz nasilenia dolegliwości bólowych u pacjentów z zerwaniem ACL, poddanych leczeniu operacyjnemu oraz terapii z wykorzystaniem iniekcji PRP. W obu analizowanych grupach po 14 miesiącach obserwacji stwierdzono istotne zmniejszenie natężenia bólu oraz poprawę zakresu ruchu. Niemniej jednak, w grupie pacjentów poddanych rekonstrukcji ACL uzyskane wyniki były istotnie statystycznie lepsze w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo z zastosowaniem PRP.

W literaturze opisano także przypadek, w którym u 55-letniego pacjenta z zerwanym ACL zastosowano MSC ze sznura pępowinowego (HUC-MSC) [35]. Po 12 tygodniach fizjoterapii pacjentowi podano trzy iniekcje po 50 milionów HUC-MSC w miesięcznych odstępach. Dodatkowo pacjent kontynuował fizjoterapię w domu. Po roku od podania ostatniej dawki HUC-MSC przeprowadzono badanie rezonansu magnetycznego, które uwidoczniło w 80% zrośnięcie więzadła.

Opis tego przypadku daje nadzieję na przyszłe wykorzystanie MSC w leczeniu zerwanego ACL, natomiast metoda ta wymaga dalszych badań i dostarczenia wysokiej jakości dowodów naukowych.

4.2. PRP i MSC jako wsparcie leczenia operacyjnego

Potencjał regeneracyjny PRP postanowiono zbadać w kontekście wsparcia leczenia operacyjnego. Metaanalizy [36, 37] wykazały, że PRP może jedynie krótkoterminowo zmniejszać ból i stabilność stawu kolanowego. Istnieją także dowody że okołoperacyjne stosowanie PRP wspiera proces ligamentyzacji oraz waskularyzacji graftu wszczepionego w trakcie rekonstrukcji, natomiast nie ma wpływu na późniejsze fazy gojenia [38].

Podobnie jak PRP, MSC również może wspierać proces ligamentyzacji graftu, wpływając na zwiększenie jego wytrzymałości mechanicznej, co wykazały badania na modelach zwierzęcych [39].

Wnioski

Terapie oparte na osoczu bogatopłytkowym i mezenchymalnych komórkach macierzystych stanowią ogromny potencjał we współczesnej ortopedii, oferując alternatywne możliwości leczenia. W przypadku stawów rzekomych MSC podane na nośniku stanowi bezpieczną i efektywną metodę terapii w porównaniu do przeszczepu autologicznego, skracając czas gojenia i redukując odsetek powikłań. Zastosowanie MSC i PRP u chorych z ChZS powoduje łagodzenie bólu i poprawę zakresu ruchu w stawie. W leczeniu zerwanego więzadła krzyżowego przedniego (ACL) nie udowodniono natomiast wyższości terapii MSC i PRP nad standardową metodą leczenia, jaką jest operacja rekonstrukcji. Zastosowanie tych metod leczenia wymaga dalszych badań. Autorzy wskazują na potrzebę dostarczenia wysokiej jakości badań na dużych populacjach. Pozwoli to na zaprojektowanie bezpiecznej, skutecznej i ustandaryzowanej metody terapeutycznej.

The use of mesenchymal stem cells (MSC) and platelet-rich plasma (PRP) in modern orthopedics

Abstract

Modern medicine is increasingly turning to conservative treatment methods. The use of mesenchymal stem cells (MSC) and platelet-rich plasma (PRP) in orthopedics is becoming a common subject of research. This paper analyzes the latest reports in the literature regarding the mechanisms and effectiveness of MSC and PRP therapies. Mesenchymal (stromal) stem cells act through the local secretion of growth factors (VEGF, IGF-1) as well as through immunomodulatory effects. Platelet-rich plasma is also a source of growth factors that stimulate the

regeneration of soft tissues and bone. Therapies using MSC and PRP may support the treatment of fracture complications such as nonunions (pseudoarthrosis). Their impact on reducing pain and increasing range of motion in patients with osteoarthritis has also been described. However, in the case of anterior cruciate ligament (ACL) rupture, no superiority of MSC and PRP therapies over the standard treatment method - reconstructive surgery has been demonstrated. Despite promising reports, further large-scale studies on extensive populations are recommended to determine the effectiveness, safety, and optimal therapeutic protocols.

Purpose of the study: Presentation of the latest literature on the use of regenerative medicine in supporting orthopedic treatment.

Keywords: regenerative medicine; stem cells; platelet-rich plasma; treatment of orthopedic injuries; osteoarthritis.

Bibliografia

1. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7794. doi: 10.3390/ijms21207794. PMID: 33096812; PMCID: PMC7589810. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7589810/>.
2. Das S, Thakur A, Datta A, Sahoo A, Bandyopadhyay S, Sah AK. Advances in Regenerative Medicine for Orthopedic Injuries: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2025 Feb 28;17(2):e79860. doi: 10.7759/cureus.79860. PMID: 40166527; PMCID: PMC11956119. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11956119/>.
3. Randelli P, Randelli F, Ragone V, Menon A, D'Ambrosi R, Cucchi D, Cabitza P, Banfi G. Regenerative medicine in rotator cuff injuries. *Biomed Res Int.* 2014;2014:129515. doi: 10.1155/2014/129515. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25184132; PMCID: PMC4145545. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4145545/>.
4. Wu WS, Chen LR, Chen KH. Platelet-Rich Plasma (PRP): Molecular Mechanisms, Actions and Clinical Applications in Human Body. *Int J Mol Sci.* 2025 Nov 6;26(21):10804. doi: 10.3390/ijms262110804. PMID: 41226837; PMCID: PMC12608683. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12608683/>.
5. Rathod AP, Rathod Y, Baitule R, Pundkar G, Saodekar H. Platelet rich plasma applications in orthopedics: A review of recent advances. *World J Orthop.* 2025 Dec 18;16(12):110377. doi: 10.5312/wjo.v16.i12.110377. PMID: 41480499; PMCID: PMC12754507. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12754507/>.

6. Zhou H, Huang Q, Chen Y, Wang J, Jiang H. Biological Mechanisms and Clinical Challenges of Platelet-Rich Plasma in Chronic Musculoskeletal Pain: From Standardized Preparation to Multi-Omics-Guided Precision Therapy. *J Pain Res.* 2025 Nov 7;18:5931-5939. doi: 10.2147/JPR.S546655. PMID: 41229897; PMCID: PMC12604588. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12604588/>.
7. Bacevich BM, Smith RDJ, Reihl AM, Mazzocca AD, Hutchinson ID. Advances with Platelet-Rich Plasma for Bone Healing. *Biologics.* 2024 Jan 25;18:29-59. doi: 10.2147/BTT.S290341. PMID: 38299120; PMCID: PMC10827634. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10827634/>.
8. Liebig BE, Kisiday JD, Bahney CS, Ehrhart NP, Goodrich LR. The platelet-rich plasma and mesenchymal stem cell milieu: A review of therapeutic effects on bone healing. *J Orthop Res.* 2020 Dec;38(12):2539-2550. doi: 10.1002/jor.24786. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32589800; PMCID: PMC8354210. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8354210/>.
9. Long Q. From "stem" to "stromal": Reframing the nomenclature of mesenchymal stromal cell therapy. *Cell Transplant.* 2025 Jan-Dec;34:9636897251385288. doi: 10.1177/09636897251385288. Epub 2025 Oct 22. PMID: 41122903; PMCID: PMC12553919. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12553919/>.
10. Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells.* 2019 Aug 13;8(8):886. doi: 10.3390/cells8080886. PMID: 31412678; PMCID: PMC6721852. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6721852/>.
11. Berebichez-Fridman R, Gómez-García R, Granados-Montiel J, Berebichez-Fastlicht E, Olivios-Meza A, Granados J, Velasquillo C, Ibarra C. The Holy Grail of Orthopedic Surgery: Mesenchymal Stem Cells-Their Current Uses and Potential Applications. *Stem Cells Int.* 2017;2017:2638305. doi: 10.1155/2017/2638305. Epub 2017 Jun 18. PMID: 28698718; PMCID: PMC5494105. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5494105/>.
12. Hocking AM, Gibran NS. Mesenchymal stem cells: paracrine signaling and differentiation during cutaneous wound repair. *Exp Cell Res.* 2010 Aug 15;316(14):2213-9. doi: 10.1016/j.yexcr.2010.05.009. Epub 2010 May 13. PMID: 20471978; PMCID: PMC2902653. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2902653/>.
13. Cui C, Lin F, Xia L, Zhang X. Mesenchymal stem cells therapy for the treatment of non-union fractures: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025 Mar 12;26(1):245. doi: 10.1186/s12891-025-08365-w. PMID: 40069694; PMCID: PMC11900535. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11900535/>.
14. Qin Y, Guan J, Zhang C. Mesenchymal stem cells: mechanisms and role in bone regeneration. *Postgrad Med J.* 2014 Nov;90(1069):643-7. doi: 10.1136/postgradmedj-2013-132387. PMID: 25335795; PMCID: PMC4215372. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4215372/>.

15. Jiang L, Lu J, Chen Y, Lyu K, Long L, Wang X, Liu T, Li S. Mesenchymal stem cells: An efficient cell therapy for tendon repair (Review). *Int J Mol Med*. 2023 Aug;52(2):70. doi: 10.3892/ijmm.2023.5273. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37387410; PMCID: PMC10373123. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10373123/>.
16. Saiz AM, Rahmati M, Johnson SD, Bhat AS, Baldini TD, Øvrebø Ø, Nogueira LP, Khassawna TE, Stötzel S, Fierro FA, Lee MA, Leach JK, Haugen HJ. Systemic versus local delivery of mesenchymal stem cells to improve the early stages of fracture healing in a polytrauma model. *J Biol Eng*. 2025 Sep 30;19(1):82. doi: 10.1186/s13036-025-00554-4. PMID: 41029699; PMCID: PMC12487495. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12487495/>.
17. Theodosaki AM, Tzemi M, Galanis N, Bakopoulou A, Kotsiomi E, Aggelidou E, Kritis A. Bone Regeneration with Mesenchymal Stem Cells in Scaffolds: Systematic Review of Human Clinical Trials. *Stem Cell Rev Rep*. 2024 May;20(4):938-966. doi: 10.1007/s12015-024-10696-5. Epub 2024 Feb 26. PMID: 38407793; PMCID: PMC11087324. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11087324/>.
18. Kiwan E, Ghanem W, Ezzeddine H, Saber A, Najjar J, Saadeh J, Saad R, Assaf F, Badra M, Moucharafieh R. Revolutionizing Nonunion Treatment: The Expanding Role of Local Biological Therapies. *Orthop Rev (Pavia)*. 2025 Jun 28;17:141405. doi: 10.52965/001c.141405. PMID: 40589721; PMCID: PMC12208726. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12208726/>.
19. Ghanem W, Ezzeddine H, Saad R, Kiwan E, Dahdouh R, Fakih O, Sakhat G, Alam E, Najjar J, Assaf F, Chahine M, Dib N, Kortbawi R, Badra M, Moucharafieh R. State of the Nonunion: A review of the latest literature. *Orthop Rev (Pavia)*. 2025 Feb 8;17:129085. doi: 10.52965/001c.129085. PMID: 39925644; PMCID: PMC11807701. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11807701/>.
20. Zhang Y, Xing F, Luo R and Duan X (2021) Platelet-Rich Plasma for Bone Fracture Treatment: A Systematic Review of Current Evidence in Preclinical and Clinical Studies. *Front. Med*. 8:676033. doi: 10.3389/fmed.2021.676033.
21. Jamal MS, Hurley ET, Asad H, Asad A, Taneja T. The role of Platelet Rich Plasma and other orthobiologics in bone healing and fracture management: A systematic review. *J Clin Orthop Trauma*. 2022 Jan 4;25:101759. doi: 10.1016/j.jcot.2021.101759. PMID: 35036312; PMCID: PMC8749440. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8749440/>.
22. Tan HB, Giannoudis PV, Boxall SA, McGonagle D, Jones E. The systemic influence of platelet-derived growth factors on bone marrow mesenchymal stem cells in fracture patients. *BMC Med*. 2015 Jan 13;13:6. doi: 10.1186/s12916-014-0202-6. PMID: 25583409; PMCID: PMC4293103. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4293103/>.

23. Kloppenburg M, Namane M, Cicuttini F Osteoarthritis *The Lancet*, 405, 71-85
24. Knights AJ, Redding SJ, Maerz T. Inflammation in osteoarthritis: the latest progress and ongoing challenges. *Curr Opin Rheumatol*. 2023 Mar 1;35(2):128-134. doi: 10.1097/BOR.0000000000000923. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36695054; PMCID: PMC10821795.
25. Wang J, Xue H, Shi M and Chen R (2026) Mesenchymal stem cell-based therapy for osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes and functional recovery. *Front. Cell Dev. Biol.* 13:1746471. doi: 10.3389/fcell.2025.1746471
26. Sampson S, Botto-van Bemden A, Aufiero D. Stem cell therapies for treatment of cartilage and bone disorders: osteoarthritis, avascular necrosis, and non-union fractures. *PM R*. 2015 Apr;7(4 Suppl):S26-S32. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.01.023. PMID: 25864657.
27. Bensa A, Previtali D, Sangiorgio A, Boffa A, Salerno M, Filardo G. PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: The Improvement Is Clinically Significant and Influenced by Platelet Concentration: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Sports Medicine*. 2025;53(3):745-754. doi:10.1177/03635465241246524.
28. William A. Berrigan, Zach Bailowitz, Anna Park, Aakash Reddy, Ryan Liu, Drew Lansdown, A Greater Platelet Dose May Yield Better Clinical Outcomes for Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review, *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, Volume 41, Issue 3, 2025, Pages 809-817.e2, ISSN 0749-8063, <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2024.03.018>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749806324002068>).
29. Bensa A, Sangiorgio A, Boffa A, Salerno M, Moraca G, Filardo G. Corticosteroid injections for knee osteoarthritis offer clinical benefits similar to hyaluronic acid and lower than platelet-rich plasma: a systematic review and meta-analysis. *EFORT Open Rev*. 2024 Sep 2;9(9):883-895. doi: 10.1530/EOR-23-0198. PMID: 39222336; PMCID: PMC11457815.
30. Xiong Y, Gong C, Peng X, Liu X, Su X, Tao X, Li Y, Wen Y, Li W. Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 27;10:1204144. doi: 10.3389/fmed.2023.1204144. PMID: 37441691; PMCID: PMC10333515.
31. He W, Zhao J, Liu J, Wang F, Xu Z. Adipose-derived mesenchymal stem cells combined with platelet-rich plasma are superior options for the treatment of osteoarthritis. *J Orthop Surg Res*. 2025 Jan 2;20(1):2. doi: 10.1186/s13018-024-05396-2. PMID: 39748384; PMCID: PMC11697913.

32. Zhao J, Liang G, Han Y, Yang W, Xu N, Luo M, Pan J, Liu J, Zeng LF. Combination of mesenchymal stem cells (MSCs) and platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2022 Nov 16;12(11):e061008. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061008. PMID: 36385022; PMCID: PMC9670925.
33. Papaleontiou A, Poupard A M, Mahajan U D, et al. (March 20, 2024) Conservative vs Surgical Treatment of Anterior Cruciate Ligament Rupture: A Systematic Review. *Cureus* 16(3): e56532. doi:10.7759/cureus.56532.
34. Platelet-rich plasma therapy or arthroscopic surgery on repair of anterior cruciate ligament rupture. (2022). *European Journal of Translational Myology*, 32(3). <https://doi.org/10.4081/ejtm.2022.10538>.
35. Javvaji A, Kashyap A, Carroll KM, Merritt W, Albert V, et al. (2024) Effect of Stem Cell Injections in an Acute Anterior Cruciate Ligament Injury. *Ann Case Report* 09: 1612. <https://doi.org/10.29011/2574-7754.101612>.
36. Li, G., Deng, P., Xiang, S. *et al.* The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes within two years after anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 20, 1019 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13018-025-06308-8>.
37. Zhang Y, Xiao Z, Fan Z, Zhang Y, Xu J and Wang K (2025) The impact of platelet-rich plasma injection on anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 13:1625271. doi: 10.3389/fbioe.2025.1625271.
38. Gill SS, Cenci G, Falcinelli S, Marzano F, Carriero B, Filippi N, Pace V. Platelet rich plasma and anterior cruciate ligament repair: A new frontier, or a short term adjunct. *World J Orthop* 2025; 16(1): 100693 [PMID: 39850039 DOI: 10.5312/wjo.v16.i1.100693].
39. Wang H-D, Li Z, Hu X, Ao Y. Efficacy of Stem Cell Therapy for Tendon Graft Ligamentization After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2022;10(6). doi:10.1177/23259671221098363.